

Dirençli Takayasu arteriti tedavisi

Management of resistant Takayasu arteritis

Gökhan Keser, Kenan Aksu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

Özet

Takayasu arteriti (TA) daha çok gençlerde gelişen, aorta ve ondan ayrılan primer dalların öncelikli tutulduğu, görece nadir bir sistemik vaskülitir. TA tedavisiyle ilgili plasebo kontrollü randomize çalışma olmadığı için, elimizdeki veriler genelde az sayıdaki açık çalışma ve olgu serisine ait olup, kanıt düzeyleri düşüktür. TA tedavisinde sıklıkla kortikosteroid (KS)'ler ve metotreksat, azatioprin gibi geleneksel immünsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçların yetersiz kaldığı veya yan etkiler nedeniyle tolere edilemediği olgularda, tümör nekrozis faktör inhibitörü ajanlar umut vermektedir. Endovasküler veya cerrahi girişimler de, kritik düzeydeki damar oklüzyonlarının tedavisinde kullanılabilir. Ancak, bu tip girişimlerin özellikle inflamasyonun baskılanması sonrasında yapılması önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: Takayasu arteriti, Takayasu vaskülit, büyük damar vaskülit, tedavi

Summary

Takayasu arteritis (TA) is a relatively rare systemic vasculitis, mostly occurring in young patients, and involving mainly aorta and its primary branches. Since there are no placebo controlled, randomized clinical trials performed in TA, level of evidence of the data presented here for TA is low, generally reflecting the results of open studies and case series. The most commonly used agents for treatment of TA include corticosteroids and conventional immunosuppressive agents, such as methotrexate and azathioprine. In patients who remain resistant and/or intolerant to these agents, due to adverse effects, tumour necrosis factor inhibitors seem to be promising. In selected cases, endovascular interventions or surgery may also be useful for the treatment of critical arterial occlusions. However, these interventions should be performed only after the suppression of inflammation with systemic immunosuppressive agents.

Key words: Management, Takayasu arteritis, Takayasu vasculitis, large vessel vasculitis

Takayasu arteriti (TA), etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen ve damar duvarında granulomatöz inflamasyonla seyreden, kronik seyirli bir büyük damar vaskülitidir. Başlıca arkus aorta ve buradan çıkan büyük arterler tutulmakla birlikte, çıkan aorta, torasik inen aorta, pulmoner arterler, abdominal aorta ve abdominal aortadan çıkan arterler ve ekstremiteler arterleri de tutulabilir. Damar inflamasyonu sonucunda, etkilenen damarlarda segmental stenoz, oklüzyon, dilatasyon ve/veya anevrizma gelişebilir. TA, daha çok genç kadınlarda görülür ve 20-30 yaşlarında başlar. Hastalığın erken döneminde konstitüsyonel semptom ve bulgular tabloya hakimdir; hastalık ilerledikçe tutulan damarların lokalizasyonuna göre farklı semptomlar ortaya çıkar. TA prevalansının ülkeden ül-

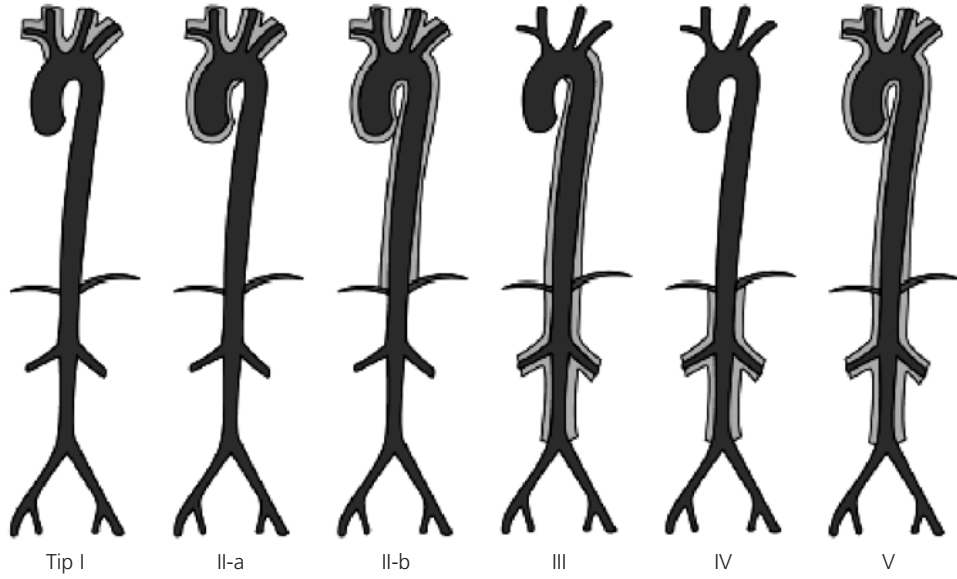
keye değişmekle birlikte, milyonda 2-3 olduğu düşünülmektedir.^[1-3]

TA tanısında konvansiyonel anjiyografi çok önemli bir yer tutmaktadır. Arteriyel tutulumun yaygınlığı esas alınarak TA hastalığı çeşitli tiplere ayrılabilir. TA tiplendirmesi için kullanılan anjiyografik sınıflandırmalar içinde, 1994'te tanımlanan ve Türk Takayasu Çalışma Grubu tarafından da kullanılan sınıflandırma genel kabul görmektedir.^[4] Şekil 1'de gösterilen bu anjiyografik sınıflandırmaya göre TA olguları tip-I'den tip-V'e kadar değişen farklı gruplara ayrılabilir. Tip-I'de arkus aorta ve bu bölgeden çıkan büyük arterler, tip-IIa'da ek olarak çıkan aorta ve tip-IIb'de bunlara ek olarak torasik inen aorta tutulur. Tip-III'te torasik inen aorta, abdominal aorta

İletişim / Correspondence:

Dr. Gökhan Keser. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir
Tel: 0232 390 36 64 • e-posta: gokhan.keser@ege.edu.tr

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.



Şekil 1. Takayasu arteritinin anjiyografik sınıflandırılması.^[4]

ve renal arterlerde tutuluş olurken, tip-IV'te sadece abdominal aorta ve renal arterler tutulur. Tip-V ise, kabaca tip-II-b ile tip-IV'ün toplamıdır. Yani çıkan aorta, arkus aorta ve dalları, torasik inen ve abdominal aorta ve renal arterler tutulur. Bu sınıflandırmada pulmoner arterler yoktur. Çok merkezli Türk Takayasu Çalışma Grubu verilerine göre, ülkemizde en yaygın tutuluş tip-V olup (%51), bunu tip-I tutuluş (%32) izlemektedir.^[3] Aslında bu veride, hastalığın tanısının geç konulmasının da etkili olduğunu düşünmekteyiz. Bir diğer ifadeyle, hastalığın geç tanınması, damar lezyonlarının daha fazla sayıda ve daha ağır şekilde ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ülkemizde de tanının ortalama 3 yıl geciktiği, hatta, tanının hastalık başlangıcından 20-30 yıl sonra konulabildiği olgular vardır.^[3]

Sistemik vaskülitlerde “tedaviye direnç” kavramı, belirli bir sistemik vaskülit için geçerli olan standart indüksiyon tedavisiyle remisyona girmeyen olguları ifade etmektedir.^[5] Doğal olarak vaskülit olgusunda tedaviye direncin tanımlanması, çeşitli vaskülitler için farklılıklar gösterir. Hangi immünsupresif (İS) ajanın hangi (kümülatif) doz ve sürede verildiği önemlidir. Doğal olarak, İS dozu arttıkça ve tedavisi süresi uzadıkça remisyona ulaşma şansı artacaktır. Belirli bir süre sonunda günlük kortikosteroid (KS) dozunun, hedeflenen değer altına inemediği de önemlidir. Tedavinin hedefinin ve remisyona tanınının ne olduğu da bilinmelidir.^[5] EULAR özellikle klinik araştırmalarda kullanılmak üzere, anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif sistemik vaskülit-

ler için, “tedaviye direnç” kriterleri tanımlamıştır. Bu tanıma göre, klasik standart “oral veya puls siklofosamid + KS kombinasyonu” tedavisi ile dört haftalık dönem sonrasında hastalık aktivitesinin değişmemesi veya artması durumunda, tedaviye direnç söz konusudur.^[6]

TA için EULAR tarafından yapılmış benzer bir tanımlama yoktur. Fakat “Türk Takayasu Çalışma Grubu” tarafından benimsenen, “Tedaviye Dirençli Takayasu Arteriti” tanımlaması vardır. Buna göre, aşağıdaki koşullardan en az birisinin olması durumunda tedaviye direnç söz konusudur:

1. En az altı ay süreyle metotreksat, leflunomid, azatiyopirin, siklofosamid, mikofenolat mofetil, siklosporin A veya benzeri herhangi bir klasik İS ajanının kullanılmasına rağmen, günlük prednizolon dozunda altı ay sonunda günlük 7.5 mg'ın altına inilememesi
2. En az altı ay süreli İS tedaviye rağmen, anjiyografik veya klinik progresyon (yeni anlamlı darlık, yeni invaziv radyolojik veya cerrahi girişim gereksinimi) gelişmesi
3. Yılda üçten fazla hastalık atağı
4. Hastalık aktivitesine bağlı “mortalite”

Bu derlemede, önce TA tedavisinde genel prensipler ve destek tedavisi tartışılacaktır. Ardından TA tedavisinde KS ve klasik İS ajanlarla ilgili veriler özetlenecektir. Daha sonra, standart tedavi olarak kabul edebileceğimiz KS ve klasik İS ajanlarla kontrol altına alınamayan tedaviye dirençli TA olgularında başvurulabilecek ek tedavi seçenekleri, invaziv radyoloji ve cerrahi girişimler üzerin-

de durulacaktır. En sonunda ise TA tedavisi ile ilgili pratik noktalar vurgulanacaktır. Şimdiye kadar TA'deki ilaç tedavisindeki en önemli eksikliklerden biri; bir ilacın bir hastalıkta etkinliğini göstermenin en iyi bilimsel çalışma şekli olan randomize, plasebo kontrollü çalışmanın TA'de henüz yapılmamış olmasıdır. Bu nedenle, TA'deki mevcut ilaç çalışmaları; olgu serileri, açık veya retrospektif çalışmalar şeklinde.

Takayasu Arteriti Tedavisinde Genel Prensipler

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

Standart tedavide ilk akla gelen KS'ler ve konvansiyonel İS ajanlardır. Yüksek doz KS tedavisine yanıt genelde iyidir; ancak KS dozunun azaltılma sürecinde genelde hastalık aktivitesi nüks eder. Gerçekten de, TA olgularının yalnızca %20'sinde monofazik hastalık söz konusudur; çoğu olguda özellikle KS dozunun azaltıldığı dönemlerde relapslar gözlenir ve kronik bir seyir gözlenir. Toksikite korkusu nedeniyle, KS dozunu daha kolay düşebilmek için genellikle, KS yanına sıklıkla metotreksat olmak üzere, bir İS ajan eklemek zorunda kalınmaktadır.^[6,7]

Öte yandan, TA tedavisinde zaman zaman başvurulmak zorunda kalınan endovasküler ve/veya cerrahi girişimlerin hastalığın aktif döneminde yapılmaması gereklidir. Bu tür girişimlerin, iyi bir tıbbi tedaviyle damar duvarında inflamasyon baskılandıktan sonra yapılması girişimin başarı şansını artıracaktır.^[2,6,7]

Aslında TA tedavisinde en önemli sorunlardan birisi, hastalık aktivitesini değerlendirmede güvenilir bir ölçü olmaması, yani "aktif" hastanın hangi ölçüye göre aktif olduğunun net bir şekilde ortaya konulamamasıdır. Hastalık aktivitesini belirlemede genellikle klinik ve laboratuvar bulgular esas alınır. Hastada konstitusyonel ve/veya vasküler iskemi bulgularının olması, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C reaktif protein gibi akut faz yanıtlarının yüksek bulunması, hemogloblin değerinin düşük olması durumunda hastalığın aktif olduğu düşünülür. Fakat bunların hiçbirisi yeterince güvenilir değildir. Özellikle sistemik akut faz yanıtı ile hastalık aktivitesi her zaman paralel gitmez.

TA olgularında aktif hastalığı tanımlamak için kullanılan tanımlanmış NIH (*National Institute of Health*) ve DEI.Tak (*Disease Extent Index-Takayasu*) kriterleri vardır.^[8,9] Çok daha eski olan ve 1994'te Kerr ve ark. tarafından tanımlanan NIH kriterlerine göre, aşağıda listelenen dört tanımdan en az ikisinin yeni ortaya çıkması veya kötüleşmesi aktif hastalığı ifade eder:^[8]

- Başka nedenlerle açıklanamayan ateş ve artralji gibi sistemik özellikler
- Eritrosit sedimentasyon hızında artış
- Vasküler iskemi ve inflamasyon bulguları (kladikasyon, azalmış veya alınamayan nabız, üfürüm, karotis ağrısı, kan basıncı farklılıkları)
- Tipik anjiyografi bulguları

DEI.Tak ise daha yakın zamanda tanımlanmıştır ve en önemli özelliği hiç görüntüleme yöntemi kullanmaksızın, sadece klinik bulguları değerlendirmeye almasıdır.^[9,10]

Klasik anjiyografi dışındaki görüntüleme yöntemlerine göz atıldığında, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve F-18 floro-florodeoksiguloz pozisyon emisyon tomografisi (F-18 FDG PET-BT) umut vermektedir.^[11] MRG ile damar duvarında kontrast tutulumunda artış saptanması, ilgili damarda aktif inflamasyon olduğunu gösterebilir ve klinisyene hastalık aktivitesi konusunda ek fikir verebilir.^[1,2,6,7,11]

Daha yeni bir teknik olan F-18 FDG PET-BT'nin TA aktivitesiyle ilgili yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. TA hastalık aktivitesinin klinik, biyokimyasal ve anjiyografik bulguların kombinasyonu ile saptandığı bir çalışmada, PET-BT bulgularının duyarlılığının %92, özgüllüğünün %100 olduğu gösterilmiştir.^[12] Diğer bir çalışmada da, PET-BT bulguları, TA NIH aktivite kriterleri ile karşılaştırılmış ve duyarlılığının %78, özgüllüğünün %87 olduğu bulunmuştur.^[13]

TA tedavisinde kan basıncı kontrolü önemlidir. Renal arter tutuluşuna bağlı renovasküler hipertansiyon olasılığı atlanmamalıdır. Kan basıncı izlemi, arter daralması olmayan bir ekstremiteden yapılmalıdır; aksi takdirde yanıltıcı sonuçlar ortaya çıkabilir. TA tedavisi sırasında hastalığın tedavisinde yaygın kullanılan KS'lerin yol açabildiği hiperlipidemi, hiperlipidemi, ateroskleroz, osteoporoz ve benzeri yan etkilere karşı da önlem alınmalı, bunlara yönelik uygun tedaviler verilmelidir.^[1,2,7] Bunlar arasında ateroskleroz özellikle önemlidir, çünkü sistemik lupus eritematozus (SLE)'a benzer şekilde, TA'nde de ateroskleroz risk ve eğilimi vardır. Seyahi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada TA grubunda karotis intima-media kalınlıkları, hem sağlıklı kontrollerden, hem de SLE grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, TA olgularındaki aterosklerotik plak sıklığının da, en az SLE olguları kadar yüksek olduğu bildirilmiştir.^[14]

TA Tedavisinde Kortikosteroidler ve Klasik İmmünosupresiv Ajanlar

Standart TA tedavisinde, özellikle aktif hastalık düşüldüğünde ilk seçilmesi gereken ajan yüksek doz (1 mg/kg/gün) prednizolon veya eşdeğeridir. Günlük dozun üçte ikisinin sabah ve üçte birinin akşam verilmesi önerilir. Yüksek doz KS tedavisine yanıt genellikle iyidir, fakat KS dozunun yavaşça azaltılması sürecinde hastalık yeniden alevlenebilir. Diğer yandan, klasik yan etkiler nedeniyle KS tedavisinin uzun süre yüksek dozda verilmesi sorun yaratır. Bu nedenle, birçok klinisyen KS dozunun daha kolay düşürülebilmesi için, KS tedavisi ile birlikte veya KS dozunun azaltılma aşamasında metotreksat veya azatioprin gibi bir İS ajanı devreye sokmaktadır. Gerçekten de, İS ajanlar kullanılmadığı ve sadece KS tedavisi ile gidildiğinde, günlük KS dozu 15-20 mg'ın altına inildiğinde yaklaşık %50 olguda hastalık yeniden aktifleşir ve yeni damar lezyonları ortaya çıkmaya başlar.^[1,2,6,7] Bu nedenle, KS tedavisi ile eş zamanlı olarak bir İS ajanının da başlanması, kanımızca da doğru bir yaklaşımdır. Böylece KS doz azaltımı sürecinde ortaya çıkabilecek relaps olasılığı azaltılmış olur.

TA tedavisinde kullanılan İS ilaçların prototipi metotreksat (MTX)'dir. Sınırlı toksisitesi ve çoğu hastada remisyon sağlaması nedeniyle birçok hekim tarafından ilk seçenek olarak görülmektedir. Bununla birlikte, literatürde TA tedavisinde MTX kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır ve genelde olgu sunumları şeklindedir.^[15-18] Bunun dışında, Hoffman ve ark.'nın yaptığı bir açık çalışma vardır.^[19] Bu çalışmaya 16 TA'li olgu alınmış ve ortalama 17.1 mg/hafta dozunda MTX kullanılmıştır. KS+MTX kombinasyonu ile 13 olgu (%81) remisyona girmiş ve 8 olgu (%50) ortalama 1.5 yıl remisyonda kalmıştır.

Ülkemizde yapılmış bir açık çalışmada ise yaşları 12 ile 17 yıl arasında değişen 6 TA olgusunda (K/E:4/2), KS tedavisine ek olarak verilen MTX veya siklofosfamid'in etkinliğine bakılmıştır.^[20] Bu merkezin belirlediği protokole göre, damar tutuluşunun diyafrazın sadece bir kısmına sınırlı olduğu ve pulmoner tutuluşun olmadığı hastalar daha hafif kabul edilmiş ve bu gruba KS+MTX (12.5 mg/m²/hafta) verilmiştir. Hastalığın daha yaygın olduğu 4 hastaya ise, protokol gereğince KS tedavisine ek olarak, MTX yerine 12 hafta boyunca oral siklofosfamid (1.5-1.7 mg/kg/gün) verilmiş ve sonra oral MTX ile idame edilmiştir. Bu ikinci gruptan bir olgu pulmoner vaskülit nedeniyle kaybedilmiş; bunun dışında, her iki gruptaki toplam 5 hasta da remisyona girmiştir. Her iki gruptan ikişer olgu olmak üzere, toplam 4 hastaya aortik by-pass operasyonu yapılmıştır. Bu çalışmada olgu sayısı çok az olmakla birlikte, çocukluk çağında hafif seyirli TA olgularında doğrudan MTX kullanmanın, daha ağır seyirli TA olgularında ise siklofosfamid ile 12 haftalık indüksiyon te-

davisi sonrası da MTX ile idame etmenin etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir.^[20]

Sonuç olarak, TA tedavisinde MTX'in etkinliğini göstermeye yönelik çalışmalar güç bakımından yeterli değildir; fakat göreceli olarak güvenli, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir ilaç olması nedeniyle TA tedavisinde MTX yaygın olarak kullanılmaktadır.

TA tedavisinde yaygın kullanılan diğer bir İS ajanı azatioprin (AZA) olup, olgu sunumları dışında,^[21-23] bu konuda yapılmış sadece tek bir açık çalışma vardır.^[24] Daha önce hiç İS tedavi almamış 65 Hintli olgunun alındığı bu çalışmada, hastalara bir yıl boyunca 2 mg/kg/gün dozunda AZA ile birlikte KS tedavisi verilmiş ve tedavi öncesi ve sonrası akut faz yanıtları ve anjiyografi bulguları karşılaştırılmıştır.^[24] Tedavi sonrasında akut faz yanıtlarında istatistiksel anlamlı düşme saptanmış ve anjiyografik olarak yeni damar lezyonu saptanmamıştır. Bu çalışmada İS tedavi iyi tolere edilmiş ve herhangi bir yan etkiyle karşılanmamıştır. Ancak sayıca oldukça iyi bir populasyonda yapılan bu çalışmada hastaların uzun dönemde durumlarının ne olduğunun bilinmemesi önemli bir eksikliklerdir.

TA tedavisinde kullanılan diğer bir İS ajanı, yukarıda da kısaca tartışılan siklofosfamid (CYP)'tir. CYP aslında yaşamsal organ tutuluşu varlığında bir çok sistemik vaskülitin tedavisinde başarıyla kullanılan, fakat oldukça toksik bir İS ajandır. Literatürde sunulan ve CYP verilmiş TA olgu sunumlarına göz atıldığında, daha çok anevrizma geliştirmiş, retinal arter ya da miyokardiyal tutuluş saptanmış, ağır seyirli TA hastalarında kullanıldığı görülmektedir.^[25-27] Bu olgu sunumları dışında, TA'de CYP kullanımıyla ilgili olarak Shelhamer ve ark. tarafından 1985 yılında yapılmış bir prospektif çalışma vardır.^[28] Bu çalışmada, ortalama izlem süresi 4.6 yıl olan 20 TA'li olgu, klinik ve laboratuvar bulgular esas alınarak aktif ve inaktif olarak ikiye ayrılmıştır. Aktif TA olduğuna karar verilen 16 olguya öncelikle 1 mg/kg/gün dozunda KS verilmiştir. KS tedavisine rağmen klinik ve radyolojik progresyon gösteren 7 olguya, 2 mg/kg/gün dozunda oral CYP başlanmış ve ortalama 27.5 aylık izlemde klinik ve radyolojik progresyon olmadığı gözlenmiştir. CYP verilen grupta 2 hastada hemorajik sistit, 1 hastada herpes zoster ve 7 hastada oligomenore gelişmiştir.

Diğer bir açık çalışmada ise, TA tanısıyla izlenen ve endomiokardiyal biyopsi ile miyokardiyal tutuluş saptanan 18 olguya KS+CYP kombinasyonu verilmiş ve olumlu sonuç alındığı bildirilmiştir.^[29] Literatürde otolog kök hücre nakli yapılan, tedaviye dirençli bir TA olgusu da bildirilmiştir; bu olguda kemik iliği ablasyonu aşamasında CYP kullanılmış ve sonucun başarılı olduğu bildirilmiştir.^[30]

TA tedavisinde CYP kullanımı ile ilgili literatür verileri özetlenirse, genelde ağır ve komplikasyonlu seyreden TA olgularında CYP'in kullanıldığı sonucuna ulaşılır.

Gerçekten de, CYP verilen TA olgularında genellikle retinal, pulmoner arter tutuluşu, kardiyomyopati, şiddetli hipertansiyon, ileri düzey (3. veya 4. derece) aort yetmezliği veya anevrizma gibi bulgulardan en az birisi vardır.

Özellikle sistemik lupus eritematozus ve lupus nefriti olgularında başarıyla kullanılan mikofenolat mofetil (MMF) de TA tedavisinde kullanılmıştır. TA'de MMF ile ilgili üç olguluk bir seri^[31] ve iki tane açık çalışma vardır.^[32,33] KS ve MTX kullanımına karşın aktif seyreden 3 hastalık TA olgu serisinde, hastalara en az 1 yıl süreyle 2 gr/gün MMF verilmiş ve klinik ve radyolojik progresyon durdurulmuştur.^[31] İlk MMF açık çalışmasında, en az 1 yıl süre ile kullanılan diğer İS ajanlara direnç gösteren toplam 10 TA olgusuna, ortalama 23 ay süreyle, 2 gr/gün dozunda MMF verilmiş ve akut faz yanıtlarında anlamlı düşme gözlenmiştir.^[32] Kısa bir süre önce yayınlanan Hindistan kökenli diğer çalışmada ise MMF tedavisi verilen 21 ardışık Hintli TA olgusunun verileri tartışılmıştır.^[33] Hastalık aktivitesinin ITAS olarak bilinen Hindistan Takayasu Arteritis Aktivite Skoru ve klinisyenin global değerlendirmesi ile saptandığı bu çalışmada, MMF öncesinde 11 hasta KS tedavisi ve 10 hasta AZA tedavisi almıştı. Ortalama MMF kullanım süresinin 9.6 (+/- 6.4) ay olarak bildirildiği bu çalışmada, 19 hastaya aktif hastalık nedeniyle, 2 hastaya ise KS dozunu azaltabilmek için MMF verilmiş. Sadece 1 hastada deri döküntüsü nedeniyle MMF kesilmek zorunda kalınmış. Kalan 20 hastada ise hiç sorun çıkmadığı gibi, hem ITAS skorları, hem de ESH ve CRP gibi akut faz göstergeleri düşmüş. Günlük KS dozu gereksiniminde de anlamlı bir azalma olmuş. Özetle, literatürdeki en geniş MMF deneyimini yansıtan bu çalışmada, MMF'in TA tedavisinde etkili ve güvenli olduğu ve KS dozunun düşülmesine olanak sağladığı vurgulanmıştır.^[33] Özetle, TA tedavisinde MMF ile ilgili deneyim az olmakla birlikte, tedaviye dirençli olgularda kullanılabilir bir İS ajanı olarak akıldaki tutulmalıdır.

Transplant hastalarında geniş bir kullanım alanı bulan siklosporin A (CSA)'nın TA tedavisindeki etkinliği ile ilgili deneyim olgu sunumlarıyla sınırlı olup, özellikle TA seyri sırasında gelişebilen piyoderma gangrenozum tedavisinde CSA'nın faydalı olduğu vurgulanmaktadır.^[24-37] Transplant olgularında yaygın kullanılan takrolimus'un ve romatoid artrit (RA) tedavisinde yaygın kullanılan leflunomid (LEF)'in TA tedavisindeki yeri de olgu sunumlarıyla sınırlıdır.^[38,39] LEF ile ilgili olgu sunumunda, MTX'a dirençli bir TA'li olguda 30 mg/gün dozunda kullanılan LEF'in hastalık aktivitesini baskıladığı ifade edilmiştir.^[39]

Buraya kadar tartışılan verilerden görüldüğü gibi, TA tedavisinde kullanılan klasik İS ajanlarıyla ilgili olarak, olgu sunumları bir kenara bırakılırsa, etkinliğin klinik çalışmalarla araştırıldığı İS ajanları sadece MTX, AZA, CYP ve MMF ile sınırlıdır.

Tedaviye Dirençli Takayasu Arteriti Tedavisi

Literatürde tanımlanmış bir uzlaşma olmamakla birlikte genellikle KS dozu azaltıldığında hastalığı aktive olan ve/veya en az bir klasik İS ajana yanıtız olgular tedaviye dirençli olarak kabul edilmiştir. Yukarıda ayrıntıları verilen, Türk Takayasu Grubu'nun dirençli TA tanımlaması da, aslında bu eğilimle uyumludur. KS dozunun azaltılmadığı ve bir veya birkaç İS ajanının etkisiz kaldığı olgularda kullanılmak üzere ilk akla gelen ilaç grubu tümör nekroz faktör- α bloke edici (anti-TNF) ajanlardır. Çünkü, TNF- α TA tedavisinde mantıklı bir hedef olarak görünmektedir; TA granulomatöz bir hastalıktır ve TNF- α granülom oluşumu ve idamesinde önemli bir sitokindir.^[40] Buna ek olarak TA olgularında periferik kan mononükleer hücrelerinde TNF- α sunumunda ve serumda TNF- α düzeyinde, sağlıklı kontrollere göre artış olduğu gösterilmiştir.^[41,42] Benzer şekilde hastalığı aktif olan TA olgularının CD3+ T hücreleri, inaktif hastalara ve sağlıklı kontrollere göre daha fazla TNF üretir.^[43] Anti-TNF tedavisinin de, KS ve klasik İS ajanlarıyla yapılan standart tedaviye yanıtız ve/veya KS dozunu azaltılmadığı hastalarda kullanılması mantıklı görünmektedir. Sonuç olarak RA, ankilozan spondilit, PsA gibi hastalıklarda başarıyla kullandığımız anti-TNF ajanları, özellikle KS ve klasik İS ajanlarına rağmen aktif seyreden TA'li hastalarda da kullanılmaktadır.

Literatürde TA tedavisinde infliksimab, etanersept ve adalimumab kullanımı ile ilgili deneyimleri yansıtan çok sayıda olgu sunumu veya olgu serisi vardır.^[44-52] Örneğin, hastalığın bilateral uveit şeklinde başladığı 22 yaşındaki bir kadın hastada, yüksek doz KS ve MTX tedavisine rağmen, tekrarlayan uveit ve arterit ataklarının sürdüğü, ancak tedaviye infliksimab eklenmesiyle kliniğin kontrol altına alınabildiği, 1 yıl içinde MTX'ın kesilebildiği ve KS dozunun azaltılabildiği bildirilmiştir.^[45] TA tedavisinde adalimumab'ın etkinliğini gösteren diğer bir olgu sunumunda ise, ciddi serebrovasküler ve aortik tutuluşu olan, yüksek doz KS, MTX ve CYP tedavilerine karşın hastalığı ilerleyen TA tanılı genç bir kadın hastada adalimumab tedavisine çok iyi yanıt alındığı, birkaç ay içinde klinik remisyon geliştiği ve KS dozunun azaltılabildiği belirtilmiştir.^[46] Dört olguluk bir pediatrik TA olgu serisinde de, konvansiyonel tedavi ile hastalıkta alevlenme olduğu için veya ilk basamak tedavi olarak anti-TNF ajanları verilmiş ve çok iyi yanıt alındığı rapor edilmiştir.^[47]

Bu ve benzeri olgu sunumları ve küçük seriler dışında, literatürde TA tedavisinde anti-TNF ajanlarının etkinliği ile ilgili iki tane de açık çalışma vardır.^[53,54] İlk açık çalışma 2004 yılında Hoffman ve ark. tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılmıştır. Bu çalışmaya üç merkezden, hastalığı aktif seyreden ve nüfuz yapan toplam

15 TA olgusu alınmıştır. Medyan hastalık süresi 6 yıl olan bu TA olgularının 2 tanesinde sadece KS tedavisi, kalan 13 tanesinde ise KS tedavisine ek olarak çeşitli İS ajanlar (13 olguda MTX, 6 olguda CYP, 3 olguda MMF, 3 olguda AZA, 2 olguda CSA, 2 olguda takrolimus) verilmiştir. Olguların 8 tanesi en az iki farklı İS ajan kullanmıştır. Bu olgularda anti-TNF tedavisi öncesinde remisyonu sürdürmek amacıyla verilmek zorunda kalınan medyan günlük prednison dozu 20 mg olarak bildirilmiştir. İki olgu yan etkiler nedeniyle, tedaviye KS ile devam etmeyi kabul etmemiştir. Açık çalışmaya alınan bu 15 hastanın 7 tanesine etanersept (haftada 2 kez 25 mg cilt altı) ve 8 tanesine infliksimab klasik şemayla ve 3-5 mg/kg dozunda verilmiştir. Etanersept grubunda olan 3 olguda tedaviye yeterli yanıt alınmadığı için, sonradan infliksimab'a geçilmiştir. Hastalar akut faz yanıtları ve görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmiştir. 15 olgunun 10 tanesinde anti-TNF tedavisi ile tam remisyona ulaşılmış ve KS tedavi olmaksızın bu remisyon 1-3.3 yıl sürmüştür. Dört olguda kısmi remisyon gelişmiş ve KS gereksinimi %50 azalmıştır. Sadece 1 olguda anti-TNF tedaviye rağmen yeni damar lezyonları gelişmiştir. Tedaviye yanıt veren 14 olgunun 9 tanesinde remisyonun sürdürülmesi için anti-TNF dozu yükseltilmiştir. Etanersept alan iki hastada tedaviye ara verildiğinde hastalık alevlenmiş, fakat yeniden başlanınca tekrar remisyon sağlanmıştır. Anti-TNF yan etkileri olarak 1 olguda infüzyon reaksiyonu, 1 olguda dissemine histoplazmoz ve 1 olguda herpes zoster görülmüştür. Özetle bu pilot çalışmada anti-TNF verilen 15 olgunun 14'ünde iyi yanıt alınmış ve 10 olguda KS tedavisi kesilerek remisyon sürdürülebilmştir.^[53]

Aynı grubun 2008 yılında yayınladığı ikinci açık çalışmada ise, tek bir merkezden izlenen, diğer İS ajanların kullanımına rağmen aktif seyreden ve bu nedenle anti-TNF tedavisi verilen 25 TA olgusunun verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.^[54] Bu 25 olgunun dökümünde; 16 olgunun sürekli infliksimab, 4 olgunun sürekli etanersept kullandığı ve 5 olguda tedaviye etanersept ile başlanıp, sonra infliksimab'a geçildiği belirtilmiştir. Infliksimab kullanan toplam 21 olguda ortalama doz 5 mg/kg (4-10 mg/kg) ve ortalama tedavi süresi 28 ay (2-84 ay); etanersept kullanan 9 olguda ortalama tedavi süresi 28 ay (4-82 ay) olarak ifade edilmiştir. Anti-TNF sonrasında; 15/25 (%60) olguda prednizolon tamamen kesilebilmiş; 7/25 (%28) olguda 10 mg/gün dozunun altına inilebilmiş ve 9/18 (%50) olguda İS ajan kesilmiş veya azaltılmıştır. Anti-TNF tedavisi sırasında relapslar incelendiğinde etanersept ile remisyona giren 3/6 olguda relaps geliştiği; 2 olguda etanersept dozunun artırıldığı ve 1 olguda ek olarak prednizolon verildiği belirtilmiş. Benzer şekilde infliksimab ile remisyona giren 12/18 olguda relaps geliştiği; 6 minör relapsta infliksimab dozunun artırıldığı veya doz aralığının kısaltıldığı, 4 minör relapsta ek

olarak prednizolon verildiği ve 2 majör relapsta 1 olguda infliksimab dozunun artırıldığı belirtilmiş. Anti-TNF tedavisine bağlı olarak 4 olguda yan etki görülmüş ve bu yan etkiler arasında birer olguda primer histoplazmozis ve meme kanseri de görüldüğü belirtilmiştir. Sonuç olarak bu açık çalışmanın verilerine göre, diğer İS ajanlarla kontrol altına alınmakta zorlanılan TA tedavisinde başta infliksimab olmak üzere anti-TNF ajanların oldukça etkin görünmektedir.^[54]

TA tedavisinde rituksimab ile ilgili henüz yeterli ver yoktur. Tedaviye diençli TA olgularında abatasept kullanımına yönelik bir çalışma da henüz başlangıç aşamasındadır.

Takayasu Arteritinde Endovasküler Girişimsel Tedavi

TA'de balon anjiyoplasti veya stent uygulaması şeklinde endovasküler tedavi, giderek daha yüksek oranda başvurulan bir girişimdir. Bu tip girişimler; cerrahi girişimin uygun olmadığı, semptomatik, distal organ iskemisinin bulunduğu, özellikle kısa segmenti tutan, kritik damar oklüzyonlarında uygundur. Ancak endovasküler girişimler, inflamasyonun aktif olduğu dönemde değil, inflamasyonun tıbbi tedaviyle baskılanması sonrasında yapılmalıdır. Benzer şekilde, inme gelişen hastalarda da, inmenin akut döneminde bu girişimler yapılmamalıdır.^[55-59]

Min P-K ve ark. tarafından bildirilen TA'nde endovasküler girişim serisinde,^[56] okluziv arteriyel hastalığın tedavisinde uygulanan endovasküler girişimin, ancak hastalık aktivitesi İS tedavi ile ciddi olarak kontrol altına alındığında güvenli ve etkili olabildiği bildirilmiştir. Bu çalışmaya dahil olan tüm TA hastalarında, öncelikle eritrosit sedimantasyon hızı gibi inflamasyon parametreleri etkin bir İS tedaviyle düşürülmüş ve endovasküler girişim ancak bundan sonra uygulanmıştır. Toplam 25 hastada 58 arteriyel darlık bölgesine (7 aortik, 9 karotid, 3 vertebral, 11 subklavyan, 2 superior mezenterik, 18 renal, 4 ili-yak, ve 4 koroner arter) endovasküler girişim (19 lezyona sadece anjiyoplasti; 39 lezyona stent) uygulanmıştır. Girişimlerde başarı %90 (52/58) sıklığında olmuş ve ortalama 23.7±18.4 aylık izlem sonrasında toplam 9 (%17) girişimde re-stenoz gelişmiş ve bunların 4 tanesine anjiyoplasti tekrarı yapılmıştır. Kümülatif primer klinik başarı %82.6 ve sekonder klinik başarı %90 sıklığında bildirilmiştir.^[56]

Balon anjiyoplastisi, doğal olarak kısa segment ve fokal lezyonlarda çok etkili ve mükemmele varan sonuçlar doğuran bir yöntemdir. Sonuçlar damar lezyonunun yerine, lezyonunun yaşına bağlı olarak değişmekle birlikte, uzun segmenti tutmuş, fibrozis gelişmiş ve neredeyse tamamen oklüde olmuş arteriyel lezyonlarda bu tedavi seçeneği başarılı olmayabilir. Bu tip lezyonlarda ortalama 11 ay sonra tekrar stenoz gelişmektedir. İS tedavi dışında, girişim ön-

cesi hastanın aldığı antiagregan/antikoagulan tedavi ve bu tedavinin süresi de, endovasküler girişimin başarısını doğrudan etkileyecektir. TA olgularında endovasküler girişimlerin sonuçlarını toparlayan bir derlemede, farklı izlem süreleri olmasına rağmen, işlem sonrası elde edilen arteriyel açıklığın %29 ile 100 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Bu kadar geniş değişkenliğin en önemli nedeni muhtemelen lezyonların yaşı ile ilgilidir. Kronik sürece girmiş, uzun, fibrotik arteriyel lezyonlarda endovasküler tedavinin başarı şansı fazla olmayacaktır.^[55-59]

Özetle, etkin bir immünsupresif ve antiagregan tedavi ile remisyona girmiş hastalardaki sonuçlar, aktif hastalarda yapılmak zorunda kalınan endovasküler girişim sonuçlarından çok daha iyidir.^[56,58] Bu nedenle, ideal olarak endovasküler girişim öncesinde, vasküler inflamasyonun baskılanması esastır. Kanıt olmamakla birlikte, girişim sonrası elde edilen açıklığı koruyabilmek için, bir süre düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan merkezler vardır.

Takayasu Arteriti ve Cerrahi

TA'de cerrahi revaskülarizasyon operasyonları giderek azalmaktadır. Bunun nedenleri arasında; TA'de 2000 yılından önce arteriyel darlık ya da anevrizmalara yapılan cerrahi müdahalelerin başarısının çok yüksek olmaması,^[59] günümüzde tıbbi tedavinin daha iyi uygulanıyor olması ve endovasküler tedavinin teknolojinin de yardımıyla giderek artan oranda ve daha başarıyla kullanılıyor olması gelmektedir. Fakat uzun dönemde cerrahi tedaviler ile elde edilmiş arteriyel sonuçlar, anjiyoplasti ile elde edilmiş sonuçlara göre daha iyidir.^[57,59,60] Darlığı geçmek için bypass başta olmak üzere yapılan revaskülarizasyon operasyonlarında %8-35 oranında re-stenoz/oklüzyon olasılığı vardır.^[55] Endovasküler tedavide olduğu gibi, cerrahi öncesinde de, ideal olarak hastanın İS tedavi almış ve inflamasyonun baskılanmış olması gereklidir. Bugün için TA'inde cerrahi tedavi; medikal ve endovasküler tedavi ile giderilemeyen kritik organ iskemilerinde, ciddi aort yetmezliği (evre 3-4), anevrizma oluşumu ve barsak nekrozuna yol açan mezenter arter oklüzyonu gibi seçilmiş ağır olgularda yapılabilir.

Takayasu Arteriti Tedavisinde Antiagregan ve Antikoagulan Tedavi

Büyük damar vaskülitlerinde, KS'ler ve klasik İS ajanlara ek olarak kullanılacak farklı bir tedavi seçeneği de antiagregan ilaçlardır ve günlük uygulamada bir çok hekim TA olgularında antiagregan tedavi vermektedir. Fakat büyük damar vaskülitlerinde antiagregan kullanımıyla ilgili veriler genelde dev hücreli arterit ile sınırlıdır.^[61,62] Hatta EULAR'ın büyük damar vaskülit tedavisi ile ilgili geliştirdiği önerilerde bile, sadece dev hücreli arterit için

antiagregan tedavisinin önemi vurgulanmıştır.^[63] Ne yazık ki, TA için antiagregan tedavi ile ilgili veri yoktur. Bununla birlikte, TA ve dev hücreli vaskülit patogenezinin benzer olduğu ve TA'nde de endotel hasarı ve disfonksiyonu gelişebildiği için, antiagregan tedavisi verilmesi akılcı olabilir. Benzer şekilde, günlük uygulamada damar lümeninde ciddi darlık olan bazı hastalarda, ve özellikle balon anjiyoplasti geçiren veya stent uygulaması yapılan hastalarda İS tedaviye ek olarak antikoagulan tedavi de verilebilmesine karşılık, TA tedavisinde antikoagulan kullanımı ile ilgili bir çalışma yoktur.

Takayasu Arteriti Tedavisinde Pratik Öneriler

1. TA tıbbi tedavisinin temeli KS ve uygun İS ajanların kullanılmasıyla, vasküler inflamasyonun baskılanmasıdır. Uygun hastalarda endovasküler girişimsel yöntemler ve özel bazı durumlarda cerrahi girişim de gerekebilir. Hastada endovasküler girişim veya cerrahi müdahale düşünülüyorsa bile, öncelikle tıbbi tedavi inflamasyon baskılanmalıdır.
2. Aktif hastalarda yüksek doz KS ile inflamasyonu baskılamak dışında, TA'de standart sayılabilecek bir tıbbi tedavi yoktur.
3. Konvansiyonel İS ajanlar, hastanın bireysel özelliklerine, mevcut organ fonksiyon bozukluklarına, son organ iskemik değişikliklerinin varlığına, vasküler lezyonların lokalizasyonuna ve ağırlığına göre seçilmelidir. İS ajanların en önemli faydalarından birisi de, KS dozunun daha kolay azaltılmasına olanak sağlamalarıdır.
4. En sık kullanılan hastalık seyrini etkileyen ilaç olan MTX en az 15 mg/gün dozunda kullanılmalıdır. Tedaviye oral MTX ile başlanmalı, ancak hastanın oral tedaviyi tolere edememesi veya etkisizlik durumunda parenteral MTX tedavisine geçilmelidir. RA olgularında parenteral MTX tedavisinin daha etkili olduğu ve oral formdan parenteral forma geçilmesinin tedavi etkinliğini artırdığı gösterilmiştir.^[64-66] TA olgularında benzer bir çalışma olmamakla birlikte, bizim klinik deneyimlerimiz de, TA tedavisinde parenteral MTX tedavisinin, oral MTX tedavisinden daha etkin olduğu şeklindedir.
5. En az 4 aylık KS+MTX tedavisine rağmen klinik, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerine göre hastalık aktivitesi devam eden olgularda AZA, CYP, CSA veya benzeri diğer İS ajanlar kullanılabilir. CSA, hipertansiyon olmayan olgularda seçilmeli ve mümkünse MTX ile birlikte kullanılmalıdır.
6. Kanıt olmamakla birlikte, kardiomyopati, ağır vasküler tutuluş, retinopati, anevrizma, ciddi aort yetmezliği ve/veya pulmoner arter tutuluşu gösteren olgularda başlangıçta ilk seçilecek İS ajan CYP olabilir.

7. MTX, CYP, AZA ve diğer konvansiyonel İS ajanlara dirençli olan ve KS dozunun azaltılmadığı olgularda, anti-TNF tedavisi (infliksimab) seçilmelidir. Ancak bu tedaviler için, Sağlık Bakanlığına Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı için başvurmak ve izin almak gerekmektedir.
8. TA'lı olgularda hipertansiyon mortalite ve morbiditeyi direkt olarak etkiler. En sık hipertansiyon nedeni renovasküler hipertansiyon olup, genelde renal arter tutuluşuna bağlı stenozun sonucudur. Bu olgularda İS tedavi yanı sıra endovasküler tedavi veya cerrahi by-pass ile renal arter stenozunun giderilmesine çalışılmalıdır.
9. Endovasküler girişimden yarar görebilecek olgulara bu seçenek mutlaka sunulmalıdır. Girişim öncesinde mutlaka tıbbi tedavi ile inflamasyon baskılanmış olması ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa endovasküler tedavi öncesi ve sonrasında antiagregan/antikoagülan tedavi verilmeye çalışılmalıdır.
10. Cerrahi tedavi; ciddi aort yetmezliği ve anevrizma gelişimi varlığında ve endovasküler girişime ve tıbbi tedaviye rağmen ciddi organ iskemisinin devam ettiği olgularda seçilmelidir.

Kaynaklar

1. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
2. Brunner J, Feldman BM, Pascal N, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology* 2010;49:1806-14.
3. Bıçakçıl M, Aksu K, Kamalı S, et al. Takayasu's arteritis in Turkey-clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S59-S64.
4. Hata A, Noda M, Moriwaki R, et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol* 1996;54:155-63.
5. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:605-17.
6. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:1000-9.
7. Hoffman GS. Treatment of resistant Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:73-80.
8. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
9. Sivakumar MR, Misra RN, Bacon PA. The Indian perspective of Takayasu arteritis and development of a disease extent index (DEL.Tak) to assess Takayasu arteritis. *Rheumatology* 2005;44:6-7.
10. Aydın SZ, Yılmaz N, Akar S, et al: Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu. *Rheumatology* 2010;49:1889-93.
11. Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, et al. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:995-1000.
12. Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, et al. The role of F-18 FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:627-34.
13. Lee SG, Ryu J-S, Kim HO, et al. Evaluation of disease activity using F-18 FDG PET-CT in patients with Takayasu arteritis. *Clin Nucl Med* 2009;34:749-52.
14. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, et al. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1202-7.
15. Mevorach D, Leibowitz G, Brezis M, et al. Induction of remission in a patient with Takayasu's arteritis by low dose pulses of methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1992;51:904-5.
16. Shetty AK, Stopa AR, Gedalia A. Low-dose methotrexate as a steroid-sparing agent in a child with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:335-6.
17. Nakamura S, Morishita M, Yang CL, et al. An elderly female who survived more than 30 years following a diagnosis of Takayasu's arteritis, complicated by fatal intestinal amyloidosis. *Clin Rheumatol* 2006;25:907-10.
18. Liang GC, Nemickas R, Madayag M. Multiple percutaneous transluminal angioplasties and low dose pulse methotrexate for Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 1989;16:1370-3.
19. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37:578-82.
20. Ozen S, Duzova A, Bakkaloglu A, et al. Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate. *J Pediatr* 2007;150:72-6.
21. Kohrman MH, Huttenlocher PR. Takayasu arteritis: a treatable cause of stroke in infancy. *Pediatr Neurol* 1986;2:154-8.
22. Brunette MG, Bonny Y, Spigelblatt L, et al. Long-term immunosuppressive treatment of a child with Takayasu's arteritis and high IgE immunoglobulins. *Pediatr Nephrol* 1996;10: 67-9.
23. Baumgartner D, Sailer-Höck M, Baumgartner C, et al. Reduced aortic elastic properties in a child with Takayasu arteritis: case report and literature review. *Eur J Pediatr* 2005;164:685-90.
24. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003;30:1793-8.
25. Edwards KK, Lindsley HB, Lai CW, et al. Takayasu arteritis presenting as retinal and vertebrobasilar ischemia. *J Rheumatol* 1989;16:1000-2.
26. Cash JM, Engelbrecht JA. Takayasu's arteritis in western South Dakota. *S D J Med* 1990;43:5-9.
27. Rodríguez-Hurtado FJ, Sabio JM, Lucena J, et al. Ocular involvement in Takayasu's arteritis: response to cyclophosphamide therapy. *Eur J Med Res* 2002;7:128-30.
28. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, et al. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985;103:121-6.
29. Talwar KK, Chopra P, Narula J, et al. Myocardial involvement and its response to immunosuppressive therapy in nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease)-a study by endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol* 1988;21:323-34.
30. Kötter I, Daikeler T, Amberger C, et al. Autologous stem cell transplantation of treatment-resistant systemic vasculitis-a sin-

- gle center experience and review of the literature. *Clin Nephrol* 2005;64:485-9.
31. Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999;130:422-6.
 32. 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.
 33. Goel R, Danda D, Mathew J, et al. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:329-32.
 34. Fullerton SH, Abel EA, Getz K, et al. Cyclosporine treatment of severe recalcitrant pyoderma gangrenosum in a patient with Takayasu's arteritis. *Arch Dermatol* 1991;127:1731-2.
 35. Pérez García C, Sánchez Alvarez J, Herreros González J, et al. [The long-term treatment of Takayasu's disease with cyclosporine] *Rev Clin Esp* 1992;190:470-1.
 36. Fearfield LA, Ross JR, Farrell AM, et al. Pyoderma gangrenosum associated with Takayasu's arteritis responding to cyclosporine. *Br J Dermatol* 1999;141:339-43.
 37. Horigome H, Kamoda T, Matsui A. Treatment of glucocorticoid-dependent Takayasu's arteritis with cyclosporine. *Med J Aust* 1999;170:566.
 38. Yokoe I, Haraoka H, Harashima H. A patient with Takayasu's arteritis and rheumatoid arthritis who responded to tacrolimus hydrate. *Intern Med* 2007;46:1873-7.
 39. Haberhauer G, Kittl EM, Dunky A, et al. Beneficial effects of leflunomide in glucocorticoid- and methotrexate-resistant Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:477-8.
 40. Wallis RS, Ehlers S. Tumor necrosis factor and granuloma biology: explaining the differential infection risk of etanercept and infliximab. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:34-8.
 41. Tripathy NK, Chauhan SK, Nityanand S. Cytokine mRNA repertoire of peripheral blood mononuclear cells in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol* 2004;138:369-74.
 42. Park MC, Lee SW, Park YB, et al. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:545-8.
 43. Tripathy NK, Gupta PC, Nityanand S. High TNF- α and low IL-2 producing T cells characterize active disease in Takayasu's arteritis. *Clin Immunol* 2006;118:154-8.
 44. Della Rossa A, Tavoni A, Merlini G, et al. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease modifying agent? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44: 1074-5.
 45. Jolly M, Curan JJ. Infliximab responsive uveitis and vasculitis in a patient with Takayasu Arteritis. *J Clin Rheumatol* 2005;11: 213-5.
 46. Tato F, Rieger J, Hoffmann U. Refractory Takayasu's arteritis successfully treated with the human, monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab. *Int Angiol* 2005;24:304-7.
 47. Filocamo G, Buoncompagni A, Viola S, et al. Treatment of Takayasu's arteritis with tumor necrosis factor antagonists. *J Pediatr* 2008;153:432-4.
 48. Karageorgaki ZT, Mavragani CP, Papathanasiou MA, et al. Infliximab in Takayasu arteritis: a safe alternative? *Clin Rheumatol* 2007;26:984-7.
 49. Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, et al. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Intern Med* 2006;45:313-6.
 50. Maffei S, Di Renzo M, Santoro S, et al. Refractory Takayasu arteritis successfully treated with infliximab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:63-5.
 51. Calderon R, Estrada S, Ramírez de la Piscina P, et al. Infliximab therapy in a patient with refractory ileocolic Crohn's disease and Takayasu Arteritis. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:145-6.
 52. Buonuomo PS, Bracaglia C, Campana A, et al. Infliximab therapy in pediatric Takayasu's arteritis: report of two cases. *Rheumatol Int* 2011;31:93-5.
 53. 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.
 54. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu's arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1567-9.
 55. Bali HK, Jam S, Jain A, Sharma BK. Stent supported percutaneous transluminal angioplasty in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol* 1998;66:S213-7.
 56. Min P-K, Park S, Jung J-H, et al. Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for occlusive arterial disease in patients with Takayasu's arteritis. *J Endovasc Ther* 2005;12:28-34.
 57. Liang P, Hoffman GS. Advances in the medical and surgical treatment of Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:16-24.
 58. Fava MP, Foradori GB, Garcia CB, et al. Percutaneous transluminal angioplasty in patients with Takayasu arteritis: five-year experience. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:649-52.
 59. Liang P, Tan-Ong M, Hoffman GS. Takayasu's arteritis: vascular interventions and outcomes. *J Rheumatol* 2004;31:102-6.
 60. Maksimowicz-McKinnon K, Hoffman GS. Takayasu arteritis: what is the long-term prognosis? *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:777-86.
 61. Weyand CM, Kaiser M, Yang H, et al. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:457-66.
 62. Neshar G, Berkun Y, Mates M, et al. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1332-7.
 63. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:318-23.
 64. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:645-8.
 65. Todd DJ, Weinblatt ME. Oral versus parenteral administration of methotrexate for the treatment of active RA. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:342-3.
 66. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58: 73-81.