



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**TAKAYASU ARTERİTLİ
HASTALARDA
SARKOPENİ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ZEYNEP DİLARA SELÇUK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2024



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TAKAYASU ARTERİTLİ
HASTALARDA
SARKOPENİ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ZEYNEP DİLARA SELÇUK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF.DR FATMA ALİBAZ ÖNER

İSTANBUL 2024

ÖNSÖZ

Hekimlik yolunda bilgi ve tecrübeleri ile ışıık olan, her aşamada desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Fatma Alibaz'a, mesleki duruşları ile bana yol gösteren Prof. Dr. Haner Direskeneli, Prof. Dr. Aslı Tufan Çinçin, Prof.Dr.Sait Karakurt ve Prof.Dr.Arzu Velioğlu nezdinde tüm hocalarıma;

Asistanlık süresince örnek aldığım sevgili ablalarım Dr. Nurdan Şentürk Durmuş ve Dr. Büşra Can, sevgili abim Dr.Emre Çapar'a,

Ömürlük dostlarım, can yoldaşlarım Dr.Sevdenur Taşkın, Dt. Mihriban Kara, Dr. Nursena Erener, Dr.Beyzanur Sandıkçı, Dr. Beyza Melek Palaz, Dr.Halime Mualla Nizam, Dr. Ayşe Elif Boncukçuoğlu, Dr.Ümmügülsüm Karayıldız, Dr.Aylin Yılmaz ve Dr.Ece Kapan'a,

Asistanlık süresince zorlukları birlikte sırtladığım Dr.Feyza Yılmaz Kol, Dr. Ahter Keser ve Dr. Nurnisa Bayram nezdinde tüm eşkıdemlerim ve birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim canım annem Fatma Selçuk ve babam Mehmet Selçuk'a, kardeşlerim Hatice Büşra Selçuk ve Şevval Hüma Selçuk'a ve neşe kaynağım biricik kedim Şeri'ye canı gönülden teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ ve AMAÇ:	5
2.GENEL BİLGİLER.....	7
2.1.Takayasu Arteriti	7
2.1.1.Takayasu Arteriti Epidemiyolojisi.....	7
2.1.2. Takayasu Arteriti Etyopatogenezi	8
2.1.3.Takayasu Arteriti Klinik Bulguları	9
2.1.4. Takayasu Arteriti Laboratuvar Bulguları.....	10
2.1.5.Takayasu Arteriti Tanı ve Sınıflama Kriterleri	10
2.1.6. Takayasu Arteriti Görüntüleme Yöntemleri	12
2.1.7.Takayasu Arteritinde Hastalık Aktivasyonunun Değerlendirilmesi.....	14
2.1.8.Takayasu Arteriti Tedavi Yönetimi	15
2.1.9. Takayasu Arteritinde Prognoz	16
2.2. SARKOPENİ.....	17
2.2.1 Sarkopeni Tanımı	17
2.2.2 Sarkopeni Epidemiyolojisi	18
2.2.3 Sarkopeni Patofizyolojisi.....	18
2.2.4. Sarkopeni Etyoloji ve Sınıflandırılması.....	19
2.2.5 Sarkopeni Değerlendirme Teknikleri.....	20
2.2.6 Sarkopeni Tedavisi	26
3.GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Hasta Seçimi.....	28
3.2 Verilerin Toplanması	28
3.3. İstatiksel Analiz	32
4.BULGULAR.....	33
4.1 Demografik ve Klinik Özellikler	33

4.2. Takayasu Arteritli Hastalarda Klinik Özellikler	34
4.3.Takayasu Arteriti ve Sarkopeni İlişkisinin Değerlendirilmesi	37
4.3.1 EWSGOP2 Algoritması ile Türk Eşik Değerlerine göre Sarkopeni Değerlendirilmesi.....	39
4.3.2 ISarcoPRM Algoritmasına göre Sarkopeni Değerlendirilmesi	40
4.3.3 Sarkopeni Algoritmalarının Birbiriyle Karşılaştırılması.....	41
4.4. Kas Kütlesi ve Kas Kuvvetinin Klinik Özelliklerle İlişkisi.....	42
4.4.1 Kas Kütlesinin Arteriyel Tutulumla İlişkisi	43
4.4.2.Kas Kütlesinin Tedavi ile İlişkisi	44
4.5 Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi	45
5.TARTIŞMA.....	47
5.1. Çalışmanın Güçlü ve Zayıf Yanları.....	50
5.2.Sonuç	50

KISALTMALAR

ACEi	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACR	American College of Rheumatology
ASM	Apendiküler İskelet Kası Kitlesi
BIA	Biyoelektrik İmpedans Analizi
BKI	Beden Kitle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTA	Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
CRP	C-Reaktif Protein
CST	Sandalyeden Kalkma Testi
DEL.Tak	The Disease Extent Index Takayasu
DSA	Konvansiyonel Anjiyografi / Dijital Substraksiyon Anjiyografi
DXA	Dual Enerji X-ışını Absorpsiyometresi
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EUGMS	Avrupa Birliği Geriatrik Tıp Derneği
EULAR	European League Against Rheumatism
EWGOP	Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu
FDG	18F-Florodeoksiglukoz
FFM	Yağsız Vücut Kitlesi
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HGS	El Kavrama Kuvveti
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HT	Hipertansiyon
IF	Interferon
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL	İnterlökin
IMT	İntima-Media Kalınlığı
IS	Immunsüpresif

ISarcoPRM	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği
ITAS-2010	The Indian Takayasu Clinical Activity Score
KAH	Koroner Arter Hastalığı
Kg	Kilogram
MMP	Matriks Metalloproteinaz
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MT	Kas Kalınlığı
mTOR	Rapamisinin Mekanik Hedefi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PGA	Physician Global Assessment
PTX3	Pentraxin 3
QuickDASH	Quick- Disability of Arm Shoulder and Hand
RAS	Renin Anjiyotensin Sistemi
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SMM	Toplam Vücut İskelet Kası Kütlesi
SPPB	Kısa Fiziksel Performans Bataryası
STAR	Sonografik Uyluk Düzenleme Oranı
TAIDAI	TAK Entegre Hastalık Aktivite İndeksi
TAK	Takayasu Arteriti
TGF- β	Transforming Growth Factor – β
TNF	Tumor Nekrozis Faktör
TUG	Zamanlı Kalk ve Yürü Testi
US	Ultrasonografi

TABLÖLAR

Tablo-1: Takayasu Arteriti için Alarm Semptomlar

Tablo-2: İshikawa Takayasu Arteriti Tanı Kriterleri

Tablo-3: 1990 ACR Takayasu Sınıflama Kriterleri

Tablo-4: Takayasu Arteriti Anjiyografik Sınıflaması

Tablo-5: Kerr Kriterleri

Tablo-6: EWSGOP2'ye Göre Sarkopeni Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörler

Tablo-7: Sarkopeni Ölçümü için Araç Seçimi

Tablo-8: EWSGOP2 Bul-Değerlendir-Onayla- Ciddiyet Skalası

Tablo-9: EWSGOP2'ye göre Sarkopeni için Eşik Değerler

Tablo-10: ISarcoPRM Kriterlerine göre Sarkopeni Algoritması

Tablo-11: SARC-F Anketi

Tablo-12: 2018 Sarkopeni Operasyonel Tanımı

Tablo-13: TAK Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Tablo-14: Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunda Eşlik Eden Komorbiditeler

Tablo-15: Takayasu Arteritli Hastaların Klinik Özellikleri

Tablo-16: Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının SARC-F ve FRAIL Testlerinin Karşılaştırılması

Tablo-17: Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunda Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi

Tablo-18: Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunda Kas Kütlesinin ve Kas Fonksiyonunun Türk Eşik Değerlerine göre Karşılaştırılması

Tablo-19: EWSGOP Algoritması Kullanılarak Türk Eşik Değerlerine Göre Sarkopeni Prevalansı

Tablo-20: Total Kas Kütlesinin USG Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Tablo-21: STAR İndeksine göre Sarkopeni Değerlendirilmesi

Tablo-22: Kriter setleri arasındaki uyumluluk analizleri

Tablo-23: Aktif ve İnaktif Hastaların Karşılaştırılması

Tablo-24: Abdominal Tutulum ile Ön Uyluk US Karşılaştırılması

Tablo-25: Torasik Tutulum ile Ön Kol US Karşılaştırılması

Tablo-26: Girişimsel İşlem Öyküsü Olan ve Yalnızca İmmünsüpresif Tedavi Alan Hastaların Karşılaştırılması

Tablo-27: Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo-28: Ultrasonografik Ölçümlerin ESR ve CRP Değerleri ile Karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil-1: Girişimsel İşlemlerin Arteriyel Dağılımı

Şekil-2: Takayasu Arteriti Anjiyografik Sınıflama

Şekil-3: TAK Hastalarında Arteriyel Tutulum Oranları

Şekil-4: Kriter Setlerine göre TAK Hastalarında Sarkopeni Prevalansının Değerlendirilmesi

RESİMLER

Resim-1: Aksiyel Ultrasonografik Kas Kalınlığı Ölçümleri

ÖZET

Giriş: Takayasu Arteriti (TAK), aorta ve dallarını tutan, üst ekstremité arteriyel sisteminde tutulum yapan bir sistemik vaskülitir. Vasküler inflamasyon ve arteriyel iskemi bu arterlerden beslenen kas grubunda olumsuz etkilere sebep olmaktadır.

Amaç: Çalışmamızda TAK hastalarında iskemi ve inflamasyonun kas kitlesi ve kas fonksiyonları üzerine etki ve hasarının değerlendirilmesi, kas kitle ve fonksiyonunun hastalık aktivasyonu ve tedavi seçimi ile ilişkisinin ultrasonografi yöntemiyle ortaya konması amaçlanmıştır. Bununla birlikte TAK hastalarında sekonder sarkopeni prevalansı iki farklı yöntemle değerlendirilmiştir.

Method: Çalışmamıza ACR 1990 kriterlerine göre TAK tanısı almış Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Romatoloji bilim dalı Vaskülit Kliniğinde takipli 103 TAK hastası ile yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip 75 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir (1). Katılımcıların kas kuvveti handgrip ve sandalyeden kalkma testi ile, kas kitlesi biyoelektrik impedans analizi ve ultrasonografi olmak üzere iki farklı ölçüm yöntemi ile değerlendirilmiştir. TAK hastalarında hasar süresi, hastalık aktivasyonu ve tedavi seçimi ile kas kuvveti ve kas fonksiyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan TAK hastalarından %88,3'ü kadın, %11,7'si erkek olup ortalama yaş 43 olarak gözlenmiştir. Ultrasonografik STAR (ISarcoPRM) ile hasta grubundan 30 (%29,13) kişide, sağlıklı kontrol grubundan 9 (%12) kişide sarkopeni saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlıdır. ($p<0,001$) EWSGOP algoritması ile Türk eşik değerlerine göre analiz yapıldığında hasta grubunda 84 (%8,55) katılımcıda olası sarkopeni, 3 katılımcıda (%2,91) sarkopeni saptanırken sağlıklı kontrol grubunda 34 katılımcı (%45,33) olası sarkopenik olarak belirlenmiştir. EWSGOP2 ve STAR (ISarcoPRM) algoritmaları arası uyum orta düzeyde saptanmıştır (kappa analizinde $p=0,000$ $k=0,547$). Hasta grubunda kas kuvveti değerlendirme testleri olan handgrip ve CST anlamlı olarak düşük bulunmuştur. ($p<0,001$) Kas kitlesi ölçümlerinden BIA yöntemiyle iki grup arasında farklılık görülmezken quadriceps kas kalınlığı ve STAR indeksi hasta grupta anlamlı derecede düşüktür. ($p<0,001$)

Sonuç: Çalışmamızda TAK hastalarında kas kuvveti ve kas kitlesi sağlıklı popülasyona göre azalmış olarak saptanmıştır. Sarkopeni prevalansı EWSGOP2 ile Türk eşik değerleri kullanılarak %2,91, STAR (ISarcoPRM)'a göre %29,13 olup sağlıklı popülasyona göre artmıştır. Bulgularımız

TAK'lı hastaların takibinde aktivite kontrolü kadar sarkopeninin de günlük yaşam kalitesini etkileyen önemli bir parametre olarak dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamız TAK gibi sistemik inflamasyon yanında doğrudan kasları besleyen arterlerde vaskülitik tutulumun olduğu kronik bir hastalıkta, US ile kas kitlesi değerlendirilmesinin daha erken tanı sağlayan, daha hassas bir yöntem olduğunu göstermektedir. Bölgesel ölçüm yapılabilmesi, kullanım kolaylığı, kas kitlesi ve kas kalitesini eş zamanlı değerlendirebilmesi, ultrasonografinin TAK hastalarında takip yöntemi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.



ABSTRACT

Introduction: Takayasu Arteritis (TAK) is a systemic vasculitis characterized by inflammation of the aorta and its major branches, including the arterial system of the upper extremities. Vascular inflammation and arterial ischemia lead to negative impacts on the muscle groups supplied by these arteries.

Objectives: In this study, we aimed to assess the impact of ischemia and inflammation on muscle mass and muscle function in patients with TAK and to examine the relationship between changes in these factors such as the duration of damage, disease activity, and treatment selection by using ultrasonography. Additionally, the prevalence of secondary sarcopenia in patients with TAK was evaluated using two distinct methods.

Materials and Methods: In our study, we included 103 patients diagnosed with TAK according to the ACR 1990 criteria, who were under follow-up at the Vasculitis Clinic of the Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology at Marmara University. We also included 75 healthy volunteers with comparable age and sex characteristics. The muscle strength of the participants was assessed using handgrip and chair-stand tests, while muscle mass was evaluated through two separate measurement methods: bioelectrical impedance analysis and ultrasonography. The association between disease activation and treatment choice with muscle strength and muscle function in patients with TAK was investigated.

Results: Among the TAK patients who participated in the study, 88.3% were female, 11.7% were male, and the median age was 43 years. According to the right quadriceps STAR (ISarcoPRM), sarcopenia was observed in 30 (29.13%) of the patient group and 9 (12%) of the healthy control (HC) group, with the statistically significant difference. ($p < 0,001$) According to the EWSGOP2 algorithm and the Turkish threshold values, 84 participants (45,33%) in the patient group were identified with probable sarcopenia, while 3 participants (2.91%) were diagnosed with sarcopenia. Additionally, 34 participants (45.33%) in the HC group were classified as probable sarcopenic. The agreement between EWSGOP2 and STAR (ISarcoPRM) algorithms was moderate ($p = 0.000$ $k = 0.547$ in kappa analysis). The handgrip strength and chair stand test (CST), which are used to assess muscle strength, were found to be significantly lower in the patient group compared to the healthy control group. ($p < 0,001$) There was no significant difference between the two groups in muscle mass

measurements obtained by the bioelectrical impedance analysis (BIA) method. However, quadriceps muscle thickness and the STAR index were significantly lower in the patient group. ($p<0,001$)

Conclusion: In our study, muscle strength and muscle mass were observed to be significantly reduced in patients with TAK compared to the healthy population. The prevalence of sarcopenia was found to be 2.91% according to the EWSGOP2 algorithm using Turkish thresholds and 29.13% according to the STAR (ISarcoPRM) criteria. This represents an increase in prevalence compared to the healthy population. Our findings suggest that sarcopenia should be considered as a significant factor influencing both the quality of daily life and activity management in the ongoing assessment and management of patients with Takayasu arteritis. Our study reveals that in chronic diseases such as TAK, where vasculitic involvement of the arteries directly supplying the muscles accompanies systemic inflammation, the assessment of muscle mass using ultrasonography (US) is a more sensitive method that facilitates earlier diagnosis. The capability to perform regional measurements, its ease of use, and the simultaneous evaluation of both muscle mass and muscle quality indicate that ultrasonography could serve as an effective follow-up method for patients with TAK.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Takayasu arteriti (TAK) nadir görülen, aorta ve majör dallarını etkileyen, kronik granümatöz bir büyük damar vaskülitidir (2). TAK ağırlıklı olarak genç erişkinlerin hastalığı olup özellikle ikinci ve üçüncü dekadlarda kadın cinsiyette daha sık görülmektedir (3). Asya ülkelerinde daha yaygın olarak görülse de insidansı dünya çapında 3.3/ milyon'a ulaşmaktadır (4). Takayasu arteritinde mevcut semptom ve bulguları oluşturan aorta ve dallarında görülen nonspesifik inflamasyondur. Çalışmalar genetik yatkınlık, çevresel faktörler, patojenler ve onların antijenik komponentlerinin TAK 'ta görülen inflamasyonu ve immün yanıtı tetiklediğini göstermektedir (5). İnflamatuvar sürece bağlı olarak damar duvar kalınlaşması, anevrizma ile kliniğe yansıyan fibrozis ve dejenerasyon gelişebilir (6). Bunun sonucu olarak mortalite ve morbiditenin en sık sebebi uç organ hasarıdır (2).

Başlangıç evresi sessiz gidişli olup TAK'a bağlı semptomlar sistemik ve vasküler olarak iki grupta değerlendirilebilir. Erken dönemde ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik semptomlar ön planda iken damar duvarındaki değişikliklere bağlı ilerleyen dönemde iskemik semptomlar ön plana çıkmaktadır. Nabız yokluğu, üfürüm, nabız basıncında azalma, ekstremitelerdeki kladikasyonu TAK için spesifik bulgulardır (5). Takayasu arteriti için tanısal kabul edilebilecek bir laboratuvar testi veya görüntüleme yöntemi yoktur. Bu nedenle tanı konulurken klinik bulgular, inflamasyon belirteçleri ve görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirilir. Hastalık aktivitesi, arteriyel tutulum yaygınlığı ve hasar değerlendirmesi; medikal tedavi ve cerrahi girişim kararlarında önemli bir yere sahiptir (2).

Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWSGOP) kriterlerine göre sarkopeni düşme, kırık, fiziksel engellilik ve mortalite gibi olumsuz sonuçların artmasıyla ilişkilendirilen progresif ve jeneralize iskelet kası bozukluğu olarak tanımlanmıştır (7). Sarkopeni yaşlanma süreci, beslenme tarzı, sedanter yaşam, kullanılan ilaçlar ve kronik hastalıklar gibi birçok faktörün katkıda bulunduğu bir sendromdur. Tanı için düşük kas kitlesi ile düşük kas fonksiyonunun birlikte gösterilmesi önerilmektedir. Sarkopeni geriatrik bir sendrom olarak kabul edilse de demans ve osteoporozda olduğu gibi genç erişkinlerde de görülebilir. Bu nedenle sarkopeninin primer ve sekonder olarak sınıflandırılması faydalı görülmüştür (8). Primer sarkopeni başka bir sebep olmaksızın yalnızca yaş ilişkili değişikliklere bağlı olarak gelişirken sekonder sarkopenide motor nöron ünitelerinin kaybı, sistemik inflamasyon, oksidatif stres, anabolik hormonlarda düşüş ve fiziksel aktivitede azalma gibi birçok faktör rol oynar (8). Romatolojik hastalıklar, malignite gibi

kronik inflamatuvar süreçlerle giden sistemik hastalıklarda sekonder sarkopeninin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.

Takayasu arteritinde inflamasyon ve arteriyel iskemi birlikte görülmekte olup ekstremitte fonksiyonları ve hayat kalitesinde azalmaya sebep olmaktadır (9). Çalışmamızda TAK hastalarında görülen iskemi ve inflamasyonun kas kitlesi ve kas fonksiyonları üzerine etkisi ve bu kriterlerdeki değişimle hasar süresi, hastalık aktivasyonu ve tedavi seçimi arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır. Kolay uygulanabilir olması, bölgesel kas kayıplarını diğer yöntemlere göre daha iyi değerlendirerek eş zamanlı sonuçla kas kitlesi ve kas kalitesi hakkında bilgi vermesi nedeniyle ölçüm yöntemi olarak ultrasonografi tercih edilmiştir. Aynı zamanda TAK'ta sarkopeni prevalansı BIA ve kas US olmak üzere iki farklı yöntemle karşılaştırmalı olarak değerlendirilerek hastalık ilişkili faktörlerin sarkopeni üzerine etkisinin gösterilmesi, ikincil bir hedef olarak kas kitlesi değerlendirmede kullanımı yeni olan ultrasonografinin etkinliği ve diğer ölçümlerle uyumunun saptanması amaçlanmıştır (7, 10).

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Takayasu Arteriti

2.1.1.Takayasu Arteriti Epidemiyolojisi

Takayasu arteriti etyopatogenezi net olarak bilinmeyen, özellikle aorta ve ana dallarıyla birlikte koroner ve pulmoner arter gibi büyük damarların kronik granülomatöz inflamasyonu ile seyreden nadir görülen bir vaskülitir (11). Aortik ark sendromu, nabızsızlık hastalığı, oklüziv trombortropati olarak da adlandırılmaktadır (12). TAK ile ilgili ilk tarif 1830'lara dayanmakta olup Yamamoto'nun notlarında kilo kaybı, ateş, dispne gibi semptomlarla başvuran, üst ekstremiteler nabızları alınamayan 45 yaşında bir erkek hastadan bahsedilmiştir (13). İlk bilimsel bildiri ise 1908 yılında Japon oftalmoloji profesörü Mikito Takayasu tarafından 21 yaşında bir kadın hastada karakteristik olan fundal arteriyoovenöz anastomozlar gösterilerek yapılmıştır (14). 1951 yılında Shimizu ve arkadaşlarının radyal nabızlarda zayıflık veya yokluk, karotis arter trasesinde üfürümle seyreden; görüntülemelerinde oküler koroner anastomoz saptanan 25 hastayı rapor etmesinden sonra bu hastalık 'nabızsızlık hastalığı' olarak adlandırılmıştır (15). Dünya genelinde görülebilmekte olup Japonya, Hindistan gibi Uzak Doğu ülkelerinde daha sık saptandığı bilinmektedir (2). İnsidansı coğrafi farklılıklar gösterse de 2021 yılında yapılan bir meta-analizde 1.1/milyon olarak hesaplanmıştır(16). Ülkemizde yapılan iki farklı epidemiyolojik çalışma olup İzmir'de yapılan bir çalışmada bu bölgedeki insidans 1,1/milyon, kuzeybatı bölgesinde yapılan, 16 yaş ve üzeri popülasyonun dahil edildiği diğer çalışmada ise TAK insidansı 3.4/milyon olarak saptanmıştır (17). Ağırlıklı olarak 2-3.dekad kadın hastalarda görülmekte olup etnik köken demografik dağılım ve klinik fenotipi etkilemektedir. Kuzey Avrupa ve Türkiye'de yapılan son çalışmalarda kadın erkek oranları sırasıyla 12:1 ve 11:1 olarak saptanırken, Hindistan, Kuveyt ve İsrail 'de yapılan çalışmalarda bu oran yaklaşık 2:1 olarak gösterilmiştir (17, 18).

Takayasu arteritinde görülen kronik inflamatuvar süreç öncelikle arteriyel duvarlarda kalınlaşmaya; ilerleyen süreçte oklüzyon, stenoz ve media tabakasının akut harabiyeti sonucu meydana gelen anevrizma oluşumuna yol açar (19). Stenoz hastaların yaklaşık %90'ında görülürken, anevrizma yalnızca %25'lik bir bölümü kapsar (3). Tüm büyük arterler etkilenebilir ancak sıklıkla çıkan- inen aorta, subklavian arter ve karotisler etkilenmektedir (20). Klinik, inflamasyon şiddeti ve tutulum yerine göre şekillenir (19). Sinsi ve kronik doğasından ötürü TAK ayırıcı tanıda hemen akla gelmeyebilir ve bu durum tanı konmasını geciktirmektedir. Yapılan bir

kohort çalışmasında semptom başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin 2 ile 11 yıl arasında değiştiği tespit edilmiştir (21).

2.1.2. Takayasu Arteriti Etyopatogenezi

Takayasu arteriti damar duvarının tüm katmanlarında tutulum yapan bir ‘panarterit’ olarak tanımlanmıştır (22). Hastalığın erken dönemlerinde etkilenen dokudaki yoğun inflamasyon ve doku hasarının göstergesi olarak lenfosit, histiyosit ve plazma hücrelerini içeren mononükleer hücre infiltrasyonu, dev hücreli granümatöz reaksiyonlar ve medial zonal nekroz görülür (23). Kronik fazda ise elastik dokuda harabiyet ile intima dokusunda reaktif fibrozis görülür; intima dokusunda görülen bu proliferasyon zamanla damar lümeninde daralma ile sonuçlanır. Fibrozis ve proliferasyon mekanizmalarının yetersizliği ve/veya zayıflığı sonucu anevrizmatik lezyonların oluştuğu düşünülmektedir (24). Takayasu arteritinin etyopatogenezi henüz net olarak bilinmemekle beraber hastalığın genetik, vasküler remodeling ve otoimmünitenin kompleks etkileşimi sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (19).

Mevcut histolojik bulgular tetikleyici faktör ne olursa olsun hücrel aracılı immünitenin etyopatogeneizde önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir (25). Hücrel infiltrasyonun yaklaşık %15’ini CD4 + ve CD8 + T hücreleri oluşturmaktadır. Perforin salgılayan bu hücreler hem sitolitik etki ile vasküler hasara yol açar hem de interferon- γ (IF- γ) sekrete ederek granülom oluşumuna neden olur (26). Bununla birlikte dolaşım sistemindeki mononükleer hücre artışına bağlı olarak IL-6, IL-8, IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi TAK’ta yüksek saptanmıştır (27). Tamura ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada özellikle IL-6 ve TNF- α ’nın hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterebileceği bildirilmiştir (28). Hümorale immünitenin TAK patogenezinde rolü net olarak aydınlatılamamış olup B hücrelerinin anti-endotelial hücre antikoru (AECAs) salgılayarak endotelial hücre aktivasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (29).

HLA, TAK patogenezi ile ilişkisi tanımlanan ilk genetik bölge olup Türkiye, Amerika ve Japonya’da yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWASs) HLA haplotiplerinden HLAB-52’nin TAK ile ilişkisini net olarak ortaya koymakta ve proinflamatuvar bir gen olan IL-12B ve kompleman bağlayıcı molekül kodlayan FCGR2A/3A ilişkili tek nükleotid polimorfizm birlikteliklerinin patogeneizde rolü olduğunu göstermektedir (30). *γ -herpes virüs 68 (γ -HV68)*’in IF- γ aracılığıyla vasküler yatağı enfekte ederek aortite yol açması, TAK hastalarının aortalarından alınan doku örneklerinin %70’inde *mycobacterium tuberculosis* geni saptanması (tüberküloz ile enfekte olan bireylerde bu oran %82 olarak bulunmuştur) enfeksiyöz etkenlerin TAK patolojisinde rolü olabileceğini akla getirmiştir (31, 32) . Ancak bu ilişki net olarak ortaya

konamamış olup hastalıkların endemik olduğu bölgelerde insidental bir birliktelik olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.3.Takayasu Arteriti Klinik Bulguları

Klinik prezentasyon vasküler tutulum bölgesi ve hastalığın evresine göre çeşitlilik göstermektedir (19). TAK genellikle üç faz olarak değerlendirilmekte olup sistemik inflamasyonun başladığı erken evreyi arterlerde gelişen mural inflamasyona bağlı spesifik semptomların görüldüğü stenotik/anevrizmal evre takip eder (33). Üçüncü evre hastalığın geç fazı olup fibrozisle seyreder. Hastalığın erken evresinde inflamasyonla ilişkili olarak halsizlik, miyalji, ateş, kilo kaybı gibi nonspesifik konstitüsyonel semptomlar mevcuttur. Bu evrede semptomlar diğer hastalıklarla karışabileceği için TAK gözden kaçabilir veya başlangıç semptomları ile tanı konulması arası geçen süre uzayabilir (3, 5).

İkinci fazda ise progresif arteriyel hasara bağlı görülen anevrizmatik/stenotik lezyonlar, tutulum yerine bağlı olarak hastalığın karakteristik semptomlarını oluşturmaktadır. Nabızda azalma, nabız kaybı, arter trasesinde üfürüm, ekstremiteler arası oluşan tansiyon farkı, karotidini ve kladikasyo gibi vasküler iskemik semptomlar TAK'ın ana bulguları olarak görülmektedir (34). Karotis ve vertebral arter tutulumu sonucu senkop atakları, baş dönmesi, görme kaybı; renal arter tutulumuna bağlı olarak hipertansiyon, mezenterik arter tutulumuna bağlı olarak mezenter iskemik görülebilir. Hastaların %25'inde koroner arter tutulumu mevcut olup akut koroner sendrom, kapak patolojileri ve kardiyomiyopati de tabloya eşlik edebilir (35). Pulmoner arter tutulumu %20-56 olarak bildirilmiş olup özellikle hastalığın geç fazında dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi semptomlarla prezente olmaktadır (36). Takayasu arteriti kontrolsüz inflamasyon ve fibrozis sonucu organ spesifik iskemik komplikasyonlarla ortaya çıkabilir. Hastalığın seyri boyunca hastaların %3,4'ünde miyokard infarktüsü, %8,9'unda ise inme görüldüğü bildirilmiştir (37). Hastaların %3-28'inde cilt bulguları eşlik ettiği bildirilmiş olup en sık görülen cilt bulgusu eritema nodozum ve iskemik ülserasyonlardır (38).

Klinik değerlendirmede vasküler fizik muayene bulguları yönlendirici olup normal fizik muayene bulguları hastalık olasılığını dışlatmaz. Yapılan çalışmalarda fizik muayene bulgularının büyük damar vaskülitlerini saptamaktaki duyarlılığı düşük ancak özgüllüğü yüksek bulunmuştur (39).

2.1.4. Takayasu Arteriti Laboratuvar Bulguları

Takayasu arteriti tanısına yönelik hiçbir spesifik biyobelirteç veya laboratuvar testi yoktur. Kullanılan parametreler genellikle inflamatuvar süreci yansıtmakta olup akut faz reaktanları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif proteininde (CRP) artış görülebilir. Bu belirteçlerin sistemik inflamasyona özgü olması, TAK'ta indolen dönemi ve yalnızca vasküler inflamasyonla sınırlı tutulumu saptamada yetersiz kalmasına sebep olmaktadır (40).

Takayasu arteritine özgül bir biyobelirteç saptamak adına endotelial inflamasyon kaskadından yola çıkarak matriks metalloproteinazları (MMP); IL6, IL12, IL18 gibi sitokinler, pentraxin-3 (PTX-3) gibi proteinler üzerinde çalışılmıştır (41). Ancak TAK aktivitesi ile doğrudan ilişkili bir biyobelirteç henüz saptanmamış olup çalışmalar devam etmektedir (42).

2.1.5. Takayasu Arteriti Tanı ve Sınıflama Kriterleri

Tanıda amaç hastalığı erken evrede saptayarak fibrozis ve inflamasyona sekonder sonuçları en aza indirmektedir. TAK için yönlendirici olabilecek dokuz alarm semptom Tablo-1'de gösterilmiştir (43).

Tablo-1: Takayasu Arteriti için Alarm Semptomlar³⁵

Karotidini
Arteriyel üfürüm
Azalmış nabız veya periferik nabız kaybı
Ekstremiteler kladikasyonu
İki kol arası sistolik basınç farkının 10 mmHg'nin üzerinde olması
Hipertansiyon
Aortik regürjitasyonu
Anjina pectoris
Vertigo ve senkop

Tanıya yönelik ilk kriter seti 1988 yılında İshikawa ve ekibi tarafından geliştirilmiştir. İshikawa, kriter setinde TAK'ın karakteristik semptomlarını tanımlamış ve bu semptomların 40 yaşın altında ortaya çıkmasını zorunlu kriter olarak belirlemiştir (5, 44). (Tablo 2) Yaş sınırlaması ve erken evre TAK hastalarını saptamada duyarlılığının düşük olması İshikawa kriterlerinin kısıtlılıkları olarak değerlendirilmiştir (19).

Tablo-2: İshikawa Takayasu Arteriti Tanı Kriterleri ⁵⁸

Zorunlu Kriter Semptomların 40 yaşın altında başlaması
Major Kriterler Sağ orta subklavian arter lezyonu Sol orta subklavian arter lezyonu
Minör Kriterler Yüksek ESR Hipertansiyon Karotis hassasiyeti Aort regürjitasyonu veya Anuloaortik ektazi Pulmoner arter hastalığı Sol orta common karotis lezyonu Distal brakiosefalik trunk lezyonu İnen aort lezyonu Abdominal aort lezyonu

1990 yılında American College of Rheumatology (ACR) tarafından 6 parametreden oluşan bir sınıflandırma kriteri yayınlanmıştır (45). (Tablo 3) ACR kriterleri oluşturulması için kullanılan kontrol grubunun küçük damar vaskülitli tanılı hastalardan seçilerek ateroskleroz veya konjenital kalp hastalığı olan hastaları içermemesi bu kriterler için bir limitasyon olarak görülmüştür (1).

Tablo-3: 1990 ACR Takayasu Sınıflama Kriterleri ⁵⁹

Semptomların 40 yaşın altında başlaması
Ekstremitelerde kladikasyonu
Brakial arter nabzında azalma
İki kol arası sistolik kan basıncının 10 mmHg'nin üstünde olması
Subklavian arter veya karotiste üfürüm duyulması
Arteriyografik olarak kanıtlanmış darlık veya oklüzyon olması

Her iki kriter seti için yapılan ortak eleştiri ise geç başlangıçlı ve abdominal aort tutulumlu TAK hastalarına bu kriterler kullanılarak tanı koymanın zorluğudur. Son dönemlerde gelişmekte olan noninvaziv görüntüleme yöntemleri TAK tanısının pre-stenotik evrede tanınmasını kolaylaştırmış, mevcut kriter setleri bu görüntüleme yöntemlerine göre henüz yenilenmemiştir (3). Bu nedenle tanı ve sınıflama aşamasında hem klinik hem de görüntüleme yöntemlerini içeren daha kapsamlı bir değerlendirmeye ihtiyaç duyulmaktadır.

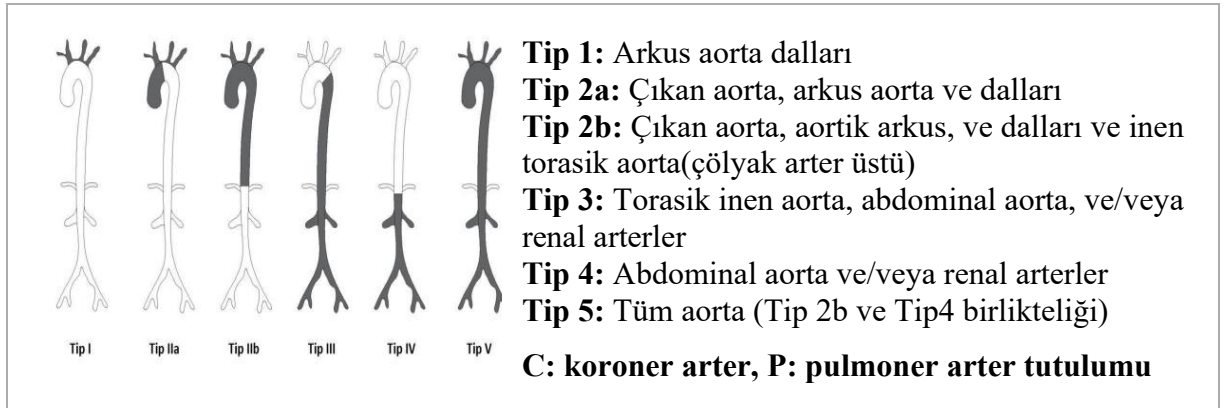
2.1.6. Takayasu Arteriti Görüntüleme Yöntemleri

Son yıllarda tıbbi görüntülemelerde sağlanan gelişmeler, TAK'ta görüntüleme tekniklerinin klinik yaklaşımda kritik bir rol oynamasını sağlamaktadır. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), manyetik rezonans anjiyografi (MRA), pozitron emisyon tomografi (PET), US ve konvansiyonel anjiyografi TAK tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleridir (3). Önceleri konvansiyonel anjiyografi altın standart olarak kabul edilmişse de günümüzde yapılan çalışmalar her bir görüntüleme yönteminin birbirine üstünlükleri ve tamamlayıcı özellikleri olduğunu göstermektedir (46, 47).

2.1.6.1. Konvansiyonel Anjiyografi

Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) tanıda kullanılan invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Tutulumun lokalizasyonu ve boyutları ile ilgili bilgi vermesi; arteriyel damarda oklüzyon, stenoz ve anevrizma varlığını tespit edebilmesi ve aort basıncını ölçmeye imkân sağlaması DSA'yı diğer görüntüleme yöntemlerinden öncelikli hale getirmiştir (48). Ancak luminal analiz ile sınırlı olması arteriyel duvar kalınlaşması ile giden henüz stenotik değişikliklerin görülmediği erken evre hastalık tanısını koymada yetersiz kalmasına sebep olmaktadır (49). Damar tutulum yerine göre yapılmış en yaygın kullanılan sınıflama kriteri 1994 yılında Uluslararası Takayasu Konferansı'nda DSA bulgularından yola çıkılarak oluşturulmuştur (50). (Tablo 4) En yaygın olarak görülen tip yaygın aortik tutulumun görüldüğü Tip 5'tir (51).

Tablo-4: Takayasu Arteriti Anjiyografik Sınıflaması⁽⁵⁰⁾



2.1.6.2 Yüksek Rezolüsyonlu Ultrasonografi

Yüksek rezolüsyonlu US görüntüleme yöntemlerinin içerisinde en sık ve kolay ulaşılabilir olanıdır. MRA ve BTA'ya göre rezolüsyon kapasitesi daha yüksek olduğundan özellikle subklavian arterlerin proksimali ve karotis arter değerlendirmesi için kullanılmaktadır (52). İntima ve media

arasında görülen parlak, konsantrik, homojen kalınlaşma vaskülit tutulumu için tipiktir (53). Lümen intima ile media- adventisya arasındaki alana intima-media kalınlığı (IMT) adı verilmekte olup IMT'nin 1 mm'nin üzerinde olması vasküler inflamasyon açısından anlamlı kabul edilmiştir (54). Konvansiyonel Doppler US 'den farklı olarak kontrastlı ultrasonografi (CEUS) neovaskülarizasyonu değerlendirmek için kullanılabilir. Karotis üzerinde yapılan CEUS çalışmalarında US ile görülen neovaskülarizasyon derecesinin PET-CT ve aktivasyon derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir (55).

2.1.6.3. Manyetik Rezonans Anjiyografi

MRA, aorta ve ana dallarının tamamının noninvaziv olarak görüntülenmesine olanak sağlar (56). Bu özelliği nedeniyle 2023 Avrupa Romatizmal Hastalıklarla Mücadele Ligi (EULAR) Büyük Damar Vaskülit Görüntüleme Kılavuzunda ilk seçenek olarak önerilmiştir (57). MRA vasküler duvar kalınlık artışı ve luminal değişiklikleri erken dönemde saptayabilir ancak sistemik inflamasyon ve klinik aktivasyon ile korelasyonu sınırlıdır (58). MRA'nın kalsifikasyonları ve küçük damarları ayırt edememesi, stenoz derecesini olduğundan fazla göstermesi ve kalp pili olan hastalarda kullanılamayacak oluşu diğer dezavantajlarıdır (43). Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile vasküler görüntüleme son zamanlarda giderek daha fazla kullanılmaktadır (59).MRA'ya ek olarak kullanıldığında özellikle intrakranial ateroskleroz ve vaskülit ayrımını daha net yapabileceği düşünülmektedir (60).

Tombetti ve ark. görüntüleme yöntemi olarak MRA'nın kullanıldığı, arteriyel tutulum yeri ve arteriyel hasar derecesinin kriter olarak alındığı bir skorlama sistemi geliştirmiştir (61).

2.1.6.4. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Bilgisayarlı tomografi anjiyografi de MRA gibi aorta ve tüm dallarını görüntüleyebilmektedir. MRA'dan farklı olarak stenoz derecesini tahmin etmede ve ateroskleroz ile ayırım yapmada daha başarılıdır (62). Radyasyon ve kontrast madde maruziyeti olması ve rezolüsyonunun US'ye göre düşük olması BTA görüntülemenin limitasyonlarıdır.

2.1.6.5. 18F-Florodeoksiglukoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi

Pozitron emisyon tomografi metabolik aktivite artışının bölgesel olarak dağılımını gösteren bir yöntem olup özellikle enfeksiyon ve malignite gibi durumlarda tercih edilmektedir (63). Anatomik ve metabolik görüntülemeyi birleştirmesi nedeniyle TAK gibi inflamasyonla giden hastalıklarda kullanımı artmıştır. Erken vasküler inflamasyonu saptaması yönüyle pre-stenotik evre Takayasu

arteritini saptamada en duyarlı görüntüleme yöntemidir (64). Ancak PET’te FDG tutulumunun klinik tablo ile korele olmaması aterosklerotik lezyonlar ile vaskülit arası ayrım yapmayı zorlaştırabilir (65). PET Vasküler Aktivite Skoru (PETVAS) özellikle ana arterlerde görülen vasküler tutulumu dayanan bir aktivite skorlaması olup güncel çalışmalarda klinik ve PET-CT sonuçlarının birlikte değerlendirildiği skorlama sistemleri üzerinde çalışılmaktadır (66).

2.1.7.Takayasu Arteritinde Hastalık Aktivasyonunun Değerlendirilmesi

Takayasu arteriti dalgalı bir seyre sahip olduğundan takip ve tedavi seçimi sırasında aktivite değerlendirme önem arz etmektedir (67, 68). %20 hastada monofazik seyir görülürken diğer hastalar relaps/remisyonlarla takip edilmektedir (69).

Semptomların çeşitliliği, görüntüleme sonuçları ve inflamasyon belirteçlerinin hastalığa özgü olmayışı Takayasu arteritinde hastalık aktivitesi tanıma ve değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Aynı klinik semptom yeni gelişen bir inflamasyona işaret edebileceği gibi kronik hastalığın eşlikçisi de olabilir (67). Hastalık aktivitesini belirlemeye yönelik ilk tanım Kerr ve ark. tarafından bildirilmiş olup 4 kriterden oluşmaktadır. Bu kriterlerden ikisinin sağlanması aktif hastalık tanısını koydurmaktadır (70). (Tablo 5)

Tablo-5: Kerr Kriterleri⁽⁷⁰⁾

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1.Başka bir nedenle açıklanamayan konstitüsyonel semptomlar2.Yüksek ESR3. Vasküler inflamasyon ve/veya iskemi bulguları: kladikasyo, karotidini, vasküler üfürüm, nabızda azalma ve/veya nabız kaybı, üst ve/veya alt ekstremitelerde kan basıncında farklılık4.Tipik anjiyografik özellikler |
|--|

Kerr kriterlerinin duyarlılığının düşük olması hastalık aktivasyonu değerlendirmede daha özgül yöntemler geliştirme ihtiyacını doğurmuştur. Son altı ay içerisinde gelişen klinik bulgular, görüntüleme sonuçları ve akut faz reaktanlarını içeren Takayasu Hastalık İndeksi (DEI.TAK) 2005 yılında hastalık yaygınlığını gösteren bir ölçek olarak bildirilmiştir (71). DEI.TAK ile benzer kriterlere sahip ancak son üç ay içerisinde yeni gelişen bulguları değerlendiren Hint Takayasu Klinik Aktivite Skoru (ITAS-2010) vasküler semptomlar üzerine yoğunlaşan bir aktivite ölçeği olarak önerilmiştir. Araştırmacılar arası uyumu, doktor global değerlendirmesinden (PGA) daha iyi olarak saptanmıştır (72). Ancak hastalık aktivitesini ağırlıklı olarak fizik muayene bulguları ile değerlendiren bu testlerin anjiyografik olarak kanıtlanmış lezyonların yaklaşık %30’unu atladığı

gösterilmiştir (72). Bu nedenle görüntüleme yöntemleri, klinik değerlendirme ve laboratuvar testlerinin kombinasyonundan oluşan yeni kriter çalışmaları sürmektedir. TAK Entegre Hastalık Aktivite İndeksi (TAIDAI) arteriyel bölgelerle eşleştirilmiş semptomlar ve FDG-PET sonuçlarının kombinasyonundan oluşan ilk skrolama sistemi çalışmasıdır (67).

2.1.8.Takayasu Arteriti Tedavi Yönetimi

Tedavide hedef, uygun immünsüpresif ajanlarla sistemik ve vasküler inflamasyonu baskılayarak öncelikli olarak remisyonun idamesini sağlamak, ikincil olarak hastalığın yol açacağı arteriyel komplikasyonları en aza indirmektedir (68).

2.1.8.1 Medikal Tedavi

Aktif hastalık düşünülen durumlarda indüksiyon tedavisi glukokortikoidlerdir, tedaviye yüksek doz (1 mg/kg/gün) metilprednizolon veya eşdeğeri ile başlanmaktadır (43). Tek başına glukokortikoid tedavisi ile hastaların %60'ında klinik, %84'ünde inflamatuvar yanıt alındığı gösterilmiştir (73).Uzun süreli kullanımda yan etki profili yüksek olduğundan kortikosteroid dozunun azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Ancak doz azaltımı ile relapslar görülebilir, Maksimowics-McKinnon ve ark. yaptığı çalışmada prednizolon dozu 10 mg ve altına düşürülen hastaların %71'inde nüks geliştiği saptanmıştır (69). Bu nedenle çoğu hastada steroidle beraber ya da doz azaltımı esnasında konvansiyonel immünsüpresiflere ihtiyaç duyulmaktadır (74).

Konvansiyonel immünsüpresifler (IS) remisyon idamesinde sıklıkla tercih edilmektedir, fakat bu ajanların TAK tedavisinde birbirlerine üstünlüklerinin net olarak gösterildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (75). Metotreksat, azatioprin, leflunomid, siklofosfamid ve mikofenolat mofetil TAK tedavisinde en sık tercih edilen konvansiyonel IS'lerdir. Konvansiyonel tedavilere yanıtızsız hastalarda vasküler ve sistemik inflamasyon yollarını bloke eden biyolojik ajanlar tercih edilmektedir. Bunlardan ilki sistemik inflamasyonu hedef alan anti-TNF ajanlardır. Her ne kadar TAK aktivitesi ile TNF-alfa düzeyi arasında net korelasyon gösterilememiş olsa da diğer ajanlarla remisyona giremeyen hastalarda anti-TNF tedavi ile %80 oranında başarı sağlanmıştır (76). Anti-TNF ajanlar 2021 ACR kılavuzlarında metotreksat ve azatioprin ile ilk seçenek tedavi olarak yer almaktadır (77). İnterlökin-6 reseptörü insan molekül antikoru olan tosilizumab (TCZ), özellikle refrakter TAK hastalarında etkinliği gösterilmiş bir ajandır (78). 120 TAK hastası ile yapılan bir çalışmada tedaviye TCZ eklenmesi ile %83 hastada prednizolon ihtiyacının 10 mg ve altında (ve

eşdeğerleri) seyretmesi sağlanmıştır (79). Tosilizumab ve anti-TNF ajanların birbirine üstünlüğü tartışmalıdır, Türkiye’den 111 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada her iki ajanın etkinliği birbiriyle benzer olarak bulunmuştur (80). Tosilizumab ve/veya anti-TNF ajanlara dirençli olgularda anti-CD20 antikoru Rituksimab, JAK inhibitörü Tofasitinib ve IL12B inhibisyonu üzerinden etki eden Ustekinumabla yapılmış vaka bildirimleri mevcuttur. (81, 82).

2.1.8.2 Girişimsel Yöntemler ve Cerrahi

Medikal tedavi ile hasarın geri döndürülemediği kritik iskemiye yol açan stenoz, oklüzyon ve anevrizma varlığında endovasküler girişimler veya cerrahi tedavi tercih edilmektedir. Miyokard enfarktüsüne yol açacak koroner, serebrovasküler olaylarla gidebilen karotis, dirençli hipertansiyona yol açabilecek renal arter tutulumlarında balon anjiyoplasti ve stent yerleştirilmesi gibi endovasküler yöntemlerle revaskülarizasyon sağlanır (83). Arteriyel stenozun uzunluğu ve periarteriyel fibrozisin genişliğine göre bypass greft yerleştirilmesi gibi cerrahi prosedürler kullanılabilir (43).

2.1.9. Takayasu Arteritinde Prognoz

Takayasu arteritinde prognozu belirleyen en önemli faktörler vasküler inflamasyonun şiddeti ve süresi, buna bağlı oluşan majör komplikasyonların kontrol altında tutulmasıdır. Geç tanı konulması veya tedaviye refrakterlik halinde dirençli hipertansiyon, aort anevrizması ve serebrovasküler hadiseler gibi majör komplikasyonlar gelişebilir. Bu durum çoğunlukla kötü prognozla ilişkilendirilir (43). Takayasu arteriti tanılı hastalar ile yapılan 15 yıllık bir sağkalım çalışmasında komplikasyonu olan ve olmayan hastaların sağkalımı karşılaştırıldığında sırasıyla %66,3 ve %96,4; progrese ve stabil seyreden hastalar karşılaştırıldığında ise sağkalım sırasıyla %58,3 ve %92,7 olarak saptanmıştır (84). Tutulum paterni ve kronisite göstermesi nedeniyle TAK yalnızca mortalitede artışa neden olmaz, aynı zamanda hastaların hayat kaliteleri ve fonksiyonelliklerini de olumsuz etkiler. Hastaların %74’ü günlük işlerini yapmakta zorlandığını belirtirken, %23’ü sosyal hayata katılmakta güçlük yaşamaktadır (69). Bu nedenle yapılan değerlendirilmelerde hastaların fonksiyonel durumları da dikkate alınmalıdır.

2.2. SARKOPENİ

2.2.1 Sarkopeni Tanımı

Sarkopeni kas kitlesi ve kas fonksiyonunun kademeli olarak kaybıyla seyreden, özellikle geriyatrik popölasyonla ilişkilendirilen bir sendromdur (85). Yunanca sarx (kas) ve penia (kayıp) kelimelerinin birleşiminden köken alan bu kavram ilk kez 1989 yılında Rosenberg tarafından yaşa bağılı kas kütleğinde meydana gelen azalmayı tarif etmek için önerilmiştir (86). Klinik açıdan ilk tanımlama ise 1991 yılında Baumgartner ve ark. tarafından kas kitlesi sınır değeri sağlıklı genç bireylerin kas kitlesi ortalamalarının 2 standart sapma altında olacak şekilde yapılmıştır (87).

Önceki yıllarda sarkopeniye dair ortaklaşa kabul edilen bir tanımlama olmadığından 2009 yılında Avrupa Birliği Geriyatrik Tıp Derneği (EUGMS) tarafından Sarkopeni Çalışma Grubu (EWSGOP) oluşturulmuştur. EWGSOP sarkopeniyi iskelet kas kitlesi ve gücünde progresif ve jeneralize kayıpla giden fonksiyon kaybı, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili bir sendrom olarak tanımlamıştır (7). EWSGOP sarkopeni tanısı konulurken düşük kas kitlesi ve düşük kas fonksiyonunun birlikte değerlendirilmesini önermektedir (8).

Tanım ve teşhis algoritmalarını güncellemek, sarkopeniyle ilgili farkındalığı artırmak amacıyla EUGMS 2019 yılında tekrar toplanarak EWSGOP2 kriterlerini yayınlamıştır (8). Yapılan en çarpıcı değışiklik daha önceleri yalnızca yaşlılık ile ilişkilendirilen sarkopeninin yaşamın erken dönemlerinde farklı tablolara bağılı olarak gelişebileceğidir (88). Aynı zamanda EWSGOP2'ye göre kas gücünün sarkopeni ve ona bağılı olumsuz sonuçları ön görmede kas kitlesine göre daha başarılı olduğu kabul edilmektedir (89).

Kas gücü ve kuvvetinin tanımlamada ön plana çıkması, kas fonksiyonlarının daha detaylı değerlendirilebileceğı ve kas kitlesindeki azalmayı daha erken tespit edebilecek farklı yöntem arayışlarını beraberinde getirmiştir. Bu amaçla 2021 yılında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneğı (ISPRM) kas kitlesi değerlendirme amaçlı ön uyluk kası US ölçümünü ve kas fonksiyonlarını değerlendirme amaçlı yürüme hızı, otur-kalk testi, el kavrama testi sonuçlarını kriter olarak kabul eden ISarcoPRM algoritmasını geliştirmişlerdir (10).

2.2.2 Sarkopeni Epidemiyolojisi

Ortalama yaşam süresi ve sarkopeni farkındalığının artmasıyla birlikte sarkopeni prevalansındaki artış kaçınılmaz hale gelmiştir. 50 yaş ve sonrası için kas kitlesinin yıllık %1-2, kas gücünün ise yaklaşık %3 oranında azaldığı bilinmektedir (90). Kullanılan tanı kriterleri ve yaşa bağlı olarak sarkopeni prevalansı %3 ile %24 arasında değişim göstermektedir (91). Yaşa bağlı dağılımı değerlendirecek olursak 60 yaşın üstündeki bireylerde prevalans %5-13 kabul edilirken, 80 yaş ve üstü için bu oranın %11-50 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (90). Bahat ve ark. 2020 yılında 65-99 yaş aralığında toplumda yaşayan 142 hastayla yaptığı çalışmada sarkopeni prevalansı %0.8, bakımevlerinde yaşayan 65 yaş üstü 141 hasta değerlendirilerek yapılan bir çalışmada ise prevalans %29 olarak belirlenmiştir (92, 93). Yapılan araştırmalarda, sarkopeni prevalansının ileri yaş ile korelasyon gösterdiği ortak bir bulgu olarak ortaya çıkmıştır. Ancak çoğu çalışmada cinsiyet ve prevalans arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (94).

2.2.3 Sarkopeni Patofizyolojisi

Sarkopeni kas yapısı içerisindeki yapım-yıkım süreçlerinin yanısıra inflamasyon ve hormonal değişiklikler gibi sistemik etkilere kaynaklanan multifaktöryel bir sendromdur (95). İskelet kasında hipertrofi ve rejenerasyon arasındaki denge ilerleyen yaşla birlikte bozulmakta, kas metabolizması katabolizma lehine artış göstermektedir. Hücre boyutundaki ve kas miyofibril sayısındaki azalma ağırlıklı olarak hızlı kasılan tip II kas liflerini etkilemektedir (96). Yaşla birlikte kas lifleri arası yağ infiltrasyonunda artış ve miyositlerdeki mitokondriyal aktivite değişiklikleri dokunun yapısal ve işlevsel bütünlüğünü bozmaktadır (97).

Kas gelişiminde en önemli faktör protein sentezi olup, sentezin en önemli düzenleyicisi fosfotidil inozitol kinaz-3 ve rapamisin mekanik hedefi (mTOR) yoluyla üzerinden kontrol sağlayan İnsülin Benzeri Büyüme Faktörüdür (IGF-1) (98). Kas hücre atrofisi kas işlevselliği ve homeostazisi açısından kontrol altında tutulması gereken bir süreçtir. Bu sürecin kontrolü protein yıkımının ubiquitin-proteazom yoluyla üzerinden düzenlenmesi ile sağlanır (99).

Yaşla birlikte miyostatin, TGF- β gibi proteinlerin ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı vücutta sürekli bir inflamasyonun meydana gelmesine sebep olarak hem IGF-1'in aracılık ettiği anabolik etkiyi azaltmakta hem de ubiquitin-proteazom yoluyla üzerinden protein yıkımını

tetiklemektedir (100). IGF-1'in yanında büyüme hormonu, testosteron gibi anabolik hormon seviyeleri yaşla birlikte azalmaktadır (101).

Renin anjiyotensin sistemi (RAS) klasik yol üzerinden reaktif oksijen türlerinin artışı ile apoptotik mekanizmaları aktive etmektedir. Alzheimer, hipertansiyon vb. birçok hastalık patogenezinde etkili düşünülen RAS sistemi oksidatif strese bağlı mitokondriyal disfonksiyon oluşturarak sarkopenide predispozan rol almaktadır (102).

Miyostatin, osteokalsin, irisin gibi proteinlerin miyosit ve osteositler arası parakrin etki ile sarkopeni üzerine etkili olabileceği, yaşla birlikte apelin peptidi üretimindeki düşüşün azalmış kas fonksiyonu ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar devam etmektedir (103).

2.2.4. Sarkopeni Etyoloji ve Sınıflandırılması

Sarkopeni başlangıçta geriatrik bir sendrom olarak kabul edilse de etyolojisi derinleştirildikçe genç yaş popülasyonunda da farklı nedenlere bağlı olarak görülebileceği ortaya çıkmıştır. Primer sarkopeni başka bir sebep olmaksızın sadece yaşa bağlı değişikliklerden kaynaklanırken, sekonder sarkopeni çeşitli etyolojik faktörlere bağlı olarak erken yaşlarda da gelişebilir (8).

Primer sarkopenide etyoloji yaşa bağlı nörodejenerasyon, kas dokusunda meydana gelen apoptoz ve mitokondriyal disfonksiyon; anabolik hormonların sentez ve fonksiyonlarındaki azalma olarak sıralanabilir. Sekonder sarkopeni sebepleri ise kronik hastalık ilişkili, aktivite ilişkili ve beslenme ilişkili olmak üzere üç ana başlıkta toplanmıştır. (Tablo 6)

Tablo-6: EWSGOP2'ye göre sarkopeni etyolojisinde rol oynayan faktörler⁽⁷⁾

Yaşlanma	• Yaşla ilişkili kas kaybı
Kronik Hastalık	• İnflamatuvar durumlar (Organ yetmezliği, malignite gibi) • Osteoartrit • Nörolojik bozukluklar
İnaktivite	• Sedanter davranış (Kısıtlı hareketlilik ya da yatak istirahati) • Fiziksel inaktivite
Malnutrisyon	• Yetersiz beslenme ya da malabsorpsiyon • İlaç ilişkili anoreksiya • Aşırı beslenme/ obezite

Çeşitli stres uyarıları veya sinyallere yanıt olarak meydana gelen hücresel yaşlanma, kalıcı hücre döngüsü duraklaması ile inflamasyon ve yaşlanmaya bağlı değişikliklerde ortak olarak görülmektedir (104). Sistemik inflamasyonun şiddetli seyrettiği malignite ve romatizmal

hastalıklarda sarkopeninin normal popülasyona göre daha hızlı seyretmesi hücresel yaşlanmanın etkisi olarak değerlendirilebilir. Örneğin, yapılan çalışmalarda kolon kanseri tanısı ile izlenen hastaların bir senelik seyrinde kümülatif kas kaybı, yaklaşık otuz yıllık yaşlanmaya eşdeğer olarak %15,6 bulunmuştur (105). Farklı ülkelerde 16 çalışmanın analizi sonucu romatoid artrit tanısıyla takip edilen hastaların havuzlanmış sarkopeni prevalansı %30,2 saptanmış olup geriatrik popülasyonla benzerdir (106). Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tanılı 92 hastanın dahil edildiği bir sarkopeni çalışmasında prevalans %17,4, Spondilartropati tanılı 67 hastada yapılan bir çalışmada ise bu oran %34,3 olarak saptanmıştır (107).

2.2.5 Sarkopeni Değerlendirme Teknikleri

Sarkopeni tanısında kas kitlesi ve fonksiyonlarının birlikte ele alınması önerildiğinden değerlendirmede kas gücü, fonksiyonu ve kas kitlesi ölçümüne yönelik testler yapılmaktadır (7).

(Tablo 7)

Tablo-7: Sarkopeni ölçümü için araç seçimi⁽⁷⁾

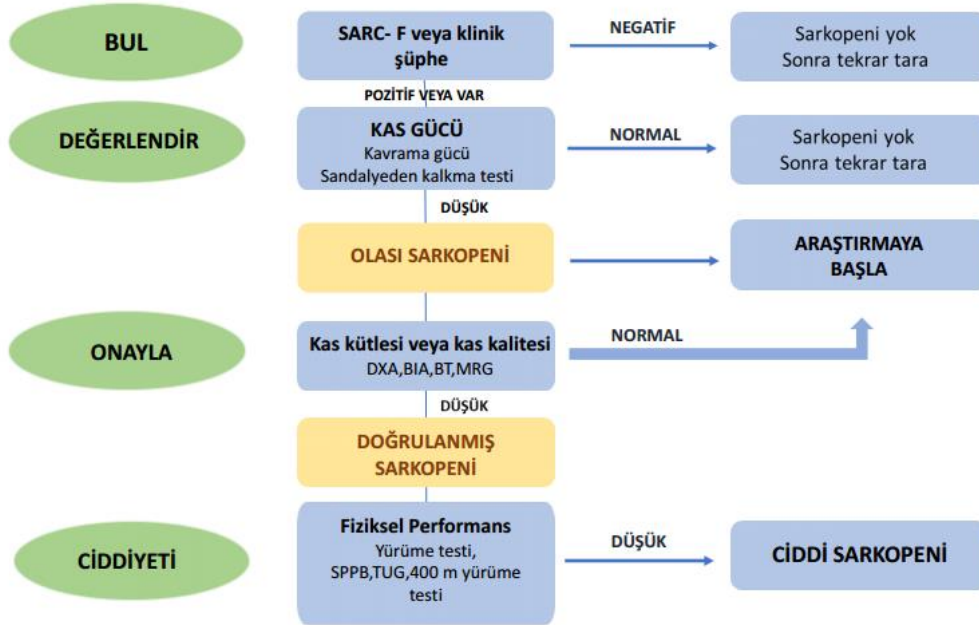
Değişken	Klinik Pratik	Araştırma Çalışmaları
Risk Belirleme	SARC- F	SARC-F
	İshii Tarama Anketi	
İskelet Kası Kuvveti	El Kavrama Kuvveti	El Kavrama Kuvveti
	Sandalyeden Kalkma Testi	Sandalyeden Kalkma Testi
İskelet Kası Kitlesi	DXA ile ASMM	DXA ile ASMM
	BIA ile tüm vücut SMM ya da ASMM	MRG ile tüm vücut SMM ya da ASMM
	BT ya da MRG ile lomber kas kesit alanı	BT ya da MRG ile uyluk kası orta kesit alanı
		BT ya da MRG ile lomber kas kesit alanı
Fiziksel Performans	Yürüyüş hızı	Yürüyüş hızı
	Zamanlı kalk ve yürü testi (TUG)	Zamanlı kalk ve yürü testi (TUG)
	400 metre yürüme	400 metre yürüme

DXA: Dual-enerji X-ray absorpsiyometri, ASMM: Apendiküler iskelet kası kütlesi, SMM: İskelet kası kütlesi, BIA: Biyoelektrik impedans analiz, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRS: Manyetik rezonans spektroskopisi

2.2.5.1 EWSGOP Kriterlerine Göre Değerlendirme Teknikleri

Klinik uygulamalarda ve araştırmalarda kullanmak için EWSGOP2 tarafından Bul-Değerlendir-Onayla-Ciddiyet [F (Find) - A (Assess)- C (Confirm)- S (Severity)] algoritması geliştirilmiştir (7). (Tablo 8)

Tablo-8: EWSGOP2 klinik araştırmalarda kullanmak üzere Bul-Değerlendir-Onayla-Ciddiyet yolunu önermektedir.⁽⁷⁾



Bu algoritmaya göre sarkopeni açısından risk taramasında öncelikle kuvvet, yürüme yardımı, merdiven çıkma, sandalyeden kalkma ve düşme bileşenlerini içeren beş maddelik SARC-F anketinin yapılması önerilmektedir. Puanlama her bileşen için 0-2 arasında değişmekte olup 4 ve üstü puan almak semptomatik olarak kabul edilmektedir (7). Bahat ve ark. yaptığı bir çalışmada SARC-F tarama testinin duyarlılığı %33,7, özgüllüğü %93,7 olarak gösterilmiştir (Türk eşik değerlerine göre hesaplanmıştır)(108). Bu yönüyle SARC-F kas fonksiyonu değerlendirmek ve dışlama testi olarak oldukça uygundur. Bu teste alternatif olarak yaş, baldır çevresi ve el kavrama kuvveti olmak üzere üç değişkene dayanan İshii testi de tarama testi olarak kullanılabilir (7).

2.2.5.1.1 Kas Gücünün Değerlendirilmesi

Tarama testleri anlamlı olan hastalarda ikinci aşamada el kavrama kuvveti (HGS) veya sandalyeden kalkma testi (CST) ile kas gücü değerlendirilmektedir. El kavrama kuvveti baskın elin bir dinamometre cihazı ile sıkıştırılabileceği statik kuvvetin miktarı ile ölçülmektedir. Amerikan El Terapistleri Derneği, HGS'nin oturarak, omuzlar adduksiyonda, dirsekler 90° fleksiyonda ve önkollar nötr pozisyonda iken Jamar dinamometresi kullanılarak ölçülmesini önermektedir (109). EWSGOP2'ye göre HGS'nin erkeklerde 27 kg, kadınlarda 16 kg'den düşük olması kas kuvveti düşüklüğü için anlamlı kabul edilmektedir (110). Sandalyeden kalkma testi quadriceps grubu kas kuvveti için bir gösterge olup iki farklı şekilde ölçülebilir. Kollardan destek almadan beş kez kalkmak için gereken süre değerlendirilebileceği gibi otuz saniye içerisindeki oturup kalkma sayısı da kullanılabilir. 30 saniye içerisinde oturup- kalkma sayısının 12'den az olması düşük kas gücü ile ilişkilendirilmektedir (7).

2.2.5.1.2 Kas Kitlesinin Değerlendirilmesi

Kas kitlesi farklı yöntemlerle tahmin edilebilir ve sonuçlar boy veya beden kitle indeksine (BKI) göre sınıflandırılmaktadır (111). Kas kitlesi hesaplamak için sıklıkla tercih edilen ölçümler toplam vücut iskelet kası kitlesi (SMM), apendiküler iskelet kası kitlesi (ASM) ve belirli kas gruplarının kas kesit alanları olarak belirtilebilir. Noninvaziv ölçüm yöntemlerinden MRI ve BT altın standart kabul edilmektedir ancak yüksek ekipman maliyetleri, taşınabilirliğinin olmaması ve nitelikli personel gereksinimi bu araçların kullanımını kısıtlamaktadır (112).

Dual enerji X-ışını absorpsiyometresi (DXA) ile ASM ölçümü klinik araştırmalarda kabul edilen bir yöntemdir. ASM dört ekstremitede kemik ve yağ içermeyen yağsız kas kitlesini göstermektedir, boy veya beden kitle indeksine oranlanarak yapılan değerlendirmeler belirli eşik değerleri referans alınarak kas kitlesinde fizyolojik ve patolojik kaybın ayrımını yapmayı sağlar (113). Ancak DXA ile kas kitlesi ölçümü için özel ekipmanlara ihtiyaç duyulmakta, yüksek seviyede su ve lifli dokuya sahip kişilerde vücut kompozisyonu yanlış değerlendirilebilmektedir (7).

Biyoelektrik impedans analizi (BIA) bir iletkenin hacmi ile elektriksel direnci arasındaki ilişkiye dayanarak tahmini bir kas kitlesi ölçümü yapar. İskelet kasının elektrolit dağılımı ve hacminden dolayı sahip olduğu düşük direnç ve yüksek iletkenlik özelliği bu yöntemin kas kitlesi değerlendirmede kullanımına olanak sağlamıştır (114). BIA tahmini bir değerlendirme yaptığından MRI, BT veya DXA gibi bir yöntem referans alınarak ölçüm sonucunda kalibrasyon yapılmaktadır.

Aynı zamanda kas kitlesi vücut boyutuyla korelasyon gösterdiğinden BIA ile saptanan SMM veya ASM vücut boyutuna göre; boy, ağırlık veya BKİ kullanılarak sınıflandırılmaktadır (7).

Bu yöntemlerin yanında baldır çevresi ölçümü, üst orta kol çevresi ve cilt kalınlığı gibi antropometrik yöntemler de kas kitlesi tespiti için kullanılmaktadır. Baldır çevresi ölçümünün ASM ile korelasyon gösterdiği ve geriatrik popülasyonda performans ve sağkalımı ön görmede faydalı olduğu gösterilmiştir (115).

2.2.5.1.3 Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi

Fiziksel performans sadece kasları değil aynı zamanda merkezi ve periferik sinir sistemini; nöromotor kompleksin birbiriyle ilişkisini değerlendiren çok boyutlu bir konsepttir (116). Yürüme hızı, kısa fiziksel performans bataryası (SPPB), zamanlı kalk ve yürü testi fiziksel performans değerlendirmek için kullanılan testlerdir. Yürüme hızı yaygın olarak 4 metrelik olağan yürüme hızını göstermekte olup EWSGOP2 şiddetli sarkopeni göstergesi olarak $\leq 0,8$ m/ s eşik değerini önermektedir (7). Kısa fiziksel performans bataryası (SPPB) daha çok alt ekstremité performansını değerlendirmeyi sağlayan 4 metrelik bir yürüyüş testi, sandalyeden kalkma testi ve denge testini içeren üç komponentten oluşmaktadır. (8). Zamanlı kalk ve yürü testi (TUG) ise sandalyeden kalkarak üç metrelik bir mesafenin yürünmesini, geri dönüp tekrar oturulmasını içeren bir testtir. Ancak kullanım kolaylığı ve sarkopeni değerlendirme açısından klinisyenler tarafından üçte iki oranında yürüme hızı tercih edilmektedir (116).

EWSGOP2 sarkopeni prevalansının evrensel olarak değerlendirmesi için eşik değerler geliştirmiştir ancak mevcut popülasyonun normal değerleri olması hâlinde bunlar üzerinden tanı konmasını önermektedir. (Tablo 9) Bahat ve ark. Türk popülasyonu için iskelet kası kitlesi, baldır çevresi ve el kavrama kuvvetini içeren eşik değerler yayınlamıştır. Bu çalışmaya göre Türk popülasyonunda el kavrama kuvveti için eşik değerler kadınlar ve erkeklerde sırasıyla 22 kg ve 32 kg, iskelet kası kitlesi için eşik değerler kadınlar ve erkeklerde sırasıyla $7,4 \text{ kg} / \text{m}^2$ ve $9,2 \text{ kg} / \text{m}^2$, baldır çevresi için eşik değer her iki cinsiyet için 33 cm olarak belirlenmiştir (117).

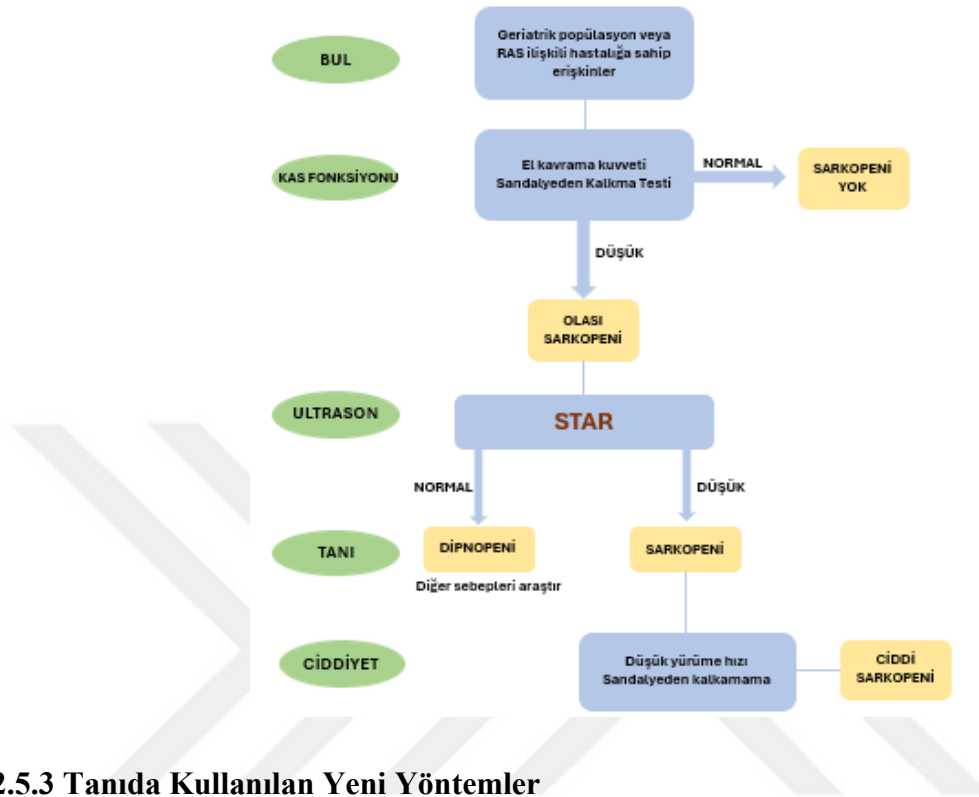
Tablo-9: EWSGOP2’ye göre sarkopeni için eşik değerler

Test	Erkek Cinsiyet	Kadın Cinsiyet
Düşük Kas Gücü için Eşik Değerler		
El kavrama kuvveti	<27 kg	<16 kg
Sandalyeden kalkma testi	<12/30 sn	<12/30 sn
Düşük Kas Kütlesi için Eşik Değerler		
ASM	<20 kg	<15 kg
ASM/boy ²	<7,0 kg/m ²	<5,5 kg /m ²
Düşük Performans için Eşik Değerler		
Yürüme hızı	≤0.8 m/s	≤0.8 m/s
SPPB	≤8 puan	≤8 puan
TUG	≥20 s	≥20 s

2.2.5.2 ISarcoPRM Kriterlerine Göre Sarkopeni Değerlendirmesi

Sarkopeni tanısı için EWSGOP2 dışında farklı grup görüşleri mevcut olup 2021 yılında ISPRM tarafından HGS, CST, yürüme hızı ve ön uyluk kaslarının US ölçümünü kriter olarak kabul eden ISarcoPRM algoritması geliştirilmiştir (10). (Tablo 10) Bu tanı algoritmasına göre HGS ve CST ile kas gücü düşük -olası sarkopeni- olarak değerlendirilen kişilerde ön uyluk US ile kas kitlesi ölçümü yapılmaktadır. Yaşlanma süresince kas kitlesindeki değişimlerin eşit olarak dağılmaması sarkopeni değerlendirmesinde total kas kitlesi ölçümünün yanlış veya geç teşhise sebep olacağını akla getirmektedir (118).Bu fikirden yola çıkarak ISarcoPRM büyük bir kas grubu olan ve yaşlanma sürecinde diğer kaslara göre daha erken atrofiye uğrayan ön uyluk kası ölçümünü kriter almıştır (10). Ön uyluk US sonuçlarının beden kitle indeksine ölçümü ile saptanan sonografik uyluk düzenleme oranı (STAR) indeksi oluşturularak cinsiyet ve yaşa göre eşik değerleri belirlenmiştir. STAR değerinin erkeklerde 1,4’ün, kadınlarda 1’in altında olması sarkopeniyle uyumlu olarak kabul edilmiştir. Kas gücü ve fonksiyon değerlendirme için yapılan diğer testlerde eşik değerler CST için ≥12/30 sn, HGS için erkek ve kadınlarda sırasıyla <32 kg ve <19 kg, yürüme hızı için her iki cinsiyette ≥0,8 m/s olarak belirlenmiştir (10).

Tablo-10: ISarcoPRM kriterlerine göre Sarkopeni Algoritması⁽¹⁰⁾



2.2.5.3 Tanıda Kullanılan Yeni Yöntemler

Kas kitlesini doğrudan ve güvenilir olarak belirleme ve sarkopeniyi erken dönemde teşhis ederek yol açacağı kısıtlamaları engelleme ihtiyacı değerlendirmede yeni yöntem arayışlarına yol açmıştır. Klinik pratikte en sık kullanılan noninvaziv görüntüleme yöntemleri MRI ve BT'dir. Belirli bir vertebral nokta olan L3 üzerindeki kas kitlesi ölçümü ile yapılan çalışmalarda hem BT hem MRI görüntülemeleri ile tüm vücut kas kitlesi arasında korelasyon gösterilmiştir (119, 120). Yine MRI ve CT ile uyluk orta noktası kas ölçümü (mid thigh imaging) ve CT görüntüleme ile psoas kası ölçümü güncel klinik araştırmalarda değerlendirilen ölçüm yöntemleridir.

2.2.5.4 Kas Kitlesi Değerlendirmede Ultrasonografinin Kullanımı

Total kas kitlesinde azalma homojen olarak gerçekleşmez. Diğer kaslara kıyasla ön uyluk kasları ve abdominal kaslar atrofiyi daha erken yansıtmaktadır. Bununla birlikte lokal değişikliklere sebep olan hastalıklar bölgesel kas atrofileriyle seyredebilmektedir. Bu durum total kas kitlesi yerine bölgesel ölçümlerin kas kitlesini daha doğru yansıttığı ve sarkopeniyi erken saptamakta daha faydalı olduğunu desteklemektedir (121).

Manyetik rezonans görüntüleme ve BT kas kitlesi değerlendirmede altın standart olarak kabul edilse de yüksek maliyetleri, radyasyon maruziyeti ve nitelikli eleman ihtiyacı nedeniyle takipte kullanımı sınırlıdır. EWSGOP2 tarafından önerilen DXA ekipman ihtiyacı ve vücut su oranından etkilenmesi, BIA vücut kompozisyonundan etkilenmesi ve tahmini bir ölçüm vermesi nedeniyle kas kitlesi ölçümünde yanlış sonuçlara yol açabilir (122).

Kullanım kolaylığı ve noninvaziv bir yöntem oluşu, ekojenisite özelliği ile hem kas kalitesi hem kas kitlesi ile ilgili bilgi vermesi üzerine US kas kitlesi ölçümünde giderek daha fazla kullanılmaktadır(7). Kas kalınlığı (MT) ve kas kesit alanı (CSA) yaygın olarak kullanılan US parametreleridir (123).Çalışmalarda US ile MT ölçümünün MRI veya BT ile yapılan ölçümle yüksek korelasyon gösterdiği, DXA ve BIA ile ise düşük veya orta düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (122). Ultrasonografik kas kitlesi değerlendirme için şimdiye kadar dokuz farklı bölge taranmış olup bir derleme çalışmasında quadriceps femoris kas kalınlığı (MT) duyarlılığının %53-74, özgülüğünün %56-95 arasında değiştiği gösterilmiştir (124).

Türkiye’den 136 hastanın dahil edildiği bir çalışmada gastroknemius kas kalınlığının BIA ölçümüne göre erken evre sarkopeniyi değerlendirmede daha başarılı olduğu belirlenmiştir (125). Görüntüleme yöntemi olarak US kullanılan geriatrik popülasyondan 44 hastanın dahil edildiği bir çalışmada sarkopeni oranı %67 olarak gösterilmiş ancak BIA SMMI ile hesaplandığında bu oran %5-13 arasında değişmektedir (121).

Ultrasonografik görüntüleme umut verici bir yöntem olarak ortaya çıkmakta ve farklı sarkopeni algoritmalarında kullanılmaktadır. Ancak ortak bir algoritmanın bulunmayışı ve eşik değerlerin belirlenmemiş olması bu konuda daha fazla çalışma ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır.

2.2.6 Sarkopeni Tedavisi

Erken tanı ve müdahale sarkopeniye bağlı düşük yaşam kalitesi ve mortalitenin engellenmesinde en önemli faktör olup sarkopeninin patofizyolojisini anlamak, koruyucu uygulamalar ve yeni müdahalelerin geliştirilmesi için elzemdir.

2.2.6.1 Nonfarmakolojik Yaklaşımlar

Fiziksel aktivite hem sarkopeniden koruyucu olarak hem de tedavi seçeneği olarak ön plana çıkmaktadır. Geriatrik popülasyonda egzersiz ve sarkopeni ilişkisini saptamak için yapılan iki

sistematik derlemede düzenli egzersizin kas kitlesi ve gücünde önemli iyileşme sağladığı gösterilmiştir (126, 127). Cruz-Jentoft ve ark. fiziksel aktivitenin sarkopeni üzerinde etkili olabilmesi için özellikle direnç egzersizleri ve kombine egzersizlerin tercih edilerek en az üç ay süreyle düzenli olarak yapılmasını önermektedir (94).

Beslenmenin fiziksel aktivite olmaksızın kas gücü ve kas kitlesine katkısı belirsizdir. Ancak yaşlanma ile gıda alımındaki düşüşün sarkopeni patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmekte; çalışmalarda yeterli protein alımı, D vitamini kullanımı ve uzun zincirli yağ asitlerinin diyetle eklenmesinin faydalı olacağı yönünde kanıtlar sunulmaktadır (128). Geriatrik popülasyonda kas kitlesini korumak için alınması önerilen günlük protein miktarı 1,2 g/ kg olarak saptanmıştır (129).

2.2.6.2 Farmakolojik Yaklaşımlar

Sarkopeninin tedavisi için doğrudan etkisi kanıtlanmış bir medikal tedavi bulunmayıp etyolojide rol oynayan endokrinolojik ve metabolik yollardan yola çıkarak iyileşmeye katkı sağlayacağı düşünülen farmakolojik ajanlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bu ajanların başlıcaları D vitamini, kombine östrojen- progesteron preparatları, büyüme hormonu, IGF-1, testosteron analogları, pioglitazon ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleridir (ACEi) (128). Renin anjiyotensin (RAS) enzim yolağı ile sekonder sarkopeni arasındaki ilişkinin ortaya konması üzerine ACEi'nin sarkopeni tedavisinde kullanılabileceği akla gelmiştir. Çalışmalarda hipertansiyon varlığından bağımsız olarak ACEi'nin geriatrik popülasyonda sarkopeni üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (130). Sarkopenide farmakolojik tedavi arayışları devam etmekte olup selektif androjen reseptör modölatörleriyle yapılan çalışmalar bu ajanların olumlu etkisine dair net kanıtlar ortaya koymamıştır. Miyostatinin miyosit farklılaşması, kas hipertrofisi ve protein sentezinde inhibe edici etkisinden yola çıkarak miyostatin inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda kas kitlesinde artış ve bazı ölçütlerle fiziksel performansı artırdığına dair bulgular mevcuttur. (131, 132). Ancak bu çalışmalar net bir sonuç göstermemekte olup daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma için 08.12.2023 tarihinde Marmara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Etik Kurul Onam No: 09.2023.1633) Çalışmaya ACR 1990 kriterlerine göre TAK tanısı almış Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Romatoloji bilim dalı Vaskülit Kliniğinde takipli 18 yaşından büyük 103 TAK hastası ile yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip 75 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir (45). 18 yaşından küçük, gebe, ekstremitte fonksiyonlarını etkileyecek mekanik veya serebrovasküler olay geçirme öyküsü, aktif enfeksiyon öyküsü, malignite tanısı, kronik inflamasyonla giden hastalıkları, kalp pili ya da protezi bulunan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar dâhil edilmemiştir.

Hastaların demografik verileri, semptom başlangıç ve tanı yaşı, takip süresi, klinik aktivasyon durumu kaydedilmiştir. Hastalık aktivasyonu değerlendirmek üzere ITAS-2010, Kerr Kriterleri ve PGA skorlamaları kullanılmıştır. Hastaların aldıkları güncel tedaviler ve önceden kullanılan tedaviler kaydedilmiş, kullandıkları kümülatif steroid dozları metilprednizolon cinsinden hesaplanmıştır. Hastaların girişimsel işlem veya cerrahi öyküleri olup olmadığı ve varsa hangi ekstremitte veya organ ilişkili olduğu vizitler esnasında not edilmiştir. Takayasu arteriti tiplendirmesinde anjiyografik klasifikasyon kriterleri kullanılmış olup hastaların tanı anındaki ve güncel görüntülemelerdeki vasküler tutulumlarına göre sınıflandırılmıştır (50). Laboratuvar bulgularından rutin muayeneleri için son üç ayda yaptırmış oldukları hemogram, ESR, CRP, kreatinin, albümin, D vitamini, TSH, kalsiyum ve fosfat değerleri kaydedilmiştir.

3.2 Verilerin Toplanması

Hastalara detaylı klinik, cerrahi ve tedavi sorgulaması yapıldıktan sonra kas gücü, kas kitlesi ve fiziksel performans değerlendirmek üzere testleri yapılmıştır. Hastaların boy ve kiloları standart stadiometre ile ölçülmüştür. BKİ, kilo/boyun karesi (kg/m^2) olarak hesaplanmıştır.

Sarkopeni risk değerlendirmesi için 5 soruluk SARC-F anketi yapılmıştır. (Tablo 11)

Tablo-11: SARC-F anketi

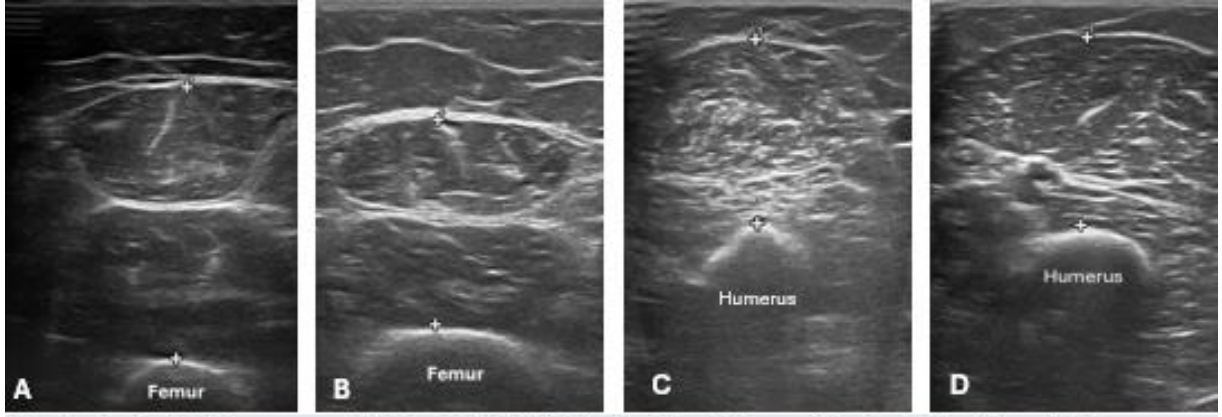
SARC-F (Sarkopeni Tarama Anketi)			
1.	Kuvvet	~5kg. kaldırma ve taşıma	0-hiç, 1-biraz zorlanır, 2- çok zorlanır veya yapamaz
2.	Yürüme	odada yürüme	0-hiç, 1-biraz zorlanır, 2- çok zorlanır, yardımla yapar veya yapamaz
3.	Sandalye	sandalye, yataktan transfer	0-hiç, 1-biraz zorlanır, 2- çok zorlanır veya yardımsız yapamaz
4.	Merdiven	10 basamak çıkma	0-hiç, 1-biraz zorlanır, 2- çok zorlanır, yardımla yapar veya yapamaz
5.	Düşme	1 yıl içinde kaç kez düştü	0-hiç, 1-1-3 kez düştü, 2- 4 veya daha fazla düştü
** 4 ve üstü değerler zayıf fiziksel performansı gösterir			

Kas kuvveti değerlendirilmesi için HGS ve CST uygulanmıştır. Aynı zamanda üst ekstremite fonksiyonlarını da değerlendiren HGS testi için Jamar hidrolik dinamometre kullanılarak ölkemize ait normatif değerler baz alınmıştır (erkekler için 32 kg, kadınlar için 22 kg)(133). Ölçümler oturur pozisyonda, dirsek 90 derece fleksiyonda ve el bileği nötral pozisyonda iken yapılmıştır. Hastalardan maksimum kuvvet uygulamaları istenmiş ve ölçümler sağ ve sol el için üçer kere tekrarlanmıştır. En yüksek değer el kavrama kuvveti olarak kabul edilmiştir. Özellikle quadriceps grubu kas kuvvetini değerlendirmek için kullanılan CST kollar kullanılmadan, 30 saniye içerisinde bir sandalyede oturur pozisyondan oturup kalkma sayısı not edilerek yapılmıştır. EWSGOP2'ye göre eşik değer olan 12/30 sn baz alınarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Kas kitlesi değerlendirmesi için BIA ile SMMI, baldır çevresi ölçümü, ön uyluk US ve ön üst kol US yapılmıştır. Biyoelektrik impedans analiz ölçümleri Tanita BC 532 kullanılarak, sabah 6 saatlik açlık sonrası yapılmıştır. BIA ile ölçülen yağsız vücut kütlesi (FFM) değeri 0.566 sabiti ile çarpılarak kas kütlesi (SMM) elde edilmiştir. Kas kütlesi indeksi (SMMI) ise kas kütlesi (kg)/boyun karesi (m²) olarak hesaplanmış ve Türkiye eşik değerleri kullanılmıştır (erkekler için 9.2 kg/m² ve kadınlar için 7.4 kg/m²)(133). Baldır evresi ölçümü (cm) kişi ayakta dururken baldırın en kalın yerinden yapılmıştır.

Çalışmamızda TAK'ta görölen iskemi ve inflamasyonun kas kitlesinde bölgesel atrofiye yol açabileceği düşüncesiyle ultrasonografi değerlendirme yöntemi olarak seçilmiştir. Aynı zamanda total kas kitlesini değerlendiren BIA sonuçları ile bölgesel değerlendirme yapan ultrasonografi sonuçlarının karşılaştırılması planlanmıştır. Çalışmanın amaçlarından biri arteriyel tutulumun,

tutulduğu ekstremiteye olan etkisinin değerlendirilmesi olduğundan US ölçümlerinde ön uyluk kas grubu yanında TAK'ta en sık tutulan bölge olan üst kol kas grubu ölçüm yeri olarak seçilmiştir.

Ultrasonografik ölçümler Esaote Elite MylabSigma portable US cihazı ve 6-18 mgHz lineer prob kullanılarak bu konuda eğitim almış bir uzman tarafından yapılmıştır. Ön uyluk US için hasta yatar pozisyondayken spina iliaca anterior superior (SIAS) ve patella arası mesafenin ortası ölçüm noktası olarak baz alınmıştır. Minimal kompresyonla görülen quadriceps kası, rectus femoris dış fasyası ile femur periostumuna kadar olan kas kalınlığı (MT) kaydedilmiştir. Ön kol US içinse oturarak kollar doğal pozisyonunda iken akromion ve kübital fossa arasındaki mesafenin distal 1/3'ü ölçüm noktası kabul edilerek biceps kasının dış fasyası ile humerus periostumu arasında kalan MT alınmıştır. (Resim 1)



Resim-1 : Axial Ultrasonografik Kas Kalınlığı Ölçümleri, A-C:Kontrol Grubu B-D: Hasta Grubu

Fiziksel performansı değerlendirmek üzere yürüme hızı testi tercih edilmiş olup hastalardan 4 metrelik bir mesafeyi olağan hızlarıyla yürümeleri istenmiş, 0,8 m/sn hızın altında kalanlar düşük fiziksel performansla ilişkili olarak kabul edilmiştir.

Çalışmanın amaçlarından biri de TAK hastalarında sarkopeni prevalansı değerlendirmesi olduğundan EWGOP2 ve ISarcoPRM algoritmalarına göre iki farklı analiz yapılmıştır. EWGOP2'ye göre düşük kas kuvveti saptanarak olası sarkopeni kabul edilen hastalar kas kitlesi düşüklüğü birlikteliği gösterilmesi hâlinde doğrulanmış sarkopeni olarak kabul edilmiştir. Düşük kas kuvveti, düşük kas kitlesi ve düşük fiziksel performans saptanan hastalar ise şiddetli sarkopeni olarak kabul edilmiştir. (Tablo 12)

Tablo-12: 2018 Sarkopeni operasyonel tanımı⁽⁷⁾

Muhtemel Sarkopeni: Kriter 1
Doğrulanmış Sarkopeni: Kriter 1 ve 2
Ciddi Sarkopeni: Kriterlerin tamamının sağlanması
Düşük Kas Kuvveti
Düşük Kas Miktarı ya da Kalitesi
Düşük Fiziksel Performans

ISarcoPRM algoritmasına göre tanımlama yapılırken düşük kas kuvveti ve fonksiyonu değerlendirmek üzere HGS ve CST yapılmıştır. ISarcoPRM'in HGS için kabul ettiği eşik değerler kadınlar ve erkeklerde sırasıyla <19 kg ve <32 kg'dır. CST için kabul edilen eşik değer EWSGOP2 ile aynı olarak <12/30 sn'dir (10). Düşük kas kuvveti saptanan kişilerde kas kitlesini değerlendirmek üzere ön uyluk kas US yapılmıştır. US sonuçları STAR indeksi eşik değerleri baz alınarak yorumlanmıştır. STAR indeksinin tercih edilme sebebi eşik değeri oluşturulan popülasyon ile katılımcılarımızın özelliklerinin benzer olmasıdır. STAR değerinin erkeklerde 1,4'ün, kadınlarda 1'in altında olması düşük kas kitlesi ile uyumlu olarak kabul edilmiştir (118). Düşük kas kitlesi ile düşük kas kuvveti birlikteliği ile sarkopeni tanısı doğrulanmıştır. Sarkopeni ciddiyetini belirlerken fiziksel performansı ölçen iki parametre kullanılmıştır. Yürüme hızının ≤ 0.8 m/s olması ve/veya desteksiz sandalyeden kalkamama durumu şiddetli sarkopeni ile ilişkilendirilmiştir.

3.3. İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 28.0 ve R.4.3.3 programları kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare analizi kullanılmıştır. Beklenen en küçük frekans >20 ise Pearson Ki kare ve beklenen frekans <5 ise Fischer-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde ile, kategorik olmayan sayısal değişkenler normal dağılıma sahip olmadığı için medyan(ortanca) değer ve IQR(çeyrek açıklığı) ile ifade edilmiştir. Sayısal değişkenlerde iki grup arasında anlamlı ilişki olup olmadığını test etmek için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde korelasyon katsayısı 0-0,4 zayıf, 0,4-0,7 orta ve 0,7-1 aralığı yüksek düzeyde korelasyon kabul edilmiştir. Yaş, cinsiyet, hastalık aktivasyonu ve hasar skoru, radyolojik tutulum gibi değişkenlerin sarkopeni ile ilişkisinin belirlenmesinde regresyon analizi kullanılmıştır. Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki bağlantıyı tespit etmek amacı ile çoklu regresyon analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Kullanılan kriter setleri arasındaki uyumu değerlendirmek üzere kappa analizi yapılmıştır. Kappa değerinin $>0,75$ olması mükemmel uyumla, 0,4-0,75 olması ortalama uyumla ve $<0,4$ olması zayıf uyumla ilişkili kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1 Demografik ve Klinik Özellikler

Takayasu arteriti tanısı ile izlenen 104 hasta çalışmaya dâhil edildi. Yakın zamanlı cerrahi işlem öyküsü olduğundan bir hasta çalışma dışı bırakıldı. Dâhil olma kriterlerini sağlayan 75 kişi ise sağlıklı kontrol grubu (SK) olarak çalışmaya alındı. TAK hastalarının %88,3'ü kadın, %11,7'si erkek olup ortalama yaş 43 olarak gözlendi. Sağlıklı kontrol grubunun ise %84'ü kadın, %16'sı erkek olup yaş ortalaması 43 ve yaş dağılımı hasta grubuyla benzerdi. Demografik analizlerde hasta grubunun %43,7'sinin aktif olarak çalışmadığı görülmekte ve bu oran sağlıklı kontrol grubunda %17,3 olup anlamlı farklılık mevcuttu. ($p<0.001$) Grupların BKİ değerleri kıyaslandığında ise anlamlı farklılık görülmedi. (Tablo 13)

Tablo-13: TAK hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri

Parametre		TAK (n=103)	SK (n=75)	P değeri
Cinsiyet (n, %)	Kadın	91 (88,3)	63 (84,0)	0,401
	Erkek	12 (11,7)	12 (16,0)	
Yaş (yıl,medyan(IQR))		43 (18 – 67)	43 (26 – 65)	0,119
Menopoz yaşı (yıl, n=37)		48 (30 – 54)	45 (40 – 52)	0,192
Eğitim durumu (n, %)	Okur-yazar değil	4 (3,9)	1 (1,3)	0,369
	İlkokul	27 (26,2)	21 (28,0)	
	Ortaokul	12 (11,7)	5 (6,7)	
	Lise	27 (26,2)	13 (17,3)	
	Lisans	33 (32,0)	35 (46,7)	
Çalışma durumu (n, %)	Aktif	41 (39,8)	62 (82,7)	<0,001
	Çalışmıyor	45 (43,7)	13 (17,3)	
	Emekli	14 (13,6)	0 (0,0)	
	Öğrenci	3 (2,9)	0 (0,0)	
Sigara (n, %)	Aktif	29 (28,2)	25 (33,3)	0,682
	Bırakmış	11(10,7)	9 (12,0)	
	Hiç kullanmamış	63 (61,2)	41 (54,7)	
Dominant El (n,%)	Sağ	91 (88,3)	67 (89,3)	0,837
	Sol	12 (11,7)	8 (10,7)	
Beden Kitle İndeksi (kg/m2) (median, min-max)		26,4 (15,4 – 38,4)	25,3 (17,5 – 40,0)	0,689

Hasta grubunda en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olup sağlıklı kontrol grubunda ise bu dağılım hipertansiyon ve astım şeklinde izlenmekte idi. (Tablo 14)

Tablo-14: Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda eşlik eden komorbiditeler

Hasta Grubu:

<i>Komorbidite</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Hipertansiyon	44	%42,7
Koroner Arter Hastalığı	13	%12,6
Diyabetes Mellitus	9	%8,7
Hiperlipidemi	9	%8,7
Hipotiroidi	9	%8,7
Pulmoner Tromboemboli	7	%6,8
Diğer	63	%61

Sağlıklı Kontrol Grubu:

<i>Komorbidite</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Hipertansiyon	5	%6,7
Astım	5	%6,7
Hipotiroidi	4	%5,3
Hiperlipidemi	2	%2,7
Diğer	20	%27

4.2. Takayasu Arteritli Hastalarda Klinik Özellikler

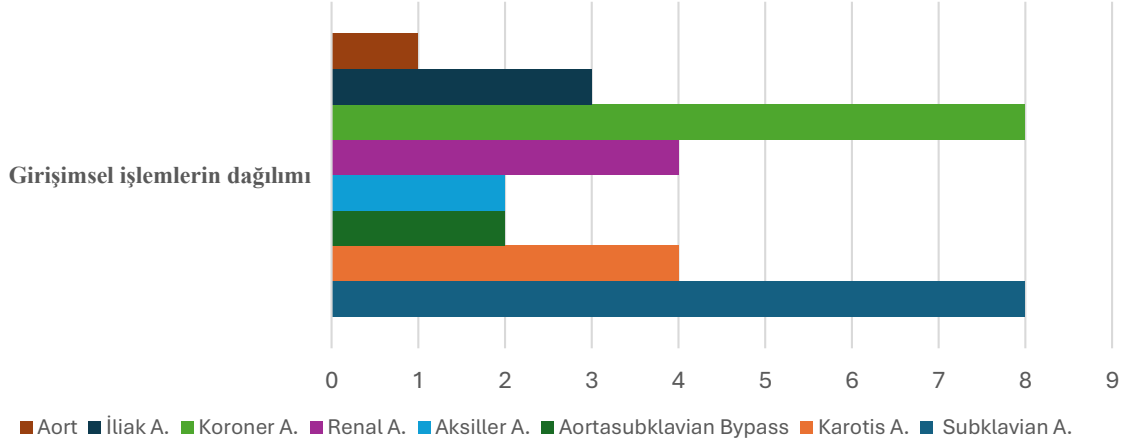
Hastaların semptom başlangıç süresi $9,8 \pm 6,6$ yıl, tanıdan sonra geçen süre $8,5 \pm 6,5$ yıl, takip süresi $7,3 \pm 5,7$ yıl ve remisyonda olan hastaların kas ölçümleri yapılabildiği kadar geçen remisyon süresi $3,4 \pm 3,7$ yıl olarak saptandı. Hastalık aktivasyonu açısından Kerr, PGA ve ITAS-2010 kriterleri kullanılmış olup 19 kişi üç kriter setine göre de aktif idi. Hastaların 9'u (%8,7) tedavisiz izlenmekte, 54'ü (%52,4) yalnızca konvansiyonel IS'le takip edilmekte ve 40'ı (%38,9) biyolojik tedavi almakta idi. (Tablo-15)

Tablo-15 Takayasu arteritli hastaların klinik özellikleri

<i>Hasar/Aktivasyon Değerlendirmesi</i>		
PGA (Aktif/İnaktif)	19/84 (n)	18,4/81,6 (%)
ITAS-2010 skoru (ort.+ SD)	1,24 ± 1,48	
ITAS-2010 (Aktif/İnaktif)	22/81 (n)	21,4/78,6 (%)
Kerr (Aktif/İnaktif)	20/83 (n)	19,4/80,6 (%)
CRP (mg/L) (median, min-max)	3,2 (0,1 – 138,0)	
Sedimentasyon (mm/st) (median, min-max)	19,0 (2,0 – 120,0)	
Tedaviler	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Medikal Tedavi</i>		
Konvansiyonel	54	52,4
Biyolojik Tedavi	11	10,7
Konvansiyonel + Biyolojik	29	28,2
Tedavisiz İzlem	9	8,7
<i>Steroid Kullanımı</i>	Median	Min-max
Kümülatif Steroid Dozu (mg, median, min-max)	6120	0- 48960
<i>Cerrahi Tedavi</i>		
Girişim öyküsü yok	71	69
Üst Ekstremitte Cerrahisi	16	15,5
Diğer*	16	15,5
*Koroner Arter PCI, Renal Arter Stent, CABG+ Bentall Operasyonu, Aorta İliak Bypass		

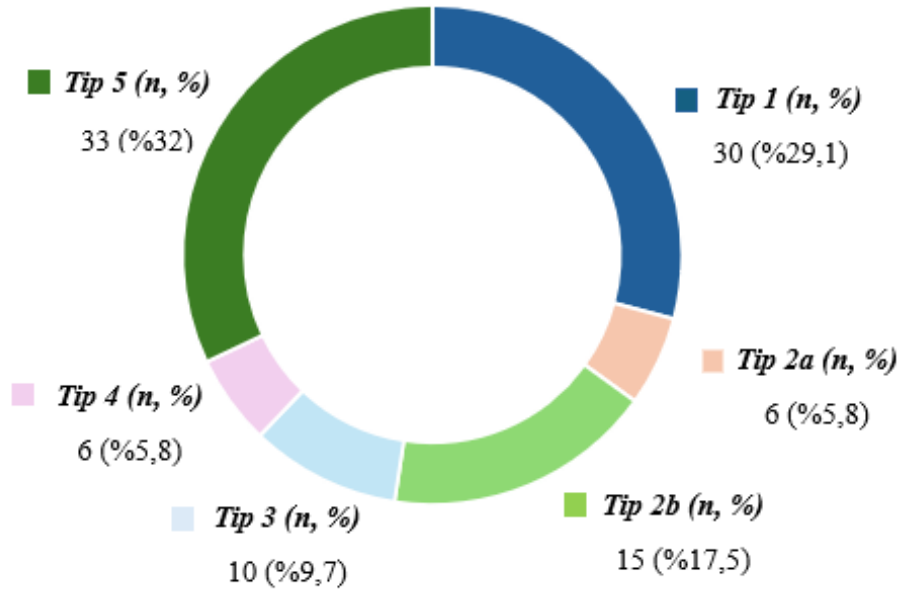
Hastalar içinde 32 katılımcının girişimsel işlem öyküsü olup işlemlerin arteriyel dağılımları Şekil-1’de gösterilmiştir.

Şekil-1: Girişimsel işlemlerin arteriyel dağılımı



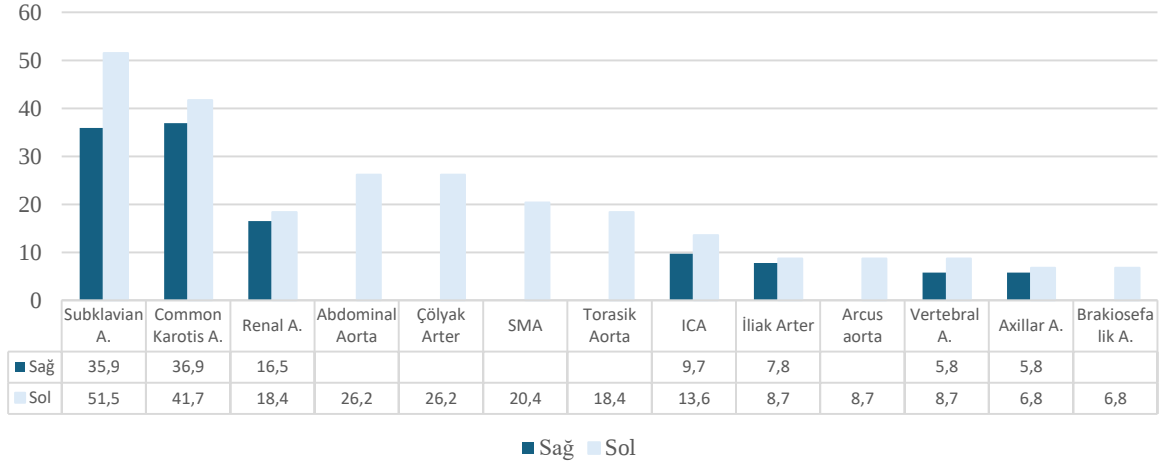
Arteriyel tutulumlar anjiyografik sınıflama kriterlerine göre değerlendirildiğinde en sık görülen TAK arteriti tipi Tip 5 (n=33), ikinci sırada görülen TAK arteriti tipi ise Tip 1’di. (n=30) (Şekil-2)

Şekil-2 Takayasu arteriti anjiyografik sınıflama



En sık tutulan arter sol subklavian arter (n=53) olarak saptandı. Common karotis arter ve renal arterler sık tutulan arterler arasında olup en az tutulan arterler axiller arterler olarak görüldü. (Şekil-3)

Şekil-3: Takayasu arteritli hastalarda arteriyel tutulum oranları



4.3.Takayasu Arteriti ve Sarkopeni İlişkisinin Değerlendirilmesi

Hastalar sarkopeni açısından değerlendirilirken öncelikle sarkopeni tarama amaçlı SARC-F ve kırılmalık değerlendirme açısından FRAIL anketleri yapılmıştır. SARC-F testi hasta grubunda 23 kişide (%22,3) pozitif saptanırken (≥ 4 puan) kontrol grubunda sarkopeni riski olan yoktu. ($p<0.001$) (Tablo 16)

Tablo-16: Hasta ve SK gruplarının SARC-F ve FRAIL testlerinin karşılaştırılması

		TAK	SK	P değeri
SARC-F				
(Mean $\pm$ SD)		1.90 $\pm$ 1.97	0.43 $\pm$ 0.76	<0.001
SARC-F	Olası Sarkopeni	23 (%22.33)	0 (%0)	<0.001
	Sarkopeni yok	80 (%77.67)	75 (%100)	
		TAK	SK	P değeri
FRAIL				
(Mean $\pm$ SD)		1.90 $\pm$ 1.39	0.92 $\pm$ 0.93	<0.001
	Frail	19 (%18.45)	5 (6.67%)	
FRAIL	Pre-frail	50 (%48.54)	42 (%56.00)	<0.001
	Kırılmalık Değil	34 (33.01%)	28 (37.33%)	

Yapılan ölçümler Bahat ve ark.'nın EWSGOP2 algoritması için Türk popülasyonunda belirlediği eşik değerlere göre değerlendirilmiştir (133). Aynı zamanda ultrasonografik ölçüm ile STAR indeksi ile ISarcoPRM'in önerdiği yönergeye göre analiz yapılmıştır (10, 118).

Kas kuvveti değerlendirilmek üzere el kavrama kuvveti ve sandalyeden kalkma testi yapıldı. Türk eşik değerleri baz alındığında hasta grubunda 50 kişide (%48,54), kontrol grubunda 13 kişide (%17,33) düşük kas kuvveti mevcuttu. Sandalyeden kalkma testi değerlendirildiğinde hasta grubunda 76 (%73,79), SK grubunda 25 (%33,33) kişide düşük kas kuvveti saptandı. (**p<0.001**) Hastalara aynı zamanda üst ekstremitte fonksiyonelliği değerlendirilmek üzere Quikdash anketi yapılmış olup hasta grupta Quikdash skoruna göre fonksiyonellik anlamlı derece azalmıştı. (Tablo 17) Kas kuvveti parametreleri hasta grupta anlamlı olarak düşük saptandı. (**p<0,001**)

Tablo-17: Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda kas kuvvetinin değerlendirilmesi

Parametre		TAK	SK	P değeri
<i>El Kavrama Kuvveti</i>		N,%	N,%	
Türk eşik değeri	Var	60 (58.25%)	11 (14.67%)	<0.001
	Yok	43 (41.75%)	64 (85.33%)	
<i>Sandalyeden Kalkma Testi</i>				
<i>(median, min-max)</i>		10.60 ± 3.38	14.80 ± 4.31	<0.001
Düşük kas kuvveti var		76 (73.79%)	25 (33.33%)	<0.001
Düşük kas kuvveti yok		27 (26.21%)	50 (66.67%)	
<i>Quikdash Skoru</i>		TAK	SK	P değeri
<i>(median, min-max)</i>		18,2 (0,0 – 88,6)	0,0 (0,0 – 31,8)	<0,001

Kas kitlesi açısından BIA SMMI değerlendirildiğinde hasta grupta eşik değer altında kalan üç kişi (%2,91), kontrol grubunda ise bir kişi (%1,33) görüldü. Hasta grubunda baldır çevresine göre eşik değer altında kalan 33 (%33,01) katılımcı, SK grubunda ise 19 (%25,33) katılımcı mevcuttu. Hastaların fonksiyonelliğini değerlendirmek için 4 metre yürüme testi yapılarak $\leq 0,8$ m/sn olması anlamlı kabul edildi. Hasta grubunda eşik değer altında kalan 2 (%1.94) kişi mevcut olup sağlıklı kontrol grubundaki tüm hastalar eşik değer üstündeydi. (Tablo 18)

Tablo-18: Hasta ve kontrol grubunda kas kitlesi ve kas fonksiyonunun Türk eşik değerlerine göre karşılaştırılması

Parametre		Hasta	SK	P değeri
<i>Biyoelektrik İmpedans</i>		<i>Mean ± SD</i>	<i>Mean ± SD</i>	
SMMI (kg/m ²)		9.80 ± 1.27	9.53 ± 1.16	0.400
Türk eşik değeri (N, %)	Var	3 (%2.91)	1 (%1.33)	0,639
	Yok	100 (%97.09)	74 (%98.67)	
<i>Baldır Çevresi</i>				
(median, min-max)		35.15 ± 3.85	36.01 ± 3.58	0,104
Düşük kas kitlesi yok		69 (66.99%)	56 (74.67%)	0,347
Düşük kas kitlesi var		34 (33.01%)	19 (25.33%)	
<i>4 metre yürüme testi</i>				
≤ 0,8 m/sn(n,%)		2 (%1.94)	0	0,510
≥0,8 m/sn(n,%)		101 (%98.06)	75 (%100)	

4.3.1 EWSGOP2 Algoritması ile Türk Eşik Değerlerine göre Sarkopeni Değerlendirilmesi

Mevcut bulgularla Türk eşik değerlerine göre analiz yapıldığında hasta grubunda 84 (%8,55) katılımcıda olası sarkopeni, 3 katılımcıda (%2,91) sarkopeni saptanırken SK grubunda 34 katılımcı (%45.33) olası sarkopenik olarak belirlendi. SK grubunda sarkopeni saptanan 1 kişi (%1,33) mevcuttu. (Tablo 19)

Tablo-19: EWSGOP algoritması kullanılarak Türk eşik değerlerine göre sarkopeni prevalansı

EWSGOP2 (Boy)	TAK	SK	Toplam	P değeri
Sarkopeni yok	16 (%15.53)	40 (%53.33)	56	<0.001
Olası sarkopeni	84 (%81.55)	34 (%45.33)	118	
Sarkopeni var	3 (%2.91)	1 (%1.33)	4	

EWSGOP2 (BKI)	TAK	SK	Toplam	P değeri
Sarkopeni yok	15 (%14.56)	40 (%53.33)	55	<0.001
Olası sarkopeni	86 (%83.50)	35 (%46.67)	121	
Sarkopeni var	2 (%1.94)	0	2	

4.3.2 ISarcoPRM Algoritmasına göre Sarkopeni Değerlendirilmesi

Katılımcılar STAR indeksi kullanılarak ISarcoPRM algoritması üzerinden değerlendirilirken EWSGOP2'den farklı olarak handgrip eşik değerleri erkek ve kadınlar için sırasıyla <32 kg ve <19 kg olarak kabul edildi. Bununla birlikte kas kitlesi değerlendirilirken ultrasonografi ile MT ve STAR indeksleri hesaplandı. Kas kitlesi değerlendirmesinde SMMI ve BIA ile gruplar arasında farklılık gözlenmezken ultrasonografik ölçümler değerlendirildiğinde quadriceps MT ve STAR indeksi ile kas kitlesi hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptandı. (**p<0.001**) Ancak biceps MT ve biceps STAR sonuçlarında farklılık görülmedi. (Tablo 20)

Tablo-20: Total kas kitlesinin USG yöntemi ile değerlendirilmesi

<i>Ultrasonografi</i> (mm)	<i>TAK</i> (median, min-max)	<i>SK</i> (median, min-max)	<i>P değeri</i>
Sağ Quadriceps MT	31,3 (17,1 – 53,5)	35,0 (23,7 – 51,7)	<0,001
Sağ Quadriceps STAR	1,194 (0,700 – 2,305)	1,396 (0,695 – 2,212)	<0,001
Sol Quadriceps MT	31,6 (15,0 – 47,8)	34,8 (24,1 – 56,4)	<0,001
Sol Quadriceps STAR	1,170 (0,632 – 2,163)	1,369 (0,653 – 2,313)	<0,001

<i>Ultrasonografi</i> (mm)	<i>TAK</i> (median, min-max)	<i>SK</i> (median, min-max)	<i>P değeri</i>
Sağ Biceps MT	25,9 (16,3 – 44,2)	25,6 (20,9 – 43,0)	0,598
Sağ Biceps STAR	0,997 (0,560 – 1,591)	1,01 (0,656 – 1,928)	0,359
Sol Biceps MT	26,3 (14,2 – 44,2)	26,7 (20,5 – 41,9)	0,226
Sol Biceps STAR	0,979 (0,537 – 1,583)	1,042 (0,641 – 2,014)	0,175

ISarcoPRM algoritmasına uygun olarak sağ quadriceps kas kitlesi ölçüt alındığında hasta grubundan 30 (%29,13) katılımcıda, SK grubundan 9 (%12) katılımcıda sarkopeni saptanmış olup TAK hastalarında sarkopeni prevalansı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. (**p<0.001**) Sarkopeni prevalansı sol quadriceps, sağ ve sol biceps olmak üzere tüm ekstremiteler ölçüt alındığında hasta grubunda anlamlı olarak yüksek görüldü. (**p<0,001**) (Tablo 21)

Tablo-21: STAR indeksine göre sarkopeni değerlendirilmesi

<i>Sağ Quadriceps STAR</i>	<i>TAK</i>	<i>SK</i>	<i>Toplam</i>	<i>P değeri</i>
Sarkopeni yok	19 (%18.45)	49 (%65.33)	68	
Olası sarkopeni	54 (%52.43)	17 (%22.67)	71	<0.001
Sarkopeni var	30 (%29.13)	9 (%12)	39	

<i>Sol Quadriceps STAR</i>	<i>TAK</i>	<i>SK</i>	<i>Toplam</i>	<i>P değeri</i>
Sarkopeni yok	18 (%17.48)	46 (%61.33)	64	
Olası sarkopeni	56 (%54.37)	21 (%28)	77	<0.001
Sarkopeni var	29 (%28.16)	8 (%10.67)	37	

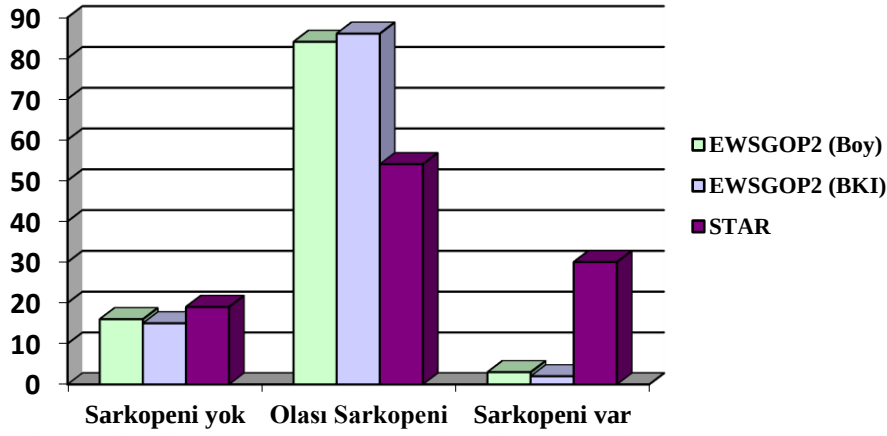
<i>Sağ Biceps STAR</i>	<i>TAK</i>	<i>SK</i>	<i>Toplam</i>	<i>P değeri</i>
Sarkopeni yok	18 (%17.48)	46 (%61.33)	64	
Olası sarkopeni	36 (%34.95)	9 (%12.00)	45	<0.001
Sarkopeni var	49 (%47.57)	20 (%26.67)	69	

<i>Sol Biceps STAR</i>	<i>TAK</i>	<i>SK</i>	<i>Toplam</i>	<i>P değeri</i>
Sarkopeni yok	18 (17.48%)	46 (61.33%)	64	
Olası sarkopeni	33 (32.04%)	10 (13.33%)	43	<0.001
Sarkopeni var	52 (50.49%)	19 (25.33%)	71	

4.3.3 Sarkopeni Algoritmalarının Birbiriyle Karşılaştırılması

EWSGOP2 kriterlerine göre Türk eşik değerleri ile hasta grupta sarkopeni prevalansı %2,91 saptanırken bu oran ISarcoPRM algoritması için %29,13 olarak belirlendi. Sağlıklı grupta iki algoritma için sarkopeni prevalansı sırasıyla %1,33 ve %12 saptandı. (Şekil-4)

Şekil-4: Kriter setlerine göre TAK hastalarında sarkopeni prevalansının değerlendirilmesi



Kullanılan sarkopeni algoritmaları arasındaki uyum kappa analizi kullanılarak değerlendirildi. Tüm katılımcıların dahil edildiği EWSGOP2 (Boy) ile quadriceps STAR setleri arasında yapılan kappa analizinde $p=0,000$ $k=0,547$ olarak belirlendi. Bu analizle EWSGOP2 ve ISarcoPRM yöntemlerinin uyumu orta olarak belirlenip sarkopeni prevalansı ultrasonografik yöntemle anlamlı olarak yüksekti. ($p<0,001$) (Tablo 22)

Tablo-22: Kriter setleri arasındaki uyumluluk analizleri

EWSGOP2 (boy) (n)	ISarcoPRM (Sağ Quadriceps STAR)			k	p
	Yok	Olası	Var		
Yok	55	1	0	0,547	,000
Olası	8	74	36		
Var	1	2	1		

4.4. Kas Kitlesi ve Kas Kuvvetinin Klinik Özelliklerle İlişkisi

Kas kitlesi ve kas kuvveti ölçümleri hastaların hastalık süresi, hastalık aktivasyon durumları, tutulum tipi ve tutulum yeri, kullanılan ilaçlar ile ilişkisini değerlendirmek açısından analiz edildi. Hastalık aktivasyonunun kas kuvveti ve kas kitlesi ile ilişkisini belirlemek amacıyla PGA, Kerr ve ITAS-2010'a göre ortak olarak aktif saptanan 19 hasta ile inaktif hastalar karşılaştırıldı. Hastaların sağ ve sol kol US MT sonuçları arasında anlamlı farklılık görüldü. (Sağ biceps MT için $p=0,014$,

sol biceps MT için $p=0,003$) (Tablo 23) Hastalık süresi ile kas kitlesi arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo-23: Aktif ve inaktif hastaların karşılaştırılması

<i>Median (min-max)</i>	<i>Aktif (n=19)</i>	<i>İnaktif (n=84)</i>	<i>P değeri</i>
Sağ Handgrip (kg)	19,9 (10,8 – 36,0)	24,5 (6,5 – 64,0)	0,053
Sol Handgrip (kg)	22,4 (7,4 – 33,6)	22,8 (6,7 – 48,8)	0,444
<i>Median (min-max)</i>	<i>Aktif (n=19)</i>	<i>İnaktif (n=84)</i>	<i>P değeri</i>
Sağ Biceps MT (mm)	23,9 (18,3 – 43,0)	26,8 (16,3 – 44,2)	0,014
Sağ Biceps STAR	1,286 (0,854 – 1,867)	1,189 (0,700 – 2,305)	0,424
Sol Biceps MT (mm)	22,9 (15,7 – 40,1)	26,7 (14,2 – 44,2)	0,003
Sol Biceps STAR	0,957 (0,557 – 1,474)	0,991 (0,537 – 1,583)	0,367
Sağ Quadriceps MT (mm)	31,0 (17,4 – 39,5)	31,5 (17,1 – 53,5)	0,772
Sağ Quadriceps STAR	1,286 (0,854 – 1,867)	1,189 (0,700 – 2,305)	0,262
Sol Quadriceps MT (mm)	29,2 (17,8 – 40,4)	31,7 (15,0 – 47,8)	0,592
Sol Quadriceps STAR	1,264 (0,737 – 1,765)	1,162 (0,632 – 2,163)	0,689
İskelet kası kütlesi (SMM) (kg)	24,28 (18,5 – 33,28)	24,28 (16,98 – 36,22)	0,630
İskelet kası indeksi (SMMI) (kg/m ²)	9,30 (6,95 – 12,5)	9,73 (6,90 – 12,63)	0,522

4.4.1 Kas Kitlesinin Arteriyel Tutulumla İlişkisi

TAK anjiyografik sınıflama alt gruplarında el kavrama kuvveti, BIA ve ultrasonografik ölçümler arasında anlamlı farklılık görülmedi. (Tüm parametreler için $p>0,005$) Tutulum yerleri torasik ve abdominal olarak sınıflandırılarak tutulum bölgesi ile kas kitlesi ilişkisini değerlendirmek amacıyla abdominal tutulumu olan ve olmayan hastaların ön uyluk US ölçümleri karşılaştırıldı. Abdominal tutulumu olan hastaların sağ quadriceps MT değerleri ile olmayan hastaların MT değerleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu. ($p=0.035$) Ancak STAR değerleri arasında anlamlı farklılık görülmedi. (Tablo 24)

Tablo-24: Abdominal tutulum ile ön uyluk US karşılaştırılması

	<i>Abdominal Tutulum</i>		<i>p</i>
	Var (n=59)	Yok (n=44)	
Sağ Quadriceps MT (mm)	30,4 (17,3 – 53,5)	33,3 (17,1 – 46,8)	0,035
Sağ Quadriceps STAR	1,189 (0,700 – 2,090)	1,200 (0,725 – 2,305)	0,395
Sol Quadriceps MT (mm)	29,4 (15,0 – 47,8)	33,4 (18,7 – 45,4)	0,008
Sol Quadriceps STAR	1,167 (0,632 – 1,867)	1,170 (0,731 – 2,163)	0,235

Toraksik tutulumu olan hastalarla olmayan hastalar kıyaslandığında yalnızca sağ kol biceps MT ölçümü arasında anlamlı fark olduğu görülmektedir. (**p=0,036**) (Tablo 25)

Tablo-25: Toraksik tutulum ile ön kol US karşılaştırılması

	<i>Toraksik Tutulum</i>		<i>p</i>
	Var (n=94)	Yok (n=9)	
Sağ Biceps MT (mm)	25,4 (16,3 – 43,0)	28,6 (20,2 – 44,2)	0,036
Sağ Biceps STAR	0,986 (0,560 – 1,591)	1,106 (0,957 – 1,573)	0,051
Sol Biceps MT (mm)	26,0 (14,2 – 40,1)	28,9 (20,5 – 44,2)	0,068
Sol Biceps STAR	0,966 (0,537 – 1,583)	1,046 (0,957 – 1,573)	0,051

4.4.2. Kas Kitlesinin Tedavi ile İlişkisi

Hastaların tedavileri ile kas kitlesi arasındaki ilişkiyi karşılaştırmak üzere hasta grubu biyolojik tedavi alan ve konvansiyonel tedavi alan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Biyolojik ajan kullanan 40 hasta varken yalnızca konvansiyonel tedavi ile takip edilen 54 hasta mevcuttu. Bu iki grup arasında ultrasonografik ölçümlerde anlamlı farklılık saptanmadı. Glukokortikoid kümülatif dozunun ile kas kitlesi arasında her iki yöntemle de korelasyon görülmedi. Konvansiyonel ve/veya biyolojik ajan olmak üzere immunsupresif tedavi alan hastalarla TAK nedenli girişimsel işlem öyküsü olan hastaların ultrasonografik ölçümleri değerlendirilmiş olup sağ biceps STAR değeri dışında anlamlı farklılık görülmedi. (**p=0.029**) (Tablo-26)

Tablo-26: Girişimsel işlem öyküsü olan ve yalnızca immünsüpresif tedavi alan hastaların karşılaştırılması

<i>MT = (mm)</i>	<i>İmmünsüpresif Tedavi (yalnızca, n=81)</i>	<i>Girişimsel İşlem (n=16)</i>	<i>P değeri</i>
<i>Sağ Quadriceps MT</i>	31,0 (17,3 – 53,5)	31,3 (17,1 – 43,1)	0,676
<i>Sağ Quadriceps STAR</i>	1,202 (0,700 – 2,305)	1,141 (0,725 – 1,638)	0,278
<i>Sol Quadriceps MT</i>	30,1 (15,0 – 47,8)	32,4 (18,7 – 42,6)	0,502
<i>Sol Quadriceps STAR</i>	1,176 (0,632 – 2,163)	1,092 (0,793 – 1,494)	0,387
<i>Sağ Biceps MT</i>	26,1 (16,3 – 44,2)	25,3 (16,6 – 33,2)	0,509
<i>Sağ Biceps STAR</i>	1,022 (0,594 – 1,591)	0,886 (0,560 – 1,323)	0,029
<i>Sol Biceps MT</i>	25,8 (14,2 – 44,2)	26,5 (18,2 – 35,7)	0,236
<i>Sol Biceps STAR</i>	0,979 (0,537 – 1,573)	0,993 (0,764 – 1,447)	0,382

Girişimsel işlem anamnezi olan hastaların işlem olan ve olmayan ekstremitelerinin US MT ve STAR değerleri karşılaştırıldığında ultrasonografik kas kalınlığı işlem olan tarafta azalmış olarak saptansa da istatistiksel olarak farklılık görülmedi.

4.5 Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Hemogram parametrelerinden hemogloblin değeri hasta grupta SK'ya göre anlamlı olarak düşüktü. (**p=0,006**). Akut faz reaktanlarından CRP ve ESR hasta grupta SK'ya göre anlamlı olarak yüksekti. (**ESR için p<0.001, CRP için p=0,003**) Biyokimyasal parametrelerden albumin değeri de hasta grupta anlamlı olarak düşük saptandı. (**p<0.001**) (Tablo 27)

Tablo-27: Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	TAK Median (min – max)	SK Median (min – max)	P Değeri
WBC (1000/μL)	6,9 (3,7 – 13,8)	6,9 (3,5 – 14,8)	0,349
Nötrofil (1000/μL)	4,0 (1,9 – 11,2)	3,9 (2,2 – 11,0)	0,247
Hemoglobin (gr/dL)	12,4 (9,1 – 16)	12,8 (8,9 – 16,6)	0,006
Platelet (1000/μL)	277 (92 – 744)	261 (111 – 459)	0,381
Sedimentasyon (mm/saat)	19,0 (2,0 – 120,0)	8,0 (2,0 – 42,0)	<0,001
CRP (mg/L)	3,2 (0,1 – 138,0)	1,7 (0,1 – 25,0)	0,003

	TAK <i>Median (min – max)</i>	SK <i>Median (min – max)</i>	P Değeri
BUN (mg/dL)	14,0 (6,0 – 38,0)	12,0 (6,0 – 20,0)	0,007
Kreatinin (mg/dL)	0,70 (0,49 – 1,71)	0,70 (0,50 – 1,13)	0,455
Alkalen fosfataz (IU/L)	66,5 (30,4 – 237,0)	56,6 (29,0 – 112,0)	0,029
Kalsiyum (mg/dL)	9,4 (8,5 – 10,8)	9,6 (8,7 – 10,8)	0,054
Fosfat (mg/dL)	3,4 (1,9 – 4,8)	3,5 (2,5 – 4,3)	0,489
B12 vitamini (pg/mL)	270 (100 – 879)	232 (84 – 1501)	0,036
D vitamini (ng/mL)	18,7 (5,0 – 56,9)	19,0 (4,5 – 55,0)	0,763
Albumin (gr/dL)	42,0 (29,0 – 50,0)	45,0 (36,0 – 54,0)	<0,001

US ölçümleri ile CRP ve ESR değerleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Hem CRP hem ESR için Quadriceps MT ölçümleri ve STAR indeksi arasında negatif ilişki saptandı. (Tablo 28)

Tablo-28: Ultrasonografik ölçümlerin ESR ve CRP değerleri ile karşılaştırılması

<i>(MT= mm)</i>	Sedimentasyon		CRP	
	Korelasyon Katsayısı	p	Korelasyon Katsayısı	p
Sağ Quadriceps MT	-,247	<,001	-,230	,002
Sağ Quadriceps STAR	-,325	<,001	-,369	<,001
Sol Quadriceps MT	-,267	<,001	-,231	,002
Sol Quadriceps STAR	-,331	<,001	-,366	<,001
Sağ Biceps MT	-,027	,719	,118	,117
Sağ Biceps STAR	-,170	,023	-,122	,106
Sol Biceps MT	-,037	,627	,153	,042
Sol Biceps STAR	-,159	,034	-,087	,250

5.TARTIŞMA

Takayasu arteritinde görülen vasküler inflamasyon damar lümeninde daralmaya sebep olarak çoğunlukla oklüzyon ve stenoz şeklinde kendini gösterir. Buna bağlı meydana gelen arteriyel iskemi ve inflamasyon sonucu TAK hastalarında ekstremitte kasları olumsuz etkilenebilir. Bununla birlikte kronik inflamasyonun katabolik süreçleri hızlandırması ve anabolik süreçlere negatif etkisi TAK gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda sekonder sarkopeni gelişiminde rol oynamaktadır (8). 103 TAK hastası ve 75 sağlıklı kontrolün dâhil edildiği çalışmamızda Takayasu arteriti için sarkopeni prevalansı ultrasonografik STAR yöntemiyle %29,1 olarak saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda bu oran %12 olarak belirlenmişken, TAK hastalarında sarkopeni prevalansının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde farklı romatizmal hastalıklarda sarkopeni prevalansı belirleyen çalışmalar olsa da çalışmamız TAK’de sarkopeni değerlendiren ilk çalışmadır.

Kronik inflamatuvar hastalıklarda sarkopeniyi değerlendiren çalışmalarda sarkopeni prevalansı Sistemik Lupus Eritematozus ‘da EWSGOP2 kriterlerine göre %16,3, Romatoid Artrit’de EWSGOP2’ye göre bu oran %4,5, FNIH(Ulusal Sağlık Enstitüleri Vakfı) tanımlamasına göre %2,8 saptanmıştır (134). Bizim çalışmamızda EWSGOP2 algoritması kullanılarak Türk eşik değerlerine göre değerlendirildiğinde hasta grubunda 3 kişi (%2,91), sağlıklı kontrol grubunda 1 kişi (%1,33) sarkopenik saptanırken, STAR (ISarcoPRM) eşik değerlerine göre hasta grubunda 30 kişi (%29,13), sağlıklı kontrol grubunda 9 kişi (%12) sarkopeniktir.

Sarkopeni prevalansı kullanılan yöntemle göre farklılıklar göstermektedir. Son çalışmalarla kas kitlesinde azalmanın heterojen olarak gerçekleştiği, toplam kas kitlesinin sarkopeniyi geç evrelerde saptadığı gösterilmiştir. Bu durum bölgesel veya spesifik sarkopeni kavramını ortaya çıkarmaktadır (135). Çalışmamızda EWSGOP2 algoritmasına göre BIA yöntemi ile kas kitlesi değerlendirilen hastalarda sarkopeni oranı %2,91 olarak belirlenmiştir. Öte yandan ultrasonografik STAR yöntemi ile saptanan sarkopeni oranı bu orandan belirgin derece yüksektir. Bu nedenle TAK gibi özellikle bölgesel inflamasyona sebep olabilecek hastalıklarda veya sarkopeniyi erken saptamak amacıyla bölgesel ölçüm yapan yöntemlerin kullanımı yaygınlaşmıştır (136).

Farklı ultrasonografik parametrelerle (CSA,MT) sarkopeninin değerlendirildiği 78 kişilik bir RA çalışmasında 34 kişide (%43,6) sarkopeni saptanmıştır (137). Türkiye’den sistemik sklerozlu hastalarda ölçüm yöntemi olarak US MT’nin kullanıldığı bir çalışmada sarkopeni prevalansı %10,9 olarak gösterilmiştir (138). Bulgularımız ultrasonografik ölçümlerin kas kaybını daha erken evrede saptayarak sekonder sarkopeni değerlendirmede daha anlamlı olduğu görüşünü desteklemektedir.

Geriatrik popülasyonda kas kitlesi değerlendirmek için BIA ve dört farklı bölge için ultrasonografik ölçüm yöntemlerini karşılaştıran bir çalışmada rectus femoris, vastus lateralis ve medial gastrocnemius kas kitlesinin genç popülasyona göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Farklı BIA kriterlerine göre düşük kas kitlesi oranı %2-75 arasında değişirken ultrasonografik ölçümle bu oran %86 olarak gösterilmiştir. (121).

Çalışmamızda sarkopeni değerlendirme amaçlı kullanılan EWSGOP2 ve ISarcoPRM (STAR) algoritmaları arasında orta derecede uyum saptanmıştır. Sarkoidoz hastalarında yapılan bir sarkopeni çalışmasında BIA ile US karşılaştırılmış, iki testin kas kitlesi değerlendirmede anlamlı korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (139). Çalışmamızda, STAR yöntemiyle yapılan ultrasonografik analizlerin, kas kitlesindeki azalmaları BIA yöntemine kıyasla anlamlı olarak yüksek oranda ve erken tespit ettiği saptanmıştır.

Sarkopeniye yönelik sonuçlar ultrasonografi ile bölgesel kas kitlesi ölçümünün erken evre sarkopeni saptanmasında daha başarılı olabileceği yönündedir (125, 137).Tanı kriterlerine göre farklı sonuçların görülmesi ortak bir tanımlama gerekliliğini ortaya koymakta, ultrasonografik ölçümlerin herhangi bir eşik değerinin olmaması bu yöntemin etkinliğini sınırlamaktadır. Bununla birlikte Türk eşik değerlerine göre sarkopeni sıklığının fazla görülmesi popülasyon bazında eşik değerlerin gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızda TAK’li hastalarda hem üst ekstremité kas kuvveti ve hem de ön uyluk kas grubu kuvveti sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bulgularımız ekstremité kaslarını besleyen arterlerdeki inflamasyonun kas kuvveti ve fonksiyonlarında azalmaya sebep olduğunu göstermektedir. Ultrasonografik kas kitlesi değerlendirilmelerinde, ön uyluk US üzerinden yapılan MT ve STAR ölçümleri hasta grubunda anlamlı olarak düşüktür. Ancak ön üst kol için yapılan MT ve STAR ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu durum kas kitlesinde erken dönemde üst ekstremité kaslarında kompensatuar mekanizmalara bağlı olarak artış görülmesiyle açıklanabilir (118). STAR indeksinin quadriceps kas grubu üzerinden şekillenmesi atrofiden en hızlı etkilenen kas grubu olmasından kaynaklanmaktadır(118). Bu

alışmalarla uyumlu olarak, TAK'li hastalarda sarkopeni değerlendirilmesinde n uyluk kas US kullanılabileceğini göstermektedir.

Deęerlendirme sırasında TAK açısından aktif kabul edilen 19 hasta ile inaktif hastalar karşılaştırıldığında her iki taraf biceps kas kalınlıkları aktif hastalarda anlamlı olarak dūşıktır. Aktif hastalarda STAR ile sarkopeni oranı %28 olarak görülürken bu oran inaktif hastalarda %11 olarak saptanmıştır. Bu durum TAK'ta en çok tutulan arterin subklavian arter oluşu ve aktif dönemde inflamasyonun tutulan bölgedeki kas kitlesini daha çok etkileyebileceğini dūřndrmektedir. RA ve sarkopeni ilişkisinin araştırıldığı farklı bir çalışmada hastalık aktivasyonu ile kas kuvvet ve kitlesi arasında ilişki saptanmamıştır (140, 141). Çalışmamızda inflamasyon belirteçleri olan ESR ve CRP yüksekliği ile n uyluk US MT ve STAR değerleri ile negatif korelasyon görülürken, n st kol US ile ilişki saptanmamıştır. RA hastalarında CRP yüksekliği ile sarkopeni gelişimi arasında bir korelasyon görülmezken SLE tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada CRP seviyesinin kas kuvveti ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (142).

Abdominal aorta tutulum olan ve olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada tutulumu olan hastaların her iki taraf için quadriceps kas kalınlıkları abdominal tutulumu olmayanlara göre anlamlı olarak dūşıktır. Torasik aorta tutulumu olanlar hastalarda da olmayanlara kıyasla, biceps kas kalınlıkları daha dūřk saptanmış, saę biceps kas kalınlığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Bu sonuçlar tutulum bölgesine göre kası besleyen arterlerdeki inflamasyonun kas kitlesini etkilediğini göstermektedir. Farkın n uyluk kaslarında daha belirgin olması, st kol kaslarının inflamasyona hipertrofi ile yanıt verebilmesi ve n uyluk kas kitlesinin atrofiyi daha erken göstermesinden kaynaklandığı dūřnlmektedir.

Glukokortikoidlerin kas ve kemik üzerine katabolik etkileri nedeniyle kronik kullanımda kas kaybında etkili olduğu dūřnlmektedir. Romatoid Artritli hastalarda sarkopeni prediktörlerini araştıran CHIKARA çalışmasında bir yıl boyunca ≥ 3.25 mg/ gün dozunda prednol tedavisi almanın sarkopeni gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bizim alışmamızda glukokortikoid kümülatif dozu ile kas kitlesi arasında ilişki saptanmamıştır. Ultrasonografik yöntemlerle sarkoidoz hastalarında sarkopeni prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde kas kitlesi ve glukokortikoid dozu arasında ilişki görülmemiştir (143). TAK'li hastalarda, konvansiyonel tedavi ve biyolojik tedavi alan hastalar

arasında sarkopeni oranı benzer saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca sarkopeni varlığı ile hastalık süresi, TAK anjiyografik tipi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

TAK'li hastalarda hem üst ekstremitede hem alt ekstremitede vasküler girişim uygulanan hastalarda, girişim yapılan ekstremitenin kas kalınlığı olmayan tarafa göre daha yüksek saptanmış ancak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Girişim yapılan hasta oranımızın düşük olması, istatistiksel anlamlılığa ulaşamamasının nedeni olabilir. TAK'li hastalarda vasküler girişim uygulanan tarafta kas kitlesinin daha yüksek olarak saptanması, okluzyonu olan hastalarda erken revaskülarizasyon sağlanmasının kas kitlesinde kaybı azaltabileceğini düşündürmektedir.

5.1. Çalışmanın Güçlü ve Zayıf Yanları

Tek merkezli bir çalışma olması ve cinsiyet dağılımının TAK doğası gereğiyle kadın lehine olması çalışmanın sınırlılıklarıdır. Ayrıca ultrasonografik yöntemle göre kas kitlesi ve sarkopeni eşik değerlerinin net olmayışı değerlendirme yapmayı zorlaştırmaktadır.

Çalışmamız TAK'de kas kitlesi ve kas kuvvetinin etkisini değerlendiren, ultrasonografi ile sekonder sarkopeni prevalansını değerlendirirken, diğer sarkopeni ölçekleri ile kıyaslayan ilk çalışmadır. Bölgesel inflamasyon ve iskeminin kas kitlesine olan etkisi bölgesel kas ölçümü ile belirlenmektedir. Ayrıca TAK gibi nadir bir hastalık için yüksek hasta sayısı çok önemli bir güçlülüktür.

5.2. Sonuç

Çalışmamızda TAK hastalarında kas kuvveti ve kas kitlesi sağlıklı popülasyona göre azalmış olarak saptanmıştır. Sarkopeni prevalansı EWSGOP2 Türk eşik değerlerine göre %2,91, ultrasonografik ölçümlere göre %29,13 olup sağlıklı popülasyona göre artmıştır. Çalışmamız TAK gibi sistemik inflamasyon yanında doğrudan kasları besleyen arterlerde vaskülitik tutulumun olduğu kronik bir hastalıkta, US ile kas kitlesi değerlendirilmesinin daha erken tanı sağlayan, daha hassas bir yöntem olduğunu göstermektedir. Bölgesel ölçüm yapılabilmesi, kullanım kolaylığı, kas kitlesi ve kas kalitesini eş zamanlı değerlendirebilmesi, ultrasonografinin TAK hastalarında takip yöntemi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak eşik değerlerinin belirlenmesi için ek çalışmalara gerek vardır. Çalışmamızın sonuçları TAK'li hastaların takibinde aktivite kontrolü kadar sarkopeninin de, günlük yaşam kalitesini etkileyen önemli bir parametre olarak dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Sonuçlarımız ayrıca, TAK'li hastalarda immunsuppresif tedavi yanında daha erken revaskülarizasyon sağlayan girişimlerin, kas kitlesinde kaybı azaltabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKÇA

1. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1068-73.
2. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):793-801.
3. Mason JC. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(7):406-15.
4. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):1008-11.
5. Zaldivar Villon MLF, de la Rocha JAL, Espinoza LR. Takayasu Arteritis: Recent Developments. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(9):45.
6. Ortiz-Fernández L, Saruhan-Direskeneli G, Alibaz-Oner F, Kaymaz-Tahra S, Coit P, Kong X, et al. Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large multi-ancestral genome-wide association study. *Am J Hum Genet.* 2021;108(1):84-99.
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31.
8. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
9. Misra DP, Rathore U, Patro P, Agarwal V, Sharma A. Patient-Reported Outcome Measures in Takayasu Arteritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rheumatol Ther.* 2021;8(3):1073-93.
10. Kara M, Kaymak B, Frontera W, Ata AM, Ricci V, Ekiz T, et al. Diagnosing sarcopenia: Functional perspectives and a new algorithm from the ISarcoPRM. *J Rehabil Med.* 2021;53(6):jrm00209.
11. Numano F, Kobayashi Y. Takayasu arteritis--beyond pulselessness. *Intern Med.* 1999;38(3):226-32.
12. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology.* 2002;41(1):103-6.
13. Numano F, Kakuta T. Takayasu arteritis--five doctors in the history of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S1-10.
14. Sugiyama K, Ijiri S, Tagawa S, Shimizu K. Takayasu disease on the centenary of its discovery. *Jpn J Ophthalmol.* 2009;53(2):81-91.
15. Shimizu K, Sano K. Pulseless disease. *J Neuropathol Clin Neurol.* 1951;1(1):37-47.
16. Rutter M, Bowley J, Lanyon PC, Grainge MJ, Pearce FA. A systematic review and meta-analysis of the incidence rate of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):4982-90.
17. Birlik M, Kücükayvas 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):S33-9.

- 18.** de Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:79-83.
- 19.** Bhandari S, Butt SRR, Ishfaq A, Attaallah MH, Ekhtor C, Halappa Nagaraj R, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Takayasu Arteritis: A Review of Current Advances. *Cureus.* 2023;15(7):e42667.
- 20.** Alibaz-Öner F, Aydın SZ, Direskeneli H. Recent advances in Takayasu's arteritis. *Eur J Rheumatol.* 2015;2(1):24-30.
- 21.** Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J.* 1977;93(1):94-103.
- 22.** Numano F. Vasa vasoritis, vasculitis and atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2000;75 Suppl 1:S1-8; discussion S17-9.
- 23.** Miller DV, Maleszewski JJ. The pathology of large-vessel vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1 Suppl 64):S92-8.
- 24.** Vaideeswar P, Deshpande JR. Pathology of Takayasu arteritis: A brief review. *Ann Pediatr Cardiol.* 2013;6(1):52-8.
- 25.** Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochoy G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev.* 2011;11(1):61-7.
- 26.** Sagar S, Ganguly NK, Koicha M, Sharma BK. Immunopathogenesis of Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl.* 1992;7:85-90.
- 27.** 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.
- 28.** Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, Takamura C, Yoshikawa S, Ashikaga T, et al. Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: Potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. *J Cardiol.* 2017;70(3):278-85.
- 29.** Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shirota Y, Fujishima F, Takahashi F, et al. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun.* 2020;11(1):1253.
- 30.** Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, Keser G, Coit P, Aydın SZ, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet.* 2013;93(2):298-305.
- 31.** Karadag O, Aksu K, Sahin A, Zihni FY, Sener B, Inanc N, et al. Assessment of latent tuberculosis infection in Takayasu arteritis with tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold test. *Rheumatol Int.* 2010;30(11):1483-7.
- 32.** Soto ME, Del Carmen Ávila-Casado M, Huesca-Gómez C, Alarcon GV, Castrejon V, Soto V, et al. Detection of IS6110 and HupB gene sequences of *Mycobacterium tuberculosis* and *bovis* in the aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *BMC Infect Dis.* 2012;12:194.
- 33.** Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(2):89-99.
- 34.** Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, Matley PJ, Naidoo NG, Kalla AA, et al. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ J Surg.* 2005;75(3):110-7.

35. An X, Han Y, Zhang B, Qiao L, Zhao Y, Guo X, et al. Takayasu arteritis presented with acute heart failure: case report and review of literature. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):649-54.
36. Xi X, Du J, Liu J, Zhu G, Qi G, Pan L. Pulmonary artery involvement in Takayasu arteritis: a retrospective study in Chinese population. *Clin Rheumatol.* 2021;40(2):635-44.
37. Kim H, Barra L. Ischemic complications in Takayasu's arteritis: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(6):900-6.
38. Francès C, Boissic S, Blétry O, Dallot A, Thomas D, Kieffer E, et al. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica.* 1990;181(4):266-72.
39. 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. *J Rheumatol.* 2012;39(2):303-9.
40. Alibaz-Oner F, Yentür SP, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):S-32-5.
41. Wen X, Hou R, Xu K, Han Y, Hu J, Zhang Y, et al. Pentraxin 3 is more accurate than C-reactive protein for Takayasu arteritis activity assessment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(2):e0245612.
42. Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shiota Y, Fujishima F, Takahashi F, et al. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. *Nature Communications.* 2020;11(1):1253.
43. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. *Turk J Med Sci.* 2018;48(4):681-97.
44. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(4):964-72.
45. 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.
46. Muratore F, Pipitone N, Salvarani C, Schmidt WA. Imaging of vasculitis: State of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(4):688-706.
47. Somashekar A, Leung YT. Updates in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Postgraduate Medicine.* 2023;135(sup1):14-21.
48. Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, Hossain MS, Davies KA, Haskard DO, et al. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(8):995-1000.
49. Lambert M, Hatron PY, Hachulla E, Warembourg H, Devulder B. Takayasu's arteritis diagnosed at the early systemic phase: diagnosis with noninvasive investigation despite normal findings on angiography. *J Rheumatol.* 1998;25(2):376-7.
50. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S155-63.
51. Maffei S, Di Renzo M, Bova G, Auteri A, Pasqui AL. Takayasu's arteritis: a review of the literature. *Intern Emerg Med.* 2006;1(2):105-12.

- 52.** Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis--recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):6-15.
- 53.** Schmidt WA. Technology Insight: the role of color and power Doppler ultrasonography in rheumatology. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(1):35-42; quiz 59.
- 54.** Barra L, Kanji T, Malette J, Pagnoux C. Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(2):175-87.
- 55.** Sato W, Suto Y, Yamanaka T, Watanabe H. An advanced ultrasound application used to assess peripheral vascular diseases: superb microvascular imaging. *J Echocardiogr*. 2021;19(3):150-7.
- 56.** Yoshida S, Akiba H, Tamakawa M, Yama N, Takeda M, Hareyama M, et al. The spectrum of findings in supra-aortic Takayasu's arteritis as seen on spiral CT angiography and digital subtraction angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2001;24(2):117-21.
- 57.** Dejaco C, Ramiro S, Bond M, Bosch P, Ponte C, Mackie SL, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):741-51.
- 58.** Mavrogeni S, Dimitroulas T, Chatziioannou SN, Kitas G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(4):401-12.
- 59.** Esatoglu SN, Hatemi G. Takayasu arteritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2022;34(1).
- 60.** Mattay RR, Saucedo JF, Lehman VT, Xiao J, Obusez EC, Raymond SB, et al. Current Clinical Applications of Intracranial Vessel Wall MR Imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 2021;42(5):463-73.
- 61.** Tombetti E, Zia A, Gopalan D, Kiprianos A, Bechmam K, Ariff B, et al. FRI0258 A Novel MRI-Based Longitudinal Scoring System for Arterial Involvement in Large-Vessel Vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(Suppl 2):518-.
- 62.** Chung JW, Kim HC, Choi YH, Kim SJ, Lee W, Park JH. Patterns of aortic involvement in Takayasu arteritis and its clinical implications: evaluation with spiral computed tomography angiography. *J Vasc Surg*. 2007;45(5):906-14.
- 63.** de Leeuw K, Bijl M, Jager PL. Additional value of positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with large vessel vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(6 Suppl 36):S21-6.
- 64.** Webb M, Chambers A, AAL-N, Mason JC, Maudlin L, Rahman L, et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(5):627-34.
- 65.** Karapolat I, Kalfa M, Keser G, Yalçin M, Inal V, Kumanlioğlu K, et al. Comparison of F18-FDG PET/CT findings with current clinical disease status in patients with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1 Suppl 75):S15-21.
- 66.** Ma LY, Wu B, Jin XJ, Sun Y, Kong XF, Ji ZF, et al. A novel model to assess disease activity in Takayasu arteritis based on 18F-FDG-PET/CT: a Chinese cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(Si):Si14-si22.
- 67.** Marvisi C, Bolek EC, Ahlman MA, Alessi H, Redmond C, Muratore F, et al. Development of the Takayasu Arteritis Integrated Disease Activity Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024;76(4):531-40.
- 68.** Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):3-10.

69. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):1000-9.
70. Takayasu Arteritis. *Annals of Internal Medicine.* 1994;120(11):919-29.
71. Sivakumar MR, Misra R, Bacon P. The Indian perspective of Takayasu arteritis and development of a disease extent index (DEI.Tak) to assess Takayasu arteritis. *Rheumatology.* 2005;44:iii6-iii7.
72. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med.* 2015;44(6 Pt 2):e259-65.
73. Misra DP, Rathore U, Patro P, Agarwal V, Sharma A. Corticosteroid monotherapy for the management of Takayasu arteritis-a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2021;41(10):1729-42.
74. Kötter I, Henes JC, Wagner AD, Looock J, Gross WL. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1 Suppl 70):S114-29.
75. g K, H D, K A. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).*
76. 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. *Autoimmun Rev.* 2012;11(9):678-84.
77. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1349-65.
78. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Otsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka T, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int Heart J.* 2013;54(6):405-11.
79. Harigai M, Miyamae T, Hashimoto H, Yoshida A, Yamashita K, Nakaoka Y. A Multicentre, Large-Scale, Observational Study of Tocilizumab in Patients with Takayasu Arteritis in Japan: The ACT-Bridge Study. *Modern Rheumatology.* 2022;33.
80. Alibaz-Oner F, Kaymaz-Tahra S, Bayındır Ö, Yazici A, Ince B, Kalkan K, et al. Biologic treatments in Takayasu's Arteritis: A comparative study of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2021;51(6):1224-9.
81. Kong X, Sun Y, Dai X, Wang L, Ji Z, Chen H, et al. Treatment efficacy and safety of tofacitinib versus methotrexate in Takayasu arteritis: a prospective observational study. *Annals of the rheumatic diseases.* 2021;81.
82. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316-26.
83. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, Resche-Rigon M, Koskas F, Cluzel P, et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation.* 2012;125(6):813-9.
84. 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.
85. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging.* 2010;5:217-28.
86. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. Proceedings of a conference. Albuquerque, New Mexico, October 19-21, 1988. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(5 Suppl):1121-235.

- 87.** Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147(8):755-63.
- 88.** Sayer AA, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):427-32.
- 89.** Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(9):1199-204.
- 90.** von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010;1(2):129-33.
- 91.** Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine.* 2019;86(3):309-14.
- 92.** Bahat G, Tufan A, Kilic C, Karan MA, Cruz-Jentoft AJ. Prevalence of sarcopenia and its components in community-dwelling outpatient older adults and their relation with functionality. *The Aging Male.* 2020;23(5):424-30.
- 93.** Yalcin A, Aras S, Atmis V, Cengiz OK, Varli M, Cinar E, et al. Sarcopenia prevalence and factors associated with sarcopenia in older people living in a nursing home in Ankara Turkey. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16(8):903-10.
- 94.** Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing.* 2014;43(6):748-59.
- 95.** Ilich JZ, Kelly OJ, Inglis JE, Panton LB, Duque G, Ormsbee MJ. Interrelationship among muscle, fat, and bone: Connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. *Ageing Research Reviews.* 2014;15:51-60.
- 96.** Ciciliot S, Rossi AC, Dyar KA, Blaauw B, Schiaffino S. Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(10):2191-9.
- 97.** Picca A, Calvani R, Bossola M, Allocca E, Menghi A, Pesce V, et al. Update on mitochondria and muscle aging: all wrong roads lead to sarcopenia. *Biol Chem.* 2018;399(5):421-36.
- 98.** Ziaaldini MM, Marzetti E, Picca A, Murlasits Z. Biochemical Pathways of Sarcopenia and Their Modulation by Physical Exercise: A Narrative Review. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:167.
- 99.** Pohl C, Dikic I. Cellular quality control by the ubiquitin-proteasome system and autophagy. *Science.* 2019;366(6467):818-22.
- 100.** Ogawa S, Yakabe M, Akishita M. Age-related sarcopenia and its pathophysiological bases. *Inflamm Regen.* 2016;36:17.
- 101.** Morley JE. Should frailty be treated with testosterone? *The Aging Male.* 2011;14(1):1-3.
- 102.** Powers SK, Morton AB, Hyatt H, Hinkley MJ. The Renin-Angiotensin System and Skeletal Muscle. *Exerc Sport Sci Rev.* 2018;46(4):205-14.
- 103.** Vinel C, Lukjanenko L, Batut A, Deleruyelle S, Pradère JP, Le Gonidec S, et al. The exerkin apelin reverses age-associated sarcopenia. *Nat Med.* 2018;24(9):1360-71.
- 104.** Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends Cell Biol.* 2018;28(6):436-53.

- 105.** Bauer J, Morley JE, Schols A, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(5):956-61.
- 106.** Bennett JL, Pratt AG, Dodds R, Sayer AA, Isaacs JD. Rheumatoid sarcopenia: loss of skeletal muscle strength and mass in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(4):239-51.
- 107.** Santos MJ, Vinagre F, Canas da Silva J, Gil V, Fonseca JE. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of Caucasian female patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):470-6.
- 108.** Bahat GI, Yilmaz O, KiliÅ§ C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *The Journal of nutrition, health and aging*. 2018;22(8):898-903.
- 109.** Sousa-Santos AR, Amaral TF. Differences in handgrip strength protocols to identify sarcopenia and frailty - a systematic review. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):238.
- 110.** Reiss J, Iglseider B, Alzner R, Mayr-Pirker B, Pirich C, Kässmann H, et al. Consequences of applying the new EWGSOP2 guideline instead of the former EWGSOP guideline for sarcopenia case finding in older patients. *Age Ageing*. 2019;48(5):719-24.
- 111.** Maden-Wilkinson TM, Degens H, Jones DA, McPhee JS. Comparison of MRI and DXA to measure muscle size and age-related atrophy in thigh muscles. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2013;13(3):320-8.
- 112.** Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):170.
- 113.** Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J Intern Med*. 2016;31(4):643-50.
- 114.** Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(2):465-71.
- 115.** Landi F, Russo A, Liperoti R, Pahor M, Tosato M, Capoluongo E, et al. Midarm muscle circumference, physical performance and mortality: results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area (ilSIRENTE study). *Clin Nutr*. 2010;29(4):441-7.
- 116.** Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, et al. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice : A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int*. 2019;105(1):1-14.
- 117.** Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Akpınar TS, Kose M, et al. Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. *Clinical Nutrition*. 2016;35(6):1557-63.
- 118.** Kara M, Kaymak B, Ata AM, Özkal Ö, Kara Ö, Baki A, et al. STAR-Sonographic Thigh Adjustment Ratio: A Golden Formula for the Diagnosis of Sarcopenia. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(10):902-8.
- 119.** Kim EY, Kim YS, Park I, Ahn HK, Cho EK, Jeong YM. Prognostic Significance of CT-Determined Sarcopenia in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1795-9.

- 120.** Schweitzer L, Geisler C, Pourhassan M, Braun W, Glüer CC, Bosy-Westphal A, et al. What is the best reference site for a single MRI slice to assess whole-body skeletal muscle and adipose tissue volumes in healthy adults? *Am J Clin Nutr.* 2015;102(1):58-65.
- 121.** Minetto MA, Caresio C, Menapace T, Hajdarevic A, Marchini A, Molinari F, et al. Ultrasound-Based Detection of Low Muscle Mass for Diagnosis of Sarcopenia in Older Adults. *Pm r.* 2016;8(5):453-62.
- 122.** Zhao R, Li X, Jiang Y, Su N, Li J, Kang L, et al. Evaluation of Appendicular Muscle Mass in Sarcopenia in Older Adults Using Ultrasonography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology.* 2022;68(10):1174-98.
- 123.** Perkisas S, Baudry S, Bauer J, Beckwée D, De Cock AM, Hobbelen H, et al. The SARCUS project: evidence-based muscle assessment through ultrasound. *Eur Geriatr Med.* 2019;10(1):157-8.
- 124.** Fu H, Wang L, Zhang W, Lu J, Yang M. Diagnostic test accuracy of ultrasound for sarcopenia diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023;14(1):57-70.
- 125.** Sengul Aycicek G, Ozsurekci C, Caliskan H, Kizilarslanoglu MC, Tuna Dogrul R, Balci C, et al. Ultrasonography versus bioelectrical impedance analysis: which predicts muscle strength better? *Acta Clin Belg.* 2021;76(3):204-8.
- 126.** Vlietstra L, Hendrickx W, Waters DL. Exercise interventions in healthy older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Australas J Ageing.* 2018;37(3):169-83.
- 127.** Lozano-Montoya I, Correa-Pérez A, Abraha I, Soiza RL, Cherubini A, O'Mahony D, et al. Nonpharmacological interventions to treat physical frailty and sarcopenia in older patients: a systematic overview - the SENATOR Project ONTOP Series. *Clin Interv Aging.* 2017;12:721-40.
- 128.** Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* 2019;393(10191):2636-46.
- 129.** Phillips SM, Chevalier S, Leidy HJ. Protein "requirements" beyond the RDA: implications for optimizing health. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(5):565-72.
- 130.** Ata AM, Kara M, Ekiz T, Kara Ö, Culha MA, Ricci V, et al. Reassessing Sarcopenia in Hypertension: STAR and ACE Inhibitors Excel. *Int J Clin Pract.* 2021;75(3):e13800.
- 131.** Becker C, Lord SR, Studenski SA, Warden SJ, Fielding RA, Recknor CP, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):948-57.
- 132.** Rooks D, Praestgaard J, Hariry S, Laurent D, Petricoul O, Perry RG, et al. Treatment of Sarcopenia with Bimagrumab: Results from a Phase II, Randomized, Controlled, Proof-of-Concept Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(9):1988-95.
- 133.** Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Akpınar TS, Kose M, et al. Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1557-63.
- 134.** Dietzel R, Wiegmann S, Borucki D, Detzer C, Zeiner KN, Schaumburg D, et al. Prevalence of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis using the revised EWGSOP2 and the FNIH definition. *RMD Open.* 2022;8(2).
- 135.** Abe T, Loenneke JP, Thiebaud RS, Ogawa M, Mitsukawa N. Age-related site-specific muscle loss in the thigh and zigzag walking performance in older men and women. *Acta Physiol Hung.* 2014;101(4):488-95.

- 136.** Abe T, Thiebaud RS, Loenneke JP, Loftin M, Fukunaga T. Prevalence of site-specific thigh sarcopenia in Japanese men and women. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):417-26.
- 137.** Yoshida T, Kumon Y, Takamatsu N, Nozaki T, Inoue M, Nodera H, et al. Ultrasound assessment of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*. 2022;32(4):728-35.
- 138.** Sari A, Esme M, Aycicek GS, Armagan B, Kilic L, Ertenli AI, et al. Evaluating skeletal muscle mass with ultrasound in patients with systemic sclerosis. *Nutrition*. 2021;84:110999.
- 139.** Eşme M, Karcioğlu O, Öncel A, Ayçiçek G, Deniz O, Ulaşlı SS, et al. Ultrasound Assessment of Sarcopenia in Patients With Sarcoidosis. *J Ultrasound Med*. 2022;41(4):951-9.
- 140.** Yamada Y, Tada M, Mandai K, Hidaka N, Inui K, Nakamura H. Glucocorticoid use is an independent risk factor for developing sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: from the CHIKARA study. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(6):1757-64.
- 141.** Uutela TI, Kautiainen HJ, Häkkinen AH. Decreasing muscle performance associated with increasing disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194917.
- 142.** Andrews JS, Trupin L, Hough CL, Daikh DI, Yelin EH, Katz PP. Serum biomarkers of inflammation and muscle strength among women with systemic lupus erythematosus. *Cytokine*. 2017;90:109-12.
- 143.** Dao T, Kirk B, Phu S, Vogrin S, Duque G. Prevalence of Sarcopenia and its Association with Antirheumatic Drugs in Middle-Aged and Older Adults with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(5):475-89.