

BÖLÜM 24

TAKAYASU ARTERİTİ

Sadettin USLU¹

GİRİŞ

Takayasu arteritini (TA) ilk olarak 1908'de nabızsızlıkla seyreden bir retinal vaskülit vakası olarak Japon oftalmolog Mikito Takayasu tarafından tanımlanmıştır (1). TA, kronik granüloamatöz büyük damar vaskülitidir (DHA), ağırlıklı olarak yaşamın ikinci veya üçüncü dekatlarında kadınlarda ortaya çıkar. En sık aort, subklavyen ve karotis gibi büyük arterler tutulur (2). Klinik tablo, tutulan arterlere ve inflamasyonun şiddetine göre değişir. TA genellikle başlangıçta konstitüsyonel semptomlar (ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı) ve ekstremitte ağrısı (kladi-kasyo) kliniği ile sinsi bir seyir izler, ancak akut görme kaybı veya felç gibi atipik ve/veya katastrofik durumlar da oluşabilir (3). Ne yazık ki birçok hasta, spesifik tanısal laboratuvar testleri, biyobelirteçler veya otoantikörler olmadığından tanıda önemli gecikme yaşar (4). Bu bölümde TA'nin klinik bulguları, tanısı ve tedavisi tartışılacaktır.

Epidemiyoloji

TA, genellikle genç kadınlarda ve 40 yaşın altında daha sık görülür, ancak daha yaşlı hastalarda da görülebilir. TA, Uzak Doğu ve Asya ülkelerinde daha sık görülürken, kuzey Avrupa ve Amerika ülkelerinde nadirdir (5). Birleşik Krallık'ta gerçekleştirilen popülasyona dayalı bir çalışmada TA'nin genel yıllık insidansı $0,8/10^6$, ortalama prevalansı ise $4,7/10^6$ saptanmıştır (6). Türkiye'de erişkin popülasyonda Behçet hastalığından sonra en sık görülen ikinci sistemik vaskülit olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de Ege bölgesinde yapılan çalışmada yıllık prevalans toplam popülasyonda $12,8/10^6$, kadınlarda ise $23,5/10^6$ olarak saptanmıştır. 40 yaş üstü popülasyonda prevalans $8,8/10^6$ üzerindedir. Ayrıca, ortalama yıllık TA insidansı $1,11/10^6$ olarak tahmin edilmiştir (7).

Etiyoloji ve Patogenez

Genetik çalışmalarda insan lökosit antijeni (HLA) B52'nin TA yatkınlık açısından önemli rolü olduğu gösterilmiştir. İnterlökin (IL)-6, IL-12 ve FCGR2A/3A pro-

¹ Ömer Halisdemir Üniversitesi Bor Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği, e mail: drsadettinuslu@gmail.com

moter bölgelerine ait tek nükleotid polimorfizm birlikteliği de gösterilmiştir (8,9).

TA'nın vasküler inflamasyonu vasa vasorumda başlar, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve sitokinlerin üretimi (tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interferon (IFN)- γ , IL-12 ve IL-18) granülom oluşumuna yol açar (10). IL-6 ve IL-23 sitokinleri ile indüklenen Th17 hücreleri de vasküler lezyonlara katkıda bulunur (11). Son çalışmalarda, TA hastalarında aort adventisiasında artan B hücre kümeleri de gösterilmiştir, bu da B hücre süpresyon tedavisinin tedavide değeri olabileceğini düşündürmektedir (12). IL-6, esas olarak aktive monositler, makrofajlar ve T hücreleri tarafından sentezlenen proinflamatuvar bir sitokindir ve Th17 yolunda önemli bir role sahiptir. Aktif TA hastalarında, hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak serum IL-6 seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (13). Antiendotelial hücre antikorlarının ve rapamisin (mTOR) yolunun TA'de vasküler inflamasyona katkıda bulunabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. TA hastalarından alınan endotel hücrelerinde hem mTORC1 hem de mTORC2'nin aktivasyonu da gösterilmiştir (14).

Klinik Bulgular

Genellikle TA klinik seyri 3 farklı aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşamada, spesifik olmayan konstitüsyonel semptomlar vardır. Bu aşamada TA, nedeni bilinmeyen ateş olarak da ortaya çıkabilir. İkinci aşamada, büyük arterlerde inflamasyon başlar ve boyun (karotidini), torakal ve dorsal bölgede ağrıya neden olur. Üçüncü aşama olarak değerlendirilen geç fazda, nabızların azalması veya kaybı, üfürüm ve ekstremiteler arası arteriyel kan basıncı farkı gelişmektedir. TA, 2 faz olarak da bölünebilir. Akut faz, sistemik vasküler inflamasyonu temsil ederken, haftalar veya yıllar sonra ortaya çıkan tıkayıcı faz, iskemik semptomlarla karakterizedir (15,16). TA'de şiddetli hipertansiyon, aortun atipik koarktasyonu, vasküler uyum kaybı, aortit nedeniyle aort kapak yetersizliği veya renal arter stenozundan kaynaklanabilir. İnme, geçici iskemik atak ve ani körlük serebral arterlerin trombozuna bağlı gelişebilir (17).

TA'nin en yaygın olarak kullanılan sınıflandırması, 1994 yılında Uluslararası TA Konferansı'nda bildirilen geleneksel anjiyografik bulgulara dayanmaktadır (18). Konvansiyonel anjiyografi bulgularına göre 6 tipi vardır (Tablo 1).

Tablo 1. Takayasu arteriti anjiyografik sınıflandırma

Tip I	Arkus aorta dalları
Tip IIa	Asendan aorta, arkus aorta ve arkus aorta dalları
Tip IIb	Asendan ve desendan torasik aorta, arkus aorta ve arkus aorta dalları
Tip III	Torasik desendan aorta, abdominal aorta ve/veya renal arterler
Tip IV	Abdominal aorta ve/veya renal arterler
Tip V	Tip IIb ve Tip IV toplamı (yaygın aorta tutulumu)

Hastaların %10-20'si asemptomatik olabilir ve bu hastalarda tesadüfen nabız za-yıflığı, tansiyonda farklılık saptanır (19). Aort ve ana dallarının tutulumu TA tanı-mının bir parçası olmasına rağmen, bu tutulumun tüm hastalarda homojen olma-dığı unutulmamalıdır. Aksine, farklı tutulum türleri vardır ve ilk klinik bulgular, damar tutulumunun yeri ve kapsamına bağlı olarak farklı olabilir (20). Tutulum yerlerine göre semptomlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Takayasu arteriti tutulum yerlerine göre semptomlar

Tutulum yeri	Semptomlar
Supra-aortik	Görme kaybı, işitme kaybı, inme, baş dönmesi, vertigo ve dengesizlik
Arkus ve dalları	Üst ekstremitel kladikasyonu
Koroner arterler	Miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği
Asendan aorta	Aort kökü dilatasyonu ve aort yetersizliği
Abdominal aorta	Mezenterik iskemik ve renal hipertansiyon
Distal abdominal aorta	Alt ekstremitel kladikasyonu
Pulmoner arter	Pulmoner hipertansiyon, hemoptizi

TA hastaların üçte birinde kardiyak tutulum görülebilir ve bu hastalarda en sık kalp kapak anormallikleri bildirilmiştir. Pulmoner arter tutulumu otopsi seri-lerine göre %20-56 oranındadır. Pulmoner hipertansiyon varlığı (%0-42) artmış mortalite ile ilişkilidir (21). Göz tutulumu olarak daha çok hipertansif değişiklik-ler gözlenirken, nadiren iskemik bulgular da izlenebilir (22). Eritema nodozum, TA'de en sık görülen deri lezyonu olarak bildirilmektedir (23). Ancak nadir ola-rak pyoderma gangrenosum, livedo retikularis, purpura ve reynaud fenomeni de bildirilmiştir (24). Eroziv ve ilerleyici olmayan atralji veya artrit şeklinde eklem tutulumu hastaların yarısında görülebilir (25).

Fizik muayenede, arteriyel nabızların palpasyonu, tüm ekstremitelerde kan basıncı ölçümü, üfürüm açısından kalp, boyun ve abdominal bölge değerlendirmesi önemlidir. Ancak, fizik muayene bulguları ile anjiyografik saptanan lezyonların %30'na yakını atlanabilmektedir. Fizik muayene ve görüntüleme bulgularının eş zamanlı değerlendirilmesi daha spesifiktir (26).

Laboratuvar Bulguları

Aktif vasküler tutulumu gösteren ya da tanıda duyarlı herhangi bir belirteç yoktur. Akut faz yüksekliği izlemde kullanılır. İzlemde kullanılan parametrelerin (eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP)) aktif hastalık ayırımında duyarlılık ve özgünlüğü düşüktür (19).

Görüntüleme

TA tanı ve takibinde birden fazla görüntüleme yöntemi kullanılabilir (27). Tüm görüntüleme yöntemleri birbirlerini tamamlar ve çoğunda tipik TA'ne ait özellikler görmeyi bekleriz (Tablo 3).

Tablo 3. Takayasu arteritinin tüm görüntüleme yöntemlerindeki tutulum özellikleri	
a) Diffüz-simetrik	d) Lümeninde diffüz daralma ya da tam tıkanma
b) Aortanın primer dallarının ostiumu ya da proksimal kısmı	e) Dilatasyon ya da anevrizma
c) Lümen etrafı homojen konsantrik genişleme ve distale doğru sonlanması	f) Vasküler tromboz

Konvansiyonel Anjiyografi

TA geç evresinde görülen stenoz, anevrizma ve oklüzyon gibi değişiklikleri saptamaktadır. Vasküler kan basıncı ölçümü ve girişim (balon, stent ve anjiyoplasti) yapılacaksa tercih edilir. Ancak, erken fazdaki duvar kalınlaşmasını göstermez. İnvaziv bir girişim olduğu için trombo-emboli, anevrizma, hematoma ve kanama komplikasyonları gelişebilir. Kontrast madde kullanımı nedeni ile alerjik reaksiyon ve renal hasar açısından dikkat edilmelidir. Tanı ve takip açısından radyasyon oranının yüksek olması sebebiyle uygun değildir (28).

Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA)

Vasküler duvar ve lümen patolojisini iyi gösterdiği için erken dönemde hastalığın tanısına olanak sağlar (duyarlılık:%95, özgünlük:%100). İyotlu kontrast sayesinde erken ve geç faz görüntüleri elde edilebilir. Geç kontrast tutulumundaki damar

duvar kalınlığı ve çift halka görünümü aktif hastalık için belirteç olabilir (29). Vasküler duvarındaki çepeçevre kalsifikasyon paterni aterosklerozdan ayrımında önemlidir. Kontrast madde nedeni ile alerjik reaksiyon ve renal hasar açısından dikkatli olunmalıdır. BTA'nın önemli bir avantajı MRA'ya göre çekim süresi daha kısadır. Radyasyon ve kontrast madde mazuryeti nedeni ile uzun dönem takipte kullanımını kısıtlamaktadır (30).

Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

Konvansiyonel anjiyografiye ile karşılaştırıldığında duyarlılık (%100) ve özgünlük (%100) oranları oldukça yüksektir. Damar duvar ödemi (T2 kesit) ve geç kontrast tutulumu (T1 kesit) damar duvarı aktif inflamasyon bulgularıdır. Klostrofobik hastalar ve pacemaker kullananlar için uygun bir görüntüleme yöntemi değildir (31). Damar duvarı ve lüminal değişiklikleri birarada değerlendirmesi, invaziv olmaması ve radyasyon maruziyet riski taşıması nedeniyle 2018'de Avrupa Romatoloji Cemiyeti tarafından tanıda ilk seçenek olarak önerilmiştir (28).

Doppler Ultrasonografi

Göğüs ve karın içi arteriyel yapıların değerlendirilmesindeki yeri kısıtlıdır. Karotis lezyonları için duyarlılığı (%90) ve özgünlüğü (%91) yüksektir. Pratik ve hızlı bir yöntem olduğu için tedaviye yanıtta kullanılabilir (32).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

TA tanısında duyarlılığı (%87) ve özgünlüğü (%73) yüksek bulunmuştur. Vasküler hasar oluşmadan erken inflamasyon fazını göstermesi açısından kritik öneme sahiptir. Tüm vasküler yapıları bir seferde görüntülemesi en önemli avantajıdır. Renal yetmezlik olanlarda güvenlidir (33). 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) tutulumunun değerlendirilmesinde standart tutulum değeri (SUVmax) 2,1 sınır alındığında aktif-inaktif hastalık ayrımında duyarlılığı (%86) ve özgünlüğü (%90) bildirilmiştir (34). Klinik remisyonda FDG tutulumu subklinik vaskülit, remodelling ve ateroskleroz gibi nedenlere bağlı gelişebilir. Nüks ve remisyon izleminde rolü net değildir (35).

Tanı

Evrensel bir tanı kriteri yoktur. 1990 American College of Rheumatology (ACR) Takayasu Arteriti sınıflama kriterlerine göre tanı için en az 3 kriter yeterlidir (36). Sistemik inflamasyonun açıklanamadığı durumda TA yönünde araştırma gerektiren 'kırmızı bayrak' bulguları tanımlanmıştır (Tablo 4) (4).

Tablo 4. ACR 1990 sınıflama kriterleri ve TA için uyarıcı 'kırmızı bayrak' bulguları	
ACR sınıflama kriterleri	Kırmızı bayrak bulguları
Hastalık başlangıç yaşı<40	Karotidini
Her iki kol arasındaki sistolik kan basıncı farkı> 10mmHg	Hipertansiyon ve anjina pektoris
Ekstremitelerde kladikasyo	Vertigo ve senkop
Subklavyen veya abdominal aortada üfürüm	Ekstremitte kladikasyosu
Tek veya iki taraflı brakial arter nabzında azalma	Nabız zayıflaması/kaybı
Aort veya dallarında fibromusküler displazi ve ateroskleroz gibi diğer durumlara bağlı olmayan anjiyografik daralma veya oklüzyon	Üst ekstremiteler arasında sistolik kan basıncı farkı>10mmHg

Ayrırcı tanı

TA hastalık sürecinde de ateroskleroz hızı arttığı için bu iki durumu ayırt edebilmek güçtür. Yol gösterici bazı ipuçları vardır. Aterosklerozdaki lezyonlar arterlerin proksimal ve bifürkasyon noktalarında gözlenir. TA'de daha çok ostiumlardadır. Ancak, aorttan uzaklaştıkça lezyon olasılığı azalmaktadır. TA'de vasküler duvar kalınlığı diffüz homojen olup, aterosklerozda plaklar ve non-homojen duvar kalınlılığı olur (30,37). TA sık olarak aort ve aorttan çıkan dalları tutarken, ateroskleroz abdominal aorta, karotis, renal, iliyak ve femoral arterlerde izlenir. TA'deki aterosklerotik plaklar hastalığın tutulduğu bölgelerde görülür. PET'de aterosklerozda aktivite tutulumu noktasal ve non-homojendir, TA'de vasküler duvar boyunca devamlılık gösteren bir tutulum izlenir (38).

Hipertansiyon, inme, miyokard infarktüsü ve renal arter darlığı ile başvuran genç hastalarda fibromusküler displazi (FMD) olasılığı akla gelmelidir. FMD inflamatuvar ve aterosklerotik bir hastalık değildir ve etyolojisi hala belirsizdir. Genelde 15-50 yaş arası kadınlarda görülür. En sık renal arterin distalini etkiler. Vasküler media tabakasının tutulumu en sık görülen tipidir. Anevrizma oluştuğunda görüntülemeye 'tespih taneleri' klasik görünümüne neden olur. Aterosklerotik renal arter stenozuna göre nadiren oklüzyona neden olur. Tedavi endikasyona göre anjiyoplasti ya da cerrahi revaskülarizasyondur (39).

DHA ile TA'nin primeri aynı olup klinik spektrumları farklıdır. Benzer vasküler alanların tutulduğunu gösteren çalışmalar vardır. Aralarında belirgin farklılıklar vardır. DHA akut gelişerek ani akut faz yüksekliği ile prezante olur. Polimiyalji romatika ile birliktelik gösterebilir. Oftalmik ve retinal arter gibi kranyal arter tutulumu DHA'de görülür (40).

Aortit, TA'de önemli bir bulgu olması nedeni ile şüphe durumunda diğer aortit nedenleri de dışlanmalıdır. Aortit ayrırcı tanısında; enfeksiyonlar (salmonella, M. Tuberculosis, HIV, Staf. Aureus gibi), romatoid artrit, spondiloartropatiler, Beh-

çet hastalığı, Cogan sendromu, bağ dokusu hastalıkları, sarkoidoz, IgG4 ilişkili hastalık gibi sistemik otoimmün hastalıklar yer almalıdır (40,41).

Aort koarktasyonu konjenital bir hastalık olmasına rağmen bazen sessiz seyirle erişkin dönemde de gözlenebilir. TA'den farkı çoğunlukla erkek cinsiyeti etkiler ve beraberinde diğer kardiyak anormallikler eşlik edebilir. İnflamatuar parametrelerde yükselme gözlenmez (42).

Marfan ve Ehler-Dahlos sendromu gibi genetik hastalıklar, amiloidoz ve radyasyon sonrası vasküler hasar durumları da ayırıcı tanıda akılda bulunmalıdır (40).

Tedavi

TA'nin tedavi yönetimi için arteriyel tutulumun şekli ve kapsamı ile mevcut hastalık aktivitesinin bilinmesi gerekir. Hasta eğitimi, doktor-hasta işbirliği ve destekleyici tedbirler göz ardı edilmemelidir. Tedavide asıl amaç medikal tedavi ile hem vasküler hem de sistemik inflamasyonu baskılamaktır, ancak kritik arteriyel stenozu olan seçilmiş olgularda endovasküler girişimler ve/veya cerrahi prosedürler de denenebilir. Genel bir kural olarak girişimsel müdahalelerden hastalığın aktif döneminde kaçınılmalıdır ve uygun immünsüpresif (IS) tedavi ile vasküler inflamasyonun baskılanmasından sonra denenmelidir (43).

Glukokortikoidler (GK) tedavinin temelini oluşturur ve metotreksat (MTX), azatioprin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF) ve leflunomid (LEF) gibi geleneksel ikinci basamak immünsüpresif ajanlar genellikle tek başına veya GK dozunun azaltılmasını kolaylaştırmak için kombinasyon halinde kullanılır. Bu ajanlara dirençli hastalar için, TNF inhibitörleri (TNFi), tocilizumab (TCZ), rituksimab (RTX) ve abatacept (ABA) gibi biyolojik ajanlar kullanılabilir (20,44). TA tedavi yönetimi için kullanılan ajanların kanıt seviyesinin oldukça düşük olduğu vurgulanmalıdır. Mevcut verilerin çoğu açık çalışmaların, vaka serilerinin ve uzman görüşlerinin sonuçlarını yansıtmaktadır. Bu nedenle, şu anda tek bir geleneksel IS ajanının diğerlerinden daha etkili olup olmadığı bilinmemektedir. Ayrıca, hangi hastaların uygun biyolojik tedaviyi gerektirdiğine karar vermek için dirençli hastalık aktivitesinin tanımlayacak yaygın olarak kabul edilen kriterler yoktur. Bu bağlamda, Türk Takayasu Arteritis Çalışma Grubu, Tablo 5' de gösterildiği gibi refrakter hastalık tanımını yayınlamıştır (20).

Tablo 5. Takayasu arteritinde refrakter hastalığın tanımı

Tedaviye veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin varlığına rağmen anjiyografik veya klinik ilerleme

Konvansiyonel immünsüpresif ajanlarının uygulanmasına rağmen 6 aylık tedaviden sonra prednizolon dozu >7.5 mg/gün

Kalıcı hastalık aktivitesi nedeniyle yeni cerrahi

Sık ataklar (yılıda üçten fazla)

Hastalık aktivitesi ile ilişkili ölüm

Aktif hastalık varlığında standart başlangıç GK tedavisi yüksek doz (günde 1 mg/kg) prednizolon veya eşdeğerleridir. Genel olarak, toplam günlük dozun üçte ikisi sabah erken saatlerde, geri kalanı ise akşam yemeklerden sonra verilir. Yüksek doz GK'ye yanıt genellikle olumludur, ancak doz kademeli olarak azaltılırken nöksler meydana gelebilir. Bu nedenle, geleneksel IS ajanları, GK dozunu azaltabilmek için başlanır. TA'de GK tedavisi oldukça etkili olmasına rağmen, metabolik yan etkiler önemli problemlerdir. Diyet, düşük tuz alımı, kalsiyum ve D vitamini takviyesi ve düzenli egzersiz, GK ile ilişkili yan etkileri azaltmak için gereklidir (45,46).

MTX romatolojide yaygın olarak kullanılan ucuz, kolay bulunabilen ve nispeten güvenli bir ajan olduğu için genellikle ilk IS tercihidir. Bununla birlikte, TA'de MTX kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır ve vaka raporları ve birkaç küçük açık çalışmadan oluşmaktadır (47,48). TA'de MTX kullanımına ilişkin en önemli veriler, 1994 yılında yapılan çalışmadan elde edilmiştir. Standart GK tedavisine ek olarak MTX verilen TA'li 16 hastanın %81'i remisyona girmiş ve bunların %50'si ortalama 18 ay süreyle remisyonda kalmıştır (49).

AZA, TA tedavisinde yaygın olarak kullanılan başka bir IS ajandır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada, TA'li 65 IS ajan almaya hastaya, 1 yıl boyunca GK tedavisine ek olarak günde 2 mg/kg AZA verildi. İlk yılın sonunda, akut faz yanıtı önemli ölçüde azaldı, herhangi bir yan etki meydana gelmedi ve kontrol anjiyografisinde ilerleme görülmedi. Ancak bu hastaların uzun dönem takipleri bildirilmemiştir (50).

Siklofosamid (CYP) çok güçlü ve etkili bir IS ajandır. TA'de CYP genellikle, literatürde bildirildiği gibi retinal vaskülit, anevrizma ile birlikte veya anevrizma olmaksızın pulmoner arter tutulumu, şiddetli aort yetersizliği veya miyokardit dahil olmak üzere ciddi yaşamı ve/veya hayati organı tehdit eden durumların varlığında kullanılır. Gonadal toksisite de dahil olmak üzere iyi bilinen potansiyel yan etkiler nedeniyle, CYP, TA'nin ciddi komplikasyonlarında kullanılabilir (51,52).

MMF, TA'de gelecek vaat eden bir ajandır. Hindistan'dan yayımlanan bir çalışmada, 235 TA hastaya MMF tedavisi tercih edilmiş ve hastaların %72'sinde komplet remisyon elde edilmiş (53). Diğer çalışmalarda da hastaların çoğunda klinik iyileşme bildirilmiş. TA'de GK dozu azaltımı sağlayabilecek bir IS ajan olabileceği sonucuna varılmış (54,55).

Kalsinörin inhibitörleri olarak bilinen siklosporin (CSA) ve takrolimus da seçilmiş TA vakalarında denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Ayrıca TA'de pyoderma gangrenozum tedavisinde CSA'nin etkili olabileceği gösterilmiştir (56-58).

TA'de umut verici sonuçlar veren LEF kullanımına ilişkin vaka raporlarına ek olarak, LEF'in tedaviye dirençli aktif hastalığıdaki etkinliği de prospektif açık etiketli bir çalışmada gösterilmiştir. Hastaların yarısında kalıcı remisyon elde edilmiş ve iyi bir güvenlik izlemi bildirilmiştir. Ancak bir yılın sonunda hastaların %40'ı tedavide kalmış ve tedaviyi kesme nedeni etkisizlik olarak değerlendirilmiş (59). CYP dirençli hastaların da yer aldığı 56 hastadan oluşan bir çalışmada, hastaların %70'inde kalıcı klinik yanıt elde edilmiş. Özellikle dirençli olgularda iyi bir alternatif IS ajan olarak değerlendirilebilir (60).

DHA'den farklı olarak, çoklu retrospektif gözlemsel çalışmalarda bildirildiği gibi, TNFi ajanlarının TA'de etkili olduğu bulundu. TNFi ajanları alan refrakter TA'lı 120 hastanın analizi, infliksimabın (IFX) en sık kullanılan ajan (%80) olduğunu, geri kalan hastaların ise etanercept (ETA) veya adalimumab (ADA) kullandığını gösterdi. Genel klinik yanıt oranı %80 idi ve hastaların %40'ından fazlasında GK dozu azaltıldı veya kesildi. Bununla birlikte, hastaların %37'sinde nüks meydana geldi ve nükseden hastaların yaklaşık %50'si ya dozda ya da sıklıkta bir artış gerektirdi ya da farklı bir TNFi ajanına geçti (61,62). Özetle, mevcut sonuçlar ve kişisel deneyimlerimiz, TNFi ajanlarının refrakter TA'de faydalı olabileceğini doğrulamaktadır. TNFi ajanları ile randomize kontrollü çalışmaların olmaması, bu ajanların TA tedavisindeki rolünü kesin olmasını engelleyen önemli bir sorundur.

IL-6'nın TA patogenezinde kritik bir rolü olduğu düşünüldüğünde, bir IL-6 reseptör inhibitörü olan TCZ, TA tedavisi için umut verici bir ajandır. Birçok çalışma, tekrarlayan ve dirençli hastalığı olan TAK hastalarında TCZ'nin faydalı etkilerini bildirmiştir. Bildirilen hastaların çoğu 4 haftada bir 8 mg/kg TCZ dozu ile tedavi edilirken, hastaların az bir kısmı 4 haftada bir 4 mg/kg veya 3 haftada bir 8 mg/kg ile tedavi edilmiştir (63,64). TCZ kullanılarak tedavi edilen 44 TA hastasının retrospektif analizinde, bu ajanın klinik ve radyolojik yanıtlar açısından TA tedavisinde etkili olduğu bildirildi. TCZ'nin ayrıca TA'de nispeten güvenli bir steroid koruyucu ajan olduğu ve TNFi ajanlarına dirençli TA hastaları için kurtarma tedavisi olarak da etkili olabileceği de bildirildi (65).

Kostimülatör sinyalleri bloke ederek T hücre aktivasyonunu inhibe etmenin faydalı olabileceği düşünülerek TA tedavisinde abatacept de denendi. Bununla birlikte, TA'lı hastalarda ABA'nın etkinliğini gösteren vaka raporları nadirdir (66). Aynı zamanda ABA'nın etkinliğini değerlendiren çok merkezli bir klinik çalışma da gerçekleştirilmiştir. Ne yazık ki, GK ile kombine ABA ile tedavi, tek başına GK ile tedaviye kıyasla daha uzun bir relapsız sağkalım süresi sağlamadı (67).

TA, öncelikle T hücresi aracılı bir hastalık olarak kabul edilse de, B hücresi homeostazının düzensizliğinin de patogeneze katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. TA hastalarından alınan aort duvarı örneklerinin iltihaplı arteriyel adventisyasında hem T hem de B hücrelerinin varlığı gösterilmiştir (68). Bu nedenle literatürde, kimerik bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan RTX, konvansiyonel IS ajanlarına ve/veya TNFi biyolojilere yanıt vermeyen refrakter TA'lı hastalarda denenmiştir. Yazarlar, RTX'in tedaviye dirençli TA hastalarında birinci basamak biyolojik tedaviden ziyade ikinci veya üçüncü basamak biyolojik tedavi olarak bir rolü olabileceği sonucuna varmışlardır (69).

IL-12/23 inhibitörü olan üstekinumab tedavisi ile ilgili az sayıda olgu sunumlarında klinik yanıt elde edildiği ve steroid dozunun azaltılabildiği bildirilmiştir (70). Anakinra (IL-1Ra) diğer tedavilere dirençli dört TA hastasında etkinliği gösterilememiştir (71).

Prognoz

Hem sistemik hem de vasküler inflamasyonun süresi ve şiddetinin yanı sıra vasküler lezyonlardan kaynaklanan majör komplikasyonlar prognoz için önemli faktörlerdir. Geç tanı ve tedaviye dirençli ilerleyici hastalık seyri de kötü prognoza neden olabilir. Takayasu retinopatisi, renovasküler hipertansiyon, aort yetersizliği, aort anevrizması ve/veya çoğunlukla GK tedavisinden kaynaklanan komorbiditelerin varlığı da TA'de kötü prognoza katkıda bulunabilir. TA'de yaygın ölüm nedenleri arasında akut miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler hasar, böbrek yetmezliği ve anevrizma rüptürü yer alır (20). Mayo Clinic'ten uzun takip süreli geniş bir serinin sonuçlarını yansıtan yakın tarihli bir çalışmada, genel sağkalım önceki serilere kıyasla çok daha iyiydi (10 yılda %97 ve 15 yılda %86), ancak yine de genel nüfusa göre mortalite yüksekti (72). Ohigashi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 106 hastanın analizine dayanarak, 2000–2010 takip döneminde TA mortalitesini %2,8 olarak bildirdiler (73).

SONUÇ

TA, ciddi komplikasyonlara neden olabilen, önemli bir morbidite ve mortalite riski taşıyan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın erken evresindeki spesifik olmayan semptomlar nedeniyle tanı genellikle çok zordur. Konvansiyonel anjiyografi TA tanısında altın standart yöntem olsa da, son zamanlarda MRA ve PET gibi yeni görüntüleme yöntemleri konvansiyonel anjiyografinin yerini almaktadır. Hastalık aktivitesini belirlemek için klinik ve görüntüleme takibi önemlidir. GK ve IS ajanlar medikal tedavinin temelini oluşturur. Sık alevlenen dirençli TA'lı hastalarda, son yıllarda biyolojik tedavi seçeneklerine de başvurulmaktadır. TA'lı hastalarda ideal tedavi seçeneklerini belirlemek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):103-106. doi:10.1093/rheumatology/41.1.103
2. Mason JC. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(7):406-415. doi:10.1038/nrrheum.2010.82
3. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1806-1814. doi:10.1093/rheumatology/keq167
4. Nazareth R, Mason JC. Takayasu arteritis: severe consequences of delayed diagnosis. *QJM*. 2011;104(9):797-800. doi:10.1093/qjmed/hcq193
5. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med*. 2015;44(6 Pt 2):e259-e265. doi:10.1016/j.lpm.2015.01.015
6. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):1008-1011. doi:10.1093/rheumatology/kep153
7. Birlik M, Kücükayvas Y, Aksu K, et al. Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3 Suppl 97):S33-S39.
8. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet*. 2013;93(2):298-305. doi:10.1016/j.ajhg.2013.05.026
9. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, 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;93(2):289-297. doi:10.1016/j.ajhg.2013.05.024
10. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Discrepancies between vascular and systemic inflammation in large vessel vasculitis: an important problem revisited. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):784-790. doi:10.1093/rheumatology/kex333
11. Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1353-1360. doi:10.1002/art.39037
12. Clement M, Galy A, Bruneval P, et al. Tertiary Lymphoid Organs in Takayasu Arteritis. *Front Immunol*. 2016;7:158. Published 2016 Apr 22. doi:10.3389/fimmu.2016.00158
13. Goel R, Kabeerdoss J, Ram B, et al. Serum Cytokine Profile in Asian Indian Patients with Takayasu Arteritis and its Association with Disease Activity. *Open Rheumatol J*. 2017;11:23-29. Published 2017 Feb 28. doi:10.2174/1874312901711010023
14. Hadjadj J, Canaud G, Mirault T, et al. mTOR pathway is activated in endothelial cells from patients with Takayasu arteritis and is modulated by serum immunoglobulin G. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):1011-1020. doi:10.1093/rheumatology/key017
15. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, et al. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum*. 2005;53(1):100-107. doi:10.1002/art.20922
16. Park MC, Lee SW, Park YB, Chung NS, 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(4):284-292. doi:10.1080/03009740510026526
17. Sharma BK, Jain S, Sagar S. Systemic manifestations of Takayasu arteritis: the expanding spectrum. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S149-S154. doi:10.1016/s0167-5273(96)88784-5
 18. Hata A, Noda M, Moriawaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S155-S163. doi:10.1016/s0167-5273(96)02813-6
 19. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):919-929. doi:10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
 20. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. *Turk J Med Sci.* 2018;48(4):681-697. Published 2018 Aug 16. doi:10.3906/sag-1804-136
 21. He Y, Lv N, Dang A, Cheng N. Pulmonary Artery Involvement in Patients with Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 2020;47(2):264-272. doi:10.3899/jrheum.190045
 22. Esen F, Ergelen R, Alibaz-Öner F, Çelik G, Direskeneli H, Kazokoğlu H. Ocular findings and blood flow in patients with Takayasu arteritis: a cross-sectional study. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(7):928-932. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312580
 23. Francès C, Boisnic S, Bléry O, et al. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica.* 1990;181(4):266-272. doi:10.1159/000247820
 24. Pascual-López M, Hernández-Núñez A, Aragüés-Montañés M, Daudén E, Fraga J, García-Díez A. Takayasu's disease with cutaneous involvement. *Dermatology.* 2004;208(1):10-15. doi:10.1159/000075039
 25. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, et al. Takayasu's arteritis in Turkey – clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1 Suppl 52):S59-S64.
 26. Michailidou D, Rosenblum JS, Rimland CA, Marko J, Ahlman MA, Grayson PC. Clinical symptoms and associated vascular imaging findings in Takayasu's arteritis compared to giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):262-267. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216145
 27. Tombetti E, Mason JC. Application of imaging techniques for Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017;46(7-8 Pt 2):e215-e223. doi:10.1016/j.lpm.2017.03.022
 28. 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(5):636-643. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212649
 29. Yoshida S, Akiba H, Tamakawa M, et al. The spectrum of findings in supra-aortic Takayasu's arteritis as seen on spiral CT angiography and digital subtraction angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2001;24(2):117-121. doi:10.1007/s002700000368
 30. Seyahi E, Ucgul A, Cebi Olgun D, et al. Aortic and coronary calcifications in Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):96-104. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.11.001
 31. 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(5):481-487. doi:10.1002/(sici)1522-2586(200005)11:5<481::aid-jmri3>3.0.co;2-4
 32. Raninen RO, Kupari MM, Hekali PE. Carotid and femoral artery stiffness in Takayasu's arteritis. An ultrasound study. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(2):85-88. doi:10.1080/03009740252937595
 33. Cheng Y, Lv N, Wang Z, Chen B, Dang A. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1 Suppl 75):S22-S27.
 34. Zhang X, Zhou J, Sun Y, Shi H, Ji Z, Jiang L. 18F-FDG-PET/CT: an accurate method to assess the activity of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(7):1927-1935. doi:10.1007/s10067-017-3960-7
 35. de Leeuw K, Bijl M, Jager PL. Additional value of positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with large vessel vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(6 Suppl 36):S21-S26.
 36. 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(8):1129-1134. doi:10.1002/art.1780330811

37. Hoffman GS. Determinants of vessel targeting in vasculitis. *Clin Dev Immunol.* 2004;11(3-4):275-279. doi:10.1080/17402520400001652
38. Lee KH, Cho A, Choi YJ, et al. The role of (18) F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the assessment of disease activity in patients with takayasu arteritis [published correction appears in *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):1302]. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):866-875. doi:10.1002/art.33413
39. Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia [published correction appears in *Vasc Med.* 2019 Oct;24(5):475] [published correction appears in *Vasc Med.* 2021 Aug;26(4):NP1]. *Vasc Med.* 2019;24(2):164-189. doi:10.1177/1358863X18821816
40. Keser G, Aksu K. Diagnosis and differential diagnosis of large-vessel vasculitides. *Rheumatol Int.* 2019;39(2):169-185. doi:10.1007/s00296-018-4157-3
41. Clifford AH, Arafat A, Idrees JJ, et al. Outcomes Among 196 Patients With Noninfectious Proximal Aortitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(12):2112-2120. doi:10.1002/art.40855
42. Dijkema EJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation [published correction appears in *Heart.* 2019 Jul;105(14):e6]. *Heart.* 2017;103(15):1148-1155. doi:10.1136/heartjnl-2017-311173
43. Liang P, Tan-Ong M, Hoffman GS. Takayasu's arteritis: vascular interventions and outcomes. *J Rheumatol.* 2004;31(1):102-106.
44. Keser G, Aksu K. What is new in management of Takayasu arteritis?. *Presse Med.* 2017;46(7-8 Pt 2):e229-e235. doi:10.1016/j.lpm.2016.11.033
45. 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(3):1000-1009. doi:10.1002/art.22404
46. Kötter I, Henes JC, Wagner AD, Loock J, Gross WL. 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(1 Suppl 70):S114-S129.
47. Shetty AK, Stopa AR, Gedalia A. Low-dose methotrexate as a steroid-sparing agent in a child with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16(3):335-336.
48. Nakamura S, Morishita M, Yang CL, et al. An elderly female who survived more than 30 years following a diagnosis of Takayasu's arteritis, complicated by fatal intestinal amyloidosis. *Clin Rheumatol.* 2006;25(6):907-910. doi:10.1007/s10067-005-0088-y
49. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottent M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):578-582. doi:10.1002/art.1780370420
50. 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(8):1793-1798.
51. Cash JM, Engelbrecht JA. Takayasu's arteritis in western South Dakota. *S D J Med.* 1990;43(9):5-9.
52. Rodríguez-Hurtado FJ, Sabio JM, Lucena J, Jiménez-Alonso J. Ocular involvement in Takayasu's arteritis: response to cyclophosphamide therapy. *Eur J Med Res.* 2002;7(3):128-130.
53. Goel R, Danda D, Joseph G, et al. Long-term outcome of 251 patients with Takayasu arteritis on combination immunosuppressant therapy: Single centre experience from a large tertiary care teaching hospital in Southern India. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(5):718-726. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.09.014
54. Li J, Yang Y, Zhao J, Li M, Tian X, Zeng X. The efficacy of Mycophenolate mofetil for the treatment of Chinese Takayasu's arteritis. *Sci Rep.* 2016;6:38687. Published 2016 Dec 7. doi:10.1038/srep38687
55. Goel R, Danda D, Mathew J, Edwin N. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(3):329-332. doi:10.1007/s10067-009-1333-6
56. Fearfield LA, Ross JR, Farrell AM, Costello C, Bunker CB, Staughton RC. Pyoderma gang-

- renosum associated with Takayasu's arteritis responding to cyclosporin. *Br J Dermatol.* 1999;141(2):339-343. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.02989.x
57. Ujiie H, Sawamura D, Yokota K, Nishie W, Shichinohe R, Shimizu H. Pyoderma gangrenosum associated with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(4):357-359. doi:10.1111/j.1365-2230.2004.01514.x
58. Yokoe I, Haraoka H, Harashima H. A patient with Takayasu's arteritis and rheumatoid arthritis who responded to tacrolimus hydrate. *Intern Med.* 2007;46(22):1873-1877. doi:10.2169/internalmedicine.46.0211
59. de Souza AW, de Almeida Agustinelli R, de Cinque Almeida H, et al. Leflunomide in Takayasu arteritis – A long term observational study. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016;56(4):371-375. doi:10.1016/j.rbre.2016.02.003
60. Cui X, Dai X, Ma L, et al. Efficacy and safety of leflunomide treatment in Takayasu arteritis: Case series from the East China cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(1):59-65. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.06.009
61. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1567-1569. doi:10.1136/ard.2008.093260
62. 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(1):7-15. doi:10.1097/BOR.0000000000000004
63. 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(6):754-761. doi:10.1111/1756-185X.12220
64. Loricera J, Blanco R, Castañeda S, et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3 Suppl 82):S79-S89.
65. Bredemeier M, Rocha CM, Barbosa MV, Pitrez EH. One-year clinical and radiological evolution of a patient with refractory Takayasu's arteritis under treatment with tocilizumab. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1 Suppl 70):S98-S100.
66. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, et al. Anti-cytokine treatment for Takayasu arteritis: State of the art. *Intractable Rare Dis Res.* 2014;3(1):29-33. doi:10.5582/irdr.3.29
67. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):846-853. doi:10.1002/art.40037
68. Hoyer BF, Mumtaz IM, Loddenkemper K, 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(1):75-79. doi:10.1136/ard.2011.153007
69. Pazzola G, Muratore F, Pipitone N, et al. Rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patients experience and a review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(7):1151-1155. doi:10.1093/rheumatology/kex249
70. Gon Y, Yoshifuji H, Nakajima T, et al. Long-term outcomes of refractory Takayasu arteritis patients treated with biologics including ustekinumab. *Mod Rheumatol.* 2021;31(3):678-683. doi:10.1080/14397595.2020.1800560
71. Campochiaro C, Tomelleri A, Sartorelli S, et al. Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3):509-514. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.01.005
72. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(8):822-830. doi:10.1016/j.mayocp.2013.04.025
73. Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade--comprehensive analysis of 106 patients. *Circ J.* 2012;76(4):1004-1011. doi:10.1253/circj.cj-11-1108