

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

**TAKAYASU ARTERİTİ TANI VE TAKİPTE GÖRÜNTÜLEME**

**Dr. Ayşe Bahar KELEŞOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2015**

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

**TAKAYASU ARTERİTİ TANI VE TAKİPTE GÖRÜNTÜLEME**

**Dr. Ayşe Bahar KELEŞOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Ömer KARADAĞ**

**ANKARA  
2015**

## TEŞEKKÜR

Tezimin ortaya çıkmasından tamamlanmasına kadar olan süreçte sağladıkları yardımlardan dolayı başta tez danıŐmanım Doç. Dr. Ömer KARADAğ olmak üzere Doç. Dr. Umut Kalyoncu, Prof. Dr. İhsan ERTENLİ, Prof. Dr. Sedat KİR AZ, Prof. Dr. Őule ApraŐ BİLGEN, Doç. Dr. Ali AKDOğAN'a teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin yazımı sırasında bana zaman ayırdıkları için Dr. Anıl Dinçer, Uzm. Dr. Levent KILIÇ ve Uzm. Dr. Abdulsamet ERDEN'e de teşekkür ederim.

Eğitim ve ğretim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen ve her konuda arkamda olan babam Op. Dr. Mehmet Cem KELEŞOğLU, annem Op. Dr. Hesna KELEŞOğLU ve kardeŐim lk Pelin KELEŞOğLU'na teŐekkürü bir borç bilirim.

## ÖZET

**Kelesoglu AB., Takayasu Arteriti Tanı ve Takipte Görüntüleme** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015.

Takayasu arteriti nadir görülen büyük damar vaskülitidir. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen Takayasu arteriti olan hastaların tanı ve takibinde kullanılan görüntüleme yöntemlerinin özelliklerinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Tanı ve Tedavi Uygulama ve Araştırma Merkezi Veri tabanında kayıtlı 97 (K/E:14/1) Takayasu arteriti hastası alındı. İlk hastaların demografik özellikleri, tanı aldıkları görüntüleme yöntemleri ve aldıkları tedaviler incelendi. İkinci aşamada ise 12±3 ay içerisinde kontrol görüntülemesi olan 53 hastanın (55%) görüntülemesindeki hastalık durumları, laboratuvar değerleri ve aldıkları tedaviler değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşları 43±14,4 yıl, ortalama hastalık süreleri ise 8,6 ± 5,2 yıldır. Ortalama tanı süresi 33,3±47,7 ay olarak bulundu. Hastalarda bilgisayarlı tomografi anjiyografi %58,8, manyetik rezonans anjiyografi 29,9 ve Doppler ultrasonografi %11,3 sıklıkta ilk değerlendirmede istendiği belirlendi. Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde tanı sırasında görüntüleme olarak kullanılmadığı görüldü. Anjiyografik olarak en sık tip 1 ve tip 5 tutulum görülmüştür. Tanı sırasında subklavyan arterler (sol>sağ), sol ana karotis ve aortik ark en fazla tutulum görülen damarlar olduğu belirlendi. Hastalığın tanısında ve takibinde aynı görüntüleme yönteminin kullanılması önerilmektedir. Hastalarımızın takip görüntülemelerinde %64 aynı görüntüleme yöntemi kullanılmıştır. Takip görüntüleme yönteminin ne sıklıkta yapılması gerektiğine yönelik bilgiler sınırlı olmakla beraber hastalarda tanı sonrası bir yıl civarında kontrol görüntüleme yapılması rasyonel gibi gözükmektedir. Hastalarımızın üçte ikisinde olduğu gibi kontrol görüntüleme aynı modalite ile olması önemlidir. Konvansiyonel anjiyografi tarihsel önemi olsa da kısıtlılıkları nedeniyle hastaların takibinde kullanılmamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Takayasu arteriti, Bilgisayarlı tomografi anjiyografi, Manyetik rezonans anjiyografi, Doppler ultrasonografi, Konvansiyonel anjiyografi,

## ABSTRACT

**Kelesoglu AB., Takayasu's Arteritis Imaging at diagnosis and follow-up.** Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Internal Medicine, Ankara, 2015.

Takayasu's arteritis (TA) is a rare large vessel vasculitis. This study is aimed to investigate the imaging features of TA patients, who are followed by Hacettepe University Faculty of Medicine Rheumatology Department, at the disease onset and follow up. 97 TA (F/M:14/1) patients registered in the Hacettepe University Vasculitis Center database were enrolled in this study. Firstly, the demographic data, type of imaging method and therapeutics at the disease onset were evaluated. In the second part, 53 patients with a follow-up imaging at  $12 \pm 3$  months were selected and disease activity status at imaging, laboratory values and the type of immunosuppressive drugs used were noted. The mean age of TA patients was  $43 \pm 14,4$  years and mean disease duration was  $8,6 \pm 5,2$  years. The delay of diagnosis was  $33,3 \pm 47,7$  months. In our clinic, computer tomography angiography 58,5%, magnetic resonance angiography 29,9% and doppler ultrasonography 13,2% were used at the time of diagnosis. None of the patients were diagnosed with conventional angiography. The most common angiographic types were type 1 and type 5. At the time of diagnosis the most common arterial lesions were in subclavian arteries (left>right), left common carotis and the aortic arc. The same imaging method is recommended to be used for diagnosis and follow-up. The percentage of the same modality used in our study was 64%. There is limited data about how often the follow-up imaging should be done. However, annually after diagnosis seems optimal. As in 2/3 of our patients, it is important to use the same imaging modality for follow-up. Despite its historical importance, conventional angiography is not used for disease monitoring.

**Key words:** Takayasu's arteritis, Computer tomography angiography, Magnetic resonance angiography, Doppler ultrasonography, Conventional angiography,

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	iii
<b>ÖZET</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vi
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	viii
<b>ŞEKİLLER</b>	x
<b>TABLolar</b>	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. TAKAYASU ARTERİTİ GENEL BİLGİLER</b>	4
2.1 Tanımı, Tarihçesi ve Epidemiyolojisi	4
2.2 Etiyopatogenezi	6
2.2.1 Toll-like reseptörler	6
2.2.2 Dendritik hücreler, Doğal öldürücü hücreler ve $\gamma\delta$ T hücreleri	7
2.2.3 HücreSEL ve HüMoral İmmünite	8
2.2.4 Enfeksiyon Hastalıkları	9
2.2.5 Genetik yatkınlık	9
2.3 Histopatolojisi	10
2.4 Klinik Özellikleri	11
2.5 Fizik Muayene Bulguları	12
2.6 Laboratuvar Bulguları	12
2.7 Görüntüleme	14
2.7.1 Konvansiyonel X-Ray	14
2.7.2 Konvansiyonel Anjiografi	14
2.7.3 Doppler Ultrasonografi	16

2.7.4 BT-Anjiografi	16
2.7.5 MR-Anjiografi	17
2.7.6 PET/BT	17
2.8 Tanı ve Sınıflama Kriterleri	17
2.9 Ayırıcı Tanısı	21
2.10 Tedavi Modaliteleri	22
2.10.1 Medikal Tedavi	22
2.10.1a Kortikosteroid	22
2.10.1b Konvansiyonel immünsüpresifler	23
2.10.1c Siklofosfamid	23
2.10.1d Metotreksat	23
2.10.1e Azatiyopirin	23
2.10.1f Mikofenolat mofetil	24
2.10.1g Siklosporin A, Leflunomid, Takrolimus	24
2.10.1h Biyolojik ajanlar	24
2.10.2 İnvazif Girişimsel Yöntemler ve Cerrahi:	25
2.11 Takayasu Arteriti Tedavisindeki Zorluklar ve Dirençli Hastalık	26
2.12 Takayasu Arteriti Hastalık Aktivitesinin Takibi	26
2.13 Takayasu Arteriti Prognoz	28
2.14 Takayasu Arteriti ve Gebelik	29
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM</b>	<b>30</b>
3.1 Çalışmanın yöntemi	30
3.2 İstatistiksel analiz	31
<b>4. SONUÇLAR</b>	<b>32</b>
4.1 TA hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	32
4.2 Kontrol Görüntülemesi olan TA hastalarının klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri	35
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>38</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>45</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>46</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	<i>American Collage of Rheumatology</i>
AZA	Azatiyopirin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTA	Bilgisayarlı Tomografi ile Anjiografi
BVAS	Birmingham vasküler aktivite skoru
CHCC	Chapel Hill Konsesus Konferansı
CRP	C-reaktif protein
CSA	Siklosporin A
CYC	Siklofosamid
DEI-Tak.	<i>Disease Ekstent Index for Takayasu's Arteritis</i>
DHA	Dev hücreli arterit
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA
HLA	İnsan lökosit antijeni
HSP	<i>Heat Shock protein</i>
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	İnterselüler adhezyon molekülü-1
IL	Interlökin
IMK	Intima-media kompleksi
ITAS	Indian Takayasu Activity Score (Hindistan Takayasu Aktivite Skoru)
kDa	Kilo Dalton
kg	Kilogram
LEF	Leflunomid
MCP	Monosit kemotaktik faktör



mg	Miligram
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
MMF	Mikofenolat mofetil
MMP	Matriks metalloproteinaz
MR	Magnetik Rezonans
MRA	Magnetik Rezonans Anjiografi
MTX	Metotreksat
NK	<i>Naturel killer</i>
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
PAG	Physicians Global Index
PTX-3	Pentraksin-3
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
RANTES	<i>Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted</i>
TA	Takayasu Arteriti
TAC	Takrolimus
Th	T helper
TNF	Tümör nekrozis faktör
USG	Ultrasonografi
VCAM-1	Vasküler hücre adhezyon molekülü-1
$\alpha$	Alfa
$\gamma$	Gamma

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Takayasu Arteriti Anjiyografik Sınıflaması

15

## TABLÖLAR

<b>Tablo 2.1</b> Takayasu Arteriti Anjiyografik Sınıflaması	15
<b>Tablo 2.2</b> Ishikawa Tanı Kriterleri	19
<b>Tablo 2.3</b> American College of Rheumatology Sınıflama Kriterleri	20
<b>Tablo 2.4</b> Modifiye Ishikawa Tanı Kriterleri	21
<b>Tablo 2.5</b> Kerr Kriterleri	28
<b>Tablo 6.1</b> Takayasu Arteriti Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri	33
<b>Tablo 6.2</b> Takayasu Arteriti Hastalarında Görüntülemeye Damar Tutulumları	34
<b>Tablo 6.3</b> Takayasu Arteriti Hastalarının Tanı ve Takipteki Laboratuvar Değerleri	36
<b>Tablo 6.4</b> Takayasu Arteriti Hastalarının Tanı ve Takibinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	36
<b>Tablo 6.5</b> Takayasu Arteriti Hastalarında Görüntülemeye Hastalık Durumu ile Laboratuvar ve Kullanılan İlaç Özellikleri	37

## 1. GİRİŞ ve AMAÇLAR

Takayasu arteriti (TA), damar duvarında granülatöz inflamasyon ile karakterize etiyopatogenezi bilinmeyen bir büyük damar vaskülitidir.<sup>1</sup> Sıklıkla aortik arkus ve ana dallarını, çıkan aorta, torasik inen aorta ve abdominal aortayı tutar. En sık ikinci ve üçüncü dekattaki kadın hastalarda görülmekle beraber erkek hastalar için belirgin bir başlama yaşı bildirilmemiştir.<sup>2</sup> Kadın – erkek oranı ise ülkeler arasında farklılık göstermektedir.

TA ile ilgili olarak ilk yayınlanmış tarif 1830'lara dayanmaktadır. 1830 yılında Yamamoto ilk kez sebat eden ateş, kilo kaybı ve dispne ile başvuran bir 45 yaşında erkek hastada üst extremitte ve karotis nabızlarının alınamadığını göstermiştir.<sup>3,4</sup> 1908 yılında ise Kanazawa Üniversitesi, Japonya'da görev yapan oftalmoloji profesörü Mikito TAKAYASU, 22 yaşında bir kadın hastada karakteristik fundal arteriyovenöz anastomozları göstermiştir.<sup>5</sup> Aynı yıl Onishi ve Kagoshima da radyal nabız yokluğu ile giden benzer birkaç vakayı daha sunmuşlardır.<sup>3,4</sup> 1920'lerde ilk postmortem vaka bildirilmiş olup 25 yaşındaki kadın hastada panarterit ve retinal iskemiye bağlı fundal değişiklikler fark edilmiştir. 1951 yılında ise Shimizu ve arkadaşları, oküler koroner anastomoz, radyal nabızlarda zayıflık veya yokluk ve artmış karotid arteriyel reflekslerle giden 25 hastayı rapor etmişlerdir. Bu çalışmanın sunulmasından sonra ise bu hastalık "nabızsızlık hastalığı" olarak isimlendirilmiştir.<sup>6</sup>

TA nadir görülen bir hastalık olmakla beraber en sık Japonya, Güneydoğu Asya, Hindistan ve Meksika'da görülmektedir. Japonya'da 1990 yılından günümüze kadar bildirilmiş yaklaşık 5000 TA hastası mevcuttur.<sup>7</sup> Kuzey Amerika'daki hastalarla yapılan bir çalışmada Hall ve arkadaşları insidansın 2,6/milyon/yıl olduğunu göstermiştir.<sup>8</sup>

TA, sinsi başlangıçlı bir hastalık olmakla beraber nadiren ani gelişen görme kaybı ve stroke ile akut olarak da prezente olabilir. Hastalığın erken döneminde hastalarda konstitüsyonel şikayetler (ateş, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, miyalji, atralji) görülür. Hastalık ilerledikçe ise TA ile ilgili şikayetler; örneğin, extremitte kladikasyonu, periferik nabızlarda azalma ya da kaybolma, vasküler üfürüm, hipertansiyon ve kollar arasında stenoz veya oklüzyona bağlı olarak kan basıncı

farkı görülür. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya aort yetmezliğine bağlı olarak kalp yetmezliği gelişebilir.<sup>9</sup>

Hastalığın etiyojisi tam bilinmemekle beraber enfeksiyöz ajanların, genetik faktörlerin ve özellikle hücrel otoimmünitenin patogeneizde belirgin rol oynadıkları düşünülmektedir.<sup>10</sup>

TA'de tanı; klinik, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması sonucu konulur. Hastalığın erken döneminde, hastaların hastalığa özgün olmayan semptomlarının olması ve sık karşılaşılan bir hastalık olmaması nedeniyle hekimlerin ayırıcı tanıda bu hastalığı sıklıkla düşünmemeleri sonucu TA hastalarında tanı, semptomların ilk başladığı süreden aylar ve hatta yıllar sonra konulabilir. Hem erken tanısının konulamaması, tanı için klinik şüphe ve farkındalık gerektirmesi hem de hastalık aktivitesini yansıtan standard ve güvenilir parametrelerin olmaması nedeniye TA uğraşılması güç bir hastalıktır. Sistemik inflamatuvar yanıt her zaman damar duvarındaki inflamatuvar süreç ile korele olmayabilir. Görüntüleme yöntemleri hem tanı koymada hem lezyonları dağılımını belirleme de hem de hastalık aktivitesini takip etmede kullanılır. Her ne kadar konvansiyonel anjiyografi TA tanısında altın standard kabul edilse de invazif olmayan görüntüleme yöntemleri (Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), Doppler ultrasonografi (USG) ve 18F-Florodeoksiglukoz Pozitron emisyon tomografisi/Bilgisayarlı tomografi (PET/BT)) de günümüzde hem tanı hem de hastalık aktivitesi takibinde sıklıkla ve güvenilir olarak kullanılmaktadırlar.<sup>1</sup> İnvazif olmayan bu görüntüleme yöntemleri, hem karakteristik homojen olarak kalınlaşmış damar duvarını ve lüminal değişiklikleri hem de damar duvarındaki erken inflamatuvar bulguları ( damar duvarında kalınlaşma ve mural inflamasyon) ve geç komplikasyonları (stenoz ve anevrizma) gösterme özellikleri ile konvansiyonel anjiyografiye üstündürler.

TA tedavisinde amaç, sistemik va vasküler inflamasyonu immünsüpresif ajanlar ve kortikosteroid kullanımı ile baskılamaktır. Tedavi; indüksiyon tedavisi ile idame ve arteriyel komplikasyonların tedavisi olmak üzere temelde iki kısımdan oluşur. Konvansiyonel immünsüpresif ajanların etkili olmadığı ya da yan etkilere bağlı kullanılmadığı durumlarda ise biyolojik ajanlar tercih edilir. Ciddi arteriyel

oklüzyon durumlarında ise endovasküler girişimler veya bypass cerrahisi yapılır.<sup>1</sup> Tedavide kullanılan konvansiyonel immünsüpresif ajanların (metotreksat, azatiyopirin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid) birbirlerine olan üstünlükleri gösterilmemiştir. Bu nedenle her klinik kendi deneyiminin daha fazla olduğu ajanları sıklıkla tercih etmektedir.

Bu çalışmada, Romatoloji Bilim Dalında Takayasu Arteriti tanısı ile takip edilen hastaların tanı ve takibinde kullanılan görüntüleme yöntemlerinin özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, aynı görüntüleme yöntemiyle kontrol görüntülemesi olan hastalarda bu yöntemin özelliklerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

## 2. TAKAYASU ARTERİTİ- Genel Bilgiler

### 2.1. Takayasu Arteriti Tanımı, Tarihçesi ve Epidemiyolojisi

TA, nadir görülen nedeni tam bilinmeyen kronik granüloamatöz bir büyük damar vaskülitidir. Aorta, ana dalları ve pulmoner arterler sıklıkla etkilenir. Ayrıca, koroner arterler ve renal arterlerde etkilenebilir. Aorta tüm uzunluğu boyunca tutulabilir. En sık tutulan dalları subklaviyen ve ana karotid arterdir. Pulmoner arter tutulumu hastaları %50'sinde görülmektedir.<sup>11</sup>

İnflamatuvar süreç öncelikle arteriyel duvarda kalınlaşmaya ve ilerleyen süreçte oklüzyon, stenoz, dilatasyon ve daha nadir olarak media tabakasının akut harabiyeti sonucu anevrizma oluşumuna yol açar. Stenoz hastaların > %90'da görülürken anevrizma sadece %25'lik bir grupta ortaya çıkmaktadır. Damar duvarındaki granüloamatöz inflamasyon lokalize veya tüm damar boyunca olabilir. Hastalığın başlangıç sürecinde konstitüsyonel semptomlar ön planda olmakla beraber ilerleyen dönemde damar duvarındaki kalınlaşma, fibrozis ve stenoz nedeniyle organ iskemisine bağlı semptomlar ön plandadır.

Japon literatüründe TA ile ilgili ilk rapor 1830'a dayanmaktadır. Rokushu Yamamoto, yüksek ateş şikayeti ile başvurup, 1 yıl sonraki takibinde bir kolunda nabız alınamayan, diğerinde ise azalan, daha sonraki takiplerinde ise her iki karotid arter nabızlarının kaybolup, takibinin 11.yılında ciddi solunum sıkıntısı sonrası eksitus olan, 45 yaşında bir erkek hasta bildirmiştir.<sup>3,4</sup> 1856 yılında Savory, 22 yaşında bir kadın hastada sol karotid arter ve sternum üzerinde üfürüm ile birlikte femoral arterlerde zayıflamış nabızları tanımlamış ve aynı hastanın postmortem incelemesinde arterlerin iç tabakalarında kalınlaşma ve kıvrımlanma benzeri görünüm tariflemiştir. Savory, sadece arterlerin etkilendiğini, venlerde tutulum olmadığını ve oblitere segmenterlerin çevresinde kollateralizasyonun geliştiğini gözlemlemiş ve altta yatan nedenin inflamasyona bağlı olabileceği hipotezini öne sürmüştür.<sup>12</sup>

TA ile ilgili ilk tanımlamanın 1905 yılında Prof. Dr. Mikito Takayasu'ya, Kanazawa Üniversitesi, Japonya, ait olduğu bilinmektedir. Takayasu, 1905 yılında 21 yaşındaki kadın hastasında optik fundus çevresinde arteriyovenöz anastomozların olduğunu fark etmiş ve bunu Japon Oftalmoloji Derneği'nin 12. Yıllık Toplantısı'nda

sunmuştur. Aynı toplantıda Katsutomo Onishi ve Tsurukichi Kagoshima tarafından da radyal nabızlarda anomaliler ile birlikte giden papilla çevresinde benzer bulgular gösteren hastalar sunulmuştur. 1940 yılında Kunio Ohta ilk kez, TA ile arter duvar inflamasyonu arasındaki ilişkiyi tanımlamış ve aynı zamanda pulmoner arterlerin de tutulabileceğini ilk kez göstermiştir.<sup>3</sup> 1951 yılında ise Shimizu ve arkadaşları, oküler koroner anastomoz, radyal nabızlarda zayıflık veya yokluk ve artmış karotid arteriyel reflekslerle giden 25 hastayı rapor etmişlerdir. Bu çalışmanın sunulmasından sonra ise bu hastalık “nabızsızlık hastalığı” olarak isimlendirilmiştir.<sup>6</sup> 1974 yılında Victor Deutsch, TA’nde etnik farklılıklar sonucu kinlik prezentasyonda değişiklikler; farklı vasküler tutulumlar olabileceğini bildirmiştir 1960’lı yıllarda “panaortit sendromu” terimi kullanılmaya başlanmış olsa da 1975 yılında ise bu terim Mikito Takayasu anısına Japon Sağlık ve Refah Departmanı tarafından “Takayasu Arteriti” olarak değiştirilmiştir. TA, 1994 Chapel Hill Konsensus konferansında (CHCC) büyük damar vaskülitisi olarak vaskülit grubuna alınmıştır. 2012 yılında yapılan CHCC’de de alternatif isim önerisi olmadığından dolayı isim TA olarak kalmıştır.<sup>9</sup>

TA dünya genelinde görülen nadir bir hastalıktır. Japonya, Güneydoğu Asya, Hindistan ve Meksika’da daha sık görülür<sup>1</sup>. İnsidansı coğrafi farklılıklar göstermekle beraber benzer olup 0,4-2,6 /milyon/yıl arasında değişir.<sup>9</sup> En yüksek prevalans hızı Japonya’dan bildirilmiş olup 40/milyon olup diğer ülkelerde de 4,7-8,0 /milyon arasında değişmektedir.<sup>9</sup>

TA en sık 2-3. dekattaki hastalarda görülmekle beraber kadın-erkek oranı coğrafi farklılık gösterir. Genellikle kadınlarda daha sık görülmesine rağmen Hindistan, Kuveyt ve İsrail’de hastaların yaklaşık 1/3’ü erkektir.<sup>9</sup> Vasküler tutulumun dağılımı da coğrafi farklılık göstermektedir. Japonya ve Güney Amerika’da servikal ve torasik arteriyel lezyonlar daha sık iken diğer Asya ülkeleri ve İsrail’de ise abdominal lezyonlar daha sık görülmektedir. Bu etnik farklılığın nedeni tam bilinmese de her ülkede farklı risk alellerinin varlığı bu durumu bir miktar açıklayabilir.

TA, genç erişkinleri etkileyen kronik bir hastalık olması ve relapslarla giden ve/veya progresif ilerleyen doğası nedeniyle önemli bir morbidite nedenidir. Hastaların %74’ünde günlük aktivitelerini yapabilmelerinde azalma ve %23-47’sinde ise tamamen engellilik görülmektedir.<sup>13,14</sup> Morbiditenin en önemleri nedenleri



arasında vasküler klidikasyo, kalp yetmezliği ve nörolojik iskemik olaylar yer almaktadır. Diğer tüm kronik inflamatuar süreçlerde olduğu gibi TA'da da hızlanmış ateroskleroz ve koroner vasküler olay riskinde artış söz konusudur. TA'ya bağlı mortalite oranları da coğrafik farklılık göstermektedir. Bunun başlıca nedeni olarak tedavi yaklaşım farklılığı öngörülmektedir.<sup>15</sup> Mortalite hızı %3-27 arasında değişmektedir. 5 yıllık sörvü %81-95, 10 yıllık sörvü ise % 73-90 civarındadır. Hindistan ve Meksika'da 10 yıllık sörvü %80-85, Kore'de %87, Amerika'da %90-94 arasında olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Japon kohortlarında ise 1975'ten sonra 15 yıllık survivalın %80'den %96,5'e kadar yükseldiği görülmektedir. TA'ya bağlı en sık ölüm nedenleri ise konjestif kalp yetmezliği ve bunun komplike ettiği iskemik kalp hastalığı ve aort kapak yetmezliğidir.<sup>15</sup>

## **2.2 Takayasu Arteriti Etiyopatogenezi**

TA'nın nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Hastalık etiyopatogenezinde infeksiyonlar, genetik faktörler, etnik yatkınlık veya otoimmünitenin multifaktöriyel olarak rol oynadığı düşünölmektedir. Özellikle hücrel immünitenin etiyopatogenezde önemli bir rolü olduğu düşüncesi üzerinde durulmaktadır.<sup>16</sup>

### **2.2.1 Toll-like reseptörler (TLR):**

Toll-like reseptörler, patojenlerde ortak olan molekülleri tanıyan doğal immün sistemin bir parçasıdır. Pryshchep ve ark., orta ve büyük çaplı arterlerde TLR 1-9 ekspresyon profilini çalışmış ve bu çalışma ile görölmüştür ki her arter kendi özgü TLR profiline sahiptir<sup>16,17</sup>. En sık olarak TLR 2 ve 4, daha az sıklıkla TLR 7 ve 9 ekspresyonu mevcuttur. Diğer TLR ekspresyonlarının farklı oranlarda olduğu görölmüştür.<sup>17</sup> Bu bilgiler sonucunda TA'da spesifik vasküler tutulum paterni olduğu ve bu paternin majör belirleyicisinin de TLR profili olduğu görölmüştür.<sup>17</sup> TLR modölatörlerinin ilerleyen dönemlerde vaskülit tedavisinde önemli rol oynaması beklenmektedir.<sup>18,19</sup>

### 2.2.2 Dendritik hücreler, Doğal öldürücü hücreler ve $\gamma\delta$ T hücreleri:

İmmatür dendritik hücreler (DH) vücutta yaygın olarak bulunan gezici hücreler olup antijenler tarafından aktive edilirler. Aktivasyon sonrası kemokin reseptör profilleri değiştirilir ve sekonder lenfoid organlara göç ederler. Sekonder lenfoid organlarda kemokin üreten matür dendritik hücrelere dönüşüp antijen spesifik T hücreleri ile etkileşime giren ko-stimülatör molekülleri oluştururlar. Dev hücreli arterit ve diğer büyük damar vaskülitlerinde DH'ler aktive olup CCL18, CCL19 ve CCL21 gibi kemokinleri üretir. Bu kemokinler ise DH'lerin yüzeyinde bulunan kemokin reseptörü CCR7'e bağlanarak damar duvarında bu hücrelerin toplanmasına neden olurlar. TA'da arteriyel adventisya tabakasında T hücreleri ile birlikte bulunan DH'ler gösterilmiştir.<sup>20,21,22</sup> Antijen sunucu HLA Sınıf 2 moleküllerindeki allelik varyantlar TA'deki genetik risk faktörlerini oluştururlar.<sup>23</sup> HLA-B52 ve DR4 allellerinin frekanslarındaki artış etnik olarak farklı TA hastalarında gösterilmiştir. Bu durum, DH tarafından CD4+ T hücrelerine antijen sunumunun TA patogeneziindeki rolünün bir göstergesidir.<sup>24</sup> HLA B molekülünün peptit bağlayıcı bölgesindeki spesifik epitopun da (63Glu ve 67 Ser) hastalık patogeneziinde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>24</sup>

Seko ve arkadaşları doğal immün sistemin bir diğer parçası olan doğal öldürücü hücrelerin (NK) vasküler hücre hasarında perforin salınımı aracılığıyla rol oynadığını göstermişlerdir.<sup>25</sup> Ayrıca, diğer pro-apoptotik yolaklar olan 4-1BB/4-1BBL, Fas/FasL ve MICA/NKG2D, TA patogeneziindeki rolleri araştırılmış ve TA hastalarından alınan aortik örneklerde bu yolakların indüklendiği görülmüştür.<sup>26</sup> İnfiltrate eden hücrelerde 4-1BB, FasL ve NKG2D ekspresyonlarının olması vasküler hasarda bu yolakların direk etkileşimlerinin rolü olduğunu düşündürmektedir.<sup>26</sup>

NK hücreler ve  $\gamma\delta$  T hücrelerin TA'da vasküler hücrelerde apoptozisi indüklemesi, TLR'in patojenlerin ortak sahip olduğu molekülleri tanınması ve dendritik hücreleri aktive etmesi sonucu TA patogeneziinde immün yanıt başlar. Bu immün yanıtı tetikleyen faktörlerden en çok üzerinde durulana ise mikobakteriyel ısı-şok proteinleridir (HSP).<sup>16</sup> HSP'ler çok iyi korunmuş moleküller olup pek çok HSP'nin bakteriler ve insanlar arasında benzer yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin olması, enfeksiyon ve otoimmün hastalıkları arasında ilişki olduğunu

düşündürmektedir.<sup>16</sup>  $\gamma\delta$  T hücrelerinin hedefi olan 65 kDa ağırlığındaki HSP'nin TA biyopsilerinde media ve vasa vasorumlarda belirgin olarak arttığı gösterilmiştir.<sup>25</sup>

### 2.2.3 Hücresel ve Hümorale İmmünite

TA'da plazma çözünür vasküler hücre adezyon molekülü-1 (sVCAM-1) düzeyi artmıştır.<sup>27</sup> Aort dokusunda interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve insan lökosit antijen 1 ve 2 (HLA-1,HLA-2) aort dokusunda indüklenerek lenfositik hücrelerin tanınmasını ve adezyonunu sağlarlar.<sup>25</sup> Güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri de artarak neovaskülarizasyon ortaya çıkar.<sup>28</sup> Tüm bu olaylar sonucunda TA'da inflamatuvar hücrelerin toplanması ve neovaskülarizasyon ortaya çıkar. Hücresel infiltrasyonun yaklaşık %15'ini CD4+ ve CD8+ T hücreler oluşturur.<sup>25</sup> Bu hücreler hem büyük damar vaskülitlerinin patogeneğinde rol oynar hem de CD4+ T hücreler interferon- $\gamma$  (IF- $\gamma$ ) sekrete ederek granülom oluşumuna neden olur. IF- $\gamma$  ayrıca makrofaj aktivasyonu ve makrofajlardan VEGF salınımı hem de dev hücre oluşumunu sağlar. TA hastalarında periferik kandaki T hücrelerinin aktif durumda olduğu ve CD4+/CD8+ T hücre oranının arttığı gösterilmiştir.<sup>29</sup> Weyand ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yardımcı T hücre alt grup 17'nin (Th17) de TA patogeneğinde rol oynadığı ve kortikosteroid tedavisi ile Th17 'nin baskılandığı gösterilmiştir.<sup>30</sup>

Monosit, makrofajlar ve T hücreleri tarafından salgılanan ve bir proinflamatuvar sitokin olan interlökin-6 (IL-6) düzeyi TA hastalarında yüksektir. IL-6, B hücrelerini aktive ederek T hücre aracılı sitotoksiteyi artırır.<sup>31</sup> Monositler için güçlü bir kemoattaraktan olan IL-8 düzeyi, serum amiloid A proteini ve kompleman C4 bağlayıcı protein düzeyleri de TA hastalarının serumlarında artmış olarak bulunurlar ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidirler.<sup>31,32,33</sup>

Hümorale immünitenin ise TA patogeneindeki yeri henüz tam aydınlatılamamıştır.<sup>16</sup> Antikardiyolipin antikorlarının TA hastalarında bulunduğu ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>34</sup> Ayrıca, vasküler endotel hücrelerinde apoptozisi indükleyen anti-annexin-V antikorlarının da TA hastalarının %36'sında, kontrol grubunun ise %6'sında bulunduğu ve TA'da hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>35</sup> Bu da anti-annexin-V antikorlarının TA

patogenezinde rol oynayabileceği sorusunu gündeme getirmiştir.<sup>35</sup> Tüm bu çalışmalara rağmen hümmoral immüitenin TA patogenezinde direkt rol mu oynadığı yoksa diğer immünite yolaklarına ikincil mi geliştđi sorusu güncelliğini korumaktadır.

#### **2.2.4 Enfeksiyon Hastalıkları**

TA etiopatogenezinde enfeksiyon hastalıklarının rolü olabileceği uzun zamandır şüphe edilen bir durumdur. TA patogenezinde rol oynayan enfeksiyöz bir tetikleyici olduğuna dair kesin kanıtlar olmamakla beraber bu konuda çalışmalar devam etmektedir.  $\gamma$ -herpes virüs 68 ( $\gamma$ -HV68) farelerde enfeksiyona yol ačan ve insanlardaki  $\gamma$ -HV enfeksiyonlarının homoloğu olan virüs vasküler yatağı enfekte etmekte ve büyük elastik arterlerde vaskülide yol açmaktadır.<sup>12</sup> Interferon- $\gamma$  (IF-  $\gamma$ ) bu olayda rol oynamaktadır. Ayrıca B hücrelerinin eksik olan farelerde de  $\gamma$ -HV68 enfeksiyonu aortite yol açar.<sup>36,37</sup> Bu çalışmalar viral ajanların TA etiolojisinde rol oynayabildiğini göstermektedir.

Tüberkülin deri testi pozitif olan hastalarda TA insidansının daha yüksek olması TA ve *mycobacterium tuberculosis* (TB) arasında ilişki olabileceğini gündeme getirmiştir.<sup>38</sup> Mikobakteri ısı şok proteini (mHSP)-65 ve bunun insan analogu olan hHSP-60 özellikle CD4 yönünde T hücre proliferasyonunu uyarır. Ayrıca hastalarda serumda yüksek oranda anti-mHSP-65 ve anti-hHSP60 IgG antikorlarının olması da B hücrelerinin TA'da rolü olduğunu göstermektedir.<sup>39,40</sup> Ancak yine de TA etiolojisinde TB'nin yer aldığını kanıtlayan çalışma henüz yoktur.

#### **2.2.5 Genetik yatkınlık**

Hastalık prevelansındaki etnik farklılığın varlığı, bazı ailelerde hastalık frekansının yüksek olması (kardeşler ve anne-kız ilişkisi) ve gösterilmiş HLA risk allellerinin varlığı, TA'da genetik bir temelin olduğunu düşündürmektedir.<sup>41</sup> Japon hastaların yaklaşık yarısında HLA B52 alleli gösterilmiştir. HLA B52 mevcut olan hastalarda hastalığın kortikosteroid ve immünsüpresif tedavilere dirençli olduğu ve daha erken yaşta başladığı görülmüştür.<sup>10,13</sup> Kore ve Japonya'da HLA B52'e ilave olarak HLA B\*39, HLA DRB1\*1502, DRB5\*0102, DQA1\*0103, DQB1\*0601,

DPA1\*02-DPB1\*0901 haplotipleri ile ilişki gösterilmiştir.<sup>41,42</sup> HLA B\*39 allel varlığının renal arter stenoz görülme sıklığında artış ile ilişkili olduğu görülmüştür.<sup>43</sup> Sekans analizlerinde bu allellerden bazılarının belli bir epitopu paylaştığı gösterilmiştir ve bu ortak epitopların hastalık yatkınlığına içinde buldukları allellerden daha fazla neden oldukları düşünülmektedir. TA patogenezindeki bu HLA ilişkisi, hastalık patogenezinde otoimmünitenin rol oynadığı hipotezini güçlendirmektedir; ancak, henüz belli bir otoantijen tespit edilememiştir. Türkiye ve Kuzey Amerika'daki kohort gruplarından yapılan çalışmalarda HLA B\*5201 ve HLA Cw\*1202 allellerinin TA genetik yatkınlığına yol açabileceği gösterilmiştir.<sup>41</sup> HLA B\*1302 allel varlığı TA gelişiminde risk faktörü iken HLA Cw\*0701 allelinin varlığının ise hastalığa karşı koruyucu etki gösterdiği görülmüştür; ancak bu ilişkileri destekleyecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>41</sup> Her ne kadar en yüksek genetik ilişkinin HLA bölgesi ile ilgili olduğu görülse de HLA dışı genetik yatkınlıkta FCGR2A/FCGR3A ve IL12B loküslerinin (IL12 ve IL23 için ortak P40 altüniteyi kodlar) rol oynayabileceği gösterilmiştir.<sup>41,44,45</sup> FCGRS2A/FCGRS3A ve diğer otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar arasında genetik ilişki bilinmektedir. İspanya'da yapılan küçük bir kohortta bu gen loküsü ile dev hücreli arterit (DHA) arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>44</sup> Bu durum, birbirine benzer özellikleri olan bu iki büyük damar vaskülitinin (TA ve DHA) ortak genetik yatkınlık loküslerini paylaşabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca TA patogenezinde rol oynadığı düşünülen enfeksiyöz ajanlara karşı immün yanıtı değiştirerek FCGRS2A/FCGRS3A loküsünün hastalık gelişiminde rol oynadığı öne sürülmektedir.<sup>41</sup>

### **2.3 Takayasu Arteriti Histopatolojisi**

TA, temelde aorta, ana dalları ve pulmoner arterleri tutan bir panarterittir. Vaskülit mikroskopik olarak iki faza ayrılır; akut inflamatuvar ve kronik fibrotik faz olmak üzere. TA'da görülen ilk patolojik değişiklik vasküler adventisya ve media tabakasının dış kısmında ortaya çıkan granüloamatöz inflamasyondur. Media tabakasında dev hücrelerle çevrelenmiş zonal nekroz görülebilir.<sup>12</sup> Tipik özelliği ise vasa vasorumlardaki ciddi inflamasyondur. Vaza vasoritte en sık görülen inflamatuvar hücreler  $\gamma\delta$  T lenfositler, NK hücreleri, makrofajlar, sitotoksik ve yardımcı T hücreleri ve nadiren de dev hücrelerdir.

ICAM-1, VCAM-1, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi pek çok inflamatuvar sitokin artmış salınımı T hücreleri ve makrofajların bu bölgeye göç etmesine neden olur. Mukopolisakkaritler, düz kas hücreleri ve fibroblastlar aracılığıyla intima tabakasında kalınlaşma meydana gelir. Bir çalışmada  $\gamma\delta$  T lenfositler, CD4 + ve CD8+ T hücreleri ile NK hücrelerinin vasküler hasarda önemli rol oynadıklarını rapor edilmiştir.<sup>46</sup>  $\gamma\delta$  T lenfositlerin uyarılmasına neden olan 65 kDa ağırlığındaki Heat Shock Protein 65, TA'lı hastalarının aortik duvarında media ve vasa vasorumda fazla miktarda eksprese olur.<sup>7</sup> İnflamasyon ileri evrede aortanın tüm duvarı boyunca yayılır. Kronik fazda ise elastik dokuda harabiyet ile birlikte adventisyada fibrozis görülür. Elastik liflerin yıkımı nedeniyle media tabakasındaki internal elastik lamina fragmante görünümündedir. İntimal proliferasyon sonucu ise damar lümeninde daralma ortaya çıkar. Media tabakasındaki kalınlaşmayla orantılı olarak neovaskülarizasyon görülür. Anevrizma gelişiminin ise intimadaki lokalize zayıflık veya fibrotik doku eksikliği nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Arter boyunca etkilenen ve intakt olan segmentlerin bir arada görüldüğü atlamalı lezyonlar TA için karakteristiktir.

#### **2.4 Takayasu Arteriti Klinik Özellikleri**

Tanı anında hastaların % 10-20'si asemptomatik olup muayene sırasında anormal vasküler bulgulara bağlı olarak insidental olarak tanı alırlar. Geri kalan %80-90 hasta ise sistemik ve/veya vasküler semptomlar sergilerler. Sistemik semptomlar özellikle hastalığın erken evresinde siktir. En sık görülen semptomlar halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, gece terlemesi, düşük dereceli ateş, atralji ve miyaljidir. Sistemik semptomların gelişiminde başta IL-6 olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin rolü vardır. Konstitüsyonel semptomlar sinsi başlangıçlı olur ve çoğu zaman gözden kaçabilir. Arteriyel lezyonlar geliştikçe TA'a özgü semptomlar görülmeye başlar. Bu semptomlar, aortanın proksimal ve distal dallarının yetmezliği, daralması ve/veya oklüzyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Aktif inflamasyon sırasında damarlar üzerinde hassasiyet ve hastaların %2-32'sinde karotidini görülebilir. Aortik ark ve dallarının sık tutulması nedeniyle boyun, çene, kol, omuz, sırt gibi gövdenin üst kısımlarında ağrı ve unilateral/ bilateral kollarda hissizlik sık görülen şikayetlerdir. Ekstremitelerde soğukluk veya intermitan kladikasyo ortaya

çıkabilir. Karotid ve vertebral arter tutulumuna bağlı geçici iskemik atak, inme, baş dönmesi, bayılma, baş ağrısı ve görmede bozukluklar gelişebilir. Retinal tutulum hastaların %14'ünde internal karotid arter tutulumuna bağlı santral retinal hipoperfüzyonla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Pulmoner arter hastaların %50-86'sında tutulur ve nadiren göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi ve pulmoner hipertansiyon ile seyreder. Koroner arterler hastaların %25'i kadarında etkilenebilir. Aort kapak yetmezliği, aort kökü dilatasyonuna bağlı olarak hastaların %5-55'inde görülür. Ayrıca mitral kapak yetmezliği, kardiyomiyopati ve miyokardit de nadiren görülebilir. Kalp yetmezliği; hipertansiyon, aort yetmezliği veya dilate kardiyomyopatiye ikincil görülebilir. Mezenterik arter tutulumu sık olmasına rağmen bulantı/kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar daha az sıklıkta görülür. Renal arter stenozuna bağlı renovasküler hipertansiyon gelişebilir. Hipertansiyon hastaların %33-83'ünde görülür. Hastaların %3-28'sinde cilt bulguları gelişebilir. En sık görülen cilt bulguları; eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, iskemik ülserasyonlar ve gangrendir.

### **2.5 Takayasu Arteriti Fizik Muayene Bulguları**

Fizik muayene TA tanısından şüphelenilmesi açısından önemlidir. Fizik muayene bulguları tutulan damar bölgesi ve tutulum derecesine göre değişiklik gösterebilir. Ateş, kronik hastalık görünümü gibi özgül olmayan fizik muayene bulgularının yanısıra tek taraflı ya da iki taraflı radyal nabız kaybı, boyun, göğüs, sırt ve abdomen bölgesinde üfürüm duyulması TA tanısını akla getirmelidir. Ayrıca bir ya da iki kolda kan basıncını azalması, iki kol arasında kan basıncı farkının 10 mmHg'dan fazla olması, periferik nabızlarda azalma ya da kaybolma, kan basıncı ölçülememesi, aort yetmezliği bulguları, diz, el ve ayak bileği gibi büyük eklemlerde sinovit ve hipertansiyon TA fizik muayene bulguları arasındadır. Görme ve işitme problemleri de eşlik edebilir.

### **2.6 Takayasu Arteriti Laboratuvar Bulguları**

TA'a özgül laboratuvar testleri bulunmamaktadır. TA tanısında ve tedavi takibinde en kullanışlı testler özgül olmayan inflamatuvar belirteçler olan C-reaktif protein (CRP) ve Eritrosit sedimentasyon hızıdır (ESH).<sup>10</sup> TA'da akut faz yanıtı ile

ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ishikawa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 54 TA hastasının 29'unda hastalık aktivitesiyle paralel olarak ESH'de artış saptanmıştır.<sup>47</sup> Genç hastalarda ESH yüksek seyrederken, yaşla birlikte, hastalığın doğal seyrine benzer şekilde düştüğünü göstermişlerdir<sup>47</sup>. Hall ve arkadaşları 32 TA hastasının ¾'ünde ESH'de artış ve tedavi ile yüksek derece ilişkili olduğunu bulmuşlardır<sup>8</sup>. Ancak Kerr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif hastaların %72'sinde ESH hızında artış olurken, klinik olarak remisyonunda olan hastaların da %50'sinde ESH hızında yükseklik gösterilmiştir.<sup>13</sup> Diğer inflamatuvar belirteçler (beyaz küre sayısı, fibrinojen, kompleman düzeyleri (C3,C4,CH50) ve immüoglobulin G düzeyleri) ve akut faz reaktanlarında yükseklik ve negatif akut faz reaktanlarında düşmeler görülebilir. TA aktivitesi ile ilişkili pek çok başka belirteç de bildirilmiştir. Bunlar arasında IL-6, IL-18, serum amiloid A proteini, matriks metalloproteinazları (MMP), çözünebilir ICAM-1 bulunmaktadır.<sup>27,31,48-50</sup> Aktif ve remisyonundaki hastalar değerlendirildiğinde sadece IL-18'in aktif hastalarda daha yüksek olduğu ve tedavi ile bu değerlerin düştüğü görülmüştür. Aktif ve remisyonundaki hastalarda tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) ve IL-6 düzeylerinde arasında fark bulunmamıştır.<sup>49</sup> Matsuyama ve arkadaşları, elastinin parçalanmasını sağlayan matriks metalloproteinazlardan MMP 2'nin TA tanısında yararlı olabileceğini ve MMP 3 ve 9'un ise TA aktivitesini yansıtmada iyi birer belirteç olduklarını rapor etmişlerdir.<sup>48</sup> Bir MMP inhibitörü olan doku metalloproteinaz inhibitörü-1 ise TA'da düşük düzeyde bulunmakla beraber aktif ve remisyonundaki hastalar arasında farklılık göstermemektedir<sup>48</sup>. Çalışmalarda ayrıca pentraxin-3 (PTX3) proteinin de TA aktivitesini göstermedeki duyarlılığının %82 ve özgüllüğünü ise %94 olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> CRP ve serum amiloid P proteinleri küçük pentraksinler iken PTX 3 ise uzun pentraksin ailesinin üyesidir ve vasküler endotelial hücreler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından inflamatuvar uyarılara yanıt olarak bölgesel olarak üretilir. Plazma PTX 3 düzeyinin 5,5 ng/mL ve üzerinde olması aktif TA tanısı koymada faydalıdır.<sup>10</sup> Hastaların çoğunda kronik hastalık belirtisi olan normokrom normositik anemi görülebilir. Her ne kadar akut faz reaktanları özgün ve tam olarak güvenilir olmasa da günümüzde hastalık tanısı ve aktivite takibinde kullanılmaktadırlar.



## **2.7 Takayasu Arteriti Görüntüleme Yöntemleri**

1990 ACR Tanı Kriterleri içerisinde konvansiyonel anjiyografi yer alsa da son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde büyük TA tanısında Doppler USG, BTA, MRA kullanılmaya başlanmıştır. Yeni geliştirilen teknikler sayesinde hem damar duvarının yapısal değerlendirilmesi yapılabilmekte hem de aktif inflamatuvar süreç tespit edilebilmektedir. Önceden konvansiyonel anjiyografi TA tanısında altın standard kabul edilmişse de günümüzde invazif olmayan yaklaşımlar üstünlük sağlamaya başlamıştır. Yapılan çalışmalarda her yöntemin farklı ve birbirlerini tamamlayıcı özelliklerinin olduğu bildirilmiştir; ancak bu yöntemlerin TA yönetimindeki duyarlılık ve özgüllüklerinin belirlenmesi gerekmektedir. BT veya MR anjiyografilerin birbirlerine olan üstünlükleri gösterilmemiş olmakla beraber hastaların takiplerinde aynı görüntüleme yönteminin kullanılması önerilmektedir.

### **2.7.1 Konvansiyonel X-Ray**

Çıkan veya inen aortada anevrizmal dilatasyona bağlı mediastinal genişleme görülebilir. Takip ve tanıda rutin olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir.

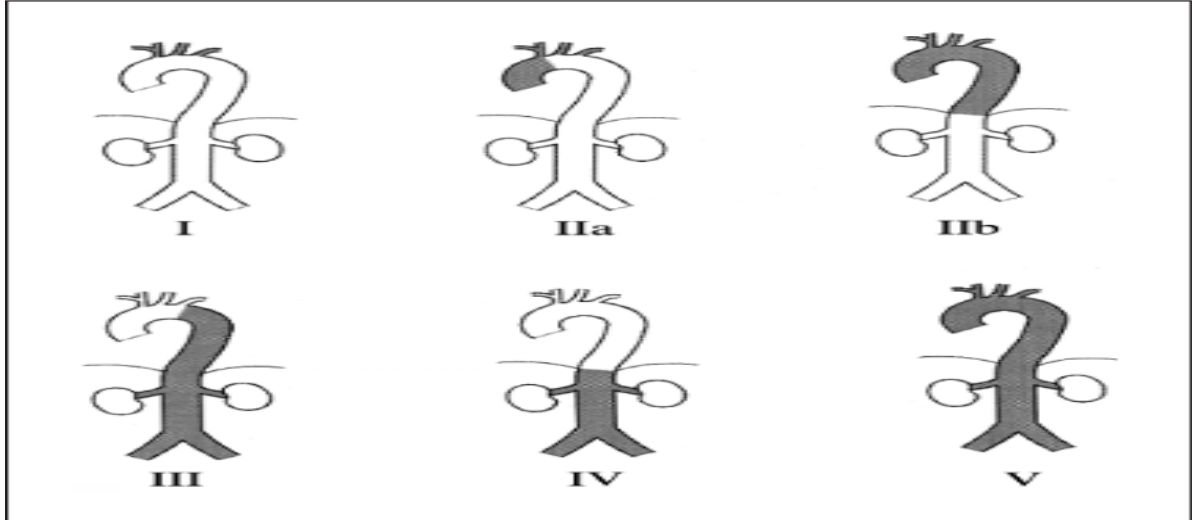
### **2.7.2. Konvansiyonel Anjiyografi**

Perkütan intravasküler radyografik anjiyografi yüksek kalitede görüntü vermesi, aort basıncını ölçmesi ve koroner arterleri de görüntüleyebilmesi sayesinde TA'da altın standard kabul edilmiştir. Fakat pek çok dezavantajı bulunmaktadır: Hem invazif bir yöntemdir hem de kontrast ve radyasyon maruziyeti mevcuttur. Bu da hastalık aktivite takibinde kullanımını kısıtlar. Ayrıca sadece lümenal anatomiyi göstermesi nedeniyle de hastalığın erken döneminde normal lümen yapısı görülür, böylece erken dönemde hastalık tanısı konulmasını sınırlar.<sup>51</sup> Anjiyografide lezyonlar genellikle aortanın ana dallarının orijinlerinde görülür. Arteriyel lümeninde lokalize daralma veya düzensizlik anjiyografi ile en erken tespit edilebilen lezyonlardır ve bu lezyonlar stenoz, tam oklüzyon ve anevrizma oluşumuna dönebilir. Atlayıcı lezyonlar anjiyografide görülen tipik lezyonlardır. Tutulan damar lokalizasyonuna göre 1997 yılında Uluslararası Takayasu Konferansı'nda 5 tip anjiyografik sınıflama sistemi oluşturulmuştur.<sup>52</sup> (Tablo 2.1 ve Şekil 2.2) Koroner

arterlerin tutulumu C(ó) ve pulmoner arterlerin tutulumu P(ó) olarak eklenir. En sık görülen tutulum tipi ise diyaframın altında ve üstünde aorta ve dallarının yaygın olarak tutulmasıdır (Tip V). Subklavyen arter en sık etkilenen damardır. Sol subklavyen arter, sağa göre daha sık etkilenir. Daha sonra ise sırasıyla aorta, ana karotid arter, renal arter ve aortanın diğer büyük dalları etkilenir.<sup>52</sup>

**Tablo 2.1:** TA Anjiyografik Sınıflaması<sup>52</sup>

Tip	Tutulum Yeri
I	Aortik arkus dalları
IIa	Çıkan aorta, aortik arkus, ve dalları
IIb	Çıkan aorta, aortik arkus, ve dalları ve inen torasik aorta(çölyak arter üstü)
III	Torasik inen aorta, abdominal aorta, ve/veya renal arterler(ana arterler çıkışı, femoral artere dek)
IV	Abdominal aorta ve/veya renal arterler (çölyak arter altı)
V	Tüm aorta (çıkan +inen) (Tip IIb + IV)
C(ó), P(ó)	Koroner arter, pulmoner arter



**Şekil 2.1:** TA Anjiyografik Sınıflaması<sup>52</sup>

### 2.7.3 Doppler Ultrasonografi

Devamlı Doppler USG görüntülemeyi akım-hız değerlendirmesi ile birleştirerek damar anatomisini, lümen yapısını ve anjiyografide belirgin lümen değişikliği olmadan damar duvarındaki erken değişiklikleri gösterir. Doppler USG ucuz olması, kolay ulaşılabilir olması ve radyasyon riskinin olmaması nedeniyle de avantajlıdır. Lümen-intima ile media-adventisya arasındaki alana intima-media kompleksi (IMK) adı verilir.<sup>53</sup> Artmış yaygın dairesel IMK varlığı inflamatuvar ödem ve artmış vaskülariteyi gösterir. TA hastalarında kontrol grubuna göre IMK kalınlığında artış gösterilmiştir.<sup>53</sup> IMK kalınlığındaki artış erken lezyonlarla ilişkilidir<sup>54</sup>. TA'da USG ile belirlenen tipik lezyon arteriyel duvarda uzun, düzgün ve homojen konsantrik kalınlaşma olmasıdır. Buna "makaron bulgusu" adı verilir.<sup>53</sup> Ayrıca oklüzyon ve dilatasyonlar da görülür. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Tedavi ile arteriyel damar duvar kalınlığında azalma tedaviye yanıt olduğunun göstergesidir. Ancak doppler USG'nin TA hastalık aktivite takibindeki önemini belirleyen daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.<sup>55</sup> USG'nin dezavantajları ise sonuçların yapan kişiye bağlı olması ve ana karotis ve vertebral arterlerde görüntüleme yeterli iken proksimal subklavyen ve distal internal karotid arterlerde altta yatan doku nedeniyle, abdominal damarlarda ise yağ dokusu ve bağırsak gazı nedeniyle görüntülemenin yetersiz olmasıdır.

### 2.7.4 Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Aorta ve büyük damarlarda hem damar duvarını hem de lümen yapısını değerlendirmede etkili bir yöntem olup konvansiyon anjiyografik olarak lümenal değişiklikler saptanmadan damar duvarındaki değişiklikleri tespit eder.<sup>56</sup> Küçük damarları görüntüleme kalitesi düşüktür. Ayrıca hem iyonize radyasyon maruziyeti hem de kontrast maruziyeti fazladır. BT anjiyografi ile erken prestenotik fazda arteriyel duvar lezyonları tespit edilir ve TA'yı aterosklerozdan ayırt eder. BT anjiyografinin hastalık aktivitesinin belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülse de sonuçlar tartışmalıdır.<sup>55</sup> Koroner BT anjiyografi ile koroner arter tutulumu değerlendirilebilir; çünkü TA'da koroner arter tutulumu sıklıkla ostium ya da proksimal koroner arterlere yerleşmiştir. Koroner arter tutulumu olan hastalarda hastalık süresinin olmayanlara göre daha uzundur.<sup>57</sup>

### **2.7.5 Manyetik Rezonans Anjiyografi**

Damar duvarında kalınlaşma, lüminal değişiklikler ve anevrizma gelişimini yüksek çözünürlükle değerlendirir. Invasif olmayan bir metod olup radyasyon ve kontrast maruziyeti de bulunmamaktadır. Ayrıca TA'nın erken inflamatuvar evresinde çok belirgin olmayan damar duvar kalınlaşmasını göstermesi de geri dönüşlü evrede TA tanısının konulmasını sağlar. Hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde invazif olmayan ve radyasyon riski taşımayan bir yöntemdir. Dezavantajları ise pahalı olması, her merkezde mevcut olmaması, metalik klip, pacemaker gibi cihazları olan hastalarda kullanılamaması ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ise nefrojenik fibrotik skleroz sendrom riskinin olmasıdır.

### **2.7.6 18F-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi**

PET/BT, artmış metabolik aktivite alanlarını gösteren bir yöntem olup sıklıkla onkolojide kullanılmakla beraber inflamasyonu değerlendirmesi nedeniyle de kullanım alanı genişlemektedir. TA'da PET-BT'nin kullanımına yönelik bir çalışmada aktif hastalığı olan 12; inaktif hastalığı olan 6 hastada PET/BT ile 1 tane yanlış-negatif sonuç çıkmış ancak hiç yanlış-pozitif sonuç çıkmamıştır. Sonuçta, PET-BT'nin TA'da duyarlılığının %92, özgüllüğünün %100, pozitif prediktif değerinin %100 ve negatif prediktif değerinin %85 olduğu gösterilmiştir.<sup>58</sup> PET-BT'nin en önemli avantajı erken evrede prestenotik hastalığı tespit edebilmesidir.<sup>58,59</sup> Aortitin olduğu bölgede 18F-FDG tutulumunun azalması hem klinik iyileşme hem de damar duvarı kalınlığında azalma ile ilişkilidir.<sup>60-62</sup> Her ne kadar damar duvarındaki inflamasyonu belirlemede duyarlı ve özgül bir yöntem olsa da radyasyon riskinin olması, pahalı olması, her merkezde bulunmaması ve çapı <5 mm damarları değerlendirememesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

### **2.8 Takayasu Arteriti Tanı ve Sınıflama Kriterleri**

1988 yılına kadar TA ile ilgili tanı ve sınıflama kriteri bulunmamaktaydı.<sup>9</sup> 1988 yılında Ishikawa tarafından bir takım tanı kriterleri geliştirilmiştir.<sup>63</sup>

Ishikawa'nın tanı kriterleri, TA semptom ve bulguların başlama yaşı, klinik, laboratuvar ve anjiyografik kriterleri içermektedir. (Bkz. Tablo 2.2) Bu kriterlere göre TA tanısı koymada kullanılan karakteristik semptom ve bulgular şunlardır: Nabızsızlık, kollarda nabız farkı olması, ölçülemeyen kan basıncı, her iki kol arasında belirgin tansiyon farkı olması, ekstremitelerde kolay yorulma ve ağrı olması, açıklanamayan ateş veya Eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) yüksek olması, boyun ağrısı, geçici amarozis veya görmede bulanıklaşma veya senkop, dispne ve/veya çarpıntı olması, hipertansiyon ya da aort regürjitasyon varlığı ve bu semptom ve bulguların 1 aydan uzun süreli sebat etmesidir. Bu kriterlere göre 9 minör ve 2 majör kriterin varlığı tanı koydurucuydu. Ishikawa tanı kriterlerinin sensitivite oranı %84' idi.<sup>9</sup>

**Tablo 2.2:** Ishikawa TA Tanı Kriterleri.<sup>63</sup>

Kriter	Tanım
<b>Mecburi kriter</b>	
≤ 40 yaş	Tanı anında veya 1 ay süren karakteristik semptom ve bulguların başlangıcı anında yaşın ≤ 40 olması
<b>2 majör kriter</b>	
1. Sol orta subklavyen arter lezyonu	En ciddi stenoz ya da oklüzyonun orta kısımda olması
2. Sağ orta subklavyen arter lezyonu	En ciddi stenoz ya da oklüzyonun orta kısımda olması
<b>9 minör kriter</b>	
1. ESH yüksekliği	Tanı anında açıklanamayan ESH ≥20 mm/saat
2. Karotid arterde hassasiyet	Palpasyonla bilateral veya unilateral hassasiyet
3. Hipertansiyon	Brakiyel arterde kan basıncının ≥140/90 mmHg veya popliteal arterde ≥160/90 mmHg olması
4. Aort regürjstasyonu veya annüloaortik ektazi	Oskültasyon veya doppler ekokardiyografi veya anjiyografi ile fark edilmesi
5. Pulmoner arter lezyonu	Lober veya segmental arter oklüzyonu veya daralma,dilatasyon veya anevrizma, lüminal düzensizlik olması
6. Sol orta ana karotid arter lezyonu	En ciddi darlık ya da oklüzyonun orta kısımda olması
7. Distal brakiosefalik trunkus lezyonu	En ciddi darlık ya da oklüzyonun distal 1/3'te olması
8. İnen torasik aorta lezyonu	Daralma,dilatasyon veya anevrizma, lüminal düzensizlik olması
9. Abdominal aorta lezyonu	Daralma,dilatasyon veya anevrizma, lüminal düzensizlik olması
	Aortailiak bölgede lezyon olmaması

1990 yılında ise *American College of Rheumatology* (ACR) tarafından TA dahil 7 sistemik vaskülit için sınıflama kriterleri oluşturulmuştur. 1990 ACR TA Sınıflama Kriteri 6 kriterden oluşur ve bunlarda 3 ve daha fazlasının bulunması TA tanısı koydurur.<sup>64</sup> (Bkz. Tablo 2.3) 1990 ACR Sınıflama Kriterleri'nin duyarlılığı % 90,5 ve özgüllüğü ise % 97,8'dir.<sup>64</sup>

**Tablo 2.3:** 1990 ACR TA Sınıflama Kriterleri.<sup>64</sup>

<b>Kriter</b>	<b>Tanım</b>
Hastalık başlangıç anında < 40 yaş	TA ilişkili sempton ve bulguların gelişmesi < 40 yaş
Ekstremitelerde kladikasyo	Özellikle üst ekstremitede olmak üzere hareket sırasında $\geq 1$ ekstremitede kaslarda yorgunluk gelişmesi
Brakiyel arter nabzında azalma	$\geq 1$ brakiyel arterde nabız azalması
Kan basıncı farkı >10 mmHg	Kollar arası sistolik kan basıncı farkı $\geq 10$ mmHg olması
Subklavyen arter veya karotiste üfürüm	$\geq 1$ subklavyen arter ya da abdominal aortada üfürüm
Arteriyografik bozukluklar	Arteriyografik daralma veya oklüzyon olması

Hem Ishikawa tanı kriterleri hem de 1990 ACR Sınıflama kriterleri ile ilgili bir takım eleştiriler bulunmaktadır. Bunlarda ilki hastalık başlangıcı için yaş sınırlamasının olması (< 40 yaş); bir diğeri ise 1990 ACR kriterlerinin oluşturulması için kullanılan kontrol grubunun küçük damar vaskülitli olan hastaları kapsayıp aterosklerotik hastalık ve konjenital aort hastalığı olan hastaları içermemesi nedeniyle klinik uygulamada yararlılığının kısıtlı olmasıdır. 1995 yılında Sharma ve arkadaşları tarafından Modifiye Ishikawa Kriterleri geliştirilmiştir.<sup>65</sup> Buna göre 2 majör veya 1 majör ve 2 minör ya da 4 minör kriterin varlığı TA tanısı için yeterlidir. Modifiye Ishikawa TA tanı kriterlerinin duyarlılığı % 92,5 ve özgüllüğü ise % 95'tir.<sup>65,66</sup> (Bkz. Tablo 2.4)

**Tablo 2.4:** Modifiye Ishikawa Tanı Kriterleri.<sup>65</sup>

---

**Kriter**

---

**3 majör kriter**

1. Sol orta subklavyen arter lezyonu
2. Sağ orta subklavyen arter lezyonu
3. En az 1 ay süren karakteristik semptom ve bulgular (eklem klodikasyonu, ekstermitelerde nabızsızlık ya da nabız farkı, alınamayan veya belirgin farklılık gösteren kan basıncı, ateş, boyun ağrısı, geçici amorozis, görmede bulanıklaşma, senkop, dispne, çarpıntı)

**10 minör kriter**

1. ESH yüksekliği
2. Karotid arterde hassasiyet
3. Hipertansiyon
4. Aort regürjitasyonu veya annüloaortik ektazi
5. Pulmoner arter lezyonu
6. Sol orta ana karotid arter lezyonu
7. Distal brakiosefalik trunkus lezyonu
8. İnen torasik aorta lezyonu
9. Abdominal aorta lezyonu
10. Koroner arter lezyonu

---

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

## **2.9 Takayasu Arteriti Ayırıcı Tanısı**

TA ayırıcı tanısında diğer büyük damar vaskülitleri nedenleri, gelişimsel anomaliler ve diğer aortik patolojiler yer alır.<sup>7</sup> TA ayırıcı tanısından yer alan inflamatuvar aortit nedenleri lupus, romatoid artrit, spondiloartropatiler, Behçet Hastalığı, Kawasaki Hastalığı ve dev hücreli arterittir (DHA). Enfektif aortit nedenleri olan sfiliz ve tüberküloz da ayırıcı tanıda düşünülmez. Arteriyel lezyonların dağılımı, yaş, cinsiyet, deri bulguları ve diğer organ tutulumlarının varlığı ve anjiyografik bulgular TA ve diğer inflamatuvar ve enfektif aortit nedenlerinin ayırt edilmesine yardımcıdır.<sup>10</sup> DHA ve TA her ne kadar pek çok yönden benzer özelliklere sahip olsalar da, özellikle DHA hastalarının %15'inde aort tutulumunun olması gibi, klinik özellikleri sayesinde birbirlerinden ayırt edilirler. Bu durumda en önemli ayırt edici özellik yaştır. Hastalık başlangıç yaşının 40 olması



TA'yı DHA'den ayırt ettirir. Yaşın yanısıra etnik özellikler, üst ekstremitte vasküler yetmezlik, omuz ağrısı ve kafa derisinde hassasiyet de hastaların %95'de doğru tanı konulmasını sağlar.<sup>67</sup> Sfiliz hem daha ileri yaşta görülmesi hem de inen torasik aortayı tutmaması, stenoza neden olmaması ve kalsifikasyonla seyretmesi ile TA'dan ayırt edilir. Tüberküloza bağlı aortit ise özellikle inen torasik ve abdominal aorta tutulumu, damar duvarında erozyon, gerçek ve yalancı anevrizma gelişimi ile seyreder. TA'da stenoz daha sık görülen komplikasyon olmasına rağmen tüberkülozda dissekiyon, rüptür ve kanama komplikasyonları daha sık görülür. Ayırıcı tanıda yer alan konjental anomaliler aort koarktasyonu ve Marfan sendromudur. Ayrıca nörofibromatozis gibi diğer aort patolojileri de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Fibromusküler displaziye bağlı hipertansiyon da önemli bir ayırıcı tanı nedenidir.

## **2.10 Takayasu Arteriti Tedavi Modaliteleri**

TA tedavisi medikal ve cerrahi ya da endovasküler girişimsel işlemler olmak üzere ikiye ayrılır. Medikal tedavi ile hastalık aktivitesinde azalma ve remisyon induksiyonu sağlanır. Kronik dönemde komplikasyonların önlenmesi ve restenozun sağlanması amacıyla ise cerrahi ve/veya endovasküler girişimsel işlemler uygulanır.

### **2.10.1 Medikal tedavi**

Vasküler komplikasyonların önlenmesi için erken tanı ve immünsüpresif ilaçların erken dönemde başlanması önemlidir. TA medikal tedavisinde kullanılan immünsüpresif ilaçlarla ilgili yeterli sayıda kontrollü karşılaştırmalı klinik çalışmalar yoktur.<sup>15</sup> Bu nedenle immünsüpresif ilaçların birbirlerine üstünlükleri tam olarak henüz bilinmemektedir.<sup>1</sup>

#### **2.10.1a Kortikosteroidler (KS)**

Kortikosteroidler TA tedavisinin ana basamağını oluşturur. Steroid tedavisi ile ESH'de azalma, inflamatuvar semptomlarda azalma ve tek başına steroid tedavisi ile birlikte hastaların %60'da remisyon elde edilir.<sup>68</sup> Aktif hastalık varlığında standard başlangıç tedavisi yüksek doz prednizolon (1 mg/kg/gün) veya eşdeğeridir.<sup>1</sup> Yüksek doz steroide yanıt genellikle iyidir; ancak doz azaltılması ile relapslar

görülebilmektedir. Tek başına steroid tedavisi ile hastaların sadece  $\leq$  %20'de hastalık kontrolü sağlanır ve % 66-84 hastada diğer immünsüpresif tedavilere ihtiyaç vardır. Uzun süreli kullanımda yan etkiler görülebilir; bu nedenle hem steroid yan etkilerini en aza indirmek için hem de ilerleyici vasküler hastalığı önlemek için çoğu hastada immünsüpresif ilaçlara ihtiyaç vardır.<sup>14</sup>

### **2.10.1b Konvansiyonel immünsüpresifler:**

TA tedavisinde farklı immünsüpresiflerin etkinliklerini karşılaştıran randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle TA tedavisinde hangi immünsüpresifin daha etkin olduğuna yönelik kanıt yoktur.<sup>1</sup> Genellikle klinikler kendi tecrübelerine göre immünsüpresif tercihlerinde bulunmaktadırlar.

### **2.10.1c Siklofosfamid (CYC):**

Alkilleyi bir ajan olan CYC çok güçlü ve etkili bir immünsüpresiftir. Özellikle yaşamı ve/veya organı tehdit eden durumlarda sistemik vaskülitlerin tedavisinde kullanılır. TA'da kullanım nedenleri arasında retinal vaskülit, pulmoner arter tutulumu, ciddi aort yetmezliği veya miyokardit yer alır.<sup>1</sup> Ciddi yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımda tercih edilmez.

### **2.10.1d Metotreksat (MTX):**

Ucuz, kolay ulaşılabilir ve yan etki profili nedeniyle iyi tolere edilmesinden dolayı sıklıkla tercih edilen bir immünsüpresiftir. MTX alan 16 hastanın %81'inde remisyon sağlanmış olup bunların da %50'side ortalama 18 ay remisyon devam ettirilmiştir.<sup>69</sup>

### **2.10.1e Azatiyopirin (AZA):**

AZA, 6-merkaptopürinin (6MP) ön ilacıdır. AZA, glutatyon S-transferaz tarafından 6MP'e dönüşür. Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) enzimi tarafından 6-MP'den üretilen tiyoinozinik asit ve tiyoguanilik asit, hücre içinde inozinik asit sentezini inhibe ederek adenin ve guanin nükleotitlerinin sentezini azaltır. Böylece T ve B lenfosit sayısında azalma, immünoglobulin üretiminde azalma ve IL-2 sentezinde azalma meydana gelir. Tiyoguanin aynı

zamanda antijen sunucu hücreler üzerindeki B7 molekülü ile CD4+ T hücreler üzerindeki CD28 moleküllerinin birleşmesi sonucu ortaya çıkan hücre içi sinyal iletim yolağını da inhibe ederek immünsüpresif etki gösterir. TA tedavisinde sıklıkla kullanılan bir immünsüpresiftir. 2-2,5 mg/kg/gün dozunda kullanılır ve akut faz proteinlerinde belirgin azalma sağlar. Genellikle iyi tolere edilir.

#### **2.10.1f Mikofenolat mofetil (MMF):**

Guanozin nükleotitlerinin de novo sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan inozin monofosfat dehidrogenazın (IMPDH) yarışmasız olarak geri dönüşümlü inhibitörü olan mikofenolik asidin öncül ilacıdır. Sistemik vaskülitlerden ilk kez ANCA ilişkili vaskülitlerde kullanılmış olmakla beraber TA tedavisinde de umut vaat edici etkin bir immünsüpresiftir. Tedaviye dirençli 10 TA hastasında ortalama 23 ay MMF'nin kullanıldığı bir çalışmada akut faz proteinlerinde belirgin azalmalar tespit edilmiştir.<sup>70</sup>

#### **2.10.1g Siklosporin A (CSA), Leflunomid (LEF), Takrolimus (TAC):**

Vaka bildirimleri şeklinde TA tedavisinde etkili oldukları gösterilmişse de daha geniş vaka serilerinde çalışılmaları gerekmektedir.

#### **2.10.1h Biyolojik Ajanlar:**

Serum TNF- $\alpha$  düzeyleri aktif hastalığı olanlarda sağlıklı kontrol ve remisyondaki hastalara oranla daha yüksektir.<sup>49,71</sup> Bu nedenle anti-TNF ajanlar özellikle de infliksimab refrakter hastalarda kullanılmaktadır. Hoffman ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada 15 refrakter TA hastasının 14'ünde anti-TNF tedavi ile remisyona sağlandığı ve bu hastaların 10'unda KS kesilmesine rağmen remisyona devam ettiği gösterilmiştir.<sup>72</sup> Schmidt ve arkadaşlarının yaptığı, anti-TNF tedavinin uzun dönem takibine yönelik çalışmada 20 refrakter TA hastasında en sık kullanılan ajan infliksimab olup ortalama tedavi süresi 23 aydır. Hastaların %23'ünde remisyona sağlanmış, %50'sinde KS kesilmiş; ancak hastaların %33'ünde relaps gelişirken %20 hastada ise yan etkiler nedeniyle ilaç kesilmek zorunda kalmıştır.<sup>73</sup>

Rituksimab ise bir kimerik monoklonal anti-CD20 antikoru olup refrakter TA hastalarında iyi klinik yanıt sağladığını gösteren vaka bildirimleri mevcuttur.<sup>74,75</sup>

İnflame damar duvarında ve serumda TA hastalarında IL-6 seviyeleri yüksek oranda bulunur. Bu nedenle IL-6 blokajının da TA'da etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu amaçla kullanılan tosilizumab, IL-6 reseptörünün insan monoklonal antikordur ve ilk kez 2008'de TA tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>76</sup> 8 mg/kg 4 haftada bir dozunda uygulandığında hastalık aktivitesinin azaldığı ve KS doz azaltılması sağladığı gösterilmiştir.<sup>77</sup>

Abatasept ise T hücrelerinin kostimülasyonunu inhibe eden bir ajan olup TA tedavisinde umut vaat edicidir fakat henüz çalışma aşamasındadır.

### **2.10.2 İnvazif Girişimsel Yöntemler ve Cerrahi:**

TA'nın kronik evrelerinde etkilenmiş organlarda cerrahi veya endovasküler yöntemle revaskülarizasyon sağlanması gerekebilir. Endovasküler yöntemler arasında balon anjiyoplasti, stent yerleştirme veya stent greft yerleştirme yöntemleri bulunmaktadır. Hem cerrahi hem de endovasküler işlemler damar duvarındaki inflamasyon suprese olduktan sonra uygulanmalıdır. Endovasküler girişimlerin başarısı arteriyel stenozun uzunluğu, bölgesi ve evresine bağlıdır. Restenozun önlenmesi amacıyla endovasküler işlemden önce ve sonra antiplatelet tedavi verilmelidir. TA'da cerrahi tedavi endikasyonları ise şunlardır:<sup>1</sup>

- 1) Serebrovasküler veya koroner arter iskemisi
- 2) 3 veya daha fazla serebral damarda kritik stenoz varlığı
- 3) Günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan ekstremitelerdeki kladikasyonu
- 4) Ciddi renal arter stenozuna bağlı hipertansiyon
- 5) İlerleyici anevrizma genişlemesi (disseksiyon veya rüptür riskinin yüksek olması)
- 6) Ciddi aort yetmezliği ya da aort koarktasyonu

Cerrahi girişimler hem TA nedeniyle gelişen komplikasyonları azaltır hem de uzun dönem sörviyi uzatır.<sup>78,79</sup>

## 2.11 Takayasu Arteriti Tedavisindeki Zorluklar ve Dirençli Hastalık

TA sonuçları genellikle ciddi olan sistemik bir vaskülitir. Hastaların %74'ünde günlük aktivitelerini engelleyen morbidite mevcuttur.<sup>13</sup> Nadir görülmesi ve klinik semptomların değişken olması nedeniyle tanı konulma süresi gecikmekte ve tedavi başlama süresi uzamaktadır. Hastalık aktivitesi takibinde kullanılan güvenilir ve standard parametrelerin olmaması da tedavi sürecini zorlaştırmaktadır. Ayrıca, literatür verilerine göre kullanılmakta olan medikal tedavi ve tedavi seçenekleri yetersizdir.

Dirençli hastalık; KS doz azaltılması sırasında hastalık aktivitesinde artış olması veya en az bir immünsüpresif altında yüksek hastalık aktivitesinin devam etmesi durumudur.<sup>1</sup> Türk TA Çalışma Grubu tarafından dirençli hastalık tanımı şu şekilde yapılmıştır<sup>41</sup>: Tedaviye rağmen anjiyografik ya da klinik progresyon olması veya aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığı:

- a) Eş zamanlı konvansiyonel immünsüpresif kullanımına rağmen tedavinin 6. ayında prednizolon dozunun  $> 7,5$  mg/gün olması
- b) Devam eden hastalık aktivitesine bağlı olarak yeni gelişen cerrahi ihtiyacının olması
- c) Yılda  $\geq 3$  fazla atak olması
- d) Hastalık aktivitesi ile ilişkili ölüm olması

## 2.12 Takayasu Arteriti Hastalık Aktivitesinin Takibi

TA sistemik bir vaskülopati olup vital organ iskemisine yol açabileceğinden dolayı hastaların uzun dönem takipleri gerekmektedir; ancak hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesindeki yöntemler zor ve yetersizdir. Yapılan çalışmalarda klinik olarak inaktif hastalığı olan hastaların %60'da yeni gelişen anjiyografik lezyonlar tespit edilmiş ve %44'ünde ise histolojik olarak hastalık aktivitesinin devam ettiği gösterilmiştir.<sup>13</sup> Akut faz reaktanlarının ölçümü pek çok hastada yararlı olsa da aktif hastalığı göstermede güvenilirlikleri düşüktür. Normal ESH ve/veya CRP varlığında vasküler duvar inflamasyonunun devam ettiği ve hatta arteriyel lezyonların ilerlediği gösterilmiştir.<sup>13,80</sup> Bu nedenle hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde akut faz proteinleri, klinik durum ve girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. MRA veya BTA ile damar

duvarındaki kalınlaşma ve lümen yapısı detaylı olarak incelenebilir. Ödem veya aktif inflamasyona bağlı damar duvarındaki kalınlaşmanın ölçülebilmesi sayesinde akut faz reaktanlarında yükseklik olmasa dahi hastalığın aktif evrede olduğu tespit edilebilir. İlk tanı anında bazal bir görüntüleme mevcut ise görüntüleme yöntemleri aktif hastalığı gösterebilir ancak hem maliyet ve çekim zorlukları hem de kontrast madde maruziyeti gibi yan etkileri dolayısıyla rutinde bu yöntemlerin kullanılmaları zordur. TA hastalık aktivitesinin takibindeki ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesindeki bu zorluklar bazı skorlama sistemlerinin oluşmasına neden olmuştur. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), anti-nötrofilik, sitoplazmik ve antikor ilişkili vaskülitlerde aktivite değerlendirilmesinde kullanılan bir skorlama sistemidir. BVAS, 11 maddeden oluşan ve küçük-orta çaplı damarların tutulumuna bağlı çoklu organ tutulumunu değerlendiren bir sistemdir. TA'da ise büyük damar tutulumuna bağlı klinik spektrum daha farklıdır. Bu nedenle TA'da BVAS'ın duyarlılığı düşüktür.

1994 yılında Kerr ve arkadaşları, klinik, laboratuvar ve anjiyografik özellikleri kullanarak oluşturdukları skorlama sistemi ile TA aktivitesinin değerlendirmeyi amaçlamışlardır. (Bkz. Tablo 2.5) Buna göre yeni gelişen veya kötüleşen 2 veya daha fazla kriterin olması aktif hastalığı göstermektedir. Kerr kriterleri uygulanması kolay olsa da duyarlılığı düşük olduğu için kullanımı yaygınlaşmamıştır.<sup>13</sup> Bu nedenle BVAS sistemi temel alınarak TA için daha özgül bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Buna "Disease Activity Index" (DEI-Tak) adı verilmiştir. Bu indeks 11 organ sistemini kapsayan 59 maddeden oluşmuştur ve görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan sadece klinik bulgularla değerlendirme sağlamaktadır. Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DEI-Tak ile Kerr indeksi ve Physicians Global Index (PGA) arasında korelasyon olduğu görülmüştür.<sup>81</sup> Hindistan'da TA insidansının yüksek olması nedeniyle iki merkezde yapılan çalışmalar sonucu 2010 yılında Indian Takayasu Activity Score (ITAS) oluşturulmuştur. ITAS, 6 organ sistemini içeren 43 maddeden oluşur. ITAS ile yapılan çalışmalar, bu skorlama sisteminin hem tedaviye yanıtı değerlendirmede etkili olduğunu hem de alevlenmeleri yakalayabildiğini göstermiştir.<sup>82</sup>

**Tablo 2.5:** Kerr Kriterleri.<sup>13</sup>

---

1. Başka bir nedenle açıklanamayan sistemik semptomlar; ateş, myalji, artralji
2. ESH'nda artış
3. Vasküler iskemi veya inflamasyon bulguları; kladikasyon, nabızlarda azalma/kaybolma, üfürüm, vasküler ağrı (karotidini), üst ve/veya alt ekstremitelerde kan basıncında asimetri gibi
4. Tipik anjiyografik özellikler

---

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

### **2.13 Takayasu Arteriti Prognozu**

Multifaktöriyel nedenlere bağlı olarak tanıda ve tedavide gecikme, hastalık aktivite takibindeki kısıtlılıklar ve ilerleyici hastalığı olanların yaklaşık %25'inde yetersiz tedavi gibi nedenlere bağlı olarak TA, morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir sistemik vaskülopatidir. Hastaların %74'ü günlük aktivitelerini yapmakta zorluk yaşarken %23'ünde iş yaşamı sürdürülememektedir.<sup>13,14</sup> Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) kohortuna göre sadece hastaların %26'sında hastalıkları tarafından fonksiyonel etkilenme olmadığı rapor edilmiştir.<sup>13</sup> 10 yıllık survey ise daha önceden de belirtildiği gibi coğrafik olarak farklılık göstermekle beraber  $\geq 1$  ciddi komplikasyonu olanlarda veya progresif hastalığı olanlarda yaşam süresi belirgin olarak azalmaktadır. TA zaman içerisinde aktivitesi değişebilen vasküler bir hastalıktır. Ciddi alevlenmeler, remisyon, hafif aktivasyonlar veya hastalığın tamamen ortadan kaybolması şeklinde izleyebilir. Prognostik faktörleri araştıran bir çalışmada, hastalık prognozunu belirleyen en önemli iki faktör; komplikasyonların gelişmesi (retinopati, hipertansiyon, anevrizma, aort yetmezliği) ve hastalık progresyonunun devam etmesi olarak bulunmuştur.<sup>83</sup> 15 yıllık survival; komplikasyonu olanlarda ve olmayanlarda sırasıyla %66, %96; progresif seyir gösteren ve göstermeyenlerde ise sırasıyla %68 ve %93 şeklinde rapor edilmiştir. Hem majör komplikasyonu olup hem de progresif seyir gösterenlerde 15 yıllık survival %43 olarak rapor edilmiştir.<sup>83</sup>

## 2.14 TA ve Gebelik

TA, çoğunlukla doğurganlık çağındaki kadınlarda görülmesi nedeniyle gebelik önemli bir konudur. Gebelik sırasında ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler konjestif kalp yetmezliğini, aort regürjitasyonunu ve hipertansiyonu ağırlaştırabilir. Gebelik sırasında en önemli komplikasyon hipertansiyon ve ikinci sırada ise kalp yetmezliğidir. Hindistan'da yapılan çalışmada 12 gebe TA hastasında maternal komplikasyon geliştiği bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar; preeklampsi, konjestif kalp yetmezliği, progresif renal fonksiyon bozukluğu ve bir hastada da postpartum sepsis şeklindedir.<sup>84</sup> Aynı şekilde Hong Kong'ta yapılan çalışmada da hipertansiyon dışında başka bir majör obstetrik problem ve maternal mortalite bildirilmemiştir.<sup>85</sup> Gebelerde TA tedavisi gebe olmayan hastalar gibidir. Temel tedavi kortikosteroid olup uzun süredir steroid tedavisi altındaki gebelerde doz artışı gerekebilir. Tromboz riski yüksek gebelere ek olarak asetilsalisilik asit tedavisi önerilir.<sup>86</sup> Hipertansiyonun sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerekir. Bu amaçla labetalol, hidralazin ve metildopa hidrat güvenilir bir şekilde kullanılır. Fakat, hızlı bir şekilde kan basıncı düşüşünden kaçınılmalıdır; çünkü bilinen serebral dolaşım bozukluğu olanlarda hipotansiyon fatal olabilir.<sup>86</sup> Gebe TA hastalarında nadir görülen maternal komplikasyonlar ise aort anevrizması ve serebral hemorajidir. Fetal sonuçlar; maternal damar tutulumu (abdominal ve renal arter tutulumu kötü perinatal sonuç ile ilişkili), maternal hipertansiyonun derecesi ve kontrolü ve preeklampsinin gelişme durumuna bağlıdır.



## 3.HASTALAR ve YÖNTEM

### 3.1 Çalışmanın yöntemi

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20 Şubat 2014 tarihinde GO 14/84–16 karar numarası ile onay alındı. Çalışmada Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Tanı ve Tedavi Uygulama ve Araştırma Merkezi Veri tabanı kullanıldı. Takayasu arteriti tanısı olan toplam 97 hasta incelendi. 44 hasta eksik veri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmanın ilk aşamasında hastaların demografik, klinik, laboratuvar özelliklerinin yanı sıra görüntüleme yöntemleri ile verilen tedaviler hastane kayıtlarından kaydedildi. Hastalarda şu özellikler incelendi:

- Yaş ve Cinsiyet
- TA ilk belirtinin başlama yaşı
- TA hastalık süresi
- TA ilk tanı anındaki görüntüleme yöntemi varlığı ve tutulan damarlar
- TA takibinde 12±3 ay sonraki görüntüleme yöntemi varlığı, tipi ve görüntülemeindeki değişiklikler
- TA tanı anında ESH, CRP düzeyleri
- Takip görüntüleme esnasındaki ESH, CRP düzeyleri
- TA tanı anında başlanılan ilaçlar, takipte ilaç değişiklikleri ve nedenleri

Tanı sırasında ESH < 20 mm/sa ve/veya CRP < 1 mg/dL olması normal kabul edildi. Hastaların kullanmakta olduğu tüm ilaçlar ile takipte yapılan ilaç değişiklikleri nedenleri ile birlikte incelendi.

İkinci aşamada Hacettepe Üniversitesinde tanı alıp 12±3 ay sonra kontrol görüntülemesi yapılan 53 hasta incelendi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerlerinden hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), beyaz küre sayısı (BK), trombosit sayısı (Tro), ESH ve CRP düzeyleri takip görüntüleme sırasındaki düzeyleri ile birlikte değerlendirildi. Hastaların tanı anında ve takipleri sırasında değerlendirilmiş olan BTA ve/veya MRA ve/veya Doppler ultrasonografileri not edildi. Görüntüleme en sık tutulan damarlar ve takipte radyolojik olarak hastalık durumları incelendi. Retrospektif olarak radyoloji raporları incelendiğinden dolayı damar tutulumu hakkında yorum yapılmadıysa damar tutulumu değerlendirilmemiştir

olarak kabul edildi. Koroner arter tutulumu hastaların çoğunda belirtilmediği için analizi yapılmadı. Takip görüntüleme raporundaki değişiklikler aktif hastalık, remisyon ve regresyon olarak değerlendirildi. Progresyon olan damarlar ayrıca belirlendi.

### **3.2 İstatiksel Analiz**

Veriler SPSS 22.0 ile analiz edildi. Sonuçlar, kategorik değişkenler için yüzde, sürekli değişkenler için ortalama± standart sapma (SD) veya ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Mann- Withney U ve ki-kare testleri kullanıldı. p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak alındı.

## 4.SONUÇLAR

### 4.1 TA hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Çalışmaya 90'nı kadın, 7'si erkek toplam 97 TA hastası alındı. Bu hastaların yaş ortalaması  $43 \pm 14,4$  yıldır. Hastaların ulaşılabildiği kadarıyla 54'üne HÜTF Romatoloji Bilim Dalında tanı konulmuş, 43 hasta başka merkezlerde tanı alarak merkezime başvurmuştur. Hasta grubu içerisindeki tanı tarihleri 1994-2014 arasında değişmektedir.

Hastaların semptomlar başladıktan sonra tanı almaları arasındaki süre ortalama  $33,3 \pm 47,7$  aydır. Hastaların kliniğimizde takip süresi ise  $8,6 \pm 5,2$  yıldır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 6.1'de görülmektedir.

Tanı anında hastaların laboratuvar değerleri;

- Hb :  $12,2 \pm 1,6$  g/dL
- MCV :  $81,0 \pm 7,5$  fL
- BK sayısı  $9.347 \pm 3.800$  /mm<sup>3</sup>
- Trombosit sayısı  $357.019$  / $\mu$ L  $\pm 110.940$  / $\mu$ L

Akut faz reaktanlarından ortalama ESR düzeyi  $40 \pm 29,6$  mm/sa ve CRP düzeyi ise  $3,7 \pm 5,2$  mg/L idi.

Tanı anında istenen görüntüleme yöntemleri sırasıyla şu şekildedir; 57 hastada (%58,8) BT/BT anjiyografi, 29 hastada (%29,9) MR anjiyografi ve 11 hastada (%11,3) ise doppler USG kullanılmıştır.

Tanı anında hastalarda anjiyografik olarak en sık tip 1 ve tip 5 tutulum görülmüştür. En az sıklıkta ise tip 4 tutulum tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 6.1)

Tanı sırasında subklavyan arterler (sol>sağ), sol ana karotis ve aortik ark en fazla tutulum görülen damarlar olduğu belirlendi. Tablo 6.2'de damarların tutulum özellikleri gösterilmektedir. Sol internal karotid arter, femoral arterler ve aksiller arterler radyoloji raporunda en sık durumu belirtilmeyen arterlerdir. (Bkz. Tablo 6.2)

**Tablo 6.1:** TA Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri.

<b>Cinsiyet (K/E)</b>	90/7
<b>Yaş (yıl) ortalama ± SD</b>	43 ± 14,4
<b>Tanı süresi (ay) ortalama ± SD</b>	33.3 ± 47,7
<b>Hastalık süresi (yıl) ortalama ± SD</b>	8.6 ± 5,2
<b>Kullanılan görüntüleme yöntemi</b>	<b>n (%)</b>
• Doppler USG	11 (11,2)
• BT/BT Anjiyografi	57 (58,8)
• MR anjiyografi	29 (29,9)
• Konvansiyonel anjiyografi	0
<b>Anjiyografik tutulum tipleri</b>	<b>n (%)</b>
➤ Tip 1 ( Aortik ark ve kolları)	26 (26,8)
➤ Tip 2a (Çıkan aorta ve aortik ark)	11 (11,3)
➤ Tip 2b (Çıkan + inen aorta - çölyak arter üstü)	16 (16,5)
➤ Tip 3 (İnen aorta - ana arterler çıkışı, femoral artere dek)	4 ( 4,1)
➤ Tip 4 (Abdominal aorta (çölyak arter altı)	2 (2,1)
➤ Tip 5 (Tüm aorta)	38 (39,2)
• Pulmoner arter tutulumu	13 (13,4)
<b>Hastaların kullandığı ilaçlar</b>	<b>n (%)</b>
➤ Siklofosfamid	35 (36,8)
➤ Metotreksat	38 (40,0)
➤ Azatiyopirin	20 (21,0)
➤ Mikofenolat mofetil	2 (2,2)

SD: Standard deviasyon

**Tablo 6.2:** TA Hastalarında Görüntülemeye Damar Tutulumları.

Tutulmuş damar	Tutulmuş var (%)	Tutulmuş yok (%)	Değerlendirilmemiş (%)
Çıkan aorta	37,7	49,1	13,2
Aortik ark	<b>47,2</b>	41,5	11,3
Trunkus brakiosefalikus	22,6	58,5	18,9
Sağ subklavyen arter	<b>47,2</b>	41,5	11,3
Sol subklavyen arter	<b>67,9</b>	17,0	15,1
Sağ ana karotis	37,7	47,2	15,1
Sol ana karotis	<b>52,8</b>	34,0	13,2
Sağexternal karotis	9,4	52,8	37,7
Sol external karotis	9,4	52,8	37,7
Sağ internal karotis	13,2	49,1	37,7
Sol internal karotis	11,3	35,8	52,8
Sağ vertebral arter	18,9	52,8	28,3
Sol vertebral arter	26,4	41,5	32,1
Sağ ana pulmoner arter	11,3	62,3	26,4
Sol ana pulmoner arter	11,3	58,5	30,2
İnen aorta	43,4	39,6	17,0
Abdominal aorta	45,3	34,0	20,8
Sağ ana iliak arter	9,4	56,6	34,0
Sol ana iliak arter	9,4	52,8	37,7
Sağ renal arter	9,4	66,0	24,5
Sol renal arter	20,8	56,6	22,6
Sağ femoral arter	3,8	54,7	41,5
Sol femoral arter	3,8	49,1	47,2
Sağ aksiller arter	17,0	37,7	45,3
Sol aksiller arter	15,1	32,1	52,8

Hastaların tamamına tanı anında başlanılan kortikosteroid tedavisinin takip sırasında da idame dozda kullandıkları görülmüştür. Kortikosteroidde ek olarak verilen indüksiyon tedavisinde kliniğimizde en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla

metotreksat (%39,2), siklofosamid (%36,1), azatiyopirin (%18,5) ve mikofenolat mofetil (%2,1) kullanıldığı görülmüştür. (Bkz. Tablo 6.1)

Toplam 13 hastada hastalığın bir döneminde biyolojik ajan kullanıldığı görülmüştür. Bu ilaçlardan en sık tercih edilenler 5 hastada tosilizumab, 3 hastada infliksimab, 3 hastada etanersept ve 2 hastada adalimumab şeklindedir. Biyolojik ajan başlanan hastalarda steroid ile kombine konvansiyonel immünsüpresif tedavi altında klinik ve/veya radyolojik olarak aktif hastalık olması nedeniyle biyolojik ajan tercih edilmiştir. Bir hastada, psöriazis nedeniyle metotreksat ve siklosporin kullanım hikayesi mevcut olup aktif psöriatik plakları ve akut faz yüksekliği olması nedeniyle etanersept başlanmış, hasta o dönemde TA tanısı da alması nedeniyle etanersept tedavisi 1 yıl süreyle devam edilmiştir. Etanersept altında akut faz yüksekliği sebat eden ve klinik semptomları da olan hastanın etanersept tedavisi infliksimab ile değiştirilmiştir. İnfliksimab tedavisi ile hastanın akut fazlarında gerileme olmuştur.

#### **4.2 Kontrol Görüntülemesi olan TA hastalarının klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri**

Çalışmanın ikinci aşamasında değerlendirilen, 12 ±3 ay sonrasında takip görüntülemesi olan toplam 53 hastanın 50'si kadın, 3'ü ise erkekti.

Takip görüntülemenin çekildiği 12 ±3 ay sonrasında bakılan laboratuvar değerleri ortalaması şu şekildeydi;

- Hb 12,7 ±1,7 g/dL
- MCV 84,2 ±7,4 fL
- BK 9.628 ±3.603 /mm<sup>3</sup>
- Trombosit 329.340 ±78.549 µL
- ESH 19,2 ± 16,5 mm/sa
- CRP 1,3 ±2,2 mg/L

**Tablo 6.3:** TA Hastalarının Tanı ve Takipteki Laboratuvar Değerleri.

	<b>Tanı sırasında</b>	<b>Kontrol görüntüleme sırasında</b>	<b>p</b>
ESR (mm/sa)	40,0 ±29,6	19,2 ±16,5	<0.001
CRP (mg/L)	3,7 ± 5,2	1,3 ±2,2	<0.001
Hb (g/dL)	12,2 ± 1,6	12,7 ±1,7	0.014
MCV (fL)	81,0 ± 7,5	84,2 ±7,4	<0.001
BK (/mm <sup>3</sup> )	9347 ± 3,800	9628 ±3603	0.002
Trombosit (/μL)	357.018 ±110.940	329.330 ±78.549	<0.001

Veriler ± Standard deviasyon ile gösterilmiştir.

Hastalardan tanı anında istenen görüntüleme yöntemleri; 31 hastada BTA, 16 hastada MR anjiyografi ve 6 hastada ise doppler USG şeklindedir. Toplam 34 hastada (%64) takip görüntülemeleri aynı yöntemle yapıldığı belirlenmiştir. Tanı ve takip sırasında kullanılan görüntüleme yöntemleri tabloda gösterilmiştir. (Bkz. Tablo 6.4)

**Tablo 6.4:** TA Hastalarının Tanı ve Takibinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri.

<b>Yöntem tipi</b>	<b>Tanı n (%)</b>	<b>Takip n (%)</b>	<b>%</b>
<b>Konvansiyonel anjiyografi</b>	0 (0)	0(%)	0
<b>Doppler USG</b>	6 (11,3)	1 Doppler 5 Mr Anjiyo	16,7 83,8
<b>BTA</b>	31 (58,5)	18 Bt Anjiyo 13 MR Anjiyo	58,1 41,9
<b>MRA</b>	16 (30,2)	1 BT Anjiyo 15 MR Anjiyo	6,2 93,8

Hastaların kontrol görüntülemesinde 33 (%60,4) hastada stabil hastalık, 15 (%28,3) hastada progresyon ve 6 (%11,3) hastada ise regresyon tespit edilmiştir. Görüntülemedeki hastalık durumu ile akut faz reaktanlarındaki değişiklikler ve hastaların almış oldukları tedaviler tabloda gösterilmiştir. (Bkz. Tablo 6.5) Kontrol

görüntülemeledeki hastalık durumuna göre akut faz ve tedaviler açısından farklılık belirlenemedi. ( $p>0.05$ , Bkz. Tablo 6.5)

**Tablo 6.5:** TA Hastalarında Görüntülemele Hastalık Durumu ile Laboratuvar ve Kullanılan İlaç Özellikleri.

		Stabil hastalıklı(%)	Progresyon n (%)	Regresyon n (%)	p
ESH'de değişme:	Artmış	1 (3,2)	1 (6,7)	1 (16,7)	0,177
	Azalmış	13 (42,0)	2 (13,3)	3 (50,0)	
	Değişmemiş	17 (54,8)	12 (80,0)	2 (33,3)	
CRP'de değişme:	Artmış	5 (15,6)	3 (20,0)	0 (0,0)	0,375
	Azalmış	9 (28,1)	6 (40,0)	4 (66,7)	
	Değişmemiş	18 (56,3)	6 (40,0)	2 (33,3)	
1. yıl süresince	Tedavi				0,614
	• Siklofosfamid	11 (35,4)	6 (42,9)	2 (33,3)	
	• Metotreksat	12 (38,8)	5 (35,7)	4 (66,7)	
	• Azatiyopirin	7 (22,6)	3 (21,4)	0	
	• Mikofenolat mofetil	1(3,2)	0	0	

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

CRP: C- reaktif protein

Takip görüntülemele olan 53 hastanın 5'i bu süreçte biyolojik tedavi kullanıyordu. İki hastanın 1.yıl takip görüntülemeleinde progresyon belirlenmişti. Üç hasta 1.yıl görüntülemeleinde stabil iken seyrinde biyolojik tedaviye geçilmiştir.



## 5.TARTIŞMA

Çalışmamıza HÜTF Romatoloji Bilim Dalı tarafından takipli olan ve Aralık 2014 tarihine kadar yeni tanı almış olan hastalar dahil edilmiştir. Toplamda 97 TA hastası çalışmaya alınmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların %97.7'si kadın olup kadın/erkek oranı 14/1 idi. Bu durum literatür ile uyumlu olup Hindistan, Kuveyt ve İsrail dışındaki ülkelerde TA hastalarının %82,9-97,0'nın kadın olduğu bildirilmiştir. Bu üç ülkede ise kadın/erkek oranı 1,6-2.0/1 olarak değişmektedir.<sup>9</sup> TA hastalarında ilk şikayetler başladıktan sonra tanı konuluncaya kadar geçen sürenin birkaç aydan 27 yıla kadar değiştiği bildirilmiştir.<sup>9,13,14</sup> Bizim çalışmamızda ise tanıdaki bu gecikme süresi ortalama 33,3 ay olup hastalar en erken birkaç hafta içinde en geç ise 21 yıl sonra tanı almıştır. TA hastalarının daha erken tanı için hekimler arasında TA konusunda farkındalık düzeyinin artırılması ve ayırıcı tanıda akılda tutulması yardımcı olabilir.

TA, 200 yıldan uzun süredir bilinen bir hastalık olmasına rağmen tedavi seçenekleri, hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıt takibi açısından kontrollü klinik çalışmaların olmaması, tedavi kılavuzlarının yetersiz olması ve hastalık aktivitesinin takibinde kullanılabilecek altın standard yöntemin bilinmemesi nedenleriyle tedavi ve takip açısından hekimleri zorlayan bir hastalıktır. Perkütan intravasküler radyografik anjiyografi yüksek kalitede görüntü vermesi, aort basıncını ölçmesi ve koroner arterleri de görüntüleyebilmesi sayesinde TA'da altın standard kabul edilse de invazif olması ve yüksek radyasyon maruziyeti nedeniyle son yıllarda kısıtlı kullanılmaktadır. Günümüzde BTA ve MRA gibi invazif olmayan yaklaşımlar üstünlük sağlamaya başlamıştır.<sup>1</sup> Yapılan çalışmalarda her yöntemin farklı ve birbirlerini tamamlayıcı özelliklerinin olduğu bildirilmiştir; ancak bu yöntemlerin TA yönetimindeki duyarlılık ve özgüllüklerinin belirlenmesi gerekmektedir. BT veya MR anjiyografilerin birbirlerine olan üstünlükleri gösterilmemiş olmakla beraber hastaların takiplerinde aynı görüntüleme yönteminin kullanılması önerilmektedir.

Çalışmamızda TA tanısı koymada en sık kullanılan yöntemler sırasıyla BT anjiyografi (%58,8), MR anjiyografi (%29,9) ve Doppler USG (%11,2) olup hastaların takip görüntüleme ise en sık MR anjiyografi (%62,3) ve BT anjiyografi

(%35,9) tercih edilmiştir. Konvansiyonel anjiografi hiçbir hastada ilk değerlendirmede istenmemiştir.

1994 Uluslararası Takayasu Konferansı'nda anjiyografik tutulumu göre 5 tip belirlenmiş olup en sık tutulum şekli Tip 5 'dir. Subklavyen arter en sık etkilenen damardır. Sol subklavyen arter, sağa göre daha sık etkilenir. Daha az sıklıkta sırasıyla aorta, kommon karotid arter, renal arter ve aortanın diğer büyük dalları etkilenir.<sup>87</sup> Bizim çalışmamızda da anjiyografik sınıflama açısından en sık tip 5 ve tip 1 görülmüştür. Daha sonra ise sırasıyla tip 2a, 2b, 3 ve 4 gelmektedir. Ohigashi ve arkadaşlarının yaptığı Japonya kohort çalışmasında da bizim çalışmamızla uyumlu olarak en sık Tip 5 ve takiben tip 1, en az ise tip 4 tutulum belirtilmiştir.<sup>88</sup> Freitas ve arkadaşlarının Brezilya'da 52 TA hastası üzerinden yaptıkları retrospektif çalışmada ise en sık olarak tip 5 ve tip 1 görülmüş olmakla birlikte bunları sırasıyla tip 4, tip 3 ve tip 2a ve 2b takip etmiştir.<sup>89</sup> Arteriyel lezyonların farklı ülkelerde farklı dağılımı, TA patogenezinde etnik ve genetik faktörlerin rol oynamasına bağlı olabilir.<sup>88</sup> Hastalarımızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak en sık tutulan damar sol subklavyen arterdir (%67,9). Diğer sık tutulan damarlar ile sırasıyla sol ana karotid arter, sağ subklavyen arter, aortik ark, abdominal aorta ve inen aortadır. Pulmoner arter tutulumu hastaların %13,2'de tespit edilmiştir. Freitas ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada en sık tutulan damar abdominal aorta olmakla birlikte bunu sol subklavyen arter ve sol ana karotid arter takip etmiştir.<sup>89</sup> TA ve DHA arasında arteriyel lezyonların dağılımının karşılaştırıldığı bir çalışmada, TA'da en sık tutulan damarın sol subklavyen arter olduğu (%69), bunu torasik aorta (%46) ve sağ subklavyen arterin (%40) izlediği görülmüştür. Subklavyen arterlerdeki bu asimetric dağılım paterni TA'da DHA'e göre daha fazladır. TA'da DHA'e kıyasla sol karotid arter ve mezenterik arterlerin daha sık tutulduğu görülmüştür. DHA'de ise sağ ve sol aksiller arterler TA'a göre daha sık tutulmuştur.<sup>90</sup>

TA tanı ve takibinde kullanılacak en iyi görüntüleme yöntemi ve hangi sıklıkta kullanılması gerektiğine yönelik kesin bir veri bulunmamaktadır. Tedavi başladıktan sonra tespit edilen kontrast tutulumunda ve duvar kalınlığında artışın önemi bilinmemektedir. Bu nedenle periyodik olarak tüm aortanın görüntülenmesi yapılarak, daha önceden tutulmayan damarlarda yeni ortaya çıkan tutulumların varlığında aktif hastalık olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmektedir.<sup>91</sup>

Görüntüleme, relaps şüphesi varlığında veya asemptomatik hastalıkta en az yıllık olarak yapılması önerilmektedir.<sup>91</sup> Çalışmamızdaki hastaların 53'ünde (%54.6) bir yıl civarında kontrol görüntülemesi yapılmış olduğu belirlendi. Cleveland Clinic Center for Vasculitis Care and Research'de 1992 yılından beri TA hastalarının takibinde 6-12 ayda bir tüm aorta ve dallarına vasküler görüntüleme yöntemleri rutin olarak kullanılmaktadır.<sup>74</sup> Optimal görüntüleme yöntemlerini karşılaştıran çalışmalar mevcut değildir. MRA ile TA'nın uzun dönem takibine yönelik çok az çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların çoğunda hastalık aktivitesi ile ilişkili klinik bulgular ve MRA arasında sınırlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>92</sup> Andrews'un yaptığı çalışmada immünsüpresif tedavi başladıktan sonra bir kez yapılan kontrol MRA'da tespit edilen damar duvarında kalınlaşmanın hastalık aktivitesi ile güvenilir bir ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir.<sup>92</sup> Aynı şekilde Eshet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da MRA değişiklikleri ile klinik olarak hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin kötü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle her ne kadar MRA, TA tanısında önemli ve iyi bir tanı yöntemi olsa da TA hastalarının takibindeki rolü sınırlıdır.<sup>93</sup> BTA da aynı şekilde TA tanısı koymada sensitivitesi %93 ve spesifitesi %97 olan prestenotik evrede erken TA tanısı koymada faydalı bir görüntüleme yöntemidir.<sup>94</sup> Ancak, hastalık ve tedaviye yanıtın takibindeki önemi hakkında kesin sonuçlar bulunmamaktadır.<sup>55</sup>

BT veya MR anjiyografilerin birbirlerine olan üstünlükleri gösterilmemiş olmakla beraber invazif olmayan görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalarda görülmüştür ki hastaların tanısında ve hastalık aktivitesinin takibinde aynı görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Çalışmamızdaki hastaların %64'ünde takipte aynı görüntüleme yöntemi kullanılmıştır. Konvansiyonel anjiyografinin tanı ve takipte hiç kullanılmadığı görülmüştür. Freitas ve arkadaşlarının Brezilya'da 52 hasta ile yaptığı çalışmada, hastalarda 6 ayda bir doppler USG ve yıllık MRA ile hastalık aktivitesi takibi yapılmıştır. Konvansiyonel anjiyografi ise tanı ve takipte sadece özel durum varlığında kullanılmıştır.<sup>89</sup>

TA hastalarında hastalık aktivitesinin takibi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla standard ve güvenilir yöntemler bulunmamaktadır. Akut faz proteinleri her zaman damar duvarındaki inflamatuvar aktivite ile korele değildir. Normal ESH ve serum CRP düzeylerine rağmen damar duvarında görüntüleme

yöntemleri ile aktif hastalık tespit edilebilir. Bu çalışmada hastaların aorta ve dallarına yönelik yapılan BT veya MR anjiyografilerinde ilk görüntülemeleri ile 12±3 ay sonraki görüntülemeleri karşılaştırılmalı olarak incelenerek hastalık aktivite durumu belirtilmiş ve bunların hastanın akut faz reaktanları ile ilişkisi incelenmiştir. BT veya MR anjiyografilerinde damar duvarlarında kontrast tutulumu, damar duvarında kalınlaşma, oklüzyon, stenoz, dilatasyon ve anevrizma gelişimleri değerlendirilmiştir. Hastalarımızda anjiyografik olarak hastalık aktivitesi regresyon, progresyon ve stabil hastalık şeklinde rapor edilmiştir. Görüntüleme yöntemleri ile progresif hastalık olarak rapor edilen yani yeni gelişen damar lezyonu olan hastaların sadece %6,7'sinde ESH'de artış mevcutken CRP %20 hastada yükselmiştir. Stabil hastalığın rapor edildiği hastalarda ise ESH'de yükselme %3,2, CRP'de yükselme %15,6 hastada görülmüştür. Anjiyografik bulgular ile serum ESH ve CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (p= 0,177 ve p= 0,375 sırasıyla) Maksimowicz-McKinnon tarafından yapılan çalışmada aktif hastalığı olan TA hastalarının %25'inde akut faz reaktanları normal bulunmuştur.<sup>14</sup> MR anjiyografide yeni gelişen vasküler tutulum tespit edilen hastaların %46'sında ESH ve CRP normal düzeyde iken geri kalan hastada MR anjiyografide değişiklik olmasa da akut faz reaktanlarının yükseldiği tespit edilmiştir.<sup>91</sup>

Daha önce de belirtildiği üzere TA hem nadir görülen bir hastalık olması hem de tedavi takibinde kullanılacak parametrelerin tam bilinmemesi nedeniyle TA tedavisine ilişkin randomize plasebo kontrollü çalışmalar eksiktir. Tedavide kortikosteroidler ana basamağı oluşturmaktadır. Kortikosteroid tedavisi ile hastaların %60'da remisyon elde edilmektedir ancak doz azaltılması ile birlikte çoğu hastada relaps gelişmektedir.<sup>68</sup> Bu nedenle günümüzde tanı anında hastalık aktivitesi kontrolü amacıyla kombine immünsüpresif tedaviler tercih edilmektedir. Bu amaçla ilk basamak tedavide tercih edilen konvansiyonel immünsüpresifler metotreksat, azatiyopirin, siklofosfamid ve mikofenolat mofetildir. Bu moleküllerin birbirlerine olan üstünlüklerini gösteren kontrollü çalışmalar eksiktir. Anti-TNF $\alpha$  ajanlar (özellikle infliksimab ve etanersept) ve anti-IL6 reseptör monoklonal antikoru olan tosilizumab ise konvansiyonel immünsüpresif tedaviye refrakter hastalarda tercih edilmektedir.

Kliniğimizde takip edilen 97 TA hastasında tanı anında en sık kullanılan immünsüpresifler sırasıyla: MTX, CYC, AZA, MMF, etanersept ve tosilizumab'tır. Kortikosteroid tedavisi ise tüm hastalara tanı anında başlanmış ve idame dozda takip boyunca devam edilmiştir. Kortikosteroid tedavisi sadece 2 hastada tek başına kullanılmıştır, diğer hastalarda immünsüpresiflerle kombine tedavide tercih edilmiştir. Tanı anında tosilizumab ve etanersept başlanan hastalar kliniğimizde tanı almamış olup başka merkezlerde tedavileri başlanan ancak remisyon sağlanamadığı için kliniğimize başvuran hastalardır.

MTX genellikle ilk tercih edilen immünsüpresif olup kullanılma sıklığı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Fransa'da %25,6, Kore'de %20,3, Amerika kohortunda %43 ve Türkiye kohortunda ise %63 oranında MTX kullanımı mevcuttur.<sup>14,89,95</sup> Bizim çalışmamızda ise %40 hastada ilk tercih immünsüpresiftir. Tanı anında MTX ve prednizon tedavisi alan hastaların takip görüntülemesinde %66,7'sinde regresyon, %38,7'sinde stabil hastalık ve %35,7'sinde progresyon tespit edilmiştir. Hoffman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2,6 yıl takip ettikleri MTX tedavisi alan TA hastaların %81'inde remisyon sağlanmıştır.<sup>69</sup> Bizim çalışmamızda da MTX ile remisyon oranı (regresyon + stabil hastalık) %76,2'dir. MTX ile progresif hastalığı olan 5 hastadan 2'sinde tedavi siklofosfamide değiştirilmiştir. Maksimowicz-McKinnon ise MTX altındaki TA hastalarının %53'ünde görüntülemeye yeni lezyon geliştiğini belirtmiştir, bu sonuç bizim çalışmamızdan daha yüksektir.<sup>14</sup>

Kliniğimizde 2. en sık kullanılan immünsüpresifin siklofosfamid olduğu görülmüştür. Literatürde siklofosfamidin TA'da retinal vaskülit, pulmoner arter tutulumu, ciddi aort yetmezliği ya da miyokardit gibi yaşamı ve/veya organı tehdit eden durumlarda endike olduğu belirtilmişse de bizim çalışmamızda 97 hastanın 32'sinde remisyon indüksiyonu amacıyla ilk tercih olduğu bulunmuştur. Siklofosfamid ile yapılan bir prospektif çalışmada 2 mg/kg/gün oral siklofosfamid tedavisi verilen 7 TA hastasında ortalama 27,5 aylık takipte klinik veya radyolojik progresyon gelişmediği gösterilmiştir.<sup>68</sup> Kliniğimizde siklofosfamid altında progresyon tespit edilen hastalardan sadece birinde tedaviye mikofenolat mofetile değiştirilmiş olup diğerlerinde siklofosfamid ile tedaviye devam edilmiştir ve bu

hastalarda daha uzun vadede remisyon sağlanarak idame tedaviye geçildiği görülmüştür.

Çalışmamızda üçüncü sırada en sık tercih edilen konvansiyonel immünsüpresif tedavinin ise azatiyopirin olduğu görülmüştür. Tanı anında %21 hastada AZA kullanıldığı görülmüştür. AZA altında hastaların %70'de stabil hastalık elde edilirken %30'da radyolojik progresyon tespit edilmiştir. Hindistan'da Valsakumar ve arkadaşlarının 65 TA hastası ile yaptığı çalışmada 1 yıl boyunca 2 mg/kg/gün AZA tedavisi alan hastalarda akut faz reaktanlarında belirgin azalma olduğu ve kontrol anjiyografide progresyon olmadığı bildirmişlerdir; ancak bu çalışmanın uzun dönem takibi bildirilmemiştir.<sup>96</sup>

Tanı anında sadece 2 hastada mikofenolat mofetil başlanmış olup bu hastalardan sadece birinde 12±3 ay sonra kontrol görüntüleme yapılmıştır. Kontrol görüntüleme progresyon saptanmamıştır. Shinjo ve arkadaşları 10 aktif hastalığı olan TA hastasında MMF'i kullanmış ( 2 gr/gün dozunda ortalama 23,3 ay süreyle) ve bu hastaların akut faz reaktanlarında belirgin azalma olmuştur.<sup>70</sup>

Bu çalışmanın randomize kontrollü bir çalışma olmaması ve hasta sayılarının yetersiz olması nedenleriyle MTX, CYC, AZA ve MMF'nin birbirleriyle karşılaştırılması mümkün değildir. İlaçlarla elde edilen progresyon, regresyon ya da stabil hastalık oranları arasında anlamlı bir fark yoktur.(p=0,614) Bu amaçla daha çok hasta sayısı ile ilaç gruplarında benzer sayıda hasta olduğu plasebo kontrollü randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Refrakter TA, Türk TA Çalışma Grubu tarafından şu şekilde tanımlanmıştır:<sup>41</sup> Tedaviye rağmen anjiyografik veya klinik progresyon olması ya da tariflenen özelliklerden herhangi birinin varlığı;

- a) Konvansiyonel immünsüpresif tedavisine rağmen tedaviden 6 ay sonra prednizolon dozunun > 7,5 mg/gün olması
- b) Devam eden hastalık aktivitesi nedeniyle yeni geçirilen cerrahi
- c) Sık atak olası (> 3/yıl) ve hastalık aktivitesine bağlı ölüm

Refrakter TA hastalarında biyolojik ajanlar kullanılmaya başlanmış ve umut vaat eden yanıtlar alınmıştır. Bizim çalışmamızda da 97 TA hastasının 13'ünde hastalığın bir döneminde biyolojik ajan kullanıldığı görülmüştür. Bu ilaçlardan en sık tercih edilenler 5 hastada tosilizumab, 3 hastada infliksimab, 3 hastada etanersept ve 2

hastada adalimumab şeklindedir. Biyolojik ajan başlanan hastalar steroid ile birlikte MTX, AZA veya CYC tedavisi altında klinik semptomları devam eden ve akut faz yüksekliği sebat eden hastalardır. Bir hastada ise etanersept ile remisyon sağlanamaması nedeniyle infliksimaba geçilmiştir. 25 refrakter TA hastası ile yapılan çalışmada infliksimab ile etanerseptten daha iyi remisyon elde edildiği gösterilmiştir.<sup>78</sup> Hoffman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun steroid tedavisi altında relaps olan 15 TA hastasının 8'ine infliksimab ve 7'sine etanersept başlanmış ve bu hastaların 14'ünde ilerleme kaydedilirken 10 hastada steroid tedavisi kesilmiştir.<sup>72</sup> Bizim çalışmamızda ise 13 biyolojik ajan alan hastanın 4'ünde steroid tedavisi kesilmiştir.

Çalışmamızın belli noktalarda kısıtlılıkları mevcuttur:

- Çalışmamız retrospektif olup hasta bilgilerine temel olarak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi arşivi ve bilgi işlem sistemleri üzerinden elde edilmiştir. Retrospektif değerlendirme nedeniyle başvuru şikayetleri ve fizik muayene verilerinde standart veri kaydı olmaması nedeniyle ileri değerlendirme yapılmamıştır.
- Hastaların görüntülemelerinin çoğunlukla farklı radyoloji doktorları tarafından yorumlanması nedeniyle bazı raporlarda birbirlerini tutmayan yorumlar ve kişisel yorumlama değişiklikleri mevcuttur ve pek çok damar yorumlamaya dahil edilmemiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- ✓ Takayasu arteritinin nadir görülmesi ve klinik prezentasyonun heterojen olması nedeniyle tanı konulması gecikebilmektedir. Çalışmamızdaki ortalama tanı süresi  $33,3 \pm 47,7$  ay olarak bulunmuştur.
- ✓ TA ön tanısı düşünülen hastalarda invazif olmayan görüntüleme yöntemleri hem prestenotik evrede tanı koyma hem de hastalık aktivitesinin takibinde önemlidir. Merkezimizde takip edilen hastalarda BTA (%58,8), MRA (%29,9) ve Doppler USG (%11,2) sıklıkta ilk değerlendirmede istendiği belirlenmiştir.
- ✓ Konvansiyonel anjiyografi tanıda altın standard olmakla beraber damar duvarı değişikliklerini göstermemesi nedeniyle erken tanıda yararlı değildir ve invazif bir yöntem olması nedeniyle günümüzde tanı koymada kullanılma sıklığı azalmıştır. Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde tanı sırasında görüntüleme olarak kullanılmamıştır.
- ✓ Tedaviye yanıtın ve hastalık aktivitesinin takibinde kullanılacak standard bir görüntüle yöntemi (BTA, MRA, Doppler USG, PET/BT) yoktur. Hastalığın tanısında ve takibinde aynı görüntüleme yönteminin kullanılması önerilmektedir. Çalışmamızda bu oran %64 olarak bulunmuştur.
- ✓ Takip görüntüleme yönteminin ne sıklıkta yapılması gerektiğine yönelik bilgiler sınırlı olmakla beraber relaps düşünüldüğünde veya asemptomatik hastada bir yıl civarında kontrol görüntüleme yapılması rasyonel gibi gözükmektedir
- ✓ Hastalık aktivitesi takibinde görüntüleme yöntemlerindeki bulgular ile akut faz yanıtı arası korelasyon belirlenmemiştir.
- ✓ Çalışmamızdaki tüm TA hastalarında kortikosteroid tedavisine ek olarak konvansiyonel immünsüpresif tedaviler birlikte tedaviye başlanmıştır. Bu amaçla en çok tercih edilen metotreksattır.
- ✓ Refrakter TA'da anti-TNF ajanlar (sıklıkla infliksimab) ve monoklonal IL-6 antikoru (tosilizumab) hastalarımızda kullanıldığı belirlenmiştir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology* 2014;53:793-801
2. Numano F, Kobayashi Y. Takayasu arteritis and Buerger Disease IV. *Int J Cardiol* 2000;75:1-192.
3. Numano F, Kakuta T. Takayasu arteritis- five doctors in the history of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996;54(Suppl.):1-10
4. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;41:103-6
5. Takayasu M. A case with peculiar changes of the retinal central vessels [in Japanese]. *Acta of the Ophthalmic Society of Japan* 1908;12:554-5
6. Shimizu K, Sono K. Pulseless disease. *Journal of Neuropathology and Clinical Neurology* 1951;1:37-47
7. Johnston SL, Lock RJ, Gomperls MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55:481-486
8. Hall S, Barr W, Lie JT, et al. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine* 1985;64:89-99
9. Silva de Souza AW, Freire de Carvalho J. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *Journal of Autoimmunity* 2014;48-49:79-83
10. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: Current diagnosis and treatment. *International Journal of Cardiology* 2013;168:3-10
11. Lupi E, Sanchez G, Horwitz S, et al. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. *Chest* 1975;67:69-74
12. Springer AJ, Hoffman GS. Insights into Pathogenesis of Takayasu's Arteritis. *Translational Medicine* 2012 S3:001
13. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci As, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29
14. Maksimowicz-MckKinnon 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

15. Mason JC. Takayasu arteritis- advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:206-415
16. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: A 2011 update. *Autoimmunity Reviews* 2011;11:61-67
17. Peryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Vessel-specific toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation* 2008;118:1276-84
18. Barrat FJ, Coffman RL. Development of tlr inhibitors for the treatment of autoimmune diseases. *Immunol Rev* 2008;223:271-83
19. Tse K, Horner AA. Update on toll-like receptor-directed therapies for human disease. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl 3):iii77-80
20. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, Wang AY, Lord RS, Masuda K, et al. Immunophenotypic analysis of the aortic Wall in Takayasu's arteritis: Involvement of lymphocytes, dendritic cells and granulocytes in immunoinflammatory reactions. *Cardiovasc Surg* 2008;8:141-8
21. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, Lord RS, Masuda K, Yutani C. Accumulation of lymphocytes, dendritic cells, and granulocytes in the aortic Wall affected by Takayasu's disease. *Angiology* 2000;51:565-79
22. Krupa WM, Dewan M, Jeon MS, Kurtin PJ, Younge BR, Goronzy JJ, et al. Trapping of misdirected dendritic cells in the granulomatous lesions of giant cell arteritis. *Am J Pathol* 2002;161:1815-23
23. Lv N, Dang A, Wang Z, Zheng D, Liu G. Association of susceptibility to Takayasu arteritis in Chinese Han patients with hla-dpb1. *Hum Immunol* 2011 May 24.[Epub ahead of print]
24. Flores-Dominguez C, Hernandez-Pacheco G, Zuniga J, Gamboa R, Granados J, Reyes PA, et al. Alleles of the major histocompatibility system associated with susceptibility to the development of Takayasu's arteritis. *Gac Med Mex* 2002;138:177-83
25. Seko Y, Minota S, Kawasaki A, Shinkai Y, Maeda K, Yagita H, et al. Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kd heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *J Clin Invest* 1994;93:750-8

26. Seko Y, Sugishita K, Sato O, Takagi A, Tada Y, Matsuo H, et al. Expression of costimulatory molecules (4-1bb1 and Fas) and major histocompatibility class 1 chain-related a (Mica) in aortic tissue with Takayasu's arteritis. *J Vasc Res* 2004;41:84-90
27. Noguchi S, Numano F, Gravanis MB, Wilcox JN. Increased levels of soluble forms of adhesion molecules in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1998;66 (Suppl 1):S23-33 discussion S5-6
28. de Souza AW, Ataide Mariz H, Torres Reis Neto E, Diniz Arraes AE, da Silva NP, SAto El. Risk factors for cardiovascular disease and endothelin-1 levels in Takayasu arteritis patients. *Clin Rheumatol* 2009;28:379-83
29. Sagar S, Ganguly NK, Koicha M, Sharma BK. Immunopathogenesis of Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl* 1992;7:85-90
30. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and th1 t-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation* 2010;121:906-15
31. Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi. Interleukin-6 and rantes in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation* 1999;100:55-60
32. Tripathy NK, Snha N, Nityanand S. Interleukin-8 in Takayasu's arteritis: Plasma levels and relationship with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S27-30
33. Ma J, Luo X, Wu Q, Kou L, Wang H. Circulation levels of acute phase proteins in patients with Takayasu arteritis. *J Vasc Surg* 2010;51:700-6
34. Nityanand S, Mishra K, Shrivastava S, Holm G, Lefvert AK. Autoantibodies against cardiolipin and endothelial cells in Takayasu's arteritis: prevalence and isotype distribution. *Br J Rheumatol* 1997;36:923-4
35. Tripathy NK, Sinha N, Nityanand S. Anti-annexin v antibodies in Takayasu's arteritis: prevalence and relationship with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S112-6
36. Dal Canto AJ, Swanson PE, O'Guin AK, Speck AH, Virgin HW. IFN-gamma action in the media of the great elastic arteries, a novel privileged site. *J Clin Invest* 2001;107:R15-22

37. Weck KE, Dal Canto AJ, Gould JD, O'Guin AK, Roth KA, et al. Murine gamma-herpesvirus 68 causes severe large-vessel arteritis in mice lacking interferon-gamma responsiveness: a new model for virus-induced vascular disease. *Nat Med* 1997;3:1346-13453
38. Karadag O, Aksu K, Sahin A, Zihni FY, Sener B, et al. Assessment of latent tuberculosis infection in Takayasu arteritis with tuberculin skin test and Quantiferon-TB Gold test. *Rheumatol Int* 2010;30:1483-1487
39. Kumar Chauhan S, Kumar Tripathy N, Sinha N, Singh M, Nityanand S. Cellular and humoral immune responses to mycobacterial heat shock protein-65 and its homologue in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol* 2004;138:547-553
40. Cahuhan SK, Tripathy NK, Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2326-2333
41. Saruhan-Direskineli G, Hughes T, Aksu K, Keser G, Coit P, et al. Identification of Multiple Genetic Susceptibility Loci in Takayasu arteritis. *The American Journal of Human Genetics* 2013;93:298-305
42. Salazar M, Varela A, Ramirez LA, et al. Association of HLA-DRB\*11602 and DRB1\*1001 with Takayasu arteritis in Colombian mestizos as markers of Amerindian ancestry. *Int J Cardiol* 2000;75:113-16
43. Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A, Numano F. Association of clinical manifestations with HLA-B alleles in Takayasu arteritis. *Int. J. Cardiol.* 1998;66(Suppl 1):S121-S126
44. Morgan AW, Robinson JI, Barrett JH, Martin J, Walker A, et al. Association of FCGR2A and FCGR2A-FCGR3A haplotypes with susceptibility to giant cell arteritis. *Arthritis Res. Ther.* 2006;8:109.
45. Saruhan-Direskeneli G, Biçakçigil M, Yilmaz V, Kamali S, Aksu K, et al. Rheumatology Education and Research Society Vasculitis Study Group Interleukin (IL)-12, IL-2, and IL-6 gene polymorphisms in Takayasu's arteritis from Turkey. *Hum. Immunol.* 2006;67:735-740.

46. Seko Y, Takahashi N, Tada Y, et al. Restricted usage of T-cell receptor V  $\gamma$ -V $\delta$  genes and expression of co-stimulatory molecules in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol* 2000;75:77-83
47. Ishikawa K. Natural history and classification of of occlusive thromboartopathy (Takayasu's disease) . *Circulation* 1978;52:27-35
48. Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, et al. Matrix metalloproteinases as novel disease markers in Takayasu arteritis. *Circulation*. 2003;108:1469–1473.
49. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:545–548.
50. Koga T, Nishino Y, Makiyama J, et al. Serum amyloid A is a useful marker to evaluate the disease activity of Takayasu's arteritis. *Rheumatol Int*. 2010;30:561–563
51. Lambert M, Hatron PY, Hachulla E, Warembourg H, Devulder B. Takayasu's arteritis diagnosed at the early systemic phase: diagnosis with noninvasive investigation despite normal findings on angiography. *J. Rheumatol*.1998;25:376–377.
52. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, et al. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan—new classification of angiographic findings. *Angiology*1997;48:369–79.
53. Maeda H, Handa N, Matsumoto M, Hougaku H, Ogawa S, N. et al. Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: “macaroni sign” as an indicator of the disease. *Ultrasound Med Biol*, 1991;7: 695–701
54. Lefebvre C, Rance A, Paul JF, Beguin C, Bletry O, 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
55. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Chatziioannou, Kitas G. The role of multimodality imaging int the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:401-412

56. Chung JW, Kim HC, Choi YH, Kim SJ, Lee W, et al. Patterns of aortic involvement in Takayasu arteritis and its clinical implications: Evaluation with spiral computed tomography angiography. *J Vasc Surg* 2007;45:906–914
57. Soto ME, Meléndez-Ramírez G, Kimura-Hayama E, Meave-Gonzalez A, Achenbach S, et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;9: 958–966
58. Hara M, Goodman PC, Leder RA. FDG-PET finding in early-phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:16–18
59. Webb M, Chambers A, Al-Nahhas A, Mason JC, Maudlin L, et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31: 627–634
60. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT: Possible finding for active atherosclerosis. *Radiology* 2003;229:831–837
61. Derdelinckx I, Maes A, Bogaert J, Mortelmans L, Blockmans D. Positron emission tomography scan in the diagnosis and follow-up of aortitis of the thoracic aorta. *Acta Cardiol* 2000;55: 193–195
62. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30: 730–736
63. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988,12: 964–972
64. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33: 1129–1134
65. Sharma K, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996;54:141–147
66. Sharma BK, Siveski-Iliskovic N, Singal PK. Takayasu arteritis may be underdiagnosed in North America. *Can J Cardiol* 1995;11: 311–316
67. Michel BA, Arend WP, Hunder GG. Clinical differentiation between giant cell (temporal) arteritis and Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 1996;23:106–111.

68. Shelhamer, J. H. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann. Intern. Med* 1985;103:121–126
69. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37:578-82.
70. Shinjo SK, Pereira RM, Tizziani VA, et al. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1871-5.
71. Tripathy NK, Gupta PC, Nityanand S. High TNF- $\alpha$  and low IL-2 producing T cells characterize active disease in Takayasu's arteritis. *Clin Immunol* 2006;118:154-8.
72. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296-304.
73. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term follow-up. *Arthritis Care Res* 2012;64:1079-83.
74. Galarza C, Valencia D, Tobon GJ, et al. Should rituximab be considered as the first-choice treatment for severe autoimmune rheumatic diseases? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:124-8.
75. Ernst D, Greer M, Stoll M, et al. Remission achieved in refractory advanced Takayasu arteritis using rituximab. *Case Rep Rheumatol* 2012;2012:406963.
76. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, et al. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized antiinterleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum* 2008;58:1197-200.
77. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology* 2012;51:151-6.
78. Giordano JM Surgical treatment of Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol* 2000;75 Suppl1:S123-8
79. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation* 2012;125:813-9.

80. Lagneau P, Michel JB, Vuong PN. Surgical treatment of Takayasu's disease. *Ann. Surg.*1987; 205:157–166.
81. Aydın SZ, Yılmaz N, Akar S, Aksu K, Kamali S, et al. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu. *Rheumatology* 2010; 49: 1889-1893.
82. Misra R, Danda D, Rajappa S, Ghosh A, Rupta R, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology* 2013;52:1795-801
83. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analysis of related prognostic factors. *Circulation* 1994;90:1853.
84. Sharma BK, Jain S, Vasishta K. Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000;75:159-62
85. Wong VCW, Wang RYC, Tse TF. Pregnancy and Takayasu arteritis. *Am J Med* 1983;75:597-601
86. Nobuhiro H, Yukiko Y, Yasuyuki F, Kotaro F, Norio W. Clinical manifestations of pregnancy in patients with Takayasu arteritis: experience from a single tertiary center. *Archives of Gynecology and Obstetric* 2012;285:377-385
87. Maffei S, Di Renzo M, Bova G, Auteri A, Pasqui AL. Takayasu's arteritis: A review of the literature. *Intern Emerg Med* 2006;1:105-12.
88. Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade: Comprehensive analysis of 106 patients. *Circ J* 2012; 76: 1004-1011
89. Freitas DS, Camargo CZ, Mariz HA, Arraes AED, de Souza AW. Takayasu arteritis: assessment of response to medical therapy based on clinical activity criteria and imaging techniques. *Rheumatol Int* 2012;32: 703-709
90. Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Tomasson G, Cuthbertson D, et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2011;1136:



91. Chatterjee S, Flamm SD, Tan CD, Rodriguez ED. Clinical Diagnosis and Management of Large Vessel Vasculitis: Takayasu Arteritis. *Clinical Diagnosis Reports* 2014;16:499-509
92. Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis- recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford)*2007;46:6-15
93. Eshet Y, Pauzner R, Goiten O, Langevitz P, Eshed I, et al. The limited role of MRI in long term follow up of patients with Takayasu's arteritis. *Autoimmunity Reviews* 2011;11:132-136
94. Yoshida S. The spectrum of findings in supra-aortic Takayasu's arteritis as seen on spiral CT angiography and digital subtraction angiography. *Cardiovasc Interv Surg* 2007;45(5): 906-14
95. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S et al (2009) Takayasu arteritis in Turkey—clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol* 27(Suppl 52):S59–S64
96. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nintyanand S, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological and angiographic outcome in active Takayasu arteritis. *J Rheumatol.* 2003;30:1793-98