

# Takayasu arteritinde aktivite değerlendirilmesi ve prognoz

## Disease activity and prognosis in Takayasu's arteritis

© Sema Kaymaz Tahra<sup>1</sup>, © Fatma Alibaz Öner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Takayasu arteriti (TAK) izleminde hastalık aktivite değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Ancak şimdiye kadar geliştirilmiş ölçekler TAK'de hastalık aktivitesini değerlendirmede yaygın kabul görmemiştir. Rutin takipte klinisyenler tarafından sıklıkla sistemik enflamasyon semptomları, fizik muayene bulguları, akut faz reaktanları ve görüntüleme saptanan arteriyel bulguların değerlendirildiği doktor global değerlendirmesi kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda ise en sık National Institute of Health tarafından geliştirilen aktif hastalık tanımı kullanılmaktadır. Hint Takayasu Arteriti skoru (ITAS) 2010, akut faz yanıtının dahil edildiği ITAS2010-A ve radyolojik değerlendirmenin eklendiği ITAS2010-A-Rad gibi kompozit skorlarla aktif hastalığın daha iyi tanımlanması amaçlanmaktadır. Damar duvarı enflamasyonu ve lümenin değerlendirilebildiği manyetik rezonans anjiyografi TAK tanısı ve izleminde ilk görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir. Konvansiyonel anjiyografi TAK tanısında altın standart görüntüleme yöntemi olarak önerilmemektedir. TAK izleminde son dönemde azalan mortalite oranları ile prognozda iyileşme görülse de hala tanı gecikmesi nedeniyle tanı döneminde bile önemli oranda hasar gelişimi bildirilmektedir. TAK hastalarının takibinde hastalık ilişkili ve tedavi ilişkili hasar birlikte değerlendirilmelidir. Sistemik vaskülitlerde hasar değerlendirmesi için geliştirilen vaskülit hasar indeksinde yer alan az sayıda parametre TAK hastalarına uygulanabilmektedir. Takayasu Arteriti Hasar skoru yalnızca TAK hastalarında hasar değerlendirmesini amaçlayan hasar skorlamasıdır. Büyük damar vaskülitlerine (BDV) özgü hasarı değerlendirmeyi amaçlayan BDV Hasar indeksi ise geliştirilme aşamasındadır. OMERACT "Büyük damar vaskülitleri çalışma grubu" tarafından uzmanlarla bir Delphi egzersizi tamamlanmıştır ve bir çekirdek sonlanım seti geliştirilmesi için çalışmalar sürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Takayasu arteriti, hastalık aktivitesi, prognoz

### Abstract

Assessment of disease activity has a critical role in the follow-up of Takayasu's arteritis (TAK). However, disease activity indices that have been developed so far have not been widely accepted to assess disease activity in TAK. The physician's global assessment, which evaluates symptoms of systemic inflammation, physical examination findings, acute phase reactants, and arterial findings on imaging, is frequently used by clinicians during routine follow-up. Definition of active disease by the National Institute of Health is most frequently used in clinical studies. It is aimed to better define active disease with composite scores such as Indian Takayasu Arteritis score (ITAS) 2010, ITAS2010-A, in which acute phase response is also included, and ITAS2010-A-Rad, in which radiological evaluation is added. Magnetic resonance angiography, in which vessel wall inflammation and lumen can be evaluated, is recommended as the first imaging method in the diagnosis and follow-up of TAK. Conventional angiography is not recommended as the gold standard imaging method in the diagnosis of TAK. Although there has been an improvement in prognosis with decreasing mortality rates in TAK follow-up, significant damage has been reported even at the diagnostic period due to the delay in diagnosis. Both disease-related and treatment-related damage should be evaluated together in the follow-up of TAK patients. Few parameters in the vasculitis damage index, which was developed for damage assessment in systemic vasculitides, can be applied to TAK patients. The Takayasu Arteritis Damage score is a damage score that aims to assess damage only in TAK patients. The Large Vessel Vasculitis Damage index, which aims to assess damage specific to large vessel vasculitides (LVV), is under development. A Delphi exercise with experts was completed by the OMERACT "large vessel vasculitides working group" and efforts are ongoing to develop a core outcome set.

**Keywords:** Takayasu's arteritis, disease activity, prognosis

### İletişim / Correspondence:

Dr. Sema Kaymaz Tahra, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 216 606 33 00 E-posta: sm\_kaymaz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5706-4943

Geliş Tarihi / Received: 31.08.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 14.10.2022

**Atıf / Cite this article as:** Kaymaz Tahra S, Alibaz Öner F. Disease activity and prognosis in Takayasu's arteritis. Ulus Romatol Derg 2022;14(3):137-145



## Giriş

Takayasu arteriti (TAK) aorta ve ana dallarını tutan, genç kadınlarda daha sık görülen kronik granülamatöz bir büyük damar vaskülitidir (BDV).<sup>[1]</sup> Ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik semptomlar, üfürüm, nabızlarda zayıflama/nabız kaybı, kan basıncı eşitsizliği, ekstremitelerde kladikasyon gibi vasküler iskemik bulguları, akut faz yüksekliği ve tipik anjiyografik değişiklikler hastalığın temel özellikleridir. Vasküler enflamasyon sonucu damar duvarında kalınlaşma, stenoz, oklüzyon ve anevrizma gelişebilir.<sup>[2]</sup>

TAK'de hastalık aktivitesi, arteriyel tutulum yaygınlığı ve hasar değerlendirmesi medikal tedavi ve cerrahi girişim kararlarında önemli bir yere sahiptir.<sup>[3]</sup> Ancak şimdiye kadar geliştirilen ölçekler hastalık aktivitesini veya tedaviye yanıtı değerlendirmede yaygın kabul görmemiştir. Hastalık aktivitesi ile vasküler hasar ayırımındaki güçlük, TAK izleminde karşılaşılan en büyük zorluklardan biridir. Vasküler stenoz, aktif enflamasyonun bir sonucu olabileceği gibi damar duvarında hastalıkla ilişkili hasar sonucu da gelişebilir.<sup>[4]</sup> TAK değerlendirmesinde, özellikle hastalık süresi uzun ve akut faz düzeyleri normal olan hastalarda, diğer bir sorun da aterosklerozdur. Bu nedenle hem klinik hasta takibinde hem de TAK klinik çalışmalarında kullanılmak üzere sonlanım ölçütleri geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir.

## Hastalık Aktivite Değerlendirmesi

### Aktivite Değerlendirmesinde Fizik Muayene

Fizik muayenede yeni gelişen veya kötüleşen üfürüm, nabız/kan basıncı farkı gibi vasküler bulguların değerlendirilmesi TAK değerlendirmesinde ilk basamağı oluşturur. Ancak fizik muayene bulgularının hastalık aktivite değerlendirmesinde bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Grayson ve ark.'nın<sup>[5]</sup> çalışmasında fizik muayenede anormal bulguların oluşu büyük oranda anjiyografik bulguların varlığı ile ilişkili olsa da yalnızca fizik muayene ile arteriyografik lezyonların en az %30'unun atlanabildiği görülmüştür. Bir diğer çalışmada yeni gelişen vasküler bulguların, eşlik eden vasküler anjiyografik lezyonlar ile yüksek oranda uyumlu olduğu ve TAK için özgün baş, boyun, kol semptomları ile başvuran hastalarda sıklıkla vasküler görüntüleme bulguları saptandığı bildirilmiştir. Ancak iskemik semptomların, hatta bulguların varlığı her zaman aktif damar enflamasyonunu göstermeyebilir. Bu açıdan karotidini sıklıkla aktif vasküler enflamasyonun bir belirteci olarak düşünülürken ekstremiteler kladikasyonu daha çok vasküler hasar ile ilişkili olarak değerlendirilir.<sup>[6]</sup>

### Aktivite Değerlendirmesinde Laboratuvar

Hastalık aktivitesinin izleminde yeterince duyarlı ve özgün olmasa da rutin pratikte sıklıkla eritrosit sedimentasyon

hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) kullanılmaktadır.<sup>[7-9]</sup> Bir çalışmada aktif olarak değerlendirilen TAK hastalarının %23'ünde laboratuvar parametreleri normal bulunmuştur.<sup>[10]</sup> Benzer şekilde ESH, aktif hastalığı olan hastaların %83'ünde yüksek, remisyonda olarak değerlendirilen hastalarda ise %44 oranında yüksek olarak bildirilmiştir.<sup>[11]</sup> TAK'de anti-aorta ve anti-endothelial antikor gibi antikorlar<sup>[12-14]</sup> ile tümör nekroz faktör alfa, interlekin-6 (IL-6), IL-8, IL-18, interferon gamma, matris metalloproteinaz-2 (MMP-2), MMP-9, YKL-40, B-hücre aktivite faktörü ve proliferasyon indükleyici ligand gibi belirteçlerin serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ancak hiçbiri hastalığa özgün değildir.<sup>[15-22]</sup> Bir çalışmada serum FGF-2 seviyesinin TAK ve dev hücreli arterit ayırımında kullanılabileceği savunulmuştur. Ancak bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.<sup>[23]</sup> IL-6 reseptörü (IL-6R) son dönemde TAK'de hastalık aktivitesini değerlendirmede potansiyel bir biyobelirteç olarak gösterilmektedir.<sup>[24]</sup>

Pentraksin (PTX) süper ailesi çok sayıda ekzojen patojeni tanıyarak akut faz reaksiyonu gibi davranış gösteren bir protein grubudur.<sup>[25]</sup> PTX-3, TAK aktif hastalık ayırımında bir belirteç olarak önerilmektedir.<sup>[26-28]</sup> Grubumuzun yaptığı bir çalışmada plazma PTX-3'ün TAK hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu ancak PTX-3 seviyelerinin aktif ve inaktif hastalıkta benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir.<sup>[29]</sup> Bir İtalyan TAK kohortunda aktif hastalıkta yalnızca CRP seviyelerinin yüksek olduğu ve Türk kohortuna benzer şekilde PTX-3 seviyelerinin aktif ve inaktif hastalıkta benzer olduğu görülmüştür. Ancak PTX-3 seviyesi, görüntüleme vasküler enflamasyon bulgularının saptandığı bir grup hastada anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.<sup>[30]</sup> Yakın zamanda Çin'den yapılan bir çalışmada da serum PTX-3 seviyeleri aktif TAK hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak ESH ve CRP'ye üstünlüğü gösterilememiştir.<sup>[31]</sup> Pulsatelli ve ark.'nın<sup>[32]</sup> anjiyojenik belirteçleri değerlendirdiği bir çalışmada PTX-3 ve vasküler endothelial büyüme faktörü seviyeleri, pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleme ve aktivite indeksleri [National Institute of Health (NIH), ITAS2010] ile belirlenen aktif hastalık ile ilişkili bulunmuştur. PTX-3 seviyelerinin aktif hastalık ve özellikle görüntüleme aktif lezyonların varlığı ile ilişkisi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### Aktivite Değerlendirmesinde Görüntüleme

Konvansiyonel anjiyografi (DSA) günümüzde artık TAK tanısında altın standart görüntüleme olarak düşünülmemektedir. Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) ve seçilmiş olgularda florodeoksiglukoz (FDG)-PET/BT, TAK tanısında pek çok klinisyen tarafından kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

TAK izleminde ise günümüzde en sık tercih edilen görüntüleme yöntemi MRA'dır. DSA ile kıyaslandığında üç boyutlu MRA ile damar duvar kalınlığı, kontrastlı MRA ile de yumuşak doku ayrımı daha etkili bir şekilde yapılabilir. Radyasyon maruziyetinin olmayışı genç hastalarda uzun dönem takipte MRA'ya avantaj sağlamaktadır.<sup>[33]</sup> Ancak MRA'da tedavi sonrası persiste eden damar duvar kalınlığının hastalık aktivitesi veya hasar ilişkili olup olmadığının ayırımında güçlükler bulunmaktadır.<sup>[34]</sup> Ayrıca MRA görüntülemesinde görülebilen ve renal arter stenozunu taklit eden "psödostenoz" artefaktı MRA değerlendirmesinde göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>[35]</sup>

MRA ile benzer şekilde BTA da yapısal lezyonlar ve damar duvarı ilişkili lezyonların saptanmasını MRA'dan daha kısa bir çekim süresinde sağlamaktadır.<sup>[36]</sup> Ancak yüksek miktarda radyasyon ve iyotlu kontrast madde maruziyeti BTA'nın rutin takipte kullanımını kısıtlamaktadır. FDG/PET ile klinik remisyonda olup akut faz yüksekliği olan hastalarda artmış FDG tutulumunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak değerlendirilerek tedavi kararlarında etkili olabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[37,38]</sup> Ancak bazı çalışmalarda TAK klinik aktivitesinin FDG tutulumu ile ilişkisi gösterilememiştir.<sup>[39]</sup> Ayrıca tedavi sonrası FDG tutulumunda görülen azalma nedeniyle tedavi takibinde PET/BT'nin yeri olabileceğini bildiren çalışmalar olsa da bu konuda daha çok veriye ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>[40]</sup> Son dönemde PET/MRA ile heyecan verici vizüel ve kantitatif sonuçlar paylaşılmaktadır. PET/MRA ile daha düşük radyasyon maruziyeti, daha gelişmiş yumuşak doku çözünürlüğü ve anatomik yapıların daha iyi tanımlandığı bildirilmiştir.<sup>[41,42]</sup> Ancak PET/MRA'nın diğer görüntüleme yöntemlerinin yerini alabilmesi için daha çok sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. TAK hastalarında görüntüleme seçimi tutulan damarlar, merkeze ait faktörler ve tecrübe göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

### Aktivite Değerlendirmesinde Sonlanım Ölçütleri

Klinik çalışmalarda sıklıkla NIH tarafından yapılan aktif hastalık tanımı olan konstitusyonel semptom, yeni üfürüm, akut faz reaktanlarında yükseklik ve yeni anjiyografik bulguların en az ikisinin varlığı kullanılmaktadır.<sup>[2]</sup> Tek sayfalık bir formda aktif vaskülit değerlendirmesini amaçlayan Birmingham Vaskülit Aktivite skoru (BVAS) tüm vaskülitlere uygulanmak üzere geliştirilmiştir.<sup>[43]</sup> Ancak BVAS sıklıkla ANCA ilişkili vaskülit çalışmalarında kullanılmış ve yalnızca küçük ve orta çaplı damar vaskülitlerinde valide edilmiştir. BVAS'de değerlendirilmekte olan 11 organ sisteminin çoğu TAK'de etkilenmemektedir<sup>[44]</sup> ve sadece 2 TAK çalışmasında BVAS kullanılmıştır.<sup>[45,46]</sup> Büyük damar

hastalığına ait parametrelerin ağırlığının genel parametrelere göre daha yüksek olduğu "Takayasu Arteriti İçin Hastalık Yaygınlık İndeksi (DEI-TAK)" hastalık yaygınlığını değerlendirmek için geliştirilmiş bir ölçüttür. DEI-TAK skorlamasında, fizik muayenede son 3 ayda meydana gelen değişiklikler değerlendirmenin temelini oluşturur.<sup>[47]</sup> Türkiye'de yapılan bir çalışmada yavaş hastalık aktivitesine sahip TAK hastalarında DEI-TAK skorunda hiç değişiklik olmadığı gösterilmiştir. BVAS'den geliştirilen DEI-TAK'de parametrelerin çoğu küçük damar vaskülitleri ile ilişkilidir. Bununla ilişkili olarak TAK hastalarında bu parametrelerin görülmediği ve izlemde değişmediği gösterilmiştir. Ayrıca DEI-TAK'nin aktif hastalık ayırımındaki yeri sınırlı kalmıştır. DEI-TAK (-) grupta hastaların %31'inde doktor global değerlendirmesine (PGA) göre aktif/persistan hastalık düşünülmüş, DEI/TAK  $\geq 1$  olan hastaların %15'i ise PGA'ya göre inaktif olarak değerlendirilmiştir. PGA ve DEI-TAK arasında yalnızca orta düzeyde (%68) bir uyum görülmüştür.<sup>[44]</sup>

DEI-TAK'nin yeni bir versiyonu olan Hint Takayasu Arteriti skoru (ITAS) 2010 yılında geliştirilmiştir.<sup>[48]</sup> ITAS2010 sadece 6 sistem içerir ve skorlama vasküler parametrelere ağırlık verilerek yapılmaktadır (0-2). ITAS2010'un yeterli bir kapsayıcılığı olduğu görünmektedir ve PGA'ya kıyasla skorlayıcılar arası uyum daha iyi bulunmuştur (0,97 vs 0,82). Ancak PGA ile karşılaştırıldığında ilk vizit değerlendirmesinde yakınsama geçerliliği (convergent validity) oldukça düşük saptanmış fakat ardışık vizitlerde artış görülmüştür ( $r=0,51$ ,  $0,64$  ve  $0,72$ ). CRP ve ESH ile ITAS2010 arasında zayıf bir korelasyon olsa da yazarlar akut faz yanıtını, yüksek ESH ve CRP için skora (1-3) puan ekleyerek dahil etmişlerdir (ITAS2010-A). Bu durum hem aktif hem inaktif hastalarda daha yüksek ITAS2010-A skorlarına neden olmuş ve  $\geq 4$  puan ITAS2010-A aktif hastalık olarak belirlenmiştir.<sup>[49]</sup> Türk Takayasu Arteriti Çalışma grubunun yaptığı ve hastaların rutin takiplerinin değerlendirildiği bir çalışmada ITAS2010 aktif hastalığı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada da PGA ve ITAS2010 arasında toplam uyum orta düzeyde kalmış (%66,4); fakat ITAS2010 ve NIH skoru arası uyum daha iyi bulunmuştur. Takip sırasında görüntülemelerde vasküler progresyon görülen 15 hastanın 14'ü ITAS2010 ile inaktif olarak değerlendirilmiştir. ITAS2010 ile PGA arası uyumun düşük olması klinisyenlerin sadece akut faz yüksekliği veya vasküler görüntülemelerde progresyon olan (PET ve MR'de görülebilen damar duvarında kontrastlanma ve kalınlık artışı bulguları gibi) bazı hastaları aktif kabul ettiğini ve bu hastalarda ITAS2010 skoruna göre aktif hastalık tanımı için gerekli puandan düşük kaldığını düşündürmektedir.<sup>[50]</sup> Yakın

zamanda yapılan bir çalışmada ITAS2010 görüntüleme ile birleştirilmiştir. Toplam 410 vizitte 52 hasta, 3-6 ayda bir B mod/Doppler ultrasonografi (US) ile 6-12 ayda bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG)/MRA ile değerlendirilmiştir. MRG/MRA'da yeni majör damar tutulumu veya damar duvarında kontrastlanma/ödem veya US'de arter damar duvar kalınlık artışı varlığında ITAS2010-A'ya 1 puan eklenmiştir. Bu yeni skorlama ITAS-2010-A-Rad olarak isimlendirilmiştir. Rad-aktif ve PGA arası uyum %76, RAD-aktif ve NIH skoru uyumu %83 olarak bulunmuştur. ITAS2010 ve akut faz reaktanlarının PGA ile uyumu (%69 ve %60, sırasıyla) ve NIH kriterleri ile uyumu (%78 ve %42, sırasıyla) Rad-aktif'e göre daha düşük bulunmuştur. Ortalama ITAS-A-Rad skorları PGA ve NIH kriterlerine göre aktif olarak değerlendirilen hastalarda daha yüksek bildirilmiştir (Tablo 1).<sup>[51]</sup> Bu çalışma görüntülemenin TAK aktivite değerlendirmesinin bir parçası olması gerektiğini göstermiştir. Bu sonuçları doğrulamak için ek prospektif validasyon çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Romatolojik hastalıklarda klinik izlem için gerekli değerlendirme ölçütlerinin geliştirilmesi için çalışan OMERACT'ın "Büyük Damar Vaskülit" Çalışma Grubu, BDV'leri çalışmalarında hastalık aktivite değerlendirmesinde kullanılacak aday sonlanımlar belirlemek için bir konsensus oluşturmak üzere bir Delfi egzersizini tamamlamış ve önemli parametrelerden oluşan bir set tanımlamışlardır. Ancak tüm parametrelerin tek bir aktivite

indeksinde kullanımına gerek olmadığından veriye dayalı bir parametre azaltımı yaklaşımı gerekmektedir.<sup>[52]</sup> Japonya'dan yapılan bir çalışmada TAK'de klinik remisyon tanımı ve hedefe yönelik tedavi algoritması geliştirmek için bir Delfi egzersizi yapılmıştır. Remisyon tanımında kullanılmak üzere 56 parametreden oluşan bir set ve hedefe yönelik tedavi algoritması için 6 ilke belirlemiştir.<sup>[53]</sup> Bu konuda çabalar sürmektedir.

EULAR2018 Takayasu Arteriti Tedavi Önerileri'nde yeni aktif hastalık, relaps ve remisyon tanımları yapılmıştır (Tablo 2, Tablo 3). Fakat bu tanımlamalar uzlaşma temelli olup bir sistematik literatür tarama sonucuna dayanmamaktadır. EULAR relaps kavramının kullanılmasını, alevlenme teriminden kaçınılmasını önermektedir. Bu tanımlamalar kabul edilebilir görünse de prospektif çalışmalarda test edilmeleri gerekmektedir.<sup>[54]</sup>

## Prognoz

### Hastalık Seyri

TAK genellikle remisyon ve relapslar ile giden bir seyir izlemektedir. Klinik olarak inaktif görünümde olan hastalarda da vasküler hasar devam edebilmektedir. TAK aktivitesini değerlendirmede standart ölçütler bulunmadığından, klinisyenler rutin pratikte sıklıkla subjektif klinik semptomlar, laboratuvar bulguları ve görüntüleme bulgularını birleştirerek değerlendiren PGA'yı

**Tablo 1.** Takayasu arteritinde aktivite değerlendirmesinde sonlanım ölçütlerinin karşılaştırılması

Çalışma	Karşılaştırılan indeksler	Karşılaştırılan parametre	Tutarlılık oranı	κ
Aydın ve ark., 2010 <sup>[44]</sup>	DEI.TAK vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%94	0,85
	PGA vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%74	
	PGA vs DEI.TAK	Aktif hasta oranı	%68	
Misra ve ark., 2013 <sup>[49]</sup>	PGA	Aktif hastalık okuyucular arası uyum	%82	
	ITAS 2010		%97	
Alibaz-Oner ve ark., 2015 <sup>[50]</sup>	ITAS 2010 vs PGA	Aktif hasta oranı	%66,4	0,29
	ITAS 2010 vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%82,8	0,35
	PGA vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%70,7	0,28
	PGA vs ITAS-A	Aktif hasta oranı	%67	0,29
	ITAS-A vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%86,3	0,35
Kenar ve ark., 2020 <sup>[51]</sup>	Rad-Active vs PGA	Aktif hasta oranı	%76	0,52
	Rad-Active vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%83	0,57
	ITAS 2010 vs PGA	Aktif hasta oranı	%69	0,38
	ITAS 2010 vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%78	0,49
	ITAS-A vs PGA	Aktif hasta oranı	%68	0,34
	ITAS-A vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%87	0,61
	ITAS-A-Rad vs PGA	Aktif hasta oranı	%72	0,50
	ITAS-A-Rad vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%82	0,56

DEI.TAK: Takayasu arteriti için hastalık yaygınlık indeksi, ITAS 2010: Hint Takayasu Arteriti Skoru, ITAS-A: ITAS 2010 + Akut faz reaktanları, ITAS-A-Rad: ITAS-A+ Radyoloji, NIH: National Institute of Health, PGA: Doktor global değerlendirmesi

**Tablo 2.** "EULAR 2018 Büyük Damar Vaskülitleri Tedavi Önerileri" uzlaşısı raporu hastalık aktivite tanımlamaları

Aktivite durumu	EULAR Konsensus Tanımı
Aktif hastalık	1. BDV için tipik semptom ve bulguların varlığı 2. Aşağıdakilerden en az biri: a. Görüntüleme veya biyopside mevcut aktivite b. BDV ile ilişkilendirilen iskemik komplikasyonlar c. Persistan akut faz yüksekliği
Alevlenme	Bu terimin kullanımı önerilmemektedir.
Relaps	Aşağıdaki şekilde tanımlanan majör relaps ve minör relaps terimlerinin kullanımı önerilmektedir
Majör relaps	Aktif hastalığın aşağıdakilerden birisi ile relapsı: a. İskemik klinik özellikleri (çene kladikasyonu, vizüel semptomlar, DHA'ya atfedilebilir görme kaybı, saçlı deri nekrozu, stroke, ekstremitte kladikasyonu) b. Progresif aortik veya büyük damarlarda dilatasyon, stenoz veya diseksiyonla sonuçlanan aktif aortik enflamasyon kanıtı
Minör relaps	Majör relaps kriterlerini doldurmayan aktif hastalık rekürrensi
Refrakter	Standart tedavinin kullanılmasına rağmen remisyonun sağlanamaması (yukarıdaki aktif hastalık tanımına göre)
Remisyon	Aktif BDV ilişkili tüm semptom ve bulguların yokluğu ve ESR ve CRP'nin normal olması; ayrıca ekstrakraniyal tutulumu olan hastalarda progresif damar daralması veya stenozu olmaması
Kalıcı remisyon	1. En az 6 ay süreyle remisyon 2. Bireysel hedeflenen glukokortikoid dozuna ulaşılması
Glukokortikoidsiz remisyon	Kalıcı remisyon Glukokortikoid tedavinin kesilebilmesi (diğer IS alıyor olabilir)

BDV: Büyük damar vaskülitleri, CRP: C-reaktif protein, DHA: Dev hücreli arterit, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, IS: İmmüno-supresif

**Tablo 3.** Aktif Takayasu arteritine işaret eden anahtar semptom ve klinik bulgular

Anahtar semptomlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Konstitusyonel semptomlar (örneğin; kilo kaybı &gt;2 kg, düşük dereceli ateş, halsizlik, gece terlemesi)</li><li>• Miyalji, artralji, artrit</li><li>• Yeni gelişen veya kötüleşen ekstremitte kladikasyonu</li><li>• Ciddi karın ağrısı</li><li>• İnme, nöbet (hipertansif olmayan, senkop, baş dönmesi)</li><li>• Ekstremitte parezisi</li><li>• Miyokard infarktüsü, anjina</li><li>• Amarozis fugaks veya diplopi gibi akut vizüel semptomlar</li></ul>
Fizik muayenede anahtar bulgular
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertansiyon (&gt;140/90)</li><li>• Yeni nabız kaybı, nabız eşitsizliği</li><li>• Üfürüm</li><li>• Karotidini</li></ul>

kullanılmaktadır. TAK'de hastalık seyrinde relapslar sık görülmektedir.<sup>[55]</sup> Amerikan Vaskülit Klinik Araştırma Konsorsiyumu (VCRC) kohortunda önemli oranda hastanın (%44) takipleri sırasında yeni ciddi hastalık tutulumu gelişmiştir.<sup>[56]</sup> Kore'den remisyonunda hastaların oluşturduğu bir seride 37 haftalık izlemde %22 hastada relaps gelişmiş ve tip 5 hastalığın relaps gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu durum düşük düzeyde enflamasyonun hastalığın yaygınlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>[57]</sup> Japonya'da yapılan bir çalışmada semptom başlangıcı >40 yaş olan hastalarda ilginç bir şekilde daha az relaps geliştiği ve remisyon indüksiyonunda kullanılan başlangıç kortikosteroid dozlarının daha düşük olduğu görülmüştür.<sup>[58]</sup> Retrospektif bir Fransız kohortunda 318 hastanın %43'ünde

relaps, %38'inde vasküler komplikasyonlar, %4'ünde retinopati, %5'inde ölüm bildirilmiştir. Beş ve 10 yıllık relapsız sağkalım oranları %36,4 (30,3; 43,9) ve %69,9 (64,3; 76,0) olarak gözlenmiş ve çok değişkenli analizde yüksek CRP düzeyleri, karotidini ve erkek cinsiyet relaps ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları ayrıca TAK tanılı hastaların yaklaşık yarısının ≤10 yıl içerisinde relaps veya vasküler komplikasyon geliştireceğini göstermektedir.<sup>[59]</sup> Yakın zamanda yapılan bir Kore çalışmasında statinlerin remisyon sonrası relaps gelişimini azaltabileceği bulunmuştur.<sup>[60]</sup>

Hızlanmış ateroskleroz diğer enflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi TAK'de de mortalite ve morbidite artışı için bir risk faktörüdür. TAK'de kardiyovasküler (KV) hastalık ve aterosklerotik yük ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. İlk olarak Seyahi ve ark.<sup>[61]</sup> SLE'dekine benzer şekilde sistemik erken ateroskleroza bağlı olarak aterosklerotik plakların arttığını göstermiştir. Ayrıca Da Silva ve ark.<sup>[62]</sup> TAK'de metabolik sendrom riskinin arttığını göstermişlerdir. TAK'de aspirin kullanımını destekleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır.<sup>[63-65]</sup> Son dönemde yapılan Türkiye ve ABD kohortları arasında bir karşılaştırma çalışmasında KV risk faktörlerinin özellikle de hipertansiyonun TAK'de arttığı görülmüştür. Tanı sırasında Framingham risk skoru ve takip sırasında gelişen KV olay insidansı daha yüksek bulunmuştur. Ancak aspirin kullanımını KV olay riskini azaltmada etkili olmamıştır.<sup>[66]</sup> Brezilya'dan yapılan bir diğer çalışmada günde 100-200 mg aspirin ile TAK hastalarında iskemik olaylarda azalma görülmüştür.<sup>[67]</sup> EULAR BDV 2018 Tedavi Önerileri'nde

aspirinin koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi başka nedenlerle gerekmedikçe BDV tedavisinde rutin kullanımı önerilmemektedir.<sup>[54]</sup> Sonuçta güncel verilere göre TAK hastalarının KV risk faktörleri açısından dikkatli değerlendirilmesi ve agresif bir KV risk faktör yönetimi gerekmektedir.

### Hasar Değerlendirmesi

TAK tedavisi genellikle hastalık ilişkili hasarı önlemeye odaklanır.<sup>[68]</sup> Ancak hastalık aktivitesi ilişkili geri dönüşümsüz hasarın ayırımı yapmak ve kortikosteroidler gibi toksik ajanlarla fazla tedaviden kaçınmak önem arz eder. Anjiyografik bulgular damar duvarındaki değişikliklerin hastalık aktivitesi ile veya geri dönüşümsüz hasar ile ilişkili olup olmadığının ayırımı yapamayabilir.<sup>[69]</sup> Vaskülit Hasar indeksi (VDI) küçük damar vaskülitlerinde hasar değerlendirme için standart bir ölçüttür. Fakat VDI'nın geliştirildiği ve valide edildiği çalışmada 100 hastanın sadece 6'sı TAK hastasıdır ve bu hastaların %95'i tanı döneminde en az 1 hasar parametresine sahiptir.<sup>[70]</sup> Türkiye'den geniş bir seride ortalama izlem süresi 30 ay olan 165 hasta değerlendirilmiştir. TAK hastalarında VDI skoru orta düzeyde düşük bulunmuş ve [ortanca 4 (1-12)] büyük oranda hastalık ile ilişkili damar oklüzyonundan kaynaklanmıştır. Hastaların %39'unda tedavi ilişkili hasar saptanmış ve en sık tedavi ilişkili hasar parametresi osteoporoz/vertebral fraktür olarak değerlendirilmiştir. Yaş, dirençli hastalık seyri ve kümülatif steroid dozlarının hasarla ilişkili olması deneyimli merkezlerde bile hasar birikiminin TAK tedavisinde önemli bir klinik sorun olduğunu göstermektedir.<sup>[71]</sup>

Bir diğer hasar skoru olan ve DEI-TAK'den geliştirilmiş olan Takayasu Arteriti Hasar skoru (TADS) yalnızca TAK hastalarında hasarı değerlendirmeyi hedefler. TADS temel olarak KV sisteme odaklanan 7 kategoriden oluşur.<sup>[44,72]</sup> Grubumuzun yaptığı, VDI ve TADS'yi karşılaştıran bir çalışmada bazal değerlendirmede ortalanca VDI 4 (1-8) ve ortalanca TADS 7 (1-15) olarak bulunmuştur. Yaklaşık 77 ay takip sonunda ortalanca VDI skoru 5,0 (1-17) ve TADS 8,0 (1-19) olarak değerlendirilmiştir. Hastalık ilişkili hasar parametreleri anlamlı olarak TADS skorunda daha yüksek olarak bulunmuştur (8 vs 4 parametre). En az 1 kortikosteroid ilişkili hasar parametresi 35 (%31) hastada gelişmiştir. İleri semptom başlangıç yaşı ve kümülatif kortikosteroid dozu daha yüksek VDI skoruyla ( $\geq 5$ ), hastalık süresi ve semptom başlangıç yaşının ileri olması daha yüksek TADS ( $\geq 8$ ) skoru ile ilişkili bulunmuştur. Cinsiyet ve relaps sayısı ile hasar skorları arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>[73]</sup> Bu nedenle TAK izleminde tedavi ilişkili ve hastalık ilişkili hasar birlikte değerlendirilmelidir. Diğer bir hasar skorlaması olan BDV

Hasar indeksi (LVVID), VCRC tarafından geliştirilme aşamasındadır. LVVID oküler, KV ve periferik arter hastalığı kategorilerinde BDV'de sık görülen ancak VDI'da yer almayan bazı ek parametreler içermektedir.<sup>[74]</sup>

### Mortalite

Son dönem veriler daha iyi bir prognoz gösterse de TAK tanısında hala ciddi bir gecikme yaşanmaktadır. Tanıdan sonra gelişen yeni ve ciddi tutulumlar sonucu, mortalite ve morbidite oranları hala yüksek seyretmektedir.<sup>[75]</sup> Eski bir çalışmada Ishikawa ve Maetani<sup>[76]</sup> 3 farklı parametreye dayanan 3 evreli bir prognostik skorlama geliştirmiştir. Skorlamada kullanılan 3 parametre majör komplikasyonların olup olmayışı (mikroanevrizma gelişimi, ciddi hipertansiyon, 3 veya 4'üncü derece aort yetersizliği parametrelerinden birinin olması), progresif hastalık seyrinin olup olmayışı ve tanı yaşı olarak belirlenmiştir. Üçüncü evrede (majör komplikasyon ve progresif hastalık seyri var, yüksek ESH var veya yok) 15 yıllık sağkalım %43 iken, birinci evrede (majör komplikasyon ve progresif hastalık seyri yok, yüksek ESH veya sadece düşük ESH veya progresif hastalık var, ESH yüksek ancak majör komplikasyon yok) 15 yıllık sağkalım %100 olarak bulunmuştur. Konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar ve postoperatif komplikasyonlar en sık mortalite nedenleri olarak değerlendirilmiştir.<sup>[76]</sup> Meksika'dan Soto ve ark.<sup>[77]</sup> tanı sonrası 2, 5 ve 10. yıllarda %92, %81, %73 sağkalım oranları ile zaman geçtikçe sağkalımda azalma bildirmişlerdir. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve aort yetmezliği mortalite için prediktif faktörler olarak bulunmuştur. Mayo Klinik'ten bildirilen uzun takip süreli geniş bir seride eski serilere göre prognoz daha iyi olsa da (10 yıllık sağkalım %97 ve 15 yıllık sağkalım %86) mortalite genel popülasyona göre artmış bulunmuştur.<sup>[78]</sup> Bir Fransız TAK kohortunda 299 hastanın 47'sinde (%16) en az 1 iskemik komplikasyon veya anevrizma veya mortalite gelişmiştir. Olaysız sağkalım 5 ve 10 yılın sonunda %81 [%95 güven aralığı (GA): 76-87] ve 75% (%95 GA: 68-82) olarak bulunmuştur.<sup>[79]</sup> Sekonder hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve uzun hastalık süresi bir diğer Çin serisinde mortalitenin temel risk faktörleri olarak belirlenmiştir.<sup>[80]</sup> Fransız grubunun bir çalışmasında yaklaşık 6 yılın sonunda mortalite %5 oranında bulunmuş, çok değişkenli analizde, tanıdan progresif hastalık seyri, torasik aorta tutulumu ve retinopati, ölüm ve komplikasyonsuz sağkalım için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bu modele dayanarak ölüm ve komplikasyonsuz sağkalım olasılığı için bu 3 parametreden oluşan bir prognostik skor belirlenmiştir. Bu skora göre eğer tanıdan bu parametrelerden hiçbiri yok veya yalnızca biri varsa düşük risk, 2 veya 3 parametrenin varlığı

yüksek risk olarak tanımlanmıştır. Birinci yılın sonunda sağkalım ve komplikasyonsuz sağkalım, yüksek ve düşük risk gruplarında %78,6 vs %90,7, beş yılın sonunda %51,5 vs %78,4 olarak saptanmıştır.<sup>[81]</sup> Farklı serilerde farklı mortalite oranlarının görülmesi etnik köken ile ilişkili olarak farklı hastalık fenotipleri ve farklı şiddette hastalığın görülmesi ile açıklanabilir. Ayrıca medikal tedavilerdeki farklılıklar (kortikosteroid ve immünoşüpresif tedavinin daha az ya da çok kullanılışı vb.), endovasküler ve cerrahi tedaviye erişimdeki farklar mortalite oranlarını etkileyebilir.<sup>[82]</sup>

## Sonuç

Takayasu arteritinde hastalık aktivite değerlendirmesinin izlemde ve tedavi kararlarında önemli rolü bulunmaktadır. ESH, CRP gibi biyobelirteçler aktivite değerlendirmesinde sınırlı bir yere sahiptir. PTX-3 seviyesi, son dönemde aktif hastalık ayırımında önerilen bir test olsa da bu konuda çelişkili sonuçlar bulunmakta ve ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Güncel yaklaşımda TAK tanısında DSA'nın yerini MRA, BTA ve seçilmiş olgularda da FDG/PET-CT gibi görüntüleme yöntemleri almaktadır. TAK uzun dönem takibinde, MRA ile damar duvarı ve lümenin birlikte değerlendirilebilmesi ve radyasyon maruziyetinin olmayışı MRA'ya üstünlük sağlamaktadır. Ancak, değerlendirilmesinde tecrübe gerektirmesi ve pahalı bir yöntem olması MRA'nın bazı dezavantajlarıdır. Yüksek miktarda radyasyon maruziyeti ve iyotlu kontrast maddenin kullanımı BTA'nın rutin takipte kullanımını sınırlamaktadır. Son dönemde PET/MRA ile yapılan çalışmalarda PET/BT ile kıyaslanabilecek düzeyde vizüel ve kantitatif sonuçlar daha düşük dozlarda radyasyon kullanılarak elde edilmiştir. Ancak PET/MRA henüz yaygın kullanılabilen bir görüntüleme yöntemi değildir. ITAS2010, ITAS-A, ITAS-A-Rad gibi komposit skorlamalar hastalık aktivitesini daha iyi değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Azalan mortalite ile prognozda iyileşme görülse de tanı sonrası erken dönemde bile hala önemli oranda hasar görülmektedir. TAK çalışmalarında kullanılmak üzere geliştirilmesi gereken valide edilmiş sonlanım ölçütü setlerine ihtiyaç bulunmaktadır. OMERACT BDV Çalışma grubu bu konuda çalışmaktadır. Dünya çapında deneyimli uzmanlarla bir Delfi egzersizi tamamlanmış ve BDV için bir çekirdek sonlanım setinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

## Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: S.K.T., F.A.Ö., Dizayn: S.K.T., F.A.Ö., Veri Toplama veya İşleme: S.K.T., F.A.Ö., Analiz veya Yorumlama: S.K.T., F.A.Ö., Literatür Arama: S.K.T., F.A.Ö., Yazan: S.K.T., F.A.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

## Kaynaklar

1. Direskeneli H, Aydın SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1 Suppl 64):S86-91.
2. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
3. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:793-801.
4. Direskeneli H. Clinical assessment in Takayasu's arteritis: major challenges and controversies. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(Suppl 103):189-93.
5. Grayson PC, Tomasson G, Cuthbertson D, et al. Association of vascular physical examination findings and arteriographic lesions in large vessel vasculitis. *J Rheumatol* 2012;39:303-9.
6. Michailidou D, Rosenblum JS, Rimland CA, Marko J, Ahlman MA, Grayson PC. Clinical symptoms and associated vascular imaging findings in Takayasu's arteritis compared to giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:262-7.
7. Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol* 1998;66 Suppl 1:S191-4; discussion S195.
8. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(6 Suppl 32):S23-8.
9. Mason JC. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:406-15.
10. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:1000-9.
11. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:103-6.
12. Dhingra R, Talwar KK, Chopra P, Kumar R. An enzyme linked immunosorbent assay for detection of anti-aorta antibodies in Takayasu arteritis patients. *Int J Cardiol* 1993;40:237-42.
13. Chauhan SK, Tripathy NK, Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2326-33.
14. Park MC, Park YB, Jung SY, Lee KH, Lee SK. Anti-endothelial cell antibodies and antiphospholipid antibodies in Takayasu's arteritis: correlations of their titers and isotype distributions with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(2 Suppl 41):S10-6.
15. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:545-8.
16. 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.
17. Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, et al. Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: Potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. *J Cardiol* 2017;70:278-85.

18. Rodriguez-Pla A, Warner RL, Cuthbertson D, et al. Evaluation of Potential Serum Biomarkers of Disease Activity in Diverse Forms of Vasculitis. *J Rheumatol* 2020;47:1001-10.
19. Zanwar A, Jain A, Gupta L, et al. Serum BAFF and APRIL levels in Indian patients with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2018;37:3439-42.
20. Sun Y, Kong X, Wu S, et al. YKL-40 as a new biomarker of disease activity in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2019;293:231-7.
21. Savioli B, Abdulahad WH, Brouwer E, Kallenberg CGM, de Souza AWS. Are cytokines and chemokines suitable biomarkers for Takayasu arteritis? *Autoimmun Rev* 2017;16:1071-8.
22. Goel R, Kabeerdoss J, Ram B, et al. Serum Cytokine Profile in Asian Indian Patients with Takayasu Arteritis and its Association with Disease Activity. *Open Rheumatol J* 2017;11:23-9.
23. Fukui S, Kuwahara-Takaki A, Ono N, et al. Serum levels of fibroblast growth factor-2 distinguish Takayasu arteritis from giant cell arteritis independent of age at diagnosis. *Sci Rep* 2019;9:688.
24. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35 Suppl 103:102-10.
25. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005;23:337-66.
26. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2011;155:425-33.
27. Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M. Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1712-3.
28. Ishihara T, Haraguchi G, Tezuka D, Kamiishi T, Inagaki H, Isobe M. Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers. *Circ J* 2013;77:477-83.
29. Alibaz-Oner F, Aksu K, Yentur SP, Keser G, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Plasma pentraxin-3 levels in patients with Takayasu's arteritis during routine follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(3 Suppl 97):S73-6.
30. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, et al. Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:479.
31. Chen Z, Hu C, Sun F, et al. Study on the association of serum pentraxin-3 and lysosomal-associated membrane protein-2 levels with disease activity in Chinese Takayasu's arteritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl 117:109-115.
32. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, et al. Imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors in sera from patients with large-vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 Suppl 124:23-30.
33. Tombetti E, Mason JC. Application of imaging techniques for Takayasu arteritis. *Presse Med* 2017;46(7-8 Pt 2):e215-e223.
34. Quinn KA, Ahlman MA, Malayeri AA, et al. Comparison of magnetic resonance angiography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1165-71.
35. Marinelli KC, Ahlman MA, Quinn KA, Malayeri AA, Evers R, Grayson PC. Stenosis and Pseudostenosis of the Upper Extremity Arteries in Large-Vessel Vasculitis. *ACR Open Rheumatol* 2019;1:156-63.
36. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018;77:636-43.
37. Alibaz-Oner F, Dede F, Ones T, Turoglu HT, Direskeneli H. Patients with Takayasu's arteritis having persistent acute-phase response usually have an increased major vessel uptake by 18F-FDG-PET/CT. *Mod Rheumatol* 2015;25:752-5.
38. Quinn KA, Alessi HD, Ponte C, et al. Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to standardize clinical trial recruitment in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:4047-55.
39. Arnaud L, Haroche J, Malek Z, et al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? *Arthritis Rheum* 2009;60:1193-200.
40. Banerjee S, Quinn KA, Gribbons KB, et al. Effect of Treatment on Imaging, Clinical, and Serologic Assessments of Disease Activity in Large-vessel Vasculitis. *J Rheumatol* 2020;47:99-107.
41. Zeimpekis KG, Barbosa F, Hüllner M, et al. Clinical Evaluation of PET Image Quality as a Function of Acquisition Time in a New TOF-PET/MRI Compared to TOF-PET/CT--Initial Results. *Mol Imaging Biol* 2015;17:735-44.
42. Einspieler I, Thürmel K, Pyka T, et al. Imaging large vessel vasculitis with fully integrated PET/MRI: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1012-24.
43. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009;68:1827-32.
44. Aydin SZ, Yilmaz N, Akar S, et al. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1889-93.
45. Ureten K, Oztürk MA, Onat AM, et al. Takayasu's arteritis: results of a university hospital of 45 patients in Turkey. *Int J Cardiol* 2004;96:259-64.
46. Henes JC, Müller M, Krieger J, et al. [18F] FDG-PET/CT as a new and sensitive imaging method for the diagnosis of large vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3 Suppl 49):S47-52.
47. Sivakumar MR, Misra RN, Bacon PA, for the IRAVAS group. The Indian perspective of Takayasu arteritis and development of a disease extent index (DEL.Tak) to assess Takayasu arteritis. *Rheumatology* 2005;44(suppl 3):iii6-7.
48. Mishra RDD, Jayaseelan L, Sivakumar R, Lawrence A, Bacon PA. ITAS & DEL.TAK - scores for clinical disease activity and damage extent in Takayasu's aortoarteritis (TA). *Rheumatology* 2008;47:ii:101.
49. Misra R, Danda D, Rajappa SM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1795-801.
50. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Akar S, et al. Assessment of Patients with Takayasu Arteritis in Routine Practice with Indian Takayasu Clinical Activity Score. *J Rheumatol* 2015;42:1443-7.



51. Kenar G, Karaman S, Çetin P, et al. Imaging is the major determinant in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(Suppl 124):55-60.
52. Aydin SZ, Direskeneli H, Merkel PA; International Delphi on Disease Activity Assessment in Large-vessel Vasculitis. Assessment of Disease Activity in Large-vessel Vasculitis: Results of an International Delphi Exercise. *J Rheumatol* 2017;44:1928-32.
53. Sugihara T, Nakaoka Y, Uchida HA, et al. Establishing clinical remission criteria and the framework of a treat-to-target algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi exercise carried out by an expert panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for intractable vasculitis. *Mod Rheumatol* 2022;32:930-7.
54. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:19-30.
55. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, et al. Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1 Suppl 52):S59-64.
56. Grayson PC, Cuthbertson D, Carette S, et al. New features of disease after diagnosis in 6 forms of systemic vasculitis. *J Rheumatol* 2013;40:1905-12.
57. Hong S, Bae SH, Ahn SM, et al. Outcome of takayasu arteritis with inactive disease at diagnosis: the extent of vascular involvement as a predictor of activation. *J Rheumatol* 2015;42:489-94.
58. Fukui S, Iwamoto N, Shimizu T, et al. Fewer subsequent relapses and lower levels of IL-17 in Takayasu arteritis developed after the age of 40 years. *Arthritis Res Ther* 2016;18:293.
59. Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Complications in Takayasu Arteritis: A Multicenter Study of 318 Patients. *Circulation* 2017;136:1114-22.
60. Kwon OC, Oh JS, Park MC, et al. Statins reduce relapse rate in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2019;287:111-5.
61. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, et al. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1202-7.
62. Da Silva TF, Levy-Neto M, Bonfá E, Pereira RM. High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels. *J Rheumatol* 2013;40:1897-904.
63. Numano F, Shimokado K, Kishi Y, et al. Changes in the plasma levels of thromboxane B2 and cyclic nucleotides in patients with Takayasu disease. *Jpn Circ J* 1982;46:16-20.
64. Kasuya N, Kishi Y, Isobe M, Yoshida M, Numano F. P-selectin expression, but not GPIIb/IIIa activation, is enhanced in the inflammatory stage of Takayasu's arteritis. *Circ J* 2006;70:600-4.
65. Akazawa H, Ikeda U, Yamamoto K, Kuroda T, Shimada K. Hypercoagulable state in patients with Takayasu's arteritis. *Thromb Haemost* 1996;75:712-6.
66. Alibaz-Oner F, Koster MJ, Unal AU, et al. Assessment of the frequency of cardiovascular risk factors in patients with Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1939-44.
67. De Souza AW, Machado NP, Pereira VM, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis. *Circ J* 2010;74:1236-41.
68. Seo P, Jayne D, Luqmani R, Merkel PA. Assessment of damage in vasculitis: expert ratings of damage. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:823-7.
69. Kermani TA, Dasgupta B. Current and emerging therapies in large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1513-24.
70. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40:371-80.
71. Omma A, Erer B, Karadag O, et al. Remarkable damage along with poor quality of life in Takayasu arteritis: cross-sectional results of a long-term followed-up multicentre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(Suppl 103):77-82.
72. Misra DP, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Pediatric-onset Takayasu's arteritis: clinical features and short-term outcome. *Rheumatol Int* 2015;35:1701-6.
73. Kaymaz-Tahra S, Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Assessment of damage in Takayasu's arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:586-91.
74. Kermani TA, Sreih AG, Cuthbertson D, et al. Evaluation of damage in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:322-8.
75. Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade--comprehensive analysis of 106 patients. *Circ J* 2012;76:1004-11.
76. 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;90:1855-60.
77. Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3 Suppl 49):S9-15.
78. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc* 2013;88:822-30.
79. Vautier M, Dupont A, de Boysson H, et al. Prognosis of large vessel involvement in large vessel vasculitis. *J Autoimmun* 2020;108:102419.
80. Li J, Zhu M, Li M, et al. Cause of death in Chinese Takayasu arteritis patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4069.
81. Mirouse A, Biard L, Comarmond C, et al. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: A multicenter study of 318 patients. *J Autoimmun* 2019;96:35-9.
82. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med* 2015;44(6 Pt 2):e259-65.