

Tinjauan Kepustakaan Arteritis Takayasu Takayasu Arteritis

Anak Agung Gede Wira Pratama Yasa¹, Luh Putu Lina Kamelia¹, Made Widya Lestari Andi Kurnia Bintang¹

¹Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Pendidikan Ganesha, Bali, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Anak Agung Gede Wira Pratama Yasa; gungde33@gmail.com

Editor Akademik: dr. Maula Nuruddin Gaharu, Sp.S

Hak Cipta © 2022 Anak Agung Gede Wira Pratama Yasa. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Takayasu arteritis is an autoimmune rheumatic disease with chronic granulomatous vasculitis in large arteries such as the aorta and its branches. The disease is often associated with stroke at a young age. The mortality and morbidity rates in young age patients are quite significant. The ability to recognize the disease is based on etiopathology, clinical classification, and diagnostic support. Those are crucial to establish proper treatment and maintain an adequate prognosis. Takayasu arteritis remains challenging because diagnosis is often delayed, and there is currently no sensitive and specific gold standard for monitoring inflammatory disease.

Keywords: takayasu arteritis, diagnosis, treatment

ABSTRAK

Arteritis Takayasu merupakan salah satu penyakit rematik autoimun dengan vaskulitis granulomatosa kronis yang terjadi pada pembuluh darah arteri besar seperti aorta dan cabangnya. Penyakit ini sering dikaitkan dengan stroke pada usia muda dan menjadi salah satu penyakit dengan tingkat mortalitas dan morbiditas yang signifikan pada pasien usia muda. Pengenalan terhadap arteritis takayasu dan kemampuan dalam menganalisa berdasarkan etiopatofisiologi, klasifikasi klinis, dan modalitas diagnostik yang penting dalam menentukan implikasi dalam tatalaksana dan prognosis yang sesuai. Arteritis Takayasu pada usia muda tetap menjadi tantangan karena diagnosis masih sering terlambat dan saat ini tidak ada pemeriksaan standar baku emas yang sensitif dan spesifik dalam melakukan pemantauan penyakit inflamasi.

Kata Kunci: arteritis takayasu, diagnosis, tatalaksana

1. Pendahuluan

Vaskulitis granulomatosa merupakan penyakit radang pembuluh darah akibat infiltrasi inflamasi terutama terdiri dari sel histiosit dan *giant cell*. Penyakit ini dapat menyebabkan iskemia/infark oleh karena oklusi parsial atau total dari pembuluh darah yang terlibat, ataupun dapat menyebabkan perdarahan akibat ruptur dinding pembuluh darah yang melemah.^[1] Arteritis Takayasu atau yang juga dikenal sebagai *pulseless disease*, *occlusive thromboaropathy*, dan *aortic arch syndrome* merupakan salah satu penyakit rematik autoimun dengan vaskulitis granulomatosa kronis yang terjadi pada pembuluh darah arteri besar seperti aorta dan cabangnya.^[2-4] Penyakit ini pertama kali ditemukan oleh Mikito Takayasu, seorang profesor oftalmologi di Universitas Kanazawa, Jepang, pada tahun 1908 sebagai kasus vaskulitis retina dengan keadaan tanpa nadi "pulselessness".

Penyakit ini akan menyebabkan proses peradangan yang dapat mengakibatkan kerusakan pada lapisan endotel pembuluh darah (penebalan dinding vaskular, pembentukan trombus, lesi stenotik

dan oklusif) hingga lapisan muskularis (dilatasi vaskular dan aneurisma).^[5] Proses tersebut berlangsung pada aorta dan juga cabang-cabangnya seperti arteri subklavia, arteri karotis komunis, dan arteri karotis internal.^[4] Penyakit ini paling sering menyerang wanita usia muda dan terbanyak ditemukan pada negara-negara di Asia, dengan insidens mencapai 1-2 kasus per 1 juta penduduk di Jepang dan 2,2 per 1 juta penduduk di Kuwait.^[6-7]

Gejala klinis yang timbul bervariasi, mulai dari gejala non-spesifik demam, malaise, dan sakit kepala, hingga gejala yang menyangkut peradangan sistemik dan vaskular lokal seperti hipertensi, klaudikasio, bradikardi, bruit, dan angina.^[8] Arteritis Takayasu memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas yang signifikan pada pasien usia muda dan diperkirakan tingkat mortalitas berkisar antara 16-40%.^[9,10] Penyebab terjadinya kematian bervariasi mulai dari gagal jantung, stroke diseksi aorta, kardiomiopati, infark miokard, hipertensi renovaskular, perdarahan, infeksi, keganasan, dan komplikasi pasca operasi.^[5,10,11]

Berkat adanya perkembangan alat pencitraan diagnostik non-invasif untuk diagnosis dini dan pengembangan obat immunosupresif, agen biologis, dan kombinasi dengan obat steroid, serta kemajuan teknologi pembedahan endovaskular yang minimal invasif, telah menekan angka mortalitas pada penyakit ini.^[9,11] Namun, terlepas dari perkembangan ini, manajemen Arteritis Takayasu pada usia muda tetap menjadi tantangan karena diagnosis masih sering terlambat dan saat ini belum ada pemeriksaan standar baku emas yang sensitif dan spesifik dalam melakukan pemantauan penyakit inflamasi.^[9]

2. Pembahasan

Epidemiologi

Arteritis Takayasu sering menyerang wanita muda berusia <40 tahun atau dekade ke-2 dan ke-3 kehidupan.^[6] *American College of Rheumatology* (ACR) mendefinisikan usia di bawah 40 tahun sebagai kriteria dalam mendiagnosis Arteritis Takayasu. Sekitar 30% dari pasien Arteritis Takayasu muncul saat masa kanak-kanak. Sebuah studi yang berasal dari Turki melaporkan bahwa Arteritis Takayasu memiliki presentase 1,5% dari semua kasus vasculitis primer pada pediatrik.^[12]

Data epidemiologi Arteritis Takayasu sangatlah terbatas. Hal ini dapat disebabkan oleh karena kelangkaan penyakit ini sendiri⁷. Etnis secara signifikan mempengaruhi prevalensi Arteritis Takayasu serta tingkat keparahan dan prognosinya. Orang Asia lebih rentan terkena, sedangkan di Eropa utara dan Amerika Serikat kondisi ini lebih jarang terjadi.^[2,3] Insidensi di Eropa sekitar 0,4-1,5 kasus per 1 juta penduduk, sedangkan prevalensi di Amerika Serikat mencapai 0,9 kasus per 1 juta penduduk.^[7]

Etiologi

Etiologi arteritis Takayasu saat ini belum diketahui secara pasti. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa adanya keterkaitan penyakit ini dengan *Human Leukocyte Antigen* (HLA) dan predisposisi genetik dalam proses mediasi imun. Asosiasi HLA bervariasi dan berbeda sesuai dengan latar belakang etnis pasien.^[5] Peradangan granulomatosa telah diamati pada tunika media dan adventitia, sel *mononuclear* (terutama limfosit, *natural killer cell*, makrofag dan sel plasma), serta *giant cell* hadir selama peradangan aktif. Area peradangan berkembang menjadi fibrosis dan jaringan parut pada dinding arteri yang menyebabkan stenosis, sementara kerusakan pada lamina elastis dan media dapat menjadi penyebab pembentukan aneurisma.^[13] Vasa vasorum yang terletak pada tunika adventitia merupakan portal utama dari proses infiltrasi sel mediasi radang dan sitokin pro-inflamasi yang terdiri dari makrofag, sel T CD4, sel T CD8, *natural killer cell*, neutrofil, serta terjadi produksi *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α).^[2] Sel T dan makrofag akan menginvasi lapisan luar tunika media, dan bergerak mulai dari sisi tunika adventitia ke sisi tunika intima. Hasilnya adalah terjadi penebalan pada tunika intima akibat pengendapan mukopolisakarida, sel otot polos, dan fibroblas. Serat elastis digantikan oleh fibrosis, menghasilkan penebalan ketiga lapisan pembuluh darah.^[9,14]

Manifestasi Klinik

Gejala Arteritis Takayasu bervariasi dan dapat diklasifikasikan menjadi 2 fase yaitu fase awal dan fase stenosis. Fase awal termasuk gejala non-spesifik seperti demam, malaise, dan sakit kepala. Sedangkan fase stenosis dengan gejala seperti hipertensi, klaudikasio, bradikardi, bruit, dan angina. Hipertensi merupakan manifestasi yang hadir dalam 80% kasus sebagai akibat dari stenosis arteri renalis, diikuti dengan sakit kepala (31%), demam (29%), dispnea (23%), penurunan berat badan (22%), muntah (20%), dan gejala muskuloskeletal seperti mialgia, atralgia, dan artritis (14%).^[5,8]

Gejala pada aorta yang terlihat seperti aneurisma aorta, regurgitasi aorta karena dilatasi aorta, stenosis aorta. Gejala pada arteri karotis komunis seperti adanya stroke/*transient ischemic attack* (TIA), sinkope, ortostasis, vertigo, kejang, *carotidinia*, kehilangan penglihatan. Gejala pada arteri vertebral antara lain

dapat terjadi sindroma “*Subclavian Steal*” dan vertigo. Gejala pada arteri subklavia seperti klaudikasio ekstremitas atas, iskemia/gangren digital, perbedaan tekanan darah antar lengan >10mm Hg. Gejala pada arteri koroner (jarang, lesi sering) seperti angina, gagal jantung, infark miokard. Gejala pada arteri pulmonalis seperti nyeri dada, dispnea, hemoptisis, hipertensi pulmonal. Gejala pada arteri mesenterika antara lain nyeri perut, anoreksia, diare, perdarahan gastrointestinal. Gejala pada arteri renalis seperti hipertensi renovaskular (baik dari stenosis arteri renalis atau stenosis aorta suprarenalis). Gejala pada arteri iliaka seperti klaudikasio pada ekstremitas bawah dan gejala pada pembuluh darah kecil seperti Fenomena Raynaud.^[15] Pada pemeriksaan fisik, dapat ditemukan adanya *bruit* pada aorta dan/atau cabang utama, hipertensi, perbedaan tekanan darah yang signifikan antar kedua lengan, perbedaan/hilangnya nadi perifer, mudah lelah, penglihatan kabur, klaudikasio, dan regurgitasi aorta.^[16,17]

Sekitar 20% pasien dapat ditemukan adanya gejala neurologis seperti nyeri kepala hebat, *organic confusion*, disfungsi kognitif, stroke, meningitis, ensefalitis, dan kejang. Gejala ini lebih sering muncul pada anak-anak dibandingkan orang dewasa. Selain itu, penyakit ini juga dapat menyebabkan pembentukan aneurisma intrakranial terutama pada arteri serebri media. *Posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES) yaitu kondisi neuroradiologi yang berkaitan dengan sakit kepala, kejang, gangguan penglihatan, dan defisit neurologis fokal, juga dapat ditemukan anak-anak, meskipun jarang terjadi. Selain itu, juga terdapat gejala di bagian organ lainnya seperti kulit (*livedo reticularis*, purpura, eritema nodosum, edema subkutan, urtikaria, gangren digital, dan ulserasi), okular (kehilangan penglihatan akibat dari oklusi atau stenosis berat pada arteri karotis), ginjal (*proteinuria*, hematuria mikroskopik, penurunan laju filtrasi glomerulus), dan paru (batuk, sesak, efusi pleura, gagal napas, dan hipertensi pulmoner).^[5,15]

Diagnosis

1. Pemeriksaan Lab

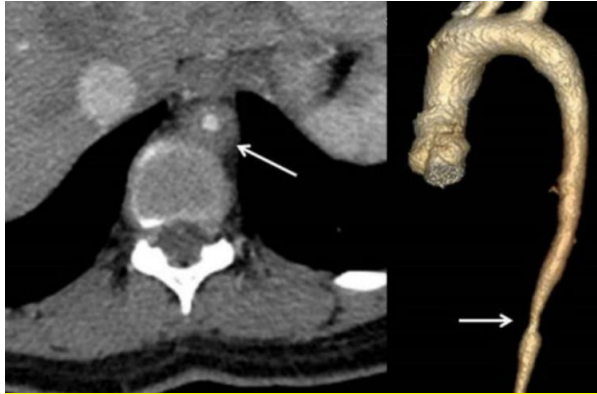
Tidak ada hasil yang spesifik pada pemeriksaan darah pasien Arteritis Takayasu. Autoantibodi yang berhubungan dengan vasculitis lainnya tidak dapat menegakkan diagnosis Arteritis Takayasu. Pemeriksaan *C-reactive protein* (CRP) dan *Erythrocyte Sedimentation Rate* (ESR) juga tidak spesifik, walaupun peningkatan ESR terjadi pada >50% pasien.^[15] Pada penelitian *three single-arm studies*, pemeriksaan CRP dan ESR memiliki sensitivitas dan spesifisitas sebesar 75%.^[18] CRP dapat menjadi modalitas dalam menentukan prediktor signifikan dari penyakit jantung mayor. Pasien dengan Arteritis Takayasu menunjukkan profil lipid yang lebih aterogenik bila dibandingkan dengan orang sehat, tetapi masih lebih rendah jika dibandingkan dengan pasien dengan penyakit jantung koroner.^[19]

Terjadi peningkatan kadar interleukin (IL)-6 dan IL-18 oleh karena adanya inflamasi. Pada penelitian ditemukan bahwa pasien yang sedang mengalami aktivasi penyakit dan kemudian berlanjut ke tahap stabil, ESR dan IL-18 menurun secara signifikan, dan perubahan ESR berkorelasi baik dengan tingkat serum IL-18 ($r=0,61$, $p<0,001$).^[15,19]

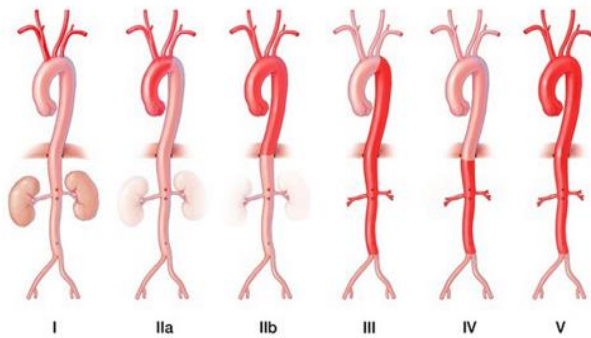
2. Pencitraan

Pencitraan saat ini menjadi modalitas utama untuk mengetahui diagnosis definitif dan juga pemantauan aktivitas dari penyakit Arteritis Takayasu.^[2] *Computed Tomography Angiography* (CTA) telah menjadi standar dalam menentukan stadium awal berdasarkan “1994 *Tokyo International Conference Classification of Arteritis Takayasu*” setelah sebelumnya yaitu angiografi konvensional. CTA mampu memberikan visualisasi adanya penebalan dinding pembuluh darah dan penyempitan lumen.^[2,14,19] Pada CTA dapat ditemukan gambaran “*double ring*” (dinding aorta menebal, melingkar dan mengelilingi cincin dengan atenuasi rendah

konsentris di dalam aorta) (Gambar 1).^[20,21] Klasifikasi dari Hata adalah klasifikasi pada angiografi yang digunakan untuk menentukan derajat lesi berdasarkan wilayah keterlibatannya: tipe I (cabang arkus aorta), tipe IIa (aorta ascendens, arkus aorta dan cabang-cabangnya), tipe IIb (lesi tipe IIa ditambah aorta descendens toraks), tipe III (aorta descendens toraks, aorta abdominalis, arteri renalis atau kombinasinya), tipe IV (aorta abdominalis, arteri ginjal atau keduanya) dan tipe V (kombinasi tipe IIb dan IV atau seluruh aorta dan cabang-cabangnya) (Gambar 2).^[6,15,16] Lesi angiografi tipe I lebih sering pada wanita sedangkan pada pria adalah tipe V. Berdasarkan kelompok umur, lesi angiografi tipe I, IIa, dan IIb lebih sering pada pasien muda, sedangkan pada pasien usia tua memiliki proporsi lesi tipe V dan arteri koroner yang lebih tinggi.^[19]

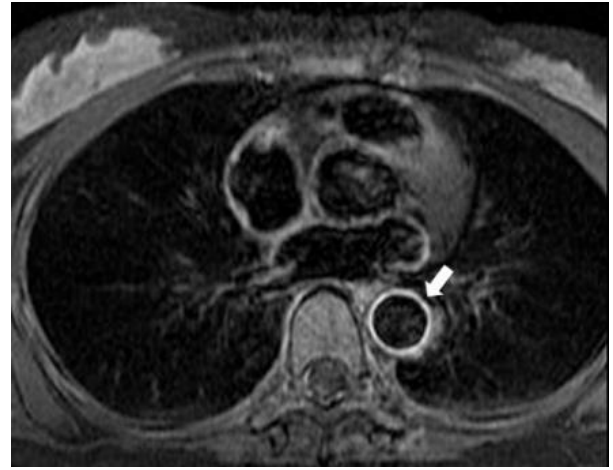


Gambar 1. CT-Angiografi bagian aksial (Kiri) menunjukkan penyempitan aorta descending dengan penebalan mural. Terlihat adanya penyangatan berupa gambaran *double ring sign* (Panah kiri). Reformatted CTA aorta (Kanan) menunjukkan penyempitan yang signifikan pada aorta descending (Panah kanan).^[21]



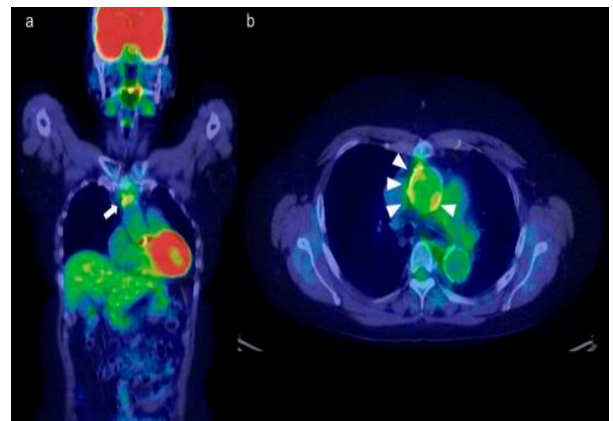
Gambar 2. Klasifikasi Hata.^[6]

Selain itu, *Magnetic Resonance Imaging/Magnetic Resonance Angiography* (MRI/MRA) juga dapat digunakan dalam melakukan identifikasi dan memberikan gambaran multiplanar tanpa radiasi ionisasi (Gambar 3).^[14] Temuan yang dapat terlihat adalah penebalan dinding pembuluh darah akibat peradangan.^[22] MRA memiliki tingkat akurasi yang tinggi, terutama pada lesi yang berlokasi di aorta, dengan sensitivitas 67-90% dan spesifisitas 65-85%, dengan melihat dari manifestasi klinik dan pemeriksaan ESR/CRP.^[2,18] *Diffusion-weighted MRI* dapat membantu mendeteksi peradangan vaskular dan membedakan antara lesi arteri aktif dan tidak aktif.^[2] Meski demikian, akses fasilitas MRI dan MRA masih terbatas dan gambaran yang diberikan cenderung tergolong dalam derajat yang lebih tinggi dibandingkan aslinya pada kondisi penyakit stenotik.^[14] *Color Doppler ultrasound* (US) dapat mendeteksi trombosis dan aneurisma, terutama di arteri karotis, dan menawarkan informasi tentang morfologi pembuluh darah.^[2]



Gambar 3. MRI T1-weighted dengan kontras menampilkan gambaran *ring-shaped* di tunika intima pada dinding aorta.^[29]

Pemeriksaan *18F-Fludeoxyglucose Positron Emission Tomography And Computerized Tomography* (PET-CT) memiliki sensitivitas sebesar 88% dan spesifisitas 93% dalam penilaian awal vaskulitis aktif pada Arteritis Takayasu.^[18] Pemeriksaan ini dapat membantu dalam mendiagnosis Arteritis Takayasu, bahkan pada fase pra-stenotik dengan mendeteksi perubahan dinding struktural dan adanya gambaran inflamasi pada vaskular sebelum terjadinya perubahan struktural (Gambar 4).^[2,22,23] Namun, efek radiasi yang tinggi, biaya yang mahal, dan fasilitas yang terbatas menjadi kendala dalam pemeriksaan ini.^[5]



Gambar 4. FDG-PET-CT dengan potongan axial (kiri) dan koronal (kanan) menampilkan akumulasi abnormal pada dinding pembuluh darah aorta ascendens.^[29]

Digital Subtraction Angiography (DSA) merupakan teknik pencitraan yang digunakan tidak hanya mendiagnosis Arteritis Takayasu, namun juga dapat digunakan untuk menilai luas dan lokalisasi keterlibatan vaskular pada Arteritis Takayasu.^[4,5] DSA dapat mendeteksi stenosis, oklusi, dan aneurisma arteri pada pembuluh darah sedang-besar (Gambar 5).^[5] Namun, DSA hanya dapat mem-visualisasi-kan lumen pembuluh darah, tanpa memberikan informasi tentang dinding pembuluh darah. Pemeriksaan ini juga tidak memiliki resolusi yang memadai untuk pembuluh darah kecil dan dapat melewati lesi minor non-oklusif. Selain itu, pemeriksaan ini bersifat invasif yang menyebabkan paparan media kontras dan radioaktivitas, sehingga pemeriksaan ini yang seharusnya menjadi standar baku emas, saat ini sudah mulai ditinggalkan.^[4,5]



Gambar 5. DSA menunjukkan stenosis di trunkus brakiosefalik. Oklusi arteri karotis kiri dekat dengan arkus aorta (panah). Arteri vertebral kiri (LVA) muncul dari arkus aorta.^[5]

3. Histopatologi

Pemeriksaan ini jarang dilakukan pada Arteritis Takayasu. Biasanya ditemukan adanya gambaran inflamasi yang menargetkan area disekitar vasa-vasora dan *medio-adventitial junction*. Infiltrasi sel mononuklear dan reaksi granulomatosa

oleh *giant cell* juga dapat ditemukan. Fibrosis reaktif dan peningkatan substansi dasar di intima juga dapat terjadi, khususnya di aorta, dengan ditemukannya fibrosis pada adventisia dan periadventitial.^[14]

Klasifikasi

Terdapat beberapa klasifikasi yang dapat digunakan pada Arteritis Takayasu. Salah satunya adalah *Modified Ishikawa Diagnostic Criteria* (MIDC) yang memiliki sensitivitas 92.5% dan spesifisitas 95% dalam mendiagnosis penyakit Arteritis Takayasu (Tabel 1).^[15] Klasifikasi lainnya yaitu *ACR classification criteria* yang dapat digunakan untuk membedakan antara Arteritis Takayasu dengan penyakit vaskulitis jenis lainnya dengan sensitivitas 90.5% dan spesifisitas 97.8%.^[5] Kriteria ini memerlukan minimal 3 dari 6 kriteria yang terpenuhi yang mencakup: (1) usia ≤ 40 Tahun, (2) klaudikasio ekstremitas, (3) nadi arteri brakialis menurun, (4) perbedaan tekanan darah antar ekstremitas >10 mmHg, (5) *bruit* pada arteri subklavia atau aorta, dan (6) pada arteriogram ditemukan gambaran penyempitan atau oklusi pada aorta, namun bukan oleh karena aterosklerosis maupun displasia fibromuskular.^[15]

Kriteria EULAR/PRINTO/PRES digunakan dapat mengklasifikasikan Arteritis Takayasu pada masa kanak-kanak, yang mencakup penemuan kelainan dari aorta atau cabang utamanya dan arteri pulmonalis pada CT-angiografi atau MRI/MRA, ditambah 1 poin dari kriteria berikut: (1) tidak ditemukan denyut nadi arteri perifer atau klaudikasio setelah aktivitas fisik; (2) perbedaan tekanan darah sistolik >10 mm Hg di keempat tungkai; (3) *bruit* pada arteri besar; (4) hipertensi (bila dibandingkan dengan anak sehat seusianya); dan (5) peningkatan *Erythrocyte sedimentation rate* (ESR) dan/atau *C-Reactive Protein* (CRP). Apabila kriteria tersebut terpenuhi maka sensitivitas dan spesifisitas $>99\%$.^[5,9]

Tabel 1. *Modified Ishikawa* Diagnosis Criteria.^[17]

3 Kriteria Mayor	
Lesi arteri subklavia tengah kiri	Pada angiografi ditemukan stenosis atau oklusi parah, muncul di bagian tengah, 1 cm proksimal ke orifisium arteri vertebralis hingga 3 cm distal orifisium
Lesi arteri subklavia tengah kanan	Pada angiografi ditemukan stenosis atau oklusi parah, muncul dari bagian tengah orifisium arteri vertebralis kanan sampai 3 cm dari distal orifisium
Karakteristik tanda dan gejala minimal 1 bulan	Klaudikasio ekstremitas, tak teraba nadi atau perbedaan nadi pada tungkai, perbedaan tekanan darah yang signifikan (TDS >10 mmHg pada tungkai), demam, nyeri leher, <i>transient amaurosis</i> , penglihatan kabur, sinkop, dispnea atau palpitasi
Lesi arteri subklavia tengah kiri	Pada angiografi ditemukan stenosis atau oklusi parah, muncul di bagian tengah, 1 cm proksimal ke orifisium arteri vertebralis hingga 3 cm distal orifisium
10 Kriteria Minor	
ESR tinggi	ESR >20 mm/jam persisten tanpa sebab jelas
Nyeri tekan arteri karotis	Nyeri tekan unilateral atau bilateral dari arteri pada saat palpasi. Neck muscle tenderness (+)
Hipertensi	TD $>140/90$ mmHg brakialis atau $>160/90$ mmHg poplitea
Regurgitasi aorta atau Ektasia annuloaorta	Dengan auskultasi atau ekokardiografi Doppler atau angiografi
Lesi arteri pulmoner	Dengan angiografi atau ekokardiografi dua dimensi
Lesi karotis komunis tengah kiri	Oklusi arteri lobaris, segmental atau ekuivalen dari angiografi atau skintigrafi perfusi, atau adanya stenosis, aneurisma, tuminal irregular atau kombinasi pada trunkus pulmonalis atau arteri pulmonalis unilateral atau bilateral pada angiografi
Lesi trunkus brakiosefalik distal	Adanya stenosis atau oklusi parah di bagian tengah dengan panjang 5 cm dari titik 2 cm distal ke lubangnya pada angiografi
Lesi aorta thoracic desenden	Adanya stenosis atau oklusi parah pada sepertiga distal ditentukan oleh angiografi
Lesi aorta abdominalis	Penyempitan, pelebaran atau aneurisma, luminal irregular atau kombinasi apapun yang ditentukan oleh angiografi: jika hanya tortuositas saja tidak dapat diterima
Lesi arteri koroner	Penyempitan, pelebaran atau aneurisma, luminal irregular atau kombinasi aneurisma
	Didokumentasikan pada angiografi di bawah usia 30 tahun tanpa adanya faktor risiko seperti hiperlipidemia atau diabetes

Kemungkinan Arteritis Takayasu apabila memenuhi: 2 kriteria mayor, atau 1 kriteria mayor dan 2 kriteria minor, atau 4 kriteria minor

Diagnosis Banding

Giant cell arteritis (GCA) dan Arteritis Takayasu adalah vaskulitis pembuluh besar granulomatosa yang memiliki spektrum penyakit yang mirip. Berdasarkan manifestasi klinis, histopatologi, dan radiografi menunjukkan bahwa kedua kondisi tersebut merupakan spektrum dari penyakit yang sama. Kesamaan

kedua penyakit ini dapat dilihat dari peran imunitas yang diperantarai sel dalam patogenesisnya, temuan patologis yang serupa pada dinding pembuluh darah, kadar serum yang tinggi, dan ekspresi vaskular dari sitokin tertentu termasuk IL-6 dan IL-17.^[4] Di sisi lain, terdapat perbedaan mencolok antara kedua penyakit ini, antara lain onset usia, ras/etnis, patogenesis, histopatologi,

gambaran klinis, pencitraan, distribusi vaskular, dan tatalaksana.^[4,20] Arteritis Takayasu umumnya terjadi pada wanita usia muda (<40 tahun) dan paling banyak ditemukan pada negara-negara Timur dan Asia, sedangkan GCA umumnya terlihat pada pasien yang lebih tua (>50 tahun) dan berasal dari ras Kaukasia.^[4,20,24] Berdasarkan distribusi vaskular, Arteritis Takayasu cenderung mempengaruhi cabang dari arteri karotis interna, sedangkan *Giant cell arteritis* memiliki kecenderungan

untuk mempengaruhi cabang arteri karotis eksterna (Tabel 2).^[4]

Penyakit lainnya yang dapat menjadi diagnosis banding dari Arteritis Takayasu antara lain koarkasio aorta, aterosklerosis, penyakit Behcet, *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), *Ig-G4 related disease*, *Kawasaki disease*, *Rheumatoid Arthritis*, *Sarcoidosis*, vaskulitis infeksius (sifilis, salmonella), inflamasi aneurisma aorta abdominalis, penyakit vaskular kongenital.^[14,24]

Tabel 2. Persamaan dan perbedaan antara Arteritis Takayasu dan Giant cell arteritis^[20]

Aspek	Persamaan	Perbedaan	
		Arteritis Takayasu	<i>Giant cell arteritis</i>
Epidemiologi	Wanita > Pria	Umur <40 Tahun Asia	Umur >50 Tahun Eropa dan amerika
Patogenesis	Imunitas (makrofag, sel T)	Sel T gamma/delta, <i>natural killer cells</i>	Sel dendritik
Histopatologi	Inflamasi granulomatosa	Jaringan parut pada tunika adventitia	Inflamasi lebih dominan pada tunia media dalam
Klinis	Konstitusional, klaudikasio	Lebih banyak gejala abnormalitas vaskular	Lebih banyak gejala kranial, kehilangan penglihatan, dan polimialgia reumatika
Pencitraan	Terdistribusi pada aorta dan cabangnya	Lebih banyak membentuk stenosis pada aorta, arteri subklavia kiri, arteri karotis interna	Lebih banyak membentuk aneurisma pada aorta, arteri subklavia kiri dan kanan
Terapi	Berespon pada glukokortikoid, tocilizumab	Berespon pada pemberian faktor anti-TNF alfa	Berespon pada pemberian abatacept

Tatalaksana

1. Farmakologi

Prinsip utama dalam tatalaksana Arteritis Takayasu adalah melakukan supresi terhadap inflamasi sistemik dan vaskular.^[15,22,23,25] *The European League Against Rheumatism* (EULAR) merilis pedoman pengobatan terbaru dalam induksi dan remisi pada saat fase aktif, direkomendasikan memulai terapi *Glucocorticoid* (GC) dosis tinggi (40-60 mg/hari setara prednison), dengan *tapering off* atau pengurangan dosis 15-20 mg/hari setiap 2-3 bulan, dan 10 mg/hari setelah 1 tahun.^[26] Selain itu, direkomendasikan untuk melakukan pemberian metilprednisolon intra vena dengan dosis 1000 mg setiap hari selama 5 hari sebelum memulai rejimen oral dari EULAR.^[26] Namun, pada beberapa kasus seperti adanya efek samping saat penggunaan GC jangka panjang maupun kekambuhan selama *tapering off*, dapat dilakukan kombinasi dengan obat immunosupresan atau *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) seperti cyclophosphamide (CYP), azathioprine (AZA), atau methotrexate (MTX).^[2,4,22] Terapi lini kedua dengan dosis GC harian awal 0.5mg/kgBB/hari bersama dengan immunosupresan seperti mikofenolat dapat mengurangi penggunaan steroid, memperbaiki lesi vaskular, dan memberikan respon awal yang serupa tanpa meningkatkan risiko kekambuhan dalam jangka panjang.^[9]

Pada pasien dengan perjalanan penyakit yang parah dan/atau tidak merespon dengan pengobatan immunosupresan, dapat diberikan penggunaan agen biologis seperti anti-tumor necrotizing factor (TNF) (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab), rituximab (RTX), dan tocilizumab (IL-6 Reseptor inhibitor) oleh karena pasien Arteritis Takayasu memiliki kadar TNF- α dan IL-6 yang lebih tinggi daripada orang sehat.^[2,9,15,22]

Pada anak-anak, dapat diberikan secara langsung kombinasi GC sistemik dengan immunosupresan MTX atau dengan CYP untuk menghindari kerusakan pembuluh darah yang irreversible.^[9] Selanjutnya dapat diberikan agen biologis seperti terapi anti-TNF saat melakukan *follow-up*. Adanya perbedaan pengobatan tergantung dari perbedaan karakteristik klinis, keparahan penyakit, preferensi dokter dan pasien, belum adanya pedoman pengobatan untuk Arteritis Takayasu, dan kesulitan dalam akses obat-obatan.^[25]

2. Pembedahan

Terapi pembedahan biasanya telah dapat dilakukan

apabila pasien telah mengalami kondisi refrakter terhadap obat GC dan/atau kombinasi dengan terapi immunosupresi serta dapat dipertimbangkan apabila lesi vaskular bergejala seperti terdapat klaudikasio, atau relevan secara prognostik.^[2,14,27] Pembedahan revaskularisasi atau intervensi endovaskular saat ini telah berkembang pesat dan menjadi pilihan pengobatan utama dalam Arteritis Takayasu. Jenis revaskularisasi termasuk *balloon angioplasty*, stent, dan *stent graft replacement* dapat dilakukan.^[4] Namun, peran dari pembedahan secara keseluruhan masih terbatas oleh karena jaringan fibrosa yang menyebabkan obliterasi arteri mengurangi manfaat jangka panjang terhadap pasien.^[14] Meskipun banyak penelitian yang menunjukkan manfaat pembedahan dalam mengobati stenosis, prosedur ini memiliki tingkat kegagalan yang signifikan, terutama bila dilakukan selama inflamasi aktif.^[2] Sebuah penelitian kohort di Klinik Cleveland mengungkapkan 78% dari pasien yang diobati dengan angioplasti di berbagai lokasi anatomis mengalami restenosis selama masa tindak lanjut rata-rata 3 tahun, dan 93% memerlukan intervensi ulang di beberapa titik.^[14] Untuk meminimalisir dan mencegah terjadinya restenosis, perawatan bedah harus dilakukan pada saat stadium penyakit yang tidak aktif dan telah melakukan pengobatan dengan GC dan agen immunosupresif. Pengobatan antiplatelet juga harus digunakan bersamaan dengan intervensi endovaskular untuk mengurangi terjadinya restenosis.^[4,22]

Rekonstruksi arteri adalah pilihan bedah lainnya yang dapat dilakukan. Jenis rekonstruksi yang dipilih tergantung letak lesi dan anatomi pasien. Secara umum, Dacron atau polytetrafluoroethylene (PTFE) akan digunakan untuk rekonstruksi aorta mayor, sedangkan vena saphena autogenous akan digunakan untuk ekstremitas, revaskularisasi ginjal, atau mesenterika yang terisolasi. Prosedur lain termasuk berbagai rekonstruksi aorta, bypass aorta-karotis untuk insufisiensi serebrovaskular, dan bypass ke arteri subklavia, aksila, atau brakialis distal untuk iskemia ekstremitas atas.^[14]

Mekanisme Terjadinya Stroke Pada Arteritis Takayasu

Penyakit Arteritis Takayasu lebih sering dikaitkan dengan stroke dan/TIA daripada penyakit vaskulitis sistemik lainnya dengan perkiraan prevalensi mencapai 15,8%.^[26] Terdapat berbagai mekanisme perjalanan dari penyakit arteritis takayasu hingga menyebabkan terjadinya stroke, antara lain: oklusi vaskular sekunder akibat trombosis arteri dan vaskulitis, pembentukan

aneurisma, emboli akibat regurgitasi aorta, gangguan hemodinamik oleh karena stenosis yang membatasi aliran dan/atau *vascular steel syndrome*, vasospasme pada ensefalopati hipertensi, diseksi arteri karotis, atau penyakit moya-moya.^[26,28] Dalam sebuah penelitian *multi-center*, pasien dengan arteritis takayasu yang mengalami stroke paling banyak terjadi di teritori *anterior cerebral artery* (ACA) dan/atau *middle cerebral artery* (MCA), dengan gambaran stenosis pada area arteri karotis interna paling sering di bagian kanan serta terdapat keterlibatan stenosis di arteri karotis komunis. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di Amerika baru-baru ini terhadap 79 pasien, sekitar 11,4% pasien mengalami stroke iskemik akut; 6,3% dengan TIA; dan 1,3% mengalami perdarahan intrakranial.^[28]

Komplikasi dan Prognosis

Arteritis Takayasu memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas yang signifikan pada pasien usia muda dan diperkirakan tingkat mortalitas berkisar antara 16-40%.^[9,10] Tingkat kematian bervariasi dan dipengaruhi beberapa faktor seperti lokasi geografis, keparahan dan perluasan lesi, strategi pengobatan, serta waktu tindak lanjut.^[9] Pasien dengan komplikasi mayor dan perjalanan penyakit yang progresif (derajat III) memiliki prognosis terburuk dengan tingkat kelangsungan hidup 43% dalam 15 tahun.^[9] Penyebab terjadinya kematian dapat terjadi akibat komplikasi yang bervariasi mulai dari gagal jantung, stroke, diseksi aorta, kardiomiopati, infark miokard, hipertensi renovaskular, perdarahan, infeksi, keganasan, dan komplikasi pasca operasi.^[5,10,11] Sebuah studi baru-baru ini mengungkapkan bahwa 50% pasien dengan Arteritis Takayasu akan mengalami kekambuhan dan komplikasi vaskular kurang dari 10 tahun sejak diagnosis. Mereka yang paling mungkin untuk kambuh termasuk laki-laki dan mereka yang memiliki kadar CRP tinggi.^[14] Penyakit ini juga dikaitkan dengan tingkat morbiditas yang signifikan. Kemampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari pada pasien terganggu hingga 74%. Faktor yang berkontribusi terhadap morbiditas yang signifikan pada Arteritis Takayasu termasuk gagal jantung dan peristiwa iskemik neurologis seperti stroke dan TIA.^[17]

3. Kesimpulan

Arteritis Takayasu merupakan penyakit vaskulitis kronis langka yang mempengaruhi aorta dan cabang utamanya. Penyakit ini sering terjadi di Negara Asia dan pada wanita usia muda <40 tahun. Etiologinya saat ini belum diketahui secara pasti, namun dikaitkan dengan *Human Leukocyte Antigen* (HLA) dan predisposisi genetik dalam proses mediasi imun. Gejala awal dari penyakit ini bersifat non-spesifik seperti demam, malaise, dan sakit kepala. Terdapat beberapa klasifikasi yang dapat memudahkan dalam mendiagnosis arteritis takayasu yaitu MIDC dan ACR *classification* yang memiliki tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Penyakit ini dikaitkan dengan kejadian stroke dan/TIA akibat dari akibat regurgitasi aorta, gangguan hemodinamik oleh karena stenosis yang membatasi aliran dan/atau *vascular steel syndrome*, vasospasme pada ensefalopati hipertensi, diseksi arteri karotis, atau penyakit moya-moya. Deteksi awal dan tatalaksana dini pada pasien dengan faktor risiko terkait diharapkan dapat menekan angka morbiditas dan mortalitas penyakit ini.

4. Daftar Pustaka

[1] Aman S, Sharma K. Granulomatous Vasculitis. *Dermatol Clin*. 2015;12(3):475–87.
 [2] Dedushi K, Hyseni F, Musa J, Rahman M, Saliq K, Vokshi V, et al. MRI diagnosis of Takayasu arteritis in a young woman. *Radiol Case Reports* [Internet]. 2021;16(12):3915–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.09.030>
 [3] Rutter M, Bowley J, Lanyon PC, Grainge MJ. A systematic review and meta-analysis of the incidence rate of Takayasu arteritis. *Rheumatol*. 2021;60(11):4982–90.

[4] Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: An update. *Turkish J Med Sci*. 2018;48(4):681–97.
 [5] Russo RAG, Katsicas MM. Takayasu arteritis. *Front Pediatr*. 2018;6(September):1–17.
 [6] Sanchez-Alvarez C, Mertz LE, Thomas CS, Cochuyt JJ, Abril A. Demographic, Clinical, and Radiologic Characteristics of a Cohort of Patients with Takayasu Arteritis. *Am J Med* [Internet]. 2019;132(5):647–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.017>
 [7] Chair M, Setyohadi B, Ariane A. Indonesian Journal of Rheumatology Takayasu Arteritis: A Diagnostic Approach. 2018;10(2):105–9.
 [8] Rajlawot K, Thapa S, Sitaula A, Neupane NP. Spectrum of imaging findings in Takayasu arteritis — A case report R, RR. *Radiol Case Reports* [Internet]. 2022;17(10):3470–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.06.092>
 [9] Di Santo M, Stelmaszewski E V., Villa A. Takayasu arteritis in paediatrics. *Cardiol Young*. 2018;28(3):354–61.
 [10] Seyahi E. Takayasu arteritis: An update. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):51–6.
 [11] Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Press Medicale* [Internet]. 2017;46(7-8P2):e197–203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.05.034>
 [12] Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al. Efficacy of biological-targeted treatments in takayasu arteritis: Multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation*. 2015;132(18):1693–700.
 [13] Beckman JA. Takayasu arteritis: It is time to work together. *Circulation*. 2015;132(18):1685–6.
 [14] Trinidad B, Surmachevska N, Lala V. Takayasu Arteritis [Internet]. *StatPearls - NCBI Bookshelf*; 2021. 1–14 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459127/>
 [15] Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: Challenges in diagnosis and management. *Heart*. 2018;104(7):558–65.
 [16] Sönmez HE, Demir F, Özdel S, Karadağ ŞG, Bağlan E, Bülbül M, et al. Neuroimaging of Children With Takayasu Arteritis. *J Child Neurol*. 2021;36(8):642–7.
 [17] De Souza AWS, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun*. 2014;48–49:79–83.
 [18] Dua AB, Kalot MA, Husainat NM, Byram K, Springer JM, James KE, et al. Takayasu Arteritis: a Systematic Review and Meta-Analysis of Test Accuracy and Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(2):80–90.
 [19] Agueda AF, Monti S, Luqmani RA, Buttgerit F, Cid M, Dasgupta B, et al. Management of Takayasu arteritis: A systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis. *RMD Open*. 2019;5(2):1–13.
 [20] Kermani TA. Takayasu arteritis and giant cell arteritis: are they a spectrum of the same disease? *Int J Rheum Dis*. 2019;22(Lv):41–8.
 [21] Ethiraj D, Kanase ND, Indiran V. Double ring sign in Takayasu arteritis. *Qjm*. 2020;113(10):734.
 [22] Tacoy G. Management of Takayasu arteritis. *Future Cardiol*. 2018;14(2):105–8.
 [23] Misra DP, Wakhlu A, Agarwal V, Danda D. Recent advances in the management of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:60–8.
 [24] Watanabe R, Berry GJ, Liang DH, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogenesis of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis—Similarities and Differences. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(10).
 [25] Aeschlimann FA, Barra L, Alsolaimani R, Benseler SM, Hebert D, Khalidi N, et al. Presentation and Disease Course of Childhood-Onset Versus Adult-Onset Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):315–23.
 [26] Arthur KC, Fracica E, Johansen MC. Stroke Treatment in the Setting of Systemic Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2020;22(12).
 [27] Hellmich B, Águeda AF, Monti S, Luqmani R. Treatment of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis—Current and Future. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(12).
 [28] Couture P, Chazal T, Rosso C, Haroche J, Léger A, Hervier B, et al. Cerebrovascular events in Takayasu arteritis: a multicenter case-controlled study. *J Neurol*. 2018;265(4):757–63.
 [29] Oura K, Yamaguchi Oura M, Itabashi R, Maeda T. Vascular imaging techniques to diagnose and monitor patients with takayasu arteritis: A review of the literature. *Diagnostics*. 2021;11(11).