



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA
10 YILLIK RETİNOPATİ SEYRİNİN
TAKİBİ**

Dr. Zahide Büşra ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Eylül 2025
İSTANBUL**



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA
10 YILLIK RETİNOPATİ SEYRİNİN
TAKİBİ**

Dr. Zahide Büşra ŞAHİN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fehim ESEN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Eylül 2025
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Zahide Büşra ŞAHİN'nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu 'TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA 10 YILLIK RETİNOPATİ SEYRİNİN TAKİBİ'başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Fehim ESEN
(Göz Hastalıkları Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

Dr. Öğr. Üyesi Ebubekir DURMUŞ
(Göz Hastalıkları Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Dr. Öğr. Üyesi Esra BİRBEROĞLU ÇELİK
(Göz Hastalıkları Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Tarih: __/09/2025

YAZAR BİLDİRİMİ

“TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA 10 YILLIK RETİNOPATİ SEYRİNİN TAKİBİ” isimli uzmanlık tezinde Dr.Zahide Büşra ŞAHİN;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2025

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Zahide Büşra ŞAHİN



TEŞEKKÜR

Hem asistanlık eğitimim boyunca hem tezimin planlanması, yürütülmesi sürecinde değerli bilgi ve deneyimlerini aktaran, hoşgörüsüyle yol gösteren ve kıymetli vaktini ayıran Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım çok değerli hocam Sn. Doç. Dr. Fehim ESEN'e,

Oftalmoloji uzmanlık eğitimim süresince cerrahi yaklaşımını ve disiplinini her zaman örnek alacağım Sn. Doç. Dr. Ebubekir DURMUŞ'a,

Oftalmolojiyi bize sevdiren, her zaman desteğini hissettiğim sevgili hocam Sn. Prof. Dr. Halit OĞUZ'a,

Asistanlığımız sürecinde hem klinik hem de cerrahi eğitime katkıda bulunan, çalışma azmi ve hoşgörüsü tavırlarını örnek aldığım Sn. Doç. Dr. Veysel AYKUT'a,

Asistanlığa ilk başladığım zamanlardaki desteği, yardımları, içten tavırlarıyla hayatımdaki yerini asla unutmayacağım çok değerli hocam Sn. Doç. Dr. Mustafa HEPOKUR'a

Tıpta uzmanlık eğitimi süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile eğitime katkıda bulunan Op. Dr. Özlem TÜRKYILMAZ, Op. Dr. Melek Mutlu SÖNMEZ, Op. Dr. Serap KARACA, Op. Dr. Emine Savran ELİBOL, Op. Dr. Esmâ Ecem ÖZKAN başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen tüm abi ve ablalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecinde her zaman yanımda olan, varlığıyla bana güç veren, asistanlık sürecimin en güzel anılarını biriktirdiğim asistan arkadaşım Dr. Pelin KAYA'ya ve asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılarıma ortak olan, uzakta da olsa desteğini esirgemeyen canım arkadaşım Şüheda BAYRAM'a varlığı için çok teşekkür ederim.

Bu başarıyı elde edebilmemde en büyük paya sahip, bana her zaman yürekten inanan, iyi bir hekim olmam yolunda maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme; tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen biricik abim Resul ŞAHİN'e, her daim dualarıyla yanımda olan canım annem Güleser ŞAHİN'e ve kıymetli ablam Oya ŞAHİN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zahide Büşra ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
ÖZET	xxi
ABSTRACT.....	xxiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. TAKAYASU ARTERİTİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
2.3. TAKAYASU ARTERİTİNİN ETİYOLOJİSİ VE GENETİĞİ.....	7
2.3.1. Enfeksiyöz tetikleyiciler	7
2.3.2. Genetik yatkınlık.....	8
2.3.3. Otoimmün mekanizmalar; sitokin ve inflamatuvar belirteçler	10
2.4. TAKAYASU ARTERİTİNİN PATOGENEZİ.....	10
2.5. TAKAYASU ARTERİTİNDE KLİNİK BULGULAR.....	11
2.6. TAKAYASU ARTERİTİNDE GÖZ BULGULARI	14
2.6.1. Retinopati ilişkisi	15
2.6.2. Takayasu arteritinde retinopati dışındaki oftalmik bulgular.....	18
2.6.2.1. Görme keskinliği değişiklikleri ve amaurosis fugaks.....	18
2.6.2.2. Optik sinir tutulumu, peripapiller değişiklikler ve anterior iskemik optik nöropati (AION)	19
2.6.2.3. Ön segment ve iris bulguları.....	19
2.6.2.4. Koroidal ve orbital perfüzyon bozuklukları.....	20
2.6.2.5. Göz içi basıncı (GİB) değişiklikleri ve neovasküler glokom	21
2.7. TAKAYASU ARTERİTİ TANII VE SINIFLAMA KRİTERLERİ.....	22
2.8. TAKAYASU ARTERİTİNDE PROGNOZ	26
2.9. TAKAYASU ARTERİTİNDE OKULER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	28
2.9.1. Fundus görüntüleme (renkli ve ultra-geniş alan) ve fundus florescein anjiyografi (FFA).....	28

2.9.2. Adaptif optik (AO).....	30
2.9.3. OCT ve EDI-OCT ile retinal ve koroidal değerlendirme	31
2.9.4. OCT-angiografi (OCT-A).....	31
2.9.5. RNFL ölçümleri.....	32
2.9.6. İndosiyanın yeşili anjiyografisi (ICGA)	33
2.9.7. Görme alanı.....	33
2.9.8. Elektrofizyoloji	33
2.10. TAKAYASU ARTERİTİNDE SİSTEMİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ .	34
2.10.1. Konvansiyonel anjiyografi (DSA)	34
2.10.2. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BT anjiyografi)	35
2.10.3. Manyetik rezonans anjiyografi (MRA).....	35
2.10.4. Ultrasonografi (USG) / renkli doppler.....	36
2.10.5. 18F-FDG pozitron emisyon tomografi (FDG-PET)	36
2.11. OFTALMİK TEDAVİ	37
2.12. TAKAYASU ARTERİTİ SİSTEMİK TEDAVİSİ.....	38
2.12.1. Takayasu arteriti medikal tedavisi	38
2.12.2. Cerrahi ve girişimsel yöntemler (revaskülarizasyon yöntemleri).....	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM	44
3.1. HASTA VE GÖNÜLLÜLERİN SEÇİMİ	44
3.2. HASTALARIN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMELERİ.....	45
3.3. GÖRÜNTÜLEME VE DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ	47
3.3.1. Fundus fotoğrafı ve FFA görüntülemesi.....	47
3.3.2. Optik Koherens tomografi (OCT).....	48
3.3.2.1. Retina tabaka analizi, foveal volüm.....	51
3.3.2.2. EDI-OCT (enhanced depth imaging-optical coherence tomography) ile subfoveal koroid kalınlığı	54
3.3.2.3. Lamina kribrosa kalınlığı.....	56
3.3.2.4. RNFL analizi.....	57
3.3.2.5. A/V oranı	58
3.3.3. OCT-A analizi.....	63
3.3.4. Retinopati evrelendirmesi	65
3.3.5. Hastalık aktivite değerlendirme yöntemleri.....	66
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	69
4. BULGULAR.....	70
4.1. YILLARA GÖRE KLİNİK SEYİR.....	70
4.2. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARI.....	82
4.2.1. RNFL bulguları.....	82

4.2.2. Maküler ve foveal volüm bulguları	86
4.2.3. Lamina kribrosa bulguları.....	88
4.2.4. Peripapiller ve subfoveal koroid kalınlık bulguları	90
4.2.5. Retinal tabaka kalınlıklarının incelenmesi.....	94
4.2.6. A/V oranı (A/V ratio)	99
4.3. RETİNOPATİ DURUMUNUN ZAMAN İÇİNDEKİ DEĞİŞİMİ	101
4.3.1. Retinopati tiplerine göre değerlendirme	103
4.4. GÖZLEMCİ VE YAPAY ZEKÂ ARASINDA A/V ORANI VE RETİNOPATİ DEĞERLENDİRMESİ UYUMU	104
4.5. RETİNOPATİ İLE ROMATOLOJİK HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	106
4.6. KLİNİK İZLEMDE DİKKAT ÇEKEN BULGULAR: ÖRNEK OLGU GÖRSELLERİYLE DEĞERLENDİRME	109
4.6.1. SKLERİT Ve Episklerit.....	109
4.6.2. Takayasu arteritli posterior sklerit olgusu	110
4.6.3. Venöz değişiklikler	113
4.6.4. A-V bası.....	116
4.6.5. Yıllara göre retinopati değişimi	118
4.6.7. Asimetrik retinopati	122
4.6.8. Koyu venöz damar kontrastı gözlemi üzerine	124
4.6.9. Optik disk bulguları	125
4.6.10. Neovaskülarizasyonların eşlik ettiği ileri evre takayasu retinopatisi olgusu	128
4.6.11. Takayasu retinopatili hastada OCTA kullanımı	130
4.6.12. KMÖ eşlik ettiği ileri evre takayasu retinopatisi olgusu	131
5. TARTIŞMA	132
6. SONUÇ.....	160
KAYNAKLAR.....	164
EKLER.....	178
EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU	178
EK 2: İNTİHAL RAPORU	179

KISALTMALAR

A/V	: Arter-ven damar çapları oranı
ACR	: American College of Rheumatology
Anti-HT	: Anti-hipertansif
AV	: Arteriovenöz
AZA	: Azatiopürin
BRAO	: Retinal arter dal tıkanıklığı
BRVO	: Retinal ven dal tıkanıklığı
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
CMT	: Central macular thickness (Santral makula kalınlığı)
CRAO	: Santral retinal arter tıkanıklığı
CRP	: C-reaktif protein
DCVAS	: Diagnosis and Classification of Vasculitis Study
DEI. Tak	: Disease Extent Index – Takayasu (Hastalık düzeyi indeksi)
DSA	: Dijital Subtraksiyon Anjiyografi, konvansiyonel anjiyografi
EDI-OCT	: Enhanced Depth Imaging Optik Koherens Tomografi
ERM	: Epiretinal membran
ESH (ESR)	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: European Alliance of Associations for Rheumatology
FAZ	: Foveal avasküler zon
FFA	: Fundus fluoresein anjiyografi
FV	: Foveal volüm
GC	: Glukokortikoidler
GCA	: Dev hücreli arterit
GCL	: Ganglion hücre tabakası
GİB	: Göz içi basınç
HLA	: Human lökojen antijen
HSP	: Heat Shock Protein (Isı şok proteini)
HTRP	: Hipertansif retinopati
IFN	: İnterferon-γ
IL	: İnterlökin

INL	: İç nükleer tabaka
IPL	: İç pleksiform tabaka
IRL	: Total iç retina tabaka kalınlığı
ITAS	: Indian Takayasu Activity Score
ITAS-2010	: Indian Takayasu Arteritis Score – 2010
KB	: Kan basıncı
MA	: Mikroanevrizma
MMF	: Mikofenolat mofetil
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
MTX	: Metotreksat
NFL	: Sinir lifi tabakası
NVD	: Diskte neovaskülerizasyon
NVE	: Başka yerde neovaskülerizasyon
OCT	: Optik Koherens Tomografi
OCT-A	: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
OD	: Optik disk
OİS	: Oküler İskemik Sendrom
ONH	: Optik sinir başı
ONL	: Dış nükleer tabaka
OPL	: Dış pleksiform tabaka
ORL	: Total dış retina tabaka kalınlığı
PGA	: Physician's Global Assessment
PPCT	: Peripapillary choroidal thickness (Peripapiller koroid kalınlığı)
RNFL	: Retina sinir lifi tabakası
RPE	: Retina pigment epiteli
SAA	: Serum amiloid A
SFCT	: Subfoveal choroidal thickness (Subfoveal koroid kalınlığı)
SLO	: Scanning Laser Ophthalmoscopy
SSKR	: Santral seröz korioretinopati
T500	: Optik diskten 500 µm temporal mesafedeki peripapiller koroid kalınlığı
TA	: Takayasu arteriti
TAK	: Takayasu arteriti
TAKT	: Takayasu arteritis Treated with Tocilizumab Trial

TB	: Tüberküloz
TNF	: Tümör nekroz faktörü- α
TR	: Takayasu retinopatisi
UWF	: Ultra Widefield (geniş açılı)
VDI	: Vasculitis Damage Index



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Takayasu arteritinde damar tutulumuna göre klinik bulgular.	13
Tablo 2.2.	Uyama ve Asayama Takayasu Retinopatisinin sınıflandırılması.	17
Tablo 2.3.	Keith, Wagener ve Barker sınıflamasına göre hipertansif retinopati	17
Tablo 2.4.	Takayasu arteritinde oküler bulgular.	21
Tablo 2.5.	Ishikawa tanı kriterleri.	22
Tablo 2.6.	1990 ACR Takayasu Arteriti sınıflama kriterleri.	23
Tablo 2.7.	Modifiye ıshikawa takayasu arteriti tanı kriterleri.	23
Tablo 2.8.	2022 ACR/EULAR puanlama sistemine göre parametreler.	25
Tablo 2.9.	EULAR 2018 takayasu arteriti tedavi önerileri'nde hastalık aktivite tanımlamaları.	26
Tablo 2.10.	FFA bulguları.	29
Tablo 2.11.	Hata sınıflandırması (1996).	35
Tablo 3.1.	Takayasu arteritinde kullandığımız hastalık aktivite ve hasar değerlendirme skorları.	69
Tablo 4.1.	Takayasu arteriti hastalarının ve sağlıklı kontrollerin klinik ve epidemiyolojik özellikleri.	71
Tablo 4.2.	Takayasu arteriti hastalarındaki eşlik eden oküler bulgular.	71
Tablo 4.3.	Takayasu arteriti tanımlı hastalarda vasküler lezyonlar ve gözle ilişkili bulguların yüzdesel dağılımı.	72
Tablo 4.4.	Takayasu arteriti ve kontrol grubunda göz muayene ve ölçüm bulguları.	75
Tablo 4.5.	Takayasu Arteriti hastalarında takip sürecinde görme keskinliği (GK) ve göz içi basıncı (GİB) değişimi.	76
Tablo 4.6.	Kontrol ve vaka grubunda katarakt durumunun izlenmesi.	76
Tablo 4.7.	Takayasu arteriti hastalarının katarakt bulguları takip verileri.	78
Tablo 4.8.	Kullanılan immünosupresif ilaçlar (ilk vizit).	80
Tablo 4.9.	Yıllar içinde hastaların sistemik tedavisinde kullanılan ilaçları ve takip verileri.	81
Tablo 4.10.	Takayasu arteriti ve kontrol grubunun temporal bölge RNFL incelemesi.	83
Tablo 4.11.	Takayasu arteriti hastalar ve kontrol grubunun nasal bölge ve ortalama RNFL incelemesi.	84
Tablo 4.12.	Takayasu arteriti hastalarında RNFL takip verileri.	85
Tablo 4.13.	Takayasu arteriti hastalarında zamanla maküler volüm ve foveal volüm değerlerindeki değişimlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması.	86

Tablo 4.14.	TA hastalarında zaman içinde M. volume ve F. volume değişimleri. (Başlangıç – Sonuç Karşılaştırması).....	87
Tablo 4.15.	Takayasu arteriti hastalarında zamanla lamina kribrosa kalınlığı değişimlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	88
Tablo 4.16.	Takayasu arteriti hastalarında lamina kribrosa kalınlığının yıllar içindeki değişimi.	89
Tablo 4.17.	Takayasu arteriti ve kontrol grubunda peripapiller ve subfoveal koroid kalınlığı karşılaştırılması.....	92
Tablo 4.18.	Takayasu arteriti hastalarında zaman içinde peripapiller ve subfoveal koroid kalınlık değişimleri.....	92
Tablo 4.19.	Takayasu arteriti hastalarında retinopati tiplerine göre subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) değerleri.	93
Tablo 4.20.	Takayasu arteriti ve kontrol grubu CMT, NFL, GCL, IPL, INL tabaka kalınlıklarının karşılaştırılması.	95
Tablo 4.21.	Takayasu arteriti ve kontrol grubu OPL, ONL, RPE tabaka kalınlıklarının karşılaştırılması.....	96
Tablo 4.22.	Takayasu arteriti ve kontrol grubu iç ve dış retina tabaka kalınlıklarının karşılaştırılması.....	96
Tablo 4.23.	Takayasu arteriti grubunda CMT, NFL, GCL, IPL, INL değerlerinin zamanla değişimi.	97
Tablo 4.24.	Takayasu Arteriti grubunda OPL, ONL, RPE değerlerinin zamanla değişimi.	98
Tablo 4.25.	Takayasu arteriti grubunda başlangıç ve sonuç IRL, ORL kalınlık değişimi.	98
Tablo 4.26.	Takayasu arteriti hastaları ve kontrol grubunda A/V ratio değerleri.	99
Tablo 4.27.	Takayasu arteriti hastalarında başlangıç ve sonuç viziti A/V oranı ölçümleri.....	100
Tablo 4.28.	Takayasu arteriti hastalarında görülen retinopati tiplerine göre A/V oranı hesaplanması.....	100
Tablo 4.29.	Takayasu arteriti hastalarında 1., 3., 5. ve 10. yıllarda sağ gözde retinopati varlığının dağılımı ve yıllar arası karşılaştırması.	101
Tablo 4.30.	Takayasu arteriti hastalarında 1., 3., 5. ve 10. yıllarda sol gözde retinopati varlığının dağılımı ve yıllar arası karşılaştırması.	102
Tablo 4.31.	Takayasu arteriti hastalarında 1., 3., 5. ve 10. yıllarda retinopati alt tiplerinin (Takayasu, hipertansif, mixt) yıllara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırmaları.	104
Tablo 4.32.	Gözlemci ve yapay zekâ arasında A/V oranı ölçümleri arasındaki korelasyon.....	105
Tablo 4.33.	Gözlemci ve yapay zekâ arasında sağ ve sol göz retinopati evresi değerlendirmesi uyumu.	105
Tablo 4.34.	Gözlemci ve yapay zekâ arasında retinopati tipi (takayasu, hipertansif, mixt) değerlendirmesi uyumu.....	106

Tablo 4.35.	İlk ve takip vizit PGA, ITAS ve VDI skorları.....	107
Tablo 4.36.	İlk ve takip vizit PGA, ITAS ve VDI skorlarının karşılaştırılması.....	107
Tablo 5.1.	Aktif Takayasu arteritine işaret eden anahtar semptom ve klinik bulgular..	153



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Tanımlanan ilk olgunun Dr. Mikito Takayasu tarafından yapılan el çizimi fundus resimi (soldaki) ve Dr. Mikito Takayasu tarafından TAK ile ilgili ilk olgunun el yazması (sağdaki).....	4
Şekil 2.2.	Kanazawa Üniversitesi'nde Dr. Mikito Takayasu'nun heykeli ve Dr. Mikito Takayasu'nun Portresi.	5
Şekil 2.3.	Takayasu arteritli hastada FFA görüntülemesi. (a) Düzensiz koroidal dolum ve uzamış kol-retina dolaşım süresi, (b) Arterlerde floresan boyanın ön kenarı, (c) Orta-periferik retinada çoklu MA'lar, (d) Hafif genişlemiş retinal damarlarla geç fazda yaygın boya sızıntısı, (e) Gecikmiş arteriyel dolum, (f) Geç faz boya sızıntısı görülmektedir(13).....	30
Şekil 2.4.	Adaptif optik taramalı lazer oftalmoskopi (AOSLO) görüntülemesi(150).....	31
Şekil 2.5.	Hata Sınıflandırması şematik gösterimi. Tip 1, aort arkının dalları; Tip 2a, çıkan aort ve/veya dalları; Tip 2b, inen torasik aort, çıkan aort ve/veya dalları; Tip 3, inen torasik aort, abdominal aort ve/veya renal arterler; Tip 4, abdominal aort ve/veya renal arterler; Tip 5, Tip 2b ve 4'ün beraber görüldüğü tiptir.	35
Şekil 2.6.	Takayasu arteritine bağlı KMÖ gelişmiş bir hastada uygulanan deksametazon implantının fundus görüntüsü.....	38
Şekil 3.1.	Canon temassız tonometri (TX-20P full auto non-contact tonometer, Canon, Tokyo, Japan).....	46
Şekil 3.2.	Zeiss Visucam 524 fundus kamerası (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany).	47
Şekil 3.3.	Heidelberg Spectralis OCT cihazı ile görüntüleme. (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).	49
Şekil 3.4.	Sağ ve sol göz geniş açılı OCT görüntüsü.	50
Şekil 3.5.	OCT ile CMT ölçümü ve diğer vizitlerle karşılaştırmalı ortalama değişim miktarının gösterimi.....	51
Şekil 3.6.	İki vizit arasındaki retinal kalınlık değişimleri mikrometre (μm) cinsinden kodlandığı retina kalınlık haritası. Santral makula kalınlığında (CMT) 2019 yılına göre 2025 yılında -8 μm azalma tespit edilmiştir.	51
Şekil 3.7.	OCT cihazının verdiği analizle CMT, foveal volüm ve maküler volümün gösterildiği kalınlık haritası. CMT 263 μm , santral foveal volüm 0.21 mm^3 olup toplam makula hacmi 9.19 mm^3 olarak hesaplanmıştır. Sağda yer alan kutucuklarda "Center" değeri tam merkezdeki kalınlığı, "Central Min" ve "Central Max" ise santral bölgedeki minimum ve maksimum kalınlıkları belirtir.....	52
Şekil 3.8.	OCT katman bazlı analize göre Ganglion hücre tabakası haritası.	53
Şekil 3.9.	Otomatik segmentasyon yazılımı ile iç pleksiform tabaka haritası.	53
Şekil 3.10.	Subfoveal koroid kalınlığının temporal, santral ve nazal kadranslardan ölçümü.....	55

Şekil 3.11. Subfoveal bölgeden ve optik diskin 500 mikron temporalinden koroidal kalınlık ölçümü.	55
Şekil 3.12. Geniş açılı EDI-OCT görüntüsü.	56
Şekil 3.13. Heidelberg Spectralis EDI-OCT ile elde edilen sağ göz (OD) yatay kesitte subfoveal, peripapiller koroid kalınlığı ve lamina kribrosa kalınlık ölçümleri. Görüntüde Bruch membranı alt yüzeyinden skleraya kadar olan mesafe temel alınarak yapılan ölçümlerde subfoveal santral bölgede 252 µm, temporal subfoveal bölgede 256 µm, nasal subfoveal bölgede 231 µm, OD 500µ uzaklığındaki temporal peripapiller bölgede 146 µm koroid kalınlığı saptanmıştır. Lamina kribrosa kalınlığı ise 168 µm olarak ölçülmüştür. Bu ölçümler EDI (Enhanced Depth Imaging) modunda yüksek çözünürlüklü olarak elde edilmiş ve retinal-pigment epiteli altındaki yapılar net biçimde görüntülenmiştir.	57
Şekil 3.14. Heidelberg Spectralis EDI-OCT ile elde edilen optik disk kesiti üzerinde lamina cribrosa kalınlığı ve peripapiller koroid kalınlığı ölçümü. Lamina cribrosa kalınlığı (LC), optik sinir başının merkezinden geçen vertikal kesitte hiporeflektif alanda anterior ve posterior sınırlar arası mesafe olarak belirlenmiş olup 326 µm olarak ölçülmüştür. Aynı görüntüde peripapiller koroid kalınlığı ise Bruch membranı altından sklera üst yüzeyine kadar olan mesafe olarak belirlenmiş ve 325 µm olarak kaydedilmiştir.	57
Şekil 3.15. Retinal sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlık haritası.	58
Şekil 3.16. SLO RNFL görüntüsü üzerinden optik sinir başı çevresinde 3.5 mm çapında dairesel tarama halkası üzerinde birbirine en yakın superior ve inferior arter ven çapının manuel ölçümü.	59
Şekil 3.17. Yapay zeka destekli damar kalibrasyon analizinden elde edilen sağ ve sol göz retina damar haritaları. Görüntülerde, retinal damar segmentasyonu ve ortalama damar genişliği gösterilmektedir. Analiz, fundus fotoğrafları üzerinden segmentasyon algoritması kullanılarak gerçekleştirilmiştir.	59
Şekil 3.18. Yapay zeka destekli görüntü işleme ile kontrastı artırılmış sağ ve sol göz fundus fotoğrafları. Görseller, damar yapılarının, optik sinir başı ve makulanın daha belirgin şekilde değerlendirilmesini sağlamak amacıyla geliştirilmiş kontrastla sunulmuştur. Bu yöntem, retinopati bulgularının daha net analizine olanak tanımaktadır.	61
Şekil 3.19. Takayasu arteritli başka bir hastaya ait yapay zeka destekli kontrastı arttırılmış infrared fundus görüntüleri.	62
Şekil 3.20. Yapay zeka destekli görüntü işleme ile elde edilen retinal damar ağının iskelet görüntüsü. Görüntüde damar segmentasyonu uygulanmış olup, damar kalibrasyonu ve arteriyovenöz oran (A/V oranı) analizi için temel veri seti oluşturulmuştur. Görseldeki damar yapısı, fundus görüntüsünden otomatik olarak çıkarılmış ve damar kalınlıkları analiz edilmiştir.	62
Şekil 3.21. Takayasu arteritli bir hastanın sağ gözüne ait Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCT-A) görüntüleri-DCP haritası. Üst sol panelde yapısal OCT en face görüntüsü, sağ üst panelde ise derin kapiller pleksus (DCP) damar yoğunluğu haritası görülmektedir. Alt sırada, yapısal OCT kesitleri ile entegre edilmiş DCP'ye ait damar yapıları gösterilmiştir. Derin pleksus düzeyinde retinal mikrovasküler ağın değerlendirilmesi, vaskülit hastalıklarında iskemi ve perfüzyon bozukluklarının belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.	63

Şekil 3.22. Takayasu arteritli bir hastanın sağ gözüne ait Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCT-A) görüntüleri-SCP haritası. Üst sol panelde yapısal en face OCT, sağ üst panelde ise superfisiyal kapiller pleksus (SCP) damar yoğunluğu haritası görülmektedir. Alt panelde ise yapısal OCT kesitine entegre edilmiş SCP'ye ait OCTA sinyali izlenmektedir. Superfisiyal pleksus düzeyindeki mikrovasküler yapılar, retinal perfüzyonun değerlendirilmesinde önemlidir. Bu düzeydeki iskemik değişiklikler, vaskülit gibi inflamatuvar hastalıklarda tanıs ve prognostik değeri taşıyabilir.	64
Şekil 3.23. Takayasu arteritli bir hastanın sağ gözüne ait makula merkezli 3x3 mm Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCT-A) görüntüleri. Üst sırada yapısal ve anjiyografik kesit görüntüler yer almakta olup; sırasıyla yapısal OCT, yapısal + OCTA (100%), ve sadece OCTA sinyalinin gösterildiği katmanlar görülmektedir. Alt sırada ise sırasıyla superfisiyal kapiller pleksus (SCP), derin kapiller pleksus (DCP) ve avasküler dış retina bölgesine ait en face OCTA projeksiyonları yer almaktadır. Görüntüler Heidelberg Spectralis OCT-A (Heidelberg Engineering) cihazı kullanılarak elde edilmiştir.....	64
Şekil 3.24. Evre1 Takayasu Retinopatisi. Fundus görüntülemeye venöz dilatasyon ve arterlerde bölgesel inceme görülmektedir.....	65
Şekil 3.25. Evre 2 Takayasu Retinopatisi. Fundus fluoresanjiyografide mikroanevrizmal oluşumlar dikkat çekmektedir.	65
Şekil 3.26. Evre 4 Takayasu retinopatisi. Fundus fotoğrafında hemoraji odakları ve makulada KMÖ izlenirken FFA da neovaskülarizasyon ve sızıntı odakları izleniyor.	66
Şekil 3.27. Fundus fotoğrafı ve fundus fluoresanjiyografi görüntülemelerinde çelenk tarzında arteriovenöz anastomozlar görülmektedir (Evre 3 Takayasu Retinopatisi). Fundus fluoresanjiyografi görüntülemelerinde retinal neovaskülarizasyon ve sızıntı alanları görülmektedir (Evre 4 Takayasu Retinopatisi)	66
Şekil 4.1. Takayasu arteriti ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı.	70
Şekil 4.2. Takayasu arteritinde vasküler müdahale ve oküler komplikasyonların sıklığı.....	73
Şekil 4.3. Cinsiyete göre retinopati dağılımı.....	74
Şekil 4.4. Takayasu arteriti ve kontrol grubunun katarakt oranları.....	77
Şekil 4.5. Takayasu arteriti hastalarında görülen katarakt tipi ve oranının yıllar içindeki değişimi.....	79
Şekil 4.6. Takayasu arteriti ve kontrol gruplarında sağ ve sol göz M. volume değerlerinin başlangıç ve takip ölçümlerine göre karşılaştırılması.....	87
Şekil 4.7. Takayasu arteriti hastalarında foveal ve maküler volümün başlangıç ve sonuç değişimi.	88
Şekil 4.8. Takayasu arteriti ve kontrol gruplarının sağ ve sol göz lamina kribrosa (LC) kalınlıklarının başlangıç ve takip ölçümlerine göre karşılaştırılması.	89
Şekil 4.9. Takayasu arteriti hastalarının OCT görüntülerinden hesaplanan lamina kribrosa kalınlığının başlangıç ve sonuç değerleri grafik üzerinde gösterilmiştir.	90

Şekil 4.10. Takayasu arteriti ve kontrol grubunda SFCT ve peripapiller koroid kalınlığı karşılaştırması.	91
Şekil 4.11. Takayasu arteriti hastalarında koroid kalınlıklarının başlangıç ve sonuç vizitteki değişimleri.	93
Şekil 4.12. Takayasu arteriti hastalarında retinopati tiplerine göre subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) dağılımı.	94
Şekil 4.13. Kontrol grubuna göre Takayasu arteriti grubunda anlamlı düşük saptanan sol NFL ve ONL, anlamlı fark göstermeyen Sağ NFL ve ONL tabakası grafik gösterimi.	95
Şekil 4.14. Takayasu arteriti hastalarındaki IRL kalınlık artışı grafik gösterimi.	98
Şekil 4.15. Takayasu arteriti ve kontrol grubunun hem ilk ölçüm hem de takip A/V oranlarını gösteren grafik.	99
Şekil 4.16. Takayasu arteriti hastalarında başlangıç ve sonuç A/V oranı grafik gösterimi.	100
Şekil 4.17. Retinopati tiplerine göre A/V oranı incelemesi.	101
Şekil 4.18. Takayasu arteriti hastalarında sağ göz 1., 3., 5. ve 10. yıl vizitlerinde retinopati oranları.	102
Şekil 4.19. Takayasu arteriti hastalarında sol göz 1., 3., 5. ve 10. yıl vizitlerinde retinopati oranları.	103
Şekil 4.20. Takayasu arteriti hastalarında 1., 3., 5. ve 10. yıl vizitlerinde retinopati tiplerindeki değişim grafisi.	103
Şekil 4.21. Gözlemci ve yapay zekâ değerlendirmeleri arasında retinopati tipi sınıflandırmasının uyum matrisi. Köşegen üzerindeki değerler, iki yöntemin aynı tanıyı koyduğu olgu sayılarını göstermektedir. Kappa testi ile yapılan analizde uyum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).	106
Şekil 4.22. Takayasu arteriti hastalarında PGA, ITAS ve VDI skorları zaman içindeki değişimi.	108
Şekil 4.23. Takayasu retinopatisi olan ve retinopati olmayan hastaların VDI skoru.	109
Şekil 4.24. Hastanın sklerit atağı sırasında çekilmiş renkli fundus fotoğrafı.	110
Şekil 4.25. Posterior skleritli hastaya ait fundus fluorescein anjiyografi (FFA) görüntüsü. Görüntülerde uzamış kol-retina zamanı ve arteriovenöz geçiş zamanı izlenmektedir. Retinal venlerde dilatasyon mevcuttur. Periferik retinada tek tük mikroanevrizmalar (MA) görülmekte olup, bulgular Takayasu retinopatisi evre 2 ile uyumludur.	111
Şekil 4.26. B-mod USG’de sklerada kalınlık artışı ve posterior sklerit için tipik olan “T bulgusu” izlenmektedir.	111
Şekil 4.27. Sol gözden alınan EDI-OCT görüntüleri. Üstte, posterior sklerit atağı sırasında kaydedilen görüntüde koroidal kalınlık artışı ve skleral yapının belirginliği izlenmektedir. Altta ise posterior sklerit tedavisi sonrasında çekilen görüntüde inflamatuvar bulguların gerilediği görülmektedir.	112
Şekil 4.28. Evre 1 Takayasu retinopatisi hastasında retinal venlerde belirgin düzleşme normal retinal kavisin kaybolduğu izlenmektedir.	114
Şekil 4.29. Evre 1 Takayasu retinopatili başka bir hastada retinal venlerde düzleşme izlenmektedir.	114

- Şekil 4.30.** Takayasu retinopatisi evre 2 olan hastanın 9-kadran fundus fotoğrafları. Birleştirilmiş geniş açılı fundus görüntülerinde retinal venlerde belirgin kıvrımlanma artışı ve “türbüşon” (tirbişon) görünümü dikkati çekmektedir. Bu bulgular, venöz akımda yavaşlama ve hipoperfüzyon ile uyumlu olup Takayasu retinopatisinin evre 2 tablosunu desteklemektedir. 115
- Şekil 4.31.** Evre 2 Takayasu retinopatisi olan hastanın fundus ve FFA görüntüleri. Üst sıradaki fundus fotoğrafında retinal venlerde belirgin dilatasyon ve venöz renk koyulaşması dikkati çekmektedir. Alt sıradaki FFA görüntülerinde ise segmental “venöz boncuklanma” görünümü izlenmektedir. Bu bulgular, retinal venöz akımda yavaşlama ve hipoperfüzyon ile uyumlu olup Takayasu retinopatisi evre 2 tablosunu desteklemektedir. 116
- Şekil 4.32.** Evre 1 Takayasu retinopatisi olan hastada sistemik hipertansiyon olmaksızın saptanan arteriovenöz bası. 117
- Şekil 4.33.** Takayasu arteritli hastanın seri fundus fotoğrafları. Üst sıradaki fundus fotoğraflarında (2019), Evre 1 Takayasu retinopatisine eşlik eden venöz dilatasyon izlenmektedir. Alt sıradaki fundus fotoğraflarında ise aynı hastada (2025), arteriovenöz bası ile birlikte Evre 1 Takayasu retinopatisi gözlenmektedir. 118
- Şekil 4.34.** Aynı hastanın farklı yıllara ait fundus görüntüleri. Üstte yer alan 2019 yılına ait fotoğraflarda Takayasu retinopatisi evre 1 (Tip 1) ile uyumlu hipoperfüzyon bulguları izlenmektedir. Altta görülen 2025 yılına ait fotoğraflarda ise mikroanevrizma (MA) gelişimi eşlik etmekte olup, Takayasu retinopatisi evre 2 (Tip 2) ile uyumlu görünüm mevcuttur. Yıllar içinde retinopati evresinde ilerleme izlenmiştir. 119
- Şekil 4.35.** Üst sıradaki fundus fotoğrafları (2019), başlangıçta hipertansif retinopati olarak değerlendirilmiştir. Ancak aynı hastanın 2025 yılına ait fundus ve FFA görüntülerinde mikroanevrizmaların varlığı dikkati çekmiş ve bulgular Evre 2 Takayasu retinopatisi ile olarak değiştirilmiştir. 121
- Şekil 4.36.** İlk vizitte hipertansif retinopati olarak değerlendirilen hastada, ilerleyen vizitlerde elde edilen fundus ve FFA bulguları gözden geçirilmiş. Mikroanevrizma varlığı da göz önünde bulundurularak tanı Evre 2 Takayasu retinopatisi olarak değiştirilmiştir. 122
- Şekil 4.37.** Üst sırada yer alan sağ göz fundus fotoğraflarında, 2019 ve 2025 vizitlerinde Hipertansif Retinopati Evre 2 ile uyumlu bulgular izlenmektedir. Alt sırada ise sol göz fundus fotoğraflarında, 2019’daki Evre 0–1 Takayasu retinopatisi görünümünün, 2025 yılında Evre 1 Takayasu retinopatisine ilerlediği görülmektedir. 123
- Şekil 4.38.** Üst sırada Takayasu retinopatisi tanımlı hastaların fundus fotoğraflarında retinal venlerin belirgin dilatasyonu ve artmış venöz kontrast izlenmektedir. Alt sırada ise kontrol grubuna ait fundus fotoğrafları görülmekte olup, normal venöz yapılar daha ince ve venöz kontrast arter kontrastına daha yakın olduğu izlenmektedir. Bu karşılaştırmada, Takayasu retinopatisinde olarak ortaya çıkan venöz kontrast farkı dikkat çekmektedir. 125
- Şekil 4.39.** Tip 2 Takayasu retinopatili hasta da geç fazdaki OD hiperfloresansı görülüyor. 126
- Şekil 4.40.** Takayasu arteriti tanımlı farklı hastaların fundus fotoğrafları. Görüntülerde bilateral ve unilateral olarak optik disk solukluğu izlenmektedir. 126

- Şekil 4.41.** Takayasu arteriti tanılı hastada optik disk drusen. Fundus fotoğrafında Optik disk üzerinde sınırları düzensiz, elevasyon görünümü ve disk çevresinde solukluk izlenmektedir. ONH görüntüsünde Optik sinir başında hiporeflektif merkezli, hiperreflektif sınırla uyumlu kalsifiye drusen yapıları izlenmiştir. OCT-RNFL analizinde retinal sinir lifi tabakasında (RNFL) segmental incelme dikkati çekmektedir..... 127
- Şekil 4.42.** Evre 3 Takayasu retinopatili hastanın FFA görüntülerinde yaygın MA ve neovasküler alanlar izleniyor. 128
- Şekil 4.43.** Evre 3 Takayasu retinopatili aynı hastanın bir sonraki ziyaret FFA görüntüleri periferde 360 derece yapılan scatter lazer skarları izlenmekte, yaygın MA sebat etmekte..... 129
- Şekil 4.44.** Takayasu arteritli hastanın sol gözüne (OS) ait 3x3 mm makula merkezli Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCT-A) görüntüleri. Üst sırada; soldan sağa doğru yapısal OCT kesiti, yapısal + OCTA (100%) ve yalnızca OCTA sinyali gösterilmiştir. Alt sırada ise sırasıyla superfisiyal kapiller pleksus (SCP), derin kapiller pleksus (DCP) ve avasküler dış retina bölgelerinin en face projeksiyonları yer almaktadır. 130
- Şekil 4.45.** Takayasu retinopatili hastada OCT’de KMÖ görüntüsü. 131

ÖZET

TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA 10 YILLIK RETİNOPATİ SEYRİNİN TAKİBİ

Bu çalışmada, Takayasu arteriti (TA) tanılı hastalarda multimodal görüntüleme yöntemleri ile retina ve optik sinir etrafındaki yapısal ve damarsal değişikliklerin uzun dönemli takibi amaçlandı. Ayrıca, retinopati varlığı ile sistemik hastalık aktivitesi arasındaki ilişki değerlendirildi.

Retrospektif kohort tasarımı bu çalışmaya, en az 1 yıl süreyle takip edilen Takayasu arteriti tanılı hastalar dahil edilmiştir. TA tanılı hastalar ve yaş-cinsiyet uyumlu sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu, görme keskinliği ölçümü, otorefraktometre ile refraksiyon değeri, göz içi basıncı ölçümü yapılmış; fundus fotoğrafları ile retina damar yapıları değerlendirilmiştir. Görüntüleme yöntemleri olarak optik koherens tomografi (OCT), enhanced depth imaging optik kohorens tomografi (EDI-OCT), optik koherens tomografi anjiyografi (OCT-A) ve fundus fluorescein anjiyografi (FFA) kullanılmıştır.

OCT ile santral makula kalınlığı, foveal volüm, foveal hacim, maküler hacim, iç ve dış retina tabaka kalınlıkları; EDI-OCT ile subfoveal koroid kalınlığı, optik diskten 500 µm temporal mesafedeki peripapiller koroid kalınlığı (T500) ve lamina kribrosa kalınlığı ölçülmüştür. Peripapiller retinal sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlıkları analiz edilmiştir. Takayasu retinopatisi için Uyama sınıflaması, hipertansif retinopati için Keith–Wagener–Barker sınıflaması kullanılarak retinopati evrelemesi yapıldı ve zaman içinde gösterdiği değişim analiz edilmiştir. A/V oranları hem manuel olarak hem de yapay zekâ yardımıyla hesaplandı. Klinik değerlendirme ile yapay zekâ çıktıları karşılaştırıldı.

TA grubunda erken dönemde peripapiller T500 ve LC kalınlığında anlamlı değişiklikler gözlemlendi, bu farklar uzun vadede azalırken, maküler hacimdeki azalma kalıcı seyir gösterdi. İç retinal katmanlardan özellikle GCL ve NFL’de erken tutulum, IRL’de ise zamanla kalınlık artışı izlendi. SFCT, Behçet gibi vaskülitlerdeki yaygın kalınlaşmadan

farklı olarak fokal incelme göstermekteydi. A/V oranı hem başlangıçta hem takipte TA grubunda daha düşüktü ve zamanla anlamlı azalma izlenmekteydi. Retinopati evreleri yıllar içinde hipertansif retinopatiden Takayasu retinopatisine doğru evrim göstermekteydi. Retinopati varlığı sistemik aktivite skorları (PGA, ITAS) ile anlamlı ilişki göstermemiş, ancak VDI skoru ile ilişkili bulunmuştur. Yapay zekâ ile klinisyen arasında A/V oranı ölçümlerinde pozitif korelasyon, retinopati saptamasında ise %50 civarında uyum saptanmıştır.

Takayasu arteriti, retina ve optik sinir çevresi yapıları erken dönemden itibaren etkileyebilir ve bu değişiklikler bazı parametrelerde zamanla ilerleyebilir. A/V oranındaki azalma ve iç retinal kalınlaşma, TA'ya bağlı mikrovasküler disfonksiyonun erken göstergeleri olabilir.

Yapay zekâ analizleri uzman değerlendirmesini tamamlayıcı nitelikte olup, özellikle uzun dönem takipte değerli olabilir. TA hastalarında retinal hasarın erken fark edilmesi ve yönetimi için multimodal görüntüleme yöntemlerinin düzenli kullanımı önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Takayasu arteriti, Takayasu retinopatisi, hipertansif retinopati, OCT, RNFL, lamina kribrosa, koroid kalınlığı, A/V oranı, retina tabaka kalınlığı, uzun dönem takip

ABSTRACT

LONG-TERM RETINAL PROGRESSION IN TAKAYASU RETINOPATHY: A 10-YEAR COHORT STUDY

This study aimed to investigate long-term structural and vascular retinal changes in patients with Takayasu arteritis (TA) using multimodal imaging, and to evaluate the relationship between retinopathy and systemic disease activity.

This prospective cohort study included TA patients and healthy controls who underwent comprehensive ophthalmological examination, spectral-domain OCT, EDI-OCT, and color fundus photography. Parameters such as retinal layer thicknesses (RNFL, GCL, IPL, INL, ONL, RPE), central macular thickness (CMT), foveal and macular volume, lamina cribrosa (LC) thickness, subfoveal choroidal thickness (SFCT), and peripapillary temporal choroidal thickness (T500) were evaluated. Retinopathy staging was performed using Uyama classification for TA and Keith–Wagener–Barker classification for hypertensive retinopathy. AV ratio was calculated manually and with AI. Retinopathy staging and AV ratio values were compared between clinical grading and artificial intelligence analysis.

In TA patients, peripapillary T500 choroidal thickness and LC thickness were significantly reduced or altered in early stages but tended to normalize over long-term follow-up. However, macular volume showed persistent reduction. Inner retinal layers (particularly GCL and NFL) exhibited early involvement, and IRL thickening was detected over time. SFCT showed a focal thinning pattern rather than generalized changes. A significant decrease in AV ratio was observed in TA patients over time, independent of systemic hypertension. Clinical retinopathy types shifted from hypertensive to Takayasu type in longitudinal follow-up. Retinopathy severity was not strongly correlated with systemic activity indices such as PGA or ITAS, but was associated with higher VDI scores. Moderate correlation was found between AI and clinician AV ratio measurements, and ~50% concordance in retinopathy detection.

Takayasu arteritis may affect both peripapillary and macular structures from early stages, and retinal involvement can progress over time despite systemic remission. A/V ratio reduction and inner retinal thickening may be early indicators of ocular microvascular dysfunction in TA. AI-assisted analysis may support, but not fully replace, expert evaluation. Long-term retinal monitoring using multimodal imaging is essential in TA patients to detect progressive damage and optimize management.

Keywords: Takayasu arteritis, Takayasu retinopathy, OCT, fluorescein angiography, RNFL, A/V ratio, retinal ischemia, long-term follow-up



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Takayasu arteriti (TA,TAK), literatürde ilk kez 1908’de “santral retina damarlarında tuhaf değişiklikler vakası” olarak tanımlanmış; büyük ve orta çaplı damarları etkileyen, kronik, idiyopatik, granülomatöz ve otoimmün nitelikte bir inflamatuvar vaskülitir(1, 2). Çoğunlukla genç kadınları etkileyen nadir bir hastalıktır ve yaygınlığı milyonda 0,4 ila 2,6 vaka arasında değişmektedir(3). Hastalar genellikle sistemik belirtiler, üst ve alt ekstremiteler arasında kan basıncı farkı ile başvururlar. Hastalığın belirtileri arasında baş ve boyun semptomları (baş dönmesi, baş ağrısı, senkop, çene klaudikasyonu, boyun ağrısı), üst ekstremiteler sorunları, hipertansiyon ve vücut ağrısı bulunur. TAK’lı hastalarda görülen uzun süreli inflamasyon aort ve ana dallarının kalınlaşmasına, fibrozis, stenoz ve trombüs oluşumu dahil olmak üzere ciddi vasküler bozukluklara neden olabilir. Mevcut semptomlar vasküler tutulumu ve hastalığın ilerleme derecesine bağlı olarak büyük ölçüde değişir(4). TA, büyük arterleri ve özellikle aorta dallarını tutan panarterit tablosu ile karakterize büyük damar vaskülit (BDV) türüdür(5). Damar duvarlarında gelişen kronik inflamasyon, arterlerde daralma ve tıkanıklığa neden olarak çeşitli organlara giden kan akımını azaltabilir (6). Etkilenen arterin anatomik bölgesine göre klinik bulgular değişkenlik gösterir. Örneğin, üst ekstremiteler damarlarının tutulumu sonucu kolda veya bacakta zayıf nabız ya da tamamen nabız kaybı gelişebilir. Bu nedenle hastalık literatürde “nabızsız hastalık” olarak da anılmaktadır. Ayrıca “aortik ark sendromu”, “aortitis sendromu” ve “tıkayıcı tromboarteriopati” gibi farklı adlarla da tanımlanmıştır. Nabızsız seyreden retinal vaskülit olgusu olarak da bilinen TA, özellikle subklavyen arter, ana karotid arter ve internal karotid arter gibi aortun ana dallarında darlık, tıkanıklık ve bazen anevrizma ile karakterizedir(1). Aort ve ana dallarının yanı sıra pulmoner arterler ve orta kalibreli koroner arterler de hastalık sürecine dahil olabilir(2, 7). Hastalığın patogenezinde, belirgin proliferasyon ve fibrozis süreci damar duvarının adventisya tabakasında başlar ve zamanla intima doğru ilerler. Bu kronik inflamatuvar süreç trombozlu veya trombozsuz olarak vasküler yapıların daralmasına ve tıkanmasına neden olur(8). Bu nedenle Takayasu arteriti; aort, dalları ve pulmoner arterin intimal fibrozisi ile vasküler daralmaya neden olan nadir, kronik, granülomatöz bir inflamasyon olarak da tanımlanmaktadır (9). Takayasu arteritinde görülen serebral ve oküler iskemi, hastalığın neden olduğu karotis kan akımında azalma ve vasküler yapılarda oluşturduğu tıkanıklık sonucu görülebilmektedir. Takayasu arteritinin ilk dönemlerinde hafif oküler iskemiyi birlikte retinal

damarlarda yaygın dilatasyon ve kapillerlerde mikroanevrizma oluşumu görülmektedir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde kapiller sızıntılar, neovasküler glokom, arteriovenöz anastomozlar, katarakt, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı, anterior iskemik optik nöropati, oküler iskemik sendrom ve optik atrofi gibi daha major ve görme kaybına neden olabilecek komplikasyonlar görülebilmektedir(10). Vasküler inflamasyonun sonucunda oluşan darlık, tıkanıklık veya anevrizmalar sistemik dolaşımı etkileyerek çok sayıda organ sisteminde komplikasyonlara neden olabilir. Bu komplikasyonlardan biri de göz tutulumu olup, özellikle retina ve optik sinir başı dolaşımında iskemik değişikliklerle kendini gösterir. Oküler bulguların prevalansı %8 ile %65 arasında değişmektedir(11-13). Oküler tutulum hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (14). Takayasu arteritine bağlı oküler tutulum, klinik olarak “Takayasu retinopatisi” olarak adlandırılır ve sıklıkla retinal arterlerin daralması, venöz konjesyon, mikroanevrizmalar ve neovaskülarizasyon gibi bulgularla karakterizedir. Yaygın kullanılan Uyama sınıflamasına göre Takayasu retinopatisi dört evrede değerlendirilmekte olup, bu sınıflama klinik seyir ve prognoz açısından önem arz etmektedir. TA hastalarında, sistemik hipertansiyona bağlı gelişen hipertansif retinopati ile Takayasu retinopatisinin ayırıcı tanısı özellikle kronik dönemlerde zorlaşabilmektedir.

Son yıllarda optik koherens tomografi, geniş alan fundus fotoğrafçılığı, optik koherens tomografi anjiyografi (OCTA) ve EDI-OCT gibi ileri görüntüleme tekniklerinin kullanımı, retina ve optik sinirin mikroyapısal analizini mümkün kılmış ve bu hastalığın subklinik evrelerinin tanımlanmasına katkı sağlamıştır. Makula bölgesindeki iç ve dış retina tabakalarının kalınlık ölçümleri, foveal volüm analizi, subfoveal koroid kalınlığı, RNFL (retinal sinir lifi tabakası) ve lamina kribrosa parametreleri bu açıdan değerli bilgiler sunmaktadır. Bir göz doktoru tarafından tanı konulan Takayasu arteriti hastalığının oküler bulgularının incelendiği ve sıklığının tahmin edildiği çalışmalar yapılmıştır(8, 13, 15-17). Takayasu hastalığının en sık presente olduğu oküler durumlar olan hipoperfüzyon (Takayasu retinopatisi) ve hipertansiyon retinopatisinin uzun dönem tarandığı bir çalışma bulunmamaktadır. Romatoloji kliniğinde takipli Takayasu arteriti hastalarının oküler komplikasyon durumlarını incelemek ve retinopati durumlarının uzun süreli seyrini ortaya koymak aynı zamanda meydana gelen oküler iskeminin oküler parametreler üzerindeki etkilerini incelemek üzere hastalarımızı çalışmamıza dahil ettik ve detaylı bir göz muayenesi yaptık. Bu çalışmanın amacı, uzun dönem takipte Takayasu arteriti hastalarında retinopati bulgularının seyri ile görsel ve yapısal değişiklikleri değerlendirmek, Takayasu retinopatisi ile hipertansif retinopati bulgularını karşılaştırmalı olarak analiz etmek ve bu bulguların klinik önemi hakkında bilgi sunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Japon asıllı bir oftalmolog olan Mikito Takayasu, ilk Takayasu arteriti (TA) hastasıyla oftalmoloji kliniğinde karşılaşmıştır. Hastanın ilk muayenesinde, optik disk çevresinde çelenk benzeri anastomoz oluşturan retinal damarlar ve radyal arterlerde nabızsızlık dikkat çekmiştir. Hastalığın seyri boyunca gelişen iskemik oküler komplikasyonlar sonucunda 22 yaşındaki bu kadın hasta her iki gözünde de görme yetisini kaybetmiştir(18). Vaka 1908 yılında yine Mikito Takayasu tarafından Fukuoka’da düzenlenen Japon Oftalmoloji Derneği’nin 12. Yıllık Toplantısı’nda ‘Santral retinal damarlarda tuhaf değişiklikleri olan vaka’ başlığıyla sunulmuştur(18).

Dr. Takayasu tarafından sunulan bu vaka ile birlikte aynı toplantıda Dr. Yoshiakira Ohnishi benzer fundus muayenesi olan bir kadın hasta sunmuştur ve bu hastada her iki kolda radial nabızları hissedemediğini söyleyerek hastalık ve nabızsızlık arasındaki bağlantıdan ilk defa bahsedilmiştir. Hastalık bu yüzden ‘Takayasu-Ohnishi hastalığı’ olarak adlandırılmıştır. Dr. Takayasu’nun bu olgu sunumu, aynı yılın Haziran ayında Kanazawa Üniversitesi Juzen Tıp Derneği Dergisi’nde yayınlanmıştır(19).

Genellikle TAK’lı bir hastayı ilk bildirenin Dr. Takayasu olduğu kabul edilmekle birlikte, TAK’lı hastaların daha önce başka potansiyel vaka raporları da vardır. İtalyan bir anatomist olan Giovanni Battista Morgagni, nabızsız hastalıktan muzdarip 40 yaşında bir kadını tanımladı(20). 1830’da Rokushu Yamamoto, ateşi olan ve bir yıl sonra sağ radial arterde nabızsızlık sol radial arterde ise nabızın çok zayıf olduğu 45 yaşında bir erkeği tanımladı(21). 1856’da Savory, her iki üst ekstremitede ve sol boynunda nabızsız olarak başvuran ve görme yetisini kaybeden 22 yaşında bir kadın rapor etmiştir(22). Ancak bu hastaların gerçekten TAK olup olmadığı belirsizdir.

1921’de Dr. Minoru Nakajima, vakalarını önceki vakalarla karşılaştırdı ve bunların tek bir hastalık olarak kabul edilmesi gerektiğini önerdi.

Bu hastalığı şu dört kriterle karakterize etti(23);

- 1) genç kadınlarda iki taraflı gözlerde etkileme,

- 2) optik disk çevresinde arteriyovenöz anastomoz ve retina damarlarında mikroanevrizma oluşumu,
- 3) kataraktın eşlik ettiği görmede azalma,
- 4) palpe edilemeyen radial arter (nabız).

Bu hastalığa “Takayasu hastalığı” adını vermeyi önerdi. Önerisinden sonra Japon oftalmologlar bu hastalığa dikkat ettiler ve birçok vaka bildirildi.

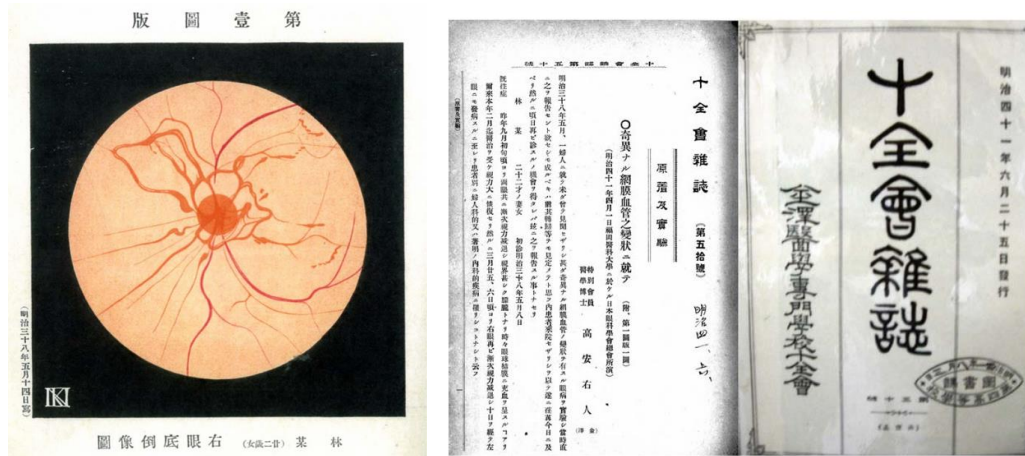
1946’da Frövig, “ Aortik ark sendromu” olarak adlandırılması gerektiğini önerdi (23). 1948’de Tokyo Üniversitesi’nde beyin cerrahları olan Dr. Kentaro Shimizu ve Keiji Sano, ‘nabızsız hastalık’ adını vermeyi önerdiler. Hastalığın etyolojisi için nabızsızlık durumu, hastalığın klinik ve patolojik özellikleri tarif etmişlerdir. Bu hastalığın arterlerde (özellikle karotis ve subklavian arterler) daralma veya tıkanma oluşturarak vücudun üst kısmında iskemi oluştuğunu öne sürmüşlerdir(24).

Dr. Maekawa ve Dr. Kakei hastalığa “tıkayıcı pıhtılaştırıcı aort sendromu” adını verdiler(25). Dr. Nasu buna ‘Tıkanıklık oluşturan arterit’ adını verdi (26).

1962’de Judge ve arkadaşları “Takayasu arteriti” ismini tanımladılar ve hastalık ‘Takayasu Arteriti’ ismiyle uluslararası camiada kabul görmüştür(27). Aynı zamanda Japonya’da birçok doktor Takayasu arteriti (TAK)’nin kısaltmalarını önermiştir.

1965 yılında Riehl ve arkadaşları bu hastalığı patolojik ve immünolojik açıdan analiz etmiş ve bu hastalığın otoimmün bir hastalık olduğu kavramını ortaya atmışlardır (28).

1990 yılında American College of Rheumatology TAK için bir sınıflandırma kriteri yayınlamış ve “Takayasu arteriti” olarak tanımlandığı zamandan bu yana TAK adı dünya çapında hakim olmuştur, hastalığın uluslararası resmi ismi halini almıştır(29).



Şekil 2.1. Tanımlanan ilk olgunun Dr. Mikito Takayasu tarafından yapılan el çizimi fundus resimi (soldaki) ve Dr. Mikito Takayasu tarafından TAK ile ilgili ilk olgunun el yazması (sağdaki).



Şekil 2.2. Kanazawa Üniversitesi'nde Dr. Mikito Takayasu'nun heykeli ve Dr. Mikito Takayasu'nun Portresi.

2012 yılında güncellenen Chapel Hill Konsensüs Konferansı'na göre Takayasu arteriti, "50 yaşından genç bireylerde aort ve ana dallarının granümatöz büyük damar vaskülit" olarak tanımlanmıştır(9). Bu tanım ise hastalığın histopatolojik özelliğine ve tutulum paternine vurgu yapmıştır ve bu alanda çalışmaların yoğunlaşmasını sağlamıştır.

2.2. TAKAYASU ARTERİTİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

TA hastalığının nadir görülmesinden dolayı hakkındaki epidemiyolojik veriler kısıtlıdır. Dünya genelinde düşük prevalansa sahip bir hastalık olmakla birlikte, coğrafi bölgelere göre insidans ve prevalans oranlarında farklılıklar göstermektedir. Asyalı popülasyonlar arasında çok daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Hastalığın prevalansı milyonda 0,9 ila 40 vaka arasında değişmektedir (30).

TAK, Uzak Doğu ve Asya ülkelerinde daha sık görülürken, kuzey Avrupa ve Amerika ülkelerinde nispeten daha nadir görülmektedir. Son epidemiyolojik çalışmalar, TA'nın Avrupa'da giderek daha fazla tanındığını ve bildirilen insidans tahminlerinin milyonda 0,4 ila 1,3 arasında değiştiğini göstermektedir(31, 32). TA'nın şimdiye kadarki en yüksek prevalansı milyonda 40 ile Japonya'da(33, 34) ve şimdiye kadarki en düşük prevalansı milyonda 0,9 ile ABD'de bildirilmiştir(35).

TA, Asya, Orta Doğu ve Güney Amerika popülasyonlarında daha yaygın görülmekte özellikle Japonya, Hindistan ve Türkiye gibi ülkelerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir(21, 36). Coğrafi ve etnik farklılıklar bu geniş yelpazenin sebebi olduğu düşünülmektedir.

Vasküler tutulumun yeri ve kapsamı, farklı etnik gruplarda belirgin farklılıklar gösterebilmektedir. TA, bölgesel farklılıklara göre en yaygın kullanılan anjiyografik sınıflandırma sistemine ve damar tutulumunun derecesine göre beş ayrı alt tipe ayrılmaktadır(37). Tip V, aort ve dallarının yaygın tutulumu, Japonya, Çin, Hindistan, İran,

Türkiye, Fransa, İtalya ve Meksika dahil olmak üzere dünyanın birçok yerinde en yaygın tutulum şeklidir(38), buna karşın yalnızca aort ark dallarında lokalize olan Tip I tutulum, Kuzey Avrupa’da baskın hastalık formu olarak bildirilmiştir (39). Diyaframın altındaki abdominal aort ile sınırlı tutulum olan Tip IV ise Hindistan, Tayland ve Çin’de nispeten yaygın olmakla birlikte diğer bölgelerde nadir olarak görülmektedir(40).

Kadınlar hastalıktan daha sık etkilenir. Bu durum yayınlanan serilerin çoğunda açıkça kadın baskınlığıyla gösterilmiştir ve geniş vaka serilerinde erkek-kadın oranı yetişkinlerde 1.6-12:1’dir(41). Çoğu seride görülen bu kadın baskınlığı, hormonal veya genetik faktörlerin hastalık gelişimindeki rolünü düşündürmektedir.

Hastalığın en yüksek insidansı üçüncü dekatta görülmekle birlikte, bebeklik döneminde bile gelişebildiği bildirilmiştir (30). Literatürde 24 aylıktan itibaren olgular rapor edilmiş olsa da (42), Takayasu arteriti (TA) genellikle başlangıç yaşı 20–40 arasında zirve yapan genç erişkin hastalığı olarak tanımlanır. Bununla birlikte, 40 yaşından büyük olgularda da TA nadir değildir. Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalar, hastalık başlangıcında 40 yaş üstü hasta oranını %9–32, tanı anında ise %15–71 arasında bildirmiştir. Bu nedenle, orijinal Ishikawa tanı kriterlerinde “40 yaşından küçük olmak” zorunlu kriterlerden biri olarak yer alırken, 1990 ACR sınıflandırma kriterlerinde bu yaş sınırı zorunlu olmayan bir kriter olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, 40 yaş üstü TA olgularının daha sık hipertansiyon, koroner arter tutulumu ve aterosklerotik değişikliklerle birlikte seyrettiği, buna karşın klasik formdaki gibi belirgin sistemik inflamatuvar semptomların daha az görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca bu grupta hastalığın başlangıcı genellikle daha sinsi olup tanı süresi genç hastalara kıyasla daha uzun olabilir. Görsel semptomlar, serebrovasküler olaylar ve böbrek arter darlığı gibi organ hasarına bağlı bulgular ileri yaş grubunda daha belirgin bulunmuştur(43).

2015 yılında Japonya’da yürütülen ve 1.372 kayıtlı hastanın incelendiği geniş ölçekli bir çalışmada, yeni tanı almış Takayasu arteriti (TA) hastalarının klinik özellikleri ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir (4). Aort veya ana dallarının tutulumu, hastaların yaklaşık %85’inde görülmüştür. Klinik olarak genç kadın hastalarda daha çok lokalize lezyonlar izlenirken, erkek hastalarda daha yaygın aort lezyonları veya anevrizmalar tespit edilmiştir. Bununla birlikte, özellikle 40 yaş üzerindeki erkek hastalarda lokalize abdominal aort lezyonlarının da bulunduğu rapor edilmiştir (4).

Türkiye’de ise TA, erişkin popülasyonda Behçet hastalığından sonra en sık görülen ikinci sistemik vaskülit olarak kabul edilmektedir(44).

2016 yılında Birlik ve arkadaşları tarafından yürütülen epidemiyolojik bir çalışmada, Türkiye’de TA’nın yıllık prevalansı toplamda 12,8/milyon; kadınlarda 23,5/milyon ve erkeklerde 1,9/milyon olarak tahmin edilmiştir. Prevalans, 40 yaş üstü nüfusta 8,8/milyon ile daha yüksek bulunmuştur. Çalışma süresince TA’nın yıllık ortalama insidansı ise 1,11/milyon olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, yapılan diğer çalışmalarda Türkiye’nin kuzeybatı kesimlerinde yıllık insidans ve TA prevalansının batı bölgelerine kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir(44).

2.3. TAKAYASU ARTERİTİNİN ETİYOLOJİSİ VE GENETİĞİ

Takayasu arteritinin (TA) etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, mevcut veriler hastalığın otoimmün temelli, genetik yatkınlıkla ilişkili, enfeksiyöz tetikleyicilerin rol aldığı, immün aracılıklı bir vaskülit olduğunu düşündürmektedir(45, 46).

2.3.1. Enfeksiyöz tetikleyiciler

Bu nadir görülen hastalığın patagonezi üzerine çalışmalar ilk vakanın tespitine kadar uzanmaktadır. Dr. Takayasu’nun ilk tanı koyduğu hastayı tüberkülozlu (TB) hastalara benzer olarak tanımlaması patagonez araştırmalarının öncelikle bu benzerlikten başlamasına neden oldu. TB ile TA arasındaki potansiyel bağlantıyı destekleyen epidemiyolojik veriler, her iki hastalığın coğrafi prevalans dağılımının benzerlik göstermesiyle güçlenmektedir (47). Epidemiyoloji ve immünoloji açısından çelişkili sonuçlar bildirilmiş olsa da (48), tüberküloza maruz kalmanın TAK’a karşı bağışıklık reaksiyonunu tetikleme olasılığı vardır. Bu olasılık, mikobakteriyel antijenler ile konak damar yapıları arasında gelişebilecek moleküler taklit mekanizması, T-hücre aracılı inflamasyon ve interferon- γ aracılı immün aktivasyon gibi süreçlerle açıklanmaktadır. Ayrıca, TA için genetik yatkınlık oluşturan bir varyantın IL-12B gen bölgesinde yer aldığı ve bu varyantın daha önce mikobakteriyel enfeksiyon ile ilişkili olarak da bildirildiği gösterilmiştir (49).

Takayasu arteritinin aynı zamanda Mycobacterium 65-kD heat şok protein (mHSP65)’e karşı artmış immün cevapla ilişkili olabileceği gösterilmiştir(50). Bazı çalışmalarda, hastaların ortak tüberküloz (TB) öyküsüne ve benzer Takayasu bulgularına dikkat çekilmiş, bu durum Mycobacterium tuberculosis’in olası bir tetikleyici olabileceğini düşündürmüştür. Ancak, literatürde hastaların önemli bir kısmında TB öyküsünün bulunmaması, TB ile TA arasındaki ilişkinin kuvvetli olmadığını düşündürmektedir(51). Tüberküloz ile TA arasında klinik ve epidemiyolojik benzerlikler sebebiyle yapılmış çalışmalara rağmen , oküler tüberküloz ile TA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(52).

Literatürde TB enfeksiyonu (47), sifiliz(53), ve ısı şoku proteinleri (47, 54) ile TA arasında olası korelasyonlar bildirilmiş, bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Ayrıca, değişmiş vasküler mikrobiyomu işaret eden yeni kanıtlar da aktif olarak değerlendirilmektedir (46).

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde Mycobacterium tuberculosis başta olmak üzere bazı patojenlerin TA gelişimini tetikleyebileceği öne sürülmektedir. Bu durum, moleküler taklit (molecular mimicry) teorisi ile açıklanmaktadır. Bu teoriye göre, bakteriyel antijenler insan vasküler proteinleri ile çapraz reaksiyona girerek otoimmün yanıtı tetikler. Ancak, bu hipotez günümüzde hâlen kesin olarak kanıtlanmamıştır(46).

Tüberküloz dışında bazı bakteriyel ve viral ajanların da TA'nın tetiklenmesinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Streptococcus pyogenes, Chlamydia pneumoniae ve Mycoplasma pneumoniae gibi bakteriler, vasküler inflamasyonda rol oynayabilecek immünolojik mekanizmaları uyarabilir. Viral tetikleyiciler arasında ise Hepatit B, Hepatit C, Epstein-Barr virüsü ve Parvovirüs B19 gibi patojenler öne çıkmaktadır. Bu ajanların özellikle immün yanıtın bozulması, sitokin profilinin değişmesi ve otoimmün reaksiyonların tetiklenmesi yoluyla hastalık sürecine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir(55).

Mevcut bulgular, özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyöz ajanların hastalığın başlamasında veya alevlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

2.3.2. Genetik yatkınlık

TA'nın daha sık görülmesi, bazı vakalarda ailevi kümelenme, monozigot ikizlerde eş zamanlı hastalık gelişimi ve TA'nın belirli HLA alelleriyle ilişkisi gibi çeşitli kanıtlar, genetik faktörlerin TA etyopatogeneğinde rol oynadığını düşündürmektedir. HLA alelleri, HLA-B*52 ile bir ilişki olduğunu öne süren bir Japon aile çalışmasının ardından, 1980'lerden beri TA'daki genetik risk çalışmaları yapılmaktadır.

HLA ile ilişkili genetik bulgular: Çeşitli çalışmalarda, TA ile insan lökosit antijen (HLA) alelleri arasında güçlü ilişkiler saptanmıştır. HLA analizi yapılan hastalarda HLA-B52 (B*5201) ve B39 (B*3901 ve B*3902) frekansları anlamlı olarak artmış olduğu görüldü.

Özellikle Japon popülasyonunda HLA-B52 ve HLA-B39, Hint popülasyonunda ise HLA-B5 ve HLA-B21 alellerinin hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da HLA-B52 varlığının TA riskini anlamlı derecede artırdığı ve daha şiddetli klinik seyir ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. 2016'da Japonya da yapılan bir araştırmada hastaların %68'inin en az bir HLA-B52 aleline sahip olduğu saptanmış, bu

hastalarda C-reaktif protein düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca HLA-B*52 pozitif olguların tamamının Kerr kriterlerine göre aktif hastalık grubunda yer aldığı ve başlangıç prednizolon dozlarının anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir(57). Japonya’da yapılan bir meta-analiz, HLA-B52 aleli ve TNF- α -308 A/G polimorfizminin TA duyarlılığı ile anlamlı ilişki gösterdiğini, ancak HLA-B51 aleli ile anlamlı bir bağlantı bulunmadığını ortaya koymuştur(58). HLA-B52 ile TA arasındaki birlikteliğin, Asya popülasyonlarında hastalığın daha yüksek prevalansının, bu topluluklarda HLA-B52 alelinin daha yüksek sıklığının bir yansıması olabileceği düşünülmektedir (33, 34). Nitekim HLA-B*52’nin en yüksek yayınlanmış alel sıklığı (%11) yine bu popülasyonda bildirilmiştir(59). HLA-B*52’nin Türk (60), Tayland ve Kore(61) popülasyonlarında TA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; burada HLA-B*52’nin alel sıklığı sırasıyla %0,7-3,2 ve %2,8’dir. HLA-B*52 ile TA arasında Kuzey Amerika–Avrupalı popülasyonda da anlamlı bir ilişki doğrulanmıştır (62).

HLA-B*52’nin etnik kökenin ötesinde TA ile ilişki gösteren tek gen olduğu ayrıca HLA-DRB1*1501 ve bazı IL-6 gen polimorfizmleri de hastalık gelişimini etkileyebildiği gösterilmiştir(63). Klinik korelasyon açısından, HLA-B52 pozitif hastalarda aort yetersizliği, iskemik kalp hastalığı ve pulmoner enfarktüs daha sık görülürken; HLA-B39 pozitif hastalarda renal arter darlığı sıklığının arttığı bildirilmiştir. Bu gözlemler, HLA-B52 molekülü ve B39 molekülünün, inflamasyonlara neden olmak için farklı antijenik peptitleri bağlayarak farklı klinik belirtilere katkıda bulunacağını düşündürmektedir. Bu nedenle HLA-B molekülü, Takayasu arteritinin patogenezinde ve klinik bulgularının belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır(64).

HLA dışı genetik bölgeler: Son yıllarda yapılan geniş ölçekli genom-dizileme ve genoma yönelik ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), HLA bölgesi dışındaki bazı genetik varyantların da TA ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bunlar arasında IL12B (interlökin-12 p40 alt birimi), FCGR2A/3A (Fc gama reseptör genleri), MLX ve RPS9/LILRB3 bölgeleri öne çıkmaktadır (49). Özellikle IL12B bölgesindeki varyantlar, Th1 ve Th17 hücre yanıtlarını düzenleyerek vasküler inflamasyonun şiddetini etkileyebileceği düşünülmektedir. TA’nın genetik yatkınlık temeli çok faktörlü olup hem HLA bölgesi hem de HLA dışı genetik varyantların katkısı ile şekillenmektedir. Bu genetik faktörlerin, enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel tetikleyicilerle etkileşerek hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

2.3.3. Otoimmün mekanizmalar; sitokin ve inflamatuvar belirteçler

TA, granülomatöz bir vaskülit olup aort ve ana dallarında immün hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Ana arterlerin daralması ve obliterasyonu ile sonuçlanan otoimmün, hücre aracılı immün yanıtın hastalıktan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (65). Histopatolojik olarak arter duvarında CD4⁺ T hücreleri, CD8⁺ sitotoksik T hücreleri, makrofajlar ve dev hücreler yoğun şekilde izlenir. Bu hücreler vasküler düz kas hücrelerine ve endotelyuma saldırarak elastik lamina yıkımı, fibrozis ve stenoz gelişimine neden olur. Takayasu arteriti histolojik olarak ‘panarterit’ olarak karakterize olup, arter duvarının tüm tabakalarını etkiler. İntimal fibröz kalınlaşma ve tipik ateromatöz lezyonlar, medial düz kasların ve elastik tabakaların yıkımı, mediada hücreli infiltrasyon ve kollajen fibrozis ve vasa vasorum çevresinde hücreli infiltrasyonla birlikte kalınlaşmış adventisya tipik bulgular arasındadır(21, 66). Enflamatuvar hücrelerin, özellikle T-yardımcı 17 (Th17), Th1 hücreleri ve interferon- γ , tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), IL-8, IL-17A ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin TA’lı hastalarda belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (67, 68). Th1 ve Th17 hücrelerinin aktivasyonu ile IFN- γ , IL-6 ve IL-17 üretimi inflamasyonun sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır.

IL-6, IL-8, TNF- α gibi sitokinlerin ve CRP, ESR, SAA (Serum Amyloid A) yüksek seviyeleri TAK’lı hastaların serumlarında tespit edilir ve biyobelirteç olarak kabul edilir(68, 69). Özellikle IL-6 seviyelerinin hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği (67), yüksek CRP düzeylerinin ise nüks ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (70). Arteriyel inflamasyon, arter duvarının kalınlaşmasına ve damar yapısında yeniden şekillenmeye (remodelling) neden olarak fibrozis, stenoz, dilatasyon, anevrizma, trombüs ve oklüzyon gelişimine yol açabilir(71, 72). Bu değişiklikler özellikle karotis, subklavyen ve renal arterlerde belirgindir. Patogenezin tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, bu inflamatuvar mekanizmalar hastalığın klinik bulgularını ve antiinflamatuvar tedavilere verilen olumlu yanıtı açıklamaktadır.

2.4. TAKAYASU ARTERİTİNİN PATOGENEZİ

TA’da vasküler değişikliklere yol açan mekanizma belirsizdir. Hastalığın erken döneminde, antijen sunan hücrelerin (APC’ler), damar duvarındaki elastin gibi otoantijenlerle karşılaşması sonucu CD4⁺ T lenfositlerinin aktive olduğu düşünülmektedir. Bu aktivasyon, Th1 ve Th17 hücrelerinin artışına ve buna bağlı interlökin-6 (IL-6), interferon-gamma (IFN- γ) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açar. Eş zamanlı olarak makrofaj aktivasyonu ve dev hücre

formasyonu gelişir, bu da granüloamatöz inflamasyonun başlaması ve devam etmesini sağlar (41, 73). Bu inflamatuvar süreç, damar duvarında intimal proliferasyon, medial destrüksiyon, elastik liflerin kaybı, fibrozis ve nihayetinde lumen daralması, anevrizma oluşumu veya tam tıkanıklık gibi morfolojik değişikliklerle sonuçlanır (74). Venöz değişiklikler, klinik olarak venöz staz retinopatisi bulgularına benzerlik gösterir (75). Arteriyel darlık veya oklüzyon sonucu gelişen kronik iskemi, düşük göz içi basıncına ve kronik retinal hipoksiye neden olur. Bu durum, venöz dilatasyona ve venöz duvarın elastikiyet kaybına yol açar. Santral retinal arterdeki yapısal değişiklikler, venöz tromboz, endotel proliferasyonu ve venöz tıkanıklık gelişimini kolaylaştırır (75).

2.5. TAKAYASU ARTERİTİNDE KLİNİK BULGULAR

Tercihen aortu, ana dallarını ve pulmoner arterleri etkileyerek vasküler darlık/tıkanıklıklar veya anevrizmalarla sonuçlanan vaskülitik bir hastalık olan TAK'ın klinik bulguları oldukça çeşitlidir(36). Klinik bulgular; tutulan damarların lokalizasyonu, inflamasyonun şiddeti ve hastalığın evresine göre değişkenlik gösterir(4).

Takayasu hastalığında, aortadan ayrılan büyük arterlerdeki daralma sonucu santral sinir sistemi ve göz bulguları ortaya çıkmaktadır. Nonspesifik sistemik semptomlarla seyretmektedir(76). Ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik semptomlar, üfürüm, nabızlarda zayıflama/nabız kaybı, kan basıncı eşitsizliği, ekstremitelerde kladikasyo gibi vasküler iskemi bulguları, akut faz yüksekliği ve tipik anjiyografik değişiklikler hastalığın temel özellikleridir(36). Yakın tarihli bir derlemede en yaygın semptomlar arasında ateş (%20,93), göğüs ağrısı (%13,95), topallama (%13,95) ve baş ağrısı (%13,95) yer almıştır(77). Komplikasyonlar arasında sekonder hipertansiyon, iskemik inme, pulmoner hipertansiyon, koroner sendromlar ve kalp yetmezliği bulunur. TAK genellikle başlangıçta sinsi bir seyir izlemekle birlikte, akut görme kaybı veya inme gibi atipik ve/veya katastrofik hastalıklarla da ortaya çıkabilir(36, 78). Birçok hastada spesifik tanısal laboratuvar testleri, biyobelirteçler veya otoantikörler olmadığı için tanıda gecikme yaşanmaktadır (79). Klinik tablo, hastalığın evresi, tutulan damarlar ve hastalığın süresi ile doğrudan ilişkilidir. Hastalık iki evrede incelenebilir; sistemik (prepulseless) faz ve oklüzif (pulseless) faz(36).

Sistemik (İnflamatuvar) faz hastalığın erken döneminde görülür. Bu erken dönemde damar duvarlarında aktif inflamasyon başlamıştır ancak büyük damar oklüzyonları gelişmemiştir. Nonspesifik semptomlarla karakterizedir. Tanı bu dönemde sıklıkla gözden kaçır(80). Patofizyolojisine baktığımızda aortun ve ana dallarının vasa vasorum'larında

başlayan inflamatuvar süreç damar duvarına yayılır. Granülomatöz inflamasyon ile medial elastik lamina harabiyeti gelişir. Bu dönemde damar lümeni genellikle açıktır(71).

Klinik Özellikler:

- Ateş, gece terlemesi
- Halsizlik,yorgunluk
- Kilo kaybı, iştahsızlık
- Myalji, artralji
- Anemi, yüksek CRP/ESR
- Hafif subfebril ateş ve lenfadenopati

Bu bulgular, bağ dokusu hastalıkları veya enfeksiyonlarla karışabilir. Bu evrede fizik muayene genellikle normaldir. Nabızlar alınabilir, kan basıncı farkı genellikle yoktur.

Oklüzif (Vasküler) Faz ikinci evrede damar duvarında fibrozis ve stenoz/oklüzyon gelişimi sonucunda iskemik semptomlar ön plana çıkar. Bu geç dönemde damar duvarında fibrozis, intimal proliferasyon ve luminal daralma veya oklüzyon gelişmiştir. Bu nedenle “pulseless disease” (nabızsız hastalık) adını alır. Patofizyolojisinde damar duvarı kalınlaşır. Fibrozis sonucu damar lümeni daralır veya tamamen tıkanır. Endarterit obliterans sonucu iskemi gelişir.

Klinik Özellikler:

- Nabız alınamaması (özellikle brakiyal/radyal arterlerde)
- Kan basıncı farkı (≥ 10 mmHg)
- Üfürüm duyulması (karotis, subklavian, abdominal aort)
- Kollateral damar gelişimi
- Raynaud fenomeni, kladikasyo
- Göz bulguları: amarozis fugaks, görme azlığı, Takayasu retinopatisi
- HT gelişimi: Renal arter tutulumu nedeniyle renovasküler hipertansiyon

Hastalığın tanısı çoğu zaman oklüzif fazda konulur çünkü belirgin nabız kaybı ve radyolojik bulgular bu dönemdedir. Göz bulguları, özellikle Takayasu retinopatisi, çoğu zaman oklüzif fazın bir parçasıdır(2).

Büyük damar vaskülitinin başlıca formlarından biri olan TAK, aort ve birincil dallarında fibrozis, trombüs, stenoz, oklüzyon, anevrizmaya neden olarak bu dalları ilgilendiren kısımlarda semptomlara neden olmaktadır(9). Sistemik bulgular, etkilenen damarların konumuna ve inflamasyonun şiddetine bağlı olarak değişir (56). Tutulan organ

veya damara göre çeşitli klinik bulgular gösterebilir. Takayasu arteritinde tutulan damar ve ilgili sisteme göre klinik bulgular Tablo 2.1. de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Takayasu arteritinde damar tutulumuna göre klinik bulgular.

Tutulan Damar	Klinik Bulgular	İlgili Sistem
Aort ve dalları	Nabız kaybı, HT, üfürüm, kolda kan basıncı farkı, aort yetmezliği, anevrizma, nadiren diseksiyon	Kardiyovasküler
Karotis arterler	Üfürüm duyulması, senkop, baş dönmesi, amarozis fugaks, inme, geçici iskemik atak, retinopati, görme bulanıklığı, optik disk değişiklikleri	Nörolojik, Oftalmolojik
Subklavyen arter	Kol kladikasyonu, kol nabızı alınamaması, kas gücünde azalma	Muskuloskeletal
Renal arterler	Sekonder hipertansiyon, renal yetmezlik	Üriner
Koroner arterler	Angina, miyokard iskemisi, enfarktüs	Kardiyak
Pulmoner arterler	Dispne, hemoptizi, pulmoner HT	Solunum

Bazı hastalarda cilt tutulumuna bağlı eritema nodozum benzeri lezyonlar ve nörolojik sistem tutulumuna bağlı mononöropati polinöropati görülebilir(36, 81).

Aort ve dallarında oluşan uzun süreli iltihap, bu kan damarlarının daralmasına ve tıkanmasına neden olarak radyal veya tibial arterler gibi periferik arterlerde nabızların palpasyonunu engelleyebilir. Hastalığın isimlendirilmesinde de kullanılan ve en önemli tanı koydurucu bulgularından olan nabız yokluğunun sebebi bu radyal ve tibial arterlerdeki kan akımındaki azalmadır. En sık etkilenen damar radyal arter olup, nabız azalması veya yokluğu tipiktir(82).

TAK'ın en yaygın sistemik komplikasyonlarından biri hipertansiyondur(83). Hipertansiyon, TA'nın hem nedeni (renovasküler stenoz) hem de sonucu olabilir. Aynı zamanda hastalığın sistemik prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Sharma ve ark.(84) Hindistan'da renovasküler hipertansiyonun en yaygın nedeninin TAK olduğunu bildirmiştir. Hipertansiyon, TAK vakalarında renal arter tutulumu veya aort koarktasyonu nedeniyle gelişebilir (85). Bu vakaların çoğu, tedavilerinin bir aşamasında kortikosteroidlere ihtiyaç duyar ve bu da hipertansiyona yatkınlık yaratabilir. Dahası, bu vakalarda ekstremitelerden kan basıncı ölçümleri her zaman güvenilir değildir, çünkü majör ekstremitelerdeki arterleri etkilenmiş olabilir ve sistemik kan basıncını güvenilir bir şekilde temsil etmeyebilir. Bu nedenle, bu hastalarda hipertansiyonun retinal bulgularının değerlendirilmesi önemlidir. Birkaç çalışma, TAK'ta hipertansif retinopatinin %16 ile %37 arasında yaygın olduğunu bildirmiştir (10, 86).

Takayasu arteriti, aort dallarının zayıflamasına ve obliterasyonuna neden olarak serebral ve oküler iskekiye yol açar(12). Stenotik lezyonlar ve trombüs oluşumu nedeniyle

meydana gelen bu iskemik semptomlara görme kaybı, retinal hemoraji, optik sinir değişiklikleri meydana gelebilir. Kardiyovasküler sistemde aort yetmezliği, anevrizma, diseksiyon, trombüs ve asendan aortun dilatasyonuna bağlı konjestif kalp yetmezliği görülebilir(21).

Uzun süreli inflamasyon, damar duvarında kalıcı değişiklikler (fibrozis, stenoz, dilatasyon/anevrizma) oluşturur. Yeni veriler, TAK hastalarının %10,7'sinde yeni veya ilerlemiş darlık/oklüzyon, %7,1'inde ise dilatasyon/anevrizma geliştiğini göstermektedir (87).

Juvenil Takayasu Arteriti: Takayasu arteriti, çocukluk çağında da görülebilmekte olup bu formu juvenil Takayasu arteriti olarak adlandırılır. Juvenil formlar genellikle daha agresif seyirli olup daha sık sistemik bulgular ve ciddi organ tutulumları ile karakterizedir. Juvenil TA hastaları, erişkin TA hastalarına kıyasla yüksek renal vasküler tutulum, anevrizma varlığı ve daha dirençli hastalık özelliklerine sahiptir(88).

2.6. TAKAYASU ARTERİTİNDE GÖZ BULGULARI

İlk hastanın tanısının bir göz doktoru tarafından konulması ve hastada oküler komplikasyonların körlükle sonuçlanması nedeniyle Takayasu arteriti oftalmolojide her zaman dikkat çekici bir hastalık olmuştur. Hastalık sistemik semptomların yanı sıra vasküler iskekiye bağlı çeşitli klinik bulgularla kendini gösterir. Bu klinik bulgular arasında en dikkat çekici olanlardan biri ise oküler bulgulardır. Oküler semptomlar Takayasu arteritinin (TA) başlangıç belirtisi olabilir veya hastalığın yeniden aktif hale geldiğinin göstergesi olabilir.

Hastalığın ana hedefi aort ve ana dallarıdır; bu da boyun, üst ekstremit ve periorbital bölgelerde kan akımını etkileyerek göz tutulumuna yol açabilir. 1990 yılında Amerikan Romatoloji Koleji, tanı sürecini kolaylaştırmak için TA sınıflandırması için kriterler yayınlamıştır (29). Ancak kriterlerin hiçbirisi gözdeki değişiklikleri içermemektedir. Bu nedenle, nabızsız hastalarda gözlerin sistemik durumdan etkilendiği bilinse de tanı için oftalmolojik muayene zorunlu değildir. Bu durum, bazı ciddi göz bulgularının geç fark edilmesine yol açabilir.

TAK'ta oküler komplikasyonlar nispeten yaygın olup, görülme sıklığı çalışmalara göre %8,1 ile %68 arasında değişmektedir (75, 86). Oküler bulgular, genellikle karotis arter stenozu veya tıkanıklığına sekonder gelişen serebral ve oküler iskekiye bağlıdır. İskemik değişikliklerin şiddeti, karotis arter tutulumunun derecesine ve yaygınlığına, oküler vasküler yetmezliğin süresine ve kollateral oluşumuna bağlıdır(89).

Ishikawa K ve ark. (90), tutulan servikal arter sistemlerinde darlık derecesi ve yaygınlığı arttıkça mikroanevrizma (MA) ve arteriovenöz (AV) şant sayısının da arttığını bildirmiştir.

TA hastalarında hipertansiyon (%30–60) yaygın olarak görülürken, retinal iske mi gelişenlerde “Takayasu retinopatisi” (TR) olarak adlandırılan tipik bir tablo ortaya çıkabilir. Karotis arterlerindeki şiddetli stenoz veya tıkanma göze giden kan akımını azaltarak oküler iskemik tabloya yol açar (10, 91) . İskemik hasara yanıt olarak ortaya çıkan ana retinal bulgu hipoperfüzyon retinopatisi (Takayasu retinopatisi) (92). Daha nadir olarak anterior iskemik optik nöropati (AION), retinal arter tıkanıklığı (RAO) ve retinal ven tıkanıklığı (RVO) gibi hipotansif komplikasyonlar bildirilmiştir (93, 94). Retinal kan damarları hafif oküler iske miye vazodilatasyon ve daha sonra mikroanevrizma oluşumu ile yanıt verir(95). İleri evrelerde retinal arteriovenöz anastomoz oluşumu ve kılcal damar kayıpları görülür. Son aşamada neovasküler glokom, katarakt, proliferatif retinopati, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı ve optik atrofi gibi daha ciddi ve görmeyi tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir(19). Retinal hipoperfüzyon, oküler iskemik sendrom gibi diğer iskemik durumlara da zemin hazırlar (96). Bu göz bozukluğunu ayırt etmek ve kategorize etmek için retina anjiyogramlarını takip etmek önemlidir.

Göz tutulumu hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Pasko ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, vakaların %74,6’sında Takayasu arteritinin teşhisinden önce göz bulgularının ortaya çıktığı bildirilmiştir. En sık görülen oküler patoloji retinal iske mi (%57,4) olup, bunu optik nöropati (%18), katarakt (%14,8) ve retinal arter tıkanıklığı (%12,3) izler. Hastalar en sık kademeli görme azalması (%52,5), ani görme kaybı (%23), oküler ağrı (%17,2) ve amarozis fugaks (%25,4) şikayetleri ile başvurmuştur(15).

Ön segment bulguları arasında genişlemiş ve kıvrımlı konjonktival damarlar, kornea bulanıklığı, rubeosis iridis ve iskemik üveit bulunur(97). TA’nın arka segment bulguları temelde hipoperfüzyon veya hipertansif retinopati olarak ortaya çıkabilir(10, 98).

Çocukluk çağındaki (18 yaş altı) olgularda ise başvuru anındaki başlıca oküler bulgular retina iskemisi (%57,1) ve üveit (%28,5) olarak bildirilmiştir(15).

2.6.1. Retinopati ilişkisi

Hastalıkta hem hipoperfüzif hemde hipertansif retinopati bulguları izlenebilmektedir. Sistemik tutulum hipertansiyona ve sonrasında arteriyol zayıflaması (atenüasyon), arteriovenöz çaprazlama değişiklikleri, yumuşak eksüdalar (‘cotton wool spots’) ve optik disk ödemi ile karakterize hipertansif retinopati tablosunu oluşturabilir.

Buna karşın, Takayasu retinopatisi (hipoperfüzyon retinopatisi) ise damarlarda segmentli akış ve mikroanevrizmalar gibi iskemik değişikliklerle karakterizedir; ileri evrelerde arteriovenöz şantlar ve neovasküler komplikasyonlar gelişebilir(99).

Takayasu retinopatisi: Takayasu retinopatisinde sık görülen fundus bulguları şunlardır:

- Retinal Venöz Konjesyon: Retinal venlerin belirginleşmesi ve genişlemesi.
- Mikroanevrizmalar: Retinal damar duvarlarında küçük baloncuk şeklinde odaklar.
- Arteriovenöz Şantlar: Arter ve venler arasında anormal bağlantılar.
- Kapiller Drop-out: Retinal kapiller ağda perfüzyon kaybı ve non-perfüze alanlar.

Daha nadir olarak, yumuşak eksudalar, anterior iskemik optik nöropati ve retinal emboliler de rapor edilmiştir. Baş pozisyonundaki değişikliklerle geçici ve ciddi görme kayıpları yaşanabilir. Periferik retinal yatağın yetersiz perfüzyonu, arteriovenöz kollateral damar oluşumuna neden olur. Bu yetersiz beslenme süreci, yumuşak eksudan retinal neovaskülarizasyona ve hatta rubeosis iridisten neovasküler glolokoma kadar ilerleyebilen ciddi komplikasyonlara yol açabilir(100).

Yanagida N., iskemik retinopati ile ilişkili fundus değişikliklerini üç evrede tanımlamıştır; evre 1, vasküler dilatasyon; evre 2, vasküler anastomoz; evre 3, katarakt, rubeosis iridis, retinal iskemi, neovaskülarizasyon ve vitreus kanaması (VİH) gibi komplikasyonlar(101).

Görsel prognoz, tutulan karotis arterlerin anatomik bölümü, retinal vasküler yetersizliğin gelişme hızı ve süresi ile oküler kollateral dolaşımın etkinliğine bağlıdır (102).

Uyama–Asayama Sınıflaması: 1976’da Uyama ve Asayama Takayasu hastalığındaki bu iskemi nedeni ile gelişen retinopatiji dört evreye ayırmıştır. Uyama, Yanagida’nın ilk evresini mikroanevrizmaların varlığına göre ikiye ayırdı. Birinci dönemde arteriolar daralma ve venöz konjesyon, ikinci dönemde mikroanevrizma oluşumu, üçüncü dönemde arteriovenöz anastomozlar ve neovaskülarizasyon, dördüncü dönemde ise proliferatif retinopati ve vitreus hemorajisi görülmektedir (92). Uyama–Asayama sınıflaması, Takayasu retinopatisinin evrelendirilmesinde günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır (92) (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Uyama ve Asayama Takayasu Retinopatisinin sınıflandırılması.

Evre 1	Retinal damarlarda genişleme (arteriolar daralma ve venöz konjesyon)	Retinal venlerde genişleme, koyu renklenme ve çap farklılıkları görülür. Küçük ven dalları dilate olur ve retina periferinde belirgin olarak izlenirler.
Evre 2	Mikroanevrizma oluşumu	Genişleyen ven dallarının uçlarında mikroanevrizmalar izlenir. Hipoperfüzyona bağlı eritrositler retinal venlerde yavaş hareket ederler ve rulo formasyonu oluşturabilirler. Bazen cotton-wool spotlar ve retinal hemorajiler de görülebilir.
Evre 3	Arteriyovenöz anastomoz oluşumu	Özellikle optik disk etrafında retinal damarlarda anastomoz ve neovaskülarizasyon alanları görülür.
Evre 4	Diğer oküler komplikasyonlar	Katarakt, midriazis, iris atrofisi, proliferatif retinopati, rubeosis iridis, sekonder retina dekolmanı, neovaskülarizasyon, vitreus hemorajisi gibi iskemik komplikasyonlar görülebilir.

Hipertansif Retinopati: Takayasu arteriti, özellikle renal arter tutulumu olan hastalarda ikincil hipertansiyona yol açabilir. Bu durum, klasik hipertansif retinopati bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. Hipertansif retinopatinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan sınıflandırma sistemi Keith–Wagener–Barker sınıflamasıdır (103). (Tablo 2.3.)

Tablo 2.3. Keith, Wagener ve Barker sınıflamasına göre hipertansif retinopati (103).

Evre 1	Retina arteriollerinde yaygın, orta dereceli daralma; özellikle küçük damarlarda belirgin. A/V oranı $>1/2$.
Evre 2	Arteriol daralması belirginleşmiş; eşlik eden damar boyunca lokal daralmalar. A/V oranı $<1/2$. Arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde basıya bağlı ven yön değişikliği (Salus belirtisi), ven ezilmesi (Gunn belirtisi), distal ven dilatasyonu (Bonnet belirtisi).
Evre 3	Evre 2 bulgularına ek olarak arteriollerde bakır tel görünümü; retina içinde yumuşak/sert eksüdalar ve hemorajiler.
Evre 4	Bu evrede diğer retina bulgularına ilave olarak optik diskte belirgin ödem vardır. Arterioller gümüş tel görünümünü almıştır. Koroidde iskemik infarktlar (Elschnig spotları), iskemik optik nöropati ve retinal arteriyel makroanevrizmalar görülebilir.

Yapılan çalışmalarda Takayasu arteriti (TA) hastalarında hem hipoperfüzif tip (Takayasu retinopatisi, TR) hem de hipertansif retinopati bulguları değişen oranlarda bildirilmiştir. Literatürde TA hastalarının yaklaşık %37'sinde hastalık süreci boyunca TR geliştiği bildirilmektedir(104). Hipertansif retinopati prevalansı ise vaka serilerinde %13,5 ile %37 arasında değişmektedir (10, 86).

Retinopati evre dağılımına bakıldığında, Matos K. T. ve ark. (105) hastaların başvuru anında TR'li gözlerin %33'ünde evre 4, %17'sinde evre 3, %27'sinde evre 2 ve %23'ünde evre 1 olduğunu; ayrıca %2 oranında retinopati olmaksızın anterior iskemik optik nöropati (AION) geliştiğini göstermiştir.

Literatürdeki çoğu seride hipertansif retinopati, hipotansif retinopatiye göre daha az sıklıkla rapor edilmiştir. Ancak Esen F. ve ark. serilerinde gözlerin çoğunda hipertansif retinopati ile uyumlu göz bulguları saptamışlardır(106).

Ishikawa K. ve ark.(90) retinal bulguların servikal arter sistemlerindeki stenozun kapsamı ve derecesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Oftalmodinamometrik sistolik basıncın, dört sistemi de içeren daha şiddetli stenozu olan hastalarda önemli ölçüde daha düşük olduğunu buldular. Ayrıca mikroanevrizma (MA) ve arteriovenöz (AV) anastomozların bu hastalarda daha sık görülmesi, şiddetli oklüzif lezyonların belirlenmesinde retinal bulguların önemini ortaya koymaktadır. Damar sistemlerindeki stenoz miktarı artıkça, perfüzyon azalır ve retinal bulgular daha sık izlenir.

Arka segment bulguları, tutulan arteriyel segmentle ilişkilidir. Hipoperfüzif retinopati genellikle karotis arter tutulumu ile ilişkilirken, hipertansif retinopati daha çok abdominal aort veya renal arter tutulumu ile ilişkilidir(10, 98). S Sagar ve ark.(86), hipoperfüzif retinopatili tüm gözlerde karotis arter tutulumu saptarken, hipertansif retinopatili gözlerin yalnızca 2/18’inde karotis tutulumu olduğunu bildirmiştir.

Çocuk olgularda ise sıklıkla renal komplikasyonlara eşlik eden inferior aort tutulumu görülmekte, bu nedenle oküler iskemi daha nadir izlenmektedir(107).

Diğer retinal bulgular: Takayasu arteritinde, iskemik değişikliklere eşlik eden vasküler tıkanıklıklar (89, 93) izole bir retinal bulgu olarak tanımlanmıştır(96, 108). Chotard G ve ark., vaka serilerindeki hastaların %15’inde retinal ven tıkanıklığı olduğunu belirtmişlerdir(109). Bunun yanı sıra, epiretinal membran (ERM) oluşumu da TA’da bildirilen diğer retinal bulgular arasındadır. Mekanizmanın, diyabetik retinopatinin iskemik gözlerindeki ERM gelişimine benzer olduğu düşünülmektedir (110). Kronik sistemik inflamasyon, retinal yüzey hücrelerinin proliferatif yanıtını artırabilir; artmış vasküler geçirgenlik ve mikroskobik retina hasarı ise ERM oluşumunu kolaylaştırabilir.

2.6.2. Takayasu arteritinde retinopati dışındaki oftalmik bulgular

Takayasu arteriti (TAK), büyük damarları etkileyen sistemik bir vaskülit olup, göz tutulumunda sadece retinopati değil, anterior segmentten optik sinire kadar uzanan birçok klinik tablo görülebilir.

2.6.2.1. Görme keskinliği değişiklikleri ve amaurosis fugaks

Aortik ark veya karotis dallarındaki stenoz ya da oklüzyonlar, retinal ve optik sinir hipoperfüzyonuna yol açarak ani geçici (amarozis fugaks) veya kalıcı görme kaybına yol açabilir. Amarozis fugaks TA hastalarında yaygın bir semptom olup, literatürde prevalansı %8–20 arasında bildirilmiştir(21). Hastalar bu durumu geçici bulanık görme, sislenme, buğulanma, kararma, gölge/perde görme veya beyazlaşma olarak tarif ederler. Santral retinal

arter perfüzyonunun bozulması, hipoperfüzyon ve vasküler yapılarda tromboemboli gelişimi, TA hastalarında görülen bu geçici görme kaybının olası mekanizmaları arasındadır (111). Hastalarda görülen persistan hipoperfüzyon ise zamanla kronik görme keskinliği azalmasına ilerleyebilir.

2.6.2.2. Optik sinir tutulumu, peripapiller değişiklikler ve anterior iskemik optik nöropati (AION)

Takayasu hastalarında kronik retinal ve koroidal hipoperfüzyona bağlı olarak optik sinir başında solukluk, atrofi veya AION görülebilir. Peripapiller iskemi ve optik sinir hipoperfüzyonu, retinal sinir lifi tabakasında (RNFL) incelmeye yol açabilir. Peripapiller RNFL analizi, özellikle temporal ve inferior kadranlarda incelmeye saptanabileceğini göstermektedir. İleri olgularda optik diskte solukluk, papil ödemi veya optik atrofi görülebilir. Hastalıkta oküler iskemiye sekonder olarak disk üzerinde kollateral damarların eşlik ettiği optik disk solukluğu vakaları bildirilmiştir(112).

TA'da peripapiller kılcal damar değişikliklerinin, genç hastalarda AION gelişimine karşı kısmi koruma sağlayabileceği öne sürülmektedir. Bununla birlikte, AION'a yol açan kısa posterior siliyer arter hipoperfüzyonu, hastalığın patofizyolojisinde bilinen bir mekanizmadır (12, 94, 107). AION, inflamatuvar oklüzif karotis hastalığının nadir ancak önemli bir oküler tezahürü olarak kabul edilir (107). Literatürde AION'un TA hastalarında görülme sıklığı %3 ile %13 arasında bildirilmiştir. Dahiya ve ark., birkaç vakada unilateral veya bilateral AION tanımlamış, diskte soluklukla birlikte optik atrofinin de tabloya eşlik ettiğini bildirmiştir (12).

2.6.2.3. Ön segment ve iris bulguları

Takayasu arteritinde (TA) sistemik iskeminin yansıması olarak ön segment düzeyinde çeşitli değişiklikler görülebilir. İskemik değişikliklere bağlı olarak iris atrofisi, pupiller reaktivite bozuklukları ve nadiren iris neovaskülarizasyonu gelişebilir. Gözdeki ciddi hemoraji, venöz dilatasyon, iris neovaskülarizasyonu ve iris damarlarının kapalı açılı glokoma yol açması gibi bulgular oküler iskemik sendrom (OIS) lehine yorumlanır(113). TA ile ilişkili bilateral oküler iskemi bilinmektedir. Peter J ve ark.'nın (10) vaka serisinde, olguların %7'sinde oküler iskemik sendrom varlığı rapor edilmiştir.

Literatürde ayrıca nadir olarak üveit, konjonktival hiperemi ve episkleral vasküler dolgunluk gibi inflamatuvar bulgular da rapor edilmiştir(107). Kronik hipoperfüzyon varlığında kornea ödemi ve epiteliyopati gelişebildiği bildirilmiştir(8).

TA ile katarakt birlikteliği dikkat çekicidir Bu hastalarda yapılacak katarakt cerrahisi sırasında, özellikle ön kamaranın ani dekompresyonunu takiben gelişebilecek inatçı intraoperatif hifema riski akılda tutulmalıdır. Bu riski azaltmak amacıyla, cerrahi öncesinde intrakameral anti-VEGF uygulanması ve cerrahi sırasında visko-tamponad ile ön kamara basıncının stabil ve daha yüksek tutulması önerilmektedir(114).

İris atrofisi, ön kamara (AK) parlaması ve iris ya da açıda neovaskülarizasyon olmaksızın gelişen intraoperatif inatçı hifema, kronik ön segment iskemisinin göstergesi olarak kabul edilir. Bu durum, erken katarakt oluşumuna da katkıda bulunabilir (114). Oküler iskemi varlığında katarakt cerrahisi dikkatli planlanmalıdır, çünkü cerrahi müdahale sonrası oküler perfüzyon ile intraoküler inflamasyon arasındaki dengenin bozulması, nadir ancak ciddi bir komplikasyon olan fitizis bulbi gelişimine yol açabilir (115). Bu komplikasyonun, büyük olasılıkla iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı geri dönüşsüz endotel hasarı ve buna sekonder olarak aköz akımının engellenmesi sonucu geliştiği düşünülmektedir (116).

TA, sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğundan çeşitli oküler inflamatuvar tablolar da eşlik edebilir. Literatürde granülomatöz veya nongranülomatöz üveit, anterior üveit(117), Vogt-Koyanagi-Harada sendromu (118), keratosklerit(119), hemorajik keratoüveit(120), anterior veya posterior sklerit(121), retinal vaskülit, episklerit, keratit gibi farklı oküler inflamatuvar durumları bildiren vaka raporları vardır(122). Sistemik inflamasyonun lokal oküler yansıması, özellikle çocuk yaş grubunda daha belirgin olabilir. Bolek ve ark., TA'lı çocuklarda inflamasyonun yetişkinlere göre daha şiddetli olduğunu ve çocuklarda üveit sıklığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir(123).

2.6.2.4. Koroidal ve orbital perfüzyon bozuklukları

Fundus fluorescein anjiyografi (FFA) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OCT-A) incelemelerinde, Takayasu arteritinde koroidal dolum gecikmesi ve retinal arter dolumunda yavaşlama gibi hipoperfüzyon bulguları tanımlanmıştır. Ayrıca, oftalmik arter akım hızında azalma doppler ultrasonografi yöntemleri ile gösterilmiştir(13).

Takayasu retinopatisinin ayırt edici özelliklerinden biri, optik disk (OD) çevresinde (124) veya orta-periferik retinada(125) gelişebilen arteriovenöz (AV) şantlardır. Retinal arter basıncındaki kademeli azalma, AV şant oluşumundan sorumlu olduğu düşünülmektedir(126). OD çevresindeki AV anastomozları, orta dereceli Takayasu retinopatisinin en sabit ve tipik bulgusu olarak kabul edilmektedir (18). Hirose K ve ark. (127), optik disk çevresinde “çelenk benzeri” bir anastomoz paterni tanımlamış; Kumar ve

ark. ise disk yüzeyinde hafif temporal solukluk ile birlikte girdap benzeri damar halkalarının oluştuğunu bildirmiştir. Bu tip anastomoz desenleri, Takayasu arteriti için karakteristik kabul edilmektedir(128).

2.6.2.5. Göz içi basıncı (GİB) değişiklikleri ve neovasküler glokom

Takayasu arteritinde, sistemik arteriyel basınç düşüklüğü ve buna bağlı olarak oküler perfüzyon basıncının azalması, bazı olgularda normal ya da düşük GİB ile ilişkili bulunmuştur. Nadiren, koroidal iskekiye sekonder glokom gelişimi bildirilmiştir (37, 91).

Neovasküler glokom (NVG), özellikle karotis arter perfüzyonunun revaskülarizasyon prosedürleri sonrası ani artışı ile ilişkili olabilir. Bu durum, siliyer cisim perfüzyonunda hızlı ve belirgin bir artışa yol açarak aköz hümör sekresyonunun artmasına, açı bölgesindeki yeni damar oluşumunun ise aköz çıkış yollarını tıkamasına neden olur. Sonuç olarak GİB’de ani yükselme meydana gelir (91). Sistemik anti-inflamatuvar tedavi (steroid veya immünsüpresif ajanlar) ve panretinal fotokoagülasyon (PRP) uygulanmasına rağmen, NVG gelişen olgular literatürde bildirilmiştir(129).

TA’lı hastalarda uzun süreli sistemik steroid tedavisi, ek olarak oküler hipertansiyon riskini arttırabilir.

Tablo 2.4. Takayasu arteritinde oküler bulgular.

Bulgular	Mekanizma	Klinik Önemi
Takayasu Retinopatisi (TRP)	Retinal arterlerde stenoz, nonperfüzyon, venöz dilatasyon, neovaskülarizasyon	Uyama & Asayama evrelemesi (Evre 1–4) kullanılır. TA’de görme kaybının en sık nedeni.
Amaurosis fugax	Karotis/oftalmik arter stenozu ile geçici retinal iskekiye	%8–20 sıklığında. Erken vasküler tutulumun önemli bir göstergesi.
Oküler İskemik Sendrom (OIS)	Karotis ve oftalmik arterde kritik stenoz; oküler hipoperfüzyon	İris neovaskülarizasyonu, ön kamara reaksiyonu, düşük GİB, bazen neovasküler glokom.
Optik sinir tutulumu (AION, atrofi)	Kronik retinal/koroidal hipoperfüzyon ve iskemik optik nöropati	Disk solukluğu ve kalıcı görme kaybı.
İris neovaskülarizasyonu	İskemik anterior segment ve VEGF artışı	Neovasküler glokom gelişebilir; genellikle ileri OIS ile birlikte görülür.
Epiretinal membran (ERM)	Sekonder: Proliferatif TRP, tekrarlayan vitreus hemorajileri; Nadiren TRP olmadan, yaşa bağlı rastlantısal	TRP Evre 3–4 hastalarda daha sık; TRP olmayan olgularda prevalans %5–8 (yaş etkisiyle).
Koroidal ve retinal dolum gecikmesi	Oftalmik arter ve dallarında akım azalması; FFA ile gösterilebilir	Retinal iskekiye derecesini ve TRP evresini belirlemede önemli tanısal bulgu.
Düşük göz içi basıncı (GİB)	Oküler perfüzyon basıncında azalma Özellikle karotis darlığı olan hastalarda sık görülür.	Hipotonik göz bulgusu OIS veya TRP’nin indirekt göstergesi olabilir.
Anterior segment	İnflamasyon artışına bağlı	İris atrofi, pupil reaktivite bozukluğu, uveit

Currier RD ve ark.(130), Takayasu arteritinin oküler belirtilerini “hastalığın en yaygın ve en uzun süreli semptomatolojisi” olarak tanımlamış ve bu durumun yeniden vurgulanmaya değer olduğunu belirtmişlerdir.

2.7. TAKAYASU ARTERİTİ TANI VE SINIFLAMA KRİTERLERİ

Erken dönemde özgül bulguların olmaması nedeniyle tanı genellikle gecikir. Bu nedenle uluslararası sınıflama kriterleri, hem araştırma hem de klinik pratikte standardizasyon sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Takayasu arteriti tanısı için belirlenen ilk kriterler 1988 yılında Ishikawa tarafından geliştirilmiştir(131). Ishikawa kriterleri bir zorunlu yaş kriteri (≤ 40 yaş) ve iki majör ve dokuz minör kriteri içermektedir. (Tablo 2.5.)

Tablo 2.5. Ishikawa tanı kriterleri.

Kriter	Tanım
Mecburi Kriter ≤ 40 yaş	Hastalığın başlangıcı ya da semptomların ortaya çıktığı dönemde yaşı 40 veya daha küçük olması gerekir.
2 Majör Kriter 1) Sol orta subklavyen arter lezyonu 2) Sağ orta subklavyen arter lezyonu	Orta kısımda, en ciddi darlık veya oklüzyon olması; anjiyografiyle tespit edilir.
9 Minör Kriter 1. Yüksek ESH (≥ 20 mm/saat) 2. Karotis arter hassasiyeti 3. Hipertansiyon (≤ 40 yaşta $\geq 140/90$ brakial veya $\geq 160/90$ popliteal) 4. Aort regürjitasyonu veya anüloaortik ektazi 5. Pulmoner arter lezyonu 6. Sol orta karotis arter lezyonu 7. Distal brakioyosefalik trunkus lezyonu 8. İnferior torasik aorta lezyonu 9. Abdominal aorta lezyonu (aorto-iliak lezyon yok)	Bir hasta mecburi kriteri (yaş ≤ 40) sağlamalı ve aşağıdaki kombinasyonlardan en az birini karşılamalıdır: - 2 majör kriter veya - 1 majör + en az 2 minör kriter veya - En az 4 minör kriter

Ishikawa tanı kriterleri %84 sensitiviteye sahiptir. 1990 yılında ise American College of Rheumatology (ACR) tarafından beş klinik ve bir görüntüleme kriteri içeren Takayasu arteriti tanı kriterleri oluşturuldu (Tablo 2.6.). Bu kriterlerden 3 veya daha fazlasının bulunması Takayasu arteriti için tanı koydurucudur. TA'nın klinik ve epidemiyolojik çalışmalarında en sık kullanılan kriter olmuştur (29). 1990 ACR tanı kriterleri %90,5 duyarlılığa ve %97,8 özgüllüğe sahiptir.

Tablo 2.6. 1990 ACR Takayasu Arteriti sınıflama kriterleri.

Kriter	Tanım
1. Başlangıç yaşı < 40	Hastalık başlangıcında yaşı 40'tan küçük olması
2. Ekstremitte klaudikasyonu	Özellikle üst ekstremitelerde, kullanım sırasında gelişen kas yorgunluğu veya rahatsızlık hissi
3. Brakial arter nabzında azalma/kayıp	Bir veya her iki brakial arter nabzında belirgin azalma veya kaybolma
4. Kollar arasında ≥ 10 mmHg KB farkı	Her iki koldaki sistolik kan basıncı arasında 10 mmHg veya daha fazla fark olması
5. Subklavian arterler veya aorta üzerinde üfürüm	Oskültasyonda subklavian arterler veya aorta üzerinde üfürüm duyulması
6. Anjiyografik anormallik	Arteriografide ateroskleroz veya fibromusküler displazi dışı nedenlerle aort ve ana dallarında daralma, oklüzyon veya anevrizma olması; lezyonların sıklıkla segmental olması

KB: Kan basıncı (sistolik, her iki ekstremitte arasındaki fark)

1995 yılında Sharma ve ark. tarafından Modifiye Ishikawa Kriterleri oluşturulmuştur. (Tablo 2.7.) Bu kriter de mecburi kriter kaldırılarak, majör/minör kriterlerin yeniden tanımlanması ile oluşturulmuştur. Bu kriterlerde Takayasu arteriti tanısı için 2 majör veya 1 majör ve 2 minör ya da 4 minör kriterin varlığı gerekmektedir(3). Modifiye Ishikawa Takayasu arteriti tanı kriterleri % 92.5 duyarlılık ve % 95 özgüllük göstermektedir(132).

Tablo 2.7. Modifiye ishikawa takayasu arteriti tanı kriterleri.

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 klaudikasyonu, ekstremitelerde 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

EULAR/PRINTO/PRES Pediatrik Kriterleri: Çocukluk çağında tanı koyma zorluğu nedeniyle ayrı sınıflandırılma yapılması düşünülmüştür. 2005 yılında, Pediatrik Romatoloji Avrupa Topluluğu'nun (PRES) vaskülit çalışma grubu, çoğunlukla literatür taramasına ve uzman konsensüsüne dayalı olarak çocukluk çağı TA'sı da dahil olmak üzere bazı pediatrik vaskülit durumları için sınıflandırma kriterleri önerdi (133).

Pediyatrik yaş grubunda Takayasu arteriti tanısı için 2008 yılında EULAR/PRINTO/PRES konsensüs kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterler, çocukluk çağında hastalığın tanısız zorluklarına çözüm sağlamaktadır. Çocuk ve genç erişkinlerde daha hassas tanı için geliştirilmiştir(115, 134).

Sınıflandırmada anjiyografide (MR/BT/DSA) aort veya ana dallarında daralma, oklüzyon veya anevrizma varlığı zorunlu kriter olarak belirlenmiştir. Ek kriterlerden (≥ 1): sistemik semptomlar, nabız asimetrisi, kan basıncı farkı, üfürüm, yüksek akut faz reaktanlarından bir ya da daha fazlasının bulunması tanı koydurucu olarak kabul edilmiştir.

2022 ACR/EULAR Takayasu Arteriti Sınıflandırma Kriterleri: 2022 yılında American College of Rheumatology (ACR) ve European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) tarafından geliştirilen yeni sınıflandırma kriterleri, Takayasu arteritinin daha erken tanınmasını ve sınıflandırılmasını kolaylaştırmayı amaçlamıştır. Yeni sistem, özellikle erken dönem Takayasu arteriti vakalarının tanımlanmasında önceki kriterlere göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlamaktadır.

Kriterlerin amacı giderek artan dev hücreli arterit (GCA) hastalarını tanımak TAK ile GCA arasındaki ayrımın daha net yapılması, yine benzer vaskülit tiplerinden ayırt etmektir(135). Bu nedenle, kriterler yalnızca büyük veya orta damar vaskülit tanısı konulduğunda ve tüm olası ‘vaskülit taklitçileri’ dışlandığında uygulanmalıdır. Ayırıcı tanıda, oküler iskeminin diğer vaskülitik nedenlerini; poliarteritis nodosa, Wegener granülomatozu ve Kawasaki hastalığını(136) düşünmek gereklidir.

Yeni oluşturulan bu sınıflandırma kriterleri oluşturulurken araştırmacı yanlılığını en aza indirmek için tanı referans standardı olarak hekim tanısı yerine uzmanlar arası konsensüs kullanılmıştır. Ayrıca 1990 ACR kriterleri tamamen TAK’lı 63 Kuzey Amerikalı hastadan elde edilen veriler kullanılarak oluşturulmuş ve ayrı bir veri setinde doğrulanmamışken, yeni kriterler TAK’lı 316 hastada geliştirilmiş ve uluslararası bir kohorttan ek 146 TAK hastasını içeren bağımsız bir veri setinde doğrulanmıştır. 1990 ACR kriterlerinden farklı olarak, 2022 ACR/EULAR kriterleri belirli parametrelerin göreceli önemini (örneğin, etkilenen arter bölgelerinin sayısı) dikkate alacak şekilde ağırlıklandırılmıştır.

Bu kriterlerin performansı, DCVAS (Diagnosis and Classification of Vasculitis Study) kapsamında test edilmiştir. DCVAS çalışması, 32 ülkeden 136 merkezde 6991 katılımcı ile yürütülmüş, prospektif, çok merkezli ve uluslararası bir gözlemsel çalışma olup vaskülit spektrumunun tamamını temsil etmektedir(137). DCVAS doğrulama veri setinde uygulandığında, 1990 ACR kriterlerinin duyarlılığı %84,3, özgüllüğü ise %99,2 olarak

saptanmıştır. Buna karşın, 2022 ACR/EULAR kriterleri %93,8 duyarlılık ve %99,2 özgüllük ile daha yüksek bir performans göstermiştir(138).

Bununla birlikte, 2022 kriterleri yalnızca yetişkin hastalardan toplanan veriler kullanılarak geliştirilmiştir, TAK'lı çocuklarda test edilmemiştir(139).

2022 ACR/EULAR Takayasu Arteriti Sınıflandırma Kriterleri:

Uygulama Koşulları:

- Orta veya büyük damar vaskülit tanısı konmuş hastalarda Takayasu arteriti tanısını desteklemek için kullanılır.
- Kriterleri kullanmadan önce vaskülit taklit eden alternatif tanılar dışlanmalıdır.

Mutlak Kriterler:

- Hastalığın başlangıç yaşının ≤ 60 olması
- Aort ve ana dallarında vaskülit kanıtı (anjiyografi, BT anjiyografi, MR anjiyografi veya PET/BT ile gösterilmiş en az bir damarda daralma, oklüzyon veya duvar kalınlaşması)

Bu giriş kriterleri sağlandıktan sonra aşağıdaki parametreler üzerinden puanlama yapılır. Toplam ≥ 5 **puan** alınması, Takayasu arteriti sınıflandırması için yeterlidir(138). (Tablo 2.8.)

Tablo 2.8. 2022 ACR/EULAR puanlama sistemine göre parametreler.

Ek Klinik Kriterler	Puan
Kadın cinsiyet	+1
Anjina veya iskemik kardiyak ağrı	+2
Kol veya bacak klaudikasyo (yürürken ağrı)	+2
Vasküler üfürüm (aort, karotis, subklavyen vb.)	+2
Üst ekstremitede nabız azalması veya kaybı	+2
Karotis arter anormalliği (hassasiyet/azalma)	+2
Kollar arası sistolik tansiyon farkı ≥ 20 mmHg	+1
Ek Görüntüleme Kriterleri	
Tutulan arter bölgesi sayısı: 1 bölge	+1
Tutulan arter bölgesi sayısı: 2 bölge	+2
Tutulan arter bölgesi sayısı: ≥ 3 bölge	+3
Çift taraflı arterlerin simetrik tutulumu	+1
Abdominal aorta + renal veya mezenterik tutulum	+3

Bu yeni kriterler görüntüleme tekniklerine dayalı olması nedeniyle erken tanıyı kolaylaştırır. Önceki kriterlerin aksine yalnızca anjiyografik bulgulara değil, semptomlara ve görüntülemede damar duvarındaki inflamasyon varlığına da vurgu yapar. Özellikle klinik olarak nonspesifik semptomlarla seyreden olgularda daha yüksek duyarlılık sunar.

Tedavi düzenlenmesi ve yanıtın değerlendirilebilmesi için hastalık aktivite tanımlaması yapılmalıdır. EULAR 2018 Büyük Damar Vaskülit Tedavi Önerileri kapsamında Takayasu arteriti ve diğer büyük damar vaskülitlerinde hastalık aktivitesi, relaps ve remisyon tanımları yapılmıştır(140). (Tablo 2.9.)

Tablo 2.9. EULAR 2018 takayasu arteriti tedavi önerileri’nde hastalık aktivite tanımlamaları.

Aktivite Durumu	EULAR Konsensus Tanımı
Aktif Hastalık	BDV için tipik semptom ve bulguların varlığı ve şu durumlardan en az biri: • Görüntüleme/biyopsi ile aktif hastalık • İskemik komplikasyonlar • Persistan CRP/ESR yüksekliği
Alevlenme (Flare)	Bu terim yerine relaps (nüks) kullanılması önerilir.
Relaps (Nüks)	Aktif hastalığın yeniden ortaya çıkması. Majör Relaps: İskemik bulgular (claudicatio, görme kaybı, stroke vb.) veya progresif damar dilatasyonu/stenoza. Minör Relaps: Majör kriter olmadan yalnızca klinik aktivite bulguları.
Refrakter Hastalık	Standart tedaviye rağmen remisyon sağlanamayan, devam eden aktif hastalık.
Remisyon	Tüm semptomların kaybolması, CRP/ESR normalleşmesi ve damar progresyonunun olmaması.
Kalıcı Remisyon	Remisyonun en az 6 ay sürmesi.
Glukokortikoidsiz Remisyon	Glukokortikoid tedavisinin kesilmesi veya hedef düşük doza ulaşılması (gerekirse immünsupresif tedaviyle sürdürülür).

2.8. TAKAYASU ARTERİTİNDE PROGNOZ

TAK genellikle relapsların remisyonları takip ettiği kronik bir hastalıktır. Hastalar klinik olarak aktif olmasalar da vasküler hasar devam edebilmektedir. Hastalığın seyri oldukça heterojen olup, hastadan hastaya büyük değişkenlik göstermektedir. Prognoz; hastalığın başlangıç yaşı, damar tutulum paterni, hastalık aktivitesi, tedaviye yanıt ve komplikasyonların varlığına göre farklılık gösterebilir (141).

Persistan inflamasyon ve relapslar, vasküler yeniden yapılanmayı bozar ve progresif darlıklara, anevrizmalara ve doku iskemisine neden olabilir. Damar tutulum paterni prognozda önemli bir parametredir. Özellikle pulmoner arter tutulumu, renal arter stenoza veya koroner arter tutulumu prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir(80). Görüntüleme bulguları özellikle MRG ve PET/BT ile izlenen yeni lezyon gelişimi, hastalık aktivitesinin devam ettiğini gösterebilir ve kötü prognozla ilişkilidir(71).

Aortik anevrizma, ciddi stenoz veya oklüzyon gelişimi, serebrovasküler olaylar (inme, TIA), koroner arter tutulumuna bağlı kardiyak olaylar, retinopati ve renovasküler hipertansiyon gibi majör komplikasyonların kötü prognozun habercisi olduğu bildirilmiştir (80). Bu majör komplikasyonlar nadir görülen mortaliteninde belirleyicisidir. Tedavi

edilmeyen veya yetersiz kontrol edilen olgularda mortalite oranı 10 yılda %10'a kadar çıkabilir(142).

Nadir bir hastalık olması sebebiyle tanı gecikmeleri sık görülür. Bu da kalıcı doku hasarı, iskemik komplikasyonlar ve morbidite riskini artırır.

Erken tanı ve uygun immünosupresif tedavi ile inflamasyonun kontrol altına alınması mümkündür, ancak hastalığın nüks etme eğilimi yüksektir. Yapılan kohort çalışmalarında hastaların yaklaşık %40–60'ında tedaviye rağmen relaps geliştiği bildirilmiştir (41, 45). Özellikle yüksek CRP/ESR ile seyreden, çoklu damar tutulumlu ve erken başlangıçlı olgular daha yüksek relaps riski taşır(41).

Japonya'daki bir çalışma >40 yaş olan hastalarda daha az relaps geliştiği ve remisyon için kullanılan başlangıç steroid dozlarının daha düşük olduğu saptanmıştır(143). Bir Fransız kohortunda ise hastaların %43 relaps, %38 vasküler komplikasyonlar, %4 retinopati, %5 ölüm tespit edilmiştir. Erkek cinsiyet, yüksek CRP düzeyleri, karotidini relaps ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma, TAK hastalarının yaklaşık yarısında 10 yıl veya daha kısa sürede relaps veya vasküler komplikasyon geliştiğini ortaya koymuştur(70).

Relaps gelişimini önlemek ve remisyon sağlamak amacıyla hastalığın sistemik kontrolünü sağlayacak tedavi önemlidir. Glukokortikoidler hastalığın temel tedavisidir; ancak tek başına kullanımda relaps oranları yüksektir. Hastalar genellikle uzun süreli immünosüpresif tedaviye ihtiyaç duyarlar(36). Metotreksat, azatiyoprin veya biyolojik ajanlarla (örneğin anti-TNF veya tocilizumab) kombine tedavi, daha uzun süreli remisyon ve damar progresyonunun önlenmesi açısından prognozu iyileştirir (70). Prednizon ve MTX ile tedavi edilen TAK'lı hastaların retrospektif analizinden elde edilen raporlar, hastaların % 75'inin yeni vasküler lezyonlar geliştirdiğini göstermiştir (144).

Genel olarak, uygun tedavi ile hastaların büyük kısmında uzun dönem yaşam beklentisi iyidir. Ancak relaps riski, vasküler komplikasyonlar ve tedaviye bağlı yan etkiler, düzenli izlem gerekliliğini ortaya koymaktadır. Vakaların yaklaşık %20'si tedaviye dirençlidir ve immünosüpresif tedaviye uyuma rağmen yalnızca yarısında remisyon sağlanabilmektedir(102).

Takayasu arteritinde prognoz, erken tanı, etkin immünsupresif tedavi, düzenli görüntüleme ile damar progresyonunun izlenmesi ve komplikasyonların yönetimi ile belirgin şekilde iyileşmiştir. Günümüzde multidisipliner takip ve biyolojik ajanların kullanımı sayesinde, hastaların büyük kısmı uzun dönem remisyon ve tatmin edici yaşam kalitesine ulaşabilmektedir.

2.9. TAKAYASU ARTERİTİNDE OKULER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Oftalmik tutulum, TA'nın önemli bir komplikasyonu olup, retinal perfüzyonun bozulmasına bağlı olarak görme azalması, görme alanı defektleri ve retinopati bulguları ile kendini gösterebilir. Retinal ve koroidal iskemi sonucu oluşan tutulum erken dönemde subklinik seyreder. Bu nedenle, TA hastalarında oftalmolojik görüntüleme yöntemleri, hem tanısal hem de izlem açısından büyük önem taşımaktadır(45, 48).

Çeşitli araştırmacılar hem erken tanı hem de hastalık aktivitesinin takibi açısından multimodal oküler görüntüleme yöntemlerinden faydalanmışlardır.

2.9.1. Fundus görüntüleme (renkli ve ultra-geniş alan) ve fundus floresein anjiyografi (FFA)

Fundus fotoğrafı, retinal vasküler yapının belgelenmesinde temel görüntüleme yöntemidir. TA'da görülebilecek retinopati bulguları arasında arteriovenöz anastomozlar, mikroanevrizmalar, venöz dilatasyon ve retina iskemisi yer alır. Bu bulgular, Uyama sınıflandırmasına göre Takayasu retinopatisi için evrelendirme yapılmasına olanak tanır(92).

Batliwala SY ve arkadaşları(14), hastalığın yeniden aktif hale gelmesinin teşhisinde ve göz komplikasyonlarının önlenmesinde yardımcı olan, rutin geniş alanlı görüntülemelerde teleanjiektazi ve korioretinal atrofi gibi periferik retinal değişiklikleri bildirdiler. Ultra-geniş alan görüntüleme, periferik nonperfüzyon alanlarının gösterilmesinde avantaj sağlar. TA hastalarında oküler tutulumu belirlemek, retinopati evrelendirmesi yapmak, hastalığın görme ve sistemik prognozu açısından bilgi sahibi olmak için ultra geniş alan fundus görüntülemesi önemlidir(145).

Takayasu arteritinde FFA, retinal-koroidal dolaşımın değerlendirilmesinde ve mikrovasküler değişikliklerin incelenmesinde önemli bir tanı aracıdır. Makroskopik damar tutulumu genellikle anjiyografi ya da MRA ile görüntülenebilse de retinal hipoperfüzyon, mikrovasküler sızıntı, iskemik alanlar ve neovaskülarizasyon gibi göz bulgularının (Tablo 2.10.) tespiti için FFA gereklidir. Özellikle retinal iskemi ve mikrodolaşım değişikliklerini gözlemek, patofizyolojiyi anlamak ve hastalığın evrelendirilmesinde kritik önem taşır.

Tablo 2.10. FFA bulguları.

Damar daralmaları ve dolum gecikmeleri	Özellikle retinal arteriyollerde, geç fazlarda dolum gecikmesi izlenebilir.
Kapiller nonperfüzyon alanları	Retina iske mi derecesi ve yaygınlığı hakkında bilgi verir. Bu alanlar genellikle perimaküler bölgede ya da optik diske komşu alanlarda izlenebilir.
Mikrovasküler sızıntı	Kapiller permeabilite artışı, aktif inflamasyonun göstergesi olabilir.
Neovaskülarizasyon	Retina iske miye yanıt olarak gelişen patolojik damar oluşumları FFA'da sızıntı şeklinde görülür.
Optik disk hiperfloresansı	Optik sinir başı ödemi veya inflamasyonu gösterebilir.
Maküler iske mi bulguları	Foveal avasküler alanın genişlemesi gibi işaretler, görme kaybı riskini belirlemede yardımcıdır.

FFA, Takayasu retinopatisinde (TR) retinal hemodinamik değişiklikleri ayrıntılı şekilde göstermektedir.

FFA'nın klinik ve tanısal önemi;

- **Kol-retina dolaşım zamanı (ART):** Kol-retina dolaşım süresi, floresein anjiyografi sırasında, boyar maddenin koldan venöz yoldan enjekte edilmesinden sonra, boyanın optik diskte görülmesi için geçen ortalama süredir. Gecikmiş kol-retina süresi, TR'ye en sık eşlik eden bulgu olup, neredeyse tüm olgularda gecikme saptanır(146). Normalde 8,5-11 saniye arasında değişen bu süre, Takayasu retinopatisinde ortalama ≈ 23 saniye olarak raporlanmıştır(13). Bu durum sistemik vasküler gecikmenin bir yansımasıdır(91).

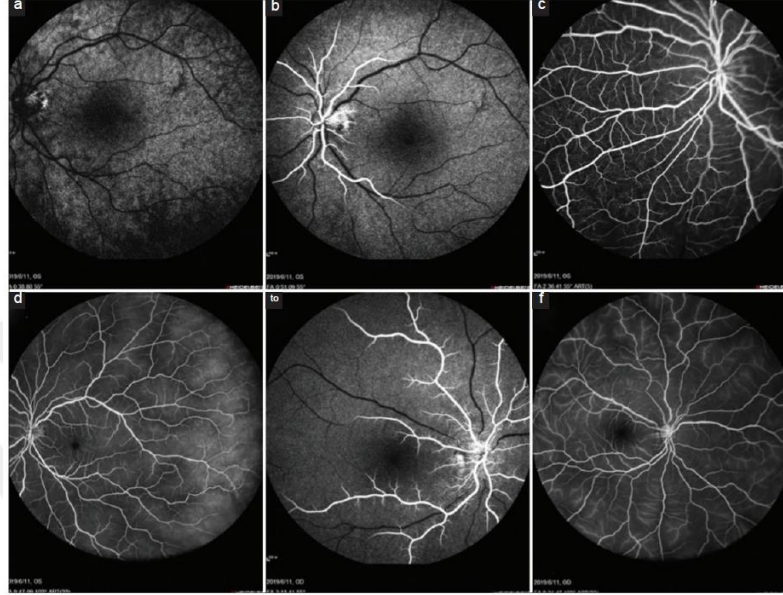
- **Arteriovenöz dolum süresi:** Orta-ileri TR evrelerinde (Grade 3-4), arteriovenöz geç dolum ve anastomozlar FFA ile belirgin şekilde tespit edilmektedir(147).

-**Mikrovasküler değişiklikler:** FFA, funduskopi ile gözden kaçabilecek mikrovasküler anomalileri yüksek duyarlılıkla ortaya koyar. Mikrotübüler dilatasyon, mikroanevrizmalar ve arteriovenöz şantları yüksek hassasiyetle ortaya koyar. Bu bulgular sıklıkla funduskopiyle gözden kaçabilir; FFA ile Grade 2-3'ün ayrımı keskinleşir.

-**Kapiller non perfüzyon alanları:** TR'nin erken evrelerinde subklinik iske mi saptanabilmekte, kapiller non-perfüzyon alanları ileri evrelerde ise periferik retinada geniş perfüzyon kaybı alanları izlenebilmektedir. Retinopati bulguları çoğunlukla periferik retinada yerleştiği için erken dönem Takayasu hastalarında makula anormallikleri nadirdir. Ancak erken dönemde olsa da Takayasu retinopatili hastaların çoğunda FAZ genişlemesi mevcuttur.

-**Neovaskülarizasyon ve optik disk bulguları:** Grade 3-4'lerde disk veya retina yüzeyinde yeni damar oluşumu görülebilir. FFA bu yapıları sızdıran gelgitli damar fenomeni ve anastomozlar ile net bir şekilde görmeye imkân sağlar(145). FFA ayrıca erken kistoid makula ödemi (CME) tanısına da yardımcı olmaktadır(128).

FFA ile yapılan 372 gözün araştırmaya alındığı kapsamlı bir çalışmada en sık görülen bulgunun MA kaçağı olduğu (%30), bunu kol-retina süresinde gecikmenin izlediği (%23) bildirilmiştir. Ortalama kol-retina süresi 30,1 saniye (aralık: 15–111 saniye) olarak ölçülmüş, arteriovenöz geçiş süresi ise ortalama 27 saniye (aralık: 5-60 saniye) olarak ölçülmüştür(8).



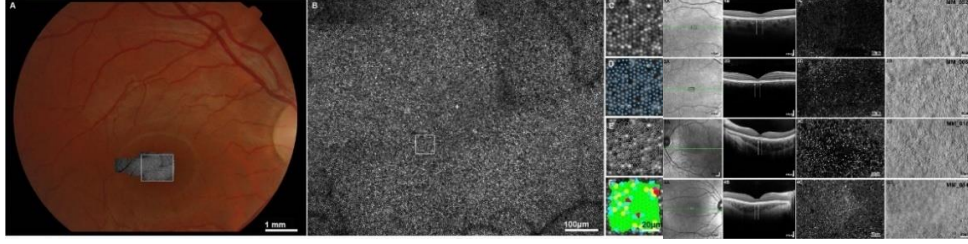
Şekil 2.3. Takayasu arteritli hastada FFA görüntülemesi. (a) Düzensiz koroidal dolum ve uzamış kol-retina dolaşım süresi, (b) Arterlerde floresan boyanın ön kenarı, (c) Orta-periferik retinada çoklu MA'lar, (d) Hafif genişlemiş retinal damarlarla geç fazda yaygın boya sızıntısı, (e) Gecikmiş arteriyel dolum, (f) Geç faz boya sızıntısı görülmektedir(13).

FFA, Takayasu hastalarında retina iskemisi, vasküler değişikliklerin erken dönemde saptanmasında, retinal-koroidal dolaşımın incelenmesinde altın standarttır. Retinopati evrelelendirmesi, prognoz tahmini ve tedavi yanıt takibi açısından önemli bir görüntüleme metodudur.

2.9.2. Adaptif optik (AO)

Adaptif optik (AO), ışığın göz dokuları boyunca ilerlerken karşılaştığı aberasyonları gerçek zamanlı olarak algılayıp düzelteren, böylece retina düzeyinde mikron boyutunda görüntü elde edilmesine olanak tanıyan ileri bir optik teknolojidir. Oftalmolojide, özellikle fotoreseptörler, retinal kapiller ağ ve sinir lifi tabakası gibi yapıları non-invaziv ve yüksek çözünürlükle görüntülemek için kullanılmaktadır. Bu yöntem, diyabetik retinopati, maküler dejenerasyon ve vaskülitler gibi hastalıklarda erken mikrovasküler ve hücrel değişikliklerin tespitinde geleneksel görüntüleme yöntemlerine göre üstünlük sağlamaktadır(148). Mahendradas P ve ark. (149), vaskülitte damar duvarını daha iyi

belirlemek için AO'yu kullandı ve AO görüntülemesinin, hem fundus fotoğrafında (FP) hem de FFA'da gözden kaçan arteriol kılıfını tespit edebileceğini bulmuştur.



Şekil 2.4. Adaptif optik taramalı lazer oftalmoskopi (AOSLO) görüntülemesi(150).

2.9.3. OCT ve EDI-OCT ile retinal ve koroidal değerlendirme

OCT (optik kohorens tomografi), retina ve optik sinirin mikrometre düzeyinde katman analizine olanak sağlayan non-invaziv bir yöntemdir. EDI-OCT (Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography), koroid tabakasının detaylı görüntülenmesine olanak veren gelişmiş bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle büyük damar vaskülitlerinde koroid yapının değerlendirilmesi, inflamasyon veya iskemi ile ilişkili yapısal değişikliklerin anlaşılmasında önemli bir araçtır.

Takayasu arteriti (TAK) gibi büyük damar vaskülitlerinde, koroid, özellikle arka siliyer arterlerden beslenmesi nedeniyle iskemi ve perfüzyon bozukluklarından etkilenir. Bu yüzden EDI-OCT ile koroid değerlendirmesi hem hastalık aktivitesi hem de retinal perfüzyon hakkında dolaylı bilgi sağlar.

Takayasu arteriti dahil olmak üzere primer vaskülit olgularında yapılan bir prospektif çalışmada, TAK hastalarında alt grup değerlendirmeleri arasında koroid kalınlığı (CT) ve koroid vaskülerite indeksi (CVI) gibi parametrelerde anlamlı farklılıklar göstermiştir. Özellikle nazal ve temporal koroid kalınlığının kontrol grubuna göre daha düşük, FAZ (foveal avasküler zon) alanı ve çevresinin ise daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir(151). Ayrıca CVI parametresinin kontrollere göre düşüklüğü, koroid vasküler yapıda dolaylı bir bozulmanın göstergesi olarak düşünülmüştür.

2.9.4. OCT-angiografi (OCT-A)

OCT-A, retinal ve koroidal mikrovasküler yapıları kontrastsız olarak görüntüleyebilen yeni nesil bir teknolojidir. Non-invaziv olarak damar ağının görüntülenmesini sağlar. TA hastalarında özellikle foveal avasküler zon genişliği, kapiller nonperfüze alanlar ve mikrovasküler dansite azalmaları gösterilebilir. Bu sayede maküler iskemi daha ayrıntılı olarak değerlendirilebilir(109). Çalışmalarda, foveal avasküler zon

(FAZ) genişlemesi, yüzeyel kapiller pleksusta mikrovasküler kayıplar gösterilmiştir(152). OCT-A, disk etrafındaki retinal neovaskülarizasyonun ve AV anastomozlarının belgelenmesine ve takibine yardımcı olur(153).

İskemide altın standart görüntüleme yöntemi olan FFA'nın yanında, makula iskemisinin değerlendirilmesinde OCTA önemli bir yardımcıdır. Chotard ve ark. çalışmalarında, TR Grade 3–4 gözlerde OCTA görüntülerinde FAZ genişlemesi, peripapiller ve maküler non-perfüzyon alanları saptamıştır(109). Ayrıca, şiddetli TR'li (evre 3 ve 4) gözlerde ortalama FAZ çapının, daha hafif TR'li (evre 1 ve 2) gözlere kıyasla daha büyük olduğunu belirtmişlerdir. TR'li gözlerin %57'sinde süperfisyal kapiller pleksusta foveal avasküler zonun genişlediği görülmüştür. Çalışmaya göre süperfisyal kapiller plexus (SCP) içinde ortalama FAZ alanı kontrol grubundaki 0.27 mm²'ye karşılık TAK hastalarında ortalama 0.34 mm² olarak artış göstermiştir, bu da maküler iskeminin göstergesi olarak yorumlanmıştır(109).

Takayasu arteriti, büyük damarları tutan kronik inflamatuvar bir tablo olup, oftalmik, retinal ve koroidal mikrosirkülasyonu etkileyebilir. Retina ve optik diskte perfüzyon bozuklukları; arteriyel daralma, kapiller nonperfüzyon, mikroanevrizma, ve neovaskülarizasyon gibi bulgularla kendini gösterebilir. OCT-A, bu bulguları tespit ederek hem tanıyı destekleyici hem de takipte izleme için önemli bilgiler sağlar.

Takayasu arteritli hastalarda OCT-A ile sıkça rapor edilen bulgular:

- Foveal avasküler zon (FAZ) genişlemesi, özellikle yüzeyel kapiller pleksus (SCP) seviyesinde görülür (154).
- Perifoveal kapiller yapıda anastomotik bozukluklar, yaklaşık %36 olguda SCP'de mikroanevrizma saptanmıştır (109).
- Maküler vasküler yoğunlukta azalma, retina damar yoğunluğunun TA aktivitesiyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (11).

Posterior segment manifestasyonlarını değerlendiren derlemede, OCT-A'nın hem anastomozların hem de kılcal damar yoğunluğunun belgelendiği ve bunların TR evresi ile korelasyon kurulduğu vurgulanmıştır(8).

2.9.5. RNFL ölçümleri

RNFL (Retinal Sinir Lifi Tabakası) analizi, OCT kullanılarak yapılan ve optik sinir başı ile ilişkili sinir lifi kalınlığını değerlendiren bir yöntemdir. Takayasu arteritinde, özellikle optik sinir iskemisi, kronik hipoperfüzyon ve sekonder atrofi gibi durumların dolaylı göstergesi olarak önem taşır. Optik sinir perfüzyonunu değerlendiren

parametrelerden RNFL kalınlığı kronik iskemide incelme gösterebilir. Takayasu retinopatisinde optik disk perfüzyon bozukluğu FA ve doppler ile de tanımlanmıştır(91). Optik disk çevresi retina sinir lifi kalınlığını ölçerek, iskemik optik nöropati veya kronik optik sinir hipoperfüzyonunun değerlendirilmesine katkı sağlar. Takayasu hastalarında sınırlı olgu serilerinde RNFL incelmesi, optik disk solukluğu veya AION geçiren hastalarda rapor edilmiştir(91).

2.9.6. İndosiyanin yeşili anjiyografisi (ICGA)

ICGA'daki bulgular arasında tüm fundusta koriokapillaris parlaklığının azalması, koroidal dolaşımın gecikmesi, koriokapillaris tıkanıklığı nedeniyle düzensiz koroidal dolum ve daralmış koroidal venler yer alır(111, 155). ICGA'nın FFA'da gözden kaçan küçük koroidal vasküler anormallikleri tespit etme de faydalanabilmektedir(105).

2.9.7. Görme alanı

Peripapiller iskemiye veya optik sinir tutuluma bağlı görme alanı defektleri görülebilir. Periferik veya merkezi skotomlar, genellikle iskemik süreçlerin göstergesi olup, takipte görme alanı analizleri önemli bir yer tutar. Görme alanındaki daralma, TA'lı bir hastanın ortaya çıkma semptomu olabilir(156). Görme alanı eksiklikleri(157, 158), iskemik optik nöropati, vasküler oklüzyon, oküler iskemi veya serebrovasküler olaylar gibi Takayasu hastalığının neden olabileceği iskemik durumların yansıması olabilir(12). Görme alanı hasarı değişken olabilir ve bunlara alan daralması, global depresyona karşı duyarlılıkta hafif azalma, hafif parasantral skotom, sekosantral skotom, genişlemiş kör nokta, inferonazal basamaklanma, süperonazal alan skotomu, üst arkuat defekt, altitüdünel defekt ve homonim hemianopsi dahil olabilir(107, 149, 153, 156, 159).

2.9.8. Elektrofizyoloji

TA'de Elektroretinografi (ERG) bulguları, retina iskemisine bağlı DR'de belirtilen bulgulara benzer veya normal olabilir(111). Çoğu durumda, tam alan ERG, b dalgasının genliğinde normal veya azalma ile salınımlı potansiyellerin (OP) kaybını gösterir (160, 161). Hayasaka S ve ark., baş ve gövde pozisyonundaki değişikliklerden sonra a ve b dalgalarının genliğinde, duruş değişikliklerinin neden olduğu retinokoroidal dolaşımın geri dönüşümlü bozulmasını yansıtan bir azalma olduğunu belirtmiştir(162). Kiyosawa M ve ark., TA'lı gözlerin %29'unda OP'de azalma olduğunu belirtmiştir (161). Bunlar, iç retinal fonksiyonun bozulmasını yansıtan spesifik olmayan değişikliklerdir. Kinoshita N ve ark., bypass greft ameliyatından 3 ay sonra daha önce tespit edilemeyen OP'nin tespit edildiğini ve ERG'nin

iyileşmesinin gerçekleştiğini göstermiştir. Perfüzyonun tekrar sağlanmasından sonra retinal dolaşımın iyileşmesi işlemiden öncesine kıyasla retinal fonksiyon kademeli iyileşme gösterdiği izlenmiştir(160).

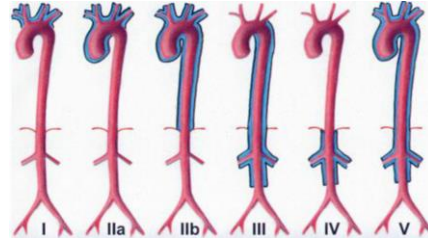
2.10. TAKAYASU ARTERİTİNDE SİSTEMİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Hastalıkta meydana gelen inflamatuvar süreçler damar duvarlarında kalınlaşma, stenoz, oklüzyon ya da anevrizma oluşumuna neden olur. Tanı ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde, sistemik görüntüleme yöntemleri vazgeçilmez bir rol oynamaktadır. Özellikle erken evrede klinik bulguların özgülüğü düşük olduğundan, görüntüleme teknikleri hem tanı hem de izlem açısından temel araçlardır(163). Hastalığın sınıflandırma kriterleri klinik ve görüntüleme özelliklerine dayalı olarak geliştirilmiştir(29). 2022 ACR/EULAR tanı kriterlerinde görüntüleme yöntemleriyle vaskülit kanıtının gösterilmesi zorunlu giriş kriteri olarak belirlenmiştir. Şüphelenilen olgularda üst ekstremitelerde nabız yokluğu/azalması, kollarda sistolik kan basıncında farklılık gibi sistemik bulgular (89, 115, 136), vasküler üfürüm(164) ve karotis doppler ve aortogramda stenozlu/tıkalı damarların radyografik bulguları(164, 165) hastalığın teşhisinde yardımcı olmaktadır. Kılavuzlar, TAK şüphesi olan hastaların büyük damar görüntülemesi için yönlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir. Ultrasonografi, MRG, BT ve 18F-florodeoksiglukoz PET gibi görüntüleme modalitelerinin kullanımı TAK'ın tanı ve tedavisinde mutlak gereklilik haline gelmiştir (71, 166).

2.10.1. Konvansiyonel anjiyografi (DSA)

TAK tanısında geçmiş yıllarda oldukça sık kullanılan Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA), uzun yıllar boyunca TA'nın tanısında altın standart olmuştur ancak artık günümüzde TAK tanısında altın standart görüntüleme olarak düşünülmemektedir. Damar lümeninin daralma derecesi, oklüzyon veya anevrizma varlığı bu yöntemle detaylı olarak gösterilebilir. Ancak, damar duvarındaki inflamasyon hakkında bilgi vermemesi ve invaziv olması nedeniyle günümüzde tanı amaçlı ilk tercih olmaktan çıkmıştır(104).

Takayasu arteritinde konvansiyonel anjiyografi (DSA) ile belirlenen tutulum bölgelerine göre yapılan sınıflandırma (Tablo 2.11.), ilk olarak 1996 yılında Hata ve ark. tarafından yapılmıştır(37) bu sınıflama sisteminin geliştirilmesinde Numano da önemli katkılarda bulunmuştur. Bu yüzden literatürde bazen “Hata sınıflaması”, bazen “Numano sınıflaması”, bazen de “Hata-Numano sınıflaması” olarak geçmektedir.



Şekil 2.5. Hata Sınıflandırması şematik gösterimi. Tip 1, aort arkının dalları; Tip 2a, çıkan aort ve/veya dalları; Tip 2b, inen torasik aort, çıkan aort ve/veya dalları; Tip 3, inen torasik aort, abdominal aort ve/veya renal arterler; Tip 4, abdominal aort ve/veya renal arterler; Tip 5, Tip 2b ve 4'ün beraber görüldüğü tiptir.

Bu sınıflama, arteriyel tutulum bölgelerine göre Takayasu arteritini beş tipe ayırır;

Tablo 2.11. Hata sınıflandırması (1996).

Tip	Tutulum Bölgesi	Açıklama
Tip I	Aort arkı ve dalları	Sıklıkla brakiosefalik arter, karotis ve subklavian arterler tutulur.
Tip IIa	Aort arkı ve dalları + inen torasik aort	Tip I'e ek olarak inen torasik aort tutulumu görülür.
Tip IIb	Tip IIa + abdominal aort ve/veya renal arterler	Yayılım abdominal aorta ve renal arterlere kadar uzanır.
Tip III	İnfradiafragmatik aorta (torasik inen aort+ abdominal aort) ve/veya renal arterler	Aort arkı dışlanmıştır; daha alt segmentlerde tutulum vardır.
Tip IV	Abdominal aort ve/veya renal arterler	Yalnızca abdominal segmentler ve renal arterler tutulur.
Tip V	Yaygın tutulum: Aort arkı, torasik ve abdominal aort + dalları	En yaygın tiptir. Tüm aort segmentleri ve dalları etkilenmiştir.

Bu sınıflandırma, anjiyografik bulgulara dayalıdır ve hastalığın vasküler dağılımını anlamada, tedavi ve prognozun planlanmasında klinik rehberlik sağlar (21, 66).

2.10.2. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BT anjiyografi)

BT anjiyografi, vasküler yapının hızlı ve ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. TA hastalarında özellikle aort ve dallarında duvar kalınlaşması, lümen daralması, kalsifikasyon ve anevrizmatik değişiklikler kolaylıkla gösterilebilir. Ayrıca 3D rekonstrüksiyonlarla cerrahi planlamaya katkı sunar(167).

BT ve MRI anjiyografik görüntülemeler, hastalığın yönetim planını belirleyen aort dalının tutulum yerini ve tutulum şiddetinin saptanmasını sağlar. Yüksek radyasyon ve kontrast madde kullanımı BTA'nın rutin takipte kullanımını sınırlamaktadır.

2.10.3. Manyetik rezonans anjiyografi (MRA)

MRA, invaziv olmayan bir yöntem olarak damar lümeni ve damar duvarı hakkında bilgi sağlar. Gadolinyum kontrastlı MR anjiyografi, inflamasyonun erken evrelerinde damar

duvarında kontrast tutulumu ve kalınlaşma göstererek TA'nın aktif fazının saptanmasına olanak tanır. Bu özelliğiyle hastalık aktivitesinin izleminde önemli bir yer tutar(168).

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) ve seçilmiş olgularda florodeoksiglukoz (FDG)-PET/BT, TAK tanısında pek çok klinisyen tarafından kullanılan görüntüleme yöntemleridir. TAK izleminde ise günümüzde en sık tercih edilen görüntüleme yöntemi MRA'dır. DSA ile kıyaslandığında üç boyutlu MRA ile damar duvar kalınlığı, kontrastlı MRA ile de yumuşak doku ayrımı daha etkili bir şekilde yapılabilir. Radyasyon maruziyetinin olmayışı tekrar eden takiplerde kullanılabilmesi genç hastalarda uzun dönem takipte MRA'ya avantaj sağlamaktadır(169). Ancak, pahalı olması ve değerlendirilmesinde tecrübe gerektirmesi kullanılmasını kısıtlamaktadır. Damar duvar enflamasyonu ve lümenin birlikte değerlendirilebildiği MR anjiyografi TAK tanı ve izleminde ilk görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir.

2.10.4. Ultrasonografi (USG) / renkli doppler

Karotis, subklavian ve vertebral arterlerin değerlendirilmesinde kullanılan invaziv olmayan, tekrarlanabilir bir yöntemdir. Ancak derin damar segmentlerinin değerlendirilmesinde sınırlıdır(170).

Ultrasonda görülen 'makaroni işareti', karotis ve subklavyen arter gibi yüzeyel damarların duvarında görülen, arteriyel duvarın düzgün, homojen, konsantrik ve hipoeoik duvar kalınlaşmasını temsil eder ve TA erken tanısı için neredeyse patognomoniktir(171). Konsantrik ve simetrik kalınlaşma, aterosklerozdan ayırıcı bir özelliktir. Ateroskleroz genelde eksantrik ve düzensizdir. Erken evrede arter duvarında görülen bu işaret ultrason görüntüsünde damar duvarı, içi koyu (hipoeoik) ve dışı parlak (hiperekoik) bir halka şeklinde görünür. Aktif inflamasyonun göstergesidir ve tedaviyle düzelebilir; kronik dönemde fibrotik duvar kalınlığı kalabilir.

2.10.5. 18F-FDG pozitron emisyon tomografi (FDG-PET)

Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) taraması, yapısal anormallik gelişmeden önce vasküler inflamatuvar lezyonları tespit edebilen yeni bir tanı aracıdır(81). Böbrek yetmezliğinde güvenli olduğu ve BT taramalarının eş zamanlı kullanımıyla yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (81). Bu nedenle, hastalarda vaskülitik lezyonları aramak, tüm vasküler ağacı taramak üzere FDG-PET çekilmesi düşünülmelidir. PET/BT ya da PET/MR şeklinde kombine kullanılır.

PET-CT, damar duvarındaki metabolik aktivitenin gösterilmesi sayesinde inflamasyonun erken saptanmasında oldukça etkilidir. İnflamasyon olan damar bölgelerinde glukoz metabolizması artar ve FDG tutulumu olur. Klinik olarak sessiz olabilen aktif fazların ortaya konmasında ve tedavi yanıtının izlenmesinde önemli katkı sağlar. Özellikle CRP ve ESR gibi inflamatuvar belirteçlerin normal olduğu durumlarda bile damar duvarında yüksek FDG tutulumu izlenebilir(172). PET'in metabolik duyarlılığı ile MRA'nın radyasyonsuz yüksek anatomik çözünürlüğünü birleştirmesi, hastalık aktivitesi ve yapısal değişikliklerin eş zamanlı takibine olanak tanır. PET/BT' ye kıyasla radyasyon dozunun düşük olması ve yumuşak doku kontrastının yüksekliği, uzun dönem izlemde PET/MRA'yı avantajlı kılmaktadır(173).

2.11. OFTALMİK TEDAVİ

Takayasu arteriti (TAK) hastalarında oküler bulgular, genellikle retinal ve koroidal iskemi ile ilişkilidir. Meydana gelen bulguların yönetimi, temel sistemik tedavilerle birlikte destekleyici ve göz odaklı yaklaşımları içerir. Oftalmik komplikasyonların temel nedeni damar inflamasyonu ve darlığı olduğundan, tedavinin ana bileşeni glukokortikoidler ve immünsupresif ajanlardır. Biyolojik ajanlar (anti-TNF, tocilizumab) özellikle dirençli vakalarda retinopati progresyonunu yavaşlatabilir.

Oftalmolojik tedavi, iskemi ve neden olacağı komplikasyonları önlemek için yapılan panretinal fotokoagülasyon (PRP) ve/veya anti-vasküler endotelial büyüme faktörü tedavisini (anti-VEGF) içerir. Retinal neovaskülarizasyon veya proliferatif retinopati varlığında panretinal fotokoagülasyon (PRP), gerekirse anti-VEGF enjeksiyonları (ranibizumab, bevacizumab) eklenir. Maküler ödem gelişmişse, intravitreal steroid (deksametazon implant, triamsinolon asetonid) veya anti-VEGF tedavisi düşünülebilir.

Retinal arter tıkanıklıkları, peripapiller veya maküler iskemiler TA'da ciddi görme kaybına neden olabilir. Arter tıkanıklığı gelişen olgularda intravitreal anti-VEGF tedavilerinin (örneğin bevacizumab, aflibercept) yeri sınırlı olmakla birlikte, koroidal neovaskülarizasyon gelişen vakalarda tercih edilebilir. Ancak TA'da neovaskülarizasyon sıklıkla iskemik periferel retina kaynaklı olduğundan, bazı olgularda panretinal lazer fotokoagülasyon (PRP) gerekebilir. İskemik retinaya uygulanan PRP, neovaskülarizasyonun önlenmesine ve azaltılmasına yardımcı olur(115).

TA'da göz içi basınç değişimleri de görülebilir. Bu hastalarda nadiren oküler hipertansiyon veya glokom gelişebilir. Bu durumda topikal anti-glokomatöz ajanlar (ör. beta blokerler, prostaglandin analogları, karbonik anhidraz inhibitörleri) kullanılabilir.

Takayasu arteritine bağılı ileri retinopati olgularında neovasküler glokom gelişimi görülebilir. Bu hastaların tedavisinde medikal anti-glokomatöz tedavi ilk basamaktır. İlerlemiş vakalarda cerrahi girişimler (trabekülektomi, tüp implantları) düşünülebilir (100). NVG'li gözlerde revaskülarizasyon prosedürü planlanıyorsa reperfüzyona bağılı GİB artışını önlemek için işlemten önce PRP yapılması önerilmiştir (174).

Oftalmik arter veya internal karotis darlığına bağılı ciddi iskemide, cerrahi bypass veya endovasküler stentleme sistemik ve oftalmik perfüzyonu artırabilir. Bu girişimler genellikle aktif inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra uygulanmalıdır. Takayasu arteritinde oftalmik tedavi yaklaşımı, temel olarak inflamasyonun kontrolü (immünsupresyon) üzerine kuruludur. Kortikosteroidler özellikle ileri gözlerde cerrahi ve lokal tedavilerle birleştirildiğinde retinal iskemiyi iyileştirmede etkili görünmektedir(164). Retinal iskemi, neovaskülarizasyon ve sekonder glokom gibi komplikasyonlarda ise göz içi tedaviler (PRP, anti-VEGF, glokom cerrahisi) ve gerekirse revaskülarizasyon girişimleri ek olarak uygulanır.

Yapılan bir çalışma, OCT-A da koriyokapillaris seviyesinde segmental peripapiller akım eksikliği alanları ve optik sinir başının yaygın neovaskülarizasyonu saptanan bir Takayasu arteriti olgusunda PRP ve bilateral karotis endarterektomi kombine tedavisi sonrasında mevcut fundus bulgularının gerilediğini bildirilmişlerdir(175).



Şekil 2.6. Takayasu arteritine bağılı KMÖ gelişmiş bir hastada uygulanan deksametazon implantının fundus görüntüsü.

2.12. TAKAYASU ARTERİTİ SİSTEMİK TEDAVİSİ

2.12.1. Takayasu arteriti medikal tedavisi

Tedavi yöntemi ile ilgili tam bir fikir birliği yoktur. Ancak sistemik tedavinin temel amacı inflamasyonu baskılamak, vasküler daralma ve oklüzyonları önlemek ve komplikasyonları sınırlamaktır. Güncel yaklaşımlar, EULAR 2018 ve ACR 2022 kılavuzları temel alınarak düzenlenmektedir.

Sistemik açıdan tedavi stratejileri medikal tedavi; steroidler, immünsüpresif ajanlar, kan sulandırıcılar, antikoagülanlar, antiplateletler, antihipertansifler ve lipid düşürücü ilaçlar ve revaskülarizasyon prosedürlerini; bypass cerrahisi, endovasküler stentleme, endarterektomi ve anjiyoplastiyi içermektedir (95, 102, 175).

TA'da en temel tedavi yaklaşımı, altta yatan vaskülitin kontrol altına alınmasıdır. Bu nedenle sistemik veya oftalmik bulgular ortaya çıktığında ilk adım sistemik kortikosteroid tedavisidir. Genellikle prednizon 0.5–1 mg/kg/gün dozunda başlanır, klinik ve laboratuvar yanıt alındıkça kademeli olarak doz azaltılır. Akut fazda yüksek doz intravenöz metilprednizolon (pulse steroid) uygulanabilir. Şiddetli ataklarda pulse steroid tedavisi (ör. 500–1000 mg/gün IV metilprednizolon, 3 gün süreyle) uygulanabilir(176).

Steroidlere yanıtsızlık veya nüks durumunda ise immünsüpresif ajanlar (ör. metotreksat, azatiyoprin, mikofenolat mofetil) ya da biyolojik ajanlar (özellikle anti-TNF tedavileri: infliksimab, adalimumab) kullanılmaktadır.

Hastalığın primer tedavisinde hastalığın remisyonunu sağlamak için sistemik steroidlerin, bir immünomodülatör olarak metotreksatın ve vasküler darlıklarda koruyucu olması açısından aspirinin kullanılması önerilmektedir (102).

Steroidler ve immunsupresanlar; TA'nin patogenezinde damar duvarı bileşenlerine karşı T hücresi aracılı otoimmün reaksiyon olduğu kabul edildiğinden, steroidler ve immünosupresanlar tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır (54).

TAK tedavisinde birinci basamak tedavi olan glukokortikoidler (GC'ler) uzun vadede kullanıldığında sıklıkla yan etkilerle ilişkilendirilir bu yüzden glukokortikoid kullanım süresinin ve dozunun azaltılması tedavinin önemli bir parçasıdır. Çoğu hasta GC azaltılması sırasında sıklıkla nükseder (177). Glukokortikoidler, sistemik semptomları düzelttikleri için TAK'ta tedavinin temelini oluşturmuş ve bazı çalışmalarda daralmış damarlardan kan akışını iyileştirdikleri bulunmuştur (178, 179). Bununla birlikte, glukokortikoidlerle tedaviye rağmen, tüm hastalar remisyona ulaşamaz ve hastaların sadece% 28-50'sinde sürekli remisyonlar görülür (36, 41).

Kullanılan imunsupresanlar sıklıkla metotreksat (10–25 mg/hafta), azatiyoprin (2 mg/kg/gün), siklofosfamid, mikofenolat mofetil (1–2 g/gün) (MMF), leflunomid olarak veya bunları kombinasyon halinde metotreksat + siklofosfamid ve metotreksat + MMF ve siklofosfamid + azatioprin kullanılabilir (8). Bu kombinasyonlar, büyük damar vaskülitinin yönetimi için 2018 EULAR önerileriyle tutarlıdır (140). Bu ajanlar hastalığın uzun dönem kontrolünü sağlamakta etkilidir.

Rutin olarak birincil tedaviye eklenen ajanlar arasında metotreksat ve siklofosamid bulunur. Metotreksat, ucuz ve nispeten güvenli olması nedeniyle birçok hekim tarafından ilk IS (immünesupresif) tercihidir (142), ancak metotreksatın oküler iskemi üzerindeki etkinliği daha az olabilir. Bu nedenle, görsel semptomlar ilerlemeye devam ettiğinde siklofosamid gibi alternatif bir IS düşünülebilir (45, 124). Noel ve arkadaşları, akut retinal iskemisi olan TA hastalarında fonksiyonel sekelleri sınırlamak için IS'nin derhal eklenmesi gerektiğini önerdiler (180).

TA teşhis edilip uygun şekilde tedavi edildikten sonra sağ kalım oranı yüksektir (181). Ancak uzun süreli steroid tedavisi, osteoporoz ve mortalite artışı gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle, son yıllarda biyolojik ajanların kullanımıyla birlikte, steroidsiz tedavi stratejilerinin gelecekte daha yaygın hale gelebileceği öngörülmektedir (182).

Biyolojik ajanlar; Son yıllarda biyolojik ajanlar, özellikle anti-TNF- α ajanları (infliximab, adalimumab, sertolizumab) ve tosilizumab gibi interlökin-6 reseptör antagonistleri, steroid ve immünesupresif tedavilere yanıtızsız hastalarda etkinlik göstermiştir (182). TNF- α , başta doğal öldürücü hücreler, T lenfositler ve makrofajlar olmak üzere çeşitli bağışıklık hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokindir (183). Bu molekül, Alzheimer hastalığı ve çeşitli kanser türleri de dahil olmak üzere çok sayıda hastalıkta rol oynamaktadır (184). Takayasu arteriti (TA) patogeneğinde ise TNF- α 'nın, hastalığa özgü olan granümatöz inflamasyonun gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir düzenleyici olduğu gösterilmiştir. Granülom oluşumunda tümör nekroz faktörü (TNF) önemli bir düzenleyicidir (185).

Aktif TA hastalarında, bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu nedeniyle plazma TNF- α düzeylerinde belirgin bir artış saptanmıştır (69, 186). Bu durum TNF- α 'yı potansiyel bir terapötik hedef haline getirmiştir. Nitekim, yapılan birçok çalışma TNF antagonistlerinin TA tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (187, 188). Özellikle konvansiyonel tedavilere dirençli olgularda, TNF- α antagonistleri önemli bir tedavi alternatifi olarak öne çıkmaktadır. Günümüzde infliximab ve adalimumab başta olmak üzere TNF antagonistleri, TAK tedavisinde en sık araştırılan biyolojik ajanlar arasında yer almaktadır (189-192). Bu kapsamda leflunomid, tocilizumab ve ustekinumab gibi ajanlar da refrakter TA hastalarında umut verici seçenekler arasında değerlendirilmektedir (168, 193, 194).

Tocilizumab, interlökin-6 (IL-6) reseptörünü hedefleyen rekombinant insanlaştırılmış monoklonal antikordur (mAb) ve IL-6 sinyal yolunu bloke ederek inflamatuvar süreçleri baskılar. Anti-IL-6R özellikteki bu ajan, ilk kez Nishimoto ve ark.

tarafından bir TAK hastasında kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir(195). Takip eden çalışmalar, özellikle TNF inhibitörlerine dirençli olgularda dahil olmak üzere (196-198), tocilizumab ile tedavi edilen hastaların %80'inden fazlasında klinik ve laboratuvar yanıt elde edildiğini göstermiştir(177). En dikkat çekici kanıt, TAKT çalışması (Takayasu arteritis Treated with Tocilizumab Trial) ile sağlanmıştır. Bu faz 3, randomize, plasebo kontrollü çalışmada tocilizumab tedavisi alan hastalarda relaps süresinde anlamlı uzama, steroid kullanımında azalma ve klinik parametrelerde iyileşme bildirilmiştir (199). Yakın tarihli bir başka faz 3 çalışmasında, tocilizumab, herhangi bir ek güvenlik sorunu olmaksızın refrakter TA'lı hastalar arasında olumlu etkinlik sergilediği raporlanmıştır(200). Ayrıca tocilizumabın çocukluk çağı başlangıçlı TAK için de umut verici bir seçenek olduğu rapor edilmiştir (201).

TAK'lı hastalarda T yardımcı hücre alt gruplarından Th1 ve Th17'ye bağlı sitokin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Glukokortikoid tedavisi, genellikle Th1 hücrelerinin ürettiği sitokinlerin seviyesini azaltırken, Th17 hücrelerine ait sitokinlerde bu etki sınırlı kalmaktadır (73). IL-6, Th 17 hücrelerinin üretimini ve TGF- β ile IL-1 β 'nin Th17'ye yönlendirici etkisini destekler. Bu şekilde; IL-6'nın inhibisyonu GC'lerden farklı bir immünomodülatuar etki göstererek TAK tedavisi için kullanılmaktadır(202).

Diğer farmakolojik yaklaşımlar; Statinler ve aspirin gibi diğer ilaçlar da çeşitli derecelerde etkililik göstermiştir(203). Özellikle relapsların önlenmesi ve iskemik komplikasyonların azaltılması açısından bu ilaçlar araştırılmıştır.

Yakın zamandaki bir Kore çalışmasında statinlerin relaps gelişimini azaltabileceği gösterilmiştir(204). Brezilya'dan bildirilen bir başka çalışmada günde 100-200 mg aspirin ile TAK hastalarında iskemik komplikasyonlarda azalma görülmüştür(205). Antiplatelet ajanların TA'da iskemik olayları ve restenoz riskini azalttığı kanıtlanmıştır (65, 205). Ancak EULAR 2018 BDV Tedavi Önerileri'nde aspirinin serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı gibi başka iskemik sebeplerde gerekmedikçe BDV tedavisinde rutin kullanımı önerilmemektedir(140).

2.12.2. Cerrahi ve girişimsel yöntemler (revaskülarizasyon yöntemleri)

Göz bulgularına yol açan brakisefalik arter darlıkları özellikle internal karotid arter stenozları, ciddi görme kayıplarına yol açabilir. Bu olgularda revaskülarizasyon cerrahisi (karotid endarterektomi, stentleme, bypass cerrahisi) düşünülmelidir. Bu işlemler, sistemik hastalık aktivitesi kontrol altındayken planlanmalıdır, çünkü inflamasyon devam ederken yapılan revaskülarizasyon işlemlerinde re-stenoz ve teknik başarısızlık riski fazladır (145).

Dilatasyon/anevrizma ilerlemesi ve darlık/tıkanıklık gelişen hastalarda sistemik tedaviye ek tedavi düşünülmelidir, çünkü bu tip vasküler hasar geri dönüşümsüzdür ve anevrizmanın ilerlemesi cerrahi gerektirecektir. Yeni gelişen damar duvarı kalınlaşması, genellikle refrakter TAK göstergesi olarak kabul edilir ve bu hastalarda glukokortikoid dozunun artırılması, ek immünoşüpresif ajanların eklenmesi veya TNF- α inhibitörlerine geçiş düşünülmelidir(87). Konvansiyonel tedaviler, progresif vasküler hasarlarını tam önleyememekte ve TA'nın stabil remisyonunu sağlayamaz.

İlaça dirençli ilerleyici oküler iskemisi olan kontrolsüz TA için cerrahi müdahale düşünülmelidir(206). Klinik olarak uygun görülen hastalarda, bypass greftleme teknikleri veya stent yerleştirilen revaskülarizasyon prosedürleri kullanılabilir. Vasküler komplikasyonları olan hastaların yaklaşık %20'si cerrahi müdahalelere ihtiyaç duymaktadır (207). Önerilen cerrahi yaklaşımlar:

- **Açık cerrahi:** Bypass greftleme, endarterektomi
- **Endovasküler yöntemler:** Stentli/stentsiz perkütan transluminal anjiyoplasti önerilen prosedürler arasında yer alır (208).

Komplikasyonları tersine çevirmek için Takayasu retinopatisi hastalarında ilk aşamada endovasküler stent veya balon anjioplasti ile vasküler revaskülarizasyon düşünülebilir ancak bu tür yaklaşımların restenoz oranları değişkendir (194). Bypass greftleme uzun vadeli açıklık açısından endovasküler tedaviden üstündür (209), ancak supra-aortik dalların dahil olduğu işlemlerde inme riski yüksektir (210). Takayasu arteritli hastalarda en sık uygulanan cerrahi girişim, sıklıkla bu hastalardaki damarların uzun ve fibrotik yapısından kaynaklı olarak, aorto-karotis bypass greftlemesidir (208).

Rodríguez-Hurtado ve ark. siklofosfamid tedavisi ile birlikte gerçekleştirilen bir karotis bypass operasyonunun, neovasküler glokom (NVG) nedeniyle bir gözünü kaybeden bir hastada, diğer gözdeki kan akışının yeniden sağlanmasına ve retina sinir lifi tabakası (RNFL) enfarktüslerinin gerilemesine katkı sağladığı bildirilmiştir(124).

Chun YS ve ark. santral retinal arterdeki kan basıncının artmasından sonraki haftalarda tipik retinal vasküler lezyonların kaybolduğunu görmüşlerdir(97, 146).

Bypass ameliyatı sonrası artan perfüzyon nedeniyle, NVG oluşumu görülebilmektedir. Bu yüzden bypass ameliyatı sonrası oftalmolojik muayene aksatılmamalıdır. NVG'li hastalarda eş zamanlı katarakt meydana gelebilir ve bu da yüksek vasküler endotelial büyüme faktörü seviyeleriyle birlikte abartılı oküler iskeminin lensin metabolik değişikliklerine yol açabileceği fikrini desteklemektedir(211).

Retinal arter oklüzyonu (RAO), tedavi sonrasında nadir görülen ancak ciddi bir komplikasyondur. Bu durumun patogenezinde, inflamasyonun ilk başladığı bölgeler olan retinal arterler ile vasa vasorum arasındaki anatomik ve histolojik benzerliğin rol oynayabileceği düşünülmektedir (180). Ayrıca, anjiyoplasti veya stent uygulamalarından sonra internal karotis arterden kaynaklanan embolilerin, yeniden kan akımının sağlandığı sırada retinal arterlere ulaşarak RAO'ya neden olabileceği bildirilmektedir (212).

2022 yılında Çin'de 66 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, Takayasu arteritine bağlı oküler iskeminin tedavi yaklaşımları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, karotis cerrahisinin görsel iyileşme açısından tıbbi tedaviye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir(13). Genel olarak, hem akut hem de kronik görme kayıplarının cerrahi yöntemlerle daha etkin şekilde kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir. Cerrahi tedavi; görme keskinliği, görüntüleme bulguları ve komplikasyon oranları açısından tek başına uygulanan tıbbi tedaviye kıyasla daha iyi oküler sonuçlar sağlamıştır. Ayrıca, farklı cerrahi yaklaşımlar karşılaştırıldığında, oküler sonuçların her iki yöntemde de benzer olduğu bildirilmiştir(13).

Egzersiz: Yüksek tümör nekroz faktör- α (TNF- α) düzeyleri, refrakter Takayasu arteriti (TA) ile yakından ilişkilidir. Son çalışmalar, direnç egzersizinin TNF- α düzeylerini azaltabileceğini göstermiştir. Özellikle akut fazdaki TA hastalarında, düzenli uygulanan direnç egzersizinin TNF- α düzeylerini düşürerek tedavi yanıtını ve laboratuvar parametrelerini anlamlı ölçüde iyileştirebildiği izlenmiştir (213). Ayrıca, fiziksel egzersizin yalnızca TNF gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda anjiyojenik süreçleri destekleyerek vasküler fonksiyonları ve genel fiziksel sağlığı olumlu etkilediği de bildirilmiştir (214). Bu bulgular, TA hastalarında egzersizin, farmakolojik tedaviyi destekleyen tamamlayıcı bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir (215).

Adipoz doku, çözünür TNF- α reseptörleri, IL-1 ve IL-6 reseptör antagonistleri ile C-reaktif protein (CRP) gibi belirteçlerle ilişkili olarak TNF- α üretiminde önemli bir rol oynamaktadır (216). Buna karşılık, egzersiz sırasında iskelet kası lifleri, TNF'den bağımsız bir yol aracılığıyla interlökin-6 (IL-6) üretmekte; dolaşıma salınan bu IL-6, IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükleyerek pro-inflamatuvar TNF- α üretimini baskılamaktadır(217, 218).

TNF- α inhibisyonunun TA'nın klinik yönetiminde oldukça etkin olduğu ortaya konmuştur. Egzersizin TNF- α düzeylerini azaltarak anti-TNF- α tedavilerine benzer şekilde hastalık seyrini iyileştirdiği gösterilmiştir(219).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTA VE GÖNÜLLÜLERİN SEÇİMİ

Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda takip edilen Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (MÜTF), Romatoloji Bilim Dalı'nda tanısı konmuş 118 Takayasu arteriti hastası dâhil edildi. Hasta grubundan 105 kadın ve 13 erkek hasta çalışmaya alındı, katılımcıların yaş ortalamaları 50.3 ± 13.3 (20-81) olarak saptandı. Çalışmada ki bütün hastaların her iki gözü çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubu için ise göz sağlığı taraması için gönüllü olarak başvuran 55 sağlıklı birey kabul edildi. Kontrol grubuna 45 kadın ve 10 erkek katılımcı dâhil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalamaları 51.3 ± 11.8 olarak saptandı.

Çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde yürütülmüş ve çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Onay tarihi: 19.03.2025, Karar no: 2025/05-46) alındı.

Yaklaşık 10 yıl gibi bir süredir kliniğimiz Takayasu arteriti hastalarını MÜTF Romatoloji kliniği ile ortak takip etmektedir. Bu çalışmada yer alacak hastaların rutin göz takipleri göz hastalıkları kliniğimizde, romatoloji takipleri ise MÜTF romatoloji kliniğinde yapılmaktadır.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Romatoloji Bilim Dalı'nda tanı konmuş ve takip edilen Takayasu arteriti hastaları çalışmaya dâhil edildi. Bu çalışma tanımlayıcı ve gözlemsel bir kohort çalışması olarak tasarlandı. Takayasu arteriti tanısı ile izlenen hastaların, 10 yıllık süreçteki oftalmolojik verileri analiz edilmiştir. Hastalığın süresi, mevcut ilaçları, hipertansiyon ve diyabet gibi sistemik hastalık öyküsü, eşlik eden göz bulguları, ani görme kaybı atağı, geçici iskemik atak geçirip geçirmediği, hastalık aktivite durumu göz taraması için sevk sırasında romatoloji kliniği tarafından sağlandı.

Tüm olgulardan aydınlatılmış onam formu alındı.

Hastaların araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak,
- 2022 American College of Rheumatology/DCVAS tarafından tanımlanan Takayasu arteriti sınıflandırma kriterlerini sağlamak,
- Fundus fotoğrafı, OCT, EDI-OCT, RNFL, FFA ve/veya OCT-A görüntüleme verilerine ulaşılabilen bireyler

Dışlama Kriterleri:

- Görüntü kalitesi yetersiz olan OCT/FFA kayıtları olan hastalar,
- İnkomplet veri seti olan olgular.

Çalışmaya, 2013–2025 yılları arasında Takayasu arteriti tanısıyla takip edilen ve en az bir fundus fotoğrafı, OCT görüntülemesi ve sistemik veri kaydı bulunan hastalar dahil edildi. Eksik veri içeren veya fundus görüntü kalitesi düşük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubunun araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

- 18 yaş üzeri olmak,
- Retina distrofisi gibi retina veya optik siniri etkileyen ek sistemik/göz hastalığı olanlar.

3.2. HASTALARIN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMELERİ

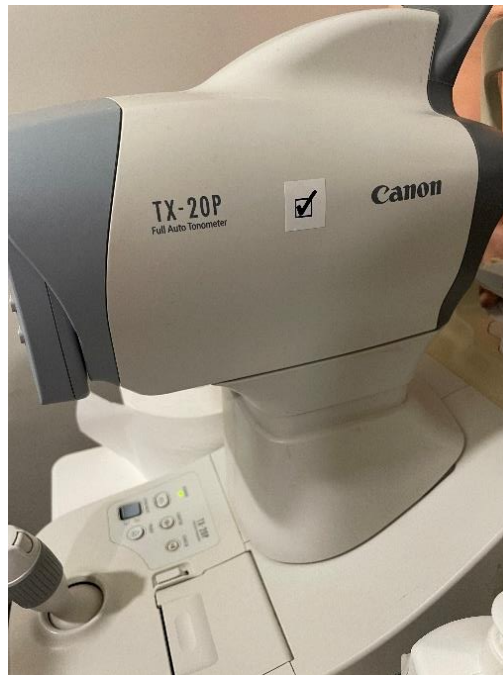
Takayasu arteriti tanısı ile takip edilen bu hastaların mevcut hastalık süreleri, sistemik hastalıkları özellikle sistemik hipertansiyon ve diyabet varlığı sorgulanmıştır. Hastaların kullandıkları ilaçlar ve bunların yıllar arası değişim gösterip göstermediği ihtiyaç duyulan steroid dozu incelenmiştir. Takip sırasında amorozis fugax öyküsü, geçirilmiş episklerit/sklerit öyküsü, geçirilmiş iskemik atak sorgulandı. TA hastalarında sistemik organ tutulumları ve bu tutulumların sonucu olarak uygulanan invaziv vasküler girişimler (anjiyoplasti, stent ve bypass gibi damar müdahaleleri) sorgulandı. Stent, darlık, balon anjiyoplasti veya bypass olup olmadığı ve hangi damarı etkilediği tek tek not edildi.

Romatoloji kontrollerinden sonra TA tanısı konulmuş hastalara detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. Çalışmadaki hastaların göz muayaneleri Prof.Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi göz polikliniğinde gerçekleştirildi. Katılımcıların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçüldü. Refraktometri değerleri Topcon KR-1 auto kerato refractometer ile ölçüldü. Yarıık lamba ile ön segment muayenesi muayenesi ardından Goldmann aplanasyon tonometrisi ile göz içi basınç değerleri ölçüldü ve Canon temassız tonometri (TX-20P full auto non-contact tonometer, Canon, Tokyo, Japan) cihazı ile pakimetri ölçümü yapıldı (Şekil 3.1.). Hastalara pupil dilatasyonunu sağlamak için fenilefrin ve tropikamid damlaları

uygulandı. Pupil dilatasyonu sonrasında arka segment yapıları biyomikroskopta indirekt oftalmoskopi ile incelendi.

Biyomikroskopik ön segment muayenesi, dilate fundus muayene gibi rutin oftalmolojik muayeneyi içeren dosyalar geçmiş vizitler için incelendi. Tüm hastaların ve gönüllülerin medikal dilatasyonu sağlanmış şekilde Heidelberg Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı ile makula, optik sinir başı OCT çekimleri yapıldı ve analiz edildi.

Zeiss Visucam 524 fundus kamerası (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) yardımıyla tüm hastaların ve kontrol grubunun fundus fotoğrafları çekilerek dokümanite edildi. Takayasu retinopatisi düşünülen hastalarda aynı cihaz yardımı ile evrelendirme yapmak ve ek patolojileri dışlamak amacı ile fundus fluoresein anjiyografisi çekildi. Takayasu retinopatisi, Uyama-Asayama sınıflandırmasına göre (evre 1: retina damarlarında genişleme; evre 2: mikroanevrizma oluşumu; evre 3: arteriovenöz anastomoz oluşumu; ve evre 4: midriyazis, iris atrofisi, rubeosis iridis, katarakt, proliferatif retinopati ve sekonder retina dekolmanı gibi diğer komplikasyonlar) (92); hipertansif retinopatinin evresi Keith Wagener Barker sınıflandırmasına (220) göre belirlendi. Hastalarda Takayasu retinopatisi ve hipertansif retinopati, retina hastalıkları konusunda deneyimli hekim tarafından klinik olarak evrelendirilmiştir. Her vizitte tekrarlanarak retinopati evrelendirmesi not edildi ve görüntüler ilerleyen vizitlerle karşılaştırıldı.



Şekil 3.1. Canon temassız tonometri (TX-20P full auto non-contact tonometer, Canon, Tokyo, Japan).

3.3. GÖRÜNTÜLEME VE DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

3.3.1. Fundus fotoğrafı ve FFA görüntülemesi

Retinal vasküler yapının detaylı değerlendirilmesi amacıyla tüm hastalardan renkli fundus fotoğrafları ve gerekli olgularda fundus fluorescein anjiyografi (FFA) görüntüleri elde edilmiştir. Görüntüleme işlemleri, yüksek çözünürlüklü dijital kayıt kapasitesine sahip olan Zeiss Visucam 524 fundus kamerası (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.2.). İşlem öncesinde yeterli pupilla dilatasyonu sağlamak amacıyla topikal olarak %2,5 fenilefrin ve %1 tropikamid damlaları uygulanmıştır.

Pupilla dilatasyonunun ardından, cihazın otomatik odaklama ve kırmızı serbest filtre özellikleri kullanılarak 45° görüş açılı yüksek çözünürlüklü fundus fotoğrafları elde edilmiştir. Bu görüntüler, Takayasu ve hipertansif retinopati evrelemesi, damar kalibrasyonu (A/V oranı) ve retinal vasküler anomalilerin (iskemi, sızıntı, anastomoz, mikrovasküler değişiklikler) analizi amacıyla kullanılmıştır.

Fundus fotoğrafları retina hastalıkları konusunda deneyimli iki göz hekimi tarafından birlikte incelendi (ZBŞ, FE). Retinal vasküler yapılar; arteriyel daralma, venöz dilatasyon, anastomotik oluşumlar ve hemoraji varlığı açısından değerlendirildi. Yine hem evrelendirme sürecine kaynak oluşturmak hem de görsel dökümantasyon sağlamak amacıyla tüm hastaların her vizitinde fundus fotoğrafları tekrarlandı.



Şekil 3.2. Zeiss Visucam 524 fundus kamerası (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany).

Fundus fluorescein anjiyografi (FFA), retinal vasküler yapının fonksiyonel olarak değerlendirilmesini sağlayan invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Takayasu arteritinde retinal perfüzyon bozukluklarının tespiti ve retinopati evrelemesinin detaylandırılması amacıyla, gerekli görülen hastalarda uygulanmıştır. Çalışmamızda FFA çekimleri, Zeiss Visucam 524 fundus kamerası (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) ile gerçekleştirilmiştir. Pupilla dilatasyonunun ardından, antekübital venden 5 mL %10 sodyum fluorescein solüsyonu hızlı bir şekilde enjekte edilerek, retina ve koroidal dolaşımın çeşitli evreleri (erken arteriyel, venöz dolum, geç faz) yüksek çözünürlüklü dijital karelerle kaydedilmiştir. Görüntüler özellikle iskemik alanlar, vasküler sızıntılar, kapiller nonperfüzyon, mikrovasküler anastomozlar, neovaskülarizasyon ve retina pigment epitel değişikliklerinin tespiti amacıyla değerlendirilmiştir (221).

FFA, retinal ve koroidal dolaşımın zamana bağlı dinamik görüntülenmesini sağlayarak retinal iskemik, mikrovasküler sızıntı, neovaskülarizasyon, venöz staz ve arteriyovenöz anastomoz gibi patolojilerin ortaya konulmasında kritik rol oynar. Özellikle evre 3 ve evre 4 Takayasu retinopatisi olgularında, papilla çevresi ve maküler bölgede iskemik alanların varlığı, geç fazlarda perivasküler sızıntı ve kapiller nonperfüzyon alanları belirlenebilir. Takayasu arteritli hastalarda FFA; görme keskinliğinde açıklanamayan azalma, klinik muayende belirsiz retinopati bulguları, papil çevresi iskemik şüphesi, retinal kan akımının bozulduğu, neovasküler komplikasyon geliştiği düşünülen olgular ile Takayasu retinopatisi olgularında net evrelendirme yapılabilmesi için tercih edilmiştir. Bu yöntem, klasik oftalmoskopi bulgularını desteklemiş; özellikle retina perfüzyonunun objektif olarak belgelenmesine ve hastalığın evresinin belirlenmesine yardımcı olmuştur. FFA aynı zamanda tedaviye yanıtın takibinde de önemli bir araç olarak kullanılmıştır. FFA'daki neovasküler alanlarda veya retinopati bulgularında ilerleme gözlenen hastaların sistemik tedavisinin yönetimi için romatolojiye yönlendirilerek bilgi verilmiştir.

Hastalarda Takayasu retinopatisi ve hipertansif retinopati evrelemesi, fundus muayenesi, fundus fotoğrafları, gereken hastalarda FFA görüntüleri incelenerek retina hastalıkları konusunda deneyimli bir göz hastalıkları uzmanı tarafından klinik olarak yapılmıştır.

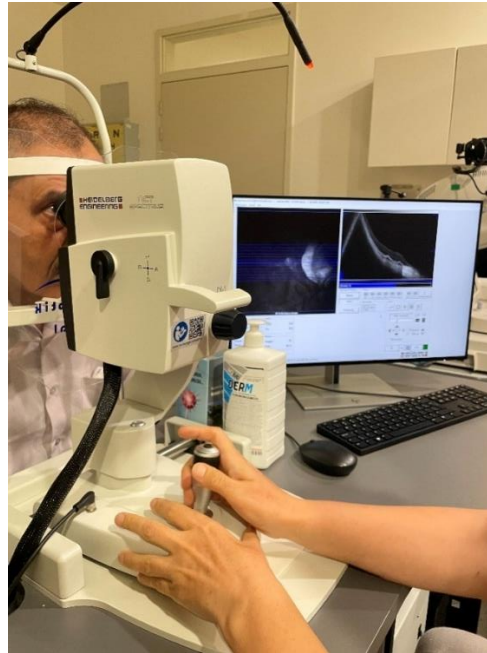
3.3.2. Optik Koherens tomografi (OCT)

Bu çalışmada retina ve optik sinir başı morfolojisinin değerlendirilmesinde, Heidelberg Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.3.).

Hastaların 10 yıllık süreç içerisinde son 5 yıldaki OCT değişimleri incelenmiştir. Geçmiş yıllardaki OCT görüntülerinin RTVue RT-100 spektral domain optik koherens tomografi cihazı (Optovue Inc., Foremont, CA, USA) ile olması sebebiyle daha önceki yıllardaki OCT görüntüleri standardizasyon sağlanamayacağı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Yalnızca aynı cihaz (Heidelberg Spectralis OCT) ile ölçülen değerler çalışmaya dahil edilmiştir.

Optik Koherens Tomografi (OCT), düşük koherensli ışık interferometrisi ilkesine dayanan, non-invaziv ve yüksek çözünürlüklü bir görüntüleme tekniğidir. Yapısal olarak ultrasona benzer, ancak ses dalgaları yerine ışık dalgaları kullanır. Spectral OCT görüntülemelerinde 840 nm dalga boyu süperlüminesent diyot kaynaklı lazer kullanarak çalışır. Retina tabakaları, ışığın yansıma yoğunluklarına göre haritalanır ve mikrometre düzeyinde kesit görüntüler elde edilir. Bu özellik, TA gibi mikrovasküler inflamasyonla seyreden hastalıklarda retinanın iç katmanlarında meydana gelen patolojik değişikliklerin hassas bir şekilde belirlenmesini mümkün kılar(222).

Pupiller dilatasyon sağlandıktan sonra, santral retina yapısının incelenmesi için yatay ve dikey kesitleri içeren makula OCT görüntüleri elde edilmiştir. Bu görüntülerde santral makula kalınlığı (CMT), foveal volüm ve retina iç-dış tabaka yapıları detaylı olarak analiz edilmiştir. Retinal sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlığı peripapiller halka protokolü ile her kadranda ayrı ayrı değerlendirilmiş; optik sinir başında olası atrofi veya ödem göstergeleri araştırılmıştır. Tüm çekimler alanında deneyimli tek bir hekim (ZBŞ) tarafından yapıldı.

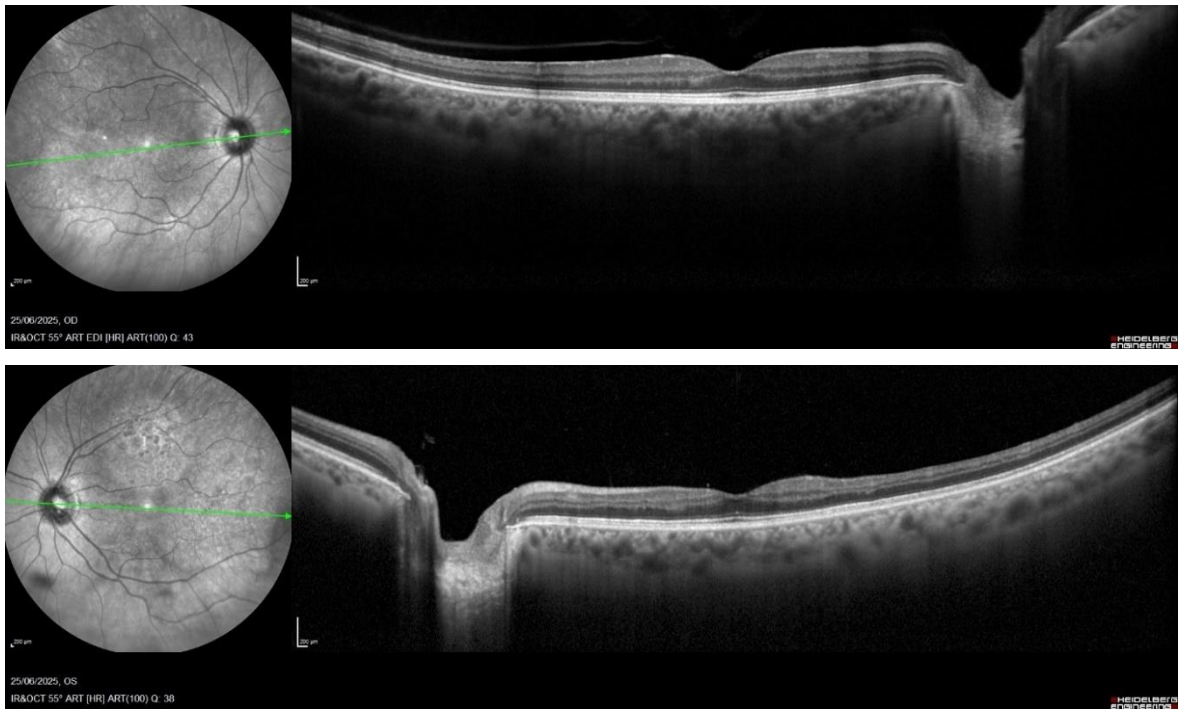


Şekil 3.3. Heidelberg Spectralis OCT cihazı ile görüntüleme. (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

Geniş Açılı Optik Kohorens Tomografi (Ultra Widefield OCT-UWF)

Kullanımı: Geniş açılı optik koherens tomografi (widefield OCT), klasik makula odaklı OCT görüntülemeye kıyasla çok daha geniş bir retina alanını kapsayan, gelişmiş bir görüntüleme teknolojisidir. Bu yöntem ile posterior polün ötesindeki periferik retina yapıları da yüksek çözünürlükle değerlendirilebilir. Geniş açılı OCT, özellikle vaskülitler, proliferatif diyabetik retinopati, retinal ven tıkanıklıkları ve Takayasu arteriti gibi sistemik vasküler hastalıkların retinaya olan etkilerini ayrıntılı olarak gösterebilme avantajına sahiptir. Geniş görüntüleme alanı sayesinde hem makula hem de optik disk çevresi ve orta perifer bölgeler aynı anda değerlendirilebilir, bu da fokal veya yaygın retinal ödem, subretinal sıvı, epiretinal membranlar ve damar anomalilerinin tespiti açısından oldukça değerlidir (223). Takayasu arteriti gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda, peripapiller bölgeye uzanan vasküler değişikliklerin saptanmasında widefield OCT, tanısal ve prognostik katkı sağlamaktadır(224).

UWF görüntüleme ile elde edilen geniş açılı analiz çalışmalarında, sadece makula ve optik diski değil, aynı zamanda ora serrataya yakın zonları da içermesi nedeniyle, sistemik vaskülit hastalıklarının gözdeki periferik yansımalarını değerlendirmede oldukça kıymetli olduğunu belirtmektedir. Yine yapılan bazı OCTA ve UWF-FA çalışmaları da retinal iskemik alanların, klasik 45° fundus fotoğraflarında görünmeyen bölgelerde yoğunlaştığını ortaya koymuştur(225).

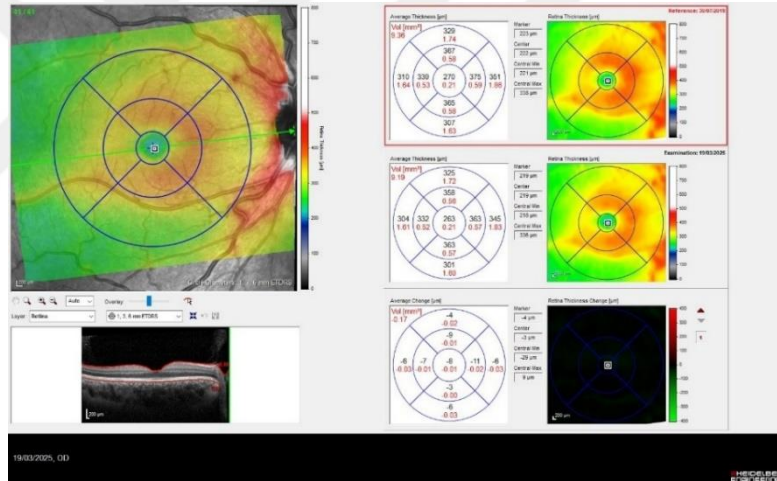


Şekil 3.4. Sağ ve sol göz geniş açılı OCT görüntüsü.

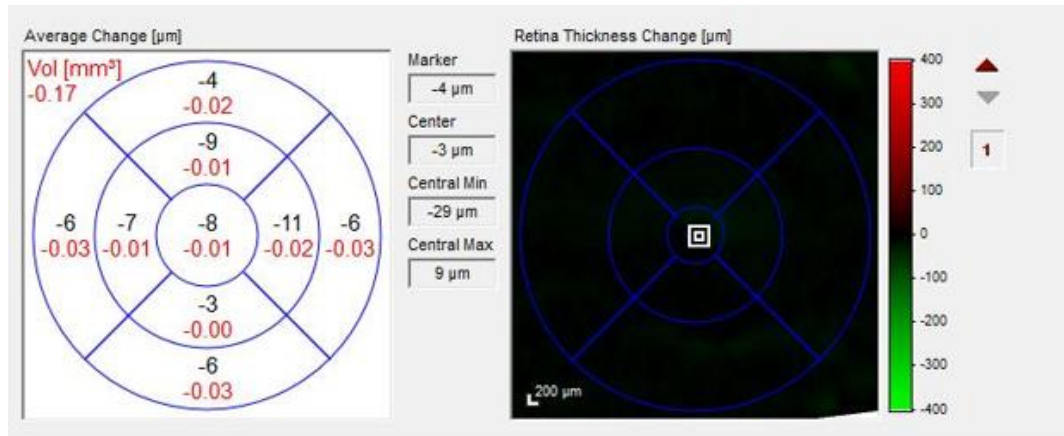
3.3.2.1. Retina tabaka analizi, foveal volüm

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara, pupilla dilatasyonu sonrasında Heidelberg Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı kullanılarak makula protokolü altında yüksek çözünürlüklü taramalar yapıldı.

Bu taramalarda santral makula kalınlığı (central macular thickness – CMT), foveal volüm (FV) ve katman ayrımı ile iç retina (internal limitan membran ile dış pleksiform tabaka arası) ve dış retina (dış nükleer tabaka ile retinal pigment epiteli arası) kalınlıkları ölçüldü. Analizlerde cihazın otomatik segmentasyon yazılımı kullanıldı; segmentasyon hatası saptanan olgularda manuel düzeltme yapılmıştır. Tek tek retina tabaka kalınlıkları sinir lifi tabakası (NFL), ganglion hücre tabakası (GCL), iç pleksiform tabaka (IPL), iç nükleer tabaka (INL), dış pleksiform tabaka (OPL), dış nükleer tabaka (ONL), retina pigment epiteli (RPE), total iç retina tabaka kalınlığı (IRL) ve total dış retina tabaka kalınlığı (ORL) segmente edilerek ölçüldü.



Şekil 3.5. OCT ile CMT ölçümü ve diğer vizitlerle karşılaştırmalı ortalama değişim miktarının gösterimi.



Şekil 3.6. İki vizit arasındaki retinal kalınlık değişimleri mikrometre (µm) cinsinden kodlandığı retina kalınlık haritası. Santral makula kalınlığında (CMT) 2019 yılına göre 2025 yılında -8 µm azalma tespit edilmiştir.

CMT, foveal merkezden 1 mm çaplı alandaki ortalama retina kalınlığı olarak ölçülmüştür. Foveal hacim veya volüm, aynı bölgedeki hacimsel ölçüm olup santral makula içindeki retinal dokunun toplam hacmini yansıtmaktadır. O dairenin alanı ile ortalama retinal kalınlığın çarpılmasıyla hesaplanır. ETDRS haritasının 1, 3 ve 6 mm çaptaki halkalarına göre hesaplanan değer toplam maküler hacimdir. Merkezdeki 1 mm çapındaki daireye göre hesaplanan kalınlık ise foveal hacmi vermektedir. Heidelberg yazılımı foveal ve maküler hacmi doğrudan verir.

Average Thickness [μm]

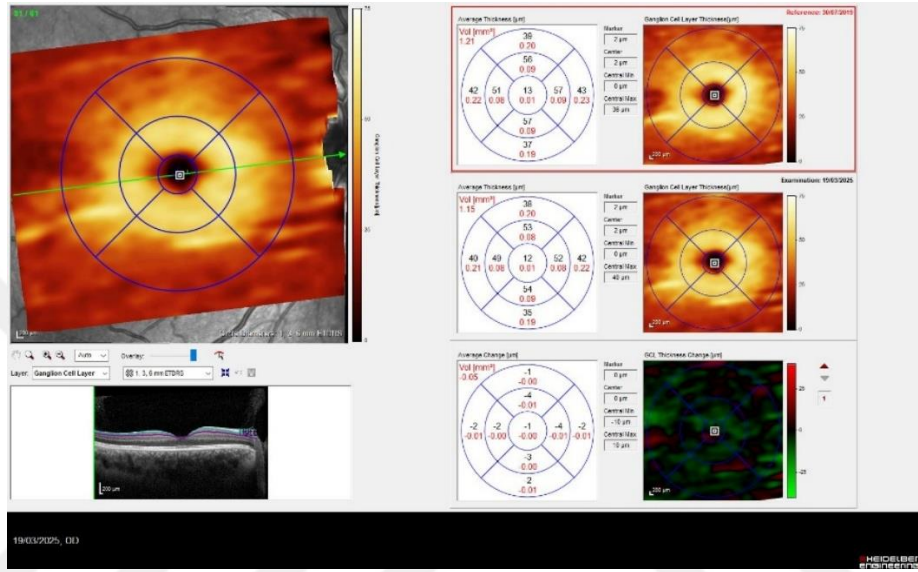
Vol [mm^3]
9.19

Marker	Value
Marker	219 μm
Center	219 μm
Central Min	218 μm
Central Max	336 μm

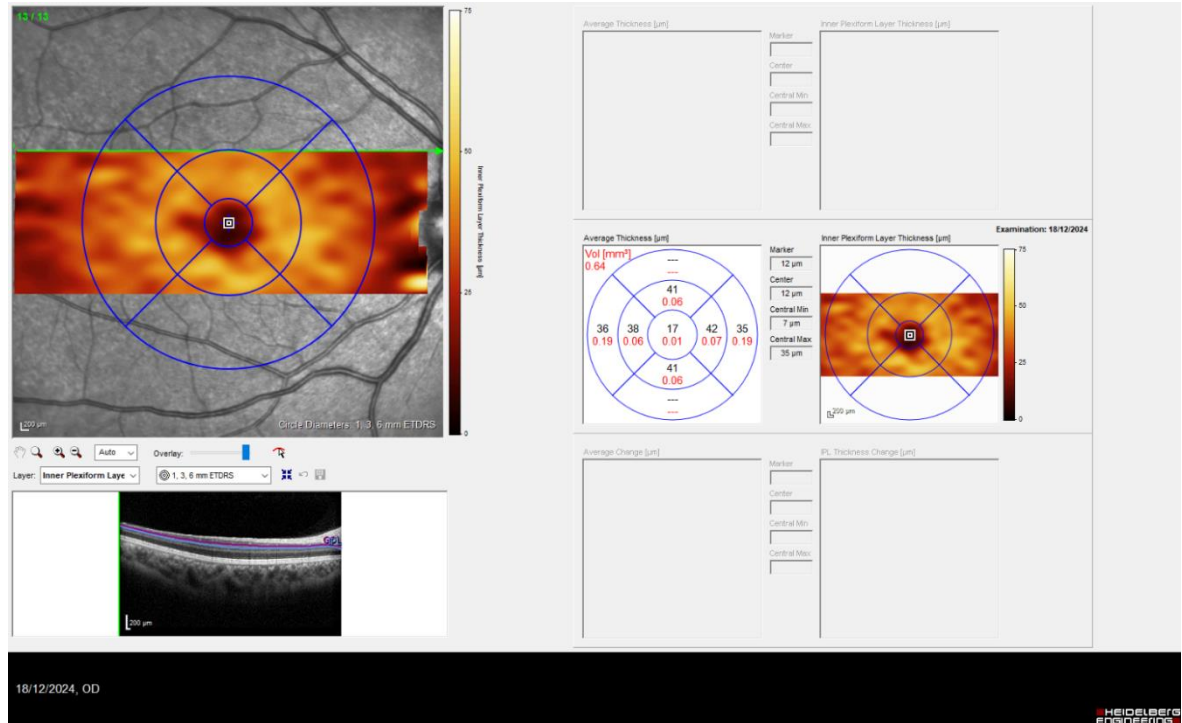
The circular diagram displays average thickness and volume data for a sample. The data is organized into concentric circles and radial segments. The outermost circle represents the total volume (9.19 mm^3). The inner circles represent the average thickness (219 μm) and the central minimum (218 μm) and maximum (336 μm) values. The radial segments show the average thickness for each segment, with the central segment having the highest value (336 μm) and the outer segments having the lowest values (218 μm).

OCT çekimi yapılmış olan hastaların her vizitindeki CMT, foveal volüm ve toplam makula hacmi kaydedilmiştir.

Retina katman analizinde, toplam retina kalınlığı yanında iç ve dış retina kalınlıkları tek tek tüm retina tabaka kalınlıkları ölçülmüştür (Şekil 3.8., Şekil 3.9.). Katman bazlı analiz, retina iç yapılarındaki inflamasyon, ödem, iskemik değişiklik veya atrofi gibi patolojilerin izlenmesi açısından önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu bağlamda Takayasu arteriti gibi sistemik vaskülitlerde retina iç ve dış katmanlarında meydana gelen yapısal değişiklikler özellikle iç retina incelmesi veya dış retina kalınlık farkları gibi olası iskemik etkilerin non-invaziv göstergesi olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 3.8. OCT katman bazlı analize göre Ganglion hücre tabakası haritası.



Şekil 3.9. Otomatik segmentasyon yazılımı ile iç pleksiform tabaka haritası

Bu parametrelerin ölçülmesi, Takayasu arteritinde erken iskemi, retinal iç katman incilmesi ya da ödem gibi inflamatuvar değişiklikleri saptamada büyük önem taşır. Ancak literatürde CMT (Central Macular Thickness) ve retinal katman kalınlıkları ile vasküler inflamasyon arasında net korelasyon bildiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Literatürdeki bir çalışma da sistemik vaskülitlerde koroid kalınlığı ve vasküler indekslerde değişikliklerin erken belirti olabileceği belirtilmiştir; ancak çalışma TA'ya özgü retinal kalınlıklar hakkında doğrudan veri sağlamamaktadır(226).

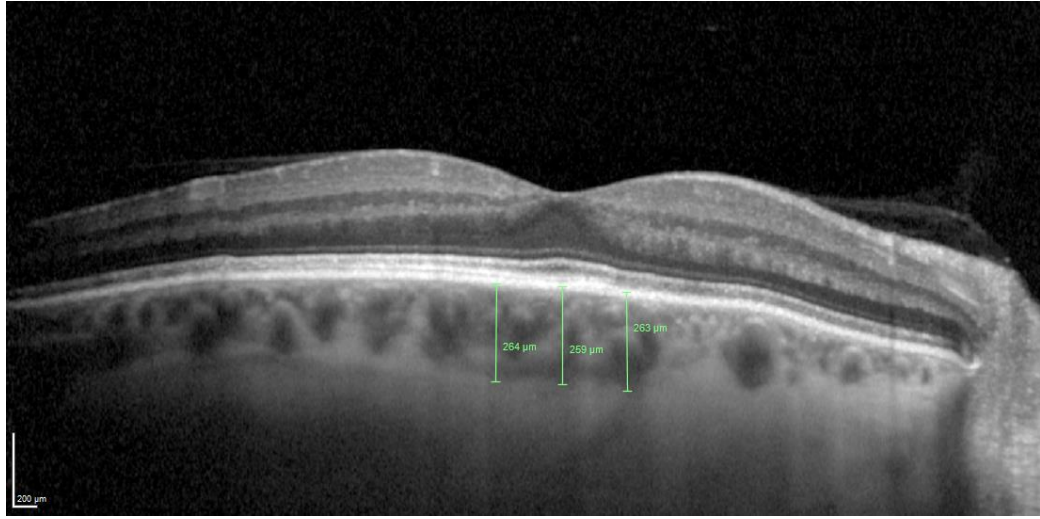
Sistemik vaskülitli hastalarda OCT ve OCT-A tekniklerinin retina ve koroid kalınlık değişikliklerini güvenilir şekilde saptadığı prospektif çalışmalarla desteklenmiştir (151).

3.3.2.2. EDI-OCT (enhanced depth imaging-optical coherence tomography) ile subfoveal koroid kalınlığı

Enhanced Depth Imaging (EDI)-OCT, klasik OCT'ye göre daha derin yapıları net gösterebilmek amacıyla görüntüleme düzlemini retina yüzeyine daha yakın konumlandırır. EDI-OCT optik koherens tomografinin bir modifikasyonu olup koroid tabakasının daha detaylı yüksek çözünürlükle görüntülenmesine olanak tanır. TA hastalarında, koroidal damarların inflamasyonu ve damar duvar kalınlaşmasına sekonder olarak subfoveal koroid kalınlığında artış veya azalma gözlenebilir. EDI-OCT koroid damar yapısını, stromasını ve koroid kalınlığının noninvaziv tekrarlanabilir bir şekilde ölçülmesini mümkün kılar. Eğer koroidal damar hacmi ve stroma oranı gibi parametreler de değerlendirilecekse, bu durumda koroid vasküler indeks analizi için OCT görüntüleri MATLAB veya ImageJ gibi yazılımlarda işlenebilir.

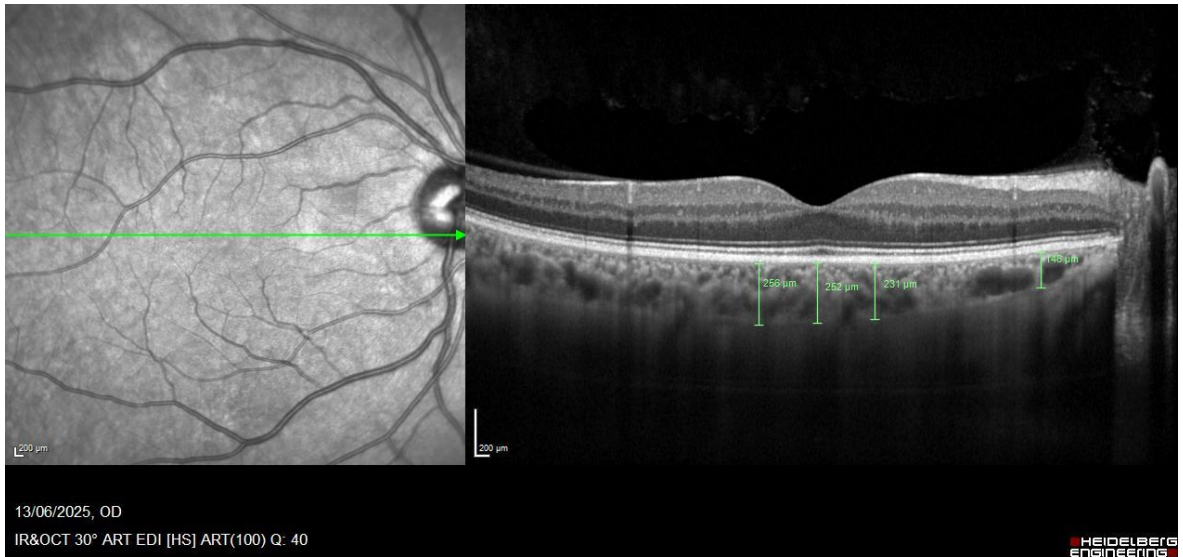
Bu çalışmada, tüm hastaların pupilla dilatasyonu sağlandıktan sonra Heidelberg Spectralis OCT cihazı (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile EDI-OCT modu kullanılarak makula merkezinden geçen dikey kesit görüntüler alınmış ve subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) mikrometre (μm) cinsinden ölçülmüştür. Kalınlık ölçümü, retina pigment epitelinin dış sınırı (hiperreflektif çizginin dışında) ile iç sklera sınırı (hiporeflektif çizgi) arasındaki dikey mesafe olarak yapılmıştır (Şekil 3.10).

Ölçümler, aynı saat diliminde (sabah saatleri) alınarak sirkadiyen değişkenlikten etkilenmemesi sağlanmıştır.



Şekil 3.10. Subfoveal koroid kalınlığının temporal, santral ve nazal kadrantlardan ölçümü.

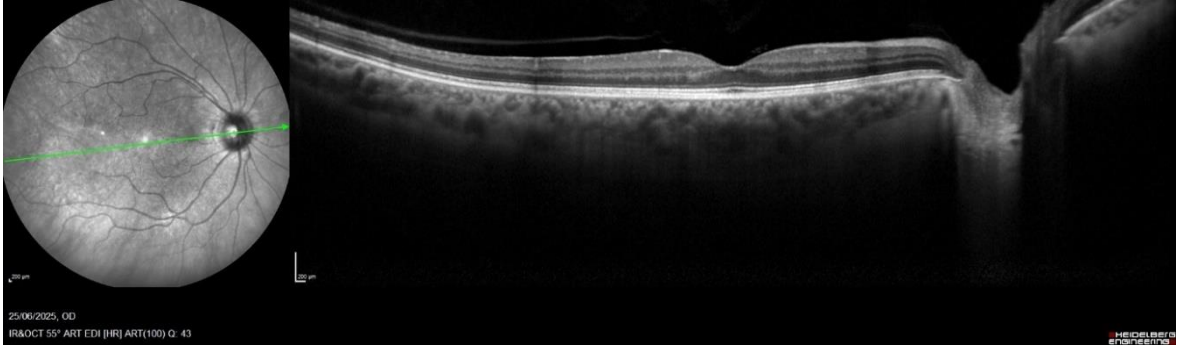
Görüntüler, TA hastalarında vasküler inflamasyona bağlı koroidal kalınlık değişikliklerini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Fovea altı bölgeden geçen kesitlerle subfoveal koroid kalınlığı ölçümleri yapılmıştır. Subfoveal koroid kalınlığı santral, temporal ve nazal bölgelerde mikrometre (μm) cinsinden kaydedilmiştir. Bu üç ölçüm ve ortalama subfoveal koroid kalınlığı ayrı ayrı not edildi. Karşılaştırma yapılırken ortalama subfoveal kalınlık kullanıldı. Optik diskin 500 mikron temporalinden peripapiller koroid kalınlığı ölçülerek doğrulama yapıldı (Şekil 3.11.).



Şekil 3.11. Subfoveal bölgeden ve optik diskin 500 mikron temporalinden koroidal kalınlık ölçümü.

Geniş açılı EDI-OCT, özellikle posterior segment yapılarının daha geniş bir alanda ve daha derin katmanlarda görüntülenmesini sağlayan gelişmiş bir OCT modudur. Özellikle sistemik veya TA, Behçet, Harada sendromu gibi yaygın göz içi inflamasyona sahip hastalarda retina ve koroid değerlendirmesini derinlik ve kapsam açısından zenginleştiren,

önemli bir görüntüleme aracıdır. Çalışmamızda gerekli görülen hastalarda geniş açılı EDI-OCT çekilerek koroid yapısı incelenmiştir (Şekil 3.12.).



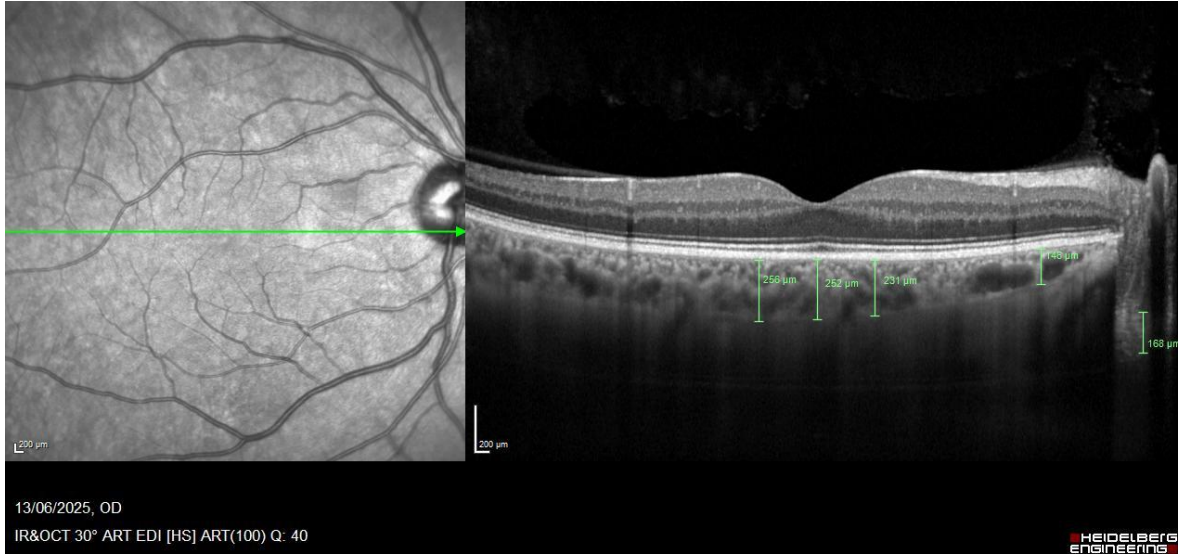
Şekil 3.12. Geniş açılı EDI-OCT görüntüsü.

3.3.2.3. Lamina kribrosa kalınlığı

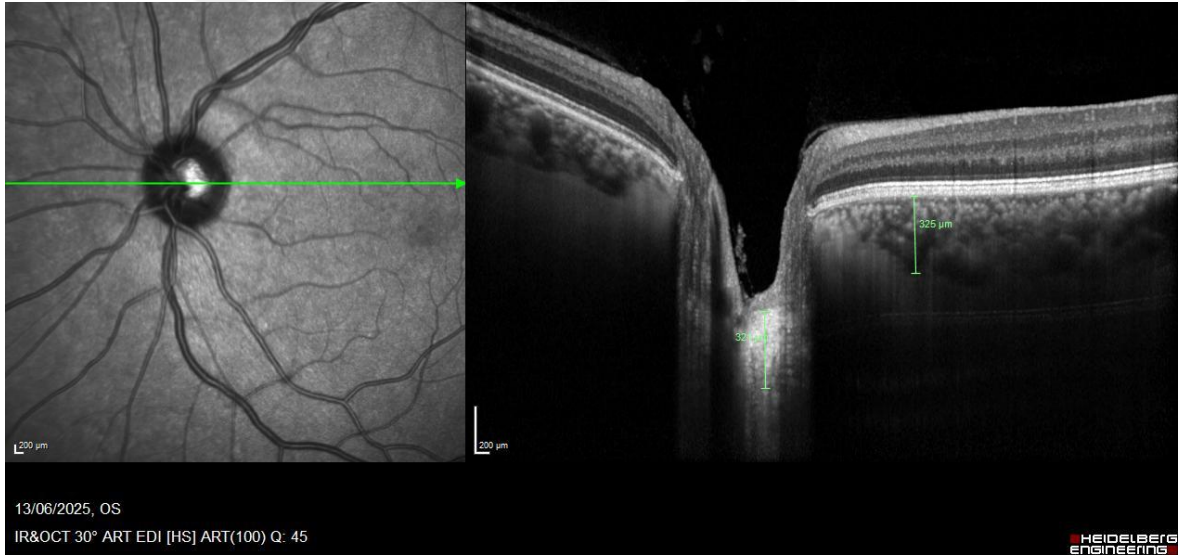
Lamina cribrosa (LC), optik sinir başında skleral kanalın içinden geçen retinal ganglion hücre aksonlarının desteklendiği, optik sinir başında yer alan ve retinadan gelen sinir liflerinin geçtiği delikli fibröz yapıdır ve glom, optik nöropatiler ve vasküler bozukluklarla ilişkili yapısal değişikliklere duyarlıdır(227)

Enhanced Depth Imaging-Optical Coherence Tomography (EDI-OCT) yöntemi, lamina cribrosa (LC) gibi derin posterior segment yapılarının yüksek çözünürlükle görüntülenmesini sağlar. Bu çalışmada, EDI-OCT tekniği kullanılarak santral LC kalınlığı ölçülmüştür. Ölçüm, optik sinir başının santralinden geçen horizontal kesit üzerinden optik disk çukurluğu altına denk gelen bölgedeki yüksek hiperrefleksiyon veren LC'nin anterior ve posterior sınırları arasındaki mesafe işaretlenerek ölçüldü (Şekil 3.13., Şekil 3.14.).

Ölçümler mikrometre cinsinden kaydedildi. EDI-OCT modunda görüntüleme ile lamina kribrosa kalınlığını ölçen bir çalışmada, lamina kribroza kalınlıklarının bölgesel farklılık göstermediği için lamina kribroza ölçümü esnasında özellikli bir lokalizasyon tercih edilmedi(227).



Şekil 3.13. Heidelberg Spectralis EDI-OCT ile elde edilen sağ göz (OD) yatay kesitte subfoveal, peripapiller koroid kalınlığı ve lamina kribrosa kalınlık ölçümleri. Görüntüde Bruch membranı alt yüzeyinden skleraya kadar olan mesafe temel alınarak yapılan ölçümlerde subfoveal santral bölgede 252 μm , temporal subfoveal bölgede 256 μm , nasal subfoveal bölgede 231 μm , OD 500 μ uzaklığındaki temporal peripapiller bölgede 146 μm koroid kalınlığı saptanmıştır. Lamina kribrosa kalınlığı ise 168 μm olarak ölçülmüştür. Bu ölçümler EDI (Enhanced Depth Imaging) modunda yüksek çözünürlüklü olarak elde edilmiş ve retinal-pigment epiteli altındaki yapılar net biçimde görüntülenmiştir.

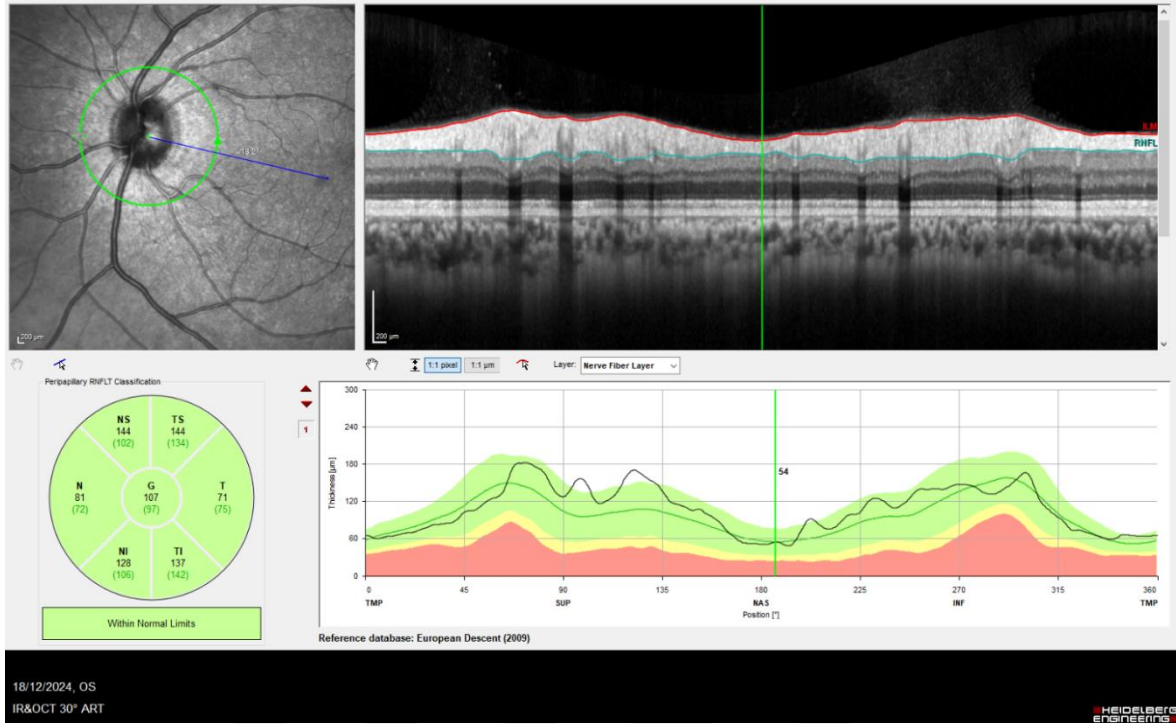


Şekil 3.14. Heidelberg Spectralis EDI-OCT ile elde edilen optik disk kesiti üzerinde lamina cribrosa kalınlığı ve peripapiller koroid kalınlığı ölçümü. Lamina cribrosa kalınlığı (LC), optik sinir başının merkezinden geçen vertikal kesitte hiporeflektif alanda anterior ve posterior sınırlar arası mesafe olarak belirlenmiş olup 326 μm olarak ölçülmüştür. Aynı görüntüde peripapiller koroid kalınlığı ise Bruch membranı altından sklera üst yüzeyine kadar olan mesafe olarak belirlenmiş ve 325 μm olarak kaydedilmiştir.

3.3.2.4. RNFL analizi

Retinal sinir lifi tabakası (RNFL), gangliyon hücresi aksonlarından oluşan ve optik sinir başına doğru ilerleyen retina tabakasıdır. RNFL kalınlığının değerlendirilmesi, glokom, optik nöropatiler ve sistemik vaskülitler gibi hastalıklarda erken tanı ve hastalık progresyonunun takibi açısından klinik olarak önemli bir parametredir(228). Peripapiller

RNFL kalınlığı santral dahil olmak üzere yedi kadranda (superotemporal, temporal, inferotemporal, inferonasal, nasal, superonasal ve santral) analiz edildi (Şekil 3.15.).



Şekil 3.15. Retinal sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlık haritası.

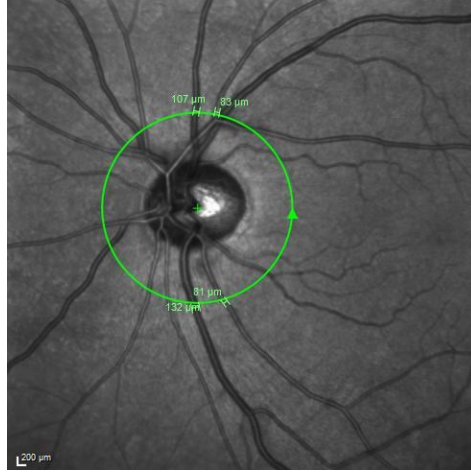
3.3.2.5. A/V oranı

A/V oranı, SLO RNFL görüntüsü üzerinden manuel olarak ölçülmüştür. Ayrıca, hastaların fundus fotoğrafları ChatGPT 4.0 yapay zeka yazılımına yüklenmiş; her hasta için retinopati evrelemesi ve A/V oranı hesaplaması yapılması talep edilmiştir. Elde edilen veriler karşılaştırılarak, yapay zekanın retinopati sınıflaması ve damar kalibrasyonu konusundaki etkinliği değerlendirilmiştir

Retina damar kalibrasyonunun bir göstergesi olan arteriyovenöz (A/V) oranı, retinal arterlerin çaplarının venöz yapılarla oranlanmasıyla elde edilir.

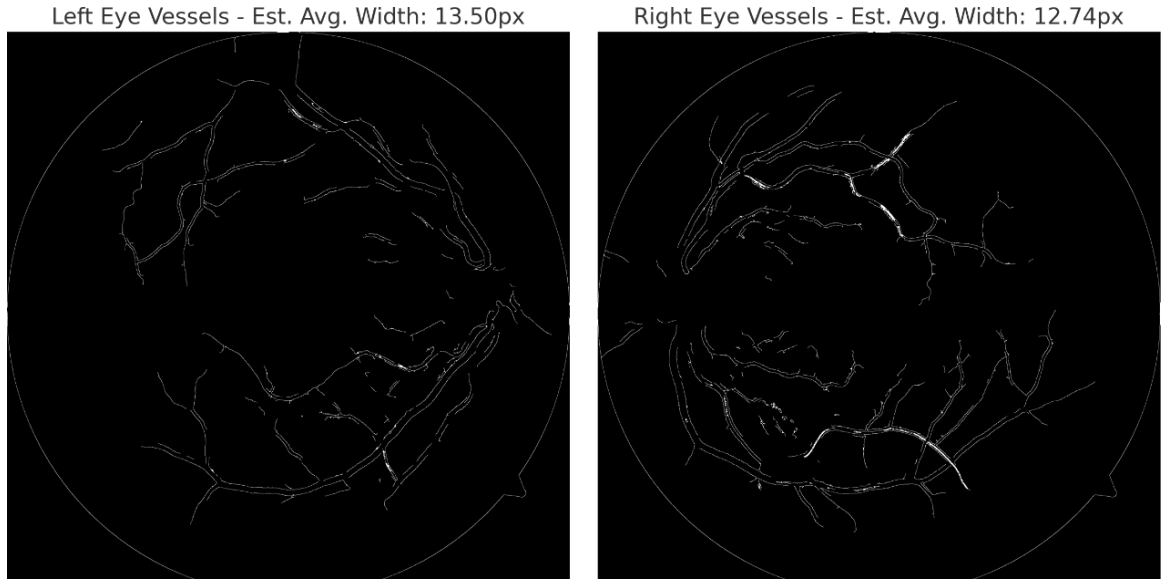
Bu oran, fundus fotoğrafları ya da SLO RNFL (Retinal Sinir Lifi Tabakası) görüntüleri üzerinden manuel olarak ölçülebilir. Özellikle Heidelberg Spectralis gibi ileri düzey OCT cihazları ile alınan SLO görüntüleri, retinal damarların net şekilde izlenmesine olanak sağlayarak daha hassas ve standartlaştırılabilir ölçümler yapılmasına olanak tanır. Normal sağlıklı bireylerde A/V oranı yaklaşık 0.85–0.95 civarındadır(229)

SLO RNFL görüntüsü kullanılarak, optik disk merkezli 3,5 mm çapındaki daire boyunca superior ve inferiordan birbirine yakın iki arter ve venin çapları ölçülmüş; bu değerlerin ortalamaları alınarak A/V oranı (A/V ratio) hesaplanmıştır (Şekil 3.16.).



Şekil 3.16. SLO RNFL görüntüsü üzerinden optik sinir başı çevresinde 3.5 mm çapında dairesel tarama halkası üzerinde birbirine en yakın superior ve inferior arter ven çapının manuel ölçümü.

Arteriovenöz (A/V) oranı, SLO RNFL (Retinal Sinir Lifi Tabakası) görüntüleri üzerinden manuel olarak hesaplanmıştır. Ek olarak, çalışmada hastaların fundus fotoğrafları ChatGPT tabanlı yapay zeka sistemine yüklenmiş. Her hasta için damar segmentasyonu ve haritası çıkarılmıştır (Şekil 3.17.).



Şekil 3.17. Yapay zeka destekli damar kalibrasyon analizinden elde edilen sağ ve sol göz retina damar haritaları. Görüntülerde, retinal damar segmentasyonu ve ortalama damar genişliği gösterilmektedir. Analiz, fundus fotoğrafları üzerinden segmentasyon algoritması kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

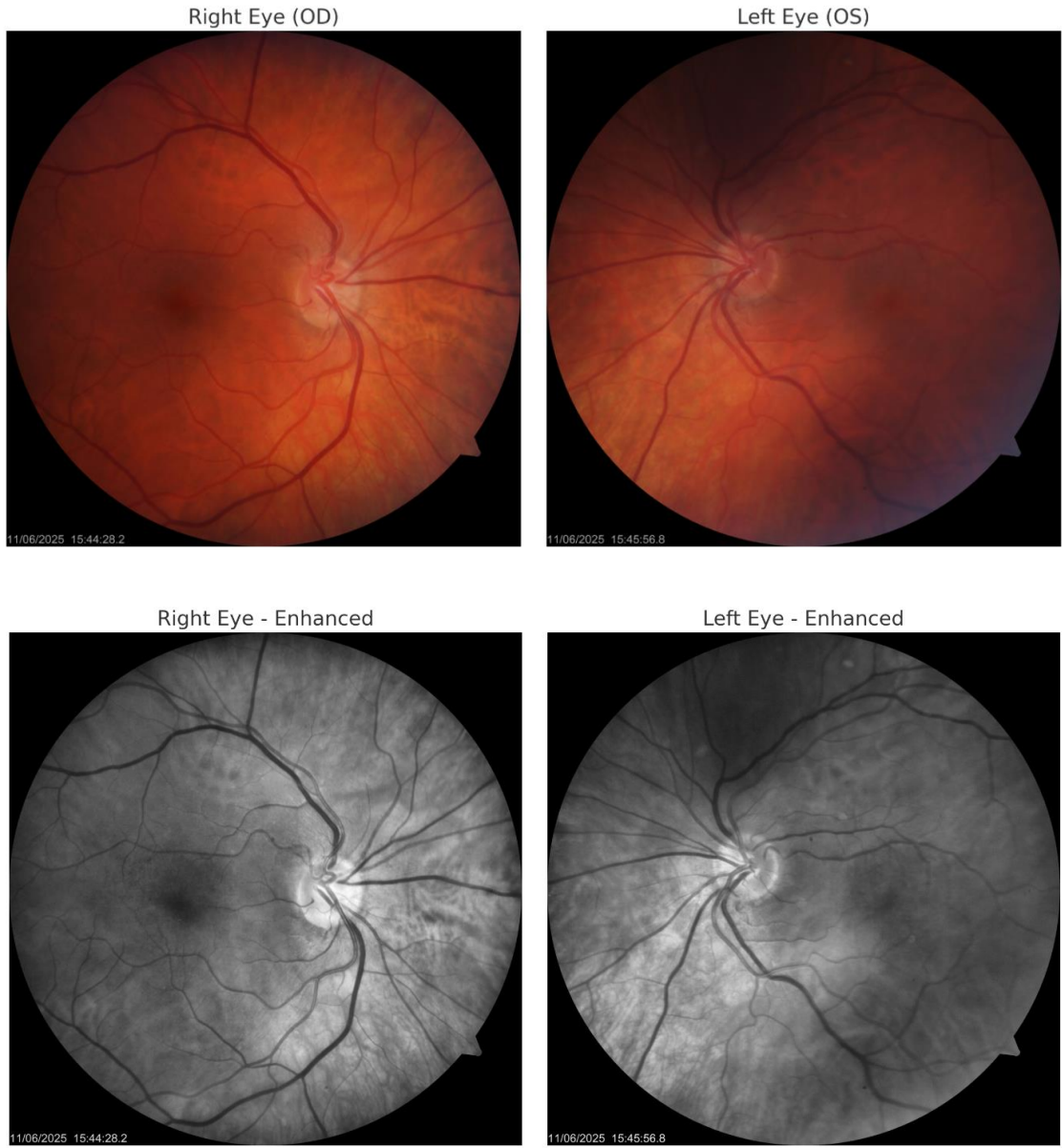
Fundus fotoğrafları, OpenAI'nin GPT-4o mimarisi tabanlı ChatGPT sistemiyle entegre edilmiş yapay zeka destekli analiz yazılımına yüklenmiştir. Görüntüler .PNG veya .JPEG formatında, yüksek çözünürlüklü renkli fundus fotoğrafları olarak sisteme tanıtılmıştır. Her hasta için ayrı ayrı retinopati sınıflaması (Takayasu retinopatisi veya hipertansif retinopati) ve arter/ven (A/V) oranı hesaplaması yapılmıştır.

A/V oranı analizi için optik sinir başına eşit uzaklıkta konumlanan iki arter ve iki ven belirlenmiş, ana damar gövdeleri, çapları belirgin ve dallanma öncesi segmentlerden seçilmiştir. Yapay zeka sistemi, bu damarların piksel genişliklerini ölçerek ortalama arter çapı / ortalama ven çapı formülünü uygulamış,

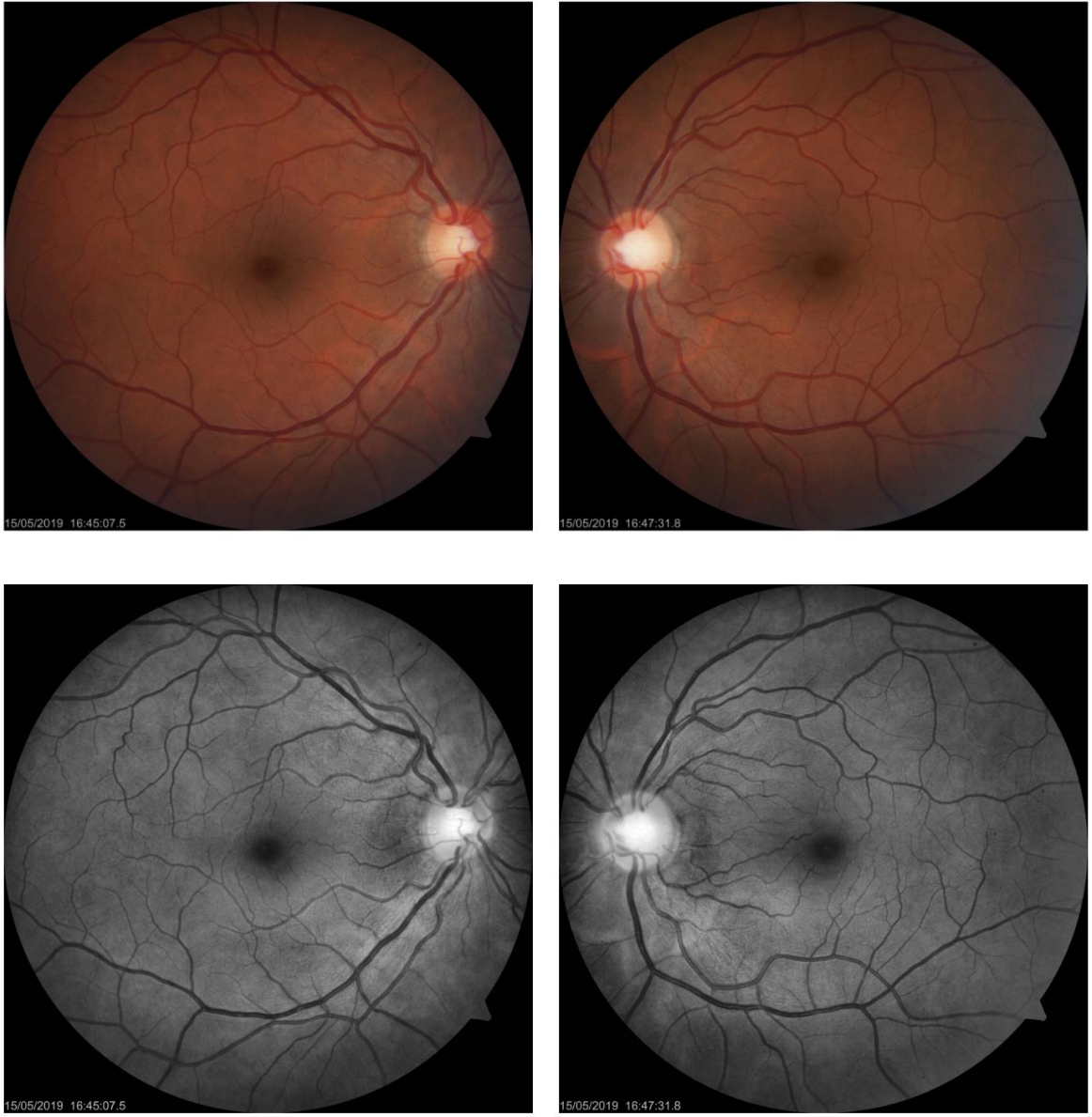
- A/V oranı = Ortalama arter çapı ÷ Ortalama ven çapı şeklinde hesaplama yapılmıştır.
- Retinopati evrelendirmesi için:
- Keith-Wagener-Barker (KWB) sınıflaması hipertansif retinopati değerlendirmesinde,
- Uyama-Asayama sınıflaması Takayasu retinopatisi evrelendirmesinde referans alınmıştır.
- Yapay zeka, her fundus görüntüsünde arteriyel daralma, venöz dilatasyon, çaprazlaşma (AV nicking), eksüda, hemoraji ve neovaskülarizasyon gibi özellikleri tanımlamış ve sınıflandırma yapmıştır.

Tüm bu analizler, kullanıcı gözetiminde, sistematik olarak yürütülmüş, sonuçlar klinik gözlemler ve hekim değerlendirmesiyle karşılaştırılmıştır. A/V oranı hesaplamaları, gerektiğinde manuel kalibrasyon ile kontrol edilmiştir.

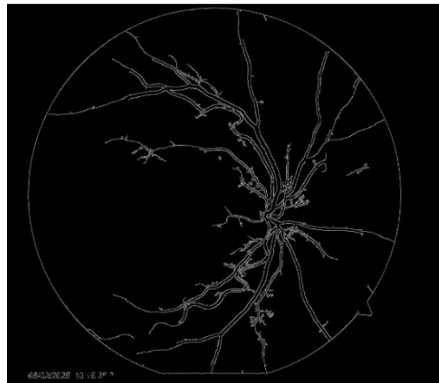
Bu yöntemle amaç, yapay zekanın retinopati tanı ve evreleme süreçlerindeki potansiyel katkısını değerlendirmek ve vasküler kalibrasyon gibi kantitatif ölçümlerde tekrarlanabilir ve objektif veri üretimi sağlamaktır. Elde edilen klinik ve yapay zeka verileri karşılaştırılarak, yapay zekanın retinopati sınıflaması ve damar kalibrasyonu konusundaki doğruluğu ve etkinliği değerlendirilmiştir.



Şekil 3.18. Yapay zeka destekli görüntü işleme ile kontrastı artırılmış sağ ve sol göz fundus fotoğrafları. Görseller, damar yapılarının, optik sinir başı ve makulanın daha belirgin şekilde değerlendirilmesini sağlamak amacıyla geliştirilmiş kontrastla sunulmuştur. Bu yöntem, retinopati bulgularının daha net analizine olanak tanımaktadır.



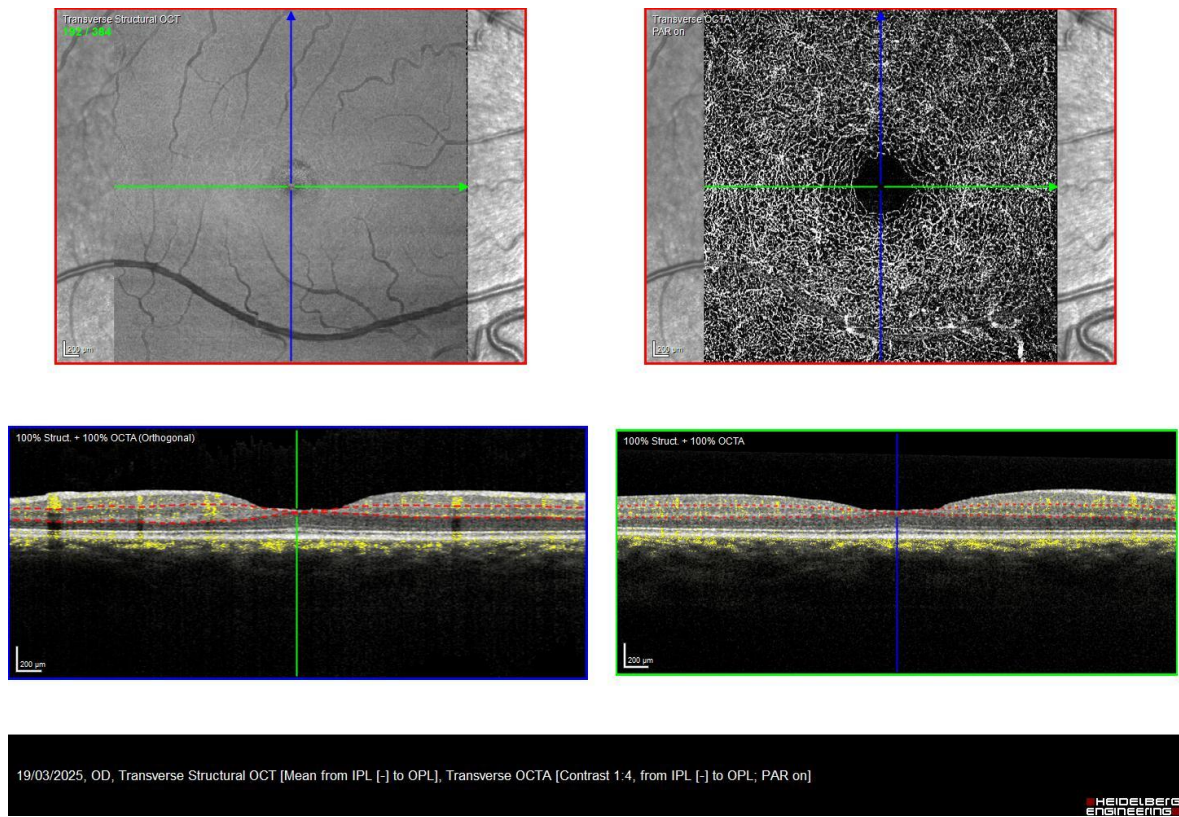
Şekil 3.19. Takayasu arteritli başka bir hastaya ait yapay zeka destekli kontrastı arttırılmış infrared fundus görüntüleri.



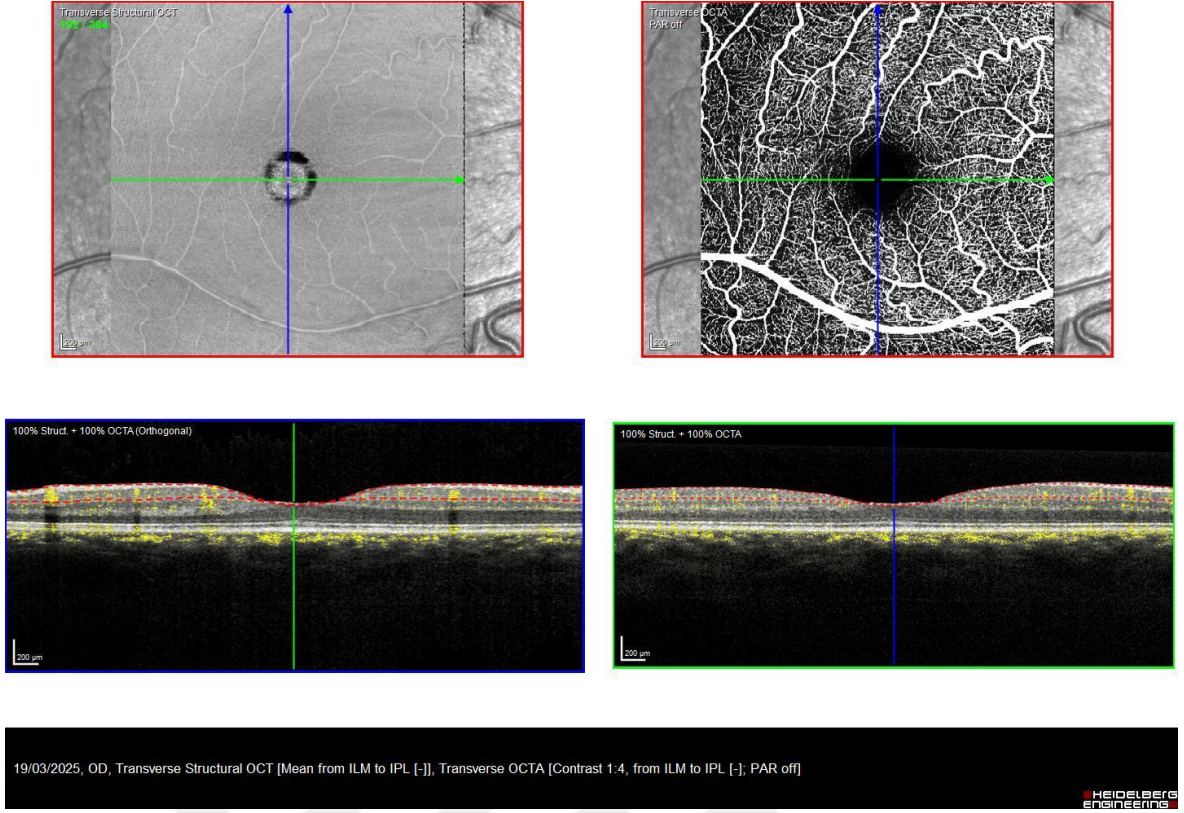
Şekil 3.20. Yapay zeka destekli görüntü işleme ile elde edilen retinal damar ağının iskelet görüntüsü. Görüntüde damar segmentasyonu uygulanmış olup, damar kalibrasyonu ve arteriyovenöz oran (A/V oranı) analizi için temel veri seti oluşturulmuştur. Görseldeki damar yapısı, fundus görüntüsünden otomatik olarak çıkarılmış ve damar kalınlıkları analiz edilmiştir.

3.3.3. OCT-A analizi

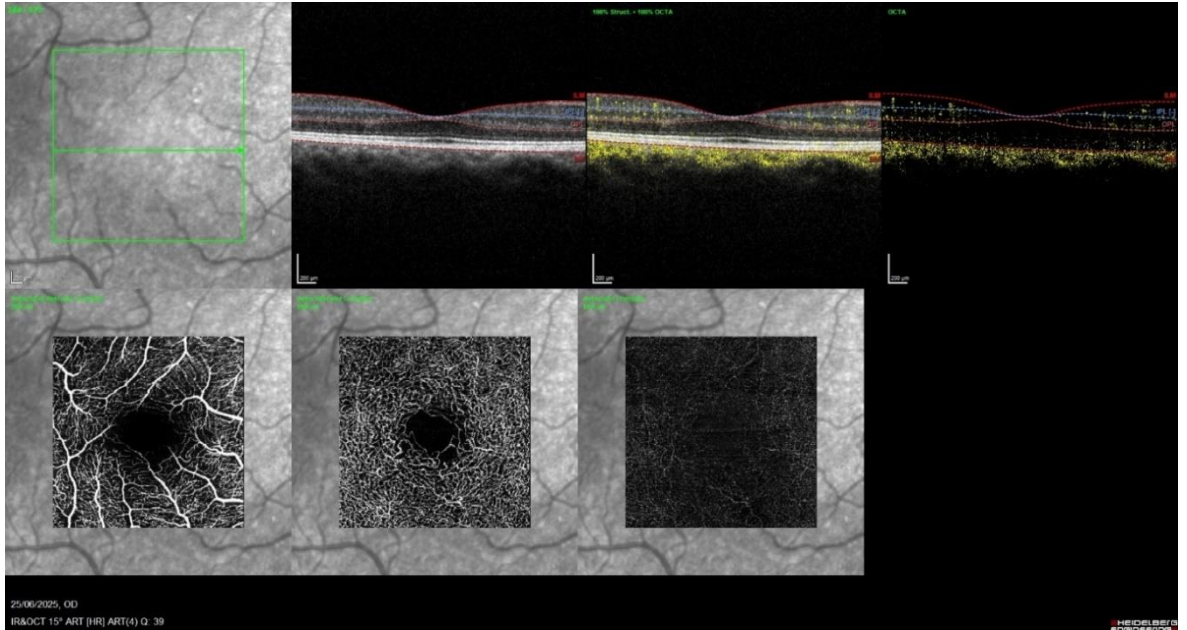
Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCT-A), retina ve koroid damar ağlarını non-invaziv, kontrast madde kullanmadan üç boyutlu olarak görüntüleyen ileri teknoloji bir yöntemdir. Bu sistem, sabit dokular ile hareketli kan hücreleri arasındaki yansıma farkını *split-spectrum amplitude decorrelation angiography (SSADA)* gibi algoritmalar kullanarak analiz eder. Pupilla dilatasyonu sonrası hastadan strip retina taraması (örneğin 3×3 mm ya da 6×6 mm) yapması istenir; bu sırasında hastanın sabit fiksasyonu sağlanır. Görüntüler; superior ve inferior periferik retina, foveal avasküler zon (FAZ), yüzeyel ve derin kapiller pleksus gibi katmanlara ayrılarak analiz edilir(230).



Şekil 3.21. Takayasu arteritli bir hastanın sağ gözüne ait Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCT-A) görüntüleri-DCP haritası. Üst sol panelde yapısal OCT en face görüntüsü, sağ üst panelde ise derin kapiller pleksus (DCP) damar yoğunluğu haritası görülmektedir. Alt sırada, yapısal OCT kesitleri ile entegre edilmiş DCP'ye ait damar yapıları gösterilmiştir. Derin pleksus düzeyinde retinal mikrovasküler ağın değerlendirilmesi, vaskülit hastalıklarında iskemi ve perfüzyon bozukluklarının belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.



Şekil 3.22. Takayasu arteritli bir hastanın sağ gözüne ait Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCT-A) görüntüleri-SCP haritası. Üst sol panelde yapısal en face OCT, sağ üst panelde ise superfisiyal kapiller pleksus (SCP) damar yoğunluğu haritası görülmektedir. Alt panelde ise yapısal OCT kesitine entegre edilmiş SCP'ye ait OCTA sinyali izlenmektedir. Superfisiyal pleksus düzeyindeki mikrovasküler yapılar, retinal perfüzyonun değerlendirilmesinde önemlidir. Bu düzeydeki iskemik değişiklikler, vaskülit gibi inflamatuvar hastalıklarda tanısal ve prognostik değer taşıyabilir.



Şekil 3.23. Takayasu arteritli bir hastanın sağ gözüne ait makula merkezli 3x3 mm Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCT-A) görüntüleri. Üst sırada yapısal ve anjiyografik kesit görüntüleri yer almakta olup; sırasıyla yapısal OCT, yapısal + OCTA (100%), ve sadece OCTA sinyalinin gösterildiği katmanlar görülmektedir. Alt sırada ise sırasıyla superfisiyal kapiller pleksus (SCP), derin kapiller pleksus (DCP) ve avasküler dış retina bölgesine ait en face OCTA projeksiyonları yer almaktadır. Görüntüler Heidelberg Spectralis OCT-A (Heidelberg Engineering) cihazı kullanılarak elde edilmiştir.

3.3.4. Retinopati evrelendirmesi

Takayasu retinopatisi, Uyama ve ark. tarafından tanımlanan 4 dereceli sisteme göre sınıflandırıldı. Hipertansif retinopati bulguları ise Keith-Wagener-Barker evreleme sistemine göre değerlendirildi. Hastaların tüm vizit muayeneleri aynı hekim tarafından yapılarak, retinopati evrelendirilmesi yapıldı (Dr.FE).

Bu sınıflandırmaya göre:

Evre 1 Takayasu Retinopatisi: Venlerde dilatasyon (Şekil 3.24.)

Evre 2 Takayasu Retinopatisi: Mikroanevrizma varlığı (Şekil 3.25.)

Evre 3 Takayasu Retinopatisi: Arteriovenöz anastomoz varlığı (Şekil 3.27.)

Evre 4 Takayasu Retinopatisi: Proliferatif retinopati, vitre içi hemoraji gibi iskemik komplikasyonlar (Şekil 3.26., Şekil 3.27.).



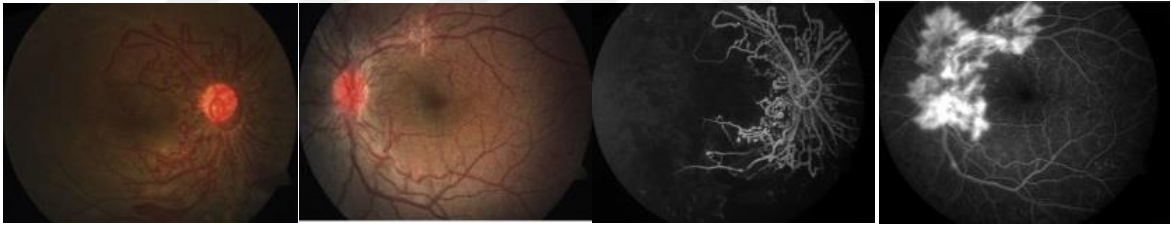
Şekil 3.24. Evre1 Takayasu Retinopatisi. Fundus görüntülemeye venöz dilatasyon ve arterlerde bölgesel incelmeye görülmektedir.



Şekil 3.25. Evre 2 Takayasu Retinopatisi. Fundus fluoreseinanjiyografide mikroanevrizmal oluşumlar dikkat çekmektedir.



Şekil 3.26. Evre 4 Takayasu retinopatisi. Fundus fotoğrafında hemoraji odakları ve makulada KMÖ izlenirken FFA da neovaskülarizasyon ve sızıntı odakları izleniyor.



Şekil 3.27. Fundus fotoğrafı ve fundus fluoresceinanjyografi görüntülemelerinde çelenk tarzında arteriovenöz anastomozlar görülmektedir (Evre 3 Takayasu Retinopatisi). Fundus fluoresceinanjyografi görüntülemelerinde retinal neovaskülarizasyon ve sızıntı alanları görülmektedir (Evre 4 Takayasu Retinopatisi) (92).

3.3.5. Hastalık aktivite değerlendirme yöntemleri

Takayasu arteritinde hastalık aktivitesinin ve hasar düzeyinin objektif olarak değerlendirilmesi, uygun tedavi planlaması, tedaviye yanıtın izlenmesi ve prognozun öngörülmesi açısından önemlidir. Klinik uygulamada sıklıkla kullanılan başlıca skorlar; Physician's Global Assessment (PGA), National Institutes of Health (NIH) aktivite kriterleri, Indian Takayasu Activity Score 2010 (ITAS-2010) ve Vasculitis Damage Index (VDI)'dir.

Takayasu arteriti hastalarının sistemik hastalık aktivitesi, romatoloji kliniği kayıtlarından elde edilen PGA, ITAS ve VDI skorları ile değerlendirildi. Bu skorlar,

hastaların klinik vizitlerinde kaydedilmiş fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme verilerine dayanılarak hesaplanmıştır.

Bu skorların her biri:

- **PGA:** Hekim tarafından yapılan genel hastalık aktivitesi değerlendirmesidir.
- **ITAS:** Takayasu arteritine özgü aktivite skorudur.
- **VDI:** Vaskülitlerde birikici doku hasarını ölçen skordur.

Bu sistemik aktivite skorları, aynı zamanda oftalmolojik bulgularla (retinopati varlığı ve evresi) karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

Physician's Global Assessment (PGA): PGA, hekimin görsel analog skala (VAS, 0–10) üzerinden yaptığı subjektif bir global hastalık aktivite değerlendirmesidir. Aktif hastalık, aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığında tanımlanır (231).

- Karotidini, iskemik atak
- Nabız veya kan basıncında asimetri, üfürüm
- Sistemik belirtiler (ateş, halsizlik, kilo kaybı)
- Yüksek ESR ve/veya CRP
- BT/MR görüntülemeye yeni ya da ilerlemiş vasküler lezyon

NIH Hastalık Aktivite Kriterleri (National Institutes of Health Criteria): 1994'te Kerr ve arkadaşları tarafından tanımlanan NIH skoru, Takayasu arteritinde en sık kullanılan klinik aktivite kriterlerinden biridir (36). Aktif hastalık, aşağıdaki 4 kriterden en az 2'sinin varlığında kabul edilir:

- 1) Sistemik semptomlar (ateş, artralji, myalji)
- 2) Akut faz reaktanlarında artış (ESR, CRP)
- 3) Vasküler iskemi/inflamasyon (kladikasyon, nabız kaybı, üfürüm, karotidini, KB asimetrisi)
- 4) Yeni ya da kötüleşen anjiyografik lezyonlar (daralma, oklüzyon, anevrizma)

ITAS2010 (Indian Takayasu Activity Score): ITAS2010, Takayasu arteritine özgü daha detaylı bir skorelama sistemidir ve son 3 ayda ortaya çıkan bulgulara odaklanır. 6 sistem üzerinden değerlendirme yapılır ve maksimum skor 57'dir. Vasküler bulgulara daha fazla ağırlık verilir. **Skor ≥ 4 ise aktif hastalık** olarak kabul edilir. ITAS-A versiyonu, CRP veya ESR yüksekliği varsa +2 puan eklenmesini içerir (232).

ITAS2010 şu sistemleri kapsar:

- Klinik değerlendirme (üfürüm, nabız kaybı, hipertansiyon vb.)
- Yeni vasküler semptomlar

- Göz bulguları (örneğin Takayasu retinopatisi)
- Objektif görüntüleme bulguları olmak üzere 6 organ/sistem bölgesi değerlendirilir.

VDI (Vasculitis Damage Index)

1997 yılında geliştirilmiş bir hasar skorudur. Vaskülit nedeniyle veya tedaviye bağlı olarak gelişen geri dönüşsüz, kalıcı organ hasarını değerlendirmek amacıyla geliştirilen bu indeks hastalık aktivitesinden bağımsız olarak kümülatif hasarı ölçer. Hastalığın başlangıcından itibaren 3 ayı aşan, kalıcı bozukluklar skorlanır. Yeni aktivite bulguları değil, kalıcı sekel durumlar kaydedilir.

Onaylanmış bir hasar skoru olan Vaskülit Hasar İndeksi (VDI), farklı organ sistemlerini değerlendirmek için 11 ana kategori içeren tüm sistemik vaskülit tiplerinde kullanılmak üzere geliştirilmiş olup, toplam 64 maddeden oluşmaktadır(233). Her kalıcı hasar 1 puan olarak değerlendirilir, toplam puan hastalığın kümülatif hasar düzeyini gösterir. Özellikle erken dönemdeki ciddi hasar ($VDI \geq 5$) mortalite ile yakın ilişkilidir. VDI puanındaki artış, hastada daha fazla vaskülit hasarı biriktiğini, hastalık yükünü ve kronikliğini gösterir(234). Aktif/inaktif eşik bulunmamaktadır.

Takayasu arteritinde (TA) hastalık aktivitesinin objektif olarak değerlendirilmesi, uygun tedavi planlaması ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan başlıca skorlar Physician's Global Assessment (PGA), Indian Takayasu Activity Score 2010 (ITAS2010) ve Vasculitis Damage Index (VDI)'dir. Bu skarlama sistemlerinin özellikleri Tablo 3.1.'de özetlenmiştir.

Çalışmamızda bu üç skarlama sistemi kullanılarak hastaların romatoloji muayeneleri sırasında hesaplanmış ve kayıt altına alınmıştır.

Bu çalışmada, her hastanın romatoloji muayenelerinde PGA ve ITAS2010 skorları kaydedilmiş; hastalığın aktivite durumu bu skorlar temel alınarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca, VDI skoru ile hastalığa bağlı kalıcı hasar düzeyi değerlendirilmiştir.

Tablo 3.1. Takayasu arteritinde kullandığımız hastalık aktivite ve hasar değerlendirme skorları.

Skorlama Sistemi	Açılımı	Ölçtüğü Alan	Aktif Hastalık Eşiği	İnaktif / Remisyon Tanımı	Özellik
PGA (Physician's Global Assessment)	Hekim global aktivite değerlendirmesi (0–10 VAS)	Klinik genel izlenim	≥ 2	< 2	Subjektif, diğer skorlarla birlikte kullanılmalı
ITAS2010 (Indian Takayasu Activity Score)	Yeni veya kötüleşen klinik bulgular (son 3 ay)	Klinik (6 organ/sistem)	≥ 4	< 4	Maksimum 57 puan
VDI (Vasculitis Damage Index)	Kalıcı hasar değerlendirmesi	Organ hasarı	Aktivite ölçmez; hasar puanlanır	—	Aktiviteyi ölçmez, eşik değeri yok

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. İki gözlemci arasındaki korelasyon Sınıf İçi Korelasyon ile test edildi. Uyum analizinde Kappa test kullanılmıştır. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, Wilcoxon testi kullanıldı. Bağımlı nitel verilerin analizinde MC Nemar testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

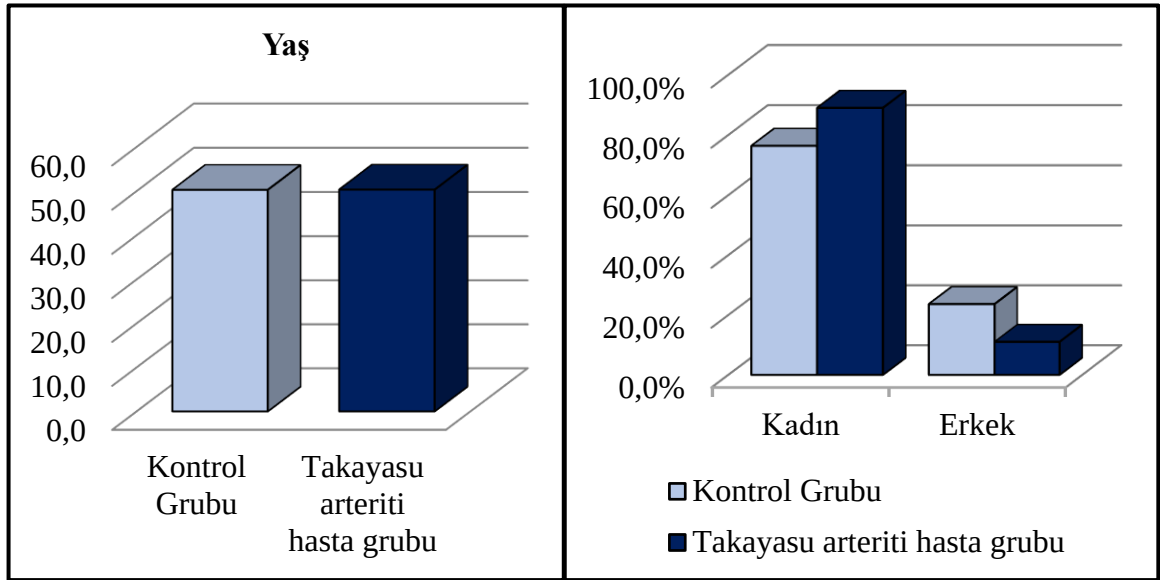
4.1. YILLARA GÖRE KLİNİK SEYİR

Çalışmaya 118 Takayasu arteriti hastası (13 erkek, 105 kadın, yaş ortalaması 50.3 ± 13.3 yıl) ve 55 sağlıklı kontrol (10 erkek, 45 kadın, yaş ortalaması 51.3 ± 11.8 yıl) dahil edildi.

Takayasu arteriti hastalarının %89'unun kadın olduğu gözlemlendi. Benzer şekilde, kontrol grubunda da %81,8 oranında kadın hasta bulunmaktaydı. Her iki grupta da kadın hasta baskınlığı dikkat çekiciydi.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama hastalık süresi 14.1 ± 7.2 yıldır. Ortalama oftalmolojik takip süresi ise 8.97 ± 3.66 yıldır.

Takayasu arteriti hastaları ve kontrol grubunun yaş ortalamaları benzerdi. Takayasu arteriti ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı Şekil 4.1. de verilmiştir.



Şekil 4.1. Takayasu arteriti ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı.

Çalışmaya katılan hastaların ve sağlıklı kontrollerin klinik ve epidemiyolojik özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Takayasu arteriti hastalarının ve sağlıklı kontrollerin klinik ve epidemiyolojik özellikleri.

		Kontrol Grubu (n=55)	Takayasu Arteriti Grubu (n=118)
Yaş, yıl ± ss		51.3 ±11.8	50.3±13.3
Cinsiyet % (n)	Kadın % (n)	81.8% (45)	89.0% (105)
	Erkek % (n)	18.2% (10)	11.0% (13)
Ek Oküler Bulgu % (n)	(-)	100% (55)	82.2% (97)
	(+)	0.0% (0)	17.8% (21)
Sistemik Hastalık % (n)	(-)	100% (55)	42.4% (50)
	(+)	0.0% (0)	57.6% (68)
HT % (n)		0.0% (0)	44.9% (53)
DM % (n)		0.0% (0)	7.6% (9)
Hipotroidi % (n)		0.0% (0)	8.5% (10)
Romatolojik Hastalık % (n)		0.0% (0)	5.1% (6)
Diğer % (n)		0.0% (0)	8.5% (10)

Çalışmamızda Takayasu arteriti tanılı 118 hastanın 21’inde (%17.8) temel retinopati dışında ek oküler bulgulara rastlanmıştır. Bu bulgular arasında 7 hastada glokom, 5 hastada epiretinal membran (ERM) veya vitreomaküler traksiyon (VMT), 2 hastada santral seröz korioretinopati (SSKR), 2 hastada optik nöropati ve 7 hastada diğer çeşitli tanılar (örn. uveit, maküla deliği vb.) yer almaktadır.

Tablo 4.2. de Takayasu arteriti hastalarına eşlik eden oküler bulgular özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Takayasu arteriti hastalarındaki eşlik eden oküler bulgular.

Glokom % (n)	33,3% (7)
ERM, VMT % (n)	23,8% (5)
SSKR % (n)	9,5% (2)
Optik Nöropati % (n)	9,5% (2)
Diğer % (n)	33,3% (7)

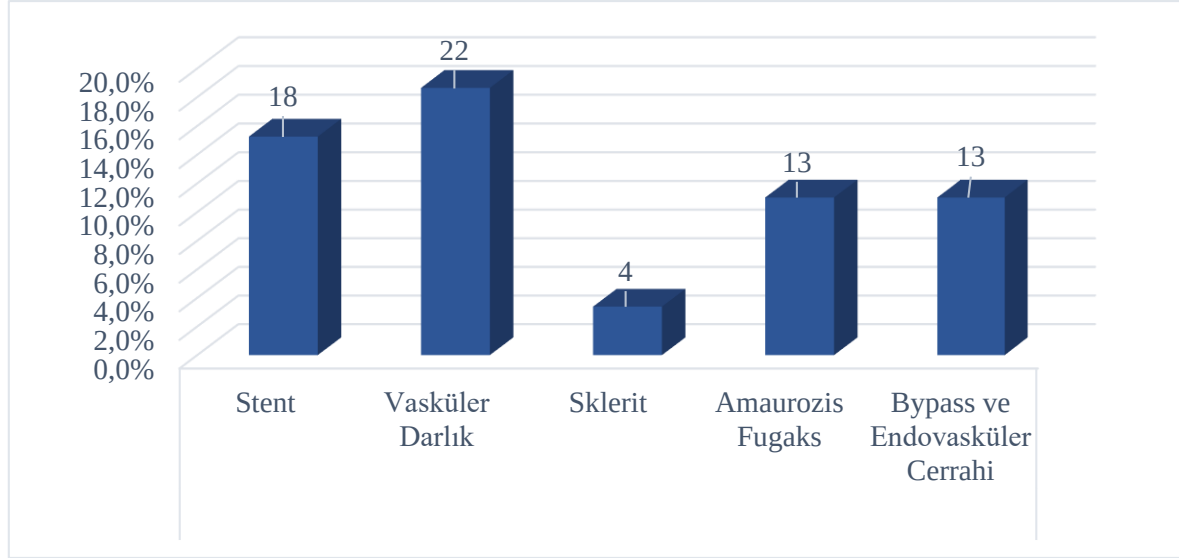
Takayasu arteritli hastalarda sık karşılaşılan sistemik vasküler müdahaleler (stent, bypass, endovasküler cerrahi) ve eşlik eden bazı oküler veya immünolojik bulguların (sklerit, amaurozis fugaks) sıklıkları Tablo 4.3.'de gösterilmektedir. Bulgular, toplam hasta sayısı üzerinden yüzdelik olarak hesaplanmıştır. Bu veriler, hastalık sürecinde vasküler tutulumun ciddiyeti ve gözle ilgili komplikasyonların izlenmesi açısından klinik değerlendirmeye katkı sağlamaktadır.

Tablo 4.3. Takayasu arteriti tanılı hastalarda vasküler lezyonlar ve gözle ilişkili bulguların yüzdesel dağılımı.

		Takayasu Arteriti Grubu (n=118)	p*
Stent % (n)	(-)	84,7% (100)	0,008
	(+)	15,3% (18)	
Vasküler Darlık % (n)	(-)	81,4% (96)	0,001
	(+)	18,6% (22)	
Sklerit % (n)	(-)	96,6% (114)	0,167
	(+)	3,4% (4)	
Amaurozis Fugax % (n)	(-)	89,0% (105)	0,010
	(+)	11,0% (13)	
Bypass ve Endovasküler Cerrahi % (n)	(-)	89,0% (105)	0,010
	(+)	11,0% (13)	

* X² Ki-kare test (Fischer test)

Takayasu arteriti hastalarına eşlik eden vasküler problemlere bakıldığında %18,6 hastada vasküler darlık, %15,3 hastada stent öyküsü, %11 hastada ise bypass veya balon anjioplasti gibi endovasküler cerrahi işlemlerinden birini geçirdiği görüldü. Bulguların dağılımı Şekil 4.2.'de özetlenmiştir.

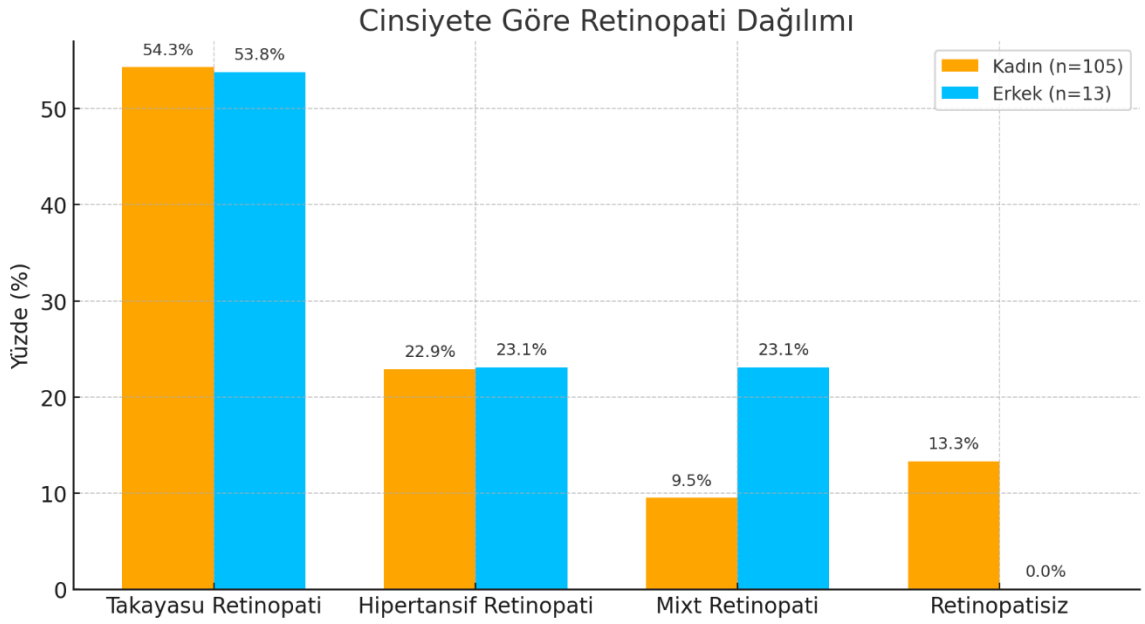


Şekil 4.2. Takayasu arteritinde vasküler müdahale ve oküler komplikasyonların sıklığı.

Çalışmaya dahil edilen 118 hastanın erkek- kadın yaş ortalamasına bakıldığında erkeklerin yaş ortalaması $54,77 \pm 15,06$ yıl, kadınların yaş ortalaması ise $49,8 \pm 13,0$ yıl olarak bulundu. Takip süresi ortalaması kadınlarda $14,3 \pm 7,5$ yıl, erkeklerde $11,5 \pm 4,9$ yıl idi.

Erkek hastaların 7'sinde Takayasu retinopatisi, 3'ünde hipertansif retinopati, 3'ünde ise mixt tip retinopati saptanırken; kadınların 57'sinde Takayasu retinopatisi, 24'ünde hipertansif retinopati, 10'unda mixt retinopati, 14'ünde ise retinopati izlenmedi.

Cinsiyetler arasında retinopati dağılımlarını karşılaştırmak için yapılan ki-kare analizi sonucunda ($\chi^2=3,66$, $p=0,30$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, kadın ve erkek hastalarda retinopati tiplerinin benzer sıklıkta görüldüğünü göstermektedir. Retinopati dağılımı cinsiyetler arasında farklılık göstermemektedir. Takayasu arteritli hastalarda cinsiyete göre retinopati tiplerinin yüzdesel dağılımı Şekil 4.3.'de verilmiştir.



Şekil 4.3. Cinsiyete göre retinopati dağılımı.

Takayasu arteritli hastalarda retinopati alt tipleri her iki cinsiyette de gözlenmekle birlikte, kadınlarda Takayasu retinopatisi daha baskın olarak izlenmiştir.

- Kadın hastaların yaklaşık yarısında (%54,3) Takayasu retinopatisi saptanırken, erkeklerde bu oran %53,8 ile benzer seviyededir.
- Hipertansif retinopati, erkeklerde (%23,1) kadınlara (%22,9) yakın oranda görülmüştür.
- Mixt tip retinopati oranı erkeklerde %23,1 iken kadınlarda %9,5 olarak daha düşüktür.
- Retinopati saptanmayan olgular sadece kadın grubunda görülmüştür (%13,3).

Takip süresince 2 erkek ve 13 kadın hasta ex olmuştur. Çalışmamızda takip sürecinde kaybedilen 15 hastanın (2 erkek, 13 kadın; ort. yaş 61,5 yıl; ort. Takayasu süresi 20,1 yıl) retinopati dağılımı incelendi. Bu hastaların 2'sinde retinopati yokken, 5'inde Takayasu retinopatisi, 7'sinde hipertansif retinopati ve 1'inde mixt tip retinopati mevcuttu. Sağ kalan hastalar arasında ise 13 retinopatisiz, 55 Takayasu retinopatisi, 20 hipertansif retinopati ve 12 mixt tip retinopati görüldü. Yapılan ki-kare analizi sonucunda, retinopati varlığı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Yani retinopati alt tipleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak güçlü bir ilişki gösterilemedi.

Amaurozis fugaks serimizde hastaların %11'inde görülmekteydi. Çalışmamızdaki 13 hastada amaurozis fugaks öyküsü mevcutken, 105 hastada bulunmamaktaydı. Amaurozis fugaks geçiren hastaların %69,2'sinde (n=9) Takayasu retinopatisi, %23,1'inde (n=3) mikst tip retinopati saptanırken %7,7'sinde (n=1) retinopati saptanmadı. Hipertansif retinopati bu

grupta izlenmedi. Amaurozis fugaks öyküsü olmayan hastalarda ise %43,7 (n=55) Takayasu retinopatisi, %21,4 (n=27) hipertansif retinopati, %7,9 (n=10) mikst tip retinopati ve %10,3 (n=13) retinopati yoktu. Amaurozis fugaks öyküsü olanlarda Takayasu retinopatisi bulunma oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Takayasu retinopatisi, amaurozis fugaks öyküsü olan hastalarda %92.3, olmayan hastalarda %61.9 oranında izlenmiştir (%92.3 vs. %61.9, p = 0.0035).

Kontrol ve vaka gruplarında görme keskinliği, göz içi basınç değerleri, santral kornea kalınlığı (SKK) ve otorefraktometre ölçümleri (ORM) Tablo 4.4 de özetlenmiştir. Kontrol ve vaka grupları arasında ilk ölçüm, takip sağ/sol görme keskinliği, ilk ölçüm, takip sağ/sol göz içi basınç anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.4) Kontrol ve vaka grupları arasında ilk ölçüm sağ, sol SKK değeri ve ilk ölçüm sağ, sol ORM SE değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Takayasu arteriti ve kontrol grubunda göz muayene ve ölçüm bulguları.

	Kontrol Grubu (n=55) Ort.±ss	Takayasu arteriti (n=118) Ort.±ss	p*
Sağ GK			
İlk Ölçüm	0.94 ± 0.13	0.93 ± 0.15	0.623
Takip	0.94 ± 0.13	0.92 ± 0.20	0.759
Sol GK			
İlk Ölçüm	0.93 ± 0.15	0.91 ± 0.20	0.955
Takip	0.93 ± 0.15	0.92 ± 0.20	0.794
Sağ GIB			
İlk Ölçüm	15.2 ± 2.9	15.5 ± 3.6	0.940
Takip	15.2 ± 2.9	14.9 ± 3.4	0.377
Sol GIB			
İlk Ölçüm	15.7 ± 2.8	15.3 ± 3.0	0.289
Takip	15.7 ± 2.8	14.8 ± 3.0	0.065
İlk Ölçüm SKK			
Sağ	534.2 ± 23.2	541.0 ± 29.2	0.084
Sol	537.6 ± 17.7	541.9 ± 30.7	0.410
İlk Ölçüm ORM SE			
Sağ	0.16 ± 1.61	-0.05 ± 2.03	0.227
Sol	0.18 ± 1.58	-0.06 ± 2.04	0.063

* m Mann-whitney u test

Takayasu arteriti hastalarında uzun seyirli takipteki görme keskinliği ve göz içi basıncındaki değişimler incelenmiştir. Sonuç vizitinde sağ, sol görme keskinliği, göz içi basıncı başlangıca göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. Takayasu Arteriti hastalarında takip sürecinde görme keskinliği (GK) ve göz içi basıncı (GİB) değişimi.

	İlk Ölçüm Ort.±ss	Takip Ort.±ss	p*
Sağ GK	0.93 ± 0.15	0.92 ± 0.20	0.150
Sol GK	0.91 ± 0.20	0.92 ± 0.20	0.327
Sağ GIB	15.53 ± 3.58	14.85 ± 3.38	0.124
Sol GIB	15.25 ± 3.00	14.78 ± 2.98	0.177

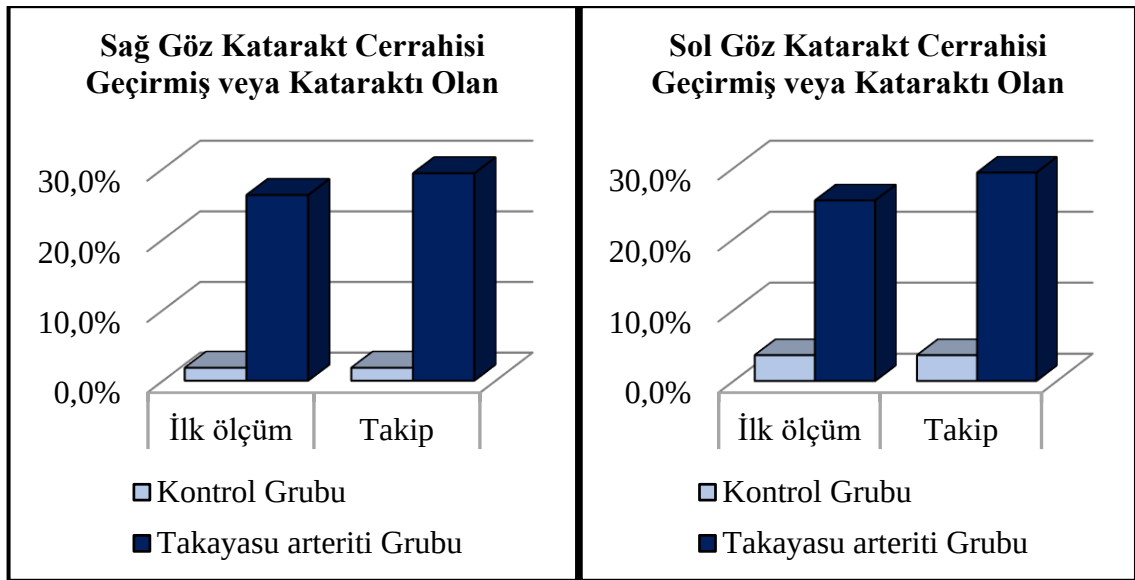
* w Wilcoxon test

Kontrol ve vaka grubunda katarakt durumu not edildi ve iki grup karşılaştırıldı. Kontrol ve vaka grubunda katarakt durumu Tablo 4.6. de özetlenmiştir. Vaka grubunda ilk ölçüm ve takipte hem sağ göz hem sol göz katarakt oranı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 4.6.)

Tablo 4.6. Kontrol ve vaka grubunda katarakt durumunun izlenmesi.

		Kontrol Grubu (n:55)	Takayasu arteriti Grubu (n:118)	p*			Kontrol Grubu (n:55)	Takayasu arteriti Grubu (n:118)	p*
		% (n)	% (n)				% (n)	% (n)	
Sağ Katarakt									
İlk Ölçüm % (n)	(-)	98.2% (54)	73.7% (87)	<0.001	Takip % (n)	(-)	98.2% (54)	70.7% (65)	<0.001
	Evre P1	0.0% (0)	6.8% (8)			Evre P1	0.0% (0)	10.9% (10)	
	Evre P2	0.0% (0)	3.4% (4)			Evre P2	0.0% (0)	3.3%, (3)	
	Evre P3	0.0% (0)	5.1% (6)			Evre P3	0.0% (0)	2.2% (2)	
	Evre P4	0.0% (0)	0.8% (1)			Evre P4	0.0% (0)	2.2% (2)	
	Evre P5	0.0% (0)	0.8% (1)			Steroidle İlişkisiz	0.0%, (0)	5.4% (5)	
	Steroidle İlişkisiz	0.0% (0)	4.2% (5)			Psödo fak	1.8% (1)	5.4% (5)	
	Psödo fak	1.8% (1)	5.1% (6)						
Sol Katarakt									
İlk Ölçüm % (n)	(-)	96.4% (53)	74.6% (88)	0.001	Takip % (n)	(-)	96.4% (53)	70.7% (65)	<0.001
	Evre P1	0.0% (0)	5.1% (6)			Evre P1	0.0% (0)	9.8% (9)	
	Evre P2	0.0% (0)	4.2% (5)			Evre P2	0.0% (0)	4.3% (4)	
	Evre P3	0.0% (0)	2.5% (3)			Evre P3	0.0% (0)	1.1% (1)	
	Evre P4	0.0% (0)	3.4% (4)			Evre P5	0.0% (0)	1.1% (1)	
	Steroidle İlişkisiz	1.8% (1)	3.4% (4)			Steroidle İlişkisiz	1.8% (1)	4.3% (4)	
	Psödo fak	1.8% (1)	6.8% (8)			Psödo fak	1.8% (1)	8.7% (8)	

*X² Ki-kare test



Şekil 4.4. Takayasu arteriti ve kontrol grubunun katarakt oranları.

Katarakt cerrahisi geçirmiş veya muayenede kataraktı olanlar katarakt grubunda kabul edilmiştir. Kristalin lense şeffaf olanlar kataraksız grupta kabul edilmiştir.

Katarakt görülme sıklığı Takayasu arteriti grubunda, hem başlangıçta hem de takiplerde, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Şekil 4.4.'te Takayasu arteriti hastalarındaki katarakt durumunun kontrol grubu ile karşılaştırması ve takipteki değişimi grafiklenmiştir.

Takayasu arteriti hastalarında görülen katarakt durumunun ise takiplerde belirgin değişiklik göstermediği görülmüştür. Takayasu arteriti hastalarında görülen katarakt durumunun takip verileri Tablo 4.7. da özetlenmiştir. Sağ, sol göz katarakt varlığı ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir.

Tablo 4.7. Takayasu arteriti hastalarının katarakt bulguları takip verileri.

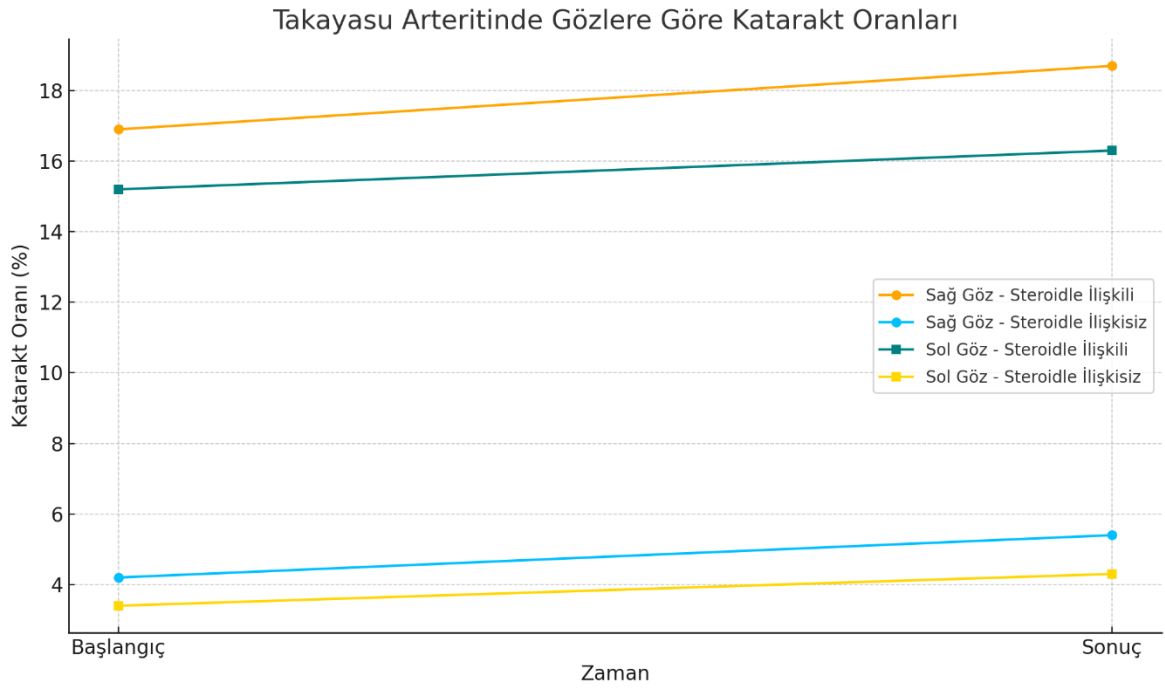
		İlk Ölçüm	Takip	p*			İlk Ölçüm	Takip	p*
		% (n)	% (n)				% (n)	% (n)	
Sağ Katarakt % (n)	(-)	73.7% (87)	70.7% (65)	0.424	Sol Katarakt % (n)	(-)	74.6% (88)	70.7% (65)	0.332
	Evre P1	6.8% (8)	10.9% (10)			Evre P1	5.1% (6)	9.8% (9)	
	Evre P2	3.4% (4)	3.3% (3)			Evre P2	4.2% (5)	4.3% (4)	
	Evre P3	5.1% (6)	2.2% (2)			Evre P3	2.5% (3)	1.1% (1)	
	Evre P4	0.8% (1)	2.2% (2)			Evre P4	3.4% (4)	0.0% (0)	
	Evre P5	0.8% (1)	0.0% (0)			Evre P5	0.0% (0)	1.1% (1)	
	Steroidle İlişkisz	4.2% (5)	5.4% (5)			Steroidle İlişkisz	3.4% (4)	4.3% (4)	
	Psödofak	5.1% (6)	5.4% (5)			Psödofak	6.8% (8)	8.7% (8)	

* N MC Nemar test

Takayasu arteritli hastalarda gözlenen steroidle ilişkili arka subkapsüler katarakt oranı, steroidle ilişkisz senil katarakt oranına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p<0.01$). Bu bulgu, Takayasu arteriti hastalarında uzun süreli steroid kullanımının katarakt gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Steroidle ilişkili katarakt oranı sağ göz %16,9 olarak saptanmış olup takipte %18,6'ya artış göstermiştir. Sol göz içinde benzer şekilde %15,2 saptanan steroidle ilişkili katarakt takipte %16,3 olarak artış göstermiştir.

Takayasu arteritli hastalarda hem sağ hem sol gözde zaman içinde steroidle ilişkili ve ilişkisz katarakt oranlarında artış izlenmiştir. Steroidle ilişkili ve ilişkisz kataraktın zaman içindeki değişimi Şekil 4.5.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Takayasu arteriti hastalarında görülen katarakt tipi ve oranının yıllar içindeki değişimi.

Çalışmamızda Takayasu arteriti hastalarının tedavisinde tercih edilen immünsupresif ajanlar arasında azatioprin, metotreksat, leflunomid ve mikofenolat mofetil gibi konvansiyonel ilaçların yanı sıra, özellikle dirençli olgularda anti-TNF grubu biyolojik ajanlar (adalimumab, infliksimab, sertolizumab) da yer almaktaydı. Bu ilaçlar, glukokortikoidlerle birlikte veya tek başına farklı kombinasyonlarla uygulanmaktaydı.

Kortikosteroidler hastaların çoğunda ilk basamak tedavi olarak başlanmış, remisyon sağlanamayan olgularda ise ek immünsupresif ajanlarla kombine edilmiştir. Tedavide 8mg metilprednizolon/10mg prednizolon daha fazla kullanan hastalar yüksek doz, 8mg metilprednizolon/10mg prednizolon veya daha az steroid kullanan hasta düşük doz steroid kullanıcısı olarak sınıflandırılmıştır.

Bu tedavilere ek olarak, statinler aterosklerotik süreçleri ve inflamasyonu azaltmak amacıyla kullanılmış; antihipertansif ilaçlar özellikle renal arter tutulumu ve renovasküler hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmaktaydı. Vasküler durumların kontrol altında tutulması için antikoagülan ve antiagregan tedaviler kullanılmaktaydı.

Tablo 4.8. Kullanılan immünosupresif ilaçlar (ilk vizit).

Azatiopürin, n (%)	55 (%46,6)
Düşük Doz Steroid, n (%)	63 (%53,4)
Yüksek Doz Steroid	11 (%9,3)
Leflunomid, n (%)	18 (%15,3)
Metotreksat, n (%)	31 (%26,3)
Mikofenolat Mofetil, n (%)	2 (%1,7)
Anti-TNF, n (%)	13 (%11)
Kullanılan diğer ilaçlar	
Anti-hipertansif, n (%)	52 (%43,9)
Statin, n (%)	6 (%5,1)
Anti-agregan, n (%)	65 (%55,1)
Anti-koagülan, n (%)	10 (%8,5)

Tedavide kullanılan ajanların kullanım yüzdeleri Tablo 4.8.'de gösterilmektedir. Hastaların %53,4'ü düşük doz, %9,3 ü yüksek doz steroid tedavisi altındaydı. Hastaların steroid ve diğer sistemik ilaç kullanımlarının yıllar içindeki değişimi incelendi.

Yıllar içerisinde hastaların sistemik tedavisinde kullanılan ilaçlar ve takip verileri Tablo 4.9. 'da sunulmuştur.

Takipte statin, anti-hipertansif (anti-HT), anti-koagülan, anti-agregan, leflunomid kullanım oranı ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Takipte AZA, MTX kullanım oranı ilk ölçüme göre anlamlı düşüş göstermiştir ($p<0.05$). Takipte mikofenolat kullanım oranı ilk ölçüme göre anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda sistemik steroid kullanım oranı başlangıçta %62,7 olarak saptanmış olup, takip sürecinde bu oran %32,3'e gerilemiştir. Steroid kullanımındaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu durum, hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması, tedavi stratejisinde immünsüpresif veya biyolojik ajanlara geçiş gibi faktörlerle ilişkilendirilebilir.

Takip sürecinde anti-TNF tedavisi uygulanan hasta oranında artış izlenmiş olmakla birlikte, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.166$).

Tablo 4.9. Yıllar içinde hastaların sistemik tedavisinde kullanılan ilaçları ve takip verileri.

		Başlangıç % (n)	Sonuç % (n)	p*
Statin	(-)	94.9% (112)	92.9% (92)	1.000
	(+)	5.1% (6)	7.1% (7)	
Anti Hipertansif	(-)	55.9% (66)	59.6% (59)	0.839
	1 Tane	36.4% (43)	36.4% (36)	
	2 Tane	5.9% (7)	2.0% (2)	
	3 Tane	0.8% (1)	1.0% (1)	
	4 Tane	0.8% (1)	1.0% (1)	
Antikoagülan	(-)	91.5% (108)	96.0% (95)	0.070
	1 Tane	8.5% (10)	4.0% (4)	
Anti Agregan	(-)	44.9% (53)	36.4% (36)	0.201
	1 Tane	51.7% (61)	59.6% (59)	
	2 Tane	3.4% (4)	4.0% (4)	
AZA	(-)	53.4% (63)	65.7% (65)	0.022
	(+)	46.6% (55)	34.3% (34)	
MTX	(-)	73.7% (87)	81.8% (81)	0.017
	(+)	26.3% (31)	18.2% (18)	
Leflunomid	(-)	84.7% (100)	80.8% (80)	0.359
	(+)	15.3% (18)	19.2% (19)	
Mikofenolat	(-)	98.3% (116)	92.9% (92)	0.031
	(+)	1.7% (2)	7.1% (7)	
Steroid	(-)	37.3% (44)	67.7% (67)	<0.001
	Düşük Doz	53.4% (63)	31.3% (31)	
	Yüksek Doz	9.3% (11)	1.0% (1)	
anti-TNF	(-)	89.0% (105)	80.8% (80)	0.064
	Adalimumab	5.9% (7)	13.1% (13)	
	İnfliximab	5.1% (6)	6.1% (6)	

* N MC Nemar test

Çalışmadaki 118 hastanın 17'si son vizitte anti-TNF tedavisi (adalimumab n=9, infliksimab n=7, sertolizumab n=1) almaktaydı. Anti-TNF kullanan hastaların 14'ünde (%82,4) Takayasu retinopatisi (TR), 3'ünde (%17,6) mixt tip retinopati saptandı. Bu grupta hipertansif retinopati veya retinopatisiz olguya rastlanmadı. Anti-TNF kullanmayan 101 hastada ise 50'sinde (%49,5) TR, 27'sinde (%26,7) hipertansif retinopati, 10'unda (%9,9) mixt tip retinopati ve 14'ünde (%13,9) retinopati yok olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizde, TR sıklığı anti-TNF kullananlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,016$). Buna karşılık, hipertansif retinopati yalnızca anti-TNF kullanmayan grupta gözlendi ($p=0,012$). Genel retinopati dağılımları açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,014$). Bu bulgular, anti-TNF tedavisi alan hastalarda TR sıklığının daha yüksek, hipertansif retinopati sıklığının ise daha düşük olduğunu göstermektedir. Ancak bu farklılıkların tedaviye doğrudan etkiden ziyade, daha ağır veya iskemik olgularda anti-TNF tedavisinin başlanması nedeniyle “endikasyon yanlılığı” ile açıklanabilir. Hastaların iskemik bulguları ile Takayasu retinopati durumlarının korelasyonu sebebiyle anti-TNF ilaçların tercih edildiğini düşündürür.

4.2. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARI

Optik koherens tomografi (OCT) verileri, yalnızca Heidelberg Spectralis cihazı ile çekilmiş olan 2019 ve 2025 yıllarına ait kayıtlar üzerinden değerlendirildi. Daha önceki yıllara ait OCT görüntüleri farklı cihazlarla elde edildiğinden, ölçüm standardizasyonunun sağlanamaması nedeniyle bu veriler çalışmaya dahil edilmedi.

4.2.1. RNFL bulguları

Kontrol ve vaka grupları arasında yapılan karşılaştırmada, ilk ölçümde sağ göz RNFL temporalsuperior (TS), temporalinferior (TI) ve temporal (T) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Benzer şekilde, sol gözde ilk ölçüm ve takip ölçümlerinde RNFL TS ve T değerleri açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$). Öte yandan, vaka grubunda takip sağ göz TS RNFL değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). İlk ölçümde, vaka grubunun sol göz TI ve T RNFL değerleri, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Takayasu arteriti ve kontrol grubunun temporal bölge RNFL incelemesi.

	Kontrol Grubu (n=55) Ort.±ss	Takayasu Arteriti Grubu (n=96) Ort.±ss	p*
<i>Sağ RNFL TS</i>			
İlk Ölçüm	135.3 ± 18.2	137.7 ± 21.4	0.489
Takip	135.3 ± 18.2	142.7 ± 19.5	0.043
<i>Sol RNFL TS</i>			
İlk Ölçüm	136.9 ± 20.0	134.4 ± 24.9	0.528
Takip	136.9 ± 20.0	138.7 ± 21.4	0.660
<i>Sol RNFL TI</i>			
İlk Ölçüm	145.7 ± 18.1	152.4 ± 25.9	0.072
Takip	145.7 ± 18.1	147.1 ± 23.1	0.719
<i>Sağ RNFL TI</i>			
İlk Ölçüm	143.1 ± 17.0	151.8 ± 27.5	0.021
Takip	143.1 ± 17.0	151.0 ± 26.5	0.072
<i>Sağ RNFL T</i>			
İlk Ölçüm	70.7 ± 10.9	74.6 ± 13.3	0.070
Takip	70.7 ± 10.9	74.6 ± 10.6	0.065
<i>Sol RNFL T</i>			
İlk Ölçüm	69.8 ± 7.6	73.5 ± 12.1	0.026
Takip	69.8 ± 7.6	71.5 ± 10.7	0.339

* t Bağımsız örneklem t test / m Mann-whitney u test

Vaka grubunda ilk ölçümde sağ göz nasal (N) RNFL değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak takip ölçümünde sağ göz N RNFL değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$).

Benzer şekilde, ilk ölçümde sol göz N RNFL değeri vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş ($p<0.05$), ancak takipte bu fark anlamlılığını yitirmiştir ($p>0.05$).

Vaka grubunda hem ilk ölçümde hem de takipte sağ göz ortalama RNFL değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Sol gözde ise ilk ölçümde ortalama RNFL değeri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunurken ($p<0.05$), takip ölçümünde bu farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Takayasu arteriti ve kontrol grubu nasal bölge ve ortalama RNFL incelemesi Tablo 4.11’de sunulmuştur.

Tablo 4.11. Takayasu arteriti hastalar ve kontrol grubunun nasal bölge ve ortalama RNFL incelemesi.

	Kontrol Grubu (n=55) Ort.±ss	Takayasu Arteriti Grubu (n=96) Ort.±ss	p	
<i>Sağ RNFL NS</i>				
İlk Ölçüm	111.0 ± 21.3	117.5 ± 24.3	0.108	t
Takip	111.0 ± 21.3	114.5 ± 20.5	0.397	t
<i>Sol RNFL NS</i>				
İlk Ölçüm	118.4 ± 24.1	125.2 ± 26.0	0.120	t
Takip	118.4 ± 24.1	122.8 ± 23.4	0.332	t
<i>Sağ RNFL NI</i>				
İlk Ölçüm	115.4 ± 27.8	119.6 ± 29.3	0.407	t
Takip	115.4 ± 27.8	119.4 ± 26.1	0.453	t
<i>Sol RNFL NI</i>				
İlk Ölçüm	110.4 ± 25.1	120.9 ± 24.9	0.066	m
Takip	110.4 ± 25.1	119.3 ± 26.3	0.229	m
<i>Sağ RNFL N</i>				
İlk Ölçüm	83.5 ± 16.7	89.8 ± 17.6	0.038	t
Takip	83.5 ± 16.7	84.7 ± 15.3	0.722	t
<i>Sol RNFL N</i>				
İlk Ölçüm	77.1 ± 15.6	86.2 ± 16.4	0.001	t
Takip	77.1 ± 15.6	80.2 ± 16.0	0.307	t
<i>Sağ RNFL Ort.</i>				
İlk Ölçüm	101.6 ± 11.1	105.2 ± 13.1	0.045	m
Takip	101.6 ± 11.1	105.8 ± 12.8	0.035	m
<i>Sol RNFL Ort.</i>				
İlk Ölçüm	100.4 ± 10.8	104.8 ± 13.1	0.041	t
Takip	100.4 ± 10.8	103.9 ± 12.6	0.124	t

t Bağımsız örneklem t test / m Mann-whitney u test

Takayasu arteriti hastalarının başlangıç ve sonuç RNFL karşılaştırmalarında ise sol RNFL T ve TI değerleri, sonuç vizitinde ilk ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p < 0.05$). Sağ RNFL T ve TI değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir ($p > 0.05$). Sağ ve sol TS değerleri de ilk ölçüme göre anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Sağ ve sol RNFL N değerlerinde, takipte anlamlı düşüş izlenmiştir ($p < 0.05$). Sağ RNFL NS segmentinde de anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0.05$), sol NS ve her iki NI segmentinde anlamlı değişiklik görülmemiştir ($p > 0.05$).

Sağ ve sol göz ortalama RNFL değerlerinde, takipte ilk ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Takayasu arteritindeki başlangıç ve sonuç RNFL değerleri Tablo. 4.12.'de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Takayasu arteriti hastalarında RNFL takip verileri.

	Başlangıç Ort.±ss	Sonuç Ort.±ss	P
<i>RNFL TS</i>			
Sağ	137.7 ± 21.4	142.7 ± 19.5	0.550 E
Sol	134.4 ± 24.9	138.7 ± 21.4	0.207 E
<i>RNFL T</i>			
Sağ	74.6 ± 13.3	74.6 ± 10.6	0.708 E
Sol	73.5 ± 12.1	71.5 ± 10.7	0.004 E
<i>RNFL TI</i>			
Sağ	151.8 ± 27.5	151.0 ± 26.5	0.406 E
Sol	152.4 ± 25.9	147.1 ± 23.1	0.009 E
<i>RNFL NS</i>			
Sağ	117.5 ± 24.3	114.5 ± 20.5	0.035 E
Sol	125.2 ± 26.0	122.8 ± 23.4	0.222 E
<i>RNFL NI</i>			
Sağ	119.6 ± 29.3	119.4 ± 26.1	0.645 E
Sol	120.9 ± 24.9	119.3 ± 26.3	0.197 W
<i>RNFL N</i>			
Sağ	89.8 ± 17.6	84.7 ± 15.3	<0.001 E
Sol	86.2 ± 16.4	80.2 ± 16.0	<0.001 E
<i>RNFL Ort</i>			
Sağ	105.2 ± 13.1	105.8 ± 12.8	0.900 W
Sol	104.8 ± 13.1	103.9 ± 12.6	0.188 E

E Eşleştirilmiş örneklem t test / w Wilcoxon test

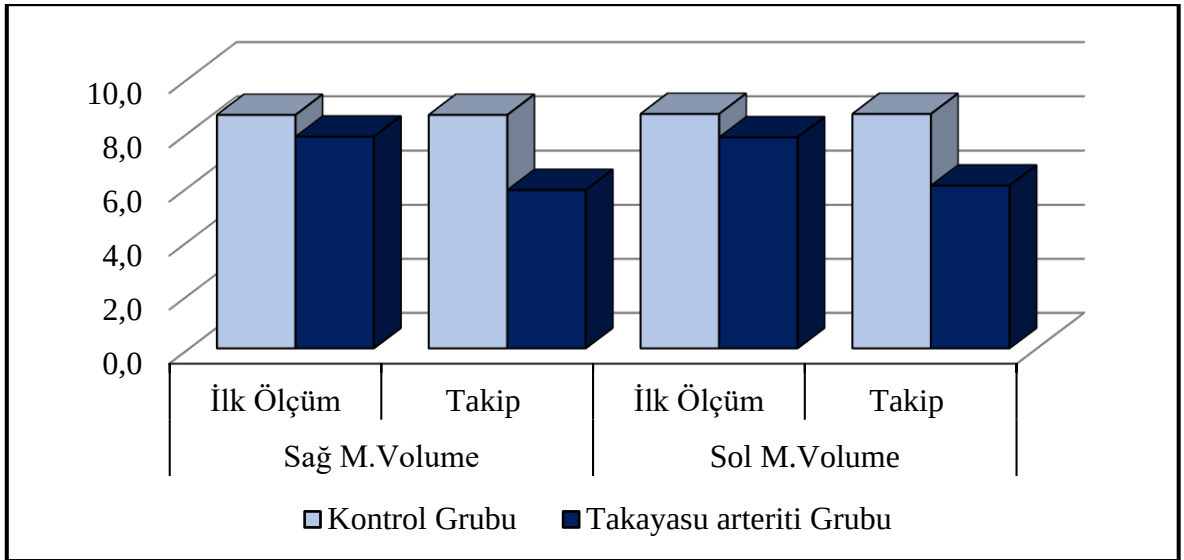
4.2.2. Maküler ve foveal volüm bulguları

Takayasu arteriti grubunda hem ilk ölçümde hem de takipte sağ maküler volüm (M. volume) değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Aynı şekilde, sol göz maküler volüm değerleri de hem ilk ölçüm hem de takipte kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüktür ($p < 0.05$) (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. Takayasu arteriti hastalarında zamanla maküler volüm ve foveal volüm değerlerindeki değişimlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n=55) Ort.±ss	Takayasu Arteriti Grubu (n=96) Ort.±ss	p*
<i>Sağ M. Volume</i>			
İlk Ölçüm	8.6 ± 0.8	7.8 ± 1.6	0.001
Takip	8.6 ± 0.8	5.9 ± 1.3	<0.001
<i>Sol M. Volume</i>			
İlk Ölçüm	8.7 ± 0.7	7.8 ± 1.6	0.002
Takip	8.7 ± 0.7	6.0 ± 1.3	<0.001
<i>Sağ F. Volume</i>			
İlk Ölçüm	0.21 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.088
Takip	0.21 ± 0.02	0.21 ± 0.03	0.331
<i>Sol F. Volume</i>			
İlk Ölçüm	0.21 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.158
Takip	0.21 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.973

*m Mann-whitney u test



Şekil 4.6. Takayasu arteriti ve kontrol gruplarında sağ ve sol göz M. volume değerlerinin başlangıç ve takip ölçümlerine göre karşılaştırılması.

Takayasu arteriti grubunda, hem başlangıçta hem de takipte sağ ve sol göz maküler volüm değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulunması TA hastalarında maküler yapının kronik olarak etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

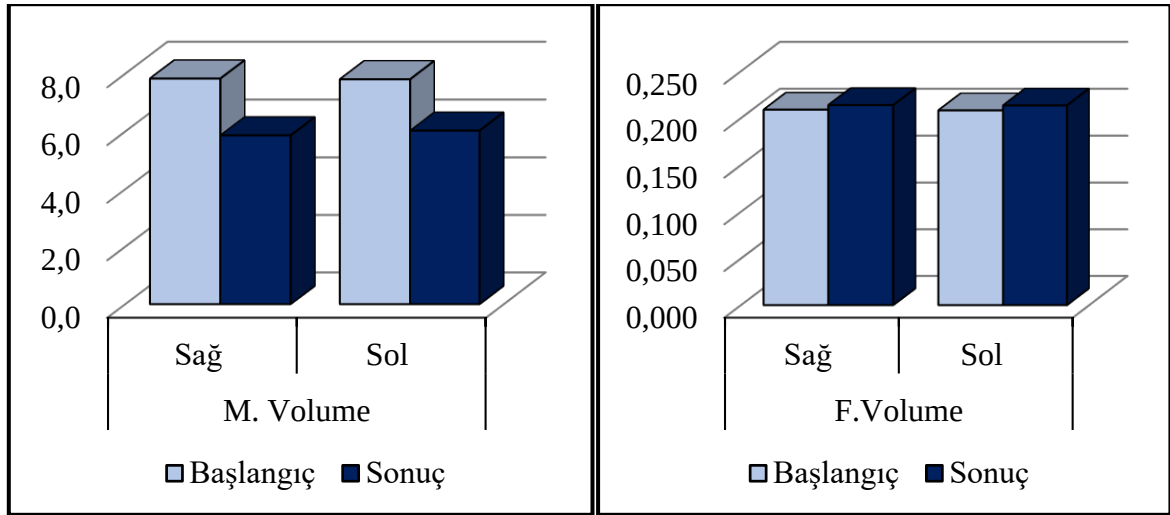
Öte yandan, foveal volüm (F. volume) açısından yapılan değerlendirmede, kontrol ve Takayasu arteriti grupları arasında sağ ve sol gözlerde hem ilk ölçüm hem de takipte herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Takayasu arteriti hastalarının başlangıç ve sonuç vizitlerindeki M.volum ve F.volum sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonuç vizitinde sağ, sol M. volume başlangıca göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Sağ Foveal volum ise sonuç vizitte başlangıca göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Ancak sonuç vizitte sol F. volum başlangıca göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. (Tablo 4.14.)

Tablo 4.14. TA hastalarında zaman içinde M. volume ve F. volume değişimleri. (Başlangıç – Sonuç Karşılaştırması).

	Başlangıç Ort.±ss	Sonuç Ort.±ss	p*
M. Volume			
Sağ	7.8 ± 1.6	5.9 ± 1.3	<0.001
Sol	7.8 ± 1.6	6.0 ± 1.3	<0.001
F. Volume			
Sağ	0.209 ± 0.023	0.214 ± 0.035	0.116
Sol	0.208 ± 0.021	0.213 ± 0.022	<0.001

*w Wilcoxon test



Şekil 4.7. Takayasu arteriti hastalarında foveal ve maküler volümün başlangıç ve sonuç değişimi.

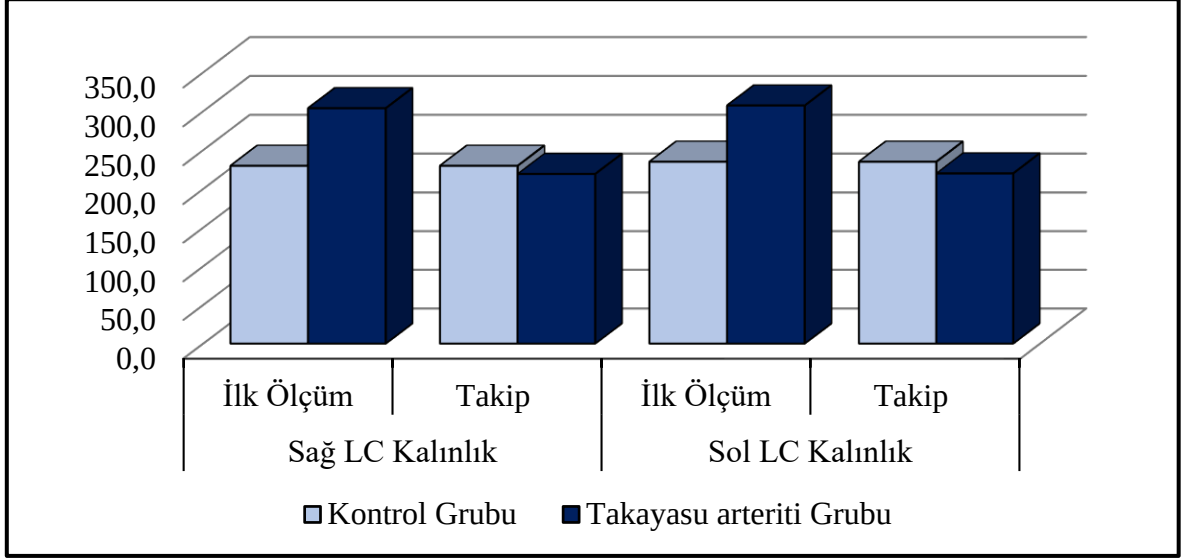
4.2.3. Lamina kribrosa bulguları

Takayasu arterit grubunda ilk ölçümde sağ göz lamina kribrosa (LC) kalınlığı, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Ancak takip ölçümünde, sağ LC kalınlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p > 0.05$). Benzer şekilde, ilk ölçümde sol göz LC kalınlığı da vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış, ancak takip ölçümünde bu farklılık anlamlılığını kaybetmiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. Takayasu arteriti hastalarında zamanla lamina kribrosa kalınlığı değişimlerin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n=55) Ort.±ss				Takayasu Arteriti Grubu (n=96) Ort.±ss			p*
Sağ LC Kalınlık								
İlk Ölçüm	229.7	±	38.7		303.8	±	87.3	<0.001
Takip	229.7	±	38.7		219.2	±	69.2	0.136
Sol LC Kalınlık								
İlk Ölçüm	235.0	±	35.4		307.3	±	85.7	<0.001
Takip	235.0	±	35.4		219.9	±	68.6	0.068

* m Mann-whitney u test



Şekil 4.8. Takayasu arteriti ve kontrol gruplarının sağ ve sol göz lamina kribrosa (LC) kalınlıklarının başlangıç ve takip ölçümlerine göre karşılaştırılması.

Takayasu arteriti ve kontrol gruplarında sağ ve sol göz lamina kribrosa (LC) kalınlıklarının başlangıç ve takip ölçümleri Şekil 4.7.'de gösterilmiştir.

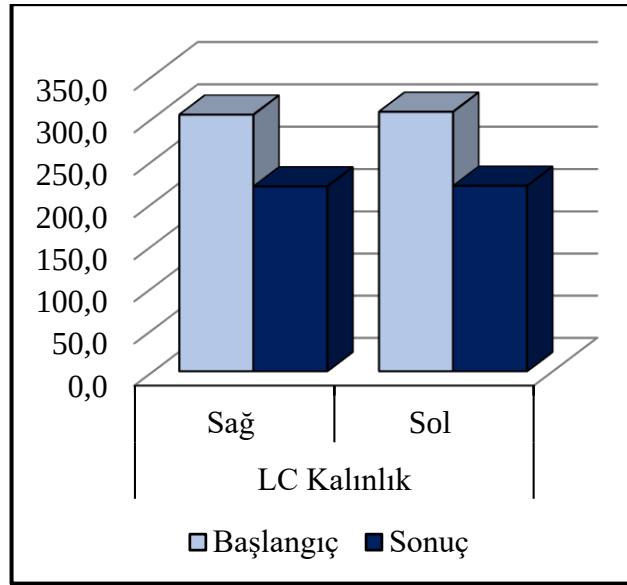
İlk ölçümde, hem sağ hem sol gözde LC kalınlığı vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunması, takip ölçümlerinde bu farklılığın anlamlılığını kaybetmiş olması zaman içinde yapısal değişikliklerin regresyonu veya stabilizasyonunu düşündürebilir. Takayasu arteriti hastalarının 2019 ve 2025 tarihli OCT görüntüleri üzerinden tespit edilen lamina kribrosa kalınlıkları karşılaştırıldığında sonuç vizitindeki sağ, sol LC kalınlığı başlangıç ölçümüne göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir.

Takayasu arteriti hastalarındaki lamina kribrosa kalınlığının yıllar içindeki değişimi Tablo 4.16.'da verilmiştir.

Tablo 4.16. Takayasu arteriti hastalarında lamina kribrosa kalınlığının yıllar içindeki değişimi.

	Başlangıç Ort.±ss			Sonuç Ort.±ss			P*
LC Kalınlık							
Sağ	303.8	±	87.3	219.2	±	69.2	<0.001
Sol	307.3	±	85.7	219.9	±	68.6	<0.001

*w Wilcoxon test



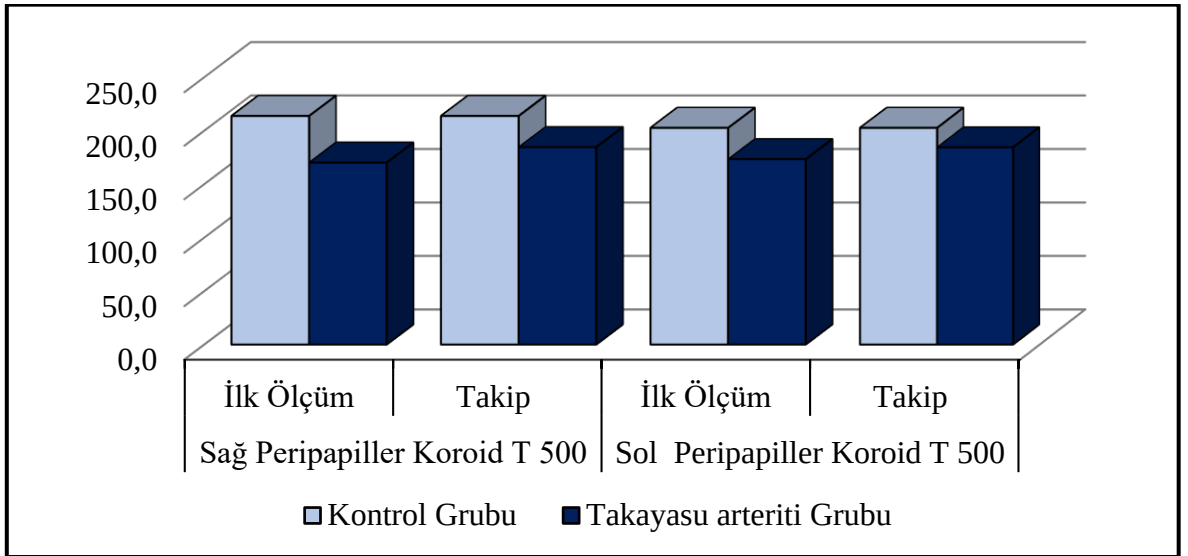
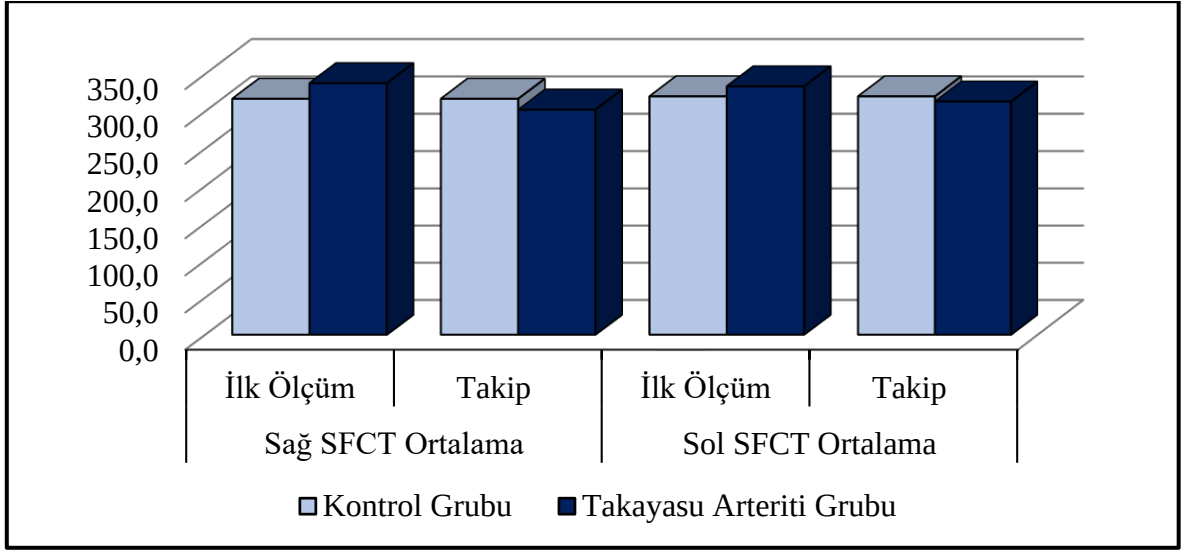
Şekil 4.9. Takayasu arteriti hastalarının OCT görüntülerinden hesaplanan lamina kribrosa kalınlığının başlangıç ve sonuç değerleri grafik üzerinde gösterilmiştir.

4.2.4. Peripapiller ve subfoveal koroid kalınlık bulguları

Tüm hastaların subfoveal bölgesinden ve optik disk temporalinden 500 mikron uzaklıktaki peripapiller bölgeden koroid kalınlığı ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler, Enhanced Depth Imaging (EDI) modunda Heidelberg Spectralis OCT cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Subfoveal koroid kalınlığı merkezi foveanın altından, peripapiller temporal koroid kalınlığı ise optik diskin temporal kenarından 500 mikron uzaklıktaki noktadan ölçülmüştür.

Takayasu arteriti hastaları ile sağlıklı bireylerin subfoveal koroid kalınlıkları (SFCT) karşılaştırıldığında, hem sağ hem sol gözde ilk ölçüm ve takip SFCT ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Peripapiller temporal 500 mikron (T500) koroid kalınlığı ise Takayasu arteriti hastalarında ilk ölçümde sağ ve sol gözde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak takip ölçümünde sağ ve sol göz T500 değeri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.10.).



Şekil 4.10. Takayasu arteriti ve kontrol grubunda SFCT ve peripapiller koroid kalınlığı karşılaştırması.

Başlangıçta vaka grubunda her iki gözde de anlamlı şekilde daha düşük T500 kalınlıkları izlenirken, takip ölçümlerinde bu farkın ortadan kalktığı görülmektedir. Bu durum, zaman içinde koroidal yapıların stabilizasyon gösterdiğini veya tedaviye yanıtla peripapiller koroid kalınlığının normalize olduğunu düşündürmektedir. Başlangıçtaki farkın zamanla azalması, uzun dönem takibin ve uygun tedavinin peripapiller koroid kalınlığı üzerindeki potansiyel düzeltici etkisini ortaya koymaktadır.

Takayasu arteriti ve kontrol grubunda peripapiller ve subfoveal koroid kalınlığı karşılaştırması Tablo 4.17. 'de özetlenmiştir.

Tablo 4.17. Takayasu arteriti ve kontrol grubunda peripapiller ve subfoveal koroid kalınlığı karşılaştırması.

	Kontrol Grubu (n=55)			Takayasu Arteriti Grubu (n=96)			p	
	Ort.±ss			Ort.±ss				
Sağ Peripapiller Koroid T 500								
İlk Ölçüm	213.7	±	85.1		170.1	±	61.8	0.001 m
Takip	213.7	±	85.1		184.6	±	68.6	0.059 m
Sol Peripapiller Koroid T 500								
İlk Ölçüm	202.6	±	75.2		173.3	±	59.6	0.016 t
Takip	202.6	±	75.2		184.3	±	68.1	0.182 t
Sağ SFCT Ortalama								
İlk Ölçüm	316.8	±	99.0		337.7	±	97.0	0.212 t
Takip	316.8	±	99.0		302.4	±	87.0	0.408 t
Sol SFCT Ortalama								
İlk Ölçüm	320.1	±	96.6		333.5	±	93.8	0.412 t
Takip	320.1	±	96.6		313.2	±	88.5	0.692 t

t Bağımsız örneklem t test / m Mann-whitney u test

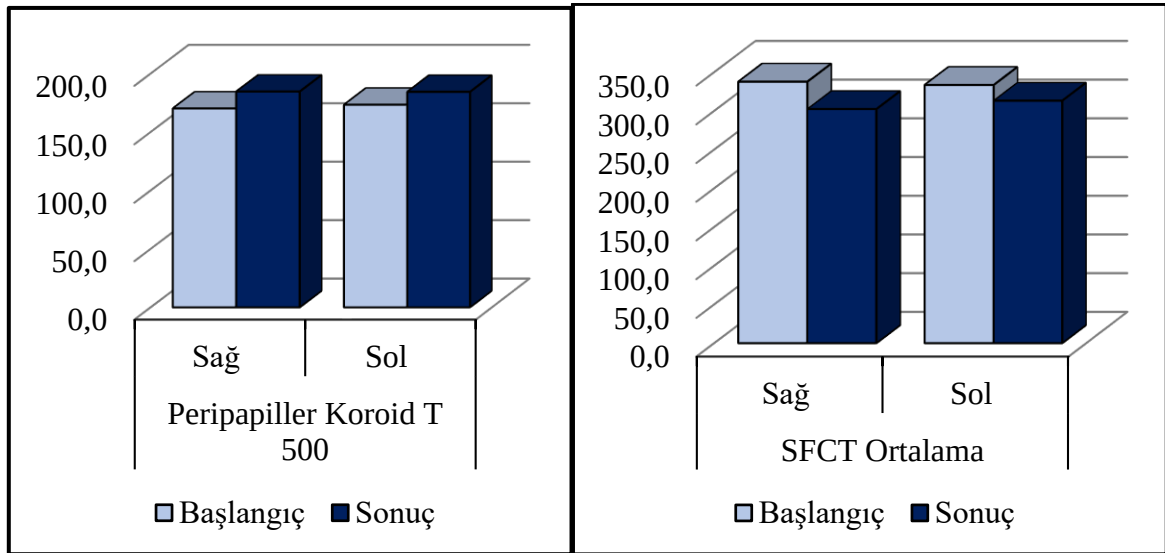
Takayasu arteriti hastalarının subfoveal ve peripapiller ölçümlerinin yıllar içindeki değişimi incelenmiştir. TA hastalarına yapılan sonuç vizitinde sağ ve sol SFCT ortalamaları başlangıç ölçümlerine göre anlamlı düzeyde azalmıştır ($p<0.05$).

Takayasu arteriti hastalarının takibine baktığımızda sonuç vizitinde sağ, sol peripapiller koroid T 500 değeri başlangıca göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Takayasu arteriti hastalarının zaman içindeki koroid kalınlık değişimleri Tablo 4.18.'de verilmiştir.

Tablo 4.18. Takayasu arteriti hastalarında zaman içinde peripapiller ve subfoveal koroid kalınlık değişimleri.

	Başlangıç Ort.±ss	Sonuç Ort.±ss	p
Peripapiller Koroid T 500			
Sağ	170.1 ± 61.8	184.6 ± 68.6	0.096 W
Sol	173.3 ± 59.6	184.3 ± 68.1	0.109 E
SFCT Ortalama			
Sağ	337.7 ± 97.0	302.4 ± 87.0	<0.001 E
Sol	333.5 ± 93.8	313.2 ± 88.5	0.002 E

E Eşleştirilmiş örneklem t test / w Wilcoxon test



Şekil 4.11. Takayasu arteriti hastalarında koroid kalınlıklarının başlangıç ve sonuç vizitteki değişimleri.

Takayasu arteriti hastalarında görülen retinopati tiplerine göre subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) değerleri Tablo 4.19’da özetlenmiştir.

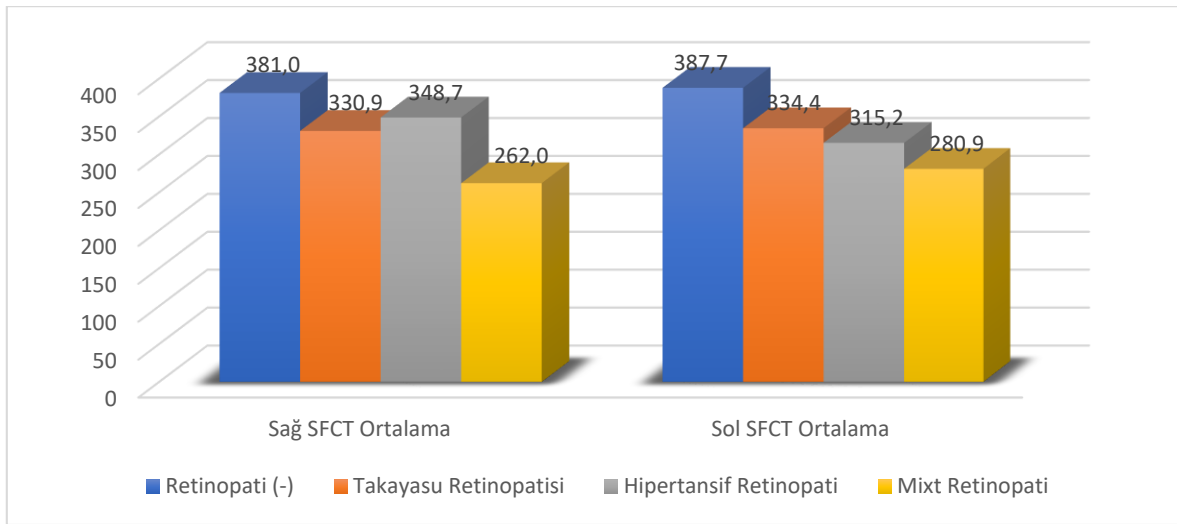
Tablo 4.19. Takayasu arteriti hastalarında retinopati tiplerine göre subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) değerleri.

		¹ Retinopati (-) (n=6)	² Takayasu Retinopatisi (n=60)	³ Hipertansif Retinopati (n=12)	⁴ Mixt Retinopati (n=12)	p*
Ortalama SFCT						
Sağ	Ort.±ss	381,0 ± 92,5	330,9 ± 104,0	348,7 ± 55,0	262,0 ± 73,6	0,025
Sol	Ort.±ss	387,7 ± 80,0	334,4 ± 100,0	315,2 ± 51,2	280,9 ± 77,0	0,116

* K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ¹Retinopati (-) Grubu ile Fark p<.0.05

²Takayasu Retinopatisi Grubu ile Fark p<.0.05 / ⁴Mixt Retinopati Grubu ile Fark p<.0.05

En yüksek SFCT (subfoveal koroid kalınlığı) değerleri retinopatisiz grupta izlenirken, en düşük değerler mixt retinopati grubunda saptanmıştır (Şekil 4.12.).



Şekil 4.12. Takayasu arteriti hastalarında retinopati tiplerine göre subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) dağılımı.

4.2.5. Retinal tabaka kalınlıklarının incelenmesi

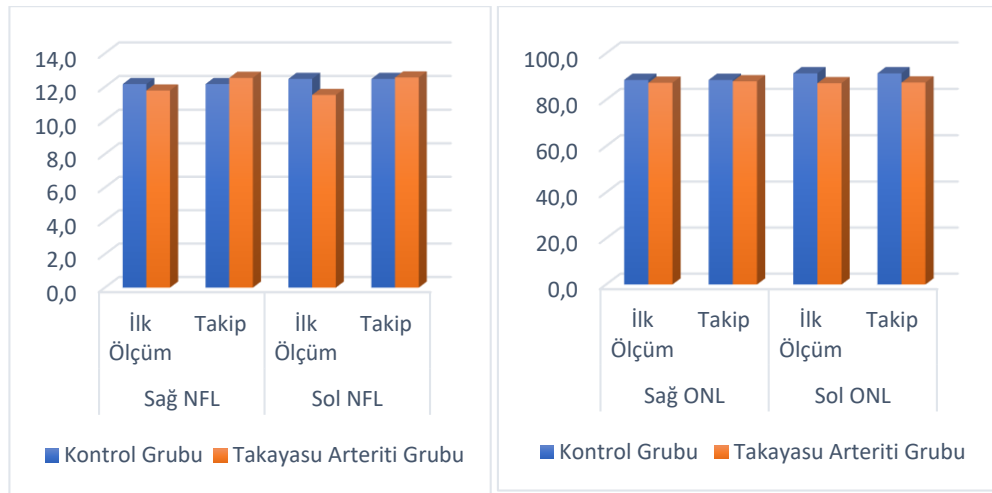
Kontrol ve vaka grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda, santral makula kalınlığı (CMT) açısından sağ ve sol gözlerde hem ilk ölçümde hem takipte istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$).

Aynı şekilde, sağ göz NFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL ve RPE katmanlarında hem ilk ölçüm hem takipte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 4.20., Tablo 4.21.)

Sol gözde ise ilk ölçümde NFL kalınlığı, vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$), ancak takipte bu farklılık anlamlılığını yitirmiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.13.).

İlk ölçümde ONL kalınlığı, yine vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmış ($p<0.05$), fakat takip ölçümünde iki grup arasında fark izlenmemiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.13.).

Diğer tüm sol katmanlar (GCL, IPL, INL, OPL, RPE) açısından hem ilk ölçümde hem takipte kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).



Şekil 4.13. Kontrol grubuna göre Takayasu arteriti grubunda anlamlı düşük saptanan sol NFL ve ONL, anlamlı fark göstermeyen Sağ NFL ve ONL tabakası grafik gösterimi.

Tablo 4.20. Takayasu arteriti ve kontrol grubu CMT, NFL, GCL, IPL, INL tabaka kalınlıklarının karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n=55) Ort.±ss			Takayasu Arteriti Grubu (n=96) Ort.±ss			p*
<i>Sağ CMT</i>							
İlk Ölçüm	270,1	±	21,3	266,0	±	28,5	0,079
Takip	270,1	±	21,3	272,6	±	43,3	0,350
<i>Sol CMT</i>							
İlk Ölçüm	270,5	±	24,1	264,1	±	26,5	0,061
Takip	270,5	±	24,1	272,1	±	26,4	0,987
<i>Sağ NFL</i>							
İlk Ölçüm	12,2	±	2,4	11,8	±	3,6	0,084
Takip	12,2	±	2,4	12,5	±	6,2	0,318
<i>Sol NFL</i>							
İlk Ölçüm	12,5	±	2,4	11,5	±	2,5	0,019
Takip	12,5	±	2,4	12,6	±	2,9	0,592
<i>Sağ GCL</i>							
İlk Ölçüm	15,5	±	5,1	14,9	±	6,3	0,224
Takip	15,5	±	5,1	16,6	±	9,5	0,734
<i>Sol GCL</i>							
İlk Ölçüm	15,0	±	5,7	14,6	±	6,8	0,118
Takip	15,0	±	5,7	17,2	±	8,5	0,499
<i>Sağ IPL</i>							
İlk Ölçüm	20,3	±	4,2	20,1	±	4,2	0,694
Takip	20,3	±	4,2	20,5	±	6,5	0,505
<i>Sol IPL</i>							
İlk Ölçüm	20,2	±	4,3	19,8	±	4,3	0,381
Takip	20,2	±	4,3	21,6	±	5,9	0,450
<i>Sağ INL</i>							
İlk Ölçüm	19,8	±	5,7	19,2	±	7,3	0,176
Takip	19,8	±	5,7	20,3	±	9,1	0,609
<i>Sol INL</i>							
İlk Ölçüm	19,3	±	6,1	18,9	±	6,8	0,344
Takip	19,3	±	6,1	20,7	±	7,9	0,566

* m Mann-whitney u test

Tablo 4.21. Takayasu arteriti ve kontrol grubu OPL, ONL, RPE tabaka kalınlıklarının karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n=55) Ort.±ss	Takayasu Arteriti Grubu (n=96) Ort.±ss	p
Sağ OPL			
İlk Ölçüm	26,7 ± 7,4	26,4 ± 8,6	0,431 m
Takip	26,7 ± 7,4	27,5 ± 8,2	0,780 m
Sol OPL			
İlk Ölçüm	25,7 ± 6,0	26,0 ± 6,9	0,984 m
Takip	25,7 ± 6,0	26,8 ± 7,7	0,775 m
Sağ ONL			
İlk Ölçüm	88,6 ± 12,1	87,3 ± 13,1	0,571 t
Takip	88,6 ± 12,1	88,0 ± 13,4	0,797 t
Sol ONL			
İlk Ölçüm	91,4 ± 8,4	87,2 ± 11,9	0,013 t
Takip	91,4 ± 8,4	87,4 ± 13,6	0,058 t
Sağ RPE			
İlk Ölçüm	16,0 ± 2,0	16,5 ± 4,8	0,959 m
Takip	16,0 ± 2,0	17,3 ± 5,6	0,225 m
Sol RPE			
İlk Ölçüm	16,0 ± 1,7	16,2 ± 1,9	0,519 m
Takip	16,0 ± 1,7	16,5 ± 2,1	0,180 m

t Bağımsız örneklem t test / m Mann-whitney u test

Sağ, sol göz iç ve dış retina tabakalarının toplamı incelendiğinde (IRL, ORL) hem ilk ölçüm hem takipte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 4.22.)

Tablo 4.22. Takayasu arteriti ve kontrol grubu iç ve dış retina tabaka kalınlıklarının karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n=55) Ort.±ss	Vaka Grubu (n=96) Ort.±ss	p
Sağ IRL			
İlk Ölçüm	181,9 ± 21,4	178,8 ± 26,9	0,150 m
Takip	181,9 ± 21,4	184,2 ± 41,5	0,314 m
Sol IRL			
İlk Ölçüm	183,0 ± 24,0	177,2 ± 25,4	0,063 m
Takip	183,0 ± 24,0	184,7 ± 27,2	0,982 m
Sağ ORL			
İlk Ölçüm	88,1 ± 5,0	87,1 ± 5,4	0,296 t
Takip	88,1 ± 5,0	88,4 ± 6,4	0,773 t
Sol ORL			
İlk Ölçüm	87,4 ± 4,2	87,0 ± 4,2	0,609 t
Takip	87,4 ± 4,2	87,5 ± 4,7	0,926 t

t Bağımsız örneklem t test / m Mann-whitney u test

Takayasu arteriti hastalarında başlangıç ve sonuç vizit retina tabakaları değişimi incelendiğinde sağ göz CMT değerinde anlamlı değişiklik izlenmezken ($p>0.05$), sol göz CMT değerinde anlamlı artış saptanmıştır. (Tablo 4.23.)

Sonuç vizitte sağ NFL, GCL, IPL kalınlıklarında başlangıç ölçümüne göre anlamlı ($p>0.05$) değişim görülmezken, sol NFL, GCL, IPL kalınlıkları başlangıca göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. Takipte sağ, sol INL değeri ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 4.23.)

Tablo 4.23. Takayasu arteriti grubunda CMT, NFL, GCL, IPL, INL değerlerinin zamanla değişimi.

	Başlangıç Ort.±ss	Sonuç Ort.±ss	p*
CMT			
Sağ	266.0 ± 28.5	272.6 ± 43.3	0.086
Sol	264.1 ± 26.5	272.1 ± 26.4	0.007
NFL			
Sağ	11.8 ± 3.6	12.5 ± 6.2	0.125
Sol	11.5 ± 2.5	12.6 ± 2.9	0.025
GCL			
Sağ	14.9 ± 6.3	16.6 ± 9.5	0.137
Sol	14.6 ± 6.8	17.2 ± 8.5	0.034
IPL			
Sağ	20.1 ± 4.2	20.5 ± 6.5	0.899
Sol	19.8 ± 4.3	21.6 ± 5.9	0.018
INL			
Sağ	19.2 ± 7.3	20.3 ± 9.1	0.452
Sol	18.9 ± 6.8	20.7 ± 7.9	0.069

*w Wilcoxon test

Sonuç vizitinde sağ, sol OPL, ONL, RPE değeri başlangıç vizitine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir (Tablo 4.24.)

Tablo 4.24. Takayasu Arteriti grubunda OPL, ONL, RPE değerlerinin zamanla değişimi.

	Başlangıç Ort.±ss	Sonuç Ort.±ss	p	
OPL				
Sağ	26.4 ± 8.6	27.5 ± 8.2	0.900	W
Sol	26.0 ± 6.9	26.8 ± 7.7	0.464	W
ONL				
Sağ	87.3 ± 13.1	88.0 ± 13.4	0.315	E
Sol	87.2 ± 11.9	87.4 ± 13.6	0.458	E
RPE				
Sağ	16.5 ± 4.8	17.3 ± 5.6	0.301	W
Sol	16.2 ± 1.9	16.5 ± 2.1	0.513	W

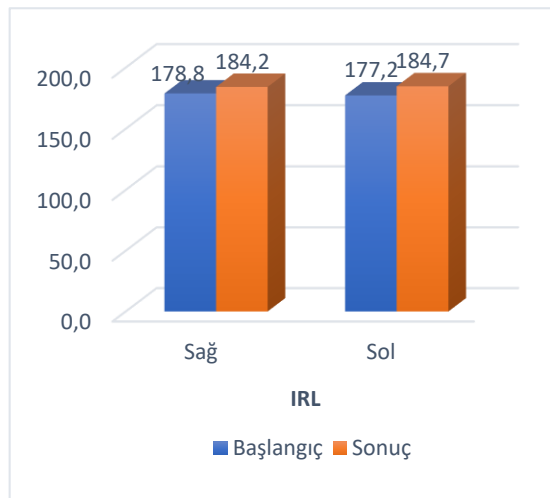
E Eşleştirilmiş örneklem t test / w Wilcoxon test

Takayasu arteriti hastalarında sonuç vizitinde sağ, sol IRL kalınlığında başlangıç ölçümüne göre anlamlı ($p<0.05$) artış gösterirken ORL kalınlığı başlangıca göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 4.25.)

Tablo 4.25. Takayasu arteriti grubunda başlangıç ve sonuç IRL, ORL kalınlık değişimi.

	Başlangıç Ort.±ss			Sonuç Ort.±ss			p	
IRL								
Sağ	178,8	±	26,9	184,2	±	41,5	0,026	W
Sol	177,2	±	25,4	184,7	±	27,2	0,026	W
ORL								
Sağ	87,1	±	5,4	88,4	±	6,4	0,357	E
Sol	87,0	±	4,2	87,5	±	4,7	0,664	E

E Eşleştirilmiş örneklem t test / w Wilcoxon test

**Şekil 4.14. Takayasu arteriti hastalarındaki IRL kalınlık artışı grafik gösterimi.**

4.2.6. A/V oranı (A/V ratio)

Takayasu arteriti grubunda hem ilk ölçümde hem de takipte sağ ve sol göz A/V oranı, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Ayrıca Takayasu arteriti grubunda yapılan longitudinal analizde, sonuç vizitinde hem sağ hem sol göz A/V oranı değerleri, başlangıç ölçümüne göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir ($p<0.05$).

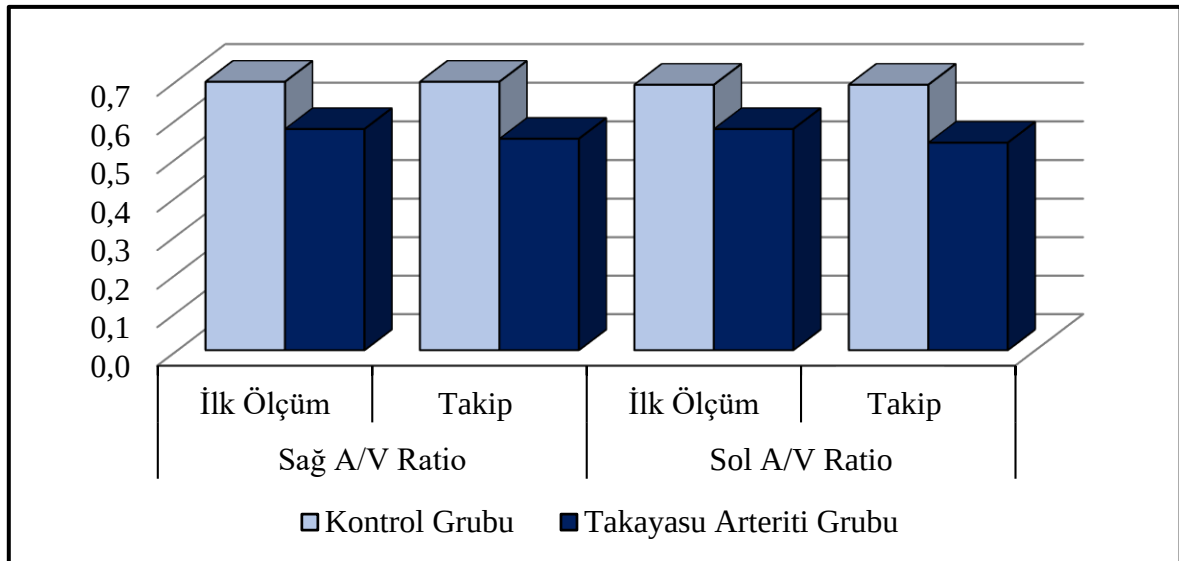
Takayasu arteriti hastaları ve kontrol grubundaki hastaların A/V ratio değerleri Tablo 4.26.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.26. Takayasu arteriti hastaları ve kontrol grubunda A/V ratio değerleri.

	Kontrol Grubu (n=55) Ort.±ss	Takayasu Arteriti Grubu (n=96) Ort.±ss	p*
Sağ A/V Ratio			
İlk Ölçüm	0.70 ± 0.08	0.57 ± 0.08	<0.001
Takip	0.70 ± 0.08	0.55 ± 0.08	<0.001
Sol A/V Ratio			
İlk Ölçüm	0.69 ± 0.06	0.57 ± 0.09	<0.001
Takip	0.69 ± 0.06	0.54 ± 0.08	<0.001

*m Mann-whitney u test

Takayasu arteriti hastalarında hem ilk ölçüm hem de takip A/V oranlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gösteren grafik Şekil 4.15.'te sunulmuştur.



Şekil 4.15. Takayasu arteriti ve kontrol grubunun hem ilk ölçüm hem de takip A/V oranlarını gösteren grafik.

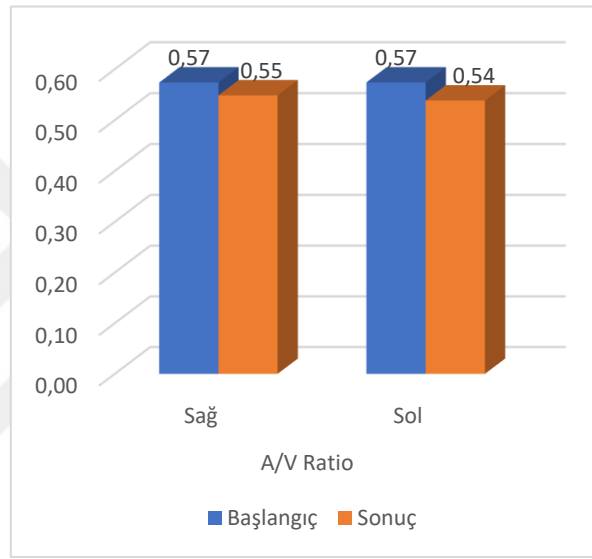
Takayasu arteriti hastalarında başlangıç ve sonuç vizitindeki A/V oranlarına ilişkin ölçümler Tablo 4.27.'da özetlenmiştir

Tablo 4.27. Takayasu arteriti hastalarında başlangıç ve sonuç viziti A/V oranı ölçümleri.

	Başlangıç Ort.±ss	Sonuç Ort.±ss	p*
<i>A/V Ratio</i>			
Sağ	0.57 ± 0.08	0.55 ± 0.08	<0.001
Sol	0.57 ± 0.09	0.54 ± 0.08	<0.001

*w Wilcoxon test

Takayasu arteriti hastalarında sonuç vizitinde başlangıca göre anlamlı düşüş gösteren A/V oranları Şekil 4.16.'te grafik olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.16. Takayasu arteriti hastalarında başlangıç ve sonuç A/V oranı grafik gösterimi.

Takayasu arteriti hastalarında görülen retinopati tiplerine göre A/V oranı verileri Tablo 4.28.'de özetlenmiştir.

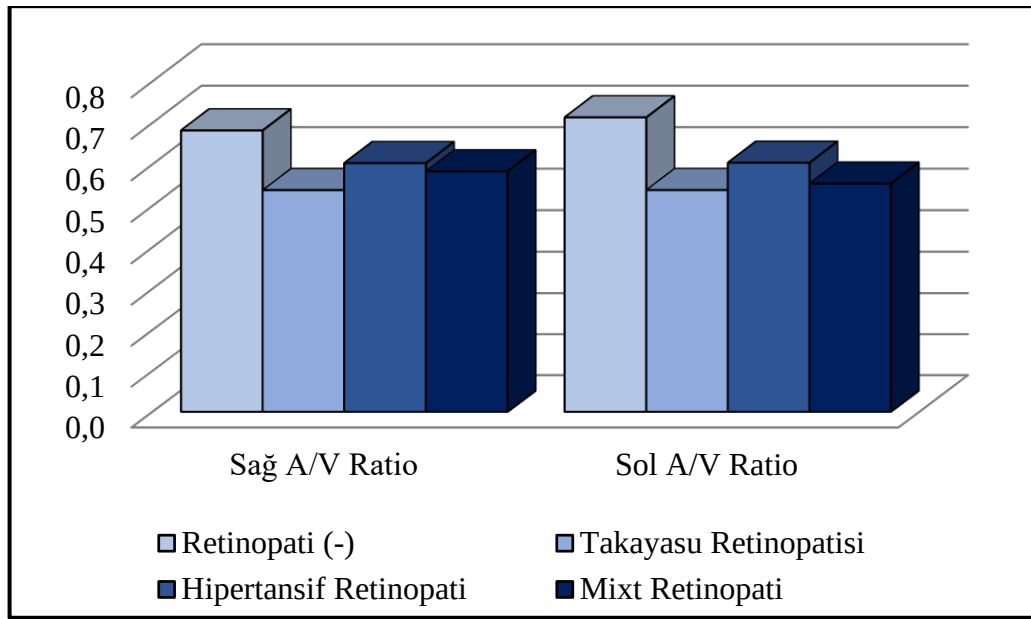
Tablo 4.28. Takayasu arteriti hastalarında görülen retinopati tiplerine göre A/V oranı hesaplanması

		¹ Retinopati (-) (n:11)	² Takayasu Retinopatisi (n:53)	³ Hipertansif Retinopati (n:19)	⁴ Mixt Retinopati (n:12)	p*
Sağ A/V Ratio	Ort.±ss	0,68 ± 0,09	0,54 ± 0,06	0,60 ± 0,07	0,58 ± 0,06	<0,001
Sol A/V Ratio	Ort.±ss	0,71 ± 0,11	0,54 ± 0,06	0,60 ± 0,06	0,55 ± 0,05	<0,001

* K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ¹Retinopati (-) Grubu ile Fark p<.0.05

³Hipertansif Retinopati Grubu ile Fark p<.0.05 / ⁴Mixt Retinopati Grubu ile Fark p<.0.05

En düşük A/V oranı Takayasu retinopati hastalarında izlenirken en yüksek A/V oranı retinopatinin olmadığı grupta tespit edilmiştir (Şekil 4.17.).



Şekil 4.17. Retinopati tiplerine göre A/V oranı incelemesi.

4.3. RETİNOPATİ DURUMUNUN ZAMAN İÇİNDEKİ DEĞİŞİMİ

Çalışma kapsamında Takayasu arteriti tanılı hastaların sağ ve sol göz retinopati varlığı, 1., 3., 5. ve 10. yıl vizitlerinde karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Takip süresince eksitus olan veya romatolojik takibi bırakan hastalar analiz dışı bırakılmıştır.

3.yıl, 5.yıl ve 10.yıl sağ gözde retinopati varlığı 1.yıla göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. Ayrıca 5.yıl ve 10.yıl sağ retinopati varlığı 3.yıla, 10.yıl sağ retinopati varlığı 5.yıla göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. (Tablo 4.29.)

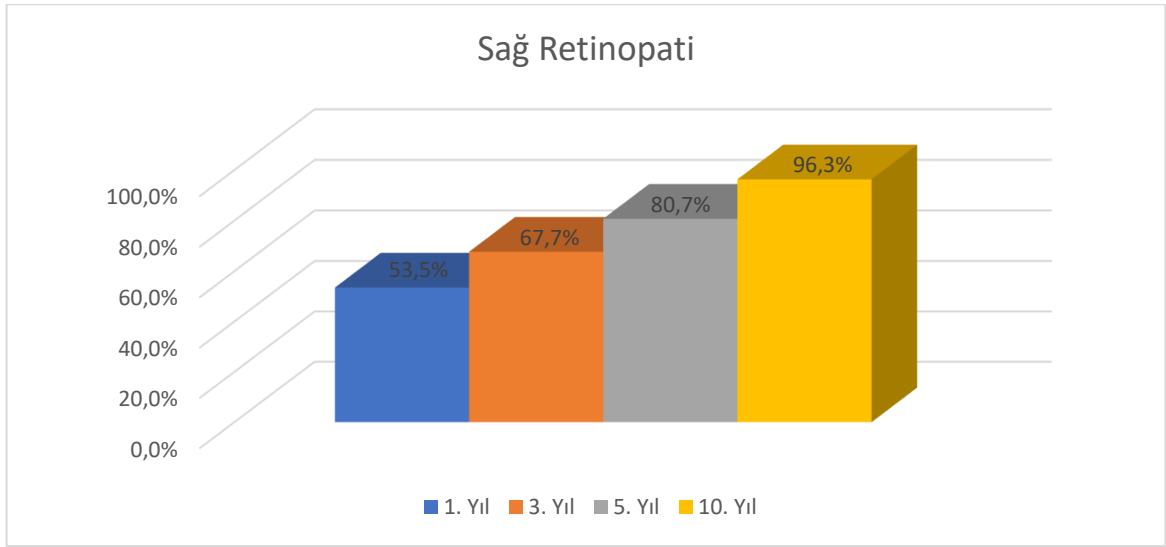
Tablo 4.29. Takayasu arteriti hastalarında 1., 3., 5. ve 10. yıllarda sağ gözde retinopati varlığının dağılımı ve yıllar arası karşılaştırması.

		Sağ Retinopati % (n)	p ¹	p ²	p ³
1. Yıl	(-)	46,5% (46)			
	(+)	53,5% (53)			
3. Yıl	(-)	32,3% (32)	0,001		N
	(+)	67,7% (67)			
5. Yıl	(-)	19,3% (16)	<0,001	0,002	N
	(+)	80,7% (67)			
10. Yıl	(-)	3,7% (2)	<0,001	<0,001	N
	(+)	96,3% (52)			

N MC Nemer test

p¹ 1.Yıl ile fark, p² 3.Yıl ile Fark, p³ 5.Yıl ile Fark

Takayasu arteriti hastalarındaki yıllar içindeki sağ göz retinopati artışı Şekil 4.18.'da grafik olarak gösterilmiştir



Şekil 4.18. Takayasu arteriti hastalarında sağ göz 1., 3., 5. ve 10. yıl vizitlerinde retinopati oranları.

Sol göz retinopati varlığı da sağ göze benzer şekilde 3., 5. ve 10. yıllarda 1. yıla göre anlamlı artış göstermiştir ($p < 0.05$). 5. ve 10. yıl değerleri 3. yıla, 10. yıl değeri ise 5. yıla kıyasla anlamlı artış göstermiştir ($p < 0.05$) (Tablo 4.30.).

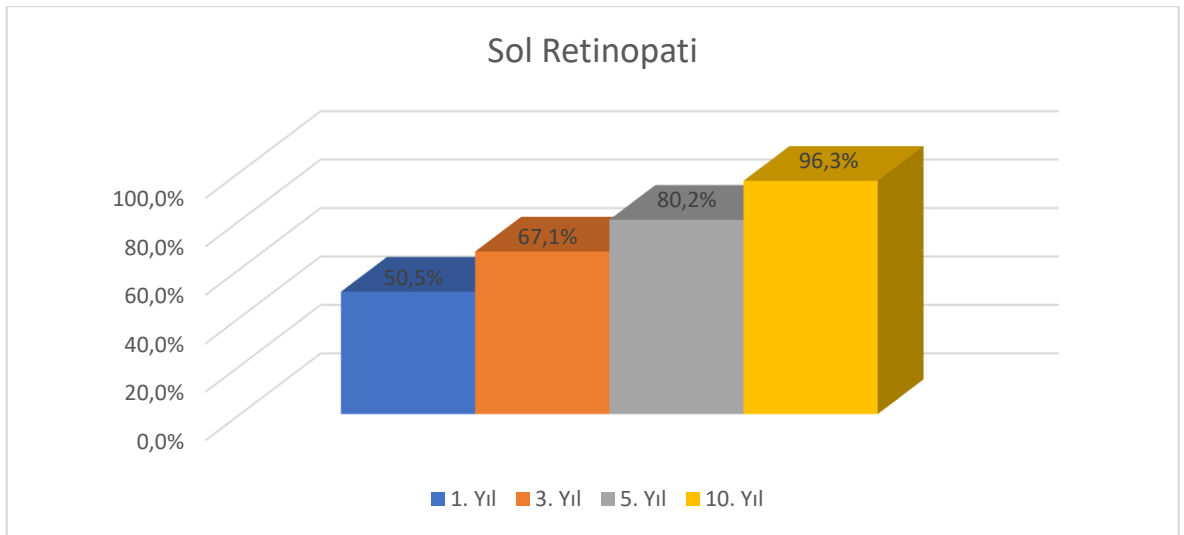
Tablo 4.30. Takayasu arteriti hastalarında 1., 3., 5. ve 10. yıllarda sol gözde retinopati varlığının dağılımı ve yıllar arası karşılaştırması.

		Sol Retinopati % (n)	p ¹	p ²	p ³	
1. Yıl	(-)	49.5% (48)				
	(+)	50,5% (49)				
3. Yıl	(-)	33.0% (32)	<0.001			N
	(+)	67,1% (65)				
5. Yıl	(-)	19.8% (16)	<0.001	0.001		N
	(+)	80,2% (65)				
10. Yıl	(-)	3.8% (2)	<0.001	<0.001	0.031	N
	(+)	96,3% (51)				

N MC Neman test

p¹ 1. Yıl ile fark, p² 3. Yıl ile Fark, p³ 5. Yıl ile Fark

Takayasu arteriti hastalarındaki yıllar içindeki sol göz retinopati artışı Şekil 4.19.'de grafik olarak gösterilmiştir.



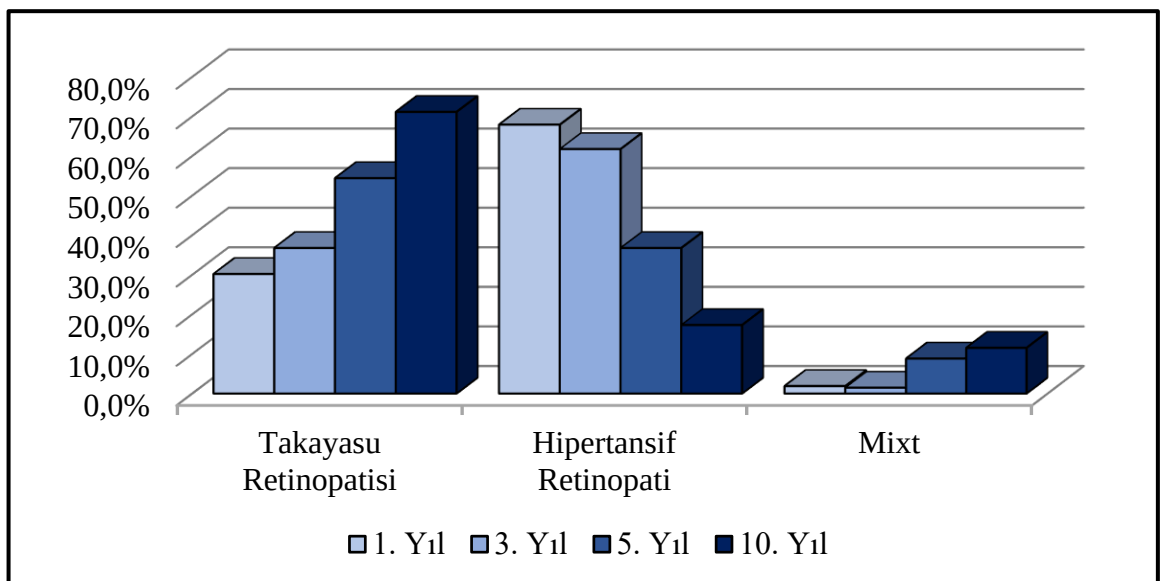
Şekil 4.19. Takayasu arteriti hastalarında sol göz 1., 3., 5. ve 10. yıl vizitlerinde retinopati oranları.

4.3.1. Retinopati tiplerine göre değerlendirme

Takayasu retinopatisi oranı, 3. yılda 1. yıla göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0.05$). Ancak 5. ve 10. yılda 1. ve 3. yıla göre anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.05$). 10. yıl ile 5. yıl arasında ise anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.31.).

Hipertansif retinopati oranı, 3. yılda 1. yıla göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0.05$). 5. ve 10. yıllarda ise 1. ve 3. yıllara kıyasla anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0.05$). Ayrıca 10. yıl verileri 5. yıla göre de anlamlı düzeyde düşüş göstermiştir ($p<0.05$).

Mixt tip retinopati oranı, izlenen tüm yıllar arasında anlamlı bir değişim göstermemiştir ($p>0.05$).



Şekil 4.20. Takayasu arteriti hastalarında 1., 3., 5. ve 10. yıl vizitlerinde retinopati tiplerindeki değişim grafisi.

Tablo 4.31. Takayasu arteriti hastalarında 1., 3., 5. ve 10. yıllarda retinopati alt tiplerinin (Takayasu, hipertansif, mixt) yıllara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırmaları.

	Retinopati Statüsü % (n)	p ¹	p ²	p ³
Takayasu Retinopatisi				
1. Yıl	30.2% (16)			
3. Yıl	36.8% (25)	0.250		
5. Yıl	54.4% (37)	<0.001	<0.001	
10. Yıl	71.2% (37)	0.001	<0.001	0.125
Hipertansif Retinopati				
1. Yıl	67.9% (36)			
3. Yıl	61.8% (42)	0.250		
5. Yıl	36.8% (25)	<0.001	<0.001	
10. Yıl	17.3% (9)	<0.001	<0.001	0.031
Mixt				
1. Yıl	1.9% (1)			
3. Yıl	1.5% (1)	1.000		
5. Yıl	8.8% (6)	0.250	0.063	
10. Yıl	11.5% (6)	0.500	0.125	0.687
N MC Nemar test				
p ¹ 1.Yıl ile fark, p ² 3.Yıl ile Fark, p ³ 5.Yıl ile Fark				

4.4. GÖZLEMCİ VE YAPAY ZEKÂ ARASINDA A/V ORANI VE RETİNOPATİ DEĞERLENDİRMESİ UYUMU

Çalışmamızda retinopati değerlendirmesi fundus fotoğrafları, klinik muayene bulguları ve gerekli olgularda fluorescein anjiyografi (FFA) ile deneyimli iki hekim tarafından tespit edilmiş ve evrelendirilmiştir. Evrelendirmede Takayasu arteriti için Uyama sınıflaması, hipertansif retinopati için ise Keith–Wagener–Barker sınıflaması kullanılmıştır.

Hastaların arter/ven (A/V) oranları, SLO görüntülerinden manuel olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, fundus fotoğrafları yapay zekâ tabanlı bir sistemde analiz edilerek A/V oranları ve retinopati evreleri elde edilmiş. Klinik değerlendirmeler ile yapay zekâ sonuçları karşılaştırılarak analiz edilmiştir.

Gözlemci ve yapay zekâ sağ A/V ratio ölçümleri arasında anlamlı ($r=0.330/p=0.011$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Benzer şekilde, sol göz A/V oranı ölçümleri arasında da anlamlı ($r=0.481/p=0.000$) pozitif korelasyon izlendi (Tablo 4.32.). Mevcut korelasyon katsayıları 0.5’in altında olduğundan, gözlemci ile yapay zekâ arasında düşük düzeyde ancak pozitif korelasyon olduğu söylenebilir.

Tablo 4.32. Gözlemci ve yapay zekâ arasında A/V oranı ölçümleri arasındaki korelasyon.

	Gözlemci Ort.±ss	Yapay Zeka Ort.±ss	ICC	
			r	pICC
Sağ A/V Ratio	0.56 ± 0.08	0.63 ± 0.09	0.330	0.011 ICC
Sol A/V Ratio	0.56 ± 0.08	0.63 ± 0.09	0.481	<0.001 ICC

pICC Sınıf İçi Korelasyon (Intra Class Correlation)

Retinopati evre varlığı açısından yapılan karşılaştırmalarda ise gözlemci ve yapay zekâ değerlendirmeleri arasında sağ gözde %49.6, sol gözde ise %52.6 oranında uyum olduğu tespit edildi . (Tablo 4.33.)

Tablo 4.33. Gözlemci ve yapay zekâ arasında sağ ve sol göz retinopati evresi değerlendirmesi uyumu.

		Gözlemci (n)					Uyum	p
		(-)	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV		
Sağ Retinopati								
	(-)	8	13	2	0	0		
	Evre I	1	51	40	0	0		
Yapay Zekâ	Evre II	0	7	7	4	1	49.6%	0.018
	Evre III	0	0	0	1	0		
	Evre IV	0	0	0	0	0		
Sol Retinopati								
	(-)	8	13	2	0	0		
	Evre I	1	52	35	1	0		
Yapay Zekâ	Evre II	0	7	9	2	1	52.6%	<0.001
	Evre III	0	0	1	2	1		
	Evre IV	0	0	0	0	0		

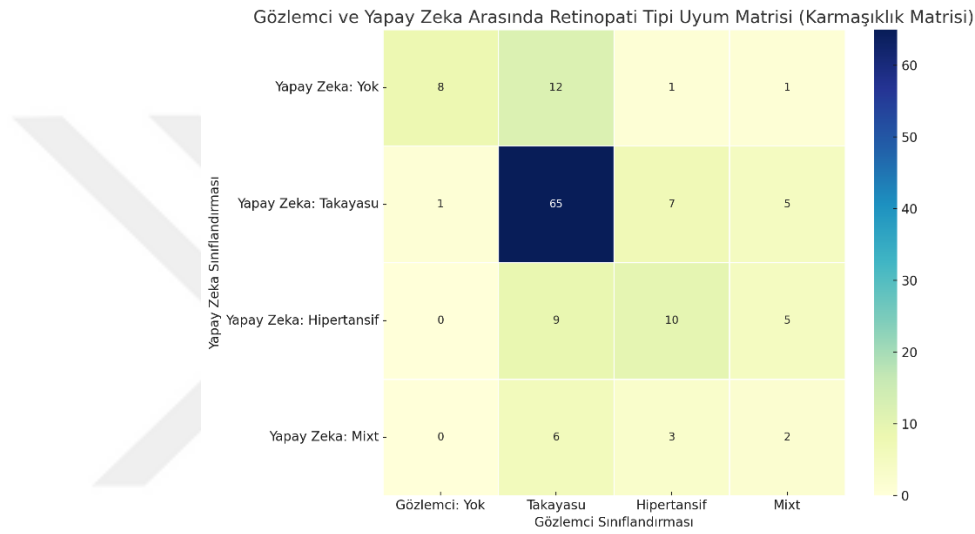
K Kappa Test

Retinopati tipi (Takayasu, hipertansif, mixt, yok) sınıflandırmasında, gözlemci ile yapay zekâ değerlendirmeleri arasında %63.0 oranında anlamlı uyum saptanmıştır (Tablo 4.34.). Yapay zeka retinopati tipini tahmin etmede evrelendirmeye göre daha yüksek uyum göstermiştir. Kappa testi ile yapılan istatistiksel analiz, bu uyumun anlamlı olduğunu göstermiştir (p<0.001). Ancak, özellikle Takayasu retinopatisi ile hipertansif ve mixt tip retinopati arasında sınırlı düzeyde çapraz sınıflandırmaların olduğu görülmüştür.

Tablo 4.34. Gözlemci ve yapay zekâ arasında retinopati tipi (takayasu, hipertansif, mixt) değerlendirmesi uyumu.

		Gözlemci				Uyum	p
		(-)	Takayasu	Hipertansif	Mixt		
Retinopati Tipi							
Yapay Zekâ	(-)	8	12	1	1	63.0%	<0.001
	Takayasu	1	65	7	5		
	Hipertansif	0	9	10	5		
	Mixt	0	6	3	2		

K Kappa Test



Şekil 4.21. Gözlemci ve yapay zekâ değerlendirmeleri arasında retinopati tipi sınıflandırmasının uyum matrisi. Köşegen üzerindeki değerler, iki yöntemin aynı tanıyı koyduğu olgu sayılarını göstermektedir. Kappa testi ile yapılan analizde uyum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

4.5. RETİNOPATİ İLE ROMATOLOJİK HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hastaların klinik hastalık aktivitesi romatoloji kliniğinden elde edilen Physician Global Assessment (PGA), Indian Takayasu Activity Score (ITAS) ve Vasculitis Damage Index (VDI) skorları ile değerlendirilmiştir. Bu parametreler, oftalmolojik bulgularla karşılaştırılmış ve retinopati varlığı/evresi ile ilişkisi analiz edilmiştir.

Hastalarda tespit edilen skorlar Tablo 4.35.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.35. İlk ve takip vizit PGA, ITAS ve VDI skorları.

	Min-Mak	Ort.±ss
PGA Skoru		
İlk Vizit	0.00 - 8.00	1.35 ± 1.51
Takip Viziti	0.00 - 1.00	0.46 ± 0.51
ITAS Skoru		
İlk Vizit	0.00 - 22.00	3.14 ± 5.00
Takip Viziti	0.00 - 0.00	0.00 ± 0.00
VDI Skoru		
İlk Vizit	0.00 - 14.00	4.93 ± 2.62
Takip Viziti	2.00 - 9.00	4.70 ± 1.92

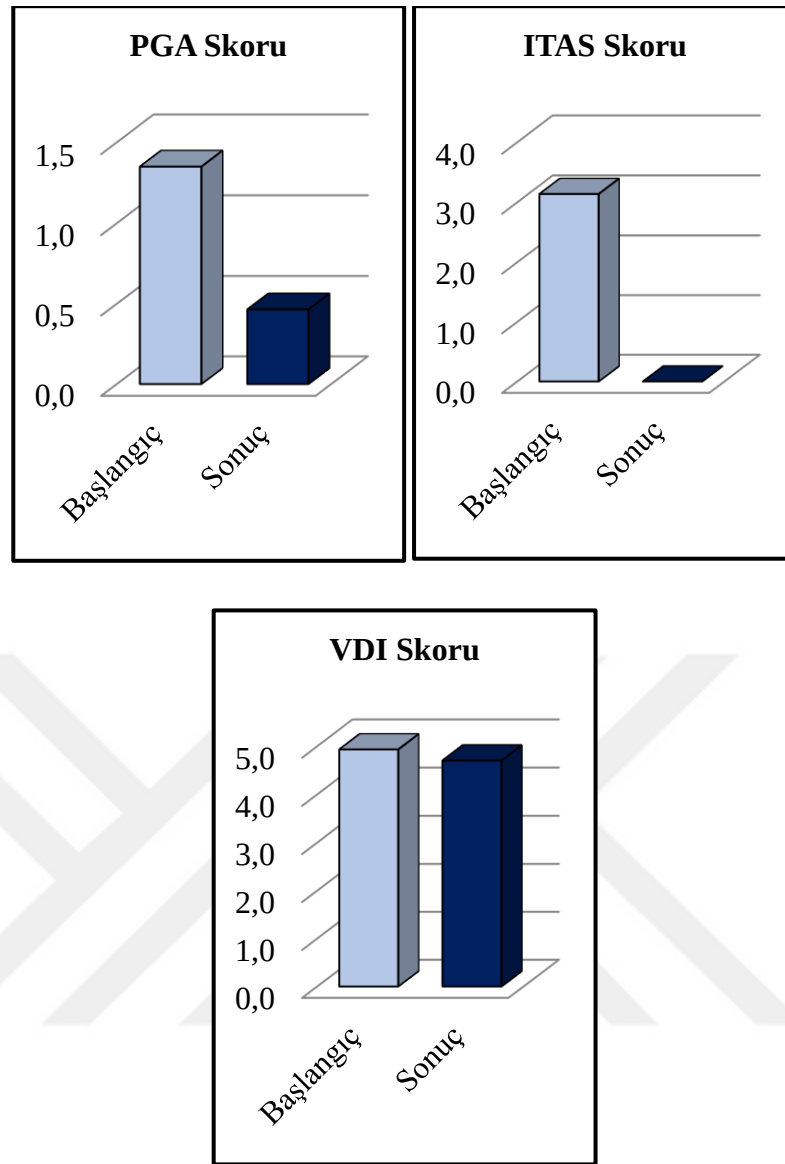
Takip vizitinde;

PGA skoru (Physician Global Assessment) başlangıç vizitine göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. ITAS (Indian Takayasu Activity Score) skoru başlangıca göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. VDI (Vasculitis Damage Index) skoru başlangıca göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 4.36.)

Tablo 4.36. İlk ve takip vizit PGA, ITAS ve VDI skorlarının karşılaştırılması.

	Başlangıç Ort.±ss	Sonuç Ort.±ss	p*
PGA Skoru	1.35 ± 1.51	0.46 ± 0.51	0.001
ITAS Skoru	3.14 ± 5.00	0.00 ± 0.00	<0.001
VDI Skoru	4.93 ± 2.62	4.70 ± 1.92	1.000

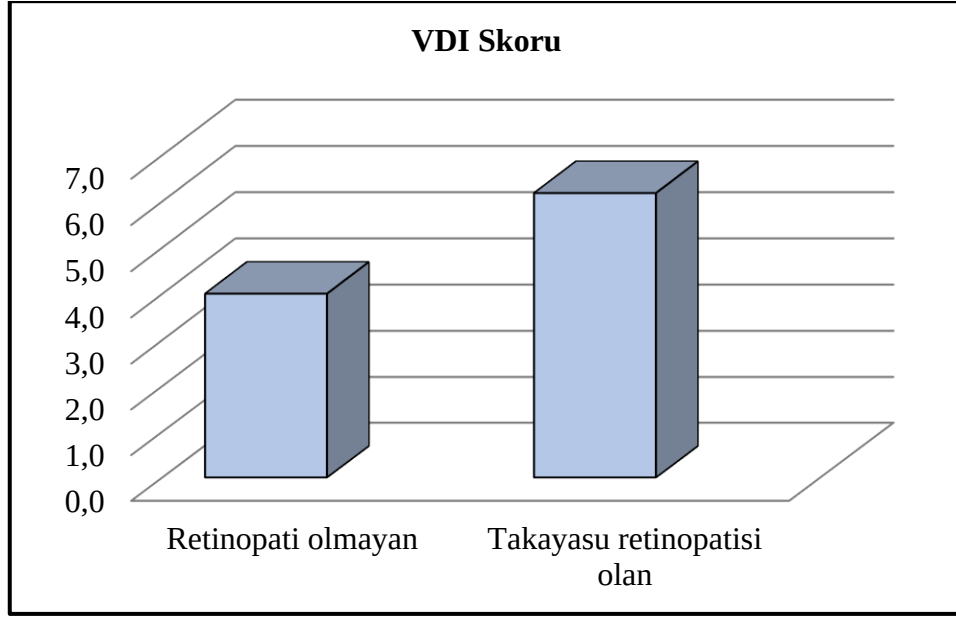
w Wilcoxon test



Şekil 4.22. Takayasu arteriti hastalarında PGA, ITAS ve VDI skorları zaman içindeki değişimi.

Retinopati tiplerine göre yapılan analizde;

Retinopati olmayan, hipertansif retinopati ve Takayasu retinopatisi olan gruplar arasında PGA ve ITAS skoru anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. İlk vizit VDI skoru Takayasu retinopatisi olan hastalarda retinopatisi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti.



Şekil 4.23. Takayasu retinopatisi olan ve retinopati olmayan hastaların VDI skoru.

4.6. KLİNİK İZLEMDE DİKKAT ÇEKEN BULGULAR: ÖRNEK OLGU GÖRSELLERİYLE DEĞERLENDİRME

4.6.1. SKLERİT Ve Episklerit

TA göz tutulumunun enflamatuar nadir bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde TA'lı bir hastada nodüler anterior sklerit başlangıç bulgusu olarak tanımlanmış ve bu durumun genel göz hekimleri tarafından kolaylıkla gözden kaçabileceği belirtilmiştir (235). Sklerit, Wegener granülomatozisi, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün hastalıklarda sık rastlanan bir bulgu iken, bu hastalıklarda serolojik testler (ör. ANCA, RF) tanıyı destekler. Oysa Takayasu arteritinde sklerit, sistemik vaskülitik sürecin nadir bir yansıması olarak ortaya çıkmakta, tanı ise klinik şüphe ve görüntüleme yöntemleri (özellikle aortografi) ile doğrulanmaktadır.

Nepal'den Chaudhary ve ark., bilateral anterior non-nekrötizan sklerit ile prezente olan bir TA olgusunu rapor etmişlerdir. Yazarlar, bu bulgunun TA ile sklerit arasındaki nadir fakat olası patogenetik ilişkiyi desteklediğini vurgulamışlardır (236). Literatürde erişkin yaşta nodüler episklerit ile prezente olan tek TA olgusu da bildirilmiştir (237). Bu nedenle sklerit ve episklerit, TA'nın nadir oküler inflammatuar bulguları arasında değerlendirilmektedir(235).

Patogenez açısından, bu tutulumların nedeni kesin olarak açıklanamasa da küçük damarların tutulumu veya karotis arterlerdeki stenozun (89) oftalmik arter ve ön siliyer arter

dallarında iskemiye yol açarak sklera ve episkleranın inflamasyonuna neden olabileceği ileri sürülmektedir(238).

R. Amer ve ark., posterior skleritin tek klinik bulgu olduğu bir Takayasu arteriti vakasını tanımlamışlardır. Bu olgu, TA'nın nadiren de olsa posterior sklerit tablosuyla başlayabileceğini ve bu nedenle ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiğini göstermektedir(239).

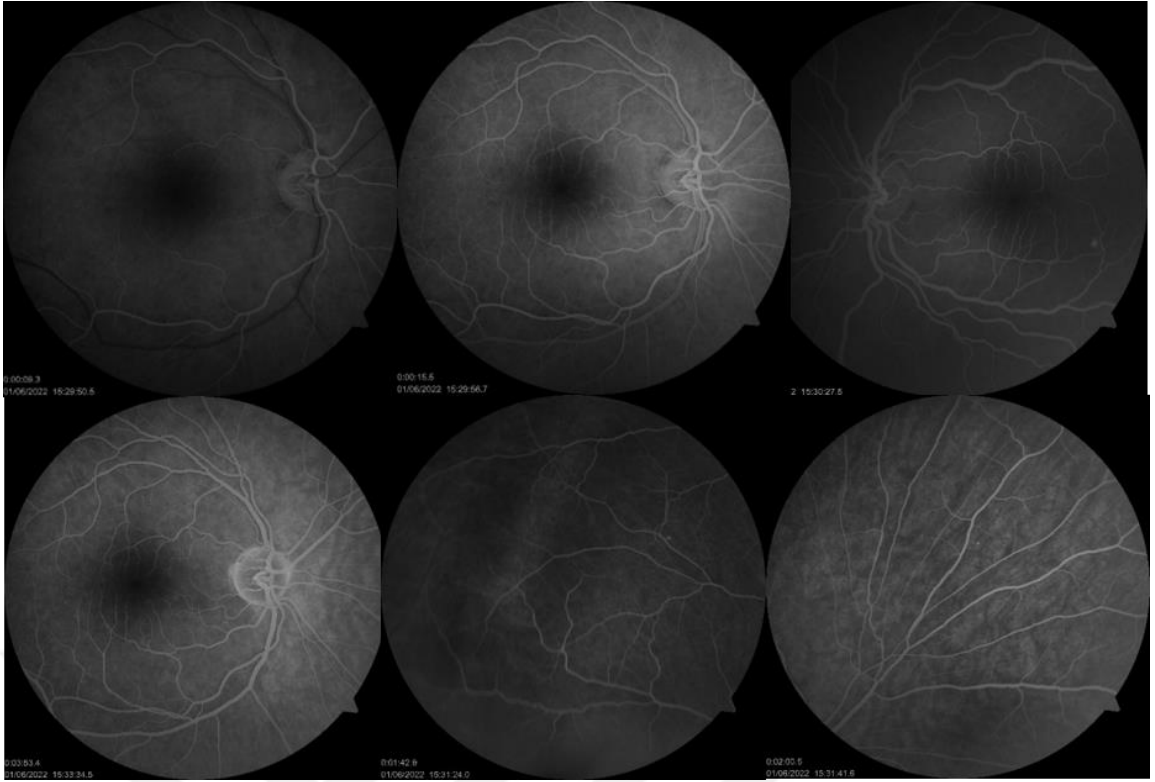
Bizim araştırmamızda ise hastalarımızın takipleri sırasında 1 episklerit, 2 sklerit, 1 posterior sklerit olgusu ile karşılaşmıştır. Hastaların üçüne takayasu retinopatisi bir tanesine ise hipertansif retinopatinin eşlik ettiği görülmektedir.

4.6.2. Takayasu arteritli posterior sklerit olgusu

34 yaşında erkek hasta, 3 gündür sol gözde şiddetli ağrı, kızarıklık ve bulanık görme şikayetleri ile dış merkezden tedaviye yanıtız şiddetli ön üveit ön tanısı ile bize yönlendirildi. Takayasu arteriti tedavisi için Leflunomid kullanmaktaydı. Görme keskinliği sağda 20/20, solda 20/25 olup göz içi basınçları sağda 20 mmHg, solda 15 mmHg idi. Sağ gözün ön segment muayenesi doğaldı. Sol gözde siliyer enjeksiyon, keratik presipitatlar, +4 ön kamara hücre reaksiyonu ve flare varlığı, fibrin membran oluşumu ile arka sineşi izlendi. Fundus muayenesinde her iki gözde optik disk sınırları doğal olup, retinal arteriollerde hafif arteriovenöz bası ve venöz dilatasyon izlendi (Şekil4.24.). Yapılan FFA görüntülemesinde her iki gözde periferik retinada tek tük mikroanevrizma saptandı. Mevcut görüntüler doğrultusunda Evre 2 Takayasu retinopatisi olarak sınıflandırıldı (Şekil 4.25.).

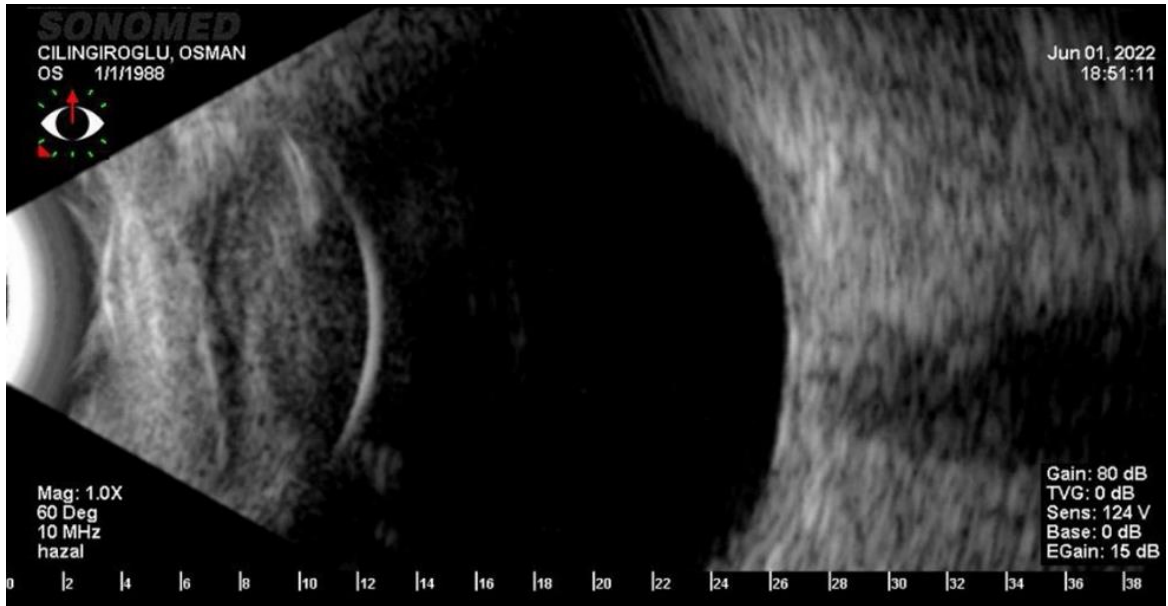


Şekil 4.24. Hastanın sklerit atağı sırasında çekilmiş renkli fundus fotoğrafı.



Şekil 4.25. Posterior skleritli hastaya ait fundus fluorescein anjiyografi (FFA) görüntüsü. Görüntülerde uzamış kol-retina zamanı ve arteriovenöz geçiş zamanı izlenmektedir. Retinal venlerde dilatasyon mevcuttur. Periferik retinada tek tük mikroanevrizmalar (MA) görülmekte olup, bulgular Takayasu retinopatisi evre 2 ile uyumludur.

Kliniği ile uyumsuz şiddetteki ağrısı nedeniyle yapılan B-mod ultrasonografide, skleral kalınlık artışı ve T bulgusu izlendi (Şekil 4.26.).



Şekil 4.26. B-mod USG’de sklerada kalınlık artışı ve posterior sklerit için tipik olan “T bulgusu” izlenmektedir.

EDI-OCT incelemesinde, sol gözde subfoveal koroid kalınlığı 529 μm olarak ölçüldü. Bu bulgular doğrultusunda posterior sklerit tanısı konuldu. Hastaya sistemik 1mg/kg prednizolon tedavisi ve 200mg azatiyopurin başlandı. Takip sürecinde, hastanın ağrısı gerilerken EDI-OCT ile ölçülen koroid kalınlığında belirgin azalma izlendi (Şekil 4.27.). Klinik olarak ön segment inflamasyonu tamamen remisyona girdi. Görme keskinliği her iki gözde de 20/20 düzeyine ulaştı. Azatiyopurin tedavisi altında 3 yıldır yeni atak izlenmedi.



Şekil 4.27. Sol gözden alınan EDI-OCT görüntüleri. Üstte, posterior sklerit atağı sırasında kaydedilen görüntüde koroidal kalınlık artışı ve skleral yapının belirginliği izlenmektedir. Altta ise posterior sklerit tedavisi sonrasında çekilen görüntüde inflamatuvar bulguların gerilediği görülmektedir.

Takayasu arteritinin gözde görülen en sık enflamatuvar tutulumlarından biri sklerit ve episklerittir. Uzun süre tedavisiz kalmış posterior sklerit hastalarına ön segment enflamasyonu eklenebilmekte olduğu ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Takayasu arterit tanılı posterior skleritli hastamızda eşlik eden ön segment inflamasyonu dikkat çekicidir.

4.6.3. Venöz değişiklikler

Venöz dilatasyon, retina hipoperfüzyonuna yanıt olarak damar duvarı gevşeyip ve genişlemesiyle oluşmaktadır. Venöz kalibrasyon değişiklikleri; venlerin simetrik daralması veya düzleşmesi gibi değişiklikler görülebilir. Venöz konjesyon ile venlerde belirgin bir dolgunluk hali oluşur.

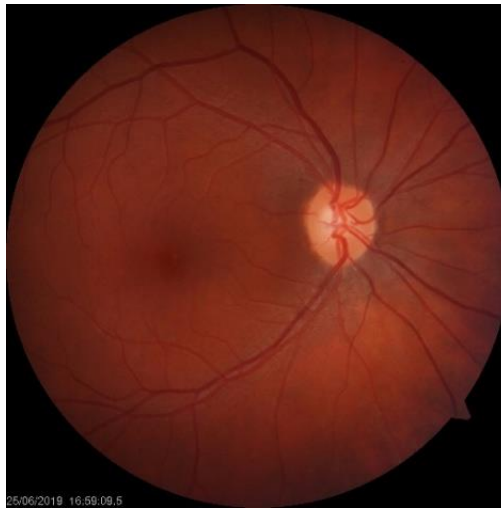
Venöz tortiyozite (kıvrımlı görünüm), “tortuous” venler, hipoperfüzyon etkisiyle damarlar kıvrımlı hale gelebilir. Venöz boncuklanma ve nadiren venöz looping (venöz halka); venlerin segmentli genişleyip daralması halka formasyonu oluşturmasıyla görülebilir(8).

Venöz düzleşme, normalde hafif kavisli seyreden retinal venlerin daha düz, gergin bir hal almasıdır. Bu durum genellikle venöz basınç artışı veya lokal hemodinamik değişiklikler ile ilişkilidir. Takayasu retinopatisinde literatürde daha sık venöz dilatasyon, konjesyon tanımlansa da venöz akımın yavaşlamasına ve damar duvarındaki hemodinamik değişikliklere bağlı venöz düzleşme de görülebileceği düşünülmüştür. Takayasu retinopatili hastalarda farkedilen bu bulgu hemodinamik değişimler sonucu venlerin kıvrımlarını kaybederek düz bir seyir izlediğini göstermiştir.

Kliniğimizde takip edilen Takayasu retinopatili bazı hastalarda, retinal venöz yapılarda gözlenen değişken morfolojiler aşağıda örneklerle sunulmuştur.



Şekil 4.28. Evre 1 Takayasu retinopatisi hastasında retinal venlerde belirgin düzleşme normal retinal kavisin kaybolduğu izlenmektedir.



Şekil 4.29. Evre 1 Takayasu retinopatili başka bir hastada retinal venlerde düzleşme izlenmektedir.

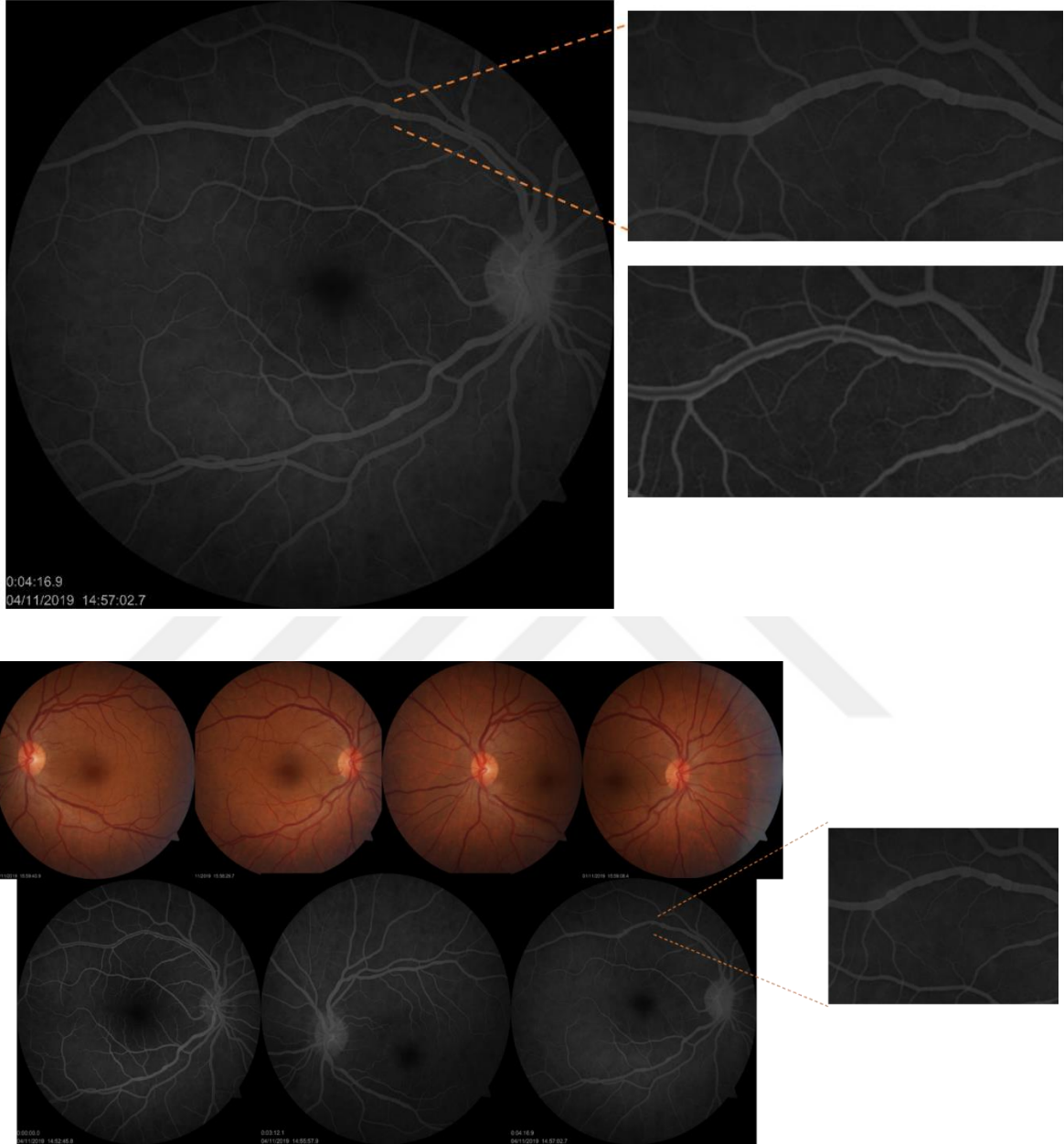


Şekil 4.30. Takayasu retinopatisi evre 2 olan hastanın 9-kadran fundus fotoğrafları. Birleştirilmiş geniş açılı fundus görüntülerinde retinal venlerde belirgin kıvrımlanma artışı ve “türbüson” (tirbişon) görünümü dikkati çekmektedir. Bu bulgular, venöz akımda yavaşlama ve hipoperfüzyon ile uyumlu olup Takayasu retinopatisinin evre 2 tablosunu desteklemektedir.

Venöz boncuklanma, retinal venlerin düzensiz ve segmental olarak incelik kalınlaşması, damarın bir boncuk dizisi görünümü almasıdır. Bu bulgu, venöz duvar yapısındaki zayıflama ve perfüzyon basıncındaki değişiklikler sonucunda ortaya çıkar. Genellikle kronik retinal hipoksi ve iskemi ile ilişkilidir. En sık olarak diabetik retinopati (proliferatif evre) ve iskemik retina hastalıkları ile birlikte tanımlanır ve neovaskülarizasyon gelişimi için prediktif bir bulgu kabul edilir(8).

Takayasu retinopatisinde en sık rastlanan venöz değişiklikler arasında venöz dilatasyon (%27), venöz tortüozite (%9), venöz dolgunluk (%6), ven daralması (%2), venöz boncuklanma (%4) ve venüler looping gibi bulgular yer almaktadır (8).

Bu veriler, venöz boncuklanmanın nadir de olsa Takayasu arteritinde gözlenen venöz bulgular arasında yer aldığını göstermektedir. Bu tür bulgular genelde ileri evre hipoperfüzyon veya vasküler iskemiye bağlı olarak ortaya çıkabilir.



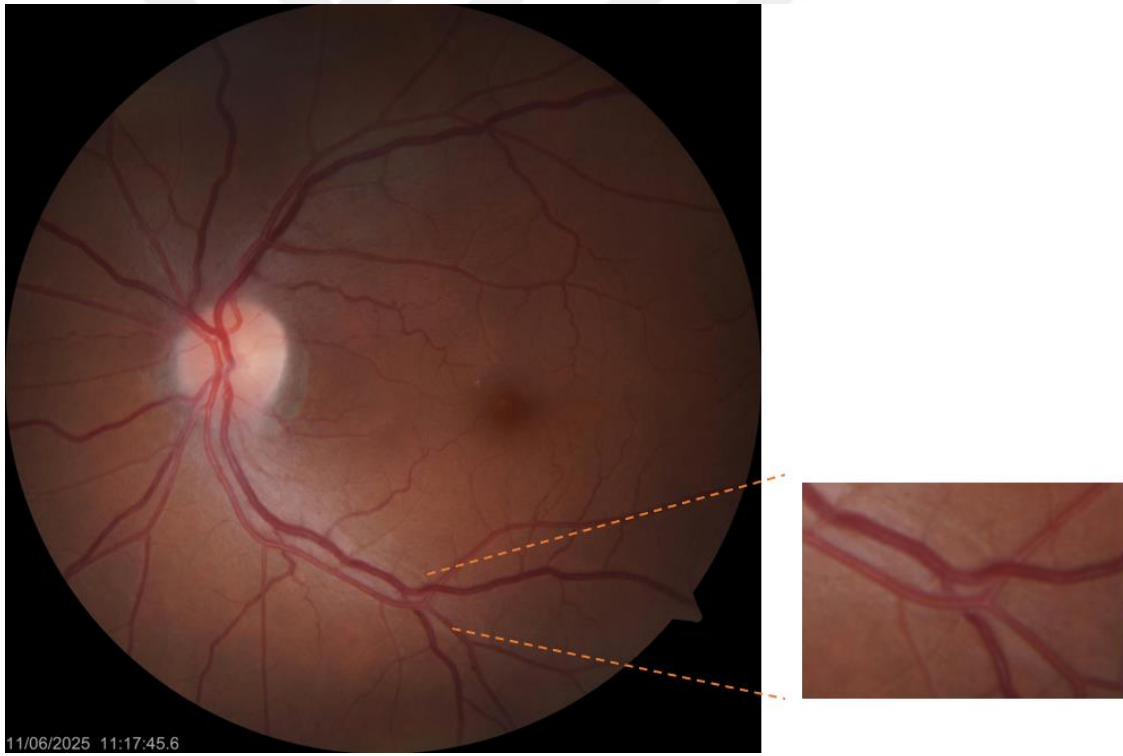
Şekil 4.31. Evre 2 Takayasu retinopatisi olan hastanın fundus ve FFA görüntüleri. Üst sıradaki fundus fotoğrafında retinal venlerde belirgin dilatasyon ve venöz renk koyulaşması dikkati çekmektedir. Alt sıradaki FFA görüntülerinde ise segmental “venöz boncuklanma” görünümü izlenmektedir. Bu bulgular, retinal venöz akımda yavaşlama ve hipoperfüzyon ile uyumlu olup Takayasu retinopatisi evre 2 tablosunu desteklemektedir.

4.6.4. A-V bası

Arteriovenous nicking (A-V bası), genellikle hipertansif retinopatide görülen bir bulgudur ve retinal arterin ven üzerine mekanik kompresyonu sonucunda venin her iki yanından belirgin çıkıntılar oluşturması şeklinde tanımlanır(240).

Takayasu retinopatisi klasik olarak retinal hipoperfüzyon, venöz dilatasyon, mikroanevrizma, arteriovenöz şant oluşumu ve neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Takayasu arteritinde A-V basıya benzer bir tablonun varlığına dair literatürde doğrudan çalışma bulunmamaktadır. Ancak kliniğimizde izlenen bazı olgularda, sistemik hipertansiyon varlığı olmaksızın takayasu retinopati hastalarında arteriovenöz bası (A-V çaprazlaşma basısı) saptanmıştır.

Bu bulgu, hipertansif retinopatiye özgü klasik bir oftalmoskopik işaret olmakla birlikte, Takayasu arteritinde de retinal arter daralması ve akım dinamiklerinin bozulması sonucu ortaya çıkabilir olduğu düşünülmüştür. Özellikle segmental arteriyel daralmaların venöz akım üzerine lokal bası etkisi, sistemik hipertansiyon bulunmayan Takayasu hastalarında dahi A-V basısı görünümüne neden olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızdaki Takayasu retinopatisi hastalarında A-V bası oranı %48,3 olarak bulunmuştur.



Şekil 4.32. Evre 1 Takayasu retinopatisi olan hastada sistemik hipertansiyon olmaksızın saptanan arteriovenöz bası.

Bu olguda saptanan AV basısı görünümü, sistemik hipertansiyon varlığı olmaksızın gelişmiş olup, Takayasu arteritine bağlı lokal vasküler çap daralması ve perfüzyon düşüşünün retinal ven dolaşımı üzerindeki etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Bu, arteriyel daralma ve hipoperfüzyona bağlı lokal hemodinamik değişikliklerin bir yansıması olabilir.



Şekil 4.33. Takayasu arteritli hastanın seri fundus fotoğrafları. Üst sıradaki fundus fotoğraflarında (2019), Evre 1 Takayasu retinopatisine eşlik eden venöz dilatasyon izlenmektedir. Alt sıradaki fundus fotoğraflarında ise aynı hastada (2025), arteriovenöz baskı ile birlikte Evre 1 Takayasu retinopatisi gözlenmektedir.

4.6.5. Yıllara göre retinopati değişimi

Takayasu arteritinde oküler bulguların seyri yıllar içerisinde değişkenlik gösterebilir. Özellikle retinopati evrelemesinde, hastaların uzun dönem takibi büyük önem taşımaktadır. Başlangıçta daha erken evrede (örneğin Evre 0–1) izlenen hastalar, yıllar içerisinde retinal iskemi bulgularının ilerlemesi, mikroanevrizma ve arteriovenöz şant oluşumu ile birlikte daha ileri evrelere (Evre 2–4) ilerleyebilirler. Bu nedenle düzenli fundus fotoğrafı ve FFA gibi görüntüleme yöntemleriyle yıllara göre yapılan karşılaştırmalı takipler, hem hastalığın progresyonunu ortaya koymak hem de tedavi planını zamanında revize edebilmek açısından kritik rol oynar.

Aşağıda başlangıçta Takayasu retinopati evre 1 ile takip ettiğimiz olgunun 6 yıl sonraki vizitinde evre 2 ye ilerlediğini görmekteyiz (Şekil 4.34.).



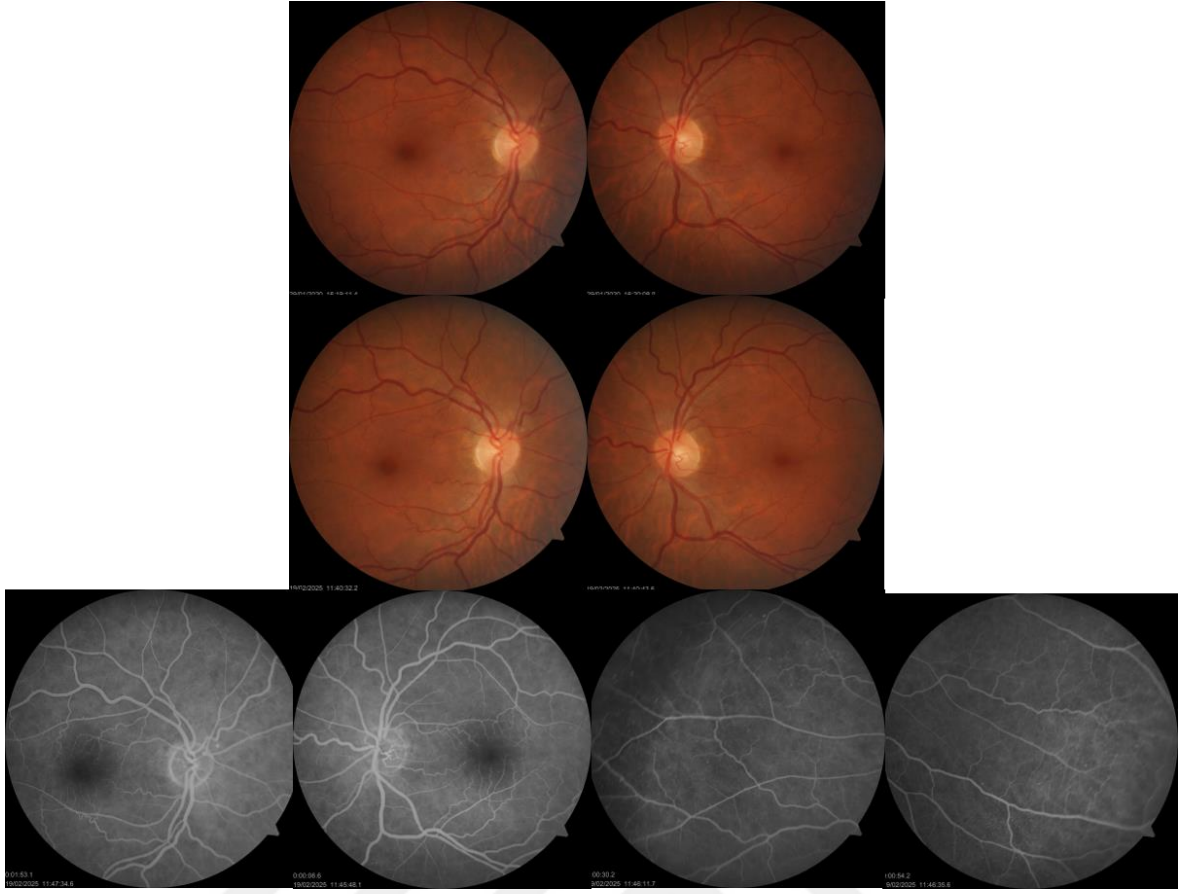
Şekil 4.34. Aynı hastanın farklı yıllara ait fundus görüntüleri. Üstte yer alan 2019 yılına ait fotoğraflarda Takayasu retinopatisi evre 1 (Tip 1) ile uyumlu hipoperfüzyon bulguları izlenmektedir. Altta görülen 2025 yılına ait fotoğraflarda ise mikroanevrizma (MA) gelişimi eşlik etmekte olup, Takayasu retinopatisi evre 2 (Tip 2) ile uyumlu görünüm mevcuttur. Yıllar içinde retinopati evresinde ilerleme izlenmiştir.

Başlangıçta hipertansif retinopati olarak değerlendirdiğimiz hastalardan ilerleyen vizitlerde takayasu retinopatisi olarak değiştirdiğimiz hastalarımız mevcuttu. Bunun nedeni olarak Takayasu retinopatisinde hipertansif retinopati benzeri bulgular (arteriyol daralması, A/V bası, eksudalar, hemoraji) görülebilir. Özellikle Takayasu hastalarının önemli bir kısmında renovasküler hipertansiyon geliştiği için fundus bulguları hipertansif retinopati ile karışabilir.

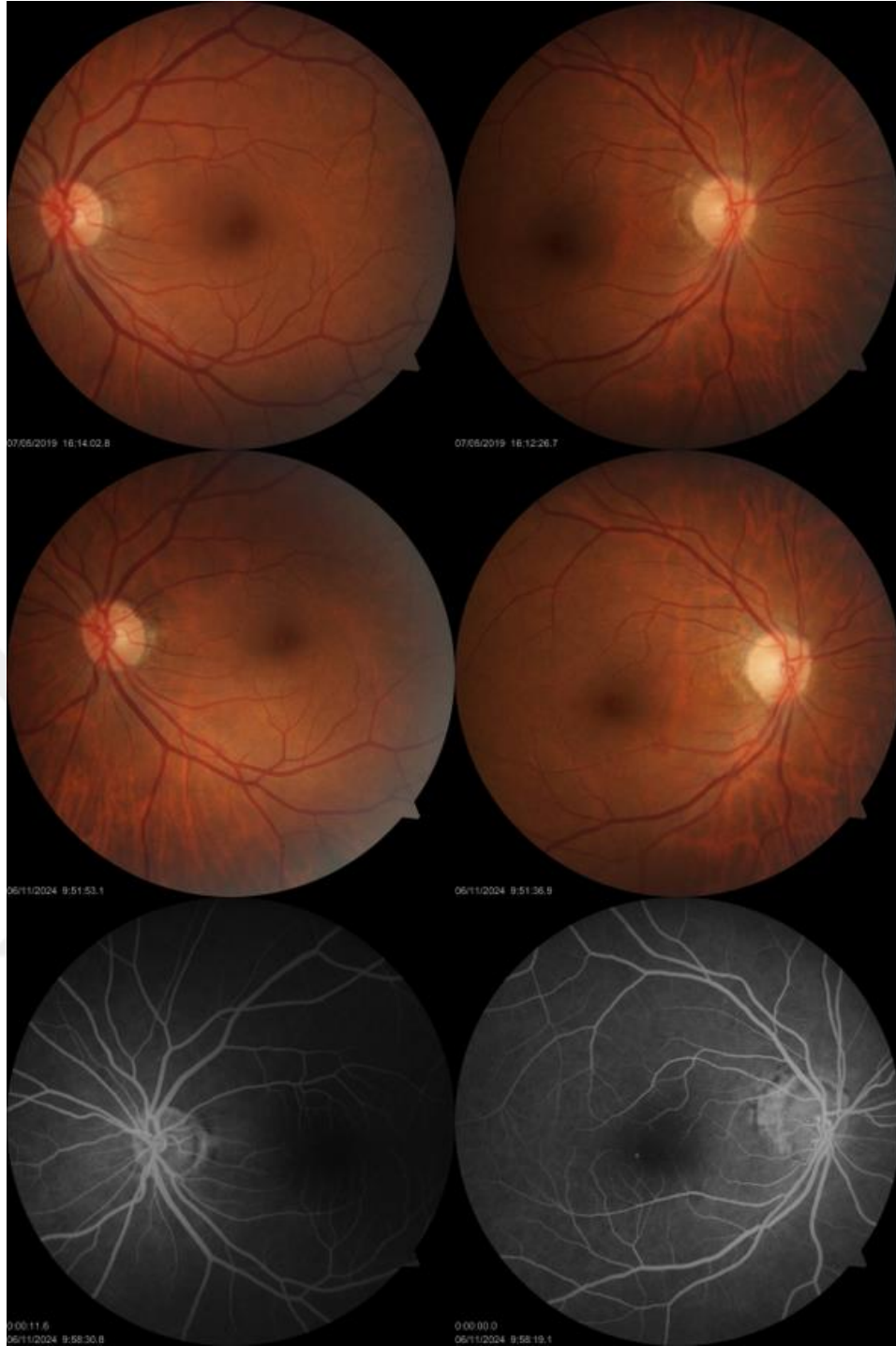
Ancak zaman içinde yapılan takiplerde mikroanevrizmalar, arteriovenöz şantlar, venöz boncuklanma, kapiller drop-out gibi hipoperfüzyona özgü bulgular gelişirse, tablo Takayasu retinopatisi (hipoperfüzif retinopati) yönünde yeniden sınıflandırılabilir.

Literatüre baktığımızda Sharma ve ark. derlemesinde, bazı hastaların ilk vizitlerinde HTRP tanısı aldığı, ancak ileri vizitlerde TR'ye özgü bulgular ortaya çıktığı vurgulanmıştır(8). Başvuruda TR evresi düşük olan hastaların bir kısmında zaman içinde evre ilerlemesiyle birlikte tanının revize edilebileceğini düşünüyoruz.

Aşağıda araştırmamızda başlangıçtaki tanımızı değiştirdiğimiz bazı vaka örneklerini sunduk.



Şekil 4.35. Üst sıradaki fundus fotoğrafları (2019), başlangıçta hipertansif retinopati olarak değerlendirilmiştir. Ancak aynı hastanın 2025 yılına ait fundus ve FFA görüntülerinde mikroanevrizmaların varlığı dikkati çekmiş ve bulgular Evre 2 Takayasu retinopatisi ile olarak değiştirilmiştir.



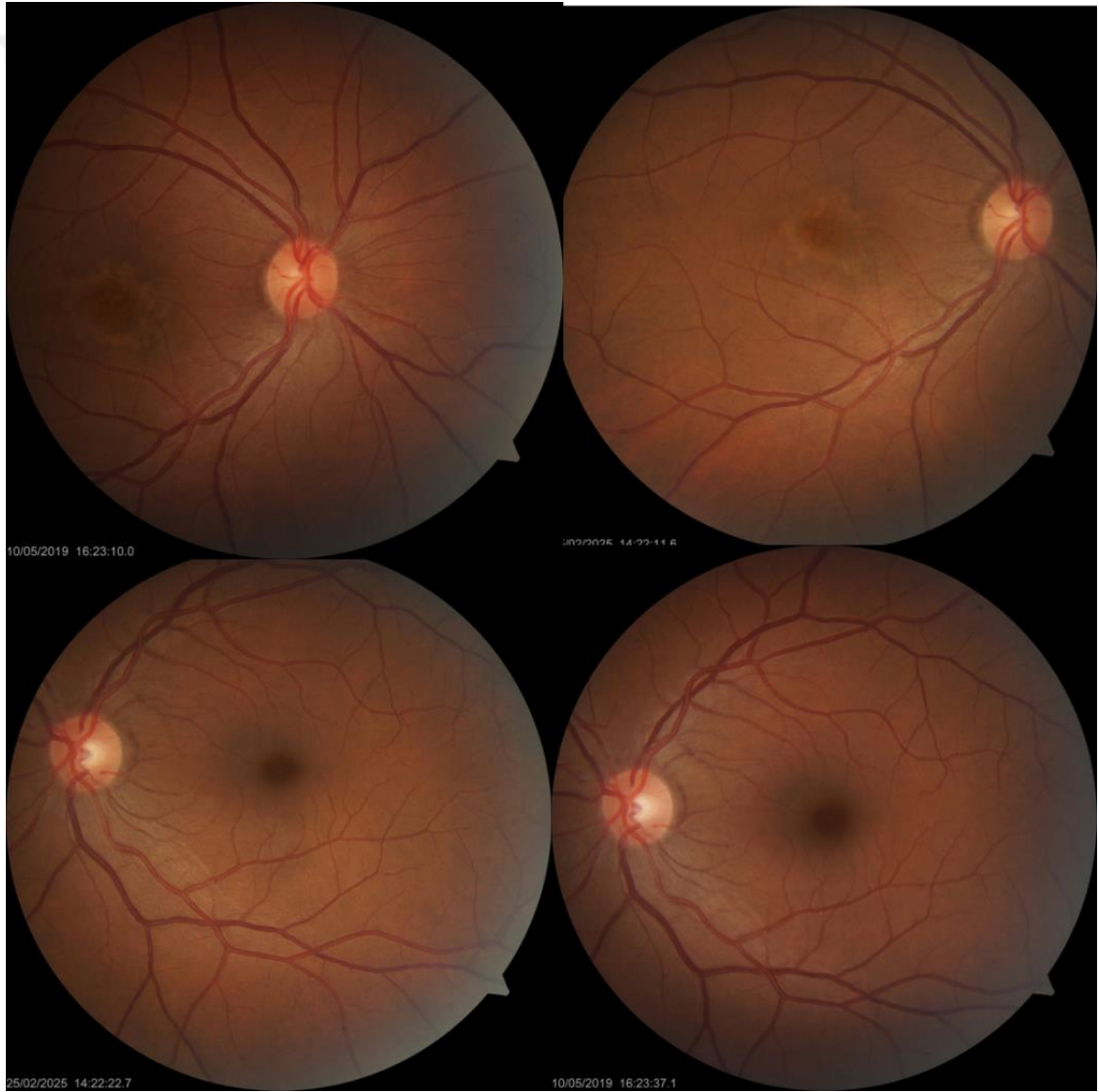
Şekil 4.36. İlk vizitte hipertansif retinopati olarak değerlendirilen hastada, ilerleyen vizitlerde elde edilen fundus ve FFA bulguları gözden geçirilmiş. Mikroanevrizma varlığı da göz önünde bulundurularak tanı Evre 2 Takayasu retinopatisi olarak değiştirilmiştir.

4.6.7. Asimetrik retinopati

Takayasu arteritinde damar tutulum paterni simetrik olmak zorunda değildir. Karotis, oftalmik veya retinal arterlerin etkilenme derecesi iki gözde farklı olabilir. Bu nedenle bir gözde hipoperfüzif (Takayasu retinopatisi) bulguları ön planda iken, diğer gözde hipertansif retinopati bulguları görülebilir. Hem lokal hemodinamik değişiklikler hem de vasküler tutulumun göze göre asimetrik olması bu varyasyonun ana sebeplerindendir.

Sharma ve ark. (8) 2024 yılında yaptığı sistematik incelemede, bir gözde hipoperfüzif retinopati, diğer gözde hipertansif retinopati bulgularının gözlendiği vaka bildirilmiştir. İncelenen gözlerin %70'inde hipotansif retinopati, %27'sinde hipertansif retinopati ve bir gözde “mixed retinopathy” (her iki tipin birlikte görüldüğü tablo) belirtilmiştir. Ayrıca hastaların %50'sinde gözler simetrik tutulurken %25'inde bir gözün daha fazla etkilendiğini bulmuşlardır. Bu, retinopati tiplerinin ve lokal tutulumun iki gözde farklı olabileceğine işaret etmektedir.

Asimetrik vakalar literatürde çok sık sunulmasalarda mümkün olabileceğini berlrten yayınlar vardır(8). Aşağıda araştırmamızdaki asimetrik tutulumu sahip bir hasta örneği ve yıllara göre değişimi verilmiştir.



Şekil 4.37. Üst sırada yer alan sağ göz fundus fotoğraflarında, 2019 ve 2025 vizitlerinde Hipertansif Retinopati Evre 2 ile uyumlu bulgular izlenmektedir. Alt sırada ise sol göz fundus fotoğraflarında, 2019'daki Evre 0-1 Takayasu retinopatisi görünümünün, 2025 yılında Evre 1 Takayasu retinopatisine ilerlediği görülmektedir.

4.6.8. Koyu venöz damar kontrastı gözlemi üzerine

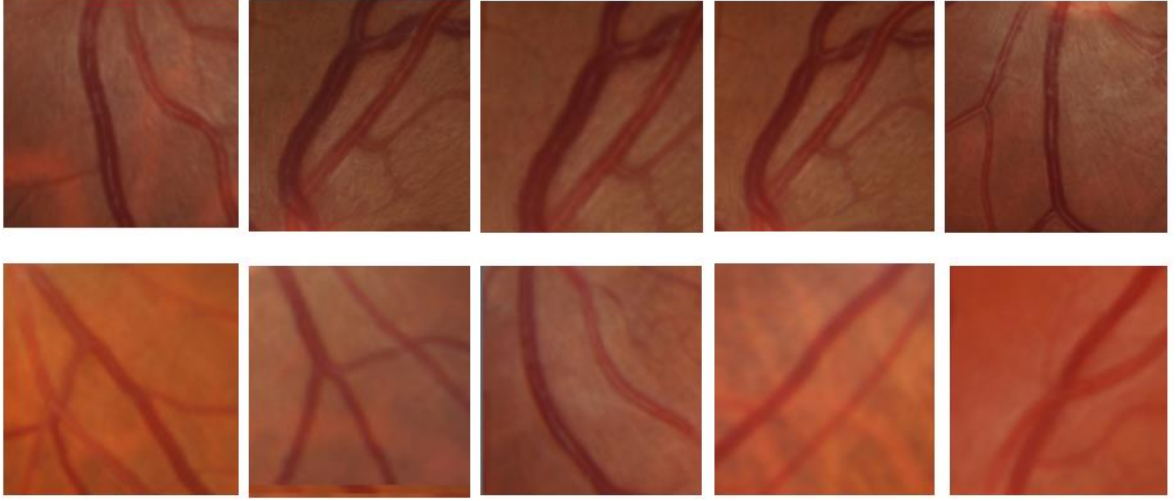
Klinik gözlemlerimizde, Takayasu arteritli hastaların fundus fotoğraflarında Takayasu retinopatili hastaların, hem retinopatisi olmayan hem de hipertansif retinopatili hastalara kıyasla daha belirgin ve koyu görünümlü venöz damar yapıları saptanmıştır. Bu bulgunun, retina venüllerinde dilatasyon ve perfüzyon akım hızının azalmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Uyama ve Asayama tarafından tanımlanan Takayasu retinopati sınıflamasında, erken dönem (evre 1) retinopati bulguları arasında retinal venöz dilatasyon yer almaktadır(92). Venöz genişleme, fundus görüntülerinde damarların daha yoğun kontrastla görünmesine neden olabilir. Gözlenen “hiperkontrast venöz yapı” fenomeni, özellikle arterlerin belirgin daraldığı segmentlerin distalinde, periferik retinal bölgelerde yoğunlaşmakta ve bu durum retinal mikrosirkülasyonda artmış hemodinamik yükün dolaylı göstergesi olabilir.

Literatürde 2021–2022 yıllarında yapılan bir UWF-CFP (ultra-widefield color fundus photography) çalışmasında, Takayasu tanılı 27 hastanın fundus fotoğrafları incelenmiştir. Zamanla koroidal perfüzyon azalması ve venöz yapının belirginleştiği; bu bulguların, arter stenozu ve azalan kan akımı ile korele olduğu belirtilmiştir(241).

Geniş hasta gruplarında yapılan multimodal görüntüleme çalışmalarında da retinal venöz sistemin, özellikle Takayasu hastalığının oklüzif fazında belirgin şekilde etkilendiği gösterilmiştir. UWF-CFP ve OCT-A çalışmaları, arteriyel daralmanın yanı sıra retinal ven akımında yavaşlama, belirginleşmiş damar yapıları ve perfüzyon defisitleri ile uyumlu bulgular sunmaktadır(241). Özellikle sistemik hipertansiyon öyküsü olmayan Takayasu hastalarında venöz yapının bu denli belirginleşmesi, bu damarların lokal hemodinamik stres altında olduğuna işaret edebilir. Bu durum, fundus görüntülerinde venöz yapıların “daha koyu” görünmesiyle kendini gösterebilir ve retinopatinin non-invaziv takibinde potansiyel bir görsel biyobelirteç olabilir.

Bu “daha koyu venöz yapı” ların, dilatasyon + kan akımı yavaşlaması kombinasyonuyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Fundus incelemesinde bu tarz bulgular görüldüğünde, özellikle sistemik hipertansiyon öyküsü olmayan Takayasu hastalarında retinal perfüzyon bozukluğu ve venöz yavaşlamanın göstergesi olarak yorumlanabilir.

Bu bağlamda, literatürde henüz geniş şekilde tanımlanmamış olan “artmış venöz kontrast” bulgusu, erken evre Takayasu retinopatilerinin objektif saptanmasında yeni bir parametre olarak değerlendirilebilir.



Şekil 4.38. Üst sırada Takayasu retinopatisi tanılı hastaların fundus fotoğraflarında retinal venlerin belirgin dilatasyonu ve artmış venöz kontrast izlenmektedir. Alt sırada ise kontrol grubuna ait fundus fotoğrafları görülmekte olup, normal venöz yapılar daha ince ve venöz kontrast arter kontrastına daha yakın olduğu izlenmektedir. Bu karşılaştırmada, Takayasu retinopatisinde olarak ortaya çıkan venöz kontrast farkı dikkat çekmektedir.

4.6.9. Optik disk bulguları

TA'da kronik retinal ve koroidal hipoperfüzyona bağlı olarak optik disk başında solukluk, atrofi veya anterior iskemik optik nöropati (AION) gelişebildiği birçok çalışmada rapor edilmiştir(113). Optik disk solukluğu, hastalığa bağlı kronik retinal ve optik sinir hipoperfüzyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Takayasu arteriti olan hastalarda, fundus fluorescein anjiyografide (FFA) peripapiller bölgede izlenen hipofloresans, genellikle optik sinir başı ve çevresindeki kapiller nonperfüzyona bağlı olarak ortaya çıkar. Bu bulgu, posterior siliyer arterler veya kısa posterior koroidal damarların hastalık nedeniyle tutulumu sonucunda gelişen optik sinir iskemisinin göstergesi olabilir. Erken fazlarda dolum gecikmesi ve hipofloresans (iskemi) izlenirken, geç fazlarda eşlik eden sızıntı veya neovaskülarizasyon varlığında hiperfloresans alanlar ile birlikte görülebilir. Dolayısıyla peripapiller hipofloresans, Takayasu arteritinde optik sinir perfüzyon bozukluğunun önemli bir görüntüleme bulgusu olarak değerlendirilir(146).



Şekil 4.39. Tip 2 Takayasu retinopatili hasta da geç fazdaki OD hiperfloresansı görülüyor.



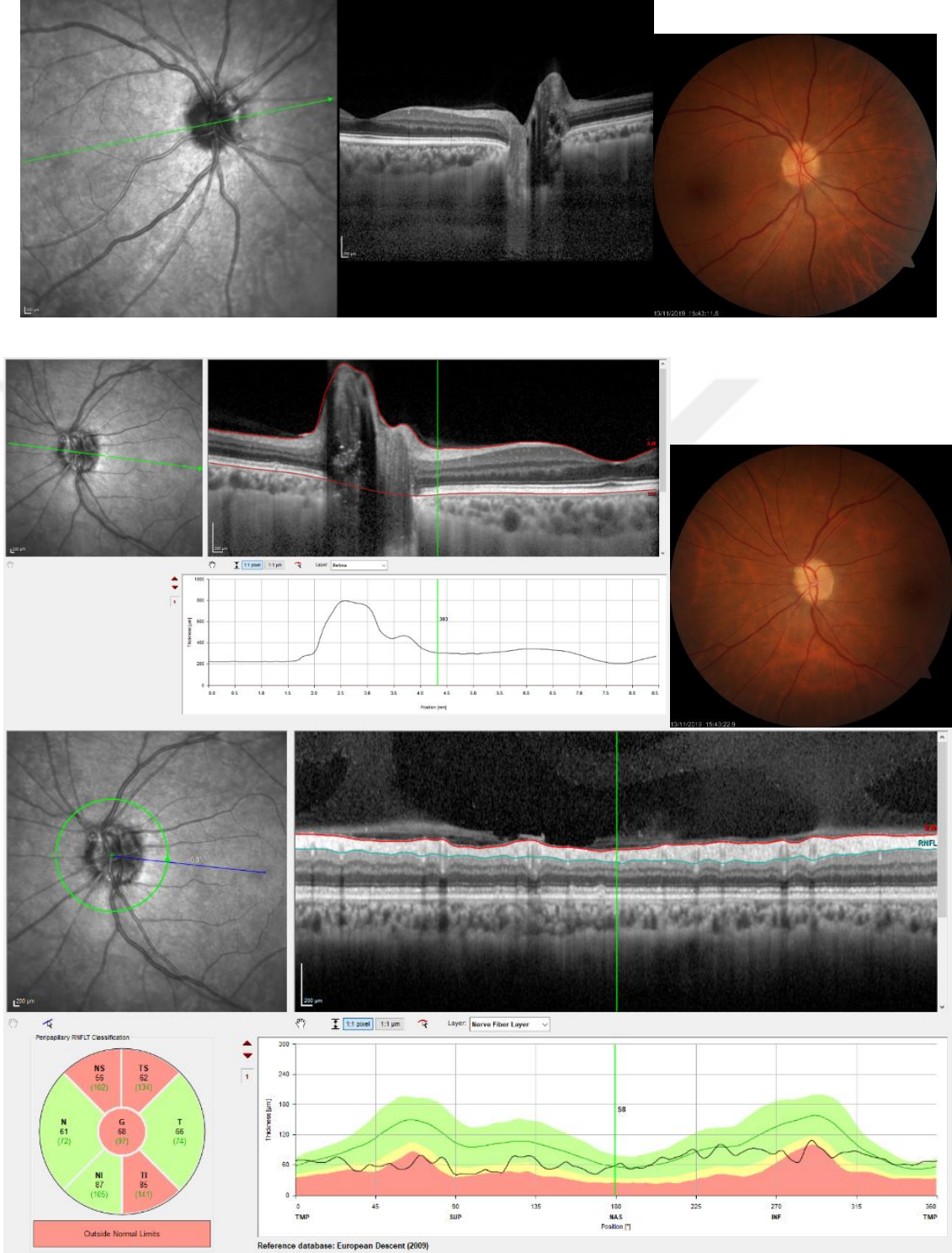
Şekil 4.40. Takayasu arteriti tanılı farklı hastaların fundus fotoğrafları. Görüntülerde bilateral ve unilateral olarak optik disk solukluğu izlenmektedir.

Optik disk drusenleri

Optik disk drusenleri, çoğunlukla doğuştan gelen veya erken yaşta ortaya çıkan, optik sinir başında lokalize mukoprotein-kalsiyum birikimleridir. Genelde asimptomatik olsalar da RNFL incilmesi ve görme alanı defekti gibi fonksiyonel etkileri olabilir(242).

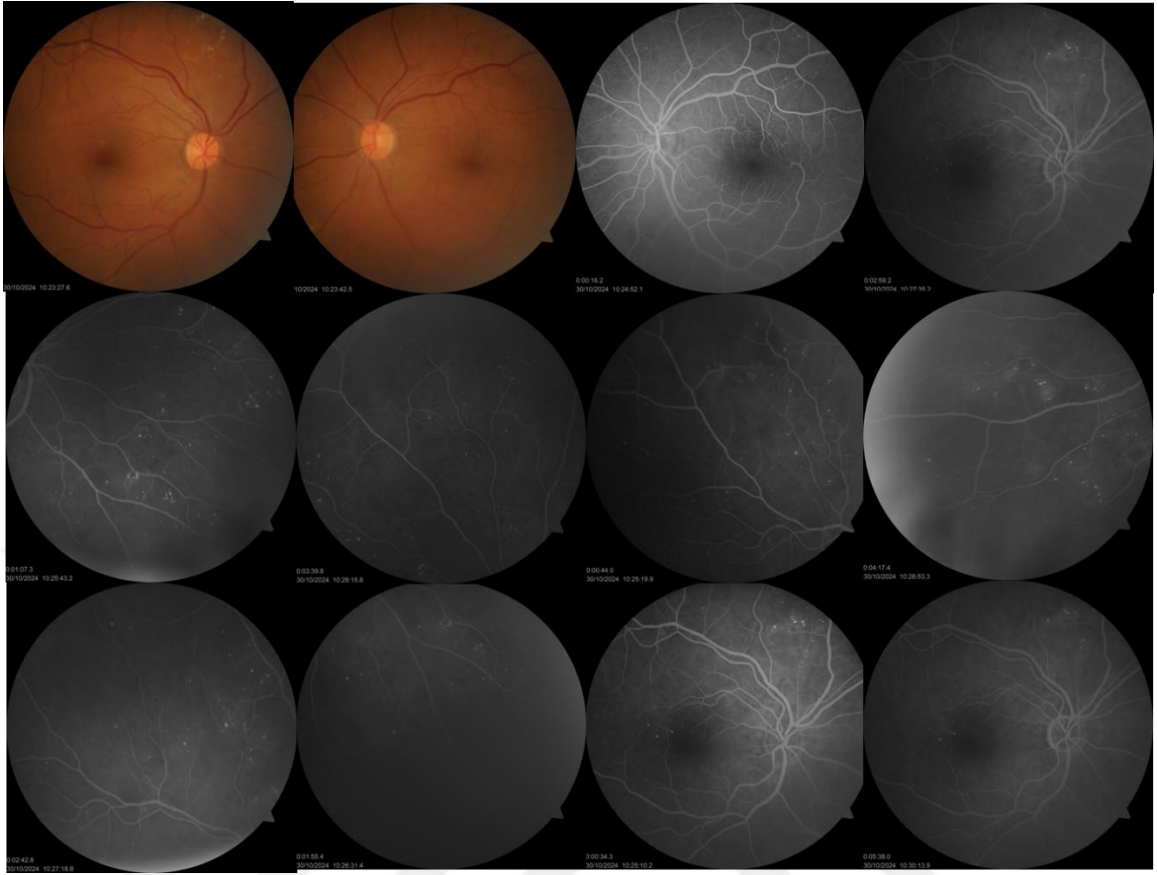
Literatürde, Takayasu arteriti ile optik disk drusenleri birlikteliği özel olarak tanımlanan bir vaka bulunmamaktadır. TA hastalarında retinopati ve optik nöropati literatürde

geçmesine rağmen, optik disk drusenleri ile korelasyon net olarak bildirilmeyen bir durumdur. Aşağıda Takayasu arteriti ile optik disk drusenleri birlikteliğini gösteren bir vakamızı sunduk.

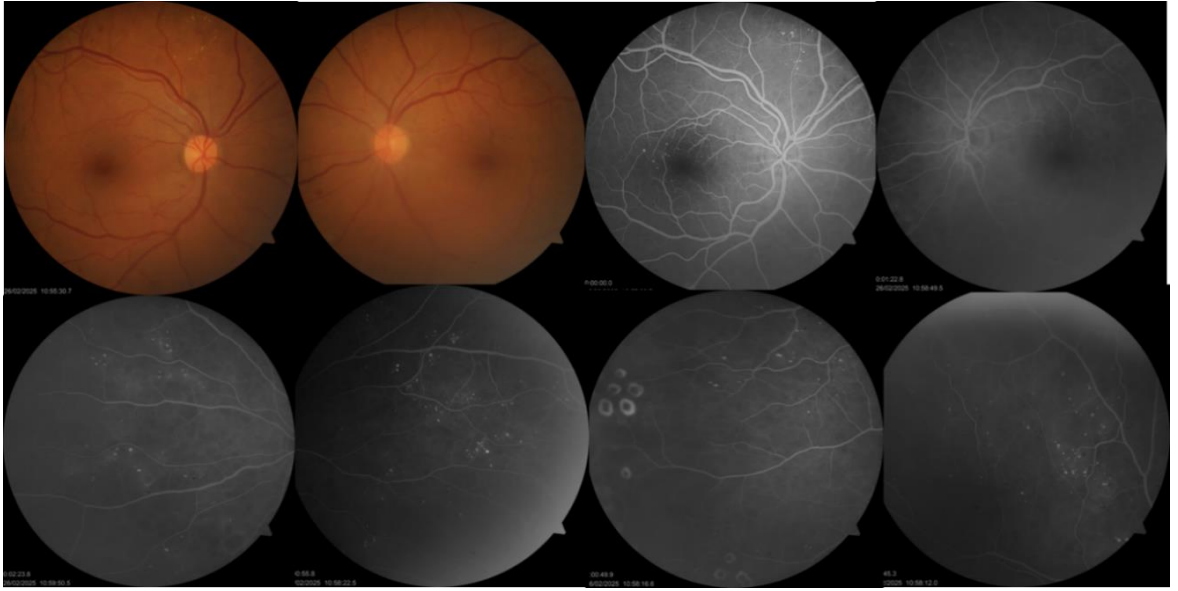


Şekil 4.41. Takayasu arteriti tanılı hastada optik disk drusenleri. Fundus fotoğrafında Optik disk üzerinde sınırları düzensiz, elevasyon görünümü ve disk çevresinde solukluk izlenmektedir. ONH görüntüsünde Optik sinir başında hiporeflektif merkezli, hiperreflektif sınırla uyumlu kalsifiye drusen yapıları izlenmiştir. OCT-RNFL analizinde retinal sinir lifi tabakasında (RNFL) segmental incelmeye dikkati çekmektedir.

4.6.10. Neovaskularizasyonların eşlik ettiği ileri evre takayasu retinopatisi olgusu



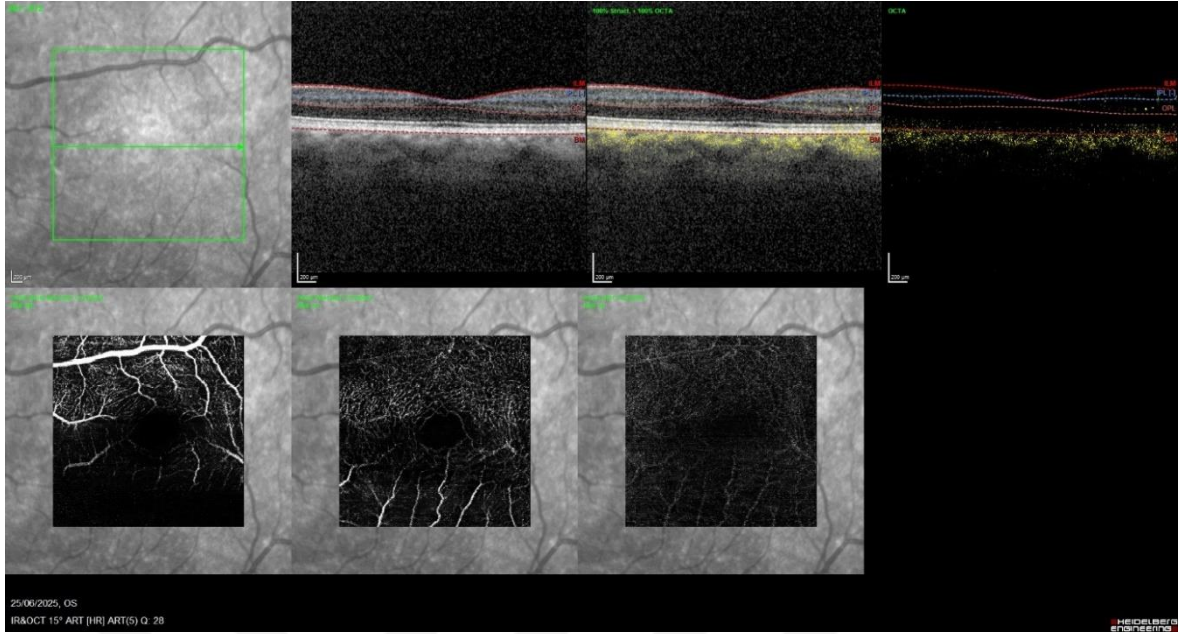
Şekil 4.42. Evre 3 Takayasu retinopatili hastanın FFA görüntülerinde yaygın MA ve neovasküler alanlar izleniyor.



Şekil 4.43. Evre 3 Takayasu retinopatili aynı hastanın bir sonraki vizit FFA görüntüleri periferde 360 derece yapılan scatter lazer skarları izlenmekte, yaygın MA sebat etmekte.

Hastaya yaygın prp uygulanmasına rağmen ileri Takayasu retinopatisi bulguları devam etmekte. Hasta antiinflamatuvar tedavinin düzenlenmesi, ileri Takayasu retinopati evresi bulunması nedeniyle karotis darlık şüphesiyle romatolojiye konsülte edildi. Hastanın takipleri kliniğimizde devam etmektedir.

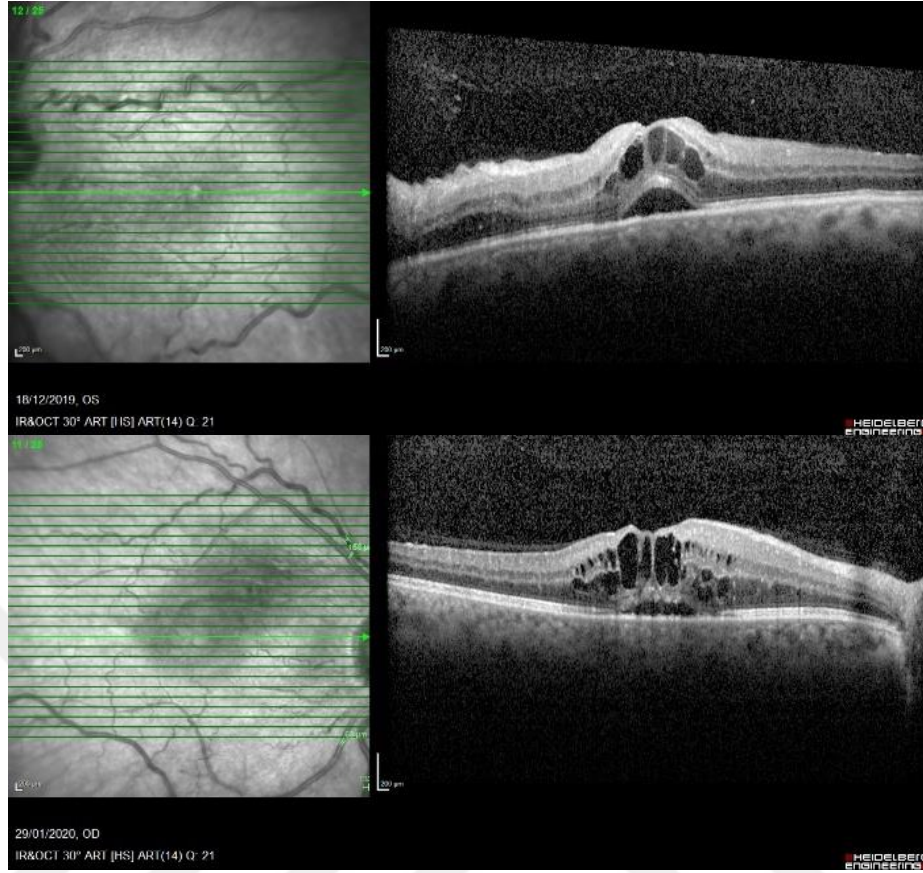
4.6.11. Takayasu retinopatili hastada OCTA kullanımı



Şekil 4.44. Takayasu arteritli hastanın sol gözüne (OS) ait 3x3 mm makula merkezli Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCT-A) görüntüleri. Üst sırada; soldan sağa doğru yapısal OCT kesiti, yapısal + OCTA (100%) ve yalnızca OCTA sinyali gösterilmiştir. Alt sırada ise sırasıyla superfisiyal kapiller pleksus (SCP), derin kapiller pleksus (DCP) ve avasküler dış retina bölgelerinin en face projeksiyonları yer almaktadır.

Şekil 4.42. deki hastada superfisiyal kapiller pleksusta damar yapısı görece korunmuş görünmekle birlikte hafif kalibrasyon değişiklikleri izlenmektedir. Derin kapiller pleksusta vasküler yoğunlukta belirgin azalma ve parafoveal bölgede düzensizlik dikkat çekmektedir. Avasküler zon genişliği normal sınırlarda olsa da dış retina bölgesinde difüz hipoperfüzyon izlenmektedir. Bu bulgular Takayasu arteritine bağlı mikrovasküler hipoperfüzyon ve retinal kapiller ağda non-perfüze alanların göstergesi olabilir. OCTA ile özellikle derin pleksus düzeyindeki değişiklikler, hastalığın oküler mikrosirkülasyonu etkilediğini düşündürmektedir(243, 244).

4.6.12. KMÖ eşlik ettiği ileri evre takayasu retinopatisi olgusu



Şekil 4.45. Takayasu retinopatili hastada OCT’de KMÖ görüntüsü.

Kliniğimizde evre 3–4 Takayasu retinopatisi tanısı ile takip edilen bir hastaya ait optik koherens tomografi (OCT). OCT kesitinde foveal yapının bozulduğu, intraretinal hiporeflektif boşluklarla uyumlu makula ödemi mevcuttur.

Hastaya intravitreal deksametazon implantı ve anti-VEGF tedavisi uygulanmış; ancak hasta takiben ex olmuştur.

5. TARTIŞMA

TA'lı hastalar değişken oküler bulgulara sahiptir ve kapsamlı retina değerlendirmesi ile izlenmelidir. Hipoperfüzyon retinopatisi hastalığın tipik bir özelliği gibi görünse de hipertansif retinopatinin de renal arter stenozu sonucu gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, görüntüleme çalışmalarının sonuçlarını analiz ederken, bir hastanın hastalıktan etkilenen aort dalına dayanarak ne tür bir oküler bozukluk geliştirebileceğini tahmin etmek mümkün olabilir(29). Ortalama oftalmolojik takip süresi ise 8.97 ± 3.66 yıldır ve literatürdeki en uzun takip serilerinden biridir.

Takayasu arteriti hastalarında uzun dönem takipte görme keskinliği ve göz içi basıncında anlamlı bir değişim saptanmamış olması, hastalığın doğrudan santral görmeyi tehdit edici etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak katarakt sıklığının hem başlangıçta hem de takiplerde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması, bu hasta grubunda uygulanan tedavilerin (özellikle sistemik kortikosteroid kullanımı) veya inflamatuvar sürecin lens opasifikasyonuna katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bu bulgu, Takayasu arteriti hastalarının uzun dönem oftalmolojik takibinde katarakt gelişimi açısından dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadır.

Katarakt, Takayasu arteritili çoğu hasta da sistemik hastalığın kontrol altına alınması için kullanılan steroidlere ve ön segment hipoperfüzyonuna bağlı oluşan sık bir komplikasyondur. İskemiye sekonder lens beslenmesinin azalması, meydana gelen metabolik değişiklikler ve nöroreseptör düzensizliğine neden olan dolaşım değişiklikleri katarakt oluşumunu hızlandırır(114, 245). Gözde inflamasyonun ve neovaskülarizasyonun tetiklendiği bu hastalıkta VEGF seviyelerinin artışı dikkat çekicidir. Artmış vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri, hastalığın inflamatuvar sürecinde önemli rol oynamakta olup, bu durum katarakt oluşumunu hızlandırabilir(114).

Çalışmamızda, Takayasu arteriti hastalarında gözlenen steroidle ilişkili arka subkapsüler katarakt oranı, senil (steroid dışı) katarakt oranına kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

Bu bulgu, literatürde uzun süreli sistemik steroid kullanımının arka subkapsüler katarakt gelişimi üzerindeki etkisini destekler niteliktedir. Göz içi inflamasyonun

baskılanması amacıyla sıklıkla başvuru alan glukokortikoid tedaviler, özellikle Takayasu arteriti gibi kronik vaskülitlerde uzun süreli kullanıldığında, lensin arka kutbunda opasifikasyon gelişimine neden olabilmektedir.

Çalışmamızda, sağ gözde steroidle ilişkili katarakt oranı başlangıçta %16,9 iken, takiplerde %18,6'ya yükselmiştir. Benzer şekilde, sol gözde bu oran %15,2'den %16,3'e artış göstermiştir. Bu progresyon, katarakt gelişiminin zamanla ilerleyebileceğini ve steroid maruziyetinin süresi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, bilateral tutulum oranları, sistemik tedaviye maruziyetin her iki göz üzerinde benzer etki oluşturabileceğine işaret etmektedir. Bulgularımız, Takayasu arteriti gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda, tedavi sürecinde katarakt gelişimi açısından hastaların düzenli olarak oftalmolojik takibe alınmasının önemini vurgulamaktadır.

Amaurozis fugaks serimizde hastaların %11'inde görülmekteydi. Çalışmamızdaki 13 hastada amaurozis fugaks öyküsü mevcuttu.

Amaurozis fugaks geçiren hastaların %69,2'sinde (n=9) Takayasu retinopatisi, %23,1'inde (n=3) mikst tip retinopati saptanırken %7,7'sinde (n=1) retinopati saptanmadı. Hipertansif retinopati bu grupta izlenmedi.

Amaurozis fugaks öyküsü olanlarda Takayasu retinopatisi bulunma oranı anlamlı olarak daha yüksekti.

Pasko ve ark. çalışmalarında amaurozis fugaks oranını %25,4 olarak bildirmişlerdir. Bu hastaların başvuru şikayeti olduğunu söylemişlerdir(15). Literatürde retinopati tipine göre amaurozis fugaks oranı veren bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda amaurosis fugax öyküsü, Takayasu retinopatisi saptanan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda izlendi. Bu bulgu, özellikle göz tutulumu gelişen hastalarda posterior sirkülasyonun etkilenmesine bağlı geçici iskemik atakların daha sık yaşandığını ve dolayısıyla oftalmik vasküler yapının daha ileri düzeyde etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda yer alan 118 Takayasu arteritli hastanın 105'i kadın, 13'ü erkekti. Kadın-erkek oranı yaklaşık 8:1 olarak saptandı.

Son epidemiyolojik çalışmalarda kadın-erkek oranı 4:1 olarak bildirilmiştir (77, 246). Türkiye'den (44) ve Kuzey Avrupa'dan(247) yapılan son çalışmalar, sırasıyla 12:1 ve 11:1 olmak üzere oldukça yüksek kadın-erkek oranları bildirilmiştir. Daha önce farklı popülasyonlarda yürütülen çalışmaların çoğunda kadın üstünlüğü tutarlı bir şekilde bildirilmiştir. Dünyada; Japonya'da 9:1, Kore'de 6:1, Çin'de 3:1, İran'da 3:1, Fransa'da 5:1,

Brezilya'da 5:1, Kolombiya'da 3:1. Ancak, bazı diğer popülasyonlarda daha az kadın baskınlığı kaydedildi; Hindistan'da 1,6:1 ve İsrail'de 1,8:1 (38).

Retinopati alt tiplerinin cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde, kadın hastaların %54,3'ünde (n=57) Takayasu retinopatisi, %22,9'unda (n=24) hipertansif retinopati, %9,5'inde (n=10) mikst tip retinopati, %13,3'ünde (n=14) ise herhangi bir retinopati izlenmedi. Erkek hastalarda ise %53,8'inde (n=7) Takayasu retinopatisi, %23,1'inde (n=3) hipertansif retinopati ve %23,1'inde (n=3) mikst tip retinopati saptanırken, retinopatisiz erkek hasta bulunmamaktaydı.

Bu dağılım, retinopati tiplerinin kadın ve erkeklerde benzer oranlarda görüldüğünü göstermektedir. Bununla birlikte, mikst tip retinopatinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda izlenmesi dikkat çekicidir. Erkeklerdeki bu görece artış, vasküler tutulum paternlerinin farklılığı, sistemik kontrol farklılıkları veya tedaviye yanıt gibi faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Bu durum, daha büyük örneklemli ve cinsiyet odaklı alt grup analizlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Aralık 2022'de Polonya'da Szydelko-Paśko ve arkadaşları tarafından PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanları kullanılarak sistematik bir literatür taraması gerçekleştirilmiştir. TA'nın diğer oküler bulgularının ve semptomlarının görülme sıklığı, çocuk ve yetişkinler arasında, ayrıca erkek ve kadın hastalar arasında benzer bulunmuştur(15).

Çalışmamızda Takayasu arteritli hastaların uzun dönem takiplerinde retinopati sıklığının anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Başlangıçta değerlendirilen 236 gözün %43.2'sinde (n=102) herhangi bir retinopati bulgusu saptanmazken, takip yıllarında değerlendirilen 196 gözün yalnızca %14.8'i (n=29) retinopatisiz olarak kalmıştır. Bu bulgu, retinopati oranının zaman içinde %56.8'den %85.2'ye çıktığını göstermektedir.

Retinopati bulgularının artışı, muhtemelen hastalığın progresif doğasına, vasküler inflamasyonun devamına ve zamanla gelişen retinal mikrosirkülasyon bozukluklarına bağlanabilir.

Takayasu arteriti hastalarında uzun süreli inflamasyonun oküler perfüzyon üzerindeki etkileri, özellikle retinanın oksijenlenme kapasitesini azaltarak yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilir. Bu durum, ilerleyici retinopati gelişiminin patofizyolojik temelini desteklemektedir.

Ayrıca hastaların önemli bir kısmında antihipertansif tedaviye rağmen retinopati bulgularının ilerlemesi, sistemik vaskülit kontrolünün her zaman yeterli düzeyde

sağlanamayabileceğini düşündürmektedir. Bu da oftalmolojik takiplerin yalnızca başlangıçta değil, hastalığın tüm seyri boyunca tekrarlı olarak yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

TA hastalarında oftalmolojik değerlendirme, retinopati bulgularının erken tespiti ve uygun tedavi planlaması için büyük önem taşımaktadır. TA'ya bağlı retinopati tanısında fundus muayenesi temel teşhis yöntemidir. Ayrıca, fluorescein anjiyografi (FA) kullanılarak retinal damarların detaylı görüntülenmesi ve iskemik alanların tespiti mümkündür. FA bulguları arasında retinal venöz konjesyon, kapiller drop-out, mikroanevrizmalar ve arteriovenöz şantlar yer alır(107).

Takayasu hastalığında, retinopatinin hangi dönemde olduğunu tespit etmek için, FFA şarttır. Baba ve ark. (75), 16 Takayasu hastasının 31 gözünde yapmış oldukları FFA' da, %33 gözde fundus muayene bulgularına ilave olarak mikroanevrizma, arteriovenöz şant veya neovaskülarizasyon gibi bulgular saptamışlardır . FFA bulguları, retinopatinin dönemini tespit etmekle birlikte tedavi endikasyonunun zamanında ve doğru olarak konulmasında da önem arz etmektedir.

FFA, retinopatinin önceden tespit ve müdahalesinde önemlidir. Takayasu arteriti olan hastalarda takip için rutin fundus florescein anjiyografisinin benimsenmesinin faydalı olacağını bildiren yayınlar bulunmaktadır(13). Özellikle grade 3–4 Takayasu retinopatisi olan hastalarda bu FFA bulguları belirginleşir. FFA, bu nedenle yalnızca tanı değil, aynı zamanda hastalığın evrelendirilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından da vazgeçilmez bir yöntemdir. FFA, rutin oftalmoskopide gözden kaçan anormallikleri ortaya çıkarır(75, 91).

Retrobulber damarların Doppler incelemeleri de dahil olmak üzere yapılan retina anjiyografi çalışmaları, herhangi bir semptom gelişmeden önce erken retina değişikliklerini tespit edebilir(105). Baba T ve ark.(75) tarafından yapılan bir çalışmada, diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında, retinal venöz dilatasyon bulunan olgularda FFA'nın retinopati evresini doğru bir şekilde belirlemede önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Benzer şekilde Chun YS ve ark., TR şüphesi olan gözlerde FFA'nın doğrulayıcı olduğunu bildirmişlerdir(91).

Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada gözlerin %89'unda FFA ile anlamlı bulgular tespit edilmiştir(8). Padhy SK ve ark., ultra geniş alan anjiyografisi kullanarak periferik perivasküler hiperfloresansı belgelemiştir. Ayrıca diskte belirgin neovaskülarizasyon, disk

ödemi veya iskemik optik nöropati olmadan da disk hiperfloresansını da göstermişlerdir(248, 249).

Çalışmamızın erken dönemlerinde Takayasu arteritli hastaların yalnızca sınırlı bir kısmına fluorescein anjiyografi (FFA) uygulanmışken, takip sürecinde bu görüntüleme yönteminin kullanım sıklığında belirgin bir artış gözlenmiştir. İlk vizitlerde yalnızca 4 olguya FFA çekilmişken, izlem döneminde bu sayı 20'ye ulaşmıştır. Bu artış, retinopati bulgularının daha hassas bir şekilde tespit edilmesine olanak sağlamış ve tanı oranlarında anlamlı bir artışa yol açmıştır. İleri görüntüleme tekniklerinin kullanımındaki bu artış, özellikle periferik retinal değişikliklerin ve erken evre retinopati bulgularının saptanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu bulgu, retinopati prevalansındaki artışın yalnızca hastalık progresyonuna değil, aynı zamanda tanısız hassasiyetin artmasına da bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalarımızın %53,4'ü düşük doz, %9,3 ü yüksek doz steroid tedavisi altındaydı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda sistemik steroid kullanım oranı başlangıçta %62,7 olarak saptanmış olup, takip sürecinde bu oran %32,3'e gerilemiştir. Steroid kullanımındaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur . Bu durum, hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması, tedavi stratejisinde immünsüpresif veya biyolojik ajanlara geçiş gibi faktörlerle ilişkilendirilebilir. Takip sürecinde anti-TNF tedavisi uygulanan hasta oranında ise artış izlenmiştir.

Yayınlar steroidlerin hastalık remisyonu için etkili olduğunu ancak relapsların yaygın olduğu göstermiştir. Tek başına kortikosteroid tedavisi ile remisyon sağlanan hastalarda 12 ay içinde relaps oranının %50'ye kadar çıktığını gösteren yayınlar mevcuttur (182). Bu endişelerle ve glukokortikoidlerin önemli morbiditesi nedeniyle, TAK'ta diğer immünsüpresif ajanlar sıklıkla reçete edilmektedir (250, 251). TNF inhibitörleri ile tedavi, geleneksel immünosüpresif tedaviye dirençli TAK hastalarında yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik yanıt ve steroid tasarrufu sağlayan bir etki göstermiştir (252) .

2022'de Polonya'da Szydelko-Paśko ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %68.9'unda sistemik steroid tedavisi, %32'inde vasküler prosedürler ve %27'sinde metotreksat TA için primer tedavi olarak kullanmışlardır (15).

Çalışmamızda, Takayasu arteritli hastalarda anti-TNF tedavisi ile retinopati alt tipleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Anti-TNF tedavisi kullanan hastalarda Takayasu retinopatisi (TR) sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p=0,016$), hipertansif retinopati yalnızca anti-TNF kullanmayan hastalarda gözlenmiştir ($p=0,012$). Ayrıca, genel

retinopati dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0,014$). Bu bulgular, anti-TNF tedavisi verilen hastalarda iskemik nitelikli retinopati (özellikle TR) gelişiminin daha belirgin olabileceğine işaret etmektedir.

Ancak bu farklılığın yalnızca tedavi etkisiyle açıklanması yanıltıcı olabilir. Bulgularımız, anti-TNF tedavisinin daha ağır veya vasküler tutulumu daha belirgin olan hastalara başlandığına dair klinik gözlemleri desteklemektedir. Bu durum, “endikasyon yanlılığı ” akla getirmektedir; yani tedavi tercihi, altta yatan hastalık şiddetine göre şekillenmekte, bu da tedavi grupları arasında başlangıçtan itibaren farklı klinik özelliklerin bulunmasına yol açmaktadır. Özellikle iskemik bulguların eşlik ettiği TR olgularında, konvansiyonel immünsüpresiflere yanıt yetersizliği veya hızlı progresyon nedeniyle anti-TNF ajanlara geçişin daha sık olduğu görülmektedir.

Dolayısıyla, anti-TNF tedavisi ile TR sıklığı arasındaki bu anlamlı ilişki bu ajanların genellikle daha ağır seyirli, iskemik komplikasyonları belirgin olgulara verilmesiyle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda oftalmik tedavi uyguladığımız 1 hastaya FFA’da tespit edilen neovaskülarizasyon alanlarına PRP uygulaması, 1 hastaya ise eşlik eden KMÖ olması nedeniyle anti-VEGF ve deksametazon implant uygulaması gerçekleştirildi. Hastalar sıkı takip uygulanarak ileri Takayasu retinopatisi komplikasyonlarından korunmaya çalışıldı.

Kannan NB ve arkadaşları, CRAO ile ilişkili evre 4 TR vakasını üç doz intravitreal bevacizumab ile tedavi ettiği olguyu yayınlamışlardır(93). İris neovaskülarizasyonunun (NVI) ve VH gibi neovaskülarizasyonları olan bir başka olguyu intrakameral bevacizumab, PRP ve pars plana vitrektomi (PPV) ile tedavi etmiş ve neovaskülarizasyonların gerilediğini göstermişlerdir(253).

Lazer PRP iskemik periferik retinayı ablate etmek için kullanılır (12). TR’nin ileri evrelerinde, iskemik periferik retinanın tedavisi için en sık uygulanan lokal tedavidir. Yakın tarihli bir raporda yoğun lazer PRP’ye rağmen hastalığı ilerleyen refrakter Takayasu retinopatili hastalarda devam eden neovaskülarizasyon için anti-VEGF intravitreal enjeksiyonu kullanılmıştır. Bu raporda anti-VEGF tedavi neovaskülarizasyonun tamamen gerilemesini ve görsel sonuçların iyileşmesini etkili bir şekilde sağlamıştır(254). Gupta V ve arkadaşları ise, BRVO ile ilişkili CME’yi tedavi etmek için intravitreal ranibizumab kullanmış ve ödem çözülerek tam görsel iyileşme kaydetmişlerdir(11).

Gong Q ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (254), sistemik steroidler, immünosüpresanlar ve antiplateletlerle birlikte anti-VEGF ile tedaviden sonra

neovaskülarizasyonun başarılı bir şekilde gerilediği bir vakayı bildirdi. Sistemik tedavilerle birlikte anti-VEGF tedavisinin, neovaskülarizasyonu inhibe etmede, VH'yi hafifletmede ve TR'nin hızlı ilerlemesini önlemede TR'nin evresinin ilerlemesinde etkili olduğunu buldular.

Çalışmamızdaki 5 hastaya ERM eşlik etmekteydi. Bu hastalardaki Takayasu retinopati ve hipertansif retinopati oranları benzerdi.

Literatüre baktığımızda TR evre 3–4 olgularda ERM daha sık görülmektedir. Ancak Takayasu arteriti tanımlı hastalarda, retinopati (TRP) bulunmasa dahi özellikle ileri yaş (>50 yıl) olgularda ERM gelişebilmektedir.

ERM görülme sıklığı yaklaşık %5–8 olup, genel popülasyondaki prevalans ile benzerdir ve çoğunlukla yaşa bağılı idiopatik ERM olarak değerlendirilir. TA'ya özgü spesifik bir patomekanizma gösterilememekle birlikte, kronik inflamasyon ve retinal mikroskobik değişikliklerin ERM gelişimine dolaylı katkıda bulunabileceği düşünülmektedir(255).

Takayasu arteriti hastalarımıza eşlik eden vasküler problemlere bakıldığında %18,6 hastada vasküler darlık, %15,3 hastada stent öyküsü, %11 hastada ise bypass veya balon anjioplasti gibi endovasküler cerrahi işlemlerinden birini geçirdiği görüldü.

Oküler hipoperfüzyonun karotis rekonstrüksiyon cerrahisinden sonra tersine çevrilebileceği öne sürülmüştür (256, 257). Açık cerrahi ile karşılaştırıldığında, stentli veya stentsiz anjiyoplasti; özellikle kısa segmentli lezyonlarda, daha az invaziv ve genellikle daha güvenli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (258).

Yapılan çalışmalarda revaskülarizasyon işlemi uygulanan hastalarda gözlerin %51'inde FFA bulgularında ve retina dolaşımında düzelme görülmüştür(8). Bypass prosedürlerinden sonra kol-retina dolaşım süresinde ve AV geçiş süresinde azalma bildirilmiştir(91, 160, 249).

Kinoshita ve ark., karotis bypass cerrahisi sonrasında kol-retina dolaşım süresinde kısalma, mikroanevrizma (MA) sayısında azalma ve oküler arterin sistolik akım hızında artış gibi olumlu yanıtlar bildirmiştir. Retina ve koroid kan akımında üç kata, optik sinir başı kan akımında ise beş kata kadar artış kaydedilmiştir. Bununla birlikte, fluorescein anjiyografide (FFA) periferik damar sızıntısının bypass işleminden sonra üç ay boyunca devam ettiği gözlemlenmiştir(160).

Dogra M ve ark. evre 2 veya daha erken evredeki gözlerde, endovasküler stentleme uygulanan ciddi evreleri olan gözlere kıyasla retinopatinin tamamen düzeldiğini ve VA'nın

normale döndüğünü belirtmiştir(116). Vasküler perfüzyonun sağlanması ile OD neovaskülarizasyonunun spontan regresyonu gösterilmiştir(249).

Uzun süreli bir prognoz çalışmasında, yoğun tıbbi tedaviye rağmen TA hastalarının yaklaşık yarısının hala perkütan anjiyoplasti veya vasküler cerrahiye ihtiyaç duyduğunu gösterilmiştir(41). Takayasu retinopatisinin (TR) temel tedavi yaklaşımında, görme kaybı ve oküler komplikasyonların önlenmesi amacıyla, evre 4 TR gelişmeden önce karotid dolaşımın düzeltilmesi ve oküler perfüzyonun artırılması büyük önem taşımaktadır(91).

Takayasu arteritinde ciddi oftalmik iskemi gelişen olgularda, subklavyen veya vertebral arter gibi supra-aortik damarlarda endovasküler anjiyoplasti ve stentleme cerrahisine başvurulmuş; bu müdahaleler sonrasında retinal ve koroidal perfüzyonda belirgin iyileşme ve görme artışı bildirilmiştir (16, 259). Ayrıca, daha geniş olgu serilerinde geç evrelerde cerrahi bypass veya endovasküler revaskülarizasyon yöntemlerinin sistemik ve oftalmik dolaşımı artırdığı ve görsel fonksiyonları iyileştirebileceği belirtilmiştir (260).

Takayasu arteriti hastalarının uzun dönem takip verilerine dayanarak yapılan analizde, retinopati varlığı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Takip süresince ex olan 15 hastanın (2 erkek, 13 kadın; ort. yaş 61,5 yıl; ort. hastalık süresi 20,1 yıl) 2'sinde retinopati bulunmazken, 5'inde Takayasu retinopatisi (TR), 7'sinde hipertansif retinopati (HTRP) ve 1'inde mixt tip retinopati izlenmiştir. Sağ kalan hastaların dağılımında ise 13 retinopatisiz, 55 TR, 20 HTRP ve 12 mixt tip retinopati mevcuttu.

Bu veriler ışığında, retinopati varlığının veya spesifik alt tiplerinin (TR, HTRP, mixt) mortalite üzerinde belirleyici bir faktör olmadığını söylemek mümkündür. Her ne kadar iskemik retinopati alt tiplerinin sistemik vasküler hasarla ilişkili olabileceği düşünülse de, çalışmamızda mortalite ile doğrudan bir korelasyon izlenmemesi, bu parametrenin tek başına prognostik değer taşıyamayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, mortalite ile ilişkili diğer sistemik faktörler (örneğin kardiyovasküler tutulum, majör damar anevrizmaları, pulmoner arter tutulumu gibi) daha belirleyici olabilir. Bu bulgu, retinopati varlığının Takayasu arteriti hastalarında mortaliteyi doğrudan öngörmede sınırlı bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, hipertansif retinopati tanısı alan bazı hastaların takiplere devam edememesi ve fundus floresein anjiyografi (FFA) görüntülemesinin yapılamamış olması, erken evre Takayasu retinopatilerinin gözden kaçırılmış olabileceğini akla getirmektedir.

Literatürde retinopati bulgularının sistemik vaskülit şiddetiyle ilişkisi gösterilmiş olsa da, mortalite için retinopatinin tek başına bir belirteç olup olmadığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamız bu yönüyle literatüre katkı sağlamakta ve daha geniş

örneklemler, prospektif çalışmalarla bu ilişkinin daha detaylı araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

TA hastalarının %10 ila %20'sinde kendi kendini sınırlayan bir hastalık seyri gösterebilir, hastalıkla ilişkili morbiditeler hastaların önemli bir kısmında günlük aktivitelerini ve yaşam tarzını etkileyebilir. TAK'ta göz morbiditelerinin prevalansının %8,1 ile %68 arasında değiştiği kaydedilmiştir(91). Ulusal Sağlık Enstitüsü çalışmasında, TA hastalarının %74'ünün fonksiyonel kısıtlılık yaşadığı ve %47'sinin tamamen sakat kaldığı bildirilmiştir(36). Amerika'dan bildirilen bir başka kohortta ise hastaların üçte ikisinden fazlasının günlük aktivitelerde zorlandığı, dörtte birinin ise çalışamadığı belirtilmiştir(41).

Eski bir kohort çalışmasında, retinopatisi olan TA hastalarının 15 yıllık sağkalım oranı %66,3 iken, retinopatisi olmayanlarda bu oran %96,4 olarak bulunmuştur (79). Mirouse ve arkadaşları Takayasu retinopatisini ölüm ve komplikasyonsuz sağ kalımla bağımsız olarak ilişkili olduğunu ve takayasu retinopatisinin istatistiksel olarak anlamlı kötü prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (181). TA'daki bu özel komplikasyonun sistemik yönetiminin sağlanması önemlidir. TA'ya bağlı retinopati, hastalığın sistemik aktivitesi ve vasküler tutulumun yaygınlığı ile ilişkilidir. Erken tanı ve uygun immünoşüpresif tedavi, vasküler inflamasyonun kontrol altına alınması ve retinopati gelişiminin önlenmesi açısından kritiktir. Ancak, ilerlemiş vakalarda tedaviye yanıtızlık ve kalıcı görme kaybı riski bulunmaktadır.

RNFL Değişiklikleri

Bu çalışmada, Takayasu arteriti (TA) tanılı olgularda RNFL segment kalınlıkları kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve zaman içerisindeki değişimler değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, TA hastalarında hem başlangıçta hem de takip sürecinde RNFL'de belirli segmentlerde anlamlı değişiklikler meydana geldiğini göstermektedir.

Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, başlangıçta sağ göz RNFL temporalsuperior (TS), temporalinferior (TI) ve temporal (T) segmentlerinde anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu bulgu, başlangıçta iki grup arasında belirgin bir yapısal farklılık olmadığını düşündürmektedir. Ancak takip sürecinde, vaka grubunda sağ göz TS RNFL kalınlığının anlamlı olarak artması, olası bir inflamatuvar sürecin veya kompensatuvar bir mekanizmanın varlığına işaret edebilir.

Benzer şekilde, ilk ölçümde sol göz TI ve T RNFL değerlerinin vaka grubunda anlamlı olarak daha kalın olması, Takayasu arteritinde erken dönemde bazı segmentlerde

inflamasyon ya da damar duvar kalınlaşmasına bağlı kompensatuar retinal değişikliklerin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak takip ölçümünde T ve TI segmentlerinde ilk ölçüme göre anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Bu durum, TA'nın zamanla vasküler inflamasyonun azalması, tedavi yanıtı veya retinal mikrovasküler perfüzyonun bozulmasıyla ilişkili olarak RNFL incelenmesine yol açtığını düşündürmektedir.

Nasal segmentlerde ise hem sağ hem sol gözde ilk ölçümde vaka grubunda anlamlı kalınlık artışı saptanmış, ancak takipte bu fark ortadan kalkmıştır. Bu durum hastalığın erken evresinde veya tedavi başlanmadan önce, özellikle akut veya aktif fazda koroidal/peripapiller inflamasyona sekonder olarak önce retinal sinir lifi kalınlığının arttığını öncelikle nasal segmentlerin etkilenebileceğini; ancak uzun vadede bu etkilerin regrese olabileceğini düşündürmektedir.

Özellikle nasal segment analizlerinde, hem sağ hem sol gözde RNFL N segmentinde takipte anlamlı azalma saptanmıştır. Sağ NS segmentinde de benzer şekilde anlamlı incelmeye izlenmiştir. Bu bulgular, TA hastalarında peripapiller mikrovasküler iskeminin özellikle nasal segmentleri etkileyebileceğini göstermektedir. RNFL kalınlığının takipte azalması tedavi sonrası inflamasyonun gerilemiş olduğunu ya da atrofiye giden bir sürecin başlamış olduğunu gösterebilir.

Ortalama RNFL kalınlığı açısından, sağ gözde hem başlangıçta hem de takipte vaka grubunda anlamlı yükseklik saptanmıştır. Bu bulgu, yapısal değişimlerin sağ gözde daha kalıcı olabileceğine işaret edebilir. Öte yandan, sol gözde ilk ölçümde anlamlı bir fark varken takipte bu fark kaybolmuştur. Bu da gözler arasında hastalık etkisinin asimetrik seyredebildiğini göstermektedir.

Zaman içindeki değişim açısından değerlendirildiğinde; sol göz T ve TI RNFL segmentlerinde anlamlı azalma izlenmiştir. Bu, zamanla gelişen mikrovasküler perfüzyon azlığı, peripapiller iskemik değişiklikler ya da nörodejeneratif süreçlerin bir sonucu olabilir. Sağ gözde ise temporal segmentlerde benzer bir değişiklik saptanmamıştır. Sağ ve sol TS segmentlerinde belirgin bir değişim izlenmemesi, bu alanların hastalık progresyonundan daha az etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca sağ ve sol gözde nasal segmentlerde takipte anlamlı düşüş izlenmiştir. Bu düşüş özellikle optik sinir başına komşu alanlarda peripapiller iskemik etkilerin varlığına işaret edebilir. Sağ göz NS segmentindeki belirgin azalma bu görüşü desteklemektedir. Ancak sol NS ve her iki gözde NI segmentlerindeki stabilitenin korunmuş olması, segmental etkilenebilmenin söz konusu olabileceğini ortaya koymaktadır.

Takayasu arteritli hastalarda RNFL kalınlığı başlangıçta kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha yüksek olması enflamasyon etkisiyle oluşmuş olabilir. Ancak takip sürecinde bazı bölgelerde bu farkların kaybolması, tedavinin etkili olduğunu veya hastalığın progresyonuna bağlı olarak sinir liflerinde gerileme başladığını düşündürebilir.

Sonuç olarak, bu bulgular Takayasu arteritinde özellikle hastalığın erken döneminde ve bazı bölgesel RNFL ölçümlerinde subklinik inflamasyonun veya vasküler etkilenimin optik sinir çevresinde yapısal değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir.

Takipte bu değişimlerin bazı bölgelerde normalleşmesi, tedaviye yanıtın bir göstergesi olabileceği gibi, bazı bölgelerdeki ısrarlı yükseklik ise kronik etkilenimi düşündürülebilir.

Çalışmalarda peripapiller RNFL incelmesiyle optik sinir iskemisi ilişkisi bildirilmiştir(8). Meydana gelen optik sinir iskemisine benzer anatomik mekanizma büyük damar tutulumuna bağlı klinik çalışmalarda anterior iskemik optik nöropati (AION) ile birlikte rapor edilmiştir(108).

Takayasu arteriti (TA) hastalarında normotansif glokom belirti ve bulgularının araştırıldığı bir çalışmada, hastalar da yapılan retina sinir lifi tabakası (RNFL) incelemesinde glokom riskini artıracak doğrudan bir bulguya rastlanmamıştır. Bununla birlikte, normotansif glokom benzeri değişikliklerin daha sık izlendiği görülmüştür. Bu durum, TA'ya bağlı gelişen oküler perfüzyon basıncı azalması ve kronik retinal hipoksi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür(261).

Literatürde, Takayasu arteritinde RNFL kalınlığına dair doğrudan çalışma bulunmamakta olup bu çalışmanın retina sinir lifi düzeyinde yeni ve özgün katkılar sunduğu düşünülmektedir. Ancak, benzer vasküler veya hipoksik süreçlere sahip koşullarda RNFL kalınlığında artış rapor edilmiştir. Yüksek irtifaya kısa süreli çıkış sonrası sağlıklı bireylerde üst ve alt RNFL kalınlıklarında artış saptanmıştır, bu da kısa süreli hipoksik süreçlerde RNFL'de ödem benzeri kalınlaşma gelişebileceğini göstermektedir(262). Kronik obstrüktif akciğer hastalığına sahip hastalarda yapılan çalışmada ise ortalama ve üst kadran RNFL kalınlığı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur kronik hipoksiye yol açan hastalıklarda da RNFL ilişkili değişiklikleri göstermiştir(263).

Bu bulgular, Takayasu arteritinde gözlenen RNFL kalınlaşmasının da muhtemelen inflamatuvar ve iskemiye sekonder gelişen hipoksiye bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Vasküler etkileşimlere bağlı subklinik ödem ve sinir lifi artışı şeklinde ortaya çıkabileceğini işaret etmektedir.

Çalışmamız, bu konuda literatürdeki boşluğu dolduran ilk ve özgün çalışma olma potansiyeline sahiptir.

Peripapiller koroid kalınlığı

Çalışmamızda Takayasu arteritli hastaların peripapiller koroid kalınlıkları incelendiğinde, özellikle ilk ölçümlerde optik diskten 500 mikron temporal mesafedeki (T500) peripapiller koroid kalınlığının kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptanmıştır. Vaka grubunda hem sağ hem de sol gözde peripapiller T500 koroid kalınlığı ilk ölçümde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu bulgu, Takayasu arteritinde peripapiller bölgedeki koroidal hipoperfüzyonun erken dönemde belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak takip ölçümlerinde iki grup arasında T500 kalınlığı açısından anlamlı bir fark kalmamıştır ($p > 0.05$). Takipte bu farkın kaybolması, tedavi sonrası sistemik inflamasyonun kontrol altına alınmasının peripapiller perfüzyonun kısmen düzeltilmiş olabileceğini ya da inflamasyonun baskılanmasıyla birlikte koroid kalınlığının normale yaklaşabileceğini düşündürmektedir. Peripapiller koroidal dolaşımın toparlanması ve inflamasyonun kontrol altına alınması ile birlikte koroid damar yapısının geri dönüşümlü olarak etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Öte yandan, subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) açısından yapılan değerlendirmede; sağ ve sol gözlerde hem ilk ölçüm hem de takip ortalamalarında Takayasu arteritli hastalar ile sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bu sonuç, makula bölgesindeki koroid dolaşımının peripapiller bölgeye göre daha az etkilenmiş olabileceğini, ya da subfoveal koroidin inflamatuvar süreçlerden daha dirençli olabileceğini göstermektedir.

Lamina kribrosa (LC) kalınlığı

LC kalınlığının incelenmesi; TA gibi büyük damar vaskülitlerinde optik diskteki yapısal değişikliklerin non-invaziv olarak saptanmasına olanak sağlar. TA hastalarında perfüzyon basıncında azalma, iskemik optik nöropati, hatta retinal arter/ven tıkanıklığı gibi tablolarla seyredebilir. LC'deki kalınlık değişiklikleri, vasküler perfüzyon azalmasına sekonder olarak gelişen kronik optik sinir stresi veya atrofiye işaret edebilir. Bazı çalışmalarda, vasküler kökenli optik nöropatilerde LC kalınlığının anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. Takayasu arteriti (TA) gibi sistemik vaskülitlerde, posterior sirkülasyonun etkilenmesine bağlı olarak optik sinir başında iskemi gelişebilmektedir. Bu nedenle, LC kalınlığının ölçümü, subklinik optik sinir tutulumu hakkında fikir verebilir(264).

Kim ve ark., iskemik optik nöropatili hastalarda LC kalınlığının sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı ölçüde azaldığını göstermiştir. Ayrıca, glokom dışı hastalıklarda da LC morfolojisinin sistemik damar hastalıklarından etkilenebileceğini vurgulamıştır(264).

Çalışmamızda Takayasu arteritli hastalarda lamina kribrosa (LC) kalınlığı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ilk ölçümlerde hem sağ hem sol göz LC kalınlıklarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Bu bulgu, erken dönemde inflamatuvar süreçlerin optik sinir başına etkisiyle lamina kribrosada kalınlık artışı meydana gelebileceğini düşündürmektedir.

Ancak takip ölçümlerinde gruplar arasında bu farkın ortadan kalkması, inflamasyonun tedaviyle gerilemiş olabileceğini LC kalınlığının da normale döndüğünü veya progresyonla birlikte incelendiğini düşündürmektedir. Nitekim, longitudinal analizde takipte LC kalınlıklarında anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0.05$). Bu düşüş, TA'ya bağlı kronik iskemik etkilenimin zamanla lamina kribrosada yapısal incelmelere neden olabileceğine işaret etmektedir.

LC kalınlığı üzerine yapılmış az sayıda çalışma olsa da, vaskülitlerde optik sinir başı tutulumu ve subklinik inflamasyonun bu yapıyı etkileyebileceği bilinmektedir(265).

Maküler ve Foveal volüm

Maküler volüm (M. volume) değerleri hem başlangıçta hem de takipte vaka grubunda sağ ve sol gözlerde anlamlı olarak kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır ($p < 0.05$). Ayrıca takipte de maküler volümde anlamlı düşüş devam etmiştir. Bu bulgu, TA hastalarında maküler mikrovasküler yapıların kronik, progresif etkilenimine ve buna bağlı hacimsel azalmaya işaret etmektedir. Mikrovasküler iskemi, maküler yapıların hacmini azaltabilir. Özellikle retina içi hipoperfüzyon ve inflamasyonun maküler yapılar üzerinde kalıcı etki bırakabileceği düşünülebilir. Bu bulgu, özellikle hastalığın subklinik seyrinde dahi makula düzeyinde yapısal etkilenmenin olabileceğini ortaya koymaktadır(266).

B. Poignet ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, UWF-FA (Ultra Wide-Field Fluorescein Anjiyografi) kullanılarak TA'ya bağlı peripapiller ve periferik retina alanlarında mikroanevrizmalar görüntülenmiştir. Ayrıca maküler kapiller perfüzyon bozuklukları saptanmış olup, mikroanevrizma sayısının supraklaviyen stenoz ve hastalık süresi ile anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir(241).

Foveal volüm (F. volume) açısından sağ ve sol gözlerde hem ilk hem de takip ölçümlerinde vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu da fovea'nın merkez bölgesinin anatomik olarak daha dirençli olabileceğini, ya da volümetrik

değişimlerin foveal seviyede daha sınırlı kaldığını düşündürmektedir. Ancak longitudinal analizde sol göz foveal volüm değerinde anlamlı artış saptanması ($p<0.05$), bu bölgede gelişen reaktif ödem veya kompensatuvar mekanizmaların etkisiyle açıklanabilir. Sağ gözde ise takipte foveal volümde anlamlı değişiklik olmamıştır. Literatürde de foveal bölgenin yapı bütünlüğünün uveitik ya da vaskülitik süreçlere kıyasla daha korunmuş olabileceğini destekleyen OCT bulguları mevcuttur(267)

Literatürde, TA hastalarında foveal parametrelerde anlamlı değişiklik bildirilmemiştir, ancak bazı çalışmalarda OCT-A verileri ile foveal avasküler zonun genişlediği bildirilmiştir (109). Bu bulgular bir bütün olarak değerlendirildiğinde, Takayasu arteritinde özellikle peripapiller ve maküler yapıların inflamasyondan farklı derecede etkilenebileceğini hastalığın erken döneminden itibaren etkilenimin başladığını göstermektedir. Peripapiller T500 ve LC kalınlığı erken dönemde etkilenmiş görünmekte, ancak uzun dönem takiple bu farklar azalırken, maküler volümdeki azalma daha kalıcı bir değişiklik olarak izlenmektedir.

Tedavi sürecinin meydana gelen bu değişikliklerin bir kısmında düzelme sağlayabildiğini göstermektedir. Zamanla bu değişikliklerin bazı parametrelerde gerilediği (örneğin LC), bazılarındaysa progresif olarak devam ettiği (örneğin maküler volüm) gözlenmiştir. Foveal bölge ise nispeten korunmuş görünmektedir. Çalışmamız bu yönüyle TA hastalarında hem inflamasyonun hem de mikrovasküler disfonksiyonun retina ve optik sinir etrafındaki yapısal dokular üzerindeki etkilerini ortaya koymakta, uzun dönem izlem verilerinin önemini vurgulamaktadır.

Retina Katman Kalınlıklarının Takibi

Bu çalışmada, Takayasu arteritli (TA) hastalarda retina yapısal bütünlüğünün değerlendirilmesi amacıyla santral makula kalınlığı (CMT) ve bireysel retinal katman kalınlıkları karşılaştırılmıştır. Bulgular, TA hastalarında belirgin segmental farklılıklar dışında makula bölgesindeki retinal tabaka bütünlüğünün büyük oranda korunduğunu göstermektedir.

Santral makula kalınlığı açısından, hem sağ hem sol gözde ilk ölçümde ve takipte kontrol ve vaka grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum, makulanın merkezi yapısının TA'nın erken veya orta dönemlerinde relatif olarak etkilenmemiş olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, yalnızca sol gözde takipte anlamlı CMT artışı izlenmiş olması, unilateral değişikliklerin veya asimetrik inflamasyonun olası etkilerine işaret etmektedir.

Retinal katman düzeyinde ise, sağ gözde hiçbir katmanda istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Sol gözde ise ilk ölçümde NFL ve ONL kalınlıklarının anlamlı derecede düşük bulunması, Takayasu arteritinde subklinik ve asimetric retinal etkilenim olabileceğine işaret eder. NFL'deki inceltme, optik sinir liflerinin hastalığın erken evresinde etkilenmiş olabileceğini, ONL'deki inceltme ise fotoreseptör katmanına yönelik dolaşım bozukluklarının veya inflamatuvar etkilerin rol oynayabileceğini işaret edebilir. Ancak takipte bu farkların anlamlılığını kaybetmesi, bu değişikliklerin geçici veya geri dönebilen nitelikte olabileceğini düşündürmektedir.

Takip analizlerinde, sol göz NFL, GCL ve IPL katmanlarında anlamlı kalınlık artışı dikkat çekicidir. Bu bulgular, TA'da inflamatuvar sürecin zamanla geri dönebilen yapısal değişikliklere neden olabileceğini ve özellikle iç retinal katmanların (inner retina) bu etkilenime daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Sağ gözde bu katmanlarda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir; bu da TA'nın klinik olarak unilateral veya asimetric seyredebileceğini destekleyen bulgularla örtüşmektedir.

IRL (inner retinal layer) kalınlıklarında her iki gözde takipte anlamlı artış saptanması ise, TA hastalarında inflamasyona bağlı geçici sinir lifi katmanı şişliği veya glial reaktivite gibi subklinik değişikliklerin varlığını akla getirmektedir. Buna karşın dış retinal tabakalar (OPL, ONL, RPE, ORL) ve INL katmanlarında hem zaman içinde hem de gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum, TA'nın retinal vasküler etkisinin daha çok iç retinal tabakalarla sınırlı kaldığını ve dış retina ile pigment epitelinin relatif olarak korunduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, bu bulgular TA hastalarında özellikle iç retinal katmanların zamanla inflamatuvar süreçlerden etkilenebileceğini, ancak bu değişimlerin büyük oranda geri dönebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, TA'ya bağlı retinal etkilenimin lokalize ve bireyler arasında değişken olabileceği unutulmamalı, uzun dönemli takipler ve yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemleri ile daha geniş kohortlarda yapılacak çalışmalarla bu veriler desteklenmelidir.

Özellikle ganglion hücre tabakası (GCL) ve sinir lifi tabakası (NFL) gibi iç retinal yapılar, retina içi perfüzyon bozuklukları ve hipoperfüzyona bağlı gelişen metabolik stres durumlarından erken dönemde etkilenebilmektedir. Literatürde, retinal iskemi sonrasında ganglion hücrelerinde hızlı hücresel kayıp ve yapısal hasarın meydana geldiği bildirilmektedir (268). TA hastalarında da fluorescein anjiyografi ile kapiller drop-out alanları, mikroanevrizmalar ve arteriovenöz şantlaşım gibi retinal perfüzyon anomalileri bildirilmiştir(107). Ayrıca, ganglion hücre tabakasında gözlenen progresif kalınlık artışının,

olası bir inflamatuvar hücresel yanıt veya reaktif gliosis sürecinin bir göstergesi olabileceği; bu bağlamda, glia hücrelerinin aktivasyonunun retinal hasara eşlik ettiği ortaya konmuştur (269).

Literatürde, Takayasu arteriti gibi büyük damar vaskülitlerinde, retinal perfüzyonun genellikle makula bölgesinden çok optik sinir başı ve peripapiller alanlarda etkilendiği; makular katmanların ise çoğu zaman korunduğu bildirilmektedir(8). Sistemik vaskülitlerde, OCT tabanlı maküler ve retinal katman analizlerine ilişkin çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, genellikle makular yapının korunduğu bildirilmektedir. Buna ek olarak, Behçet hastalığı ve sistemik lupus eritematozus gibi vaskülitlerde de NFL ve ONL katmanlarında bazı değişiklikler saptanmış; ancak bu değişimlerin çoğunlukla hastalığın süresi ve sistemik aktivite düzeyi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (267). Ayrıca posterior segment vaskülit olgularını tartışan sistematik bir derlemede retina iç katmanlarında inceme, mikrovasküler bozulma, katman yapı bozuklukları ve perivasküler hiperreflektivite gibi bulgular OCT ile tanımlanmıştır(267).

Matsumoto-Otake A. ve ark., OD etrafındaki retina ganglion hücre kompleksi ve iç pleksiform tabakanın kalınlaştığını ve sinir lifi tabakasının yakınında genişlemiş retina AV şantları olan gösteren evre 4 TR vakasında OCT bulgularını tanımladılar(125). Düzensiz hiperreflektivite, özellikle sistemik steroidden 2 ay sonra daha pürüzsüz hale gelen temporal raphe’de, dış pleksiform tabaka ile dış nükleer tabaka arasında da görüldü; ancak kalınlaşmış retina ganglion hücre kompleksi devam etti.

ONH ve retina solukluğu olan bir gözde iç retina hiperreflektivitesi belgelendi(270). Yine Evre 2 TR’li bir hastada, makula ve periferde yaygın kılcak non-perfüzyon ve kılcak sızıntı ile birlikte iç retina hiperreflektivitesi belgelenmiştir(127). Rullo J ve diğerleri ayrıca eş zamanlı bakteriyemisi olan aktif TA’sı olan bir hastada retina hiperreflektivitesi olduğunu belirttiler(271).

GCA ve büyük damar vaskülitlerinde de optik disk ödemi ve iç retinada yapısal değişikliklerin OCT ile tanımlanabileceği belirtilmektedir(272). OCT-A ile yapılan bir çalışmada, Takayasu arteritinde süperfisiyel kapiller pleksusa ait FAZ alanının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde genişlediği, ancak makular kalınlıkta (CMT) belirgin bir değişiklik bulunmadığı bildirilmiştir (109).

Subfoveal Koroid Kalınlığı ve A/V Oranı Değişimlerinin Yorumu

Çalışmamızda, Takayasu arteriti (TA) tanılı bireylerde subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) ve arter/ven oranı (A/V ratio) hem sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış hem de zaman içindeki değişimleri longitudinal olarak değerlendirilmiştir.

İlk ölçümlerde, TA grubunun sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında SFCT değerlerinde anlamlı bir farklılık izlenmemesi, hastalığın erken veya stabil dönemlerinde makula altı koroidal yapının yapısal bütünlüğünü büyük ölçüde koruyabildiğini düşündürmektedir. Ancak uzun dönem takipte hem sağ hem sol göz SFCT değerlerinde anlamlı azalma saptanması, TA hastalarında zamanla koroidal perfüzyonun bozulabileceğini ve buna bağlı olarak yapısal bir incelmanın gelişebileceğini göstermektedir. Bu bulgu, TA'da kronik inflamasyonun koroidal dolaşım üzerindeki gecikmeli etkilerini işaret etmektedir.

Retinopati tiplerine göre SFCT ve A/V oranları değerlendirildiğinde; en yüksek subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) retinopatisiz grupta izlenmiş, en düşük SFCT ise mixt retinopati grubunda saptanmıştır. Benzer şekilde, en düşük arter/ven (A/V) oranı Takayasu retinopatisi grubunda görülürken, en yüksek A/V oranı retinopatinin izlenmediği hastalarda tespit edilmiştir. Bu bulgular, koroidal kalınlık ve retinal damar kalibrasyonundaki değişimlerin, retinopati varlığı ve tipi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda Takayasu arteritli hastalarda en düşük A/V oranı Takayasu retinopatisi grubunda izlenmesi retinal arterlerdeki daralma ve venöz dilatasyonun belirgin olduğunu ve retinopati gelişiminde iskemik komponentin ön planda olabileceğini göstermektedir.

Buna karşılık, subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) açısından en düşük ortalamanın mixt retinopati grubunda saptanması, her iki patolojinin (hem hipertansiyon hem de Takayasu arteritine bağlı vaskülit) koroidal dolaşımı sinerjik biçimde etkileyerek daha belirgin bir incelmeye yol açtığını düşündürmektedir. Bu bulgular, Takayasu arteritinin yalnızca retinanın arteriyel yapıları değil, aynı zamanda koroidal mikrovasküler yatağı da etkileyebileceğini desteklemektedir.

Özellikle SFCT'nin ve A/V oranının düşüklüğü, retinal ve koroidal perfüzyon bozukluğunun bir yansıması olarak değerlendirilebilir. Takayasu arteritinin özellikle posterior segmentteki iskemi ile seyreden retinopati tiplerinde bu parametrelerdeki düşüş, patofizyolojik sürecin koroid ve retinal damar sistemine etkisini desteklemektedir.

Takayasu arteritinde subfoveal koroid kalınlığında (SFCT) değişiklikler bildiren çalışmaların sonuçları sınırlı olmakla birlikte, OCT ve OCTA kullanan bir prospektif çalışmada, Takayasu arteritili hastalarda nazal ve temporal koroid kalınlıklarının sağlıklı bireylere göre anlamlı düşük olduğu görülmüş, ancak subfoveal merkez alan korunmuş ya da hafif artmış bulunmuştur(151). Bu bulgu, koroidal perfüzyonda segmental değişimlerin meydana geldiğini, ancak merkezi bölgede adaptif veya inflamatuvar kalınlaşma olasılığını düşündürmektedir.

Sistemik vaskülitlerde koroid kalınlığı değişiklikleri ve prognostik önemine dair detaylı incelemeler bulunmaktadır (273). EDI-OCT ile ölçülen koroidal kalınlığın, hastalık aktivitesi ve vasküler inflamasyon ile korele olduğu gösterilmiştir(222, 274). Bununla birlikte, sistemik vaskülitlerde (zellikle Behçet hastalığı gibi) SFCT genellikle artarken, Takayasu arteritinde fokal incelme şeklinde farklı bir dağılım izlenebilir(267). Ancak mevcut literatürde subfoveal koroid kalınlığında azalma (SFCT) doğrudan Takayasu arteriti ile ilişkilendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Sistemik vaskülitlerde (rneğin Behçet, Birdshot korioretinopati) koroid kalınlığı artışı olsa da, TA hastalarında SFCT'ye dair net ve sistematik veriler henüz sunulmamıştır(267).

Son yıllarda, koroid kalınlığının (BT) EDI-OCT veya SS-OCT ile ölçülmesi, sistemik otoimmün hastalıklarda subklinik inflamasyonu ve nüks riskini tanımlamak için bir koroid görüntüleme biyobelirteci olarak tanımlanmıştır(275, 276). Vasküler tutulum ile seyreden inflamatuvar hastalıkların aktif dönemlerinde BT'nin arttığı, tedavi ile azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, tekrarlayan inflamatuvar ataklar ve uzun süreli hastalık, mikrovasküler sistem üzerindeki hasar nedeniyle koroidin incelmesine ve atrofisine neden olabilir (275).

Chun ve ark. tarafından yapılan ve TAK'lı 78 hastayı değerlendiren çalışma, koldan retinaya dolaşım süresinin tüm olgularda geciktiğini, retinal arteriovenöz dolum süresinin ise sadece orta ve ağır olgularda geciktiğini göstermiştir. Ayrıca diğer anjiyografik bulgular olarak gecikmiş koroid dolgusu, vasküler dilatasyon, mikroanevrizmalar, damar boyaması, iskemik alanlar, arteriyovenöz şantlar ve retinal neovaskülarizasyon bildirmişlerdir (146). Koroid iskemisi oküler bulguları arasında gösterilmiş olsa da (277), literatürde henüz TAK'ın koroid tutulumu ile ilgili spesifik bir çalışma yoktur. 2022 yılında zdal ve ark., yaptıkları derlemede sistemik vaskülitlerde koroid tutulumunun önemli olduğunu ve bu hastalarda retinal vasküler tutulumu araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen, sistemik vaskülitlerde koroidal vasküler tutulumun araştırıldığı bir çalışma olmadığını belirtmişlerdir. Koroidal kalınlık değişiklikleri, koroidal vaskülit ve iskemiyeye ait bulgular, hastalığın erken tanısında kullanılan değerli göstergeler olduğunu belirtmişlerdir(226).

2023 yılında Dhirachaikulpanich ve ark. yaptığı sistematik derlemede Fluorescein anjiyografisi (FA)'nin retinal vaskülitini tespit etmede hala altın standart olduğunu ancak invaziv ve tekrarlanabilirliğinin düşük olduğunu belirtmişlerdir. OCT, EDI-OCT ve OCT-A'nın, inflamasyonu tespiti, vaskülit derecelendirmesinde non-invaziv ve yüksek çözünürlüklü bir alternatif olduğunu söylemişlerdir(267).

A/V oranı açısından elde edilen veriler ise daha dikkat çekicidir. Hem başlangıçta hem de takip ölçümlerinde TA grubunun A/V oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulunması, retinal arteriyel daralma ve/veya venöz genişlemeye işaret eden bir vasküler patoloji olduğunu düşündürmektedir. TA hastalarında sistemik damar duvar inflamasyonu ve elastikiyet kaybı, retinanın mikrovasküler yapısına da yansiyabilir. Takipte A/V oranında gözlenen anlamlı azalma, vasküler inflamasyonun etkisinin zamanla daha da belirginleştiğini ve bunun retina düzeyinde izlenebilir bir parametre olduğunu göstermektedir. Bu durum, TA'ya bağlı retinal mikrovasküler etkilenimin zamanla ilerlediğini ve erken dönemde saptanamayan değişikliklerin uzun süreli takipte görünür hale geldiğini göstermektedir.

A/v oranının azalması, özellikle hipertansiyon, diyabetik retinopati ve vaskülitler gibi durumlarda arteriyel daralma ve/veya venöz dilatasyonun bir göstergesi olabilir(278). Takayasu arteriti gibi büyük damar vaskülitlerinde ise retina arterlerinde daralma, venöz dilatasyon görülebilir; bu da A/V oranında anlamlı düşüşlere yol açar.

A/V oranı, hastalığın evresiyle korelasyon gösterebilir ve bu nedenle tanı, evreleme ve tedaviye yanıt takibinde kullanılabilir bir biomarkerdir. TA hastalarında bu oranın düşmesi, hastalığa patognomonik bir bulgu olarak değerlendirilebilir. A/V oranındaki azalma, Uyama-Asayama sınıflamasına göre Grade 1–2 düzeyindeki Takayasu retinopatisinde dahi hafif düzeyde saptanabilir olduğu düşünülmektedir. Literatürde Takayasu arteriti için yapılmış bir A/V ölçümünün gerçekleştirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde retinografi görüntülerinde otomatik olarak A/V oranının hesaplanmasına odaklanan sistematik bir derleme sunmuşlardır. Hem tam otomatik hem yarı otomatik araçların güncel durumunu karşılaştırmışlardır(279). Yine literatürde Tip 1 diyabet hastalarında yapılan bir çalışmada, retinal A/V oranı ile beyin küçük damar hastalığı belirtilerinden biri olan mikrohemoraji arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. A/V oranı düşük olan hastalarda serebral mikrohemoraji görülme olasılığı daha yüksek saptanmıştır(280). Bizim çalışmamızda izlenen A/V oranındaki düşüş, retinal mikrovasküler değişimlerin non-invaziv bir gösterge olarak takip edilebileceğini gösteriyor.

Literatürde, sistemik vaskülitlerde koroid ve retinal mikrodamar yapılarının zamanla etkilendiği bilinmektedir. Özellikle benzer vaskülit vakalarında koroid kalınlığında inflamatuvar aktiviteyle paralel olarak azalma olduğu bildirilmiştir(281). Bizim çalışmamızda da SFCT ‘nin başlangıçta korunmuş olmakla birlikte, zamanla düşmesi, koroidal yapının progresif bir şekilde etkilenebileceğine işaret ediyor. A/V oranı, SFCT gibi biyobelirteçler, ilerleyen çalışmalarda Takayasu arteritinin göz etkilerini izlemek için potansiyele sahiptir.

Retinopati Durumunun Zaman İçindeki Değişimi

2024 yılında yayınlanan güncel bir çalışmada, TR oranı %70, hipertansif retinopati oranı %27, tek gözde ise her iki tipin birlikte görüldüğü karışık retinopati olguları tanımlanmıştır (8). Daha önceki serilerde, Peter J. ve ark. (10) TR oranını %15, Chun Y. S. ve ark. (146) ise %13,5 olarak rapor etmiştir.

Bu çalışmada, Takayasu arteriti (TA) tanılı hastalarda sağ ve sol gözde retinopati gelişimi uzun dönemli vizitlerle izlenmiş; 1., 3., 5. ve 10. yıl verileri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Bulgular, hastalık süresi uzadıkça retinopati insidansında anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir.

Bulgularımıza göre, 3., 5. ve 10. yıl vizitlerinde sağ ve sol gözlerdeki retinopati oranı 1. yıla kıyasla anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Ayrıca, takip süresi ilerledikçe bu artış eğiliminin devam ettiği gözlenmiştir; 5. ve 10. yıl verileri 3. yıla göre, 10. yıl verileri ise 5. yıla göre anlamlı düzeyde yüksekti. Bu durum, TA hastalarında retinopati gelişiminin zamanla ilerleyici bir seyir izleyebileceğini göstermektedir. Bu bulgular, TA’nın kronik seyri boyunca oküler mikrovasküler yapılar üzerindeki etkisinin arttığını ve retinopati bulgularının zaman içinde belirginleştiğini ortaya koymaktadır.

Özellikle Takayasu retinopatisi oranları incelendiğinde; 3. yılda anlamlı bir değişim gözlenmemekle birlikte, 5. ve 10. yıllarda artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum, TA’ya bağlı retinal vasküler değişikliklerin zaman içinde birikici hasar yoluyla belirginleştiğini ve klinik retinopati bulgularının ancak belirli bir eşikten sonra görünür hale geldiğini düşündürmektedir. Uyama ve Asayama tarafından tanımlanan Takayasu retinopatisi evrelemesi de benzer şekilde ilerleyici nitelikte olup, retinal iskemi ve venöz dilatasyon gibi bulgular zamanla daha görünür hale gelmektedir (92).

Hipertansif retinopati oranının ise zamanla azalması dikkat çekicidir. Bu durum, hastaların antihipertansif tedaviye daha iyi yanıt vermesi, sistemik arter basıncı kontrolünün sağlanması veya TA’ya sekonder gelişen hipertansiyonun zamanla regrese olması ile açıklanabilir. Aynı zamanda bu bulgu, başlangıçta hipertansif retinopati ile karışabilen

retinopatik bulguların zamanla daha tipik Takayasu retinopatisi paternine evrilmiş olabileceğine işaret etmektedir. Hipertansif retinopati tanısının genellikle retinal damar görünümü üzerinden konması, TA'ya bağlı vaskülitik ve iskemik bulgularla örtüşebilmekte ve ayırımı güçleştirebilmektedir(12).

Mixt tip retinopati oranlarının tüm yıllar boyunca anlamlı değişiklik göstermemesi ise, bu fenotipin stabil ve nadir görülen bir alt grup olduğunu düşündürmektedir. Bu grup, hem hipertansif hem de iskemik özellikler taşıyan ancak ilerleyici olmayan, muhtemelen sınırlı vasküler etkilenime sahip hastaları temsil etmektedir. Her iki etiyolojinin birlikte görülme olasılığının daha durağan bir seyir izleyebileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma TA hastalarında retinopati gelişiminin zamanla arttığını ve klinik takibin uzun vadede de büyük önem taşıdığını göstermektedir. Erken evrede retinopatisiz olan olguların, yıllar içinde Takayasu retinopatisine evrilmesi, göz dibi muayenesinin hastalık sürecindeki tanıs ve prognostik değerini vurgulamaktadır. Ayrıca hipertansif ve Takayasu retinopatisi ayrımının zamanla değişebileceği, dolayısıyla fundus bulgularının longitudinal takibinin önem taşıdığı anlaşılmaktadır.

Takayasu arteritinde posterior segment bulgular içeren bir derleme çalışmasında, göz bulgularının izlenme süresi ortalama 9 ay (en uzun 204 ay $\approx$ 17 yıl) olarak belirtilmiştir(8). Bizim çalışmamızda ise 8.97 ± 3.66 ile literatürdeki mevcut en uzun takip süresindedir.

Takayasu Arteritinde Sistemik Aktivite ve Göz Bulguları Arasındaki İlişki

Takayasu arteritinde hastalık aktivitesini değerlendirmek, hastalığın yavaş seyri, özgül olmayan sistemik semptomları ve inflamasyon belirteçlerinin sınırlı duyarlılığı nedeniyle zordur. Rutin klinik pratikte en sık kullanılan yöntemlerden biri, doktorun genel değerlendirmesini içeren Physician Global Assessment (PGA) skorudur (83). Bununla birlikte, Indian Takayasu Activity Score (ITAS) ve Vasculitis Damage Index (VDI) gibi skorlamalar da klinik karar süreçlerinde yer almaktadır (142).

Fizik muayene bulguları, özellikle yeni gelişen üfürümler, nabız farklılıkları ve ekstremiteler kladikasyonu gibi bulgular, vasküler aktivite açısından değerli olsa da tek başına yeterli değildir. Grayson ve ark.'nın(282) yaptığı bir çalışmada, hastalar yalnızca fizik muayene ile değerlendirildiğinde anjiyografik lezyonların %30'unun atlanabileceği gösterilmiştir. Hastada iskemik semptomların bulunması her zaman aktif damar enflamasyonunu göstermeyebilir. Karotidini (karotis bifurkasyonu üzerindeki boyun ağrısı) daha çok aktif vasküler enflamasyonun göstergesi olarak düşünülürken ekstremiteler kladikasyonu (yürüme ağrısı) daha çok vasküler hasar ile ilişkilendirilmektedir (283).

Her hastada aktif Takayasu arteritine özgü semptomlar ve klinik bulgular kaydedilmiş, aktif hastalarda ayrıntılı oftalmolojik değerlendirme yapılarak tanı atlanmaması için dikkatli gözlem sağlanmıştır. (Tablo 5.1.)

Tablo 5.1. Aktif Takayasu arteritine işaret eden anahtar semptom ve klinik bulgular.

Anahtar semptomlar

- Konstitusyonel semptomlar (örneğin; kilo kaybı >2 kg, düşük dereceli ateş, halsizlik, gece terlemesi)
- Miyalji, artralji, artrit
- Yeni gelişen veya kötüleşen ekstremitte klaudikasyonu
- Ciddi karın ağrısı
- İnme, nöbet (hipertansif olmayan, senkop, baş dönmesi)
- Ekstremitte parezisi
- Miyokard infarktüsü, anjina
- Amarozis fugaks veya diplopi gibi akut vizüel semptomlar

Fizik muayenede anahtar bulgular

- Hipertansiyon (>140/90)
 - Yeni nabız kaybı, nabız eşitsizliği
 - Üfürüm
 - Karotidini
-

Laboratuvar testleri arasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) en sık kullanılan inflamatuvar belirteçlerdir. Ancak bu parametreler aktif hastalığı dışlamakta yetersiz olabilir; aktif TA hastalarının %23'ünde ESH ve CRP normal bulunmuştur (2).

Bu nedenle, çalışmamızda hastaların ilk muayene ve takiplerinde akut faz reaktanları (AFR) değerlendirilmiş olsa da göz bulgularıyla daha doğru bir karşılaştırma yapabilmek amacıyla hastalık aktivitesini yansıtan skorlamalar tercih edilmiştir.

Son yıllarda araştırmalarda IL-6, Pentaksin-3 (PTX), matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2), MMP-9, TIMP, YKL-40, ve VEGF gibi biyobelirteçler değerlendirilmiştir (284). Özellikle PTX-3, bazı çalışmalarda vasküler inflamasyonla ilişkili bulunmuş olsa da tüm veriler tutarlı değildir (285-288).

Takayasu arteritinde tanı ve takip sürecinde vasküler görüntüleme yöntemleri kritik öneme sahiptir (234). 2022 ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre tanının temel dayanağı, klinik bulgularla birlikte vasküler görüntüleme verileridir (203). Bu amaçla en sık tercih edilen yöntemler BT anjiyografi (CTA) ve MR anjiyografi (MRA) olup, çalışmamızda da bu yöntemlerden faydalanılmış; darlık, stent yerleşimi ve bypass öyküsü gibi vasküler patolojiler detaylı şekilde kaydedilmiştir.

Ayrıca hastalık tedavi ve takibi sürecinde görüntüleme ile elde edilen bulgular, klinik aktivite skorlarıyla birlikte değerlendirilmiş ve düzenli kontroller yapılmıştır. Günümüzde

konvansiyonel anjiyografinin yerini daha az invaziv olan CTA, MRA ve bazı olgularda FDG-PET/CT gibi ileri yöntemler almıştır (289). FDG-PET/CT, damar duvarındaki inflamasyonu gösterebilmesi açısından değerli bir yöntem olmakla birlikte, bazı çalışmalarda FDG tutulumu ile klinik aktivite ile net ilişkisi gösterilememiştir (290). Koroner arter tutulumu şüphesi olan hastalarda ise koroner CTA giderek artan sıklıkla kullanılmakta ve bazı olgularda revaskülarizasyon ihtiyacını belirlemede etkili olmaktadır (291).

Takayasu arteriti hastalarında hastalık aktivitesinin objektif olarak değerlendirilmesi, uygun tedavi planlaması ve hastalığın ilerlemesinin izlenmesi açısından kritiktir. Takayasu arteritinde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan farklı indekslerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, klinik temelli skorların (DEL.TAK, NIH skoru ve PGA) birbirleriyle yüksek düzeyde uyum gösterdiği saptanmıştır(232, 292). Bu indeksler, aktif hasta oranlarını %94–97 oranında benzer şekilde belirlemiştir. Buna karşın, görüntüleme ve akut faz reaktanlarına dayalı skorlar (ITAS 2010, ITAS-A ve Rad-Active), klinik skorlarla orta veya düşük düzeyde uyum göstermiştir(293, 294). Bu nedenle, Takayasu arteritinde hastalık aktivitesinin güvenilir biçimde değerlendirilmesi için klinik skorların ön planda tutulması, ancak görüntüleme ve biyobelirteçlerin tamamlayıcı olarak kullanılması önerilmektedir. Bu skrolama sistemleri, TA hastalarında aktivite takibinde, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve prognoz belirlemede önemli araçlardır.

Aktif Takayasu arteritine işaret eden anahtar semptom ve klinik bulgular her hasta için not edilmiş aktif hastalarda detaylı göz muayeneleri yapılmış, herhangi bir tanı atlamaması için gözlem yapılmıştır

Bu çalışmada Takayasu arteriti (TA) tanılı hastalarda sistemik hastalık aktivitesi parametreleri olan PGA, ITAS ve VDI skorları, oftalmolojik bulgularla ilişkilendirilerek değerlendirilmiştir. Bulgularımıza göre, takip vizitinde PGA ve ITAS skorlarında anlamlı düşüş gözlenmiş, bu durum sistemik inflamasyonun kontrol altına alındığını göstermektedir. Buna karşılık, VDI skoru, yapısal ve geri dönüşümsüz hasarları ölçmesi nedeniyle kısa sürede değişim göstermemiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Retinopati tipleri ile sistemik aktivite skorları arasındaki ilişki incelendiğinde, PGA ve ITAS skorları, retinopati olmayan, retinopatisi olan gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Bu durum, retinopati varlığının her zaman sistemik aktivite ile paralel seyretmediğini ve göz bulgularının daha lokal veya kronik süreçlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim TA’da vasküler inflamasyon, bazı organlarda sessiz ilerleyebilir ve klasik sistemik skorlarla tam olarak yansıtılamayabilir.

Bu durum, oküler tutulumun sistemik inflamasyon düzeylerinden bağımsız seyredemediğini ve özellikle retinal vasküler değişikliklerin sistemik skorlardaki düzelmeye rağmen ilerleyebileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, Uyama ve Asayama tarafından tanımlanan Takayasu retinopatisi evrelerinin, yalnızca inflamatuvar aktivite değil, aynı zamanda vasküler yeniden yapılanma ve kronik iskemik değişimlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, sistemik inflamasyon gerilese bile retinal perfüzyon bozukluklarının ve yapısal hasarın ilerlemesi mümkün görünmektedir.

VDI skorları açısından değerlendirildiğinde ise, retinopati bulunan hastaların ilk vizit VDI skorlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum, daha ileri evre retinopati gelişiminin sistemik hasar birikimiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çünkü VDI, aktif inflamasyonu değil, zaman içinde biriken kalıcı organ hasarını ölçen bir indekstir(295). Bu bulgu, oküler tutulumun geç dönem sistemik sekellerle ve kümülatif doku hasarı ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Ancak takip vizitinde VDI skorları arasında anlamlı fark izlenmemesi, bu hasarın ilerleyici olmadığını ya da takip süresinin VDI'daki değişiklikleri saptamak için yeterli olmadığını düşündürülebilir.

Literatürde Takayasu arteritinde retinal tutulumun sıklıkla geç dönemde ortaya çıktığı ve retinopati gelişiminin klinik takipteki gecikmelere ya da yetersiz immünsüpresyona bağlı olabileceği belirtilmektedir. Özellikle sistemik hastalığın süresi uzadıkça posterior segment bulguların yaygınlaştığı gözlemlenmiştir (8). Yapılan diğer çalışmalarda bu arka segment bulgularının sistemik hastalığın aktivitesi hakkında bilgi verdiğini göstermiştir(10, 14, 296).Retinopati olan hastalarda sistemik hastalık süresinin arttığı kaydedilmiştir(106). Ayrıca bazı çalışmalar, retinopati ile Takayasu arteritinin sistemik hastalık aktivitesi arasında zayıf veya değişken korelasyonlar olduğunu bildirmiştir; bu durum, sistemik inflamasyonun derecesinin her zaman retinal tutulumla doğrudan ilişkilendirilmediğini göstermektedir (8).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, sistemik skorlarla oküler bulgular arasında tam bir paralellik gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, oftalmolojik bulguların yalnızca sistemik aktiviteye değil, aynı zamanda uzun dönem hasar birikimi ve vasküler disfonksiyonun derecesine de bağlı olabileceğini göstermektedir. Retinal değişiklikler, sistemik inflamasyon kontrol altına alınsa dahi devam edebilir veya ilerleyebilir. Bu bağlamda, ileri evre retinopati bulguları taşıyan hastaların daha yakın multidisipliner izleme alınması, hem sistemik hem oküler komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Klinik Gözlemci ve Yapay Zekâ ile Retinopati Değerlendirmesi

Bu çalışmada, Takayasu arteritli hastalarda fundus görüntülerinin değerlendirilmesinde gözlemci temelli analiz ile yapay zekâ destekli otomatik analizlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gözlemci ve yapay zekâ tarafından hesaplanan A/V oranları arasında hem sağ hem sol gözde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanması, yapay zekâ sisteminin damar kalibrasyonu ölçümünde güvenilir bir alternatif sunabileceğini göstermektedir. Sağ göz için bu korelasyon düşük düzeyde ($r=0.330$, $p=0.011$), sol göz için ise daha korele ama düşük ($r=0.481$, $p=0.000$) düzeyde bulunmuştur.

Retinopati evrelemesi açısından değerlendirildiğinde, gözlemci ile yapay zekâ arasında sağ gözde %49.6, sol gözde %52.6 oranında uyum saptanmış; bu oran retinopati tiplerinin belirlenmesinde %63'e kadar yükselmiştir. Bu bulgu, yapay zekânın bazı klinik retinopati bulgularını gözlemleyebilme kapasitesine sahip olduğunu ortaya koysa da, özellikle erken evre değişikliklerde veya sınıflandırma farklılıklarında hâlâ deneyimli gözlemcinin önemi devam etmektedir. Klinik olarak anlamlı bu uyum düzeyine rağmen yapay zekâ sistemlerinin henüz mutlak bir gözlemci yerine geçemeyeceğini ve özellikle gri bölgede kalan, subjektif yoruma açık damar değişikliklerinin değerlendirilmesinde dikkatli kullanılması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca, yapay zekâ tabanlı sistemlerin eğitim veri setlerinin genişliği, algoritma tipi ve analiz edilen görüntü kalitesine bağlı olarak sonuçların değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır.

Yapay zekâ sistemlerinin avantajları arasında standardizasyon, hızlı analiz süresi ve gözlemciye bağlı değişkenliğin azaltılması yer almaktadır. Bununla birlikte, mevcut sistemlerin eğitim verisinin çeşitliliği, sınıflandırma algoritmalarının yeterliliği ve sınır vakalardaki karar verme yeteneği hâlâ tartışmalıdır(297). Özellikle retinal arter ve ven ayrımı, fokal daralma ya da yaygın skleroz gibi ince detayların otomatik tanımlanmasında hata payı bulunabilmektedir.

Literatürde, yapay zekâ sistemlerinin hipertansif retinopati veya diyabetik retinopati gibi hastalıkların evrelendirilmesinde gözlemcilerle orta-yüksek düzeyde uyum gösterdiği, ancak tam uyumun sağlanamadığı bildirilmektedir(298, 299). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde orta düzeyde bir uyum gözlenmiş olup, yapay zekânın destekleyici bir araç olarak kullanılabileceği ama deneyimli bir klinisyenin tecrübesini taklit edemediği sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, yapay zekâ destekli analizler A/V oranı gibi kantitatif damar parametrelerinin otomatik hesaplanmasında umut vadederken, retinopati evrelemesi gibi kompleks, çoklu parametre içeren değerlendirmelerde tek başına yeterli olmayabilir. Klinik gözlemle birlikte kullanıldığında, karar sürecini güçlendirecek bir yardımcı araç olarak değerli bir potansiyele sahiptir. Gelecekte farklı retina hastalıklarının da kapsayan, daha geniş hasta verisiyle eğitilmiş sistemlerin tanısal doğruluklarının artacağı öngörülmektedir. Bu alanda geliştirilecek daha ileri algoritmalar, klinik karar süreçlerine katkı sağlayabilecek düzeye ulaşabilir.

A/V Bası ve Takayasu Retinopatisi

A-V bası (arteriovenöz bası veya “AV nicking”) klasik olarak hipertansif retinopatinin bir bulgusu olarak tanımlanır. Retinal arterlerin duvar kalınlaşmasına bağlı olarak, altından geçen venlere baskı yapmasıyla ortaya çıkar. Ancak Takayasu arteritinde, bu bulgunun izlenmesi daha karmaşık bir patofizyolojik mekanizmanın sonucu olabilir. Bu durum ‘A-V bası Takayasu retinopatisinde erken dönem bulgusu olabilir mi?’ sorusunu akla getirmektedir.

Takayasu arteriti, büyük damarları etkileyen bir vaskülit olup; subklavian, karotid ve renal arterlerin daralması sonucunda sistemik veya segmental hipertansiyon gelişebilir(103). Bu vasküler darlıklar, erken dönemde ciddi iskemik retinopati gelişmeden önce, daha subtil retinal değişikliklere neden olabilir. A-V bası, bu dönemde ortaya çıkan ilk retinal ipuçlarından biri olabilir.

Bu çalışmada bazı Takayasu arteriti tanılı olgularda, sistemik hipertansiyon öyküsü bulunmamasına rağmen fundus görüntülerinde arteriovenöz (A/V) bası izlenmiştir. Bu bulgu, literatürde genellikle hipertansif retinopatiye özgü bir işaret olarak tanımlansa da Takayasu hastalarında da benzer damar çapı değişikliklerinin görülebileceği düşünülmektedir. Takayasu arteriti, oküler perfüzyon basıncında azalma ve kompensatuar damar değişiklikleri oluşturabilir.

Uyama ve Asayama tarafından tanımlanan Takayasu retinopati sınıflamasının ilk iki evresinde arteriyel daralma ve venöz dilatasyon dikkat çekici olup, bu damar kalibrasyon bozuklukları A/V bası bulgusunu taklit edebilir. Dolayısıyla A/V basının yalnızca sistemik hipertansiyona atfedilmesi yanıltıcı olabilir ve özellikle hipertansiyon tedavisi almayan hastalarda, bu bulgunun Takayasu hastalığına bağlı retinal vasküler yeniden yapılanma sürecinin bir parçası olarak değerlendirilmesi gerekebilir. Ayrıca arterin ven üzerindeki basısı, fokal veya segmental perfüzyon dengesizliklerinin yansıması da olabilir(300).

Posterior segment tutulum içeren büyük bir seride, vakaların %27'sinde hipertansif retinopati, %70'inde hipotansif retinopati ve %3'ünde miks tip retinopati bildirilmiştir(8). A-v bası olan hastalar bu karışık tablonun bir üyesi olduğu düşünülebilir.

Literatürde AV basının, Takayasu arteritine eşlik eden renal arter stenozu sonucu gelişen sekonder hipertansiyonun da bir göstergesi olabileceği söylenmiştir. Örneğin, 26 yaşında TA tanılı bir kadın hastada, renal arter darlığına bağlı hipertansif retinopati ve buna eşlik eden AV bası rapor edilmiştir(301). Bu nedenle A-V bası değerlendirmelerinde sadece hipertansif retinopati değil, Takayasu arteritinin neden olduğu hemodinamik değişiklikler de göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, Takayasu arteritinde A/V bası izlenmesi, hipertansif retinopati ile Takayasu retinopatisi arasındaki ayrımı bulanıklaştırmakta, bu bulgunun etiyopatogenezi üzerinde daha fazla çalışma yapılmasını gerektirmektedir.

Takayasu arteritinde gözlenen arteriovenöz (A/V) bası, yalnızca sistemik hipertansiyona bağlı bir bulgu olmayabilir; aynı zamanda hastalığın erken döneminde gelişen subklinik retinal mikrovasküler değişikliklerin bir yansıması olabilir. Özellikle hipertansiyon öyküsü olmayan Takayasu hastalarında dahi A/V bası izlenmesi, bu bulgunun hastalığa özgü olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, A/V basının varlığı hem hipertansif hem de vaskülitik retinopati ayrımında dikkatle değerlendirilmelidir. Daha geniş serilerle yapılacak ileri çalışmalar, bu bulgunun patofizyolojisini ve tanısai değerini daha iyi ortaya koyacaktır.

Artmış Venöz Kontrast ve Takayasu Retinopatisi

Hastalarımızda saptadığımız venöz yapılarıdaki kontrast artışı literatürde henüz geniş şekilde tanımlanmamış olan “artmış venöz kontrast” bulgusu, erken evre Takayasu retinopatilerinin objektif saptanmasında yeni bir parametre olarak değerlendirilebilir.

Literatürde Takayasu arteriti hastalarında mevcut olan venöz dilatasyonun olası mekanizması olarak, retina damarlarının genişlemesinin kan akış direncini azaltması ve düşük arteriyel basınç koşullarında kan akışının hafifçe azalmasına neden olması gösterilmiştir. Bu genişlemiş damarlar, kanı normalden daha uzun süre tuttuğu ve dokuların oksijen ekstraksiyonunu arttırdığı öne sürülmüştür (302). Yetersiz retina dolaşımına bağlı kronik retinal hipoksi, vazodilatör faktörlerin salınımını tetikleyerek damar çapında kalıcı değişikliklere katkıda bulunabilir (146). Retinal damarların histopatolojik incelemelerinde, santral ve periferik retinanın bipolar ve iç pleksiform tabakalarında hem sakküler hem de

fuziform anevrizmalar saptanmıştır. Bu anevrizmaların duvar kalınlığı, normal damar duvarına yakın olup iskemik değışikliklerin kronikliğini yansıtmaktadır(95).

Kronik olarak genişleyen bu damarlar, kan akımının da yavaşlamasıyla hipertansif retinopati, retinopati olmayan hastalar ve kontrol grubuna kıyasla daha koyu kontrastta olduğu düşünölmektedir.

İleriki çalışmalarda gri-seviye histogram analizi ya da yapay zeka destekli görüntü analizleri kullanılarak bu görsel bulgunun ölçülebilir hale getirilmesi, tanısal ve prognostik değeri açısından kıymetli olabilir.



6. SONUÇ

1. Bu çalışmada, Takayasu arteriti tanılı hastalarda retinal sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlıkları ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve zaman içindeki değişimleri değerlendirilmiştir. Bulgularımız, özellikle başlangıç döneminde bazı RNFL segmentlerinde vaka grubunda anlamlı kalınlık artışları olduğunu, ancak bu farklılıkların takipte kaybolabildiğini göstermiştir. Vaka grubunda sağ göz ortalama RNFL kalınlığı hem başlangıçta hem de takipte kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti. Bununla birlikte, zaman içinde bazı RNFL segmentlerinde (özellikle temporal inferior ve nasal bölgelerde) anlamlı kalınlık azalmaları tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar, Takayasu arteriti hastalarında peripapiller retinal sinir lifi kalınlıklarının zamanla değişebileceğini ve segmental olarak farklı etkilenmeler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu değişiklikler, hastalığın seyrini, vasküler inflamasyonu ve optik sinir perfüzyonunu yansıtabilecek potansiyele sahiptir. RNFL takibi, bu hasta grubunda görme fonksiyonunun korunması açısından klinik olarak önemli bir izlem parametresi olabilir.

2. Takayasu arteritli hastalarda özellikle peripapiller koroid kalınlığı erken dönemde etkilenmekte, ancak takipte bu farklar ortadan kalkmaktadır. Subfoveal koroid kalınlığı ise istatistiksel olarak sabit seyretmekte, bu da anatomik bölgeler arası inflamasyon duyarlılığındaki farklılığı işaret etmektedir. Subfoveal koroid kalınlığının aksine, peripapiller bölgeye lokalize koroidal incelmeler, TA hastalarında erken dönemde görülebilen iskemik etkileri yansıtabilir.

3. Özellikle hastalığın erken döneminde peripapiller koroid kalınlığı ve lamina kribrosa kalınlığında anlamlı farklılıklar gözlenmiş, zamanla bu değişikliklerin bir kısmının gerileyebileceği ya da ilerleyebileceği izlenmiştir. Maküler volüm ölçümlerinde saptanan kalıcı düşüklük, TA hastalarında kronik mikrovasküler etkilenim olasılığını desteklemektedir. Bu bulgular, TA'nın sadece büyük damarları değil, retina ve optik sinir çevresindeki mikrovasküler yapıları da etkileyebileceğini göstermekte ve görüntüleme temelli izlem parametrelerinin önemini vurgulamaktadır. TA hastalarının izleminde noninvaziv retinal görüntüleme yöntemleriyle yapılan yapısal analizler, hem tanı hem de hastalık takibi açısından değerli bilgiler sunmaktadır.

4. Hastalığın erken döneminde peripapiller temporal koroid kalınlığı (T500) ve lamina kribrosada gözlenen anlamlı kalınlık farklılıkları, muhtemelen inflamasyon ve hipoperfüzyonla ilişkili subklinik etkilenimi yansıtmaktadır. Takip sürecinde bu farkların azalması ise tedaviye yanıt veya kronik sürecin yol açtığı yapısal değişimlerin zamanla dengelenmesi ile açıklanabilir.

5. Maküler volüm değerlerinin TA grubunda hem başlangıçta hem de izlemde sürekli olarak düşük bulunması, hastalığın makula bölgesinde kalıcı mikrovasküler hasara neden olabileceğini düşündürmektedir. Foveal volümde belirgin bir değişim izlenmemesi ise bu bölgenin hastalık sürecinden daha az etkilenebileceğini ortaya koymaktadır.

6. Takayasu arteritli hastalarda santral makula kalınlığı ve retinal katman kalınlıklarının uzun süreli izlemle nasıl etkilendiği değerlendirilmiştir. Bulgularımıza göre, Takayasu arteritli hastalarda retinal katmanlar uzun süreli izlemle değerlendirilmiştir. Santral makula ve dış retinal katmanlar genel olarak korunmuş görünmekle birlikte, özellikle iç retinal katmanlarda (NFL, GCL, IPL ve IRL) zamanla anlamlı artışlar izlenmiştir. Bu bulgular, TA'ya bağlı inflamasyonun veya mikrovasküler etkilenimin retina yapıları üzerinde dinamik değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir. Takayasu arteritinde retinal katman takibi, hastalığın seyri hakkında önemli ipuçları sunabilir.

6. A/V oranı, Takayasu hastalarında başlangıçtan itibaren düşüktür ve zamanla daha da azalmaktadır. Bu düşüş, mikrovasküler daralma ve retinal iskemi ile ilişkili olabilir.

7. Subfoveal koroid kalınlığı (SFCT) zamanla azalmıştır. Başlangıçta anlamlı fark yok iken, uzun vadeli takipte her iki gözde peripapiller bölgede SFCT'de belirgin azalma izlenmiştir. Bu azalma, TA'ya özgü fokal iskemik etkileri yansıtabilir.

8. Takayasu arteritli hastalarda subfoveal koroid kalınlığı zamanla anlamlı şekilde azalırken, A/V oranlarında da hem başlangıçta düşük değerler izlenmiş hem de takipte belirgin düşüşler saptanmıştır. Bu bulgular, hastalığın retina ve koroid mikrovasküler yapılarında progresif değişikliklere yol açtığını göstermekte; A/V oranı ve SFCT'nin uzun dönem izlemde önemli göstergeler olabileceğini düşündürmektedir. Takayasu arteritinde zamanla gelişen retinal ve koroidal mikrovasküler etkilenimin, non-invaziv görüntüleme yöntemleri ile saptanabileceğini göstermektedir. A/V oranı ve SFCT ölçümleri, hastalık takibinde yapısal biyobelirteç olarak kullanılabilecek potansiyele sahiptir.

9. Takayasu arteriti hastalarında uzun süreli izlemde, retinopati oranlarında anlamlı artış saptanmıştır. Özellikle 5. ve 10. yıl vizitlerinde Takayasu retinopatisi sıklığının belirgin şekilde arttığı gözlenmiş, bu da hastalığın ilerleyici doğasının retinal mikrovasküler yapılar

üzerindeki etkisini ortaya koymuştur. Hipertansif retinopati oranlarının zamanla azalması ise sistemik kontrolün veya tanısız evrilmenin etkilerini düşündürmektedir. Bu bulgular, TA hastalarının düzenli ve uzun dönemli oftalmolojik takibinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

10. Retinopati ile sistemik hastalık aktivite skorları arasında net bir korelasyon saptanmamıştır. PGA ve ITAS skorları zamanla azalmış olsa da retinopati evreleriyle anlamlı ilişkileri bulunmamıştır. Ancak, ileri evre retinopatilerde VDI skorunun anlamlı yüksekliği dikkat çekmiştir. Takayasu arteritli hastalarda romatolojik hastalık aktivite skorları (PGA ve ITAS) zamanla azalmakta olup, tedaviye yanıtı yansıtmaktadır. Ancak retinopati varlığı ve evresi, bu sistemik aktivite skorlarıyla her zaman doğrudan ilişkili değildir. Özellikle ileri evre retinopatisi olan hastalarda daha yüksek VDI skorlarının saptanması, oküler tutulumun uzun dönem sistemik hasarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, retinopati gelişimi yalnızca inflamasyonun bir göstergesi değil, aynı zamanda birikici vasküler hasarın da yansıması olabilir. Göz bulgularının düzenli ve detaylı takibi, sistemik hastalık yükünün anlaşılmasında önemli katkı sağlayabilir.

11. Bu çalışmada, Takayasu arteritli hastalarda retinopati değerlendirmesinde gözlemci temelli analiz ile yapay zekâ tabanlı sistemlerin uyumu incelenmiştir. A/V oranı ölçümlerinde her iki göz için anlamlı pozitif korelasyon saptanması, yapay zekânın damar kalibrasyonu analizinde güvenilir bir destek aracı olabileceğini ortaya koymuştur. Ancak retinopati varlığı ve evrelemesi açısından yapay zekâ ile gözlemci değerlendirmeleri arasında sınırlı düzeyde uyum bulunmuştur. Bu durum, retinopati değerlendirmesinde hâlen deneyimli gözlemcinin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Yapay zekâ sistemlerinin geliştirilmesiyle birlikte, gelecekte klinik karar destek süreçlerinde daha etkin kullanılmaları mümkün olacaktır.

12. Bazı Takayasu hastalarında sistemik hipertansiyon öyküsü olmaksızın A/V bası izlenmiştir. Takayasu arteritinde AV bası bulgusu, hipertansif retinopati ile Takayasu retinopatisi arasındaki ayırıcıda kafa karışıklığı oluşturabilecek bir durumdur. Bu bulgunun yalnızca sistemik hipertansiyona bağlı gelişmediği, Takayasu hastalığının mikrovasküler etkilerinin bir yansıması olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. AV basının Takayasu arteritindeki yeri ve tanısız değeri ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

13. Sistemik olarak iyi kontrol altında olan Takayasu arteriti hastalarında retinopati skorlarında yavaş da olsa bir ilerleme gelişebileceği gözlenmiştir. Ancak sistemik olarak hastalığı iyi kontrol edilen hastalarımızdan sadece 2 tanesinde Takayasu retinopatisine bağlı görme azalması gelişmiş, bu hastalardan 1 tanesinde intravitreal deksametazon implant ile

maküla ödemi kontrol altına alınmış, diğer hastamızda ise iskemik retina alanları lazerlenerek hastanın görmesi korunmuştur. Literatürdeki diğer serilerden farklı olarak serimizde uzun takip süresine karşılık iskemik komplikasyonlara bağlı sadece 1 hastamızda görme kaybı oluşmuş, bu hastamızın göz tedavisi devam ederken hastamız sistemik komplikasyonlara bağlı olarak hayatını yitirmiştir.



KAYNAKLAR

1. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology*. 2002;41(1):103-6.
2. Mason JC. Takayasu arteritis—advances in diagnosis and management. *Nature reviews rheumatology*. 2010;6(7):406-15.
3. de Souza AWS, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *Journal of autoimmunity*. 2014;48:79-83.
4. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current clinical features of new patients with Takayasu arteritis observed from cross-country research in Japan: age and sex specificity. *Circulation*. 2015;132(18):1701-9.
5. Demircan N, Canataroğlu H, ÖZBEK S, ERKEN E, AKSUNGUR E, AD ÇDRİ, et al. Bir olgu nedeniyle Takayasu hastalığında göz bulguları. *Ret-Vit*. 1994;2:309-12.
6. Ezzeddine FM, Hurst PD, Bookwalter CA, editors. *Takayasu arteritis*. Mayo Clinic Proceedings; 2023: Elsevier.
7. Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(8):1329-34.
8. Sharma U, Rishi E, Rishi P, Gupta V, Raman R. Posterior segment manifestations of Takayasu arteritis: A narrative review. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2024;72(5):637-47.
9. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clinical and experimental nephrology*. 2013;17:603-6.
10. Peter J, David S, Danda D, Peter JV, Horo S, Joseph G. Ocular manifestations of Takayasu arteritis: a cross-sectional study. *Retina*. 2011;31(6):1170-8.
11. Gupta V, Luthra S, Shrinkhal N, Sinha S. Takayasu's arteritis: A unique ophthalmic presentation with CRAO and BRVO. *BMJ Case Reports CP*. 2019;12(8):e228909.
12. Peter J, David S, Joseph G, Horo S, Danda D. Hypoperfusive and hypertensive ocular manifestations in Takayasu arteritis. *Clinical Ophthalmology*. 2010:1173-6.
13. Zeng Y, Duan J, Ge G, Zhang M. Therapeutic management of ocular ischemia in Takayasu's arteritis: a case-based systematic review. *Frontiers in Immunology*. 2022;12:791278.
14. Batliwala SY, Perez M, Aston W, Chavala SH. Peripheral Retinal Telangiectasia and Ischemia in Takayasu Arteritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(9).
15. Szydelko-Paśko U, Przeździecka-Dołyk J, Nowak Ł, Małyszczak A, Misiuk-Hojło M. Ocular Manifestations of Takayasu's Arteritis-A Case-Based Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(11).
16. Singh S, Goyal JL. Ophthalmic manifestations and outcome in Takayasu arteritis: An interventional case report. *Indian Journal of Ophthalmology-Case Reports*. 2022;2(4):921-2.
17. Dammacco R, Cimino L, De Simone L, Alessio G, Dammacco F. Ocular manifestations in an Italian cohort of patients with Takayasu Arteritis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2023;31(5):945-54.
18. Takayasu U. A case with unusual changes of the central vessels of the retina. *Acta Soc Ophthalmol Jap*. 1908;12:554.
19. Sugiyama K, Ijiri S, Tagawa S, Shimizu K. Takayasu disease on the centenary of its discovery. *Japanese journal of ophthalmology*. 2009;53:81-91.
20. Lazzarin P, Pasero G, Marson P, Cecchetto A, Zanchin G. Takayasu's arteritis. A concise review and some observations on a putative case reported by Giovanni Battista Morgagni (1761). *Reumatismo*. 2005;57(4):305-13.

21. Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y. Takayasu's arteritis. *The Lancet*. 2000;356(9234):1023-5.
22. Savory WS. Case of a young woman in whom the main arteries of both upper extremities and of the left side of the neck were throughout completely obliterated. *Medico-chirurgical transactions*. 1856;39:205.
23. Nakajima M. A case of retinal arterio-venous anastomosis with various congenital abnormalities. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc)*. 1921;25:399-405.
24. Shimizu K. Pulseless disease. *Clin Surg*. 1948;3:377-96.
25. Maekawa M. The pulseless disease: report of a specific case. *Jpn Circ J*. 1958;22:196.
26. Nasu T. Pathohistological changes and etiology of obstructive productive arteritis. *Nihon rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine*. 1968;26(11):3292-9.
27. Judge RD, Currier RD, Gracie WA, Figley MM. Takayasu's arteritis and the aortic arch syndrome. *The American Journal of Medicine*. 1962;32(3):379-92.
28. RIEHL J-L, RIEHL J-L, BROWN WJ. Takayasu's arteritis: an auto immune disease. *Archives of Neurology*. 1965;12(1):92-7.
29. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(8):1129-34.
30. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *La Presse Médicale*. 2017;46(7-8):e197-e203.
31. Dreyer L, Faurschou M, Baslund B. A population-based study of Takayasu's arteritis in eastern Denmark. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*. 2011;29(1):S40.
32. Mohammad AJ, Mandl T. Takayasu arteritis in southern Sweden. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(5):853-8.
33. Toshihiko N. Current status of large and small vessel vasculitis in Japan. *International journal of cardiology*. 1996;54:S91-S8.
34. Numano F, Kobayashi Y. Takayasu arteritis-beyond pulselessness. *Internal medicine*. 1999;38(3):226-32.
35. Cotch M, Hoffman G. The prevalence, epidemiology and cost of hospitalizations for vasculitis in New York State 1986 to 1990. *Arthritis Rheum*. 1995;38(suppl 9):S225.
36. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Annals of internal medicine*. 1994;120(11):919-29.
37. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *International journal of cardiology*. 1996;54:S155-S63.
38. Arnaud L, Haroche J, Limal N, Toledano D, Gambotti L, Chalumeau NC, et al. Takayasu arteritis in France: a single-center retrospective study of 82 cases comparing white, North African, and black patients. *Medicine*. 2010;89(1):1-17.
39. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, MacGregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology*. 2009;48(8):1008-11.
40. Piyachon C, Suwanwela N. Takayasu arteritis in Thailand. *Heart and Vessels*. 1992;7:60-7.
41. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(3):1000-9.
42. Ladhani S, Tulloh R, Anderson D. Takayasu disease masquerading as interruption of the aortic arch in a 2-year-old child. *Cardiology in the Young*. 2001;11(2):244-6.
43. Wan J, Qi S, Liao H, Ci W, Guo Y, Wang T. Comparison of Clinical Features at the Onset of Takayasu's Arteritis According to Age and Sex. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(1):80-6.
44. Birlik M, Küçükyavas Y, Aksu K, Solmaz D, Can G, Taylan A, et al. Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3 Suppl 97):S33-S9.
45. Keser G, Aksu K, DİRESKENELİ RH. Takayasu arteritis: an update. *Turkish journal of medical sciences*. 2018;48(4):681-97.
46. Espinoza JL, Ai S, Matsumura I. New insights on the pathogenesis of Takayasu arteritis: revisiting the microbial theory. *Pathogens*. 2018;7(3):73.

47. Aggarwal A, Chag M, Sinha N, Naik S. Takayasu's arteritis: role of Mycobacterium tuberculosis and its 65 kDa heat shock protein. *International journal of cardiology*. 1996;55(1):49-55.
48. Jain S, Kumari S, Ganguly N, Sharma B. Current status of Takayasu arteritis in India. *International Journal of Cardiology*. 1996;54:S95-S100.
49. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, et al. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *The American journal of human genetics*. 2013;93(2):289-97.
50. Kumar Chauhan S, Kumar Tripathy N, Sinha N, Singh M, Nityanand S. Cellular and humoral immune responses to mycobacterial heat shock protein-65 and its human homologue in Takayasu's arteritis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2004;138(3):547-53.
51. Arnaud L, Cambau E, Brocheriou I, Koskas F, Kieffer E, Piette J-C, et al. Absence of Mycobacterium tuberculosis in arterial lesions from patients with Takayasu's arteritis. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(8):1682-5.
52. Magar MT, Kafle S, Poudel A, Patel P, Cancarevic I. Takayasu's arteritis and its association with mycobacterium tuberculosis: a systematic review. *Cureus*. 2021;13(8).
53. Maffei S, Di Renzo M, Bova G, Auteri A, Pasqui AL. Takayasu's arteritis: a review of the literature. *Internal and emergency medicine*. 2006;1:105-12.
54. 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. *The Journal of clinical investigation*. 1994;93(2):750-8.
55. van Timmeren MM, Heeringa P, Kallenberg CG. Infectious triggers for vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2014;26(4):416-23.
56. Russo RA, Katsicas MM. Takayasu arteritis. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:265.
57. Origuchi T, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Nakashima Y, Koga T, et al. The severity of Takayasu arteritis is associated with the HLA-B52 allele in Japanese patients. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2016;239(1):67-72.
58. Chen S, Luan H, Li L, Zeng X, Wang T, Li Y, et al. Relationship of HLA-B*51 and HLA-B*52 alleles and TNF- α -308A/G polymorphism with susceptibility to Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):173-81.
59. Takamura C, Ohhigashi H, Ebana Y, Isobe M. New human leukocyte antigen risk allele in Japanese patients with Takayasu arteritis. *Circulation Journal*. 2012;76(7):1697-702.
60. Sahin Z, Bıçakcıgil M, Aksu K, Kamali S, Akar S, Onen F, et al. Takayasu's arteritis is associated with HLA-B* 52, but not with HLA-B* 51, in Turkey. *Arthritis research & therapy*. 2012;14:1-5.
61. Charoenwongse P, Kangwanshiratada O, Boonnam R, Hoomsindhu U. The association between the HLA antigens and Takayasu's arteritis in Thai patients. *International journal of cardiology*. 1998;66:S117-S20.
62. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, Keser G, Coit P, Aydin SZ, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *The American Journal of Human Genetics*. 2013;93(2):298-305.
63. Terao C. Revisited HLA and non-HLA genetics of Takayasu arteritis—where are we? *Journal of human genetics*. 2016;61(1):27-32.
64. Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A, Numano F. Association of clinical manifestations with HLA-B alleles in Takayasu arteritis. *International journal of cardiology*. 1998;66:S121-S6.
65. Zaldivar Villon ML, de la Rocha JAL, Espinoza LR. Takayasu arteritis: recent developments. *Current rheumatology reports*. 2019;21:1-10.
66. Numano F. Vasa vasorum, vasculitis and atherosclerosis. *International journal of cardiology*. 2000;75:S1-S8.
67. Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation*. 1999;100(1):55-60.
68. Kong X, Sun Y, Ma L, Chen H, Wei L, Wu W, et al. The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3 Suppl 97):S21-S7.

69. Park M, Lee S, Park Y, Lee S. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology*. 2006;45(5):545-8.
70. Comarmond C, Biard L, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, Kahn J-E, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: a multicenter study of 318 patients. *Circulation*. 2017;136(12):1114-22.
71. Tombetti E, Mason JC. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. *Rheumatology*. 2019;58(2):206-19.
72. Yoshifuji H. Pathophysiology of large vessel vasculitis and utility of interleukin-6 inhibition therapy. *Modern rheumatology*. 2019;29(2):287-93.
73. Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, Desbois A, Domont F, Savey L, et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(5):1353-60.
74. Bhandari S, Butt SRR, Ishfaq A, Attaallah MH, Ekhatior C, Nagaraj RH, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of Takayasu arteritis: a review of current advances. *Cureus*. 2023;15(7).
75. Baba T, Itakura K, Tanaka R, Kawasaki T, Kiyosawa M, Numano F. Importance of fluorescein angiographic study in evaluating early retinal changes in Takayasu disease. *Japanese journal of ophthalmology*. 1999;43(6):546-52.
76. Numano F, Kobayashi Y, Maruyama Y, Kakuta T, Miyata T, Kishi Y. Takayasu arteritis: clinical characteristics and the role of genetic factors in its pathogenesis. *Vascular Medicine*. 1996;1(3):227-33.
77. Sanchez-Alvarez C, Mertz LE, Thomas CS, Cochuyt JJ, Abril A. Demographic, clinical, and radiologic characteristics of a cohort of patients with Takayasu arteritis. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(5):647-51.
78. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, Kuemmerle-Deschner JB, Zimmerhackl LB, Gassner I, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology*. 2010;49(10):1806-14.
79. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation*. 1994;90(4):1855-60.
80. Park MC, Lee SW, Park YB, Chung N, Lee SK. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2005;34(4):284-92.
81. Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. *Current opinion in rheumatology*. 2017;29(1):51-6.
82. Roy AT, Singhal AB. Pulse on stroke in pulseless disease (Takayasu arteritis). Lippincott Williams & Wilkins Hagerstown, MD; 2022. p. 1558-9.
83. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A, Karadag O, et al. Takayasu's arteritis in Turkey—clinical and angiographic features of 248 patients. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2009;27(1):S59.
84. Sharma B, Sagar S, Singh AP, Suri S. Takayasu arteritis in India. *Heart and Vessels*. 1992;7:37-43.
85. Kettritz R, Luft FC. Severe hypertension with large-vessel arteritis. *Hypertension*. 2012;59(2):179-83.
86. Sagar S, Kar S, Gupta A, Sharma B. Ocular changes in Takayasu's arteritis in India. *Japanese journal of ophthalmology*. 1994;38(1):97-102.
87. Nakaoka Y, Yanagawa M, Hata A, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, et al. Vascular imaging of patients with refractory Takayasu arteritis treated with tocilizumab: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(6):2360-8.
88. Jales-Neto LH, Levy-Neto M, Bonfa E, de Carvalho JF, Pereira RM. Juvenile-onset Takayasu arteritis: peculiar vascular involvement and more refractory disease. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):506-10.
89. Kaushik S, Gupta A, Gupta V, Jain S, Lal V. Retinal arterial occlusion in Takayasu's arteritis. *Indian journal of ophthalmology*. 2005;53(3):194-6.
90. Ishikawa K, Uyama M, Asayama K. Occlusive thromboangiopathy (Takayasu's disease): cervical arterial stenoses, retinal arterial pressure, retinal microaneurysms and prognosis. *Stroke*. 1983;14(5):730-5.
91. Chun YS, Park S-J, Kipark I, Chung H, Lee J. The clinical and ocular manifestations of Takayasu arteritis. *Retina*. 2001;21(2):132-40.

92. Uyama M, Asayama K, editors. Retinal vascular changes in Takayasu's disease (pulseless disease), occurrence and evolution of the lesion. International Symposium on Fluorescein Angiography Ghent 28 March—1 April 1976; 1976: Springer.
93. Kannan NB, Kohli P, Ramachandran N O. Abnormal retinal vasculature in a young child: a diagnostic dilemma. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2021;29(1):175-8.
94. Tian G, Chen Q, Wang W. Takayasu arteritis presenting as isolated anterior ischemic optic neuropathy. *International Ophthalmology*. 2018;38:823-8.
95. DOWLING JL, Smith TR. An ocular study of pulseless disease. *Archives of Ophthalmology*. 1960;64(2):236-43.
96. Guclu H, Gurlu VP, Ozal SA, Guclu O. Central retinal artery occlusion in Takayasu's arteritis as the first presentation of the disease. *Case Reports in Ophthalmological Medicine*. 2016;2016(1):6492513.
97. Biswas A, Banerjee A, Roy S, Khan A, Haldar B, Roychowdhuri G, et al. Eye changes in non-specific aorto-arteritis. *Journal of the Indian Medical Association*. 1996;94(1):17, 20-17, 20.
98. Panja M, Mondal P. Current status of aortoarteritis in India. *JOURNAL-ASSOCIATION OF PHYSICIANS OF INDIA*. 2004;52:48-52.
99. Mahatme C, Shah VM, Saravanan VR. Images in Vascular Medicine: Takayasu retinopathy as a primary presentation of active vasculitis. *Vascular Medicine*. 2024;29(4):454-6.
100. Karwatowski WS, Jampol LM, Mani H, Weinreb RN. Neovascular glaucoma in Takayasu's disease: a case report. *Retina*. 1995;15(4):353-4.
101. Yanagida N. Ocular manifestations in pulseless disease. *Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol)*. 1950;4:23-8.
102. Pallangyo P, Epafra E, Nicholas P, Lyimo F, Kazahura P, Janabi M. Bilateral ocular ischemia-induced blindness as a presenting manifestation of Takayasu arteritis: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2017;11:1-5.
103. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1939;197(3):332-43.
104. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol*. 2002;55(7):481-6.
105. Matos KTF, Arantes T, Souza AWS, Ramos MHMC, Allemann N, Muccioli C. Retinal angiography and colour Doppler of retrobulbar vessels in Takayasu arteritis. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2014;49(1):80-6.
106. Esen F, Ergelen R, Alibaz-Öner F, Çelik G, Direskeneli H, Kazokoğlu H. Ocular findings and blood flow in patients with Takayasu arteritis: a cross-sectional study. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(7):928-32.
107. Karam EZ, Muci-Mendoza R, Hedges 3rd T. Retinal findings in Takayasu's arteritis. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77(2):209-13.
108. Peter J, David S, Joseph G, Horo S, Danda D, Peter JV. Rare retinal manifestations in Takayasu arteritis. *The Journal of Rheumatology*. 2013;40(8):1404-5.
109. Chotard G, Diwo E, Coscas F, Butel N, Saadoun D, Bodaghi B. Fluorescein and OCT angiography features of Takayasu disease. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2019.
110. Bouzas EA, Karadimas P, Alexandrou A, Panagopoulos I. Epiretinal membrane in association with Takayasu disease. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77(4):483-4.
111. Strauss DS, Barbazetto I. Takayasu retinopathy presenting as amaurosis fugax in a young patient. *Retinal Cases and Brief Reports*. 2013;7(1):1-4.
112. Shimizu K. Changes of ocular fundus in systemic disease. Pulseless disease. *Sogo Rinsho (Clinic All-Round)*. 1978;27:2765-7.
113. Dahiya M, Dua M. Takayasu Arteritis Presenting as Neovascular Glaucoma: A Rare Case Report.
114. into Hemorrhagic AIET. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2018.
115. Demir MN, Hazirolan D, Altıparmak UE, Acar MA, Ünlü N, Örnek F. Takayasu's disease and secondary ocular ischemic syndrome. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. 2010;47(1):54-7.

116. Dogra M, Kumar A, Bajgai P, Gupta V, Bansal R, Dogra MR, et al. Outcome of endovascular procedures on ocular findings in takayasu arteritis. *Retina*. 2019;39(6):1142-8.
117. Kausman J, Walker A, Piper S. Acute panuveitis and Takayasu's arteritis. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(10):938-9.
118. Kiriya M, Sato T, Koseki Y, Yamakawa R, Nagataki S. A case of Vogt-Koyanagi-Harada disease associated with aortitis syndrome. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1996;100(4):326-31.
119. Arya SK, Nahar R, Narang S, Jain R, Kalra N, Sood S. Sclerokeratitis in Takayasu's arteritis: a case report. *Japanese journal of ophthalmology*. 2005;49:548-50.
120. Kaliaperumal S, Gupta A, Sengupta S, Srinivasan R. Unilateral hemorrhagic keratouveitis as the initial presentation of Takayasu's arteritis. *Indian journal of ophthalmology*. 2007;55(5):397-8.
121. JAIN R, IONIDES A, PAVESIO C, RUSSELL A, HASKARD D. Scleritis as a presenting feature of Takayasu's disease. *British Journal of Ophthalmology*. 2000;84(7):799-.
122. Smith JR, Rosenbaum JT. Scleritis occurring in association with Takayasu disease. *Archives of ophthalmology*. 2001;119(5):778-9.
123. Bolek EC, Kaya Akca U, Sari A, Sag E, Demir S, Kilic L, et al. Is Takayasu's arteritis more severe in children. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(Suppl 129):32-8.
124. Rodríguez-Hurtado FJ, Sabio J, Lucena J, Jiménez-Alonso J. Ocular involvement in Takayasu's arteritis: response to cyclophosphamide therapy. *European journal of medical research*. 2002;7(3):128-30.
125. Matsumoto-Otake A, Hirota K, Koto T, Inoue M, Hirakata A. Thickened retinal ganglion cell complex in patient with severe Takayasu retinopathy at early stage. *Retinal Cases and Brief Reports*. 2015;9(1):41-4.
126. Tanaka T, Shimizu K. Retinal arteriovenous shunts in Takayasu disease. *Ophthalmology*. 1987;94(11):1380-8.
127. Hirose K. A study of fundus changes in the early stages of Takayasu-Ohnishi (pulseless) disease. *American Journal of Ophthalmology*. 1963;55(2):295-301.
128. Kumar G, Kumar A, Menon V. Ophthalmic manifestations of pulseless disease: a case report. *Indian Journal of Ophthalmology*. 1995;43(2):79-81.
129. Das D, Mondal KK, Ray B, Chakrabarti A. A case of unusual presentation of Takayasu's arteritis. *Indian journal of ophthalmology*. 2010;58(2):148-50.
130. Currier RD, DeJong RN, Bole GG. Pulseless disease: Central nervous system manifestations. *Neurology*. 1954;4(11):818-.
131. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12(4):964-72.
132. Sharma B, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *International journal of cardiology*. 1996;54:S127-S33.
133. Ozen S, Ruperto N, Dillon M, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PRoS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(7):936-41.
134. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(5):798-806.
135. Singh J, Solomon D, Dougados M, Felson D, Hawker G, Katz P, et al. Classification and Response Criteria Subcommittee of the Committee on Quality Measures, American College of Rheumatology. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2006;55(3):348-52.
136. Shailaja S, Vivek G, Shetty R, Kamath Y. 'Eye is a window to the pulse': bilateral ocular ischaemic syndrome as a presenting manifestation of Takayasu arteritis. *Case Reports*. 2013;2013:bcr2013009461.
137. Craven A, Robson J, Ponte C, Grayson PC, Suppiah R, Judge A, et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clinical and experimental nephrology*. 2013;17:619-21.

138. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1654-60.
139. Danda D, Goel R, Joseph G, Kumar ST, Nair A, Ravindran R, et al. Clinical course of 602 patients with Takayasu's arteritis: comparison between Childhood-onset versus adult onset disease. *Rheumatology*. 2021;60(5):2246-55.
140. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, De Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1):19-30.
141. Johnston S, Lock R, Gompels M. Takayasu arteritis: a review. *Journal of clinical pathology*. 2002;55(7):481-6.
142. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology*. 2014;53(5):793-801.
143. Fukui S, Iwamoto N, Shimizu T, Umeda M, Nishino A, Koga T, et al. Fewer subsequent relapses and lower levels of IL-17 in Takayasu arteritis developed after the age of 40 years. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18:1-10.
144. Freitas DS, Camargo CZ, Mariz HA, Arraes AED, de Souza AWS. Takayasu arteritis: assessment of response to medical therapy based on clinical activity criteria and imaging techniques. *Rheumatology international*. 2012;32:703-9.
145. Singh S, Goyal JL. Ophthalmic manifestations and outcome in Takayasu arteritis: An interventional case report. *Indian Journal of Ophthalmology - Case Reports*. 2022;2(4):921-2.
146. Ys C. The clinical and ocular manifestations of Takayasu arteritis. *Retina*. 2001;21:132-40.
147. Baba T, Itakura K, Tanaka R, Kawasaki T, Kiyosawa M, Numano F. Importance of fluorescein angiographic study in evaluating early retinal changes in Takayasu disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43(6):546-52.
148. Roorda A, Romero-Borja F, Donnelly III WJ, Queener H, Hebert TJ, Campbell MC. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Optics express*. 2002;10(9):405-12.
149. Mahendradas P, Vala R, Kawali A, Akkali MC, Shetty R. Adaptive optics imaging in retinal vasculitis. *Ocular immunology and inflammation*. 2018;26(5):760-6.
150. Georgiou M, Kalitzeos A, Patterson EJ, Dubra A, Carroll J, Michaelides M. Adaptive optics imaging of inherited retinal diseases. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(8):1028-35.
151. Szydełko-Paśko U, Przeździecka-Dołyk J, Dołyk A, Małyszczak A, Misiuk-Hojło M. Evaluation of Choroidal and Retinal features in patients with primary Vasculitis—An Original Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(21):6827.
152. Abucham-Neto JZ, Torricelli AAM, Lui ACF, Guimarães SN, Nascimento H, Regatieri CV. Comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography findings in retinal vasculitis. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2018;4(1):15.
153. Gong Q, Qian T, Chen Fe, Xu X, Wang W. A case of anti-VEGF therapy application in Takayasu arteries with retinopathy. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2020;19:100706.
154. Heisler M, Chan F, Mammo Z, Balaratnasingam C, Prentas P, Docherty G, et al. Deep learning vessel segmentation and quantification of the foveal avascular zone using commercial and prototype OCT-A platforms. *arXiv preprint arXiv:1909.11289*. 2019.
155. Malik KP, Kapoor K, Mehta A, Dadeya S, Guliani BP, Aggarwal S, et al. Bilateral anterior ischaemic optic neuropathy in Takayasu arteritis. *Indian journal of ophthalmology*. 2002;50(1):52-4.
156. Mahajan S, Behera UC, Pravabati SL, Shah M, Padhy SK, Kelgaonkar A. Pulseless and blindness—An ophthalmologist's role in diagnosing Takayasu arteritis: Case series and brief review of literature. *European Journal of Ophthalmology*. 2021;31(6):3525-31.
157. Burgos-Blasco B, Guemes-Villahoz N, Victoria-Artalejo A, Lopez-Guajardo L. Asymmetric diabetic retinopathy: Takayasu's arteritis. *Journal Francais D'ophtalmologie*. 2020;43(6):561-3.
158. Matalia J, Kasturi N, Anaspure HD, Shetty BK. Tonic pupil, anterior ischemic optic neuropathy in a teenager with Takayasu arteritis. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2013;48(6):e159-e63.

159. Sharma A, Crompton J, Selva D. Optic neuropathy: puls/minus. *Survey of ophthalmology*. 2004;49(4):429-35.
160. Kinoshita N, Yanagi Y, Tamaki Y, Obata R, Takahashi H. Sequential change of ophthalmic findings after bypass graft surgery in Takayasu disease. *Retina*. 2005;25(2):225-7.
161. Kiyosawa M, Baba T. Ophthalmological findings in patients with Takayasu disease. *International journal of cardiology*. 1998;66:S141-S7.
162. Hayasaka S, Matsui H, Noda S, Setogawa T. Electroretinographic responses in patients with pulseless disease vary with head and body positions. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*. 1991;229:508-11.
163. Tso E, Flamm SD, White RD, Schwartzman PR, Mascha E, Hoffman GS. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1634-42.
164. Sakthiswary R, Syazarina SO, Shaharir SS, Said MSM, Hanom F. Blindness in a pulseless young woman: lessons learned. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2012;20(4):309-11.
165. Worrall M, Atebara N, Meredith T, Mann ES. Bilateral ocular ischemic syndrome in Takayasu disease. *Retina*. 2001;21(1):75-6.
166. Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, et al. JCS 2017 guideline on management of vasculitis syndrome—digest version—. *Circulation Journal*. 2020;84(2):299-359.
167. Miller DV, Maleszewski JJ. The pathology of large-vessel vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 Suppl 64):S92-8.
168. Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):51-6.
169. Tombetti E, Mason JC. Application of imaging techniques for Takayasu arteritis. *La Presse Médicale*. 2017;46(7-8):e215-e23.
170. Schmidt WA. Imaging in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(1):107-18.
171. Maeda H, Handa N, Matsumoto M, Hougaku H, Ogawa S, Oku N, et al. Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: "macaroni sign" as an indicator of the disease. *Ultrasound in medicine & biology*. 1991;17(7):695-701.
172. Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, Prior JO, Costo S, Bouvard G, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1764-72.
173. Zeimpekis KG, Barbosa F, Hüllner M, Ter Voert E, Davison H, Veit-Haibach P, et al. Clinical evaluation of PET image quality as a function of acquisition time in a new TOF-PET/MRI compared to TOF-PET/CT—initial results. *Molecular imaging and biology*. 2015;17:735-44.
174. Milea D, Cassoux N, Lehoang P, Gerber S, Marsault C, Piette J, et al. Neovascular glaucoma after bypass surgery in Takayasu's disease. *Eye*. 1999;13(6):786-9.
175. Reddy S, Tyagi M, Suresh A, Dogra A. Multimodal imaging in bilateral ocular ischaemic syndrome with anterior ischaemic optic neuropathy in a case of Takayasu arteritis. *BMJ Case Reports*. 2020;13(6):e236351.
176. Hall S, Barr W, Lie J, Stanson A, Kazmier F, Hunder G. Takayasu arteritis: a study of 32 North American patients. *Medicine*. 1985;64(2):89-99.
177. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(3):211-7.
178. Ito I. Medical treatment of Takayasu arteritis. *Heart and Vessels*. 1992;7:133-7.
179. Ishikawa K. Effects of prednisolone therapy on arterial angiographic features in Takayasu's disease. *The American journal of cardiology*. 1991;68(4):410-3.
180. Noel N, Butel N, Le Hoang P, Koskas F, Costedoat-Chalumeau N, Wechsler B, et al. Small vessel involvement in Takayasu's arteritis. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(3):355-62.
181. Mirouse A, Biard L, Comarmond C, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, et al. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: a multicenter study of 318 patients. *Journal of autoimmunity*. 2019;96:35-9.

182. Regola F, Uzzo M, Toniati P, Trezzi B, Sinico RA, Franceschini F. Novel therapies in Takayasu arteritis. *Frontiers in medicine*. 2022;8:814075.
183. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2016;64:111-26.
184. Cheng X, Wang Q, Li N, Zhao H. Effects of resveratrol on hippocampal astrocytes and expression of TNF- α in Alzheimer's disease model rat. *Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research*. 2015;44(4):610-4.
185. Wallis RS, Ehlers S, editors. Tumor necrosis factor and granuloma biology: explaining the differential infection risk of etanercept and infliximab. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2005: Elsevier.
186. Tripathy NK, Gupta PC, Nityanand S. High TNF- α and low IL-2 producing T cells characterize active disease in Takayasu's arteritis. *Clinical Immunology*. 2006;118(2-3):154-8.
187. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, Mirault T, Emmerich J, Amoura Z, et al. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2012;11(9):678-84.
188. Quartuccio L, Schiavon F, Zuliani F, Carraro V, Catarsi E, Tavoni AG, et al. Long-term efficacy and improvement of health-related quality of life in patients with Takayasu's arteritis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6):922-8.
189. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(7):2296-304.
190. Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, Tamai M, Izumi Y, Aratake K, et al. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Internal Medicine*. 2006;45(5):313-6.
191. Buonomo PS, Bracaglia C, Campana A, Insalaco A, Pardeo M, Cortis E, et al. Infliximab therapy in pediatric Takayasu's arteritis: report of two cases. *Rheumatology international*. 2011;31:93-5.
192. Nunes G, Neves FS, Melo FM, Castro GRWd, Zimmermann AF, Pereira IA. Takayasu arteritis: anti-TNF therapy in a Brazilian setting. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2010;50:291-8.
193. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *La Presse Médicale*. 2015;44(6):e259-e65.
194. Alibaz-Öner F, Aydın SZ, Direskeneli H. Recent advances in Takayasu's arteritis. *European Journal of Rheumatology*. 2015;2(1):24.
195. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis & rheumatism*. 2008;58(4):1197-200.
196. Tombetti E, Franchini S, Papa M, Sabbadini MG, Baldissera E. Treatment of refractory Takayasu arteritis with tocilizumab: 7 Italian patients from a single referral center. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(12):2047-51.
197. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende M-A, Soussan M, Fain O. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(12):1143-9.
198. Salvarani C, Magnani L, Catano M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Case report Rescue treatment with Tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF- α blockers. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(1 Suppl 70):S90-S3.
199. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niuro H, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2427-34.
200. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):348-54.
201. Batu ED, Sönmez HE, Hazirolan T, Özaltın F, Bilginer Y, Özen S, editors. Tocilizumab treatment in childhood Takayasu arteritis: case series of four patients and systematic review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2017: Elsevier.
202. Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human TH-17 cells requires transforming growth factor- β and induction of the nuclear receptor ROR γ t. *Nature immunology*. 2008;9(6):641-9.

203. Watson L, Brogan P, Peart I, Landes C, Barnes N, Cleary G. Diagnosis and assessment of disease activity in Takayasu arteritis: a childhood case illustrating the challenge. *Case Reports in Rheumatology*. 2014;2014(1):603171.
204. Kwon OC, Oh JS, Park M-C, Hong S, Lee C-K, Yoo B, et al. Statins reduce relapse rate in Takayasu arteritis. *International Journal of Cardiology*. 2019;287:111-5.
205. de Souza AW, Machado NP, Pereira VM, Arraes AE, Neto ETR, Mariz HA, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in Takayasu arteritis. *Circulation Journal*. 2010;74(6):1236-41.
206. Abd Rahman SA, Khialdin SM, Muda R. Stage 4 Takayasu retinopathy with persistent neovascularization. *Cureus*. 2021;13(7).
207. Perera A, Mason J, Wolfe J. Takayasu arteritis: criteria for surgical intervention should not be ignored. *International journal of vascular medicine*. 2013;2013(1):618910.
208. Mason JC. Surgical intervention and its role in Takayasu arteritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2018;32(1):112-24.
209. Kim ES, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart*. 2018;104(7):558-65.
210. Jung JH, Lee YH, Song GG, Jeong HS, Kim J-H, Choi SJ. Endovascular versus open surgical intervention in patients with Takayasu's arteritis: a meta-analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2018;55(6):888-99.
211. Subirà O, Muñoz S, Sánchez JJ, Puyalto P, Lee AG. Painless bilateral visual loss in a 33-year-old woman with severe arterial hypotension. *Survey of Ophthalmology*. 2018;63(1):125-31.
212. An SJ, Cho YD, Lee J, Mun JH, Yoo DH, Kang H-S, et al. Symptomatic retinal artery occlusion after angioplasty and stenting of the carotid artery: Incidence and related risk factors. *Korean Journal of Radiology*. 2019;20(11):1546-53.
213. Yerli NH. Kronik Aerobik Egzersizin Takayasu Arteritinde Kardiyopulmoner Sağlık ve Vasküler Fonksiyon Üzerine Olası Koruyucu Etkilerinin Araştırılması: Marmara Üniversitesi (Turkey); 2022.
214. Oliveira DS, Shinjo SK, Silva MG, de Sá-Pinto AL, Lima FR, Roschel H, et al. Exercise in Takayasu arteritis: effects on inflammatory and angiogenic factors and disease-related symptoms. *Arthritis care & research*. 2017;69(6):892-902.
215. Lanzi S, Calanca L, Borgeat Kaeser A, Mazzolai L. Walking performances and muscle oxygen desaturation are increased after supervised exercise training in Takayasu arteritis: a case report and a review of the literature. *European Heart Journal-Case Reports*. 2018;2(4):yty123.
216. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the nutrition society*. 2001;60(3):349-56.
217. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*. 2005;98(4):1154-62.
218. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunology and cell biology*. 2016;94(2):146-50.
219. Li G, Liu F, Wang Y, Zhao M, Song Y, Zhang L. Effects of resistance exercise on treatment outcome and laboratory parameters of Takayasu arteritis with magnetic resonance imaging diagnosis: a randomized parallel controlled clinical trial. *Clinical Cardiology*. 2020;43(11):1273-8.
220. Walsh JB. Hypertensive retinopathy: description, classification, and prognosis. *Ophthalmology*. 1982;89(10):1127-31.
221. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*. 1986;93(5):611-7.
222. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*. 2008;146(4):496-500.
223. Choudhry N, Golding J, Manry MW, Rao RC. Ultra-widefield steering-based spectral-domain optical coherence tomography imaging of the retinal periphery. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1368-74.
224. McNabb RP, Grewal DS, Mehta R, Schuman SG, Izatt JA, Mahmoud TH, et al. Wide field of view swept-source optical coherence tomography for peripheral retinal disease. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(10):1377-82.

225. Perez Y, Neri P, Pichi F. Multimodal imaging in retinal vasculitis. *Ophthalmologica*. 2024;247(4):203-13.
226. Özdal PÇ, Tugal-Tutkun I. Choroidal involvement in systemic vasculitis: a systematic review. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. 2022;12(1):14.
227. Park H-YL, Jeon SH, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119(1):10-20.
228. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *science*. 1991;254(5035):1178-81.
229. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*. 1999;106(12):2269-80.
230. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. Optical coherence angiography. *Optics express*. 2006;14(17):7821-40.
231. Kwon OC, Park M-C. Derivation and Validation of a New Disease Activity Assessment Tool With Higher Accuracy for Takayasu Arteritis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:925341.
232. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu clinical activity score (ITAS2010). *Rheumatology*. 2013;52(10):1795-801.
233. Kaymaz-Tahra S, Alibaz-Oner F, Direskeneli H, editors. Assessment of damage in Takayasu's arteritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 2020: Elsevier.
234. Nakagomi D, Jayne D. Outcome assessment in Takayasu arteritis. *Rheumatology*. 2016;55(7):1159-71.
235. Shukla E, Desai A, Malkan N, Gokhale Y. Nodular scleritis as a presenting feature of Takayasu's arteritis. *Indian journal of ophthalmology*. 2016;64(4):312-4.
236. Chaudhary M, Shah D, Chaudhary R. Scleritis and Takayasu's disease—rare combined presentation. *Nepalese Journal of Ophthalmology*. 2017;9(2):170-4.
237. Das B, Pandharpurkar M. A rare disease with a rarer presentation: Nodular episcleritis in Takayasu's arteritis. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2022;70(7):2676-7.
238. Wolff E, Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ. Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit. (No Title). 1997.
239. Amer R, Rankin R, MacKenzie J, Olson J. Posterior scleritis: an ominous sign of occult Takayasu's arteritis. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(11):1568-9.
240. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Archives of ophthalmology*. 1994;112(1):92-8.
241. Poignet B, Bonnin P, Gaudric J, Chehaibou I, Vautier M, Tadayoni R, et al. Correlation between ultra-wide-field retinal imaging findings and vascular supra-aortic changes in takayasu arteritis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(21):4916.
242. Aumiller MS. Optic disc drusen: complications and management. *Optometry-Journal of the American Optometric Association*. 2007;78(1):10-6.
243. Pichi F, Salas EC, De Smet MD, Gupta V, Zierhut M, Munk MR. Standardisation of optical coherence tomography angiography nomenclature in uveitis: first survey results. *British Journal of Ophthalmology*. 2021;105(7):941-7.
244. Ong CJT, Wong MYZ, Cheong KX, Zhao J, Teo KYC, Tan T-E. Optical coherence tomography angiography in retinal vascular disorders. *Diagnostics*. 2023;13(9):1620.
245. Lee JC, Wang MY, Damodar D, Sadun AA, Sadda S. Headache and whiteout vision as the presenting symptoms in a case of Takayasu retinopathy. *Retinal Cases and Brief Reports*. 2014;8(4):273-5.
246. Sanchez-Alvarez C, Crowson CS, Koster MJ, Warrington KJ. Prevalence of Takayasu arteritis: a population-based study. *The Journal of rheumatology*. 2021;48(6):952-.
247. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, Palm Ø. Prevalence, incidence, and disease characteristics of Takayasu arteritis by ethnic background: data from a large, population-based cohort resident in southern Norway. *Arthritis care & research*. 2017;69(2):278-85.
248. Padhy SK, Chawla R. Novel ultrawide field fundus fluorescein angiographic findings in a patient of Takayasu arteritis on immunosuppression. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2020;68(1):238-40.

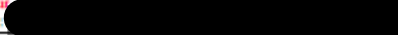
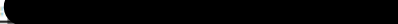
249. Osborne S, Jordan K. Spontaneous regression of optic disc neovascularization in Takayasu arteritis. *Eye*. 2004;18(1):86-8.
250. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(4):578-82.
251. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Castañeda S, Humbría A, Ortego N, et al. Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3 Suppl 97):S44-53.
252. Mekinian A, Néel A, Sibilia J, Cohen P, Connault J, Lambert M, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology*. 2012;51(5):882-6.
253. Pelegrín L, Mesquida M, Rey A, Sánchez-Dalmau B, Frohman L. Blind runner. *Survey of ophthalmology*. 2012;57(5):486-94.
254. Gong Q, Qian T, Xu X, Wang W. A case of anti-VEGF therapy application in Takayasu arteries with retinopathy. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2020;19:100706.
255. Shimizu H, Asaoka R, Omoto T, Fujino Y, Mitaki S, Onoda K, et al. Prevalence of epiretinal membrane among subjects in a health examination program in Japan. *Life*. 2021;11(2):93.
256. Neroev V, Kiseleva T, Vlasov S, Pak N, Gavrilenko A, Kuklin A. Visual outcomes after carotid reconstructive surgery for ocular ischemia. *Eye*. 2012;26(10):1281-7.
257. Yan J, Yang X, Wu J, Liu B, Jiao X, Li W, et al. Visual outcome of carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis. *Annals of Vascular Surgery*. 2019;58:347-56.
258. Kim Y-W, Kim D-I, Park YJ, Yang S-S, Lee G-Y, Kim D-K, et al. Surgical bypass vs endovascular treatment for patients with supra-aortic arterial occlusive disease due to Takayasu arteritis. *Journal of vascular surgery*. 2012;55(3):693-700.
259. Tyagi S, Sarkar PG, Gupta MD, Mp G, Bansal A. Restoration of vision by endovascular revascularization in Takayasu arteritis: A case series. *Journal of Cardiology Cases*. 2018;18(4):123-7.
260. Jain VK, Pal S, Singh V, Saha R, Sharma K. Visual outcome after endovascular intervention in Takayasu arteritis. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2022;12(2):206-8.
261. Bulut Kızılay E. *Takayasu arteriti hastalarında normotansif glokom belirti ve bulgularının araştırılması* [Uzmanlık tezi]. İstanbul: Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2020.
262. Yin X, Li Y, Ma Y, Xie Y, Wang K, Sun D, et al. Thickened retinal nerve fiber layers associated with high-altitude headache. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:864222.
263. Turan M, Gunduz MK, Adam M. The Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness by Optical Coherence Tomography in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Selcuk University Medical Journal*. 2019;35(4).
264. Kim J-A, Kim T-W, Lee EJ, Girard MJ, Mari JM. Lamina cribrosa morphology in glaucomatous eyes with hemifield defect in a Korean population. *Ophthalmology*. 2019;126(5):692-701.
265. Paulo A, Vaz PG, Andrade De Jesus D, Sánchez Brea L, Van Eijgen J, Cardoso J, et al. Optical coherence tomography imaging of the lamina cribrosa: Structural biomarkers in nonglaucomatous diseases. *Journal of Ophthalmology*. 2021;2021(1):8844614.
266. Duru Z, Altunel O. The Evaluation of Macular Thickness by Optical Coherence Tomography in Autoimmune Diseases. *European Archives of Medical Research*. 2019;35(1):15.
267. Dhirachaikulpanich D, Chanthongdee K, Zheng Y, Beare NA. A systematic review of OCT and OCT angiography in retinal vasculitis. *Journal of ophthalmic inflammation and infection*. 2023;13(1):1.
268. Neufeld AH, Kawai S, Das S, Vora S, Gachie E, Connor JR, et al. Loss of retinal ganglion cells following retinal ischemia: the role of inducible nitric oxide synthase. *Exp Eye Res*. 2002;75(5):521-8.
269. Sardar Pasha SPB, Münch R, Schäfer P, Oertel P, Sykes AM, Zhu Y, et al. Retinal cell death dependent reactive proliferative gliosis in the mouse retina. *Scientific reports*. 2017;7(1):9517.
270. Christiansen ME, O'Carroll CB, Kumar G, Larsen BT, Dumitrascu OM. Transcranial Doppler evaluation in Takayasu arteritis with oculo-cerebrovascular complications. *The Neurologist*. 2019;24(1):17-21.
271. Rullo J, Far PM, Farmer JF, Clements-Baker M, Ten Hove M. A curious case of arteritis: infectious, inflammatory, or both. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2019;54(6):e288-e92.

272. Ni R, Kohler MJ. What is new in imaging to assist in the diagnosis of giant cell arteritis and Takayasu's arteritis since the EULAR and ACR/VF recommendations? *Frontiers in Medicine*. 2024;11:1495644.
273. Gök M, Karabaş VL, Emre E, Akşar AT, Aslan MŞ, Ural D. Evaluation of choroidal thickness via enhanced depth-imaging optical coherence tomography in patients with systemic hypertension. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2015;63(3):239-43.
274. Kumar A, Ambiya V, Mishra S, Jhanwar M. Choroidal thickness alterations in idiopathic acute retinal vasculitis. *Ther Adv Ophthalmol* 13: 25158414211022876. 2021.
275. Steiner M, del Mar Esteban-Ortega M, Muñoz-Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: a review. *Survey of ophthalmology*. 2019;64(6):757-69.
276. Singh SR, Vupparaboina KK, Goud A, Dansingani KK, Chhablani J. Choroidal imaging biomarkers. *Survey of ophthalmology*. 2019;64(3):312-33.
277. Lewis JR, Glaser JS, Schatz NJ, Hutson DG. Pulseless (Takayasu) disease with ophthalmic manifestations. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 1993;13(4):242-9.
278. Wong TY, Islam FA, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Castro C, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(6):2341-50.
279. Garcia-Sierra R, Lopez-Lifante VM, Isusquiza Garcia E, Heras A, Besada I, Verde Lopez D, et al. Automated systems for calculating arteriovenous ratio in retinographies: A scoping review. *Diagnostics*. 2022;12(11):2865.
280. Tarkkonen A, Fickweiler W, Eriksson M, Sun JK, Thorn LM, Summanen P, et al. Retinal artery to vein ratio is associated with cerebral microbleeds in individuals with type 1 diabetes. *Journal of Hypertension*. 2024;42(6):1039-47.
281. Motamed Shariati M, Khazaei S, Yaghoobi M. Choroidal vascularity index in health and systemic diseases: a systematic review. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2024;10(1):87.
282. Grayson PC, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, et al. Association of vascular physical examination findings and arteriographic lesions in large vessel vasculitis. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(2):303-9.
283. Michailidou D, Rosenblum JS, Rimland CA, Marko J, Ahlman MA, Grayson PC. Clinical symptoms and associated vascular imaging findings in Takayasu's arteritis compared to giant cell arteritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(2):262-7.
284. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, Pazzola G, Muratore F, Addimanda O, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 103):S102-10.
285. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol*. 2005;23(1):337-66.
286. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, Bozzolo EP, Franchini S, Doglioni C, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Annals of internal medicine*. 2011;155(7):425-33.
287. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, Papa M, Salerno A, Bottazzi B, et al. Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis. *Arthritis research & therapy*. 2014;16:1-10.
288. Chen Z, Hu C, Sun F, Li J, Yang Y, Tian X, et al. Study on the association of serum pentraxin-3 and lysosomal-associated membrane protein-2 levels with disease activity in Chinese Takayasu's arteritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(117):S109-S15.
289. Sağer S, Yılmaz S, Özhan M, Halaç M, Ergül N, Çiftçi H, et al. F-18 Fdg PET/CT findings of a patient with Takayasu arteritis before and after therapy. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*. 2012;21(1):32.
290. Arnaud L, Haroche J, Malek Z, Archambaud F, Gambotti L, Grimon G, et al. Is 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(4):1193-200.
291. Soto ME, Meléndez-Ramírez G, Kimura-Hayama E, Meave-Gonzalez A, Achenbach S, Herrera MC, et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(9):958-66.

292. Aydin SZ, Yilmaz N, Akar S, Aksu K, Kamali S, Yucel E, et al. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu. *Rheumatology*. 2010;49(10):1889-93.
293. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Akar S, Aksu K, Kamali S, Yucel E, et al. Assessment of patients with Takayasu arteritis in routine practice with Indian Takayasu Clinical Activity Score. *The Journal of Rheumatology*. 2015;42(8):1443-7.
294. Kenar G, Karaman S, Çetin P, Yarkan H, Akar S, Can G, et al. Imaging is the major determinant in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(Suppl 124):55-60.
295. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):371-80.
296. Ueno A, AWANE Y, WAKABAYASHI A, SHIMIZU K. Successfully operated obliterative brachiocephalic arteritis (Takayasu) associated with the elongated coarctation. *Japanese heart journal*. 1967;8(5):538-44.
297. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, Campbell JP, Lee AY, Raman R, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(2):167-75.
298. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *jama*. 2016;316(22):2402-10.
299. Mookiah MRK, Acharya UR, Chua CK, Lim CM, Ng E, Laude A. Computer-aided diagnosis of diabetic retinopathy: A review. *Computers in biology and medicine*. 2013;43(12):2136-55.
300. NAKAO K, Ikeda M, KIMATA S-I, NIITANI H, MIYAHARA M, ISHIMI Z-I, et al. Takayasu's arteritis: clinical report of eighty-four cases and immunological studies of seven cases. *Circulation*. 1967;35(6):1141-55.
301. Rodriguez AR, Rebello R, Khalidi N. Hypertensive retinopathy in Takayasu arteritis. *Neuro-Ophthalmology*. 2013;37(4):157-8.
302. Baron J, Bousser M, Comar D, Soussaline F, Castaigne P. Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo: potentials, limitations, and clinical applications in cerebral ischemic disorders. *European neurology*. 1981;20(3):273-84.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU

	T.C. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu	
TOPLANTI SAYISI 5	KARAR SAYISI 2025/05-46	TOPLANTI TARİHİ 19.03.2025
Sayın Doç. Dr. Fehim ESEN		
Sorumlu araştırmacı olarak yer aldığımız 2025-GOSEK-0316 no'lu "Takayasu Arteriti Hastalarında 10 Yıllık Retinopati Seyrinin Takibi" başlıklı revize başvurumuz İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'nun 19.03.2025 tarihli 5. toplantısında görüşülmüş olup, projenin içeriğinde etik olarak bir sorun olmadığına, ön koşulsuz olarak kabul edilmesine karar verilmiştir.		
Prof. Dr. Emel BALOĞLU Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu Başkanı	Prof. Dr. Ebuzer AYDIN Etik Kurul Üyesi	Prof. Dr. Yasemin ÇAĞ Etik Kurul Üyesi
Doç. Dr. Mustafa ÇAKIR Etik Kurul Üyesi	Doç. Dr. Mustafa Çağlar BEKER Etik Kurul Üyesi	Doç. Dr. Şule AYLA Etik Kurul Üyesi
Arş. Gör. Dr. Nurgül BULUT Etik Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Semanur ÖZÜDOĞRU Etik Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Zeynep GÜMÜŞER Etik Kurul Üyesi
Doç. Dr. Havvanur YOLDAŞ İLKTAÇ Etik Kurul Üyesi	Doç. Dr. Hacer ATAMAN Etik Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Feride ÖKSÜZ GÜL Etik Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Nihan KOYUNCU AKTAŞ Etik Kurul Üyesi	Prof. Dr. Pınar OBAKAN YERLİKAYA Etik Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk SARIOĞLU Etik Kurul Üyesi
Doç. Dr. Nilüfer KABLAN Etik Kurul Başkan Yardımcısı	Doç. Dr. Elif BIYIKLI Etik Kurul Raportörü	Prof. Dr. Yasemin YUMUŞAKHUYYLU Etik Kurul Üyesi
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. 		
Belge Doğrulama Kodu: 7UHHMD9 Belge Takip Adresi: 		
Adres: Dumlupınar Mahallesi D-100 Karayolu No:98 Kadıköy / İstanbul		Bilgi için : Gonca Duygu Genç
Telefon No: 	Faks No: 	Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu Sekretesi
e-Posta: 	İnternet Adres: 	Telefon No: 
Kep Adres: 		

EK 2: İNTİHAL RAPORU

Zahide Busra Sahin

**‘TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA 10 YILLIK
RETİNOPATİ SEYRİNİN TAKİBİ’.docx**

 Asistan Tezi - Eylül-Ekim
 TEZ RAPORU - 2
 İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği

trn:oid::1:3330903776

Gönderi Tarihi

6 Eyl 2025 16:40 GMT+3

İndirme Tarihi

7 Eyl 2025 10:20 GMT+3

Dosya Adı

_TAKAYASU_ARTERİTİ_HASTALARINDA_10_YILLIK_RETİNOPATİ_SEYRİNİN_TAKİBİ_.docx

Dosya Boyutu

26.8 MB

139 Sayfa

36.627 Sözcük

257.391 Karakter



Sayfa 1 / 148 - Kapak Sayfası

Gönderi Kimliği: trn:oid::1:3330903776

8% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkarılan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Rapordan Filtrelenen

- Bibliyografya
- Alıntılanan Metin

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 7%  İnternet kaynakları
- 4%  Yayınlar
- 0%  Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipölasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

