

DERLEME REVIEW**Temporal Arterit ile İlişkili Arteritik İskemik Optik Nöropati****Temporal Arteritis Related Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy**

Emin KURT*/ **ORCID No:** 0000-0002-9559-1944, Muhammed ALTINIŞIK**/ **ORCID No:** 0000-0003-0239-0180

*Prof. Dr. Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Göz Hastalıkları ABD

** Dr. Öğr. Gör. Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Göz Hastalıkları

Geliş Tarihi/Received: 28.05.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.12.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emin KURT, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Manisa

Tel./Phone: +90 533 564 93 57 **E-posta/E-mail:** eminkurt@gmail.com

ÖZ

Temporal arterit (dev hücreli arterit), çoğunlukla yaşlıları etkileyen, orta-büyük boy damarları tutan granümatöz vaskülitte karakterize oto-immun sistemik bir hastalıktır. Klasik sistemik semptomları baş ağrısı, temporal bölgede cilt hassasiyeti ve çene yorulmasıdır. Posterior silyer arterleri tutan inflamasyon optik disk başında infarktüse neden olarak arteritik iskemik optik nöropatiye yol açarak ani görme kaybına neden olur. Temporal arter biyopsisi tanıda altın standarttır ve temporal arteritten şüphelenilen tüm hastalara uygulanmalıdır. Erken teşhis ve tedavi, görme kaybının düzeltilmesi ve diğer göz tutulumunun önlenmesi açısından hayati önemde olduğu için, nöro-oftalmolojik bir acil olarak kabul edilmektedir. Tedavide altın standart steroidlerdir. Steroide dirençli olgularda optimal terapötik yaklaşım konusunda literatürde bir fikir birliği yoktur. Biyolojik ajanlar, özellikle tocilizumab, refrakter vakalarda ümit vaat etmektedir. Tedavi algoritmasında güncel olarak birinci sırada steroidler, ikinci sırada tocilizumab önerilmekte; bunlara rağmen progresyon gösteren vakalarda ise abatacept, ustekinumab ve anakinra son basamak tedaviler olarak önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Arteritik anterior iskemik optik nöropati, dev hücreli arterit, kortikosteroid, temporal arterit, tocilizumab.

ABSTRACT

Temporal arteritis (Giant cell arteritis) is an autoimmune systemic disease affecting the elderly population characterized by granulomatous vasculitis involving the mid-large size vessels. Classical systemic symptoms include headache, skin sensitivity in the temporal region and jaw fatigue. Inflammation involving the posterior ciliary arteries leads to arteritic anterior ischemic optic neuropathy (AAION) which causes sudden vision loss. Temporal artery biopsy is the gold standard for diagnosis and should be applied to all patients suspected of the disease. As early diagnosis and treatment is of vital importance in terms of improvement of visual loss and prevention of other ocular involvement, AAION is considered to be a neuroophthalmologic emergency. The gold standard in treatment is steroids. There is no consensus in the literature regarding the optimal therapeutic approach in cases with steroid resistance. Biological agents, especially tocilizumab, are promising in refractory cases. Up-to-date steroids are the first step in the treatment algorithm, tocilizumab is recommended in the second line; however, in cases with progression, abatacept, ustekinumab and anakinra are recommended as last-line treatments.

Keywords: Arteritic anterior ischemic optic neuropathy, corticosteroid, giant cell arteritis, temporal arteritis, tocilizumab

GİRİŞ

Temporal arterit, kranyal ya da granümatöz arterit olarak da bilinen dev hücreli arterit, çoğunlukla yaşlıları etkileyen otoimmun sistemik bir hastalıktır.^[1] İlk defa 10. yüzyılda Bağdat'tan Ali İ. İsa tarafından baş ağrısı ve görme bozukluğu ile birlikte seyreden temporal arter inflamasyonu olarak tanımlanmış, daha sonra 1930'lu yıllarda Horton ve ark.^[2] tarafından karakteristik histolojisi tarif edilmiştir. Patolojik olarak orta ve büyük arterlerin etki-

lendiği granümatöz inflamasyon ile karakterizedir. İnflamasyon tipik olarak karotisin ekstra-kranyal dallarını, temporal arterleri, oksipital ve fasyal arterleri, aort ve dallarını, koroner arterleri, intrakraniyal arterleri, santral retinal arteri, posterior silyer arterleri ve silyoretinal arteri tutar.^[3]

Genetik yatkınlığı çağrıştıran HLA-DR4 ve HLA-DRB1 ile birlikteliği vardır.^[4] Etkilenen hastaların çoğu 60 yaşın üzerindedir ve ortalama yaş 70'dir. Kadınlar daha sık etkilenir. 50 yaşından sonra görülme sıklığı yüz binde 27 gibi yüksek orandadır. Gelişmiş ül-

kelerde artan yaş ile birlikte temporal arterit sıklığında artış beklenmektedir.^[5]

Sistemik Semptomlar

Temporal arteritin klasik sistemik semptomları baş ağrısı, temporal bölgede cilt hassasiyeti ve çene yorulmasıdır. Baş ağrısı özellikle şakak bölgesinde yerleşmiş olup en yaygın semptomdur. Çene yorulması çiğneme esasında meydana gelen ağrıdır ve en spesifik şikayet olduğundan önemlidir. Ciltte hassasiyetin varlığı hastaya saçını tararken ya da dişlerini fırçalarken hassasiyet olup olmadığını sorarak öğrenilebilir. Nadiren bazı hastalar da inflamme arteri hissettiklerini hekime ifade edebilirler ki bu durum tanı için çok kıymetlidir. Hastalar aynı zamanda kulak ağrısı ve boyun ağrısından da şikayet edebilirler. Bazı hastalar ise zaman zaman hafif ateş, kilo kaybı, kırgınlık ve eklem/kas ağrılarının ön planda olduğu polimiyalja romatika şikayetleriyle prezente olabilirler.^[6]

Tutulan orta-büyük arterlerin topografisine göre morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Çene kladikasyonu nedeni ile gıda alımının azaltılmasına bağlı güçsüzlük ve zayıflık, omuz ve boyun ağrılarına bağlı hayat kalitesinin düşmesi, proksimal eklemlerin etkilenmesine bağlı hareket kısıtlılığı, tutulum şiddetine bağlı olarak saçlı deri ve ciltte nekroz, torasik ve abdominal anevrizmalar ve nadiren inme gelişimi bunlardan en önemlileridir.^[7]

Oküler Semptomlar

Ani görme kaybı, dev hücreli arteritin en önemli oküler semptomudur. Görme kaybı genellikle sabah uyanıldığında ortaya çıkar. Görme keskinliği, olguların % 60'ından daha büyük bir kısmında genellikle 20/200'den azdır.^[8] Diğer gözde tutulum genellikle ilk gözün etkilenmesinden günler veya haftalar sonra ortaya çıkar.^[9] Temporal arterit ani ve kalıcı bir görme kaybına neden olmasının yanı sıra, kısa posterior silyer arterlerin kısmi tıkanmasına bağlı olarak haftalar öncesinde geçici iskemiyeye sekonder amarozis fu-gaks semptomları ile de prezente olabilir.^[10] Diplopi veya göz ağrısı, kranial sinir felçleri (3, 4 veya 6), iskemik miyopati ve korneal dekompanseasyon da diğer nadir bulgulardır.^[11,12] Bu görsel belirtiler ve göz ağrısı şikayeti ile başvuran yaşlı bir hastada temporal arteritin ekarte edilmesi son derece önemlidir.

Laboratuvar Bulguları

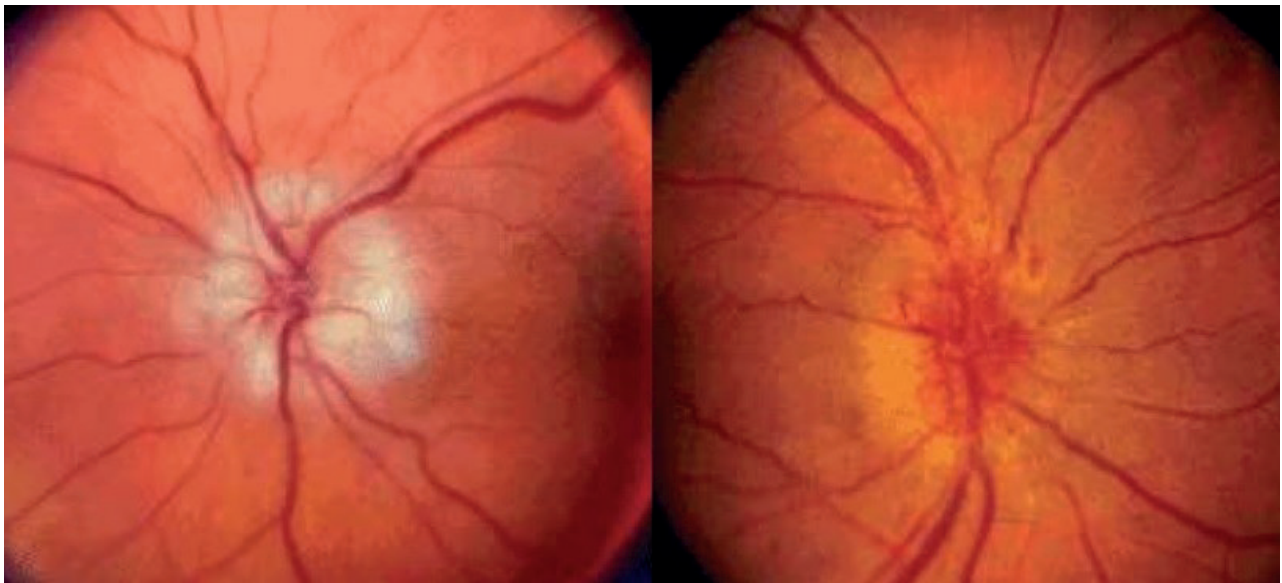
Temporal arterit teşhisine yardımcı olacak önemli iki laboratuvar bulgusu eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleridir. Bu iki laboratuvar değerinin yüksek olması sistemik bir inflamasyonu gösterir ve klinikle birlikte değerlendirildiğinde temporal arterit tanısına götürebilir.^[13] Ancak ESH ve CRP yüksekliğinin enfeksiyon, malinite, diyabet, lupus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda da yüksek olabileceğini hatırlamak önemlidir. ESH için normal değer erkeklerde yaşı yarı, kadınlarda yaşa 10 ilave edilerek yarisının alınması şeklinde hesaplanabilir.^[14]

Hayreh ve ark.^[15] ESH ve CRP'nin birlikte değerlendirilmesinin temporal arterit tanısı için %97 oranında bir spesifite, tek başlarına değerlendirildiğinde ise CRP'nin %100 ve ESH'nin ise %92 oranında duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Sedimentasyonun ortalama saatte 70 olduğunu ve olguların %16'sında da normal olabileceğini ifade etmişlerdir.

Parikh ve ark.^[16] ESH ve CRP birlikte kullanıldığında %99 oranında duyarlılık bildirmişlerdir. Çalışmalarında bildirildiğine göre, biyopsi ile kanıtlanmış temporal arteritli 119 olgunun sadece birinde (%0,8) ESH ve CRP normaldi. Sadece iki hastada (% 1,7) ESH artmasına rağmen CRP normaldi.

Trombositoz da vücutta aktif inflamasyonun bir işareti olduğundan, ESH ve CRP ile birlikte tam kan sayımı da tanı ihtimalini arttıracaktır. Trombositoz, lökositoz ve normositik anemi temporal arterit tanısında yardımcı olmakla birlikte, duyarlılığı %60'ın altındadır.^[17]

Temporal arter biyopsisi tanıda altın standarttır ve temporal arteritten şüphelenilen tüm hastalara uygulanmalıdır. Tek taraflı temporal arter biyopsisinin negatif çıkması temporal arterit şüphelerinin çoğunu dışlamak için yeterlidir, ancak bazen güçlü klinik bulguların varlığında tek taraflı temporal arter biyopsisi negatif olsa bile diğer taraftan temporal arter biyopsisi almak gereklidir.^[18] Doppler ultrasonografi, pozitron emisyon sintigrafisi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi teknikler teşhis amacıyla kullanılsa da bugüne kadar temporal arter biyopsisinin yerini alamamışlardır.^[19]



Resim 1: Solda A-AİON'ye bağlı soluk ve ödemli optik disk başı gözükmektedir. Sağda ise NA-AİON nedeni ile ödemli ve hiperemik olarak gözlenen optik disk başı gözükmektedir. (A-AİON: Arteritik anterior iskemik optik nöropati, NA-AİON: Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati)

Sonuç olarak dev hücreli arterit tanı kriterleri Amerika Romatoloji Derneği tarafından;

- Hastalık başlama zamanının 50 yaş ve üzerinde olması
- Yeni başlangıçlı lokalize baş ağrısı varlığı
- Temporal arterde hassasiyet veya pulsasyonunda azalma
- ESH, 50 mm/saat'in üzerinde olması
- Biyopsi ile mononükleer hücre hakimiyetinin veya dev hücreleri içeren granümatöz bir süreci ortaya çıkaran nekrotizan arterit bulgularının saptanması olarak belirlenmiştir.^[20]

Arteritik Anterior İskemik Optik Nöropati (A-AİON)

60 yaşın üzerindeki AİON vakalarının yaklaşık %5-10'u dev hücreli arterit nedeniyle meydana gelir. Diğer %90-95'i ise non-arteritlik iskemik optik nöropati (NA-AİON) nedeniyle meydana gelmektedir.

İskemik optik nöropati kısa posterior silyer arterlerin inflamatuvar trombozundan kaynaklanır. Kısa posterior silyer arterler optik diski besleyen ince bir damar ağı oluşturur. Bu damarlar inflamasyon ile tromboze olduğunda, optik sinirde iskemi ve infarkt meydana gelir.^[7] Optik disk soluk ve kabarıktır. Diskin beyaz renkli bir görünüme sahip olması iskemisinin şiddetli olduğunu gösterir (Resim 1). Nadiren de iskemi optik diskin arkasında meydana gelir ve optik disk normal görünümündedir. Bu tablo posterior iskemik optik nöropati olarak adlandırılır.^[12]

Temporal arteritte bilateral A-AİÖN tutulumu nadir değildir. Tedavi edilmeyen vakaların ise % 54-95'ünde meydana gelir.^[12] Yumuşak eksuda görülmesi eşlik eden retinal iskeminin şiddetini gösterir. Temporal arterit, santral retinal arter tıkanmasına (SRAT) da neden olabilir. SRAT olan 50 yaş üstü hastaların yaklaşık % 5'inde sorumludur. Nadiren silio-retinal arter tıkanmasına veya oküler iskemik sendroma da neden olabilir.^[3]

Floresin anjiyografi (FA), posterior silyer arter tutulumuna bağlı olarak, koroidal hipoperfüzyonu ve gecikmiş koroidal dolumu göstererek temporal arteriti arteritik olmayan iskemik optik nöropatiden ayırmak amacıyla kullanılabilir (Resim 2).^[21] Fakat FA'nın invaziv bir işlem olması ve spesifitesinin düşük olması koroidal hipoperfüzyonun teşhis edilmesinde yeni arayışların devam etmesine yol açmıştır. Bu anlamda, Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OKT) teknolojisi ile görüntülenen, koroidin luminal alanının total koroid alanına oranlanması ile elde edilen koroidal vasküler indeksin (KVİ) prediktif olduğu rapor edilmiştir.^[22] Pellegrini ve ark.^[22] bu çalışmada A-AİÖN olgularında KVİ'nin azaldığını, non-arteritik olgularda ise değişmediğini bildirmiştir.

A-AİÖN / NA-AİÖN ayırımında gündeme gelen bir diğer yöntem de üç boyutlu MR görüntüleme yöntemidir. Güncel bir çalışmada bu yöntemin oftalmik arter ve posterior silyer arter tutulumunda temporal arter biyopsisinden daha doğru ve hızlı sonuçlar verdiği, tanı ve tedavi rehberlerinde yer alması gerektiği önerilmiştir (Resim 3).^[23] Bu çalışmada A-AİÖN olgularında oftalmik arter tutulumunun %100, posterior silyer arter tutulumunun ise %82 oranında görüldüğü, NA-AİÖN olgularında ise bu tutulumların %0 düzeyinde olduğu bildirilmiş, yüksek rezolüsyonlu MR görüntülemenin %100 sensitif ve spesifik olduğu vurgulanmıştır.

Temporal Arterit Olgularında Tedavi

Temporal arteritin en sık görülen ağır komplikasyonu AAİON'ye bağlı görme kaybıdır ve temporal arterit olgularının yaklaşık %15'inde görülmektedir.^[24] Erken teşhis ve tedavi görme kaybının düzeltilmesi ve diğer göz tutulumunun önlenmesi açısından hayati önemde olduğu için, AAİON nöro-ofthalmolojik bir acil olarak kabul edilmektedir.^[1]

Histolojik çalışmalar; posterior silyer arterlerde segmental tutulumlu granülomatöz üveit olduğunu, buna bağlı olarak da iskemi ve optik disk başında infarktüs meydana geldiğini göstermiştir.^[25] Hastalığın patogenezinde TH1 ve TH17 kaynaklı dual etki suçlanmaktadır.^[26] Kompleks patogenezinin tam olarak anlaşılamaması etkin tedavi konusunda da çelişkili sonuçların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Güncel tedavi algoritmasında temel olarak steroidler, immün modülatör ilaçlar ve biyolojik ajanlar yer almaktadır.

Kortikosteroidler

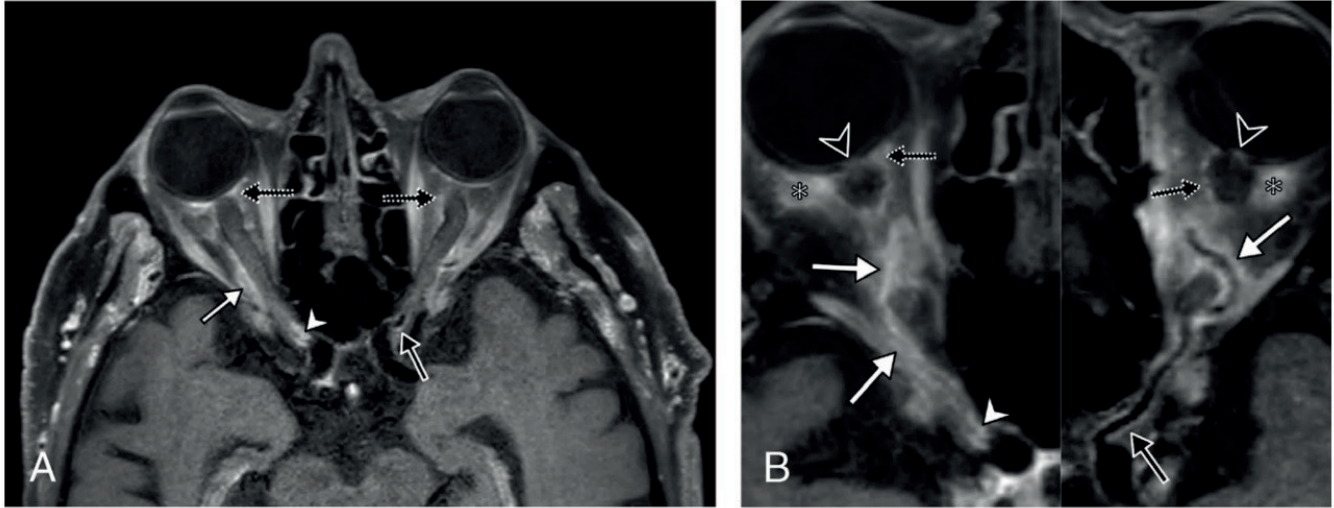
Kortikosteroidler, temporal arterit olgularında ilk defa 1950'lerde Horton^[27] ve Shick^[28] tarafından kullanıldığından beri, altın standart olarak yerini korumaktadır. Bu yerini, güçlü bir şekilde dizayn edilmiş prospektif çalışmalardan ziyade yaklaşık yarım yüzyıldır oluşan bir konsensusa dayalı olarak elde etmiştir.

İnflamasyonu baskılaması yanında, optik disk başındaki ödem giderici ve iskemik alanlarda reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisinin de tedavide fayda sağladığı speküle edilmiştir.^[32]

AAİÖN olgularında tedavide primer amaç diğerk gözük korumaktır. Olgular tedavi edilmediğı takdirde diğerk gözde tutulum oranı %54-95 düzeylerindedir.^[12] Güncel uygulamada steroidler ilk 3-5 gün yüksek dozda (1000 mg/gün intravenöz infüzyon) uygulanmaya başlanıp; CRP, sedimentasyon ve steroide bağı



Resim 2: A-ĀİON olgusunda gecikmiş optik disk ve koroid perfüzyonunu gösteren floresein anjiyografi görüntüleri (A-ĀİON: Arteritik anterior iskemik optik nöropati)



Resim 3: Bilateral A-AİON olgusunun üç boyutlu MR görüntüsünün oftalmik arter hizasından geçen kesitleri. Beyaz ve siyah oklar oftalmik arter inflamasyonunu, beyaz ok başları oftalmik arter proksimal tutulumunu, siyah ok başları optik disk tutulumunu, yıldız işaretleri orbital yağ dokusunu, çizgili siyah oklar ise posterior silyer arter tutulumunu göstermektedir. Resim Mohammed-Brahim N ve ark'nın çalışmasından alınmıştır.^[23]

yan etki profiline göre azalan dozlarda verilmeye devam edilir. Optimum doz ve devam süresi konusunda kılavuzlarda tam bir konsensus yoktur.^[29-31,33] Optik sinir başı seviyesinde perfüzyon basıncını arttırmak için infüzyon esnasında düz yatak istirahati da önerenler olmuştur.^[34] Steroidlerin halsizlik, baş ağrısı, klidkasyo gibi sistemik semptomların şiddetinde de hızlı bir azalma sağlaması bir diğer önemli avantajlarındandır.^[35] AAİON olgularında acil steroid tedavisi konusunda farkındalık oluşmasının son dekatta yayınlanan literatürde bilateral ışık persepsiyonu olmayan olgulara rastlanmamasına katkı sağladığı da ifade edilmiştir.^[36]

Temporal arterit olgularında steroid tedavisi konusunda cevap aranan bir diğer soru da, diğer gözü koruması yanında, etkilenen gözlerde görme artışını sağlayabilir mi sorusu olmuştur. Bu konuda literatürde çelişkili sonuçlar yayınlanmış; görsel prognoz üzerinde, minimal etkiden dramatik etkilere kadar değişen oranlarda, farklı sonuçlar bildirilmiştir.^[37-39]

İskemik olaylarda prognozu etkileyen en önemli faktör iskemiye maruziyet süresi ve iskeminin şiddetidir.^[40] Bu açıdan posterior silyer arterlerin oklüzyonunda başvuru zamanı ve optik sinir başındaki rezidüel sirkülasyondan sorumlu mekanizmalar prognoz açısından hayati önemdedir.^[41]

Hayreh, görme rehabilitasyonu açısından neden farklı sonuçlar alındığını irdelediği bir çalışmada bu dramatik artışlara, steroid tedavisinin değil, hastaların öğrenme etkisi ile ekzantrik fiksasyon yapmasının neden olabileceğini de belirtmiştir.^[38] Bu nedenle konkomitan görme alanı değerlendirilmesi yapılmayan ölçümlerin güvenilir olmadığını speküle etmiştir.^[38] Ayrıca aynı çalışmada görme artışının, steroid tedavisinden bağımsız olarak, hastalığın doğal seyrinin bir sonucu da olabileceği vurgulanmıştır.

Tedaviye cevabın farklı olmasının diğer nedenleri arasında posterior silyer arterlerin tutulum oranı ve ciddiyetinin farklı olması, ortak bir vasküler kökenden gelişen anatomik varyasyonlu olgularda eş zamanlı santral retinal arter tıkanıklığı olması veya nadiren tutulumun optik disk posteriorunda yer alması gibi nedenler de ileri sürülmüştür.^{[12] [42]}

İyi görsel prognoz gösteren olgu sayısının çok kısıtlı olmasından dolayı intravenöz steroid tedavisi ile oral steroid tedavisinin görsel prognoza katkısı konusunda yapılan karşılaştırmalarda da konsensus yoktur.^[38]

Sonuç olarak AAİON olguları çoğunlukla retina ve optik disk sinir hücrelerinde geri dönüşümsüz hasar meydana geldikten sonra başvurduğu için steroid tedavisinin bu gibi olgularda görsel prognoza etkisi çok sınırlıdır.^[38] Bu nedenle, AAİON olgularında steroid tedavisinin amacının, görsel kaybın tekrar kazanılması değil, diğer gözün korunması olduğunu vurgulamak önemlidir.

İnflamatuar hastalıklarda akut dönemde etkinliği gösterilen steroid tedavilerinin kronik kullanımını kısıtlayan diyabet, hipertansiyon, enfeksiyona yatkınlık ve osteoporotik fraktürler gibi yan etkileri, temporal arterit tedavisinde de bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.^[43] Proven ve ark.^[43] temporal arterit hastalarının kümülatif olarak ortalama 6,5 gr prednizolon aldığını ve 10 yıllık periyotta olguların %86'sının steroid ilişkili yan etkilerden en az birine maruz kaldığını rapor etmiştir. Ayrıca klinik olarak stabil hastalarda vasküler inflamasyonun devam ettiğinin gösterilmesi, steroid tedavisinin etkinliğinin de kısıtlı olduğunu ortaya koymuştur.^[44]

Sentetik İmmun Modulatorler

Steroidlerin ciddi yan etkileri ve görece yaşlı popülasyonda komorbiditeleri arttırması, sadece steroid tedavisi altındaki olguların relapslarla veya subklinik olarak progresse etmesi nedeni ile, temporal arterit olgularında steroid tedavisine alternatif tedavilere ihtiyaç duyulmuştur. Bu anlamda metotreksat, azotiopürin, siklofosfamid, leflunomid gibi immün modulator ilaçlar temporal arterit tedavisinde ikinci basamak tedavide denenmeye başlanmıştır.

Birçok sistemik inflammatuar hastalıkta etkili bir şekilde kullanılan metotreksat, temporal arterit olguları için de doğal bir tedavi adayı olarak denenmiş fakat randomize çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır.^[45-47] Gelineen noktada metotreksatın temporal arterit hastaları için anlamlı bir fayda sağladığını söylemek için yeterli kanıt oluşmamıştır.^[33] Uzun dönemde etkisini gösterebileceği fakat steroide rağmen hızlı ilerleyen akut vakalarda etkili bir yaklaşım olmadığı özellikle vurgulanmıştır.^[34]

Azotiopürin, siklofosfamid, leflunomid gibi diğer immünmodulator ajanlar ile ilgili veriler vaka sunumları ile sınırlıdır ve bu ajanların tek başına steroid tedavisine üstünlükleri gösterilememiştir.^[30] Bununla beraber siklosporin tedavisinin ise faydasız olduğu gösterilmiştir.^[48]

Sonuç olarak sentetik immunsupresif ilaçların kortikosteroidlerden iyi olduğuna dair henüz bir kanıt oluşmamıştır.

Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar birçok sistemik romatizmal hastalığın tedavisinde devrim niteliğinde gelişmelere yol açmıştır. Tümör nekroz faktör alpha (TNF- α) inhibitörleri bu anlamda ilk defa kullanılan ajanlardandır. Temporal arterit olgularındaki yüksek TNF- α doku konsantrasyonları da, anti-TNF ajanların faydalı olabileceği konusunda araştırmacılara bir fikir vermiştir fakat sonrasında yapılan randomize bir çalışmada bu fayda gösterilememiştir ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, nüks oranları ve enfeksiyon riski infliximab grubunda daha yüksek bulunmuştur.^[49] Yine Adalimumab ile yapılan diğer bir randomize çalışmada da, remisyon oranları açısından ADA grubunda plaseboya oranla anlamlı bir fark görülmemiştir.^[50] TNF reseptör füzyon proteini Etanercept ile kısıtlı sayıda olgu ile yapılan bir çalışmada da 12. ayda steroid-siz remisyonda olan olgu sayısı anlamlı olarak fazla ve kümülatif prednizolon dozu anlamlı derecede düşük bulunmuştur fakat bu sonuçlar büyük ölçekli çalışmalarla henüz teyit edilememiştir.^[51]

İL-6 reseptörlerine afinite gösteren monoklonal bir antikor olan tocilizumab, temporal arteritte görülen artmış İL-6 aktivasyonu nedeni ile terapotik bir alternatif olarak değerlendirilmiştir.^[52] Bu konuda yapılan iki randomize çalışma yüz güldürücü sonuçlar vermiştir.^[53] Villiger ve ark.^[53] tedavi kolunda %85, plasebo kolunda ise %20 oranında relaps görülmediğini rapor etmişlerdir. Diğer bir faz 3 çalışmasında da kalıcı remisyon oranı, steroid kolunda %17'ye karşı, tocilizumab kolunda %53 oranında görülmüştür.^[54] Her iki çalışmada da kümülatif steroid kullanımının anlamlı olarak azaldığı vurgulanmıştır.

CD80/CD86 molekülünü bağlayarak T hücre aktivasyonunu engelleyen Apatcept'in ılımlı düzeyde olumlu etkisi olduğu da gösterilmiştir.^[55] IL-12 ve IL-23'ü bağlayan insan immunglobulin monoklonal antikor ustekinumabın da açık uçlu bir çalışmada etkinliği gösterilmiştir.^[56]

Biyolojik ajanların olumlu klinik ve serolojik etkilerine rağmen, vaskülit bulgularında inkomplet supresyon yaptıklarının gösterilmesi, bu konuda katedilecek daha çok mesafe olduğunu göstermektedir.^[57]

Diğer

Sistemik steroid tedavisine ek olarak potent bir vazodilatör olan PGE1'in AİÖN'de görme keskinliğini arttırabileceği ile ilgili vakalar yayınlanmıştır.^[32] İnterleukin-1 β antagonisti anakinra,^[58] anti-CD20 ajanı rituximab,^[59] JAK-STAT yollarını kullanan İL-6, İL-12 gibi immun modülatörlerin etkisini antagonize etmek için geliştirilen JAK inhibitörleri tofacitinib ve baricitinib gibi ajanlar da deneme aşamasındadır.^[30] Adjuvan aspirin tedavisi açısından da klinik kanıtlar yetersizdir.^[7]

Sonuç olarak steroidle dirençli AİÖN olgularında optimal terapötik yaklaşım konusunda literatürde bir fikir birliği yoktur. Biyolojik ajanların uzun dönem etkileri ve yan etkileri konusunda henüz tam bir konsensus oluşmadığı için birinci basamak tedavide henüz yer bulamamıştır fakat refrakter vakalarda ümit vaat etmektedirler. Bu açıdan özellikle tocilizumab diğer ajanlara göre daha öne çıkmaktadır. Tedavi algoritmasında güncel olarak birinci sırada steroidler, ikinci sırada tocilizumab önerilmekte; bunlara rağmen progresyon gösteren vakalarda ise abatacept, ustekinumab ve anakinra son basamak tedaviler olarak önerilmektedir.^[30,31]

KAYNAKLAR

1. De Smit E, O'sullivan E, Mackey DA, Hewitt AW. Giant cell arteritis: ophthalmic manifestations of a systemic disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(12):2291–306.
2. Bennett G. Cortisone therapy of visual loss in temporal arteritis. *Br J Ophthalmol* 1956;40(7):430–3.
3. Ozdamar Y, Acaroglu G, Eranlı S. Siliyoretinal arter tıkanıklığı ile kombine iskemik optik nöropati. *Retina-Vitreus* 2010;18(3):250–2.
4. Buttgerit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. *JAMA* 2016;315(22):2442.
5. Karti O, Karti DT, Kilic IH, Gokcay F, Celebisoy N. Baseline demographics, clinical features, and treatment protocols of 240 patients with optic neuropathy: experiences from a neuro-ophthalmological clinic in the Aegean region of Turkey. *Int Ophthalmol* 2019;39:155–66.
6. Demir HD, Çevik B, Kurt S, Aksoy D, Ortak H. Dev Hücreli Arteritli Hastaların Klinik İzlem Bulguları. *MN Oftalmol* 2012;19(2):97–101.
7. Al-Mousawi AZ, Gurney SP, Lorenzi AR, Pohl U, Dayan M, Mollan SP. Reviewing the Pathophysiology Behind the Advances in the Management of Giant Cell Arteritis. *Ophthalmol Ther* 2019;1–17. <https://doi.org/10.6084>
8. Kurt E, İlker S, Kırmaz C. Temporal Arteritte Oküler ve Sistemik Tutulum. *Türkiye Klin J Ophthalmol* 2007;16(3):82–7.
9. Taskapılı M, Serefoglu K, Kocabora S. İki Gün Arayla İki Taraflı Körlük Yapan Temporal Arterit. *Türkiye Klin J Ophthalmol* 2008;17:141–3.
10. Ekinci Koktekir B, Gonul Ş, Yilmaz M, Gedik Ş, Kamis Ü, Okudan S. Gelip Geçici Görme Kaybında Önemli Bir Etiyoloji : Temporal Arterit. *Türkiye Klin J Ophthalmol* 2013;22(4):262–5.
11. Bayar SA, Gokmen O, Pinarci EY, Altınors DD, Gedik S. Corneal Endothelial Decompensation and Ocular Hypotony in a Case With Temporal Arteritis. *J Neuro-Ophthalmol* 2012;32(4):385.
12. Sinch Hayreh S, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular Manifestations of Giant Cell Arteritis. *Am J Ophthalmol* 1998;125(4):509–20.
13. Keltner JL. Giant-cell arteritis. Signs and symptoms. *Ophthalmology* 1982;89(10):1101–10.
14. Chacko JG, Chacko JA, Salter MW. Review of Giant cell arteritis. *Saudi J Ophthalmol* 2015;29(1):48–52.
15. Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, Zimmerman B. Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol* 1997;123(3):285–96.
16. Parikh M, Miller NR, Lee AG, Savino PJ, Vacarezza MN, Cornblath W, et al. Prevalence of a Normal C-Reactive Protein with an Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate in Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis. *Ophthalmology* 2006;113(10):1842–5.
17. Foroosan R, Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble G, Mekari-Sabbagh ON, Sergott RC. Thrombocytosis in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology* 2002;109(7):1267–71.
18. Danesh-Meyer H V, Savino PJ, Eagle RC, Kubis KC, Sergott RC. Low diagnostic yield with second biopsies in suspected giant cell arteritis. *J neuro-ophthalmology* 2000;20(3):213–5.
19. Ball EL, Walsh SR, Tang TY, Gohil R, Clarke JMF. Role of ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *Br J Surg* 2010;97(12):1765–71.
20. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1122–8.
21. Siatkowski RM, Gass JD, Glaser JS, Smith JL, Schatz NJ, Schiffman J. Fluorescein angiography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1993;115(1):57–63.
22. Pellegrini M, Giannaccare G, Bernabei F, Moscardelli F, Schiavi C, Campos EC. Choroidal Vascular Changes in Arteritic and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2019;205(9):43–9.
23. Mohammed-Brahim N, Clavel G, Charbonneau F, Duron L, Picard H, Zuber K, et al. Three Tesla 3D High-Resolution Vessel Wall MRI of the Orbit may Differentiate Arteritic From Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Invest Radiol* 2019;1–7. doi: 10.1097/RLI.0000000000000595
24. Biousse V, Newman NJ. Ischemic Optic Neuropathies. *N Engl J Med* 2015;372(25):2428–36.
25. Hinzpeter EN, Naumann G. Ischemic Papilledema in Giant-Cell Arteritis. *Arch Ophthalmol* 1976;94(4):624.
26. Weyand CM, Yoon BR, Goronzy JJ. IFN- γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):43–9.

27. Boes C. Bayard Horton's Clinicopathological Description of Giant Cell (Temporal) Arteritis. *Cephalalgia* 2007;27(1):68-75.
28. Shick R, Baggenstoss A, Fuller B, Polley H. Effects of cortisone and ACTH on periarteritis nodosa and cranial arteritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1950;25(17):492-4.
29. Salvarani C, Hatemi G. Management of large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2019;31(1):25-31.
30. Low C, Conway R. Current advances in the treatment of giant cell arteritis: the role of biologics. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2019;11:1-11.
31. Samson M, Espigol-Frigolé G, Terrades-García N, Prieto-González S, Corbera-Bellalta M, Alba-Rovira R, et al. Biological treatments in giant cell arteritis & Takayasu arteritis. *Eur J Intern Med* 2018;50(4):12-9.
32. Steigerwald RD, Cesarone R, Belcaro G, Pascarella A, De Angelis M, Gattegna R, et al. Arteritic anterior ischemic optic neuropathy treated with intravenous prostaglandin E 1 and steroids. *Int J Angiol* 2010;19(3):113.
33. Fraser JA, Weyand CM, Newman NJ, Biousse V. The treatment of giant cell arteritis. *Rev Neurol Dis* 2008;5(3):140-52.
34. Vionnet J, Buss G, Mayer C, Sokolov AA, Borruat F-X, Spertini F. Tocilizumab for giant cell arteritis with corticosteroid-resistant progressive anterior ischemic optic neuropathy. *Jt Bone Spine* 2017;84(5):615-9.
35. Hayreh SS, Biousse V. Treatment of acute visual loss in giant cell arteritis: should we prescribe high-dose intravenous steroids or just oral steroids? *J Neuro-Ophthalmology* 2012;32(3):278-87.
36. Chen JJ, Leavitt JA, Fang C, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Evaluating the Incidence of Arteritic Ischemic Optic Neuropathy and Other Causes of Vision Loss from Giant Cell Arteritis. *Ophthalmology* 2016;123:1999-2003.
37. Kupersmith MJ, Langer R, Mitnick H, Spiera R, Spiera H, Richmond M, et al. Visual performance in giant cell arteritis (temporal arteritis) after 1 year of therapy. *Br J Ophthalmol* 1999;83(7):796-801.
38. Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon RH. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80(4):355-67.
39. Graham E, Holland A, Avery A, Russell RW. Prognosis in giant-cell arteritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6260):269-71.
40. Hayreh S, Podhajsky P, Zimmerman B. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: time of onset of visual loss. *Am J Ophthalmol* 1997;124(5):641-7.
41. Petrig BL, Riva CE, Hayreh SS. Laser Doppler flowmetry and optic nerve head blood flow. *Am J Ophthalmol* 1999;127(4):413-25.
42. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(5):563-93.
43. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: Duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003;49(5):703-8.
44. Maleszewski JJ, Younge BR, Fritzlen JT, Hunder GG, Goronzy JJ, Warrington KJ, et al. Clinical and pathological evolution of giant cell arteritis: a prospective study of follow-up temporal artery biopsies in 40 treated patients. *Mod Pathol* 2017;30(6):788-96.
45. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1309-18.
46. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134(2):106-14.
47. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, Richmond M, Spiera H, Peterson MG, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 19(5):495-501.
48. Schaufelberger C, Andersson R, Nordborg E. No additive effect of cyclosporin A compared with glucocorticoid treatment alone in giant cell arteritis: results of an open, controlled, randomized study. *Br J Rheumatol* 1998;37(4):464-5.
49. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(9):621-30.
50. Seror R, Baron G, Hachulla E, Debandt M, Larroche C, Puéchal X, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(12):2074-81.
51. Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Carreno L, Lopez-Longo J, Figueroa M, Belzunegui J, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2007;67(5):625-30.
52. Dasgupta B, Panayi GS. Interleukin-6 in serum of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol* 1990;29(6):456-8.
53. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387(10031):1921-7.
54. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Kleerman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017;377(4):317-28.
55. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(4):837-45.
56. Conway R, O'Neill L, Gallagher P, McCarthy GM, Murphy CC, Veale DJ, et al. Ustekinumab for refractory giant cell arteritis: A prospective 52-week trial. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(3):523-8.
57. Reichenbach S, Adler S, Bonel H, Cullmann JL, Kuchen S, Bütikofer L, et al. Magnetic resonance angiography in giant cell arteritis: results of a randomized controlled trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *Rheumatology* 2018;57(6):982-6.
58. Ly KH, Stirnemann J, Liozon E, Michel M, Fain O, Fauchais A-L. Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis. *Jt Bone Spine* 2014;81(1):76-8.
59. Mayrbaeurl B, Hinterreiter M, Burgstaller S, Windpessl M, Thaler J. The first case of a patient with neutropenia and giant-cell arteritis treated with rituximab. *Clin Rheumatol* 2007;26(9):1597-8.



Prof. Dr. Emin KURT

Lise eğitimini Gaziantep'te bitirmiş, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1988 yılında mezun olmuştur. Uzmanlık eğitimini Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1994 yılında almıştır. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesine 1994 yılında başlamış ve Göz Hastalıkları AD kuruluşunda bulunmuştur. 2003 yılında doçent, 2011 yılında Profesör ünvanı almıştır. Halen aynı kurumda çalışmakta olup, tıbbi ve cerrahi retina ile ilgilenmektedir.