

**UNIVERZITET U BEOGRADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

Maja R. Stojanović

**ZNAČAJ BIOMARKERA I SPECIFIČNIH  
DIJAGNOSTIČKIH PROCEDURA U RANOM  
OTKRIVANJU I RAZLIČITOJ FENOTIPSKOJ  
EKSPRESIJI TAKAJAŠI ARTERITISA**

**Doktorska disertacija**

**Beograd, 2022**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**FACULTY OF MEDICINE**

Maja R. Stojanović

**THE IMPORTANCE OF BIOMARKERS AND  
SPECIFIC DIAGNOSTIC PROCEDURES IN THE  
EARLY DETECTION AND DIFFERENT  
PHENOTYPES OF TAKAYASU ARTERITIS**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2022**

**Mentor:**

**Prof. dr Sanvila Rašković**

Redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Klinika za alergologiju u imunologiju

Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd

---

**Članovi komisije:**

**1. Prof. dr Aleksandra Perić-Popadić**

Redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Klinika za alergologiju u imunologiju

Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd

---

**2. Prof. dr Jasna Bolpačić**

Vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

Klinika za alergologiju u imunologiju

Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd

---

**3. Prof. dr Danilo Vojvodić**

Redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta odbrane u Beogradu

Vojnomedicinska akademija

---

**Datum odbrane:**

---

## Zahvalnica

Zahvaljujem se mom učitelju i mentoru Prof. dr Sanvili Rašković, na bezrezervnoj podršci u izradi doktorske disertacije, kao i na prilici da kroz svakodnevni zajednički rad učim i stručno napredujem na polju kliničke imunologije. Hvala na spremnosti da sa mnom nesebično deli svoje znanje i iskustva, hvala na dragocenim savetima i moralnoj podršci. Neizmerno hvala na ukazanom poverenju.

Zahvaljujem se Doc. dr Sanji Stanković, iz Centra za medicinsku biohemiju UKCS, koja je rukovodila izradom dela doktorske disertacije koji se odnosi na uvođenje metode i određivanje biomarkera fibroze kod pacijenata sa Takayasu arteritisom, prvi put u Srbiji, kao i na značajnim sugestijama i pomoći u izradi naše zajedničke stručne publikacije proistekle iz ovih rezultata.

Ogromnu zahvalnost dugujem kolegi dr Andreasu Diamantopoulosu, reumatologu sa Univerzitetske klinike Akershus hospital, Oslo, Norveška, na snažnoj podršci i neprocenljivoj pomoći u kreiranju i oblikovanju istraživačkih razmišljanja. Pre svega, hvala na prilici da delim svoje ideje sa međunarodno priznatim ekspertom iz oblasti vaskulitisa velikih krvnih sudova. Smatram to velikom privilegijom.

Posebnu zahvalnost dugujem Prof. dr Mirjani Bogić na ukazanom poverenju i prilici da postanem deo moje klinike, kao i na snažnoj podršci mom stručnom i akademskom usavršavanju.

Veliku zahvalnost upućujem članovima komisije: Prof. dr Aleksandri Perić-Popadić, Prof. dr Jasni Bolpačić i Prof. dr Danilu Vojvodiću za pomoć u završnoj fazi analize doktorske disertacije.

Neizmernu zahvalnost upućujem kolegama koje su omogućile izvođenje i učestvovala u tumačenju rezultata specifičnih analiza i dijagnostičkih procedura neophodnih za izradu doktorske disertacije, kao i u kliničkom praćenju pacijenata:

- Prof. dr Dušanu Popadiću i Doc. dr Emini Milošević sa Instituta za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Univerzitea u Beogradu, gde je uradjena analiza polimorfizma TNF-a.
- Dr Zorani Andrić sa Odeljenja za tipizaciju tkiva, Instituta za transfuziologiju Srbije, gde je urađena HLA tipizacija.
- Dr Mariji Boričić-Kostić, Doc. dr Danijeli Trifunović Zamaklar, Kl. Ass. dr Olgi Petrović, sa Klinike za kardiologiju UKCS, gde su urađeni mnogobrojni EHO pregledi srca za naše pacijente sa Takayasu arteritisom.
- Kl. Ass. dr Strahinji Odaloviću, Prof. dr Veri Artiko i kolegama iz PET centra, Centra za nuklearnu medicinu UKCS gde su urađeni PET-CT pregledi.
- Kolegama radiolozima UKCS: dr Ani Petković, dr Maji Vučković, dr Nemanji Menkoviću, za mnogobrojne preglede i analize CT angiografija.
- Kl. Ass. dr Iliji Blbiji sa Klinike za kardiohirurgiju UKCS, koji je izveo prvu hirušku intervenciju zamene aortnog zalistka, ushodne aorte i grana luka aorte kod jednog od naših najkompleksnijih pacijenata sa Takayasu arteritisom.
- Kolegama sa klinike za gastroenterohepatologiju UKCS: Prof. dr Miodragu Krstiću, Kl. Ass. dr Sanji Dragašević, Kl. Ass. dr Ivanu Rankoviu i Kl. Ass. dr Vladimiru

*Milivojeviću za konstruktivne sugestije u pripremi i izradi zajedničke publikacije u vezi sa doktorskom disertacijom.*

- *Kolegama sa Klinike za vaskularnu hirurgiju UKCS: Doc. dr Marku Dragašu i Doc. dr Igoru Končaru za mnogobrojne konsultacije i sugestije u vezi praćenja pacijenata sa složenim morforoškim promenama na perifernim krvnim sudovima.*
- *Dr Vesni Božić, patologu sa Klinike za vaskularnu hirurgiju UKCS, na tumačenju patohistoloških rezultata.*

*Zahvaljujem se Doc. dr Ivanu Soldatoviću sa Instituta za medicinsku statistiku i informatiku na statističkoj analizi i tumačenju dobijenih rezultata i Doc. dr Mariji Stanković Stanojević, sa Instituta za patofiziologiju Medicinskog fakulteta, na značajnoj pomoći i konstruktivnim savetima u izradi doktorske disertacije i zajedničkih publikacija.*

*Ogromnu zahvalnost dugujem svojim kolegama, lekarima i medicinskim sestrama sa Klinike za alergologiju i imunologiju UKCS na velikoj podršci i pomoći u sakupljanju bioloških uzoraka od naših pacijenata. Posebno se zahvaljujem mojim dragim kolegicama Kl. Ass. dr Dragani Jovanović i Kl. Ass. dr Radi Mišković, na izuzetnoj podršci i konstruktivnim savetima tokom izrade disertacije i naših zajedničkih publikacija. Pre svega, hvala na toplom i prijateljskom odnosu.*

*Zahvaljujem se kolegama i laborantima Odeljenja za visokospecijalizovanu in vitro dijagnostiku imunoloških i alergoloških oboljenja Klinike za alergologiju i imunologiju UKCS, gde su urađene imunološke analize pacijenata sa Takayasu arteritisom.*

*Zahvaljujem se mojim pacijentima obolelim od Takayasu arteritisa na poverenju koje su mi ukazali i na prilici da učim i istražujem u nadi da ćemo ostvariti naš zajednički cilj, da njihova bolest bude prepoznata na vreme, praćena i tretirana na najbolji način.*

*Zahvaljujem se mojoj porodici, koja je uvek bila i biće neiscrpni izvor inspiracije za sva moja profesionalna nadahnuća.*

*Ovaj rad posvećujem mom sinu, Vuku Tomislavu*

## Značaj biomarkera i specifičnih dijagnostičkih procedura u ranom otkrivanju i različitoj fenotipskoj ekspresiji Takajaši arteritisa

### SAŽETAK

**Uvod:** Takajaši arteritis (TA) je idiopatska, zapaljenska bolest hroničnog toka, koja se karakteriše granulomatoznim zapaljenjem aorte i njenih grana. Određeni genetički faktori mogu imati značaja u nastanku TA. Sekundarni antifosfolipidni sindrom (AFS) se može javiti u sklopu TA i karakteriše se vaskularnim i/ili komplikacijama u vezi sa trudnoćom i/ili porođajem, u prisustvu antifosfolipidnih (AF) antitela. U dijagnostici i praćenju ovih bolesnika se primenjuje ehosonografski (EHO) Doppler pregled krvnih sudova, kompjuterizovana tomografija sa kontrastnom angiografijom (CTA) i poslednjih godina, poziciona emisiona tomografija u kombinaciji sa niskorezolutivnom kompjuterizovanom tomografijom uz primenu radioobeleživača - fluorodeoksiglukoze ( $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT). Za procenu aktivnosti bolesti se najčešće koriste klinički skor NIH (National Institute of Health) i Indijski skor aktivnosti TA (Indian Takayasu's Arteritis score, ITAS2010). Progresija bolesti se može indirektno proceniti i primenom skorova: Indeksa oštećenja kod vaskulitisa (Vasculitis Damage Index, VDI), Indeksa oštećenja za pacijente sa TA (Takayasu Arteritis Damage Score, TADS) i Kombinovanog skora oštećenja kod pacijenata sa arteritisom (Combined Arteritis Damage Score, CARDS). Pouzdani serumski biomarkeri vaskularnog i/ili sveukupno oštećenja do sada nisu identifikovani.

**Ciljevi istraživanja:** Identifikacija biomarkera i dijagnostičkih procedura od značaja za postavljanje dijagnoze i praćenje toka TA; analiza genetičkih faktora i biomarkera koji bi mogli da se dovedu u vezu sa različitom fenotipskom ekspresijom, statusom aktivnosti, odgovorom na primenjene različite modalitete lečenja i pojavom komplikacija bolesti.

**Pacijenti i metode:** Ovom studijom preseka obuhvaćeno je 33 pacijenata sa TA; dijagnoza je postavljena na osnovu klasifikacionih kriterijuma Američkog koledža za reumatologiju (American College of Rheumatology, ACR) iz 1990. godine za adultne pacijente, i kriterijuma EULAR/PRINTO/PRES za pedijatrijski uzrast. DNK je izolovana iz periferne krvi korišćenjem automatizovanog sistema Maxwell 16 Purification Kit. Tipizacija humanih leukocitnih antigena (Human Leucocyte Antigens, HLA) je učinjena korišćenjem oligonukleotidnih proba koje su specifične za sekvencu (Sequence-specific oligonucleotide, SSO). Dobijena p vrednost je korigovana primenom Benjamini-Hochberg metoda. Polimorfizam *TNF* (Tumor necrosis factor) gena (rs1800692) je ispitivan TaqMan metodom sa komercijalno dostupnom smešom (#C\_514879\_10). Koncentracije aminoterminalnog propeptida prokolagena tipa III (Aminoterminal propeptide of procollagen type III, PIIINPI), hijaluronske kiseline (Hyaluronic acid, HA), i tkivnog inhibitora matriksne metaloproteinaze-1 (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1, TIMP-1) su analizirane pomoću imunoeseja ADVIACentaur®, a skor ELF (Enchanced Liver Fibrosis) je automatski izračunavan prema proizvođačkoj specifikaciji. Takođe, analizirani su rezultati *imidžing* dijagnostike, antikardiolipinskih (AclA), antitela protiv  $\beta 2$  glikoproteina 1 ( $\beta 2$ GPI), lupus antikoagulansa (LA) i rutinskih biohumoralnih parametara.

**Rezultati:** Ispitanike je činilo 93,9% osoba ženskog pola. Prosečna starost iznosila je  $43,9 \pm 16,3$  godina, uz medijanu kašnjenja u postavljanju dijagnoze od 2 (1-4,5) godine, u odnosu na pojavu prvih simptoma. Učestalost HLA-B\*52, HLA-A\*32, HLA-B\*15, HLA-B\*57 i HLA-C\*03, i haplotip DRB1\*15:02-DQB1\*05 je bila veća kod TA

pacijenata u odnosu na zdrave kontrole; za alel HLA-B\*52 se održala značajnost i nakon korekcije p vrednosti. Frekvencija alela HLA-B\*52 iznosila je 10% (5/50) kod pacijenata sa TA, i 1.2% kod kontrola (46/3984) ( $p=0.0004$ ,  $p^{\text{adj}}=0.011$ ). Prisustvo HLA-B\*52 dovodi se u vezu sa ranijom pojavom i težom kliničkom prezentacijom, dok su nosioci HLA-C\*03 su ispoljili lakšu kliničku sliku bolesti. Zastupljenost genotipova (AA+GA vs GG), kao i A/G alela u *TNF* genu se nije se razlikovala u odnosu na kontrolnu grupu ( $p=0,330$  i  $p=0,391$ , redom kako je navedeno). Bar jedno pozitivno AF antitelo detektovano je kod 16/28 (57,1%) i to: LA kod 11/28 (39,3%), AclA kod 8/28 (28,6%) i anti  $\beta_2$ GPI kod 2/33 (6,1%) ispitanika sa TA, bez razlike u učestalosti u tromboznim događajima. Medijane brzine sedimentacije eritrocita (SE) između pacijenata sa aktivnom i bez inflamacije na  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT-u su se visoko značajno statistički razlikovale ( $p=0.006$ ). Svi pacijenti sa urednim inicijalnim nalazom na EHO i CTA pregledu, ispoljili su aktivnu inflamaciju na  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT-u, što ukazuje na neslaganje procedura za negativan rezultat (Kappa za CTA -0,216;  $p=0,275$ ; Kappa za EHO -0,256;  $p=0,174$ ); utvrđen je značajan stepen slaganja pozitivnog nalaza EHO, CTA i  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT-a (77.8-80.0%). Nije utvrđena uzajamna korelacija između Birminghamskog indeksa aktivnosti vaskulitisa (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) i Ukupnog skora vaskulitisa (Total Vasculitis Score, TVS) ( $r=-0.003$ ;  $p=0.988$ ), kao i ITAS2010 i TVS-a ( $r=-0.416$ ;  $p=0.068$ ). Detektovana je statistički značajna korelacija između VDI i TADS i ELF ( $p<0,01$ ) i visoko statistički značajna korelacija između CARDS i ELF ( $p<0,0001$ ). Biomarkeri ELF skor, TIMP-1, PIIINP, HA nisu korelirali sa SE, koncentracijom CRP-a, dužinom trajanja bolesti i ITAS2010. Kortikosteroidnom terapijom lečeno je 26/33 (78,8%), 15/33 (45,0%) je dobijalo imunosupresivnu terapiju, po jedan pacijent lečen je TNF inhibitorom i antagonistom receptora za IL-6. Utvrđeno je 5-godišnje preživljavanje 95,8% i 10-godišnje preživljavanje 85,2% TA pacijenata; samo 34,9% nije ispoljilo relaps bolesti tokom 10-godišnjeg praćenja.

**Zaključak:** Identifikacija HLA profila kod pacijenata sa TA može imati prognostički značaj: HLA-B\*B2 se dovodi u vezu sa ranijom pojavom bolesti, težom kliničkom prezentacijom i lošijim odgovorom na imunomodulatornu terapiju; HLA-C\*03 može imati protektivni značaj. Nije utvrđena veća varijabilnost genotipova (GG, GA, AA) i alela (G/A) *TNF* gena (rs1800629) kod pacijenata sa TA u odnosu na zdrave kontrole. Ispitivanje prisustva antifosfolipidnih antitela ima klinički značaj sa ciljem blagovremenog otpočinjanja primarne tromboprofilakse. Analiza biomarkera ekstracelularnog matriksa: ELF skor, TIMP-1, PIIINP, HA može imati značaj u kvantifikaciji vaskularnog oštećenja i omogućiti distinkciju između novootkrivenih morfoloških promena na krvnom sudu usled aktivnosti bolesti i ireverzibilnog oštećenja uzrokovanog fibrozom.  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT je senzitivnija metoda u odnosu na konvencionalnu dijagnostiku u inicijalnoj, inflamatornoj fazi bolesti. Specifične dijagnostičke procedure EHO Doppler, CTA, i  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT, treba selektivno primenjivati u kontekstu različite fenotipske ekspresije bolesti, što nalaže individualizovani pristup pacijentu.

**Ključne reči:** Takajaši arteritis, Vaskulitis, HLA, Anti kardiolipinska antitela, Anti  $\beta_2$ GPI antitela, Lupus antikoagulans, *TNF* (rs1800629), CT angiografija,  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT, ELF, TIMP-1, PIIINP, hijaluronska kiselina, VDI, TADS, CARDS, ITAS2010

**NAUČNA OBLAST:** Medicina

**UŽA NAUČNA OBLAST:** Zapaljenje i autoimunost

**UDK br:** \_\_\_\_\_



## The importance of biomarkers and specific diagnostic procedures in the early detection and different phenotypic expression of Takayasu arteritis

### ABSTRACT

**Introduction:** Takayasu arteritis (TA) is a chronic, idiopathic, inflammatory disease, characterized by granulomatous inflammation of the aorta and its branches. Certain genetic factors may play an important role in the development of TA. Secondary antiphospholipid syndrome (APS) may occur in patients with TA and it is characterized by vascular and/or complications related to pregnancy and/or delivery, in the presence of antiphospholipid (AP) antibodies. Echocardiographic (ECHO) Doppler examination, computed tomography with contrast angiography (CTA), and the positional emission tomography combined with a low-resolution computed tomography using the fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT), can be used for diagnosis and monitoring in patients with TA. The NIH (National Institute of Health) clinical score and the Indian Takayasu's Arteritis score (ITAS2010) are used the most often for assessing disease activity. Disease progression can be assessed using the Vasculitis Damage Index (VDI), Takayasu Arteritis Damage Score (TADS) and Combined Arteritis Damage Score (CARDS). Serum biomarkers reflecting vascular and/or overall progression of the disease have not been identified so far.

**Objectives:** This study aimed to identify serum biomarkers and diagnostic procedures relevant for diagnosis and disease monitoring; analysis of genetic factors and biomarkers that might be related to different phenotypic expression, disease activity status, response to different treatment and disease related complications.

**Patients and methods:** This cross-sectional study included 33 patients with TA; the diagnosis was made according to the 1990 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for adults, and the EULAR/PRINTO/PRES criteria for pediatric patients. DNA was isolated from peripheral blood using the automated Maxwell 16 Purification Kit. Human Leukocyte Antigens (HLA) typing was performed using the sequence-specific oligonucleotide (SSO) probes; p values were corrected using the Benjamini-Hochberg method. *TNF* (Tumor necrosis factor) gene polymorphism (rs1800692) was examined using the TaqMan method with a commercially available mixture (# C\_514879\_10). Concentrations of Aminoterminal Propeptide Procollagen Type II (PIIINPI), Hyaluronic Acid (HA), and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 (TIMP-1) were analyzed using the ADVIACentaur®, and the ELF (Enhanced Liver Fibrosis) score is automatically calculated according to the manufacturer's specification. The results of imaging procedures, routine serology parameters and AP antibodies: anticardiolipin (AclA), antibodies against  $\beta$ 2 glycoprotein 1 ( $\beta$ 2GPI) and lupus anticoagulants (LA) were also analyzed.

**Results:** Of all patients, 93.9% were females with an average age of  $43.9 \pm 16.3$  years, and a median delay in diagnosis of 2 (1-4.5) years from the appearance of the first symptoms. The HLA-B\*52, HLA-A\*32, HLA-B\*15, HLA-B\*57, and HLA-C\*03 alleles, and DRB1\*15:02-DQB1\*05 haplotype were more frequent in TA than controls, although only HLA-B\*52 remained significance after the statistical correction. HLA-B\*52 allele in the TA group was 10% (5/50), while it was present in 1.2% controls (46/3984) ( $p = 0.0004$ ,  $p^{\text{adj}} = 0.011$ ). Carriage of HLA-B\*52 was associated with a significantly earlier disease onset and more severe clinical presentations. Carriers of HLA-C\*03 experienced a milder clinical form of the disease. There was no significant difference in genotypes

(AA + GA versus GG), as well as in A/G alleles frequency in TA and control group ( $p = 0.330$ ,  $p = 0.391$ , respectively). At least one positive AP antibody was detected in 16/28 (57.1%): LA in 11/28 (39.3%), AclA in 8/28 (28.6%) and anti  $\beta$ 2GPI in 2/33 (6.1%) patients with TA, with no difference in the frequency of thrombotic events. The median erythrocyte sedimentation rate (ESR) was higher and this was statistically significant ( $p=0.006$ ) in patients with active compared to those with no inflammation on  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT. All patients who had normal findings on ECHO and CTA, showed an active inflammation on  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT, indicating a discrepancy in findings of negative results (Kappa for CTA -0.216;  $p = 0.275$ ; Kappa for ECHO -0.256;  $p = 0.174$ ), although a significant correlation of positive findings in ECHO, CTA and  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT was found (77.8-80.0%). No correlation was found between the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) and the Total Vasculitis Score (TVS) ( $r=-0.003$ ;  $p=0.988$ ), as well as between ITAS2010 and TVS ( $r=-0.416$ ;  $p=0.068$ ). A statistically significant correlation was found between VDI, TADS and ELF ( $p < 0.01$ ) and between CARDS and ELF ( $p < 0.0001$ ). Several biomarkers such as ELF score, TIMP-1, PIIINP and HA did not correlate with ESR, CRP, disease duration and ITAS2010. Among patients, 26/33 (78.8%) were treated with corticosteroids, 15/33 (45.0%) received additional immunosuppressive therapy, one patient was treated with TNF inhibitor and one with IL-6 receptor antagonist. The study reports excellent patient survival at 5 years (95.8%) and 10 years (85.2%) of TA patients; however, relapse rate was high as only 34.9% remained relapse free during a 10-year follow-up.

**Conclusion:** We found that HLA typing in patients with TA may have a prognostic significance: HLA-B\*52 is associated with an earlier disease onset, more difficult clinical presentation, and poorer response to immunomodulatory therapy while HLA-C\*03 may have a protective effect. No significant variability in genotypes (GG, GA, AA) and alleles (G/A) of the *TNF* gene (rs1800629) was observed between the patients and healthy controls. Testing for presence of the antiphospholipid antibodies is of clinical importance allowing the timely initiation of primary thromboprophylaxis. Analysis of the extracellular matrix biomarkers: ELF score, TIMP-1, PIIINP, HA may be used in the assessment and quantification of vascular damage. It might further help in making a distinction between newly discovered morphological changes in blood vessels due to disease activity or irreversible damage due to fibrosis. Comparing to conventional diagnostics,  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT is a more sensitive method in the initial, inflammatory phase of the disease. Specific diagnostic procedures ECHO Doppler, CTA, and  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT, should be selectively applied in the context of different phenotypes of the disease, requiring personalized patient approach.

**Keywords:** Takayasu arteritis, Vasculitis, HLA; *TNF* (rs1800629), Anti cardiolipin antibodies, Anti  $\beta$ 2GPI, Lupus anticoagulant, CT angiography,  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT, ELF, TIMP-1, PIIINP, HA, VDI, TADS, CARDS, ITAS2010

**SCIENTIFIC FIELD:** Medicine

**SPECIALISED SCIENTIFIC FIELD:** Inflammation and autoimmunity

**UDK No:** \_\_\_\_\_

## SADRŽAJ:

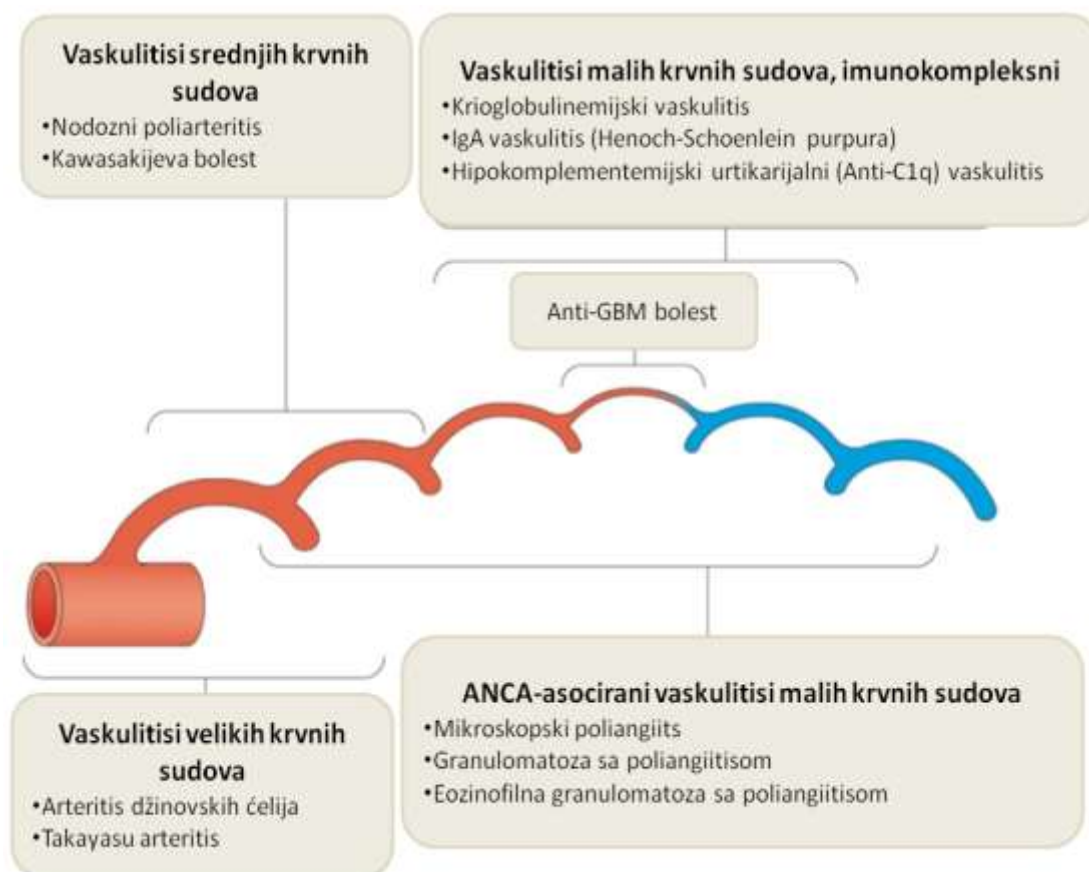
|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | UVOD.....  | 1  |
| 1.1   | DEFINICIJA.....  | 1  |
| 1.2   | ISTORIJAT.....   | 2  |
| 1.3   | EPIDEMIOLOŠKI PODACI.....  | 2  |
| 1.4   | PATOGENEZA BOLESTI.....  | 3  |
| 1.4.1 | ZNAČAJ GENETIČKIH FAKTORA U PATOGENEZI TA.....   | 4  |
| 1.5   | KLINIČKA PREZENTACIJA BOLESTI.....   | 7  |
| 1.5.1 | ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM U SKLOPU TA.....  | 8  |
| 1.6   | DIJAGNOZA BOLESTI.....   | 10 |
| 1.6.1 | REAKTANTI AKUTNE FAZE.....   | 12 |
| 1.6.2 | PRIMENA <i>IMIDŽING</i> DIJAGNOSTIČKIH PROCEDURA.....  | 13 |
| 1.7   | PROCENA AKTIVNOSTI VASKULITISA.....  | 17 |
| 1.8   | PROCENA VASKULARNOG OŠTEĆENJA.....   | 19 |
| 1.8.1 | POTENCIJALNI BIOMARKERI VASKULARNOG OŠTEĆENJA.....   | 19 |
| 1.9   | LEČENJE.....   | 21 |
| 1.9.1 | NEFARMAKOLOŠKE METODE LEČENJA.....   | 22 |
| 2     | CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....  | 24 |
| 3     | MATERIJAL I METODE.....  | 25 |
| 3.1   | DIZAJN STUDIJE.....  | 25 |
| 3.2   | ISPITANICI.....  | 25 |
| 3.3   | DEFINICIJA MORFOLOŠKIH PROMENA NA KRVNIM SUDOVIMA I<br>INSTUMENTATA ZA PROCENU AKTIVNOSTI I OŠTEĆENJA U SKLOPU TA..... | 26 |
| 3.4   | LABORATORIJSKE ANALIZE.....  | 27 |
| 3.4.1 | IZOLACIJA DNK I HLA TIPIZACIJA.....  | 27 |
| 3.4.2 | ANALIZA POLIMORFIZMA (rs1800629) <i>TNF GENA</i> .....   | 28 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 3.4.3 | ANALIZA ELF SKORA.....                                  | 29 |
| 3.4.4 | IMUNOLOŠKE ANALIZE .....                                | 29 |
| 3.5   | STATISTIČKA ANALIZA.....                                | 30 |
| 4     | REZULTATI.....  | 32 |
| 4.1   | GENERALNE OSOBINE ISPITANIKA .....                      | 32 |
| 4.2   | KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA.....                 | 33 |
| 4.3   | HLA TIPIZACIJA.....                                     | 36 |
| 4.4   | IMUNOLOŠKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA.....                | 43 |
| 4.4.1 | ANTIFOSFOLIPIDNA ANTITELA U TA .....                    | 45 |
| 4.4.2 | ISPITIVANJE POLIMORFIZMA TNF KOD PACIJENATA SA TA ..... | 46 |
| 4.5   | <sup>18</sup> FDG PET CT .....                          | 48 |
| 4.6   | PROCENA KUMULATIVNOG I OŠTEĆENJA KRVNIH SUDOVA.....     | 52 |
| 4.7   | LEČENJE .....   | 56 |
| 5     | DISKUSIJA.....  | 60 |
| 6     | ZAKLJUČCI.....  | 77 |
| 7     | LITERATURA.....   | 79 |

# 1 UVOD

## 1.1 DEFINICIJA

Vaskulitisi predstavljaju heterogenu grupu oboljenja koja se karakterišu zapaljenjem zida krvnih sudova. Aktuelna klasifikacija sistemskih vaskulitisa bazirana je na tipu, koji uključuje strukturu, funkciju i djametar inflamacijom zahvaćenih krvnih sudova. Prema *International Chapel Hill Consensus Conference* iz 2012. godine (CHCC 2012), inicijalna kategorizacija obuhvata vaskulitise malih, srednjih i velikih krvnih sudova (slika 1). Kod vaskulitisa velikih krvnih sudova (VVKS) zapaljenjem su zahvaćene aorta i njene grane, a kao zasebni klinički entiteti se izdvajaju gigantocelularni arteritis (GCA) i Takayasu arteritis (TA) (1).



**Slika 1.** Podela sistemskih vaskulitisa prema *International Chapel Hill Consensus Conference* iz 2012. godine (1); Prilagođeno prema Kitching R, et al. *Nat Rev Dis Primers*, 2020

TA je idiopatska bolest hroničnog toka, koja se karakteriše granulomatoznim zapaljenjem aorte i njenih grana (2).

## 1.2 ISTORIJAT

TA se prvi put opisuje 1830. godine, u dokumentima *Rokushu Yamamoto*, japanskog doktora koji se bavio orijentalnom medicinom, prikazom slučaja pacijenta muškog pola, starosti 45 godina, koji se inicijalno prezentuje povišenom telesnom temperaturom i godinu dana nakon toga – odsustvom pulsa na jednoj i vrlo slabim pulsom na drugoj ruci. Prvi opis u stručnoj literaturi, međutim, datira iz 1908. godine gde je japanski profesor oftalmologije sa *Kanazawa* Univerziteta - *Mikito Takayasu*, na XII godišnjem sastanku Japanskog udruženja oftalmologa, prikazao slučaj pacijentkinje stare 21 godinu sa slabije palpabilnim pulsom nad krvnim sudovima koji potiču od luka aorte i istovremeno prisutnim promenama na krvnim sudovima mrežnjače. Na istom sastanku, japanski doktori *Onishi* i *Kagosha* prikazuju svoje slučajeve pacijenata sa odsutnim pulsom nad radijalnom arterijom. Tokom 1920. godine, nakon izvršene autopsije, *Ohta* opisuje kod 25-godišnje pacijentkinje promene po tipu panarteritisa koje su uzrokovale okluziju krvnih sudova vrata sa posledičnim ishemijskim događajem. Najzad, 1951. godine doktori *Shimizu* i *Sano*, sistematizuju kliničku prezentaciju TA, u publikaciji na engleskom jeziku i ovu bolest označavaju pod nazivom „bolest bez pulsa“ (3).

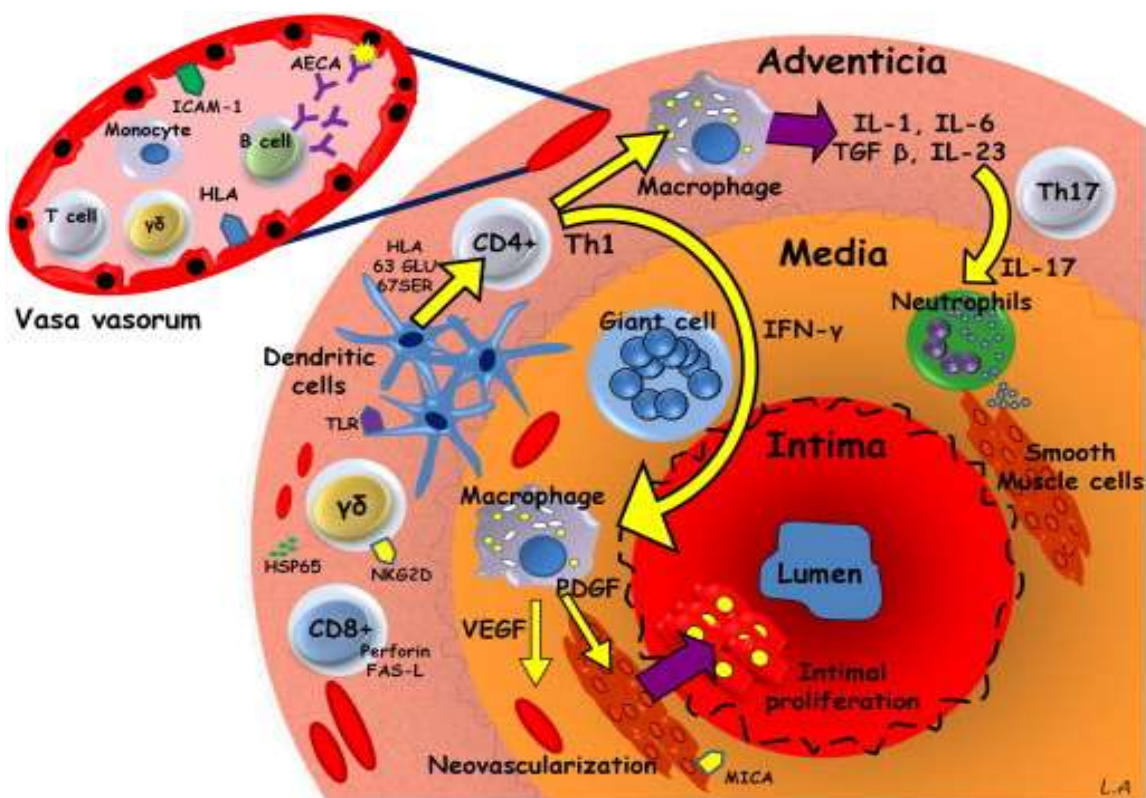
## 1.3 EPIDEMIOLOŠKI PODACI

Podaci o incidenci TA su oskudni, što se može objasniti činjenicom da se radi o izuzetno retkoj bolesti (4). Prema dostupnim podacima, smatra se da najčešće obolevaju stanovnici azijskih zemalja, 1-2 slučajeva na milion stanovnika, koliko iznosi incidenca bolesti u Japanu (5). Incidenca TA u Evropi varira između 0.4-1.3 slučajeva na milion stanovnika (6–9). Međutim, epidemiološki podaci se mogu dijametralno razlikovati i unutar iste populacije, kakav je slučaj u Japanu, gde se opisuje prevalenca u rasponu od 40 na milion stanovnika do jedan slučaj na 3000 stanovnika, u zavisnosti od metodologije prikupljanja podataka. Naime, TA je bolest koja može biti indolentnog toka i praktično nedijagnostikovana tokom života, odnosno otkrivena posmrtnom patološkom analizom, čime se zapravo objašnjava ovako velika brojčana varijabilnost u obolevanju (10). Prevalenca TA u ostalim delovima sveta je vrlo raznolika. U

Sjedinjenim Američkim državama (SAD) iznosi 0.9, dok u evropskim zemljama varira u rasponu od 4.7-33 slučajeva na milion stanovnika, što se objašnjava genskim i geografskim varijacijama među evropskim stanovništvom (4). TA je bolest koja se predominantno javlja kod mlađih osoba sa najvećom učestalošću između 20. i 30. godine starosti, i daleko češće kod osoba ženskog u odnosu na muški pol: od 1:1.6 u Indiji do 12:1 koliko iznosi odnos obolevanja među polovima u Turskoj (4). Složena multisistemska prezentacija bolesti uslovljava ograničenost u obavljanju uobičajenih aktivnosti u oko 74% obolelih, dok se i dalje beleži značajan (5%) desetogodišnji mortalitet kod ovih pacijenata (2).

#### **1.4 PATOGENEZA BOLESTI**

Strukture zida aorte i njenih grana predstavljaju imunoprivilegovana mesta, bez prisutnih ćelija imunskog sistema, čime su zapravo zaštićene od inflamacije (11). Iz navedenog razloga, etiopatogeneza TA nije sasvim jasna. Pretpostavlja se da je multifaktorijalna i da značajnu ulogu imaju i genetički faktori ali i faktori spoljašnje sredine (12). Moguće je da za sada neidentifikovani triger indukuje ekspresiju 65 kDa HSP-a (*engl.* heat shock protein) u tkivu aorte, povećavajući tako i ekspresiju MICA (*engl.* major histocompatibility class I chain-related A) na glatkomišićnim ćelijama (slika 2). U daljem toku  $\gamma\delta$  T i NK ćelije putem ekspimiranog NKG2D prepoznaju MICA i oslobađaju citokine, između ostalog i perforin, što dalje vodi ka zapaljenju zida krvnog suda. Oslobođeni proinflamatorni citokini privlače mononuklearne zapaljenske ćelije. Aktivacija Th1 limfocita u osnovi je granulomatoznog zapaljenja, a dodatno se produkuje interferon- $\gamma$ , koji aktivira makrofage (13). Pretpostavlja se da CD4<sup>+</sup> T-limfociti, monociti i makrofagi dospevaju u imunoprivilegovane strukture preko adventicijalnih krvnih sudova *vasa vasorum*, prolazeći kroz narušenu protektivnu nišu vaskularnog zida (14). Vaskularni endotelijalni faktor rasta (*engl.* vascular endothelial growth factor, VEGF), oslobođen od strane makrofaga vodi neovaskularizaciji, dok faktor rasta poreklom od trombocita (*engl.* platelet derived growth factor, PDGF) aktivira i stimuliše migraciju glatko-mišićnih ćelija, učestvujući na taj način u intimalnoj proliferaciji zida krvnog suda. Inflamaciji dodatno doprinosi i aktivacija Th17 subseta CD4<sup>+</sup> T-limfocita, koji produkuju interleukin 23 (IL-23) – citokin zadužen za privlačenje neutrofila. Moguće je da aktivirane dendritske ćelije stimulišu B-limfocite koji mogu da produkuju autoantitela poput anti-endotelnih, anti-aortnih i nekih drugih (13).



**Slika 2.** Patogeneza Takayasu arteritisa; prilagođeno prema Arnaud L, et al. *Autoimmunity Rev*, 2011.

Značajna patogenska uloga NK ćelija i CD8<sup>+</sup> T-limfocita, prema rezultatima nedavno publikovane *GWA* (*engl.* genome-wide association) studije svrstava ove ćelije u potencijalne kandidate za ciljani pristup lečenju TA (15). Transmuralno zapaljenje u daljem toku vodi remodelovanju zida sa mogućim ishodom u pravcu nastanka aneurizmi ili stenozantnih do okluzivnih lezija krvnog suda (16). Prema prethodno publikovanim istraživanjima, u kliničkoj praksi kod oko 90% pacijenata na terenu fibroze zida krvnog suda nastaju stenozne, dok 25% pacijenata ima i/ili aneurizmske promene na arterijskim krvnim sudovima, koje su posledica destrukcije elastičnog sloja zida krvnog suda (17,18).

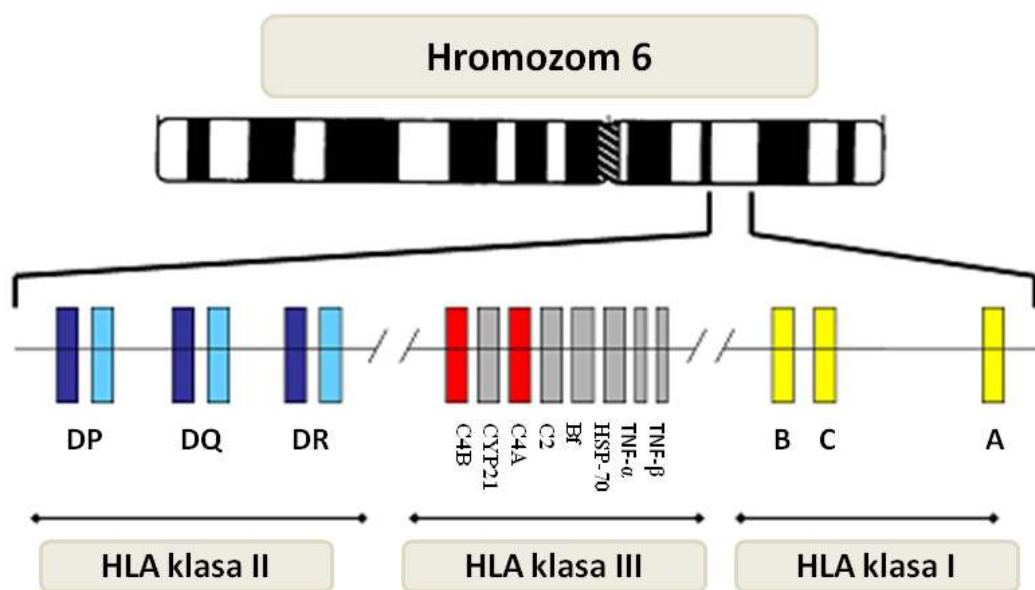
#### 1.4.1 ZNAČAJ GENETIČKIH FAKTORA U PATOGENEZI TA

Iako patogeneza nije u potpunosti razjašnjena, smatra se da određeni genetički faktori mogu imati značaja u nastanku TA (13). Rezultati nekoliko *GWA* studija ukazuju na patogenetički značaj molekula glavnog kompleksa tkivne podudarnosti ili humanih leukocitnih antigena (*engl.* human leucocyte antigens, HLA) ali i veću učestalost varijacija gena koji kodiraju proinflamatorne gene ili regulatorne proteine (15,19)



### 1.4.1.1 UDRUŽENOST HLA SA TA

Jedna od najviše istraživanih je povezanost između prisustva HLA-B klase i nastanka TA (20). Uloga molekula HLA klase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) i klase II HLA (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ), smeštenih na kratkom kraku hromozoma 6 (slika 3), je u prezentaciji peptidnih antigena i vrlo je dobro poznata njihova povezanost sa nastankom određenih bolesti, iako tačan mehanizam nije sasvim objašnjen (21).



**Slika 3.** Organizacija gena u MHC regionu Hromozoma 6; preuzeto i prilagođeno sa <http://www.differencebetween.net/science/biology-science/difference-between-mhc-and-hla/>

Udruženost HLA-B\*52 i TA je opisana kod pripadnika različitih nacija i rasa: Japanaca, Kineza, Korejanaca, Tajlandana, Indijaca, Meksikanaca, Grka, Turaka i Amerikanaca (22–29). Nedavno je u istraživanju sprovedenom kod Japanaca, identifikovan lokus HLA-B\*67:01 koji je povezan sa TA, nezavisno od prisustva HLA-B\*52:01 (30).

Vrlo je malo publikovanih istraživanja koja su analizirala povezanost molekula HLA klase II i TA. Iako je inicijalno utvrđena veća učestalost HLA-DRB1\*07 kod pacijenata sa TA, pripadnika kineske Han populacije, dalje analize, međutim, nisu potvrdile povezanost prisustva ovog alela sa određenim kliničkim manifestacijama

bolesti (31). Značajna povezanost između HLA-DPB1\*09 i HLA-DRB1\*15 i TA u japanskoj kohorti, objašnjena je zapravo istovremenim prisustvom HLA-B\*52 kod ispitivanih pacijenata, koja je posledica mehanizma poznatog kao neuravnoteženost udruživanja (*engl.* linkage disequilibrium, LD) između navedenih alela (32).

Nedavno publikovana studija *Akiyame* i saradnika, koja ističe doprinos mikrobioma kod genetički predisponiranih - nosioca HLA-B\*52 alela, iznova je potvrdila značaj HLA molekula u patogenezi TA (33).

#### **1.4.1.2 POLIMORFIZMI GENA ZA CITOKINE**

Imajući u vidu prethodna saznanja o ulozi citokina, opravdano se postavilo pitanje da li bi postojanje određene varijacije gena (polimorfizama) za konkretni citokin moglo imati značaja u patogenezi TA. Izbor gena za analizu povezanosti se zasniva na prethodno definisanoj patogenetskoj ulozi citokina koji ispitivani gen kodira (34). Najčešću formu polimorfizama predstavlja zamena jednog nukleotida (*engl.* single nucleotide polymorphism, SNP) koji se javljaju u zastupljenosti jedan SNP na svakih 1000 nukleotida, sa učestalošću pojave alternativnih baza >1% (35).

Faktor nekroze tumora (*engl.* tumor necrosis factor, TNF) je proinflamatorni citokin koga proizvode u najvećoj meri monociti/makrofagi i smatra se odgovornim za komunikaciju među ćelijama u procesima koji vode ka nekrozi i apoptozi, ali shodno svojim pleotropnim efektima, i u odbrani od infekcije i tumora (36).

Prethodna istraživanja su ukazala da serumske koncentracije TNF-a mogu biti povišene kod pacijenata sa TA, u poređenju sa kontrolnom grupom sačinjenom od zdravih ispitanika, dok su poređenjem koncentracija kod pacijenata sa TA u aktivnoj fazi i remisiji dobijeni neujednačeni rezultati (37,38).

Tranzicija guanina (G) u adenin (A) u regionu promotora -308 (G/A) *TNF* gena, koji je smešten u okviru lokusa HLA III klase, na hromozomu 6 u regionu p21.3 (slika 3), može da utiče na ekspresiju TNF proteina (39,40). Rezultati nekih istraživanja ukazuju na povećanu aktivnost transkripcije i sledstveno tome povećanu sintezu TNF-a kada je prisutan A umesto G alela (41,42). Ispitivanja povezanosti polimorfizama *TNF* gena i TA iznose različite zaključke. Naime, indijska grupa istraživača je ispitivala SNP *TNF* gena u regionu promotora -308 (G/A) (rs1800629) kod 57 pacijenata sa TA i poredeći sa

grupom zdravih osoba, zaključila da polimorfizmi *TNF* gena na ovoj poziciji mogu imati značaja u patogenezi TA (43). Druga grupa indijskih istraživača utvrdila je češće prisustvo G alela u regionu promotora -308 kod TA pacijenata, odnosno relativno manju učestalost A alela u poređenju sa podacima koji proističu iz istraživanja sprovedenih u zapadnoevropskim zemljama (44). Sa druge strane, poređenjem učestalosti dva polimorfizma (rs361525, rs1800872) *TNF* gena kod ispitanika iz Meksika, nije pronađena značajnost razlike između pacijenata sa TA i zdravih kontrola (45). Nema podataka o analizi SNP *TNF* gena u regionu promotora -308 (G/A) kod pacijenata sa TA u Srbiji.

## 1.5 KLINIČKA PREZENTACIJA BOLESTI

Klinička prezentacija TA je uglavnom nespecifična na početku bolesti, posledica sistemske inflamacije, sa mogućom pojavom opštih tegoba poput malaksalosti, gubitka apetita, gubitka na telesnoj težini, bolova u mišićima i zglobovima uz povišenu telesnu temperaturu i simptome anemije (46). Nekoliko meseci ili godina kasnije, u hroničnoj fazi, nastupa transmuralnom inflamacijom indukovana fibroza adventicije, fokalna leukocitna infiltracija i destrukcija elastičnih vlakana medije uz proliferaciju intime, što vodi pojavi simptoma koji su odraz ishemije regije koju ishranjuje zapaljenjem zahvaćen krvni sud: glavobolja uz različit spektar neuroloških tegoba, postprandijalni bol u stomaku, anginozni bolovi, klaudikacije ekstremiteta (2,46). Tradicionalno se TA smatra trifazičnom bolešću koja se odlikuje najpre pojavom sistemske inflamacije, potom prestenotičnom fazom koja se može odlikovati i prisustvom bola u zapaljenom krvnom sudu (npr. karotidinija) i konačno, terminalnom, odnosno ireverzibilnom fazom koja se u anglo-saksonskoj literaturi označava kao „*burnt out disease*“ (47,48). U kliničkoj praksi, međutim, dešava se da se inicijalni sistemski inflamatorni odgovor ne detektuje, što rezultira postavljanjem dijagnoze TA u odmaklim fazama bolesti (47,49,50). Prema istraživanju *Quinn* i saradnika, TA, iako se tradicionalno opisuje kao tri-fazična bolest, u kliničkoj praksi pokazuje i drugačije šablone prezentacije. Naime, u navedenom istraživanju koje je uključilo 275 pacijenata, zabeležene su i asimptomatske forme bolesti – najčešće detektovane u kohorti starijih, uglavnom nelečenih osoba ali i forme bolesti koje se prezentuju kao veliki vaskularni događaj pri postavljanju dijagnoze (*engl. major ischemic event*) kod mlađih pacijenata sa TA (51).

Klinički suspektna dijagnoza VVKS zahteva potvrdu primenom adekvatne *imidžing* (*engl.* imaging) dijagnostičke procedure: EHO pregleda, CTA, MRA, i/ili <sup>18</sup>FDG PET CT (52).

Uzevši u obzir da se radi o izuzetno retkoj bolesti, o kojoj se najčešće ne misli dovoljno, kao i da je klinička prezentacija heterogena, a opet nespecifična, TA može biti neprepoznat dugi niz godina (53). Prema podacima iz literature, u odnosu na pojavu prvih simptoma bolesti - kašnjenje u postavljanju dijagnoze bolesti iznosi 2-11 godina (47,54). Stoga je predloženo da se istaknu upozoravajući simptomi i znakovi (*engl.* „Red flags“) koje bi trebalo da kod lekara pobude sumnju na pojavu TA (tabela 1.1) (2).

**Tabela 1.1** Upozoravajući simptomi i znakovi („Red flags“) za Takayasu arteritis

Kod pacijenta starosti ispod 40 godina, treba posumnjati na Takayasu arteritis ukoliko je prisutan neki od sledećih kliničkih ili laboratorijskih parametara:

- Neobjašnjivo povišeni parametri zapaljenja (ubrzana sedimentacija eritrocita sa ili bez povišenih vrednosti C-reaktivnog proteina)
- Karotidinija
- Povišen krvni pritisak
- Razlika u krvnim pritiscima merenim na obe ruke (>10mm Hg)
- Odsutan ili slabo palpabilan periferan puls
- Vaskularni šum
- Angina pektoris

*Prilagođeno prema Mason JC. Nat Rev Rheumatol, 2010.*

Ishemijski vaskularni događaji: cerebrovaskularni inzulti, retinalna ishemija, infarkt miokarda i mezenterijalna angina, mogu predstavljati i inicijalnu prezentaciju TA, a javljaju u značajnom procentu obolelih, češće mladih osoba od kojih je svega oko 19% ispoljilo tri-fazičnu formu bolesti (51).

### **1.5.1 ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM U SKLOPU TA**

Antifosfolipidni sindrom (AFS) predstavlja sistemsko autoimunsko oboljenje koje se karakteriše pojavom vaskularnih i/ili komplikacija u vezi sa trudnoćom i/ili porođajem, usled pokretanja trombogenih i inflamatornih mehanizama posredstvom antifosfolipidnih (AF) antitela. Tipične kliničke manifestacije obuhvataju venski tromboembolizam, pojavu tromboznog događaja arterijskog krvnog suda, kao i

ponavljajuće, kriterijumima precizno definisane komplikacije trudnoće (55). Za definitivnu dijagnozu AFS, prema revidiranoj *Sapporo* klasifikaciji iz 2006. godine, neophodno je da pacijent ispuni sledeće laboratorijske kriterijume: pozitivan najmanje jedan od standardizovanih laboratorijskih parametara u dva navrata, u razmaku od 12 nedelja: lupus antikoagulansa (LA), antikardiolipinska antitela (AclA) u klasi IgG i/ili IgM, At usmerena protiv beta 2 glikoproteina 1 (B<sub>2</sub>GPI At) u klasi IgG i/ili IgM, i najmanje jedan od prethodno navedenih kliničkih kriterijuma (55). AFS se može ispoljiti samostalno, odnosno kao primarni AFS, ili se može kao sekundarni dijagnostikovati u sklopu druge autoimunske bolesti, najčešće sistemskog eritemskog lupusa (56). Vrsta i broj pozitivnih različitih vrsta AF At (jednostruka/višestruka pozitivnost At), kao i titar AF At, održavanje pozitivnosti At u ponavljanim merenjima – definišu profil pojedinačnog pacijenta AFS, koji se smatra važnim determinišućim faktorom za rizik od tromboznog događaja i/ili ginekoloških komplikacija i shodno tome značajno utiču na odluku o izboru medikamentoznog tretmana (57). Pored kliničkih manifestacija koje predstavljaju ujedno i kriterijume za dijagnozu AFS, poznate su i druge kliničko/laboratorijske manifestacije koje se javljaju u sklopu AFS: trombocitopenija, *livedo reticularis*, autoimunska hemolizna anemija, promene na srčanim zaliscima, epilepsija, pojava ulceracija na koži (56). Lečenje pacijenata sa definitivnom potvrdom AFS podrazumeva primenu lekova iz grupe antagonista vitamina K (varfarin) u slučaju prethodnih arterijskih tromboznih događaja kod trostruko pozitivnih pacijenta, dok se kod dvostruko i jednostruko pozitivni AF At sa venskim tromboembolizmom može razmotriti primena direktnih antikoagulantnih lekova (57,58). Rezultati meta-analize *Arnauda* i saradnika ukazuju na redukovan rizik od prve arterijske tromboze (HR: 0.43, 95% CI 0.2-0.93) ali ne i rizik od venskog tromboembolizma kod nosioca AF At bez prethodnog kliničkog događaja (59). Podataka o detekciji AF At sa ili bez kliničkih kriterijuma za postavljanje dijagnoze sekundarnog AFS u sklopu TA ima vrlo malo i najvećim delom se svode na pojedinačne prikaze slučajeva. Međutim, prema rezultatima *Jordan* i saradnika, koje je obuhvatilo 22 pacijenta sa TA, čak 45% (10/22) je imalo pozitivna antifosfolipidna antitela, dominantno LA, od čega je 70% pacijenata razvilo vaskularne komplikacije (60).

## 1.6 DIJAGNOZA BOLESTI

TA se odlikuje velikom raznolikošću i fluktuacijom kliničkih simptoma tokom vremena. Progresija zapaljenja u zidu krvnih sudova vodi strukturnim promenama i pojavi specifičnih znakova i tegoba kao posledica ishemije i oštećenja ciljnih organa (61). Postavljanje dijagnoze se zasniva na kombinaciji rezultata fizikalnog nalaza, laboratorijskih analiza i vizuelizacionih *imidžing* dijagnostičkih procedura, iako za sada nijedna ne predstavlja „zlatni standard“, odnosno proceduru koja poseduje dovoljnu senzitivnost i specifičnost za TA (53).

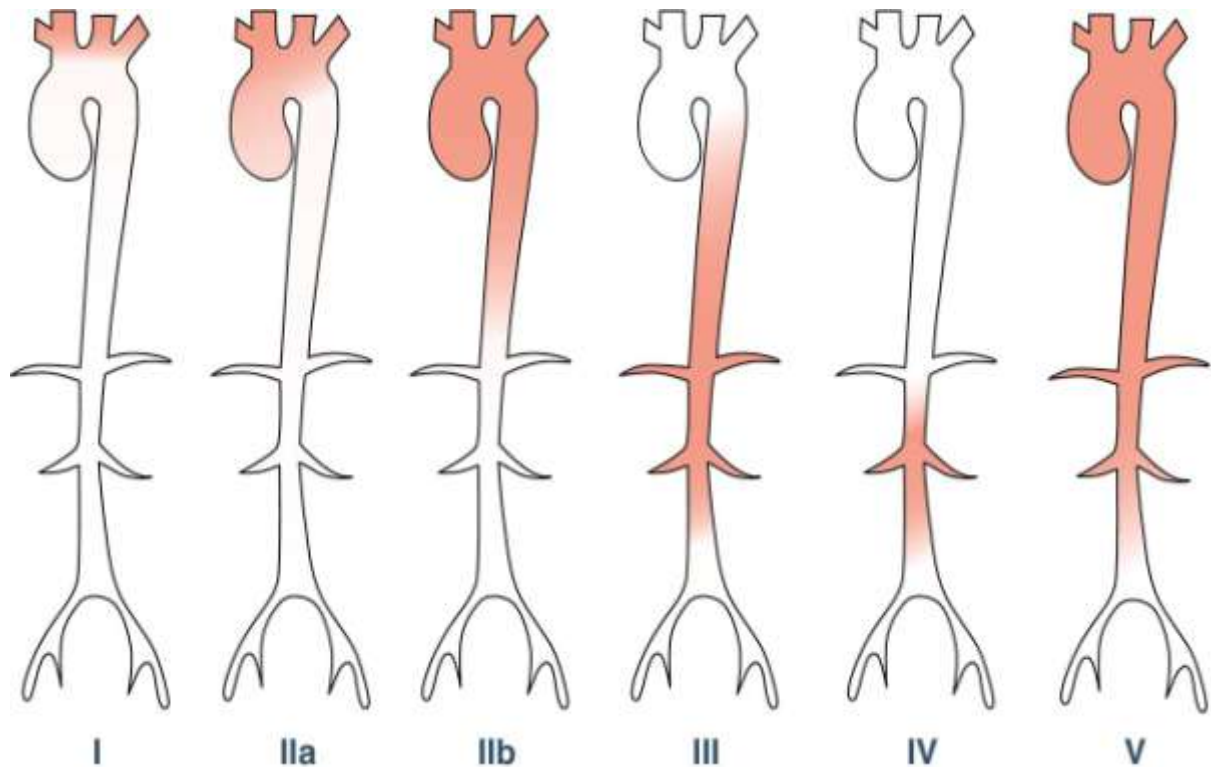
Dijagnostički kriterijumi za TA inicijalno predloženi od strane *Ishikawa* i saradnika 1988. godine, kasnije su modifikovani, da bi 1996. godine bili predloženi kriterijumi od strane *Sharme* i saradnika. Nijedan od predloženih dijagnostičkih kriterijuma formalno nije validiran, stoga i njihova primena nije zaživela u kliničkoj praksi (62,63).

Najšire primenjivani, klasifikacioni kriterijumi Američkog koledža za reumatologiju (*engl.* American College of Rheumatology) iz 1990. godine (ACR 1990), dugi niz godina se u kliničkoj praksi koriste kao dijagnozni kriterijumi, premda inicijalno predloženi u svrhu diskriminacije različitih tipova vaskulitisa međusobno, za potrebe kliničkih istraživanja (tabela 1.2). Smatra se da postojanje tri od šest kriterijuma obezbeđuje senzitivnost od 90.5% i specifičnost 97.8% za ispravnu klasifikaciju TA, ukoliko se zlatnim standardom smatra mišljenje eksperata iz oblasti vaskulitisa (64).

**Tabela 1.2** Klasifikacioni kriterijumi za TA Američkog koledža za reumatologiju iz 1990. godine

| ACR 1990 klasifikacioni kriterijumi                 |
|---|
| 1. Starost < 40 godina                              |
| 2. Kludikacije ekstremiteta                         |
| 3. Slabije palpabilan puls brahijalne arterije      |
| 4. Razlika u krvnim pritiscima ekstremiteta >10mmHg |
| 5. Vaskularni šum potključnih arterija ili aorte    |
| 6. Morfološki izmenjene arterije na arteriografiji  |

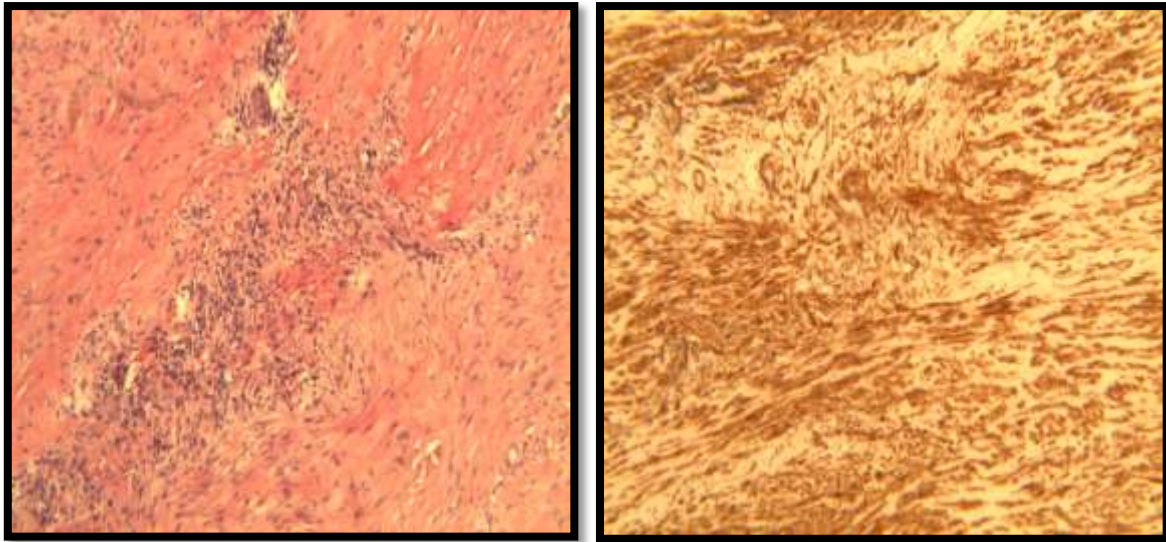
U odnosu na distribuciju angiografskih promena detektovanih putem MSCT ili NMR uz primenu kontrastne angiografije, TA se deli u šest morfoloških tipova (I, IIa, IIb, III, IV, V) (slika 4) (65).



**Slika 4.** Angiografska *Numano* klasifikacija TA (65): tip I – morfološki izmenjene supraaortne grane; tip IIa – morfološke promene ushodne aorte, luka i supraaortnih grana; tip IIb morfološke promene ushodne aorte, luka, supraaortnih grana i grudne aorte; tip III - morfološke promene torakalne aorte; tip IV - zahvaćenost abdominalne aorte; tip V – morfološki izmenjena aorta u svim segmentima, supraaortne grane i visceralne grane aorte; *Prilagođeno prema Petrov I, et al, Cor et Vasa, 2018*

Histopatološka analiza zida krvnog suda u TA bi mogla imati veliki značaj, međutim dostupnost uzorka tkiva je ograničena na situacije poput izvođenja hiruškog zahvata, ili posmrtno patološke analize (66). Tipičan histopatološki nalaz obuhvata segmentu fibrointimalnu proliferaciju, fokalnu infiltraciju mononuklearnim ćelijama: CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T- limfocitima, plazma ćelijama i makrofagima unutar medije, nepravilan raspored glatkomišićnih ćelija i fibrozu adventicije (slika 5) (67).





**Slika 5.** Patohistolška analiza zida ushodne aorte; fibrointimalna proliferacija, fokalna infiltracija mononuklearnim ćelijama: CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-limfocitima, plazma ćelijama i makrofagima unutar medije (bojenje hematoksilin i eozin), (fotografija levo); nepravilan raspored glatkomišićnih ćeija i fibroza adventicije (imunohistohemijsko bojenje  $\alpha$ -glatkomišićnog aktina), (fotografija desno); *prilagođeno: Stojanovic M, et al, Diagnostics 2021*

### 1.6.1 REAKTANTI AKUTNE FAZE

Klinički aktivna bolest, može biti praćena i povišenim markerima sistemske inflamacije: ubrzanom sedimentacijom eritrocita (SE), povišenom koncentracijom C-reaktivnog proteina (CRP) i fibrinogena. Takođe, inflamatorna faza bolesti može se odlikovati i pojavom leukocitoze, trombocitoze, normocitne anemije, poliklonske hipergamaglobulinemije (68). Kao eventualni markeri sistemske, odnosno inflamacije zida krvnog suda, a u odsustvu povišenih vrednosti SE i CRP-a, mogu se kao povišeni detektovati serumski amiloid A (S-AA) i pentreksin-3 (PTX-3) (69). Takođe, prema rezultatima istraživanja *Ishihara* i saradnika, PTX3 i MMP-9, mogu biti senzitivni biomarkeri u proceni aktivnosti TA, imajući u vidu da njihova produkcija nije promenljiva u zavisnosti od kortikosteroidne terapije (70).

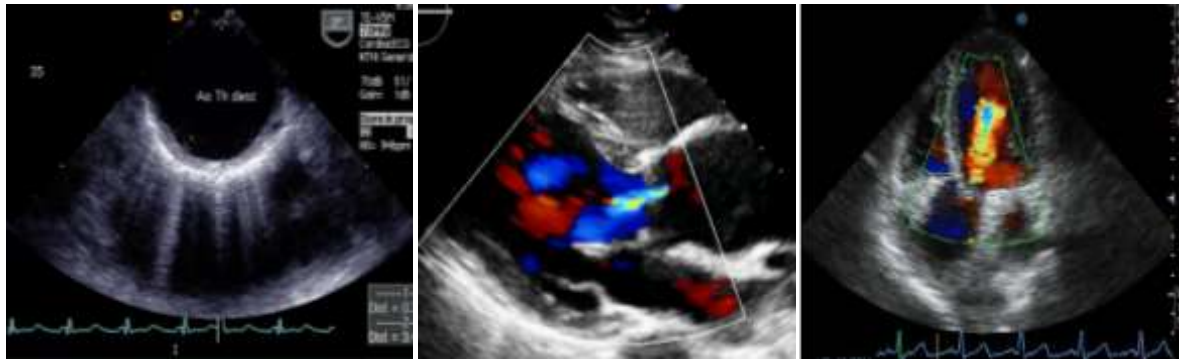
Ipak, nalaz urednih vrednosti markera sistemske inflamacije nije dovoljan da bi se odbacila dijagnoza VVKS (71). Koncept diverziteta vaskularne i sistemske inflamacije nedavno je analiziran od strane *Kesera* i saradnika, koji u odnosu na dominantni tip inflamacije (premda su u velikom broju slučajeva aktivne istovremeno) svrstavaju



pacijente u grupu sa sistemskom inflamacijom – pod kontrolom IL-6/Th17/IL-17 citokinske osovine i pacijente kod kojih dominira vaskularni tip inflamacije posredovane IL-12/Th1/IFN $\gamma$  (Interferon-gamma) (72). Stoga, evaluacija pacijenata sa TA isključivo u odnosu na markere sistemske inflamacije može voditi pogrešnom zaključivanju i donošenju neadekvatne odluke o izboru terapijskog modaliteta. U nedavno objavljenom istraživanju *Rodriguez-Pla* i saradnika, analiziran je značaj 22 biomarkera (ACE, GM-CSF I G-CSF, MMP-3, PAI-1, PDGF-AB, solubilna forma ICAM-1, BCA-1/CXCL13, citokini: IL-6, IL-8, IL-15, IL-18, IFN $\gamma$ , kao i solubilni receptori: sIL-2R, sIL-6R I sTNFRII, i drugi) u proceni aktivnosti odnosno evaluaciji različitih vaskulitisa. Međutim, njihovo mesto u rutinskoj primeni još uvek nije definisano (73). Proinflamatorni citokini, poput interleukina-6 (IL-6) i TNF, koji se detektuju u visokoj koncentraciji kod pacijenata u aktivnoj fazi bolesti, mogu, kako je kasnije utvrđeno da se održavaju povišenim i po ulasku u remisiju bolesti (74).

### **1.6.2 PRIMENA *IMIDŽING* DIJAGNOSTIČKIH PROCEDURA**

ACR 1990 klasifikacioni kriterijumi za TA se baziraju na prisustvu kliničkih manifestacija koje su posledica uznapredovalog zapaljenja velikih krvnih sudova (signifikantna razlika u krvnom pritisku i pulsu na ekstremitetima obostrano, vaskularni šumovi) i odmaklih angiografskih promena detektovanih konvencionalnom angiografijom (64). Međutim, primenom savremenih *imidžing* procedura je moguće detektovati rane promene u samom zidu krvnih sudova, što može prethoditi pojavi kliničkih simptoma i znakova bolesti (75). U tom smislu, aktuelno daleko veći značaj u dijagnostici i praćenju toka TA imaju ultrazvučne tehnike poput ehosonografskog pregleda sa primenom Dopplera (EHO Doppler) (slika 6), kompjuterizovana tomografija (CT) sa kontrastnom angiografijom (CTA) (slika 7), nuklearna magnetna rezonanca (NMR) sa kontrastnom angiografijom, i poslednjih godina, poziciona emisiona tomografija u kombinaciji sa niskorezolutivnom kompjuterizovanom tomografijom uz primenu radioobeleživača - fluorodeoksiglukoze ( $^{18}\text{FDG}$  PET-CT) (76–80).



**Slika 6.** EHO Doppler pregled srca i ushodne aorte kod pacijenta sa Takayasu arteritisom; Prikazano je zadebljanje zida aortnog luka (transezofagealni ultrazvučni pregled srca), (slika levo); proširena ushodna aorta (fotografija u sredini) i aortna regurgitacija (fotografija desno); *prilagođeno prema Stojanovic M, et al, Diagnostics 2021*

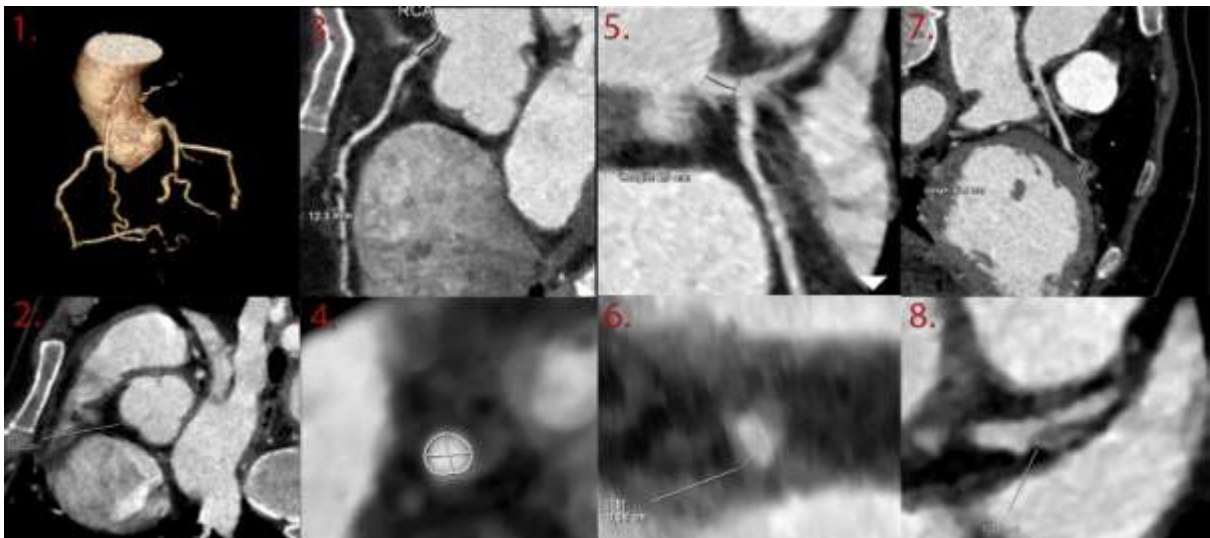


**Slika 7.** Nalaz CT angiografije kod pacijenta sa Takayasu arteritisom; prikazana je aneurizma ushodne aorte (fotografija levo) i morfološke promene grana luka aorte po tipu naizmeničnih proširenja i suženja; *prilagođeno prema Stojanovic M, et al, Diagnostics 2021*

Fokus vizuelne analize CTA može biti i specifičniji, usmeren na anatomsku regiju od interesa, poput selektivne CT koronarografije (slike 8 i 9), kojom se ciljano prikazuju krvni sudovi srca u smislu lumenskih promena i promena u zidu samih krvnih sudova. Klinički je opravdan kod pacijenata sa sugestivnim tegobama poput pojave anginoznih bolova (81).

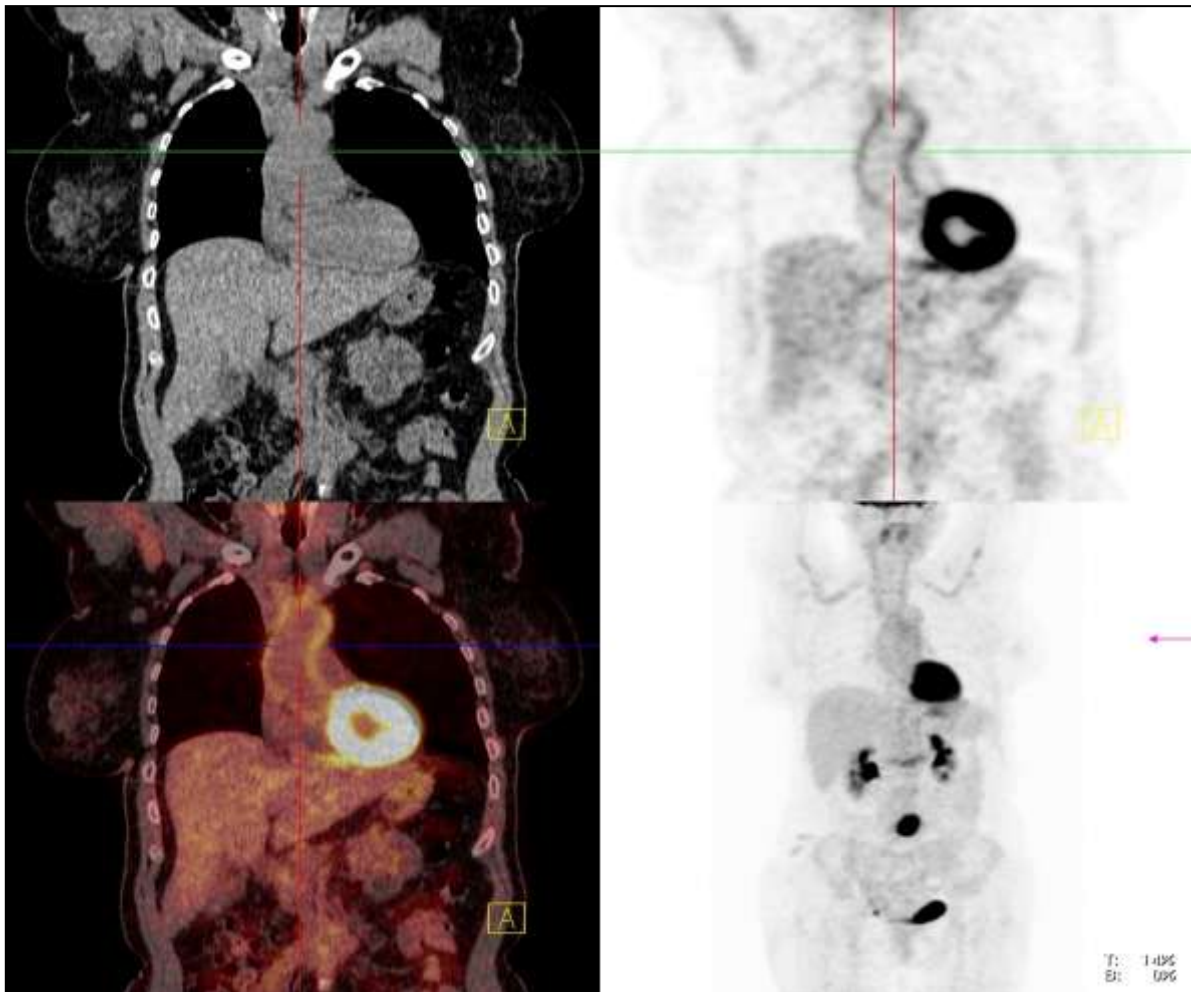


**Slika 8.** CT - Trodimenzionalni prikaz bulbusa aorte sa koronarnim krvnim sudovima



**Slika 9.** Panelni prikaz koronarnih krvnih sudova kod pacijentkinje sa TA: 3D prikaz u *Volume rendering* reformaciji koronarnih arterija (1), transaksijalni presek bulbusa aorte gde se uočava zadebljanje zida 2,2 mm (2) koje se pruža duž ishodišta RCA u dužini 12,3 mm u *Curved plannar* reformaciji (CPR) (3) sa zadebljanjem zida 0,5 mm u transaksijalnoj ravni (4) i duž ishodišta glavnog stabla (*engl.* left main) u dužini 6,3 mm u CPR (4) sa zadebljanjem zida do 0,8 mm u transaksijalnom preseku (5). Leva koronarna arterija ponire u dubok miokardni most u dužini 17,6 mm i po završetku je u okluziji u CPR (7), proksimalnije je prisutan mekotkivni plak (8). (*ljubaznošću dr Ane Petković, Odsek radiologije, Centar za sterotaksičnu radihirurgiju, Klinika za neurohirurgiju, UKCS, 2021*)

Značaj i uloga pojedinačnih savremenih dijagnostičkih procedura u dijagnozi i praćenju toka VVKŠ, naročito je istaknuta u zaključku reumatološke radne grupe „*Outcome Measures in Rheumatology*“ (OMERACT) (82). Takođe, Evropska liga protiv reumatizma (*engl.* European League Against Rheumatism, EULAR) je 2018. godine izdala preporuke za primenu *imidžing* tehnika kod VVKŠ u kojima je, kao alternativni dijagnostički modalitet kod pacijenata sa suspektom dijagnozom TA, kao i u cilju procene inflamacije torakalnog segmenta aorte - zvanično uvršćen  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT (slika 10) (83).



**Slika 10.**  $^{18}\text{F}$  FDG PET CT nalaz ukazuje na aktivnu inflamaciju u zidu luka aorte i potključnih arterija obostrano kod pacijenta sa TA (*ljubaznošću dr Strahinje Odalovića, Centar za nuklearnu medicinu i Nacionalni PET centar, UKCS, 2014*)

#### 1.6.2.1 $^{18}\text{F}$ FDG PET CT

$^{18}\text{F}$ FDG PET-CT je neinvazivna dijagnostička metoda kojom je moguće dobiti tomografsku sliku zone u kojoj postoji pojačan metabolizam ćelija. Inicijalno je

primenjivana u onkologiji, međutim, indikacije su se vremenom proširile i na druga polja medicine, naročito u oblasti inflamatornih bolesti (84). Zahvaljujući sposobnosti da detektuje polja intenzivnijeg preuzimanja radiofarmaka ( $^{18}\text{F}$ FDG), usled pojačanog transporta glukoze i glikolize u aktiviranim zapaljenskim ćelijama, moguće je vizuelizovati inflamiran zid krvnog suda (85–87). Tokom 2018. godine, publikovane su i preporuke za primenu  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT-a kod pacijenata sa VVKS (80). Naime, ova neinvazivna metoda, najpre shvaćena kao prevashodno dijagnostička – za detekciju aktivne bolesti, u daljem toku se evaluirala i u smislu mogućnosti primene u longitudinalnom monitoringu TA (88). Rezultati prethodnih istraživanja ukazali su na povezanost markera inflamacije i preuzimanja  $^{18}\text{F}$ FDG kod pacijenata sa TA što bi moglo imati značaja u proceni aktivnosti i progresije bolesti (89,90). Nedavno publikovana meta-analiza o primeni  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT-a iznosi podatke o senzitivnosti od 81% (95% CI 69-89%) i specifičnosti od 74% (95% CI 55-86%) u aktivnoj bolesti (91). Klinička vrednost  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT-a je ogromna kada se uzme u obzir da može doprineti postavljanju dijagnoze VVKS ukoliko se primeni u cilju eventualne identifikacije etiološkog faktora za ishemijski vaskularni događaj nejasnog uzroka, u mlađoj životnoj dobi (92). Značajna studija publikovana od strane *Schonaua* i saradnika, sprovedena na 240 pacijenata ispitivanih pod dijagnozama FUO (*engl.* fever of unknown origin) i IUO (*engl.* inflammation of unknown origin), čiji rezultati ukazuju da je primenom  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT-a u preko 70% ispitanika etiologija razjašnjena, od čega je konačna dijagnoza VVKS postavljena je u 21.1% slučajeva (93).

Rezultati  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT-a se predstavljaju kao mera metaboličke aktivnosti tkiva, a uzima se maksimalna vrednost nakupljanja radiofarmaka u datom tkivu, izražena kao SUVmax (94). Specifičan pristup analizi rezultata dobijenih primenom ove metode, kada su u pitanju pacijenti sa TA jeste dizajn kvantitativnih skorova, kojim bi bile obuhvaćene vaskularne regije od interesa u kojima je semikvantitativnom metodom određeno preuzimanje radiofarmaka poredeći sa bazičnim preuzimanjem  $^{18}\text{F}$ FDG-a u jetri (80,95).

## 1.7 PROCENA AKTIVNOSTI VASKULITISA

Klinički skor NIH (*engl.* National Institute of Health) skor predložen od strane *Kerra* i saradnika, datira iz 1994. godine i jedan je od prvih predloženih skorova za

procenu aktivnosti TA. Ova jednostavna procena aktivnosti TA uzima u obzir klinički, angiografski nalaz i biohumoralne markere inflamacije (48).

Birmingenski skor aktivnosti vaskulitisa (*engl.* Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) datira takođe od 1994. godine i zajedno sa NIH skorom aktivnosti, među prvim je skorovima namenjenim proceni aktivnosti svih sistemskih vaskulitisa (96). Iako je revidiran više puta i uključuje veliki broj podataka, zaključno sa poslednjom verzijom BVAS3, primena u TA je ograničena, tim pre što najveći broj od 11 organskih sistema koji su obuhvaćeni evaluacijom, uglavnom nisu dominantno zahvaćeni u TA (97). U dosadašnjem toku, vrlo je ograničen broj objavljenih istraživanja u kojima je aktivnost TA merena primenom BVAS-a (98).

Indijska grupa autora je 2010. godine objavila je predlog za procenu aktivnosti TA primenom skora DEI.Tak (*engl.* Disease Extended Index), koji je baziran na praćenju kliničkog nalaza kod pacijenta u funkciji vremena (sumira nalaz u poslednja 3 meseca), i ne podrazumeva primenu ni jednog od vizualizacionih dijagnostičkih modaliteta. Ovaj skor, dominantno klinički, akcenat stavlja na kardiovaskularni sistem, osmišljen tako da uzima u obzir različite kliničke parametre koji mogu da budu u vezi sa aktivacijom TA i sačinjen je od upitnika kojim su pokriveni svi organski sistemi potencijalno zahvaćeni osnovnom bolešću (99). Iako postoji dobra korelacija između DEI.Tak sa PGA (*engl.* Physician Global Assessment Score), indeks aktivnosti NIH je ipak pokazao bolju korelaciju sa globalnim skorovima zdravstvenog stanja pacijenta (100). Takođe, studija *Aydin* i saradnika na populaciji pacijenata obolelih od TA u Turskoj, nije potvrdila dobru korelaciju DEI.Tak sa aktivnošću bolesti kod pacijenata sa sporoprogridirajućom formom bolesti (*engl.* slow progresors) (100), a postavlja se i pitanje da li je primenom DEI.Tak moguće napraviti jasnu distinkciju između aktivnosti bolesti i oštećenja tkiva i organa u vezi sa bolešću ili primenjenom terapijom (*engl.* disease-related damage) (90).

Još jedna indijska grupa autora, predvođena Misrom i saradnicima, 2013. godine je predložila novi sistem skorovanja aktivnosti bolesti kod obolelih od TA – ITAS2010 (*engl.* Indian Takayasu's Arteritis score 2010), validiran na preko 300 pacijenata, koji je pokazao veliku senzitivnost za promene aktivnosti bolesti u funkciji vremena i kao takav, vrlo pogodan za praćenje toka bolesti. U tom smislu, viša vrednost ITAS2010 skora koji objedinjuje kliničke, laboratorijske i rezultate *imidžing* tehnika, odgovarala je

lošijoj kontroli, odnosno većoj aktivnosti bolesti (99). I pored ne tako dobre korelacije ovog skora sa PGA i kritika na račun tačnosti, ovaj skor je našao primenu u kliničkim studijama kod pacijenata obolelih od TA (88,90). Naime, analiza *Ayden* i saradnika, upravo analizira sličnosti i razlike u smislu mogućnosti postizanja konsenzusa u vezi sa parametrima koji bi odražavali kliničku aktivnost kod VVKS (101).

## **1.8 PROCENA VASKULARNOG OŠTEĆENJA**

U svrhu procene vaskularnog i/ili sveukupnog oštećenja kod pacijenata obolelih od TA, primenjuju se Indeks oštećenja kod vaskulitisa (*engl.* Vasculitis Damage Index, *VDI*) i Indeks oštećenja za pacijente sa TA (*eng.* Takayasu Arteritis Damage Score, *TADS*). Navedeni kvantitativni skorovi uključuju podatke koji se odnose na nepovratno oštećenje različitih organa koje je uzrokovano, kako samom bolešću, tako i primenjenom terapijom. Naime, oba pomenuta skora se sastoje od karakteristika koje opisuju vrstu oštećenja i podeljeni su u nekoliko kategorija (*VDI* se sastoji od 7, a *TADS* od 11), zasnovani na kliničkim podacima, odnosno ne uključuju primenu vizualizacionih dijagnostičkih metoda (102,103). Sasvim suprotno, Kombinovani skor oštećenja kod pacijenata sa TA (*engl.* Combined Arteritis Damage Score, *CARDS*) se bazira na podacima dobijenim putem *imidžing* procedura i uzima u obzir „težinu“ svake pojedinačne lezije gradirajući ih na blage, umerene i teške; stenozе, okluzije, aneurizme) u 25 anatomskih pozicija od interesa (104).

### **1.8.1 POTENCIJALNI SEROLOŠKI BIOMARKERI VASKULARNOG OŠTEĆENJA**

Samo retki od mnogobrojnih molekula koji su analizirani kao potencijalno uključeni u patogenezu ili biomarkeri aktivnosti TA su našli primenu u kliničkoj praksi (73,105). Nekoliko studija govori u prilog mogućnosti da bi se metaloproteinaze ekstracelularnog matriksa (*eng.* matrix metalloproteinases, *MMPs*) i to *MMP-2*, *MMP-3*, *MMP-9* mogle koristiti kao vrlo senzitivni biomarkeri aktivnosti TA (70). Dodatno, analizirana je intracelularna ekspresija *MMP-1*, *-3*, *-9* i tkivnog inhibitora matriks metaloproteinaza-1 (*engl.* tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, *TIMP-1*) u perifernim T-limfocitima pacijenata obolelih od TA kako bi se utvrdio eventualni uticaj u aktivaciji fibroblasta raspoređenih u adventicij zida krvnog suda (106). Takođe, utvrđeno je da aktivirane *MMP-2/MMP-9* stimulišu miofibroblaste, migraciju monocita/makrofaga i na taj način doprinose inflamaciji sa posledičnim oštećenjem zida



krvnog suda (107). Skorije studije ističu značajnu ulogu MMP-9 koju proizvode makrofagi u migraciji "vaskulitogenih" T-limfocita kroz bazalnu membranu bogatu kolagenom tipa IV (108). Uloga TIMP-1, prirodnog inhibitora proteolitičke aktivnosti različitih MMPs kod pacijenata sa TA nije razjašnjena. Rezultati prethodnih istraživanja ukazuju na koncentracije TIMP-1 mogu biti značajno povišene, ili suprotno, značajno niže kod pacijenata sa TA u odnosu na kontrolnu grupu sačinjenu od zdravih osoba (109,110). Kineska grupa istraživača je 2019. godine, identifikovala TIMP-1 kao specifični biomarker za postavljanje dijagnoze TA i u tom smislu definisala prag vrednosti od 221.86 µg/L (111).

Uzevši u obzir pretpostavljene uloge proteina tkivnog matriksa u procesu fibrogeneze u TA, deo istraživanja obuhvaćenog ciljevima ove doktorske disertacije je bio usmeren ka ispitivanju potencijalnih biomarkera oštećenja i u tom smislu je analizirana mogućnost primene komercijalno dostupnog testa za procenu fibroze jetre – ELF (*engl.* Enhanced Liver Fibrosis Test).

ELF je neinvazivni test čija se kvantitativna vrednost izračunava iz tri biomarkera koji učestvuju u metabolizmu ekstracelularnog matriksa (ECM): TIMP-1, hijaluronska kiselina (*engl.* hyaluronic acid, HA), i aminoterminalni prokolagen tip III (*engl.* aminoterminal propeptide of procollagen type III, PIIINP) (112). Može se dakle zaključiti da ELF odražava jedan dinamički sistem koji predstavlja balans između procesa fibrogeneze i fibrolitičke aktivnosti u ECM, čime omogućava preciznu dijagnostičku evaluaciju u proceni fibroze jetre u sklopu hronične bolesti, različite etiologije (113). Naime, analogijom procesa fibroze koji se događa u jetri, koji je posledica narušenog odnosa između različitih MMPs i TIMP-1 (114), pretpostavljeno je da bi ELF mogao da predstavlja biomarker koji odražava fibrozu i u drugim profibrogenim bolestima, uključujući TA – idiopatsku inflamatornu bolest u kojoj se odigrava proces vaskularne fibroze (14).

Jedan od značajnih izazova i česta klinička dilema za lekare koji dijagnostikuju, prate i leče pacijente sa TA, kada se suoče sa novodijagnostikovanom morfološkom promenom na velikom krvnom sudu - jeste razlučivanje da li je u pitanju aktivna lezija u sklopu progresije bolesti ili ireverzibilno oštećenje usled fibroze zida krvnog suda. Koliki je značaj distinkcije aktivne inflamatorne od terminalne morfološke promene zida krvnog suda ogleda se u činjenici da je ova procena neretko skopčana sa odlukom o izmeni ili uvođenju dodatne imunosupresivne ili citotoksične terapije (115).



Serološki biomarkeri koji bi pouzdano odražavali vaskularno oštećenje nisu do sada identifikovani.

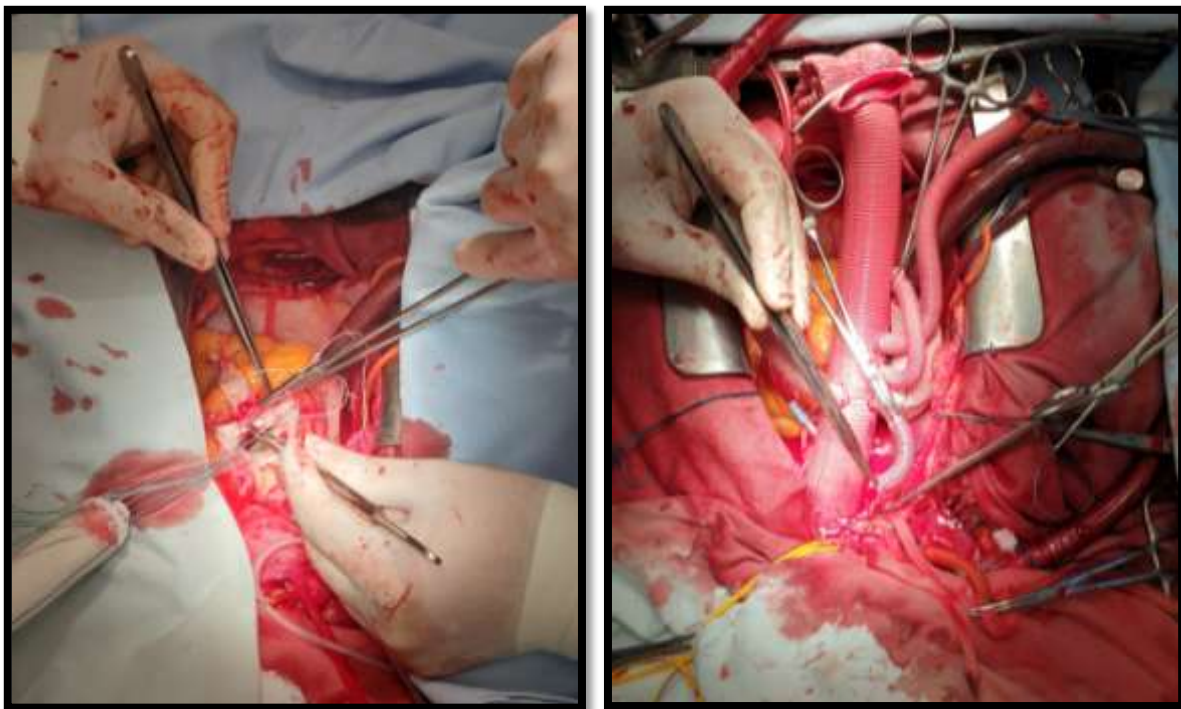
## 1.9 LEČENJE

Pravovremena dijagnoza i promptno uvođenje terapije je neophodno, ne samo zbog otklanjanja simptoma bolesti, već i u smislu prevencije ozbiljnih komplikacija koje mogu da nastanu usled razvoja stenozantnih i/ili aneurizmatičkih promena krvnih sudova. Prema poslednjim EULAR preporukama za lečenje VVKS, pacijenti kod kojih postoje simptomi i znakovi sugestivni za TA se upućuju na dalju dijagnostiku i lečenje u odgovarajuću ustanovu u kojoj postoji stručni multidisciplinarni tim koji sprovodi potrebne dijagnostičke procedure, prati bolesnike i odlučuje o načinu lečenja (52). Osnovi pristup lečenju je primena kortikosteroidnih (KS) lekova (prednizon, metilprednizolon), koji imaju svoje mesto kako u indukciji, tako i u održavanju remisije TA. Inicijalno se lečenje otpočinje visokom dozom KS lekova (40-60 miligrama dnevno prednizona) sa ciljem da se po uspostavljanju kontrole bolesti, unutar 2-3 meseca redukuje doza prednizona na 15-20mg dnevno, odnosno  $\leq 10\text{mg}$  na kraju prve godine lečenja (52). Klinički ne tako retka situacija bila je relaps bolesti nakon redukcije doze KS (116). Iz navedenog razloga, aktuelno se preporučuje uvođenje dodatne imunosupresivne ili citostatske terapije sa ciljem „uštede“ KS uz minimiziranje rizika od relapsa bolesti (117). Novi pristup lečenju pacijenata sa TA, prema EULAR preporukama iz 2018. godine, jeste preporuka za obavezno uvođenje nebiološkog leka koji modifikuje tok bolesti (*engl.* disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD) (52). Među najčešće korišćenim nebiološkim DMARD su: metotreksat (MTX), azatioprin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF), ciklofosfamid (CYC), leflunomid (LEF) (118). Kod pacijenata kod kojih se ne postigne klinički dobar efekat kombinacijom KS sa DMARD ili se desi relaps bolesti, primenjuje se biološka terapija (52,118). Pojedina istraživanja su rezultirala podatkom da je monoklonsko antitelo usmereno protiv TNF (TNF-inhibitor), superiornije u odnosu na druge biološke lekove kod TA (119). Rezultati randomizovane kontrolisane studije koja je imala za cilj da se ispita učinak antagonista receptora za IL-6 (tocilizumab) ukazali su na veću stopu relapsa prilikom redukcije kortikosteroida za 10% nedeljno (80% unutar 8-16 nedelja), u grupi ispitanika koja je tretirana placebom (120). Aktuelne EULAR preporuke za lečenje VVKS sugerišu uvođenje TNF inhibitora ili tocilizumaba kao mogući tretman druge linije nakon detektovanog relapsa TA, u

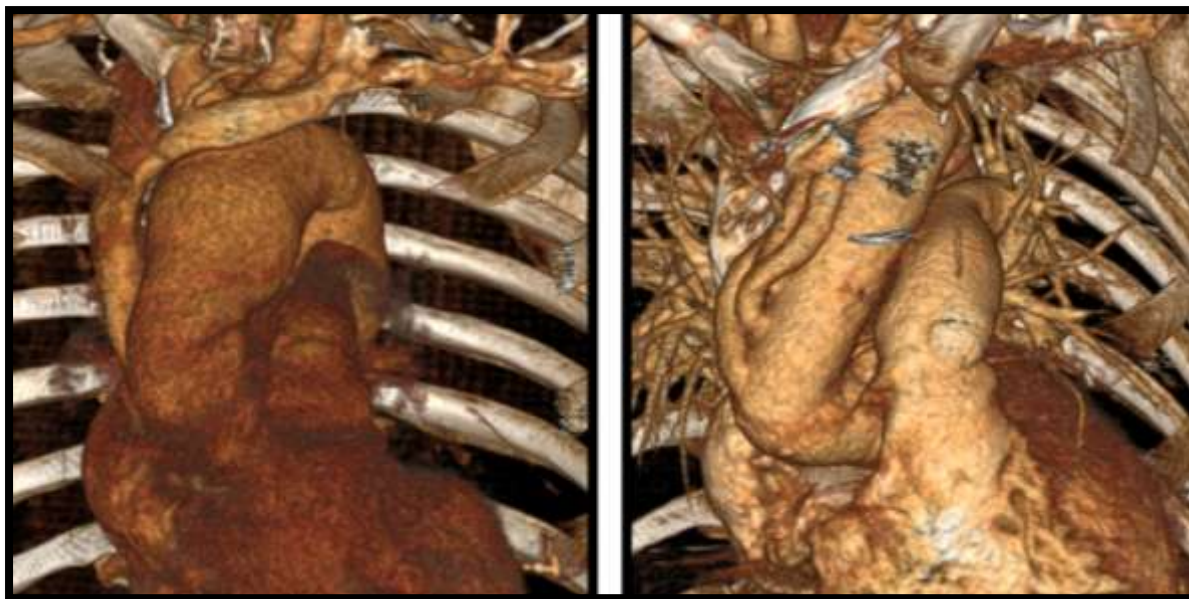
zavisnosti od komorbiditeta ili eventualnih kontraindikacija za primenu određenog biološkog leka (52). Nedavno objavljene preporuke ACR-a za lečenje TA, takođe daju prednost inicijaciji lečenja kombinacijom KS i nebiološkog DMARD u odnosu na monoterapiju KS, sa mogućnošću razmatranja MTX, AZA, sa ili bez inhibitora TNF (121).

### 1.9.1 NEFARMAKOLOŠKE METODE LEČENJA

Među najčešćim vaskularnim intervencijama su endovaskularne procedure sa plasiranjem stenta u morfološki izmenjen krvni sud (51). Izbor vrste vaskularne procedure uslovljen je lokalizacijom i vrstom lezije (122). Metode otvorene hirurgije sa zamenom aortnog zalistka, ili postavljanje grafta, predstavljaju metode izbora za lečenje umereno teške do teške aortne regurgitacije sa dilatacijom ushodne aorte i simptomatske ishemije organa (slika 11 i 12) (123,124). Prilikom planiranja hirškog lečenja, koje mora biti vođeno od strane multidisciplinarnog tima, vrlo je važno pažljivo odabrati trenutak u kome se pacijent nalazi u fazi klinički neaktivne bolesti (122).



**Slika 11.** Intraoperativna fotografija zamene aortnog zalistka kod pacijenta sa TA (fotografija levo), (ljubaznošću dr Ilije Bilbije, Klinika za kardiohirurgiju UKCS, 2018); zamena aortnog zalistka sa rekonstrukcijom ushodne aorte, luka (Benthal procedura) i grana luka aorte, (fotografija desno); prilagođeno prema Stojanovic M, et al. *Diagnostics*, 2021



**Slika 12.** Trodimenzionalna rekonstrukcija nalaza CT angiografije ushodne aorte i luka aorte, pre (fotografija levo) i nakon hiruške rekonstrukcije (fotografija desno); prilagođeno prema *Stojanovic M, et al. Diagnostics, 2021*

## 2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Analizirati biomarkere i dijagnostičke procedure od značaja za postavljanje dijagnoze, praćenje toka, predikciju pogoršanja i komplikacija kod obolelih od TA
2. Ispitati povezanost fenotipske ekspresije TA sa individualnim konstitutivnim parametrima bolesnika: prisustvom određenog haplotipa HLA i polimorfizma *TNF* gena
3. Ispitati prisustvo AclA i anti  $\beta_2$ GPI antitela i pozitivnost LA, učestalost i karakteristike sekundarnog AFS kod obolelih od TA
4. Analizirati klinički odgovor bolesnika sa određenim morfološkim formama bolesti na primenjene različite modalitete antiinflamatorne, imunosupresivne, citostatske, suportivne terapije i nefarmakološke metode lečenja

## **3 MATERIJAL I METODE**

### **3.1 DIZAJN STUDIJE**

U pitanju je studija preseka koja je sprovedena na Klinici za alergologiju i imunologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Protokol studije odobren je od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

### **3.2 ISPITANICI**

Ispitanici su bili pacijenti Klinike za alergologiju i imunologiju sa postavljenom dijagnozom Takayasu arteritisa, koji su kontrolisani i lečeni u ambulantnim ili hospitalnim uslovima Klinike za alergologiju i imunologiju u periodu od 2012. godine do decembra 2021. godine. U studiju su, uz odobrenje ordinirajućih lekara i nakon potpisivanja informisanog pristanka, uključena dva pacijenta čija je dijagnoza postavljena i redovno praćenje se odvija na Klinici za reumatologiju i kliničku imunologiju Vojnomedicinske akademije i na Institutu za reumatologiju. Studijske ispitanike činilo je i četvero pacijenata kod kojih je dijagnoza postavljena u pedijatrijskom uzrastu, na klinikama koje zbrinjavaju dečije bolesti. Svo četvero navedenih pacijenata nastavilo je praćenje na Klinici za alergologiju i imunologiju nakon 18. godine života. U studiju su uključeni pacijenti kod kojih je dijagnoza bolesti postavljena na osnovu prisustva najmanje 3/6 ACR 1990 klasifikacionih kriterijuma za TA za odraslu životnu dob (64) odnosno kriterijuma EULAR/PRINTO/PRES za ispitanike kod kojih je dijagnoza postavljena pre navršene 16. godine života (125). U skladu sa prethodno postavljenim ciljevima, učešće u istraživanju su mogli da uzmu svi pacijenti sa TA ukoliko svoju saglasnost za učestvovanje potvrde potpisivanjem informisanog pristanka. Nije bilo isključujućih kriterijuma.

Od svih ispitanika upitnikom su prikupljeni sledeći podaci: demografski (godine starosti, pol), podaci o ličnoj i porodičnoj anamnezi, podaci o komorbiditetima, za osobe ženskog pola podaci o trudnoćama i porođaju. Iz medicinske dokumentacije su dobijeni podaci o biohumoralnim parametrima (laboratorijskim i imunološkim analizama). rezultatima prethodno primenjenih dijagnostičkih procedura (EHO pregled srca, EHO

Doppler pregled krvnih sudova vrata i mozga, CTA, <sup>18</sup>FDG PET CT), primenjenim modalitetima lečenja, razvoju komplikacija tokom bolesti.

Prisustvo vaskularnog oštećenja (prisustvo stenoza, okluzija, aneurizmi) procenjeno je na osnovu rezultata CTA i ultrazvučnog Doppler pregleda. CTA nije rutinski izvođena, ukoliko nije postojala klinička indikacija za ponavljanjem ove dijagnostike u momentu istraživanja. Za procenu vaskularnog oštećenja descedentne, abdominalne, arterija celijačnog stabla, gornje mezenterične arterije, bubrežnih arterija – korišćen je poslednji dostupan nalaz CTA. EHO Doppler pregled je učinjen radi procene morfoloških promena na ushodnoj aorti, aortnom luku, brahiocefaličnom stablu, karotidnim, vertebralnim, potključnim, pazušnim i ilijačnim arterijama, unutar dva meseca od uzorkovanja krvi za laboratorijske analize. Promene na plućnim i srčanim krvnim sudovima su uzete u obzir ukoliko su takvi podaci postojali, s obzirom da je CTA ovih krvnih sudova rađena isključivo ukoliko je postojala indikativna simptomatologija.

Promene na arterijskim krvnim sudovima su evaluirane na sledećim lokacijama: 1) ushodna aorta i luk aorte, 2) karotidne arterije i brahiocefalično stablo, 3) potključne arterije, 4) pazušne arterije, 5) grudna aorta, 6) trbušna aorta sa granama i 7) ilijačne arterije, a zbrajanje sveukupnih promena je učinjeno po principu zahvaćenosti: jedan do pet, ili više od pet regiona. Ultrazvuk srca i abdomena su rutinski učinjeni svim ispitanicima. Ukoliko je kod pacijenta detektovana regurgitacija na trikuspidnom ušću, indirektno je procenjen srednji pritisak u desnoj komori (SPDK).

Ispitanici sa dijagnozom TA su dijagnostikovani i lečeni u skladu sa uobičajenim dijagnostičko-terapijskim algoritmom i važećim preporukama.

### **3.3 DEFINICIJA MORFOLOŠKIH PROMENA NA KRVNIM SUDOVIMA I INSTUMENTATA ZA PROCENU AKTIVNOSTI I OŠTEĆENJA U SKLOPU TA**

Morfološki tip promena na krvnim sudovima definisan je u skladu sa angiografskim klasifikacijom definisanom prema istraživanju *Numano* klasifikaciji (65). Za procenu vaskularnog i sveukupnog oštećenja (*eng. all-cause damage*) nastalog usled bolesti i primenjene terapije korišćeni su skorovi: VDI (*engl. Vasculitis Damage Index*) i TADS (*engl. Takayasu Arteritis Damage Score*). VDI uključuje svako odsupanje ("oštećenje") od normalnog nalaza bilo kog organa, počev od momenta postavljanja

dijagnoze TA i maksimalan skor iznosi 63. Sa druge strane, TADS uzima u obzir one patološke promene koje traju najmanje šest meseci, uz napomenu da uz sabiranje bazičnih karakteristika (maksimalni broj 29) postoji i mogućnost uvećavanja sa po jednim dodatnim poenom koji skoruje detaljnije promene prisutne na više anatomskih lokalizacija, ponavljane vaskularne događaje, ili oštećenja bilo kog porekla koja nisu predviđena bazičnim upitnikom (102,103). Stepem oštećenja baziran na težini i radiološkoj uznapređovalosti oštećenja krvnih sudova procenjen je primenom CARDS (engl. Combined Arteritis Damage Score). CARDS je indeks koji se dobija prema formuli broj regiona sa umerenom stenozom x 0.6 + broj regiona sa umerenom do teškom stenozom x 1.2 + broj okluzija x 1.6 + br aneurizmatičkih proširenja x 0.8, detektovanih na 25 vaskularnih regiona od interesa. Maksimalan iznos ovog skora je 40 (104).

Za procenu aktivnosti TA korišćen je NIH skor prema kojem se smatra da je bolest aktivna ukoliko postoji pozitivnost dva od navedenih kriterijuma: 1) opšte tegobe (u odsustvu drugih kliničkih razloga), 2) ubrzana SE, 3) klinički ispoljeni znaci periferne vaskularne ishemije (klaudikacije, smanjen ili nepalpabilan puls nad perifernom arterijom, vaskularni šumovi, bol u projekciji krvnog suda), 4) asimetrične vrednosti krvnog pritiska ekstremiteta i 5) tipične angiografske promene (48) i ITAS2010 upitnik (99), koji je za potrebe ovog istraživanja preveden (prilog 1).

Nakon informisanja ispitanika o istraživanju, dobijanja saglasnosti i potpisivanja informisanog pristanka, pristupilo se uzimanju uzoraka krvi za specifične analize.

### **3.4 LABORATORIJSKE ANALIZE**

#### **3.4.1 IZOLACIJA DNK I HLA TIPIZACIJA**

Za potrebe HLA tipizacije od pacijenata su uzimani uzorci 5 ml krvi sa antikoagulansom EDTA u odgovarajuće epruvete (Becton Dickinson, New Jersey, USA), na Klinici za alergologiju i imunologiju, gde su zamrznuti i transportovani unutar 7 dana na Odeljenje za tipizaciju tkiva Instituta za transfuziju krvi Srbije, ili su uzorci uzeti u Institutu za transfuziju krvi Srbije.

Dezoksiribonukleinska kiselina (DNK) je izolovana iz uzorka periferne krvi korišćenjem automatizovanog sistema Maxwell 16 Purification Kit (Maxwell, Promega, Madison, USA) prema uputstvima proizvođača. Vezivanje, pranje, kao i elucija DNK je

omogućena automatski i to procesom koji obezbeđuje prenošenje paramagnetnih čestica kroz određene segmente ketridža.

Alelske grupe lokusa HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, i HLA-DQB1 su tipizirane metodom lančanog umnožavanja polimerazom (*engl.* polymerase chain reaction, PCR) korišćenjem oligonukleotidnih proba koje su specifične za sekvencu (*engl.* sequence-specific oligonucleotide, SSO) upotrebom komercijalnih kitova reagenasa za svaki lokus (One Lambda Inc., Canoga Park, CA). Umnoženi PCR produkti su zatim detektovani korišćenjem Luminex™ platforme (Luminex Corp). Ukratko, ciljni segment DNK je umnožen PCR metodom uz korišćenje biotiniziranih prajmera specifičnih za određene alelske grupe HLA. Nakon denaturacije, umnožena/biotinizirana DNK je hibridizovana sa komplementarnim DNK probama konjugovanim na fluorescentnim mikrosferama. Ove mikrosfere karakterišu dve fluorescentne boje zastupljene u različitom odnosu za svaku probu, čime stvaraju jedinstvenu kombinaciju boja, što omogućava njihovu identifikaciju. Biotinizovani PCR proizvod vezan za mikrosferu je obeležavan streptavidinom konjugovanim sa fikoeritriinom (SAPE). Luminex protočni analizator identifikuje intenzitet fluorescence SAPE na svakoj mikrosferi. Softver se koristi za dodeljivanje pozitivnih ili negativnih reakcija na osnovu jačine fluorescentnog signala. Rezultat HLA tipizacije je dobijan uz pomoć softvrea HLA Fusion™ Softver version 4.1 (One Lambda Inc., Canoga Park, USA), a zasniva se na analizi pozitivnih mikrosfera u odnosu na poznate HLA probe koje se na njima nalaze.

Za potrebe poređenja dobijenih podataka o frekvenciji i distribuciji HLA alela i genotipova u ispitivanoj grupi, korišćeni su prethodno publikovani podaci *Andric* i saradnika, dobijeni u okviru drugog istraživanja sprovedenog na Institutu za transfuziju krvi Srbije. Za poređenje HLA-A, HLA-B, and HLA-DRB1 alelskih grupa je korišćena kontrolna grupa koju je činilo 1992 zdravih nesrodnih ispitanika. Alelske HLA-C and HLA-DQB1 upoređene su sa podacima u kontrolnoj grupi koju je činilo 159 zdravih nesrodnih ispitanika. Obe kontrolne grupe činili su ispitanici koji su regrutovani za Registar davalaca kostne srži Srbije u periodu 2006-2010. godine (126).

### **3.4.2 ANALIZA POLIMORFIZMA (rs1800629) TNF**

Prethodno izolovana DNK u Institutu za transfuziju krvi Srbije je dostavljena u Institut za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu



radi analize polimorfizma pojedinačnog nukleotida (engl. single nucleotide polymorphism, SNP) na poziciji -308 (rs1800629) gena za TNF. Uzorak od 500ng je dopunjen do 125  $\mu$ l, a zatim je za dalju analizu korišćena koncentracija 4 ng/ $\mu$ l. Za Polimorfizam *TNF* gena je određivan PCR metodom u realnom vremenu (qPCR) korišćenjem komercijalnog TaqMan eseja za rs1800629 (#C\_514879\_10) (Thermo Fisher Scientific; Massachusetts, USA), prema preporukama proizvođača.

Za potrebe poređenja dobijenih podataka o frekvenciji i distribuciji alela i genotipova u genu za TNF u ispitivanoj grupi, korišćeni su prethodno publikovani podaci *Perovic* i saradnika, dobijeni u okviru drugog istraživanja sprovedenog na Institutu za mikrobiologiju i imunologiju. Navedenu kontrolnu grupu je činilo 259 zdravih nesrodnih ispitanika, nasumice odabranih davaoca krvi u Institutu za transfuziju krvi Srbije (127).

### 3.4.3 ANALIZA ELF SKORA

Uzorci krvi za ovu analizu su prikupljeni u odgovarajuće epruvete (BD Vacutainer Systems, Franklin Lakes, New Jersey, USA), i nakon odlaganja u stalku na sobnoj temperaturi u trajanju od 30min, centrifugirani su na 1600g, 15 minuta na temperaturi od 4°C. Dobijeni serumi su zatim izdvojeni i sačuvani u frižideru na -70°C do izvođenja analize. Koncentracije PIIINP, HA, i TIMP-1 su analizirane pomoću imunoeseja ADVIAcentaur® prema specifikaciji proizvođača (ADVIA Centaur™, SiemensHealthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA). U daljem toku, ELF skor je automatski izračunavan prema proizvođačkoj specifikaciji ( $ELF = 2.494 + 0.846 \ln(C_{HA}) + 0.735 \ln(C_{PIIINP}) + 0.391 \ln(C_{TIMP-1})$ ), tako da dobijeni broj nema prateću jedinicu. Za vrednosti praga (*Cut-off*) i referentne vrednosti ELF-a koje ukazuju na određeno stanje, prema proizvođačkoj specifikaciji korišćećno je: <7.7=bez ili blaga fibroza;  $\geq 7.7$  to <9.8 =umerena fibroza;  $\geq 9.8$  to <11.3=teška fibroza/ciroza;  $\geq 11.3$  =ciroza (128).

### 3.4.4 IMUNOLOŠKE ANALIZE

U našem ispitivanju korišćeni su rezultati imunoloških analiza dobijenih iz uzoraka seruma ispitanika, koje su učinjene u Centru za visoko specijalizovanu imunološku laboratorijsku dijagnostiku Klinike za alergologiju i imunologiju: antinuklearna antitela (ANA) (indirektna imunofluorescencija, IIF, na Hep-2 supstratu),

AGMA (IIF, LKS supstrat), antikardiolipinska antitela u klasi IgM i IgG (ELISA, Euroimmun, Nemačka) i anti  $\beta$ 2GPI u klasi IgM i IgG (ELISA, Euroimmun, Nemačka). Lupus antikoagulans (LA) je određivan u Centru za biohemiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Najpre su parametri hemostaze određeni u plazmi dobijenoj centrifugiranjem uzoraka venske krvi uzete sa 3,2 %-tnim (109 mM) natrijum-citratom koristeći vakutejnere proizvođača Becton Dickinson (Becton Dickinson, Franklin Lakes, USA). Komercijalni LA 1 “skrining” i potvrdni LA 2 reagens (Siemens, Healthineers, Germany) korišćeni su u sklopu dijagnostičkog postupka za dokazivanje LA na automatizovanom analizatoru Behring Coagulation System XP (BCSXP, Siemens Healthineers, Germany).

### 3.5 STATISTIČKA ANALIZA

Podaci su analizirani primenom metoda deskriptivne i analitičke statistike.

Od deskriptivnih metoda korišćeni su: apsolutni i relativni brojevi (n,%), mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere disperzije (standardna devijacija, interkvartilni opseg). Izbor testa za testiranje razlike/povezanosti zavisio je od tipa podataka i raspodele. Normalnost raspodele je testirana grafičkim i matematičkim metodama.

Od analitičkih statističkih metoda, za poređenje statistički značajne razlike za numeričke podatke su korišćeni testovi razlike: t test ili Mann-Whitney U test, dok je za nominalne podatke korišćen Hi-kvadrat test, odnosno Fišerov test tačne verovatnoće.

Procena značajnosti povezanosti je ispitivana pomoću Pearson-ovog koeficijent linearne korelacije (r) za varijable sa normalnom raspodelom, odnosno Spearman-ovog koeficijenta korelacije ranga ( $\rho$ ) za varijable bez normalne raspodele.

Frekvencije alela su dobijene direktnim brojenjem. Za procenu odstupanja od Hardi Vajnberg ekvilibrijuma (Hardy-Weinberg, H-W) za svaki lokus korišćen je R paket “genetics” (129). Za procenu jačine povezanosti između HLA alela, haplotipova i TA, izračunat je odnos šansi (OŠ) sa određivanjem 95% intervala poverenja (IP). Korišćen je Benjamini-Hochberg metod za korekciju P vrednosti.

Za analizu i grafički prikaz verovatnoće kumulativnog i preživljavanja bez relapsa bolesti korišćena je Kaplan-Majerova metoda.

Statistička značajnost je prihvaćena na nivou  $(p) < 0.05$ , a visoko statistički značajna na nivou  $p < 0.01$ . Rezultati istraživanja su prikazani tabelarno i grafički.

Za potrebe analize podataka korišćen je program SPSS 20.0 (IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. NY: IBM Corp. USA)

## 4 REZULTATI

### 4.1 GENERALNE OSOBINE ISPITANIKA

Istraživanjem je obuhvaćeno 33 ispitanika, od čega 31 osoba ženskog pola (93.9%) i dve osobe muškog pola (6.1%), čije su osnovne karakteristike prikazane u tabeli 1, a kliničke karakteristike u tabeli broj 2. Prosečna starost pri postavljanju dijagnoze iznosila je 43,9±16,3 godina, uz medijanu kašnjenja u postavljanju dijagnoze od 2 (1-4,5) godine, u odnosu na pojavu prvih tegoba sugestivnih za TA.

**Tabela 1.** Osnovne karakteristike ispitanika

|   | n (%) / AS±SD / Medijana (Q1, Q3) |
|---|-----------------------------------|
| <b>Ženski pol</b> , n (%)   | 31 (93,9)                         |
| <b>Starost pri postavljanju dijagnoze</b> (godine), AS±SD             | 43,9±16,3                         |
| <b>Starosne kategorije pri postavljanju dijagnoze</b> (godine), n (%) |                                   |
| ≤16   | 4 (12,1)                          |
| 17-40   | 9 (27,3)                          |
| 41-50   | 8 (24,2)                          |
| >50   | 12 (36,4)                         |
| <b>Kašnjenje pri postavljanju dijagnoze</b> (godine), M(Q1-Q3)        | 2 (1-4,5)                         |
| <b>Dužina praćenja</b> (godine), n (%)                                |                                   |
| <5  | 18 (54,6)                         |
| 5-10  | 8 (24,2)                          |
| >10   | 7 (21,2)                          |

n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parametar; AS: aritmetička sredina; SD: standardna devijacija; M: medijana; Q1: kvartil 1; Q3: kvartil 3.

Najviše ispitanika je pri postavljanju dijagnoze ispunilo 5/6 kriterijuma (33.3%). Preostali pacijenti su ispunili 3/6 odnosno 4/6 klasifikacionih kriterijuma, koliko je utvrđeno kod podjednakog broja ispitanika (24.2%), dok je svih 6 kriteijuma bilo zadovoljeno kod šest ispitanika (18.2%). Najređe prisutan kriterijum u inicijalnom postavljanju dijagnoze je bio kludikacija ekstremiteta, i imalo ga je 23/33 ispitanika (69.7%). Za sve ispitanike bila je dostupna dijagnostička evaluacija aorte: CT ili NMR angiografija. Svi ispitanici su imali bar jedan patološki nalaz u smislu izmenjene morfologije velikih krvnih sudova analizom različitih primenjenih dijagnostičkih

imidžing modaliteta. Nijedan od pacijenata među najbližim srođnicima (roditelji, braća i sestre) nije naveo poznate slučajeve sistemskih vaskulitisa, uključujući i TA.

**Tabela 2.** Kliničke karakteristike ispitanika

|  | <b>n (%) / Medijana (Q1-Q3)</b> |
|--|---------------------------------|
| <b>Kriterijumi pri postavljanju dijagnoze, n (%)</b>                 |                                 |
| Godine starosti ispod 40   | 13 (39,4)                       |
| Klaudikacije ekstremiteta  | 23 (69,7)                       |
| Slabije palpabilan brahijalni puls                                   | 22 (66,7)                       |
| Razlika u krvnim pritiscima >10mmHg                                  | 23 (69,7)                       |
| Vaskularni šum   | 23 (69,7)                       |
| Angiografske morfološke promene                                      | 33 (100)                        |
| <b>Tip bolesti, n (%)</b>  |                                 |
| Tip I  | 2 (6,1)                         |
| Tip II   | 11 (33,3)                       |
| Tip III  | 3 (9,1)                         |
| Tip IV   | 1 (3,0)                         |
| Tip V  | 16 (48,5)                       |
| <b>Morfologija promena na krvnim sudovima, n (%)</b>                 |                                 |
| Aneurizmatska  | 4 (12,1)                        |
| Stenozantna  | 18 (54,5)                       |
| Kombinovana  | 7 (21,2)                        |
| Inflamacija zida bez promena dijametra lumena krvnog suda            | 4 (12,1)                        |
| <b>Laboratorijski parametri pri postavljanju dijagnoze, M(Q1-Q3)</b> |                                 |
| Sedimentacija eritrocita (mm/1h)                                     | 48,0 (30,0-80,0)                |
| CRP (mg/l)   | 14,4 (4,7-40,2)                 |

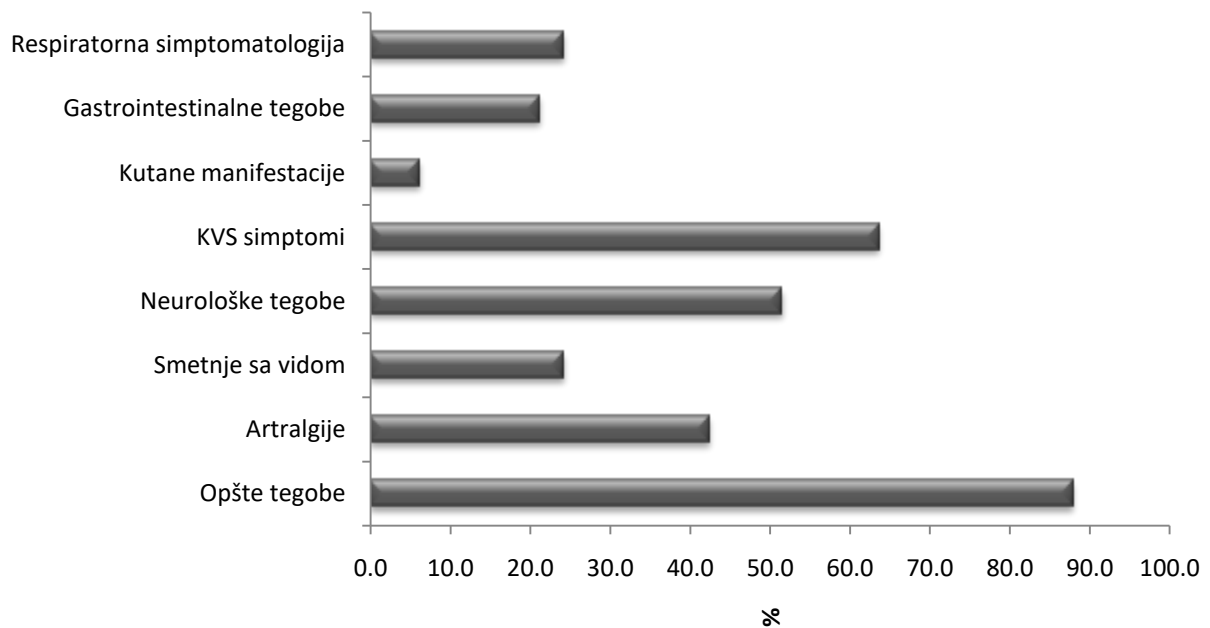
n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parametar; M: medijana; Q1: kvartil 1; Q3: kvartil 3.

Među našim pacijentima sa TA, bolest je kod 4/33 (12,1%) dijagnostikovana u pedijatrijskom uzrastu, od čega su dve pacijentkinje prezentovane kao tip III i dve kao tip V prema angiografskoj *Numano* klasifikaciji. Klinički je bolest ispoljena bez manifestne razlike u perifernim pulsevima i vrednosti krvnog pritiska kod 3/4 (75,0%) pacijenata pedijatrijskog uzrasta. Nijedan od ovih pacijenata nije ispoljio karotidiniju.

## 4.2 KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

Prilikom postavljanja dijagnoze kod ispitanika su bile prisutne opšte sistemske tegobe i konstitucionalni simptomi (bar jedan od sledećih: povišena telesna temperatura,

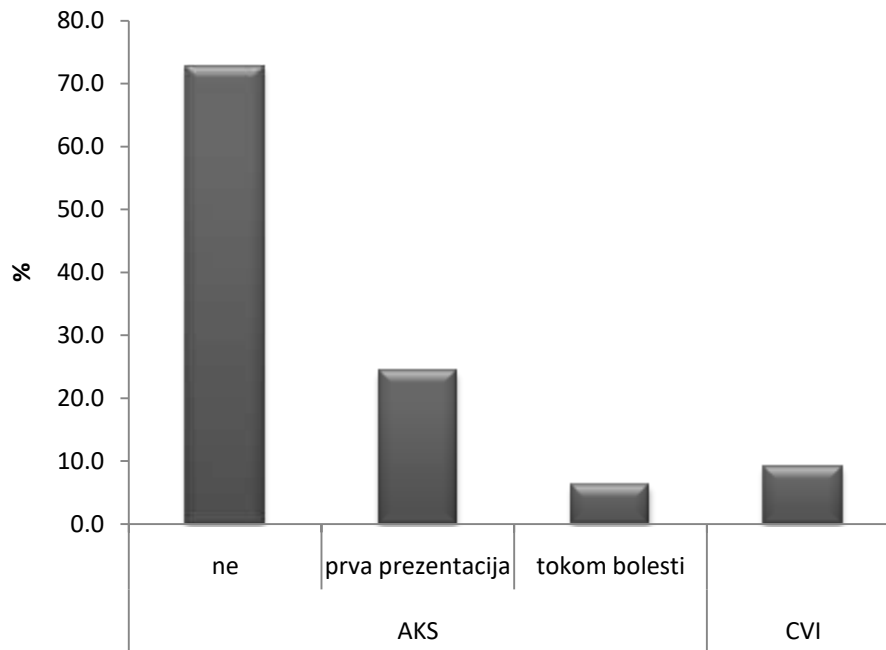
slabost, malaksalost, umor, noćno znojenje) u 29/33 (87,8%) slučajeva. Simptomi i znakovi afekcije kardiovaskularnog sistema (hipertenzija, valvularni šumovi, srčana slabost) bile prisutne kod 20/33 (60.6%), periferne vaskularne simptome (asimetrija pulsa i/ili pritiska, klaudikacije imalo je 25/33 (75.8%), dok su neurološke tegobe (glavobolja, vrtoglavica, sinkope) bile prisutne kod 17/33 (51.51%). Prikaz zastupljenosti kliničkih manifestacija i simptoma afekcije navedenih i drugih organskih sistema (reumatološke, oftalmološke, gastrointestinalne tegobe, kožne manifestacije) se nalazi u Grafikonu broj 1.



KVS: kardiovaskularni

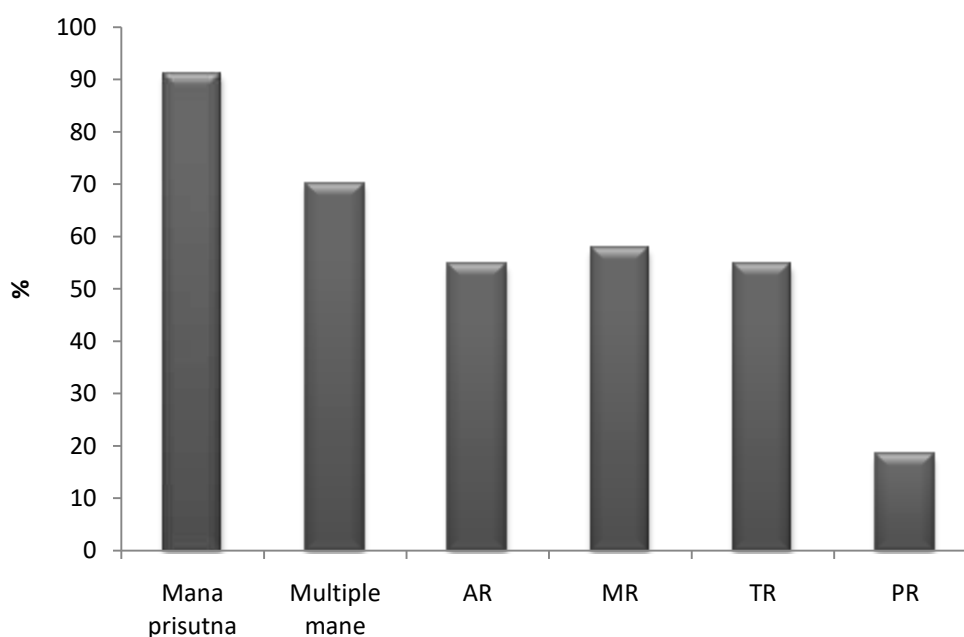
**Grafikon 1.** Prikaz inicijalno prisutnih simptoma i manifestacija afekcije različitih organskih sistema

Akutni koronarni sindrom (AKS) po tipu akutnog infarkta miokarda zabeležen je kod 8/33 pacijenata (24,2%) i nestabilne angine pektoris (NAP) kod jedne pacijentkinje (3,0%), dok je cerebrovaskularni inzult (CVI) imalo 3/33 pacijenata (9,1%). AIM kao inicijalnu prezentaciju bolesti imalo je 7/33 (21,2%) (Grafikon broj 2), jedan pacijent je razvio AIM tokom trajanja bolesti. Kod jedne od pacijentkinja koja je razvila CVI, je iz navedenog razloga nastupio smrtni ishod. Svi ispitanici su obavili ehokardiografiju.



AKS: akutni koronarni sindrom; CVI: cerebrovaskularni insult

**Grafikon 2.** Prikaz učestalosti akutnog vaskularnog događaja kao inicijalne prezentacije TA



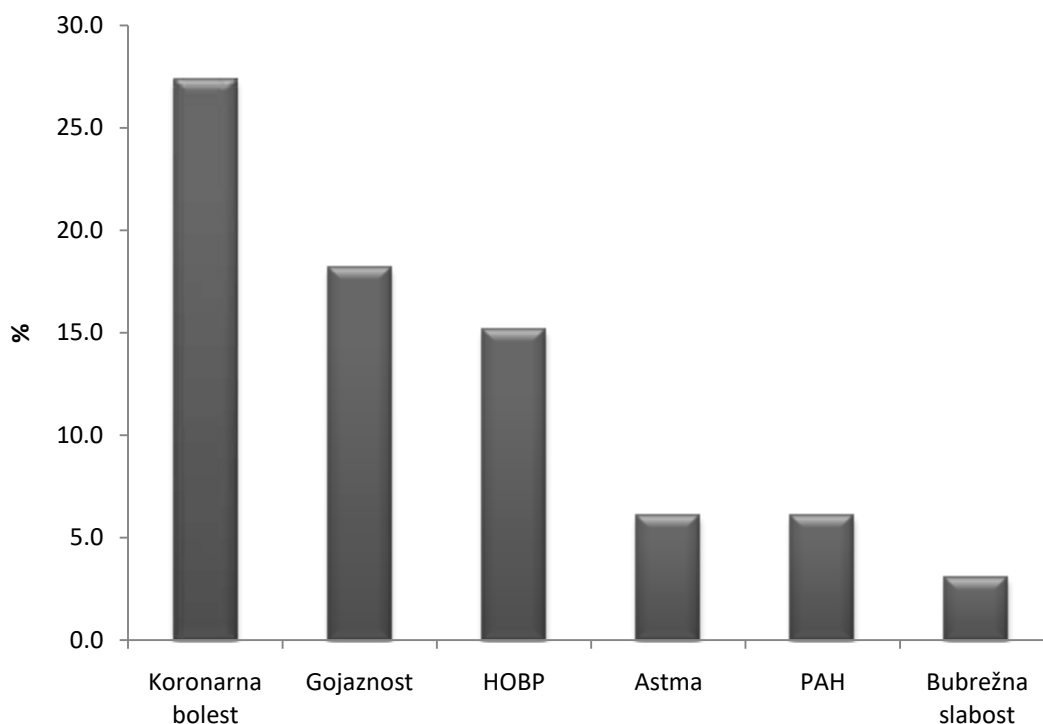
**AR:** aortna regurgitacija; **MR:** mitralna regurgitacija; **TR:** trikuspidna regurgitacija; **PR:** pulmonalna regurgitacija;

**Grafikon 3.** Frekvencija učestalosti srčanih mana kod pacijenata sa TA

Među ispitanicima, kod 90,0% je detektovana jedna, dok je 70,0% imalo multiple valvularne srčane mane. Distribucija prisustva srčanih mana (aortna regurgitacija,

mitralna regurgitacija, trikuspidna regurgitacija, pulmonalna regurgitacija) prikazana je na Grafikonu broj 3.

Najčešći komorbiditeti naših pacijenata prikazani su u grafikonu broj 4.



**HOBP:** hronična opstruktivna bolest pluća; **PAH:** plućna arterijska hipertenzija;

**Grafikon 4.** Najčešće prisutni komorbiditeti kod pacijenata sa TA

### 4.3 HLA TIPIZACIJA

U određivanju HLA klase I i HLA klase II učestvovalo je 25 ispitanika, od čega 23 osoba ženskog (92%) i 2 osobe muškog pola. Demografski podaci, klinička prezentacija i tok bolesti ispitanika iz ovog segmenta istraživanja prikazani su u Tabeli 3.

Analizirano je prisustvo određenih grupa alela koji pripadaju klasi I HLA (HLA-A\*, HLA-B\*, HLA-C\*) i klasi II HLA (HLA-DRB1\* i HLA-DQB1\*) kod pacijenata sa dijagnozom TA i dobijene frekvencije učestalosti su upoređene sa očekivanim učestalostima u prethodno opisanim kontrolnim grupama (126). Rezultati poređenja alelskih grupa molekula HLA I klase su prikazani u Tabelama 4-6.



**Tabela 3.** Kliničke karakteristike ispitanika

|  | <b>Ukupno</b> | <b>Nosilac HLA B*52</b> |                  | <b>p</b>                     |
|--|---------------|-------------------------|------------------|------------------------------|
|  | <b>N=25</b>   | <b>Da (n=5)</b>         | <b>Ne (n=20)</b> |                              |
| <b>Starost (godine), AS±SD</b>                     | 45,5±16,3     | 24,6±10,8               | 50,7±13,0        | <b>&lt;0,001<sup>b</sup></b> |
| <b>Starost pri dijagnozi (godine)&gt;40, n (%)</b> | 16 (64,0)     | 2 (40,0)                | 14 (70,0)        | 0,312 <sup>a</sup>           |
| <b>Angiografski tip bolesti, n (%)</b>             |               |                         |                  | <b>0,019<sup>a</sup></b>     |
| I  | 1 (4,0)       | 0                       | 1 (5,0)          |                              |
| II   | 13 (52,0)     | 0                       | 13 (65,0)        |                              |
| III  | 1 (4,0)       | 1 (20,0)                | 0                |                              |
| IV   | 1 (4,0)       | 0                       | 1 (5,0)          |                              |
| V  | 9 (36,0)      | 4 (80,0)                | 5 (25,0)         |                              |
| <b>Angiografski tip bolesti V</b>                  | 9 (36,0)      | 4(80,0)                 | 5 (25,0)         | <b>0,040<sup>a</sup></b>     |
| <b>Aortna regurgitacija, n (%)</b>                 | 18 (72,0)     | 4 (80,0)                | 14 (70,0)        | 1,000 <sup>a</sup>           |
| <b>Remisija, n (%)</b>                             | 19 (76,0)     | 2 (40,0)                | 17 (85,0)        | 0,070 <sup>a</sup>           |
| <b>Remisija, n (%)</b>                             |               |                         |                  | <b>0,042<sup>c</sup></b>     |
| Ne   | 6 (24,0)      | 3 (60,0)                | 3 (15,0)         |                              |
| Da (sa terapijom)                                  | 15 (60,0)     | 2 (40,0)                | 13 (65,0)        |                              |
| Da (bez terapije)                                  | 4 (16,0)      | 0                       | 4 (20,0)         |                              |
| <b>Zapaljenski sindrom pri dijagnozi, n (%)</b>    | 23 (92,0)     | 5 (100)                 | 18 (90,0)        | 1,000 <sup>a</sup>           |
| <b>Glukokortikoidi, n (%)</b>                      | 22 (88,0)     | 5 (100)                 | 17 (85,0)        | 1,000 <sup>a</sup>           |
| <b>Imunosupresivi, n(%)</b>                        | 11 (44,0)     | 5 (100)                 | 6 (30,0)         | <b>0,009<sup>a</sup></b>     |
| <b>Vaskularne intervencije, n (%)</b>              | 6 (24,0)      | 0                       | 6 (30,0)         | 0,289 <sup>a</sup>           |
| <b>Stenozantne promene, n (%)</b>                  | 20 (80,0)     | 5 (100)                 | 15 (75,0)        | 0,544 <sup>a</sup>           |
| <b>Aneurizmatске promene, n (%)</b>                | 4 (16,0)      | 1 (20,0)                | 3 (15,0)         | 1,000 <sup>a</sup>           |
| <b>Vaskularne komplikacije, n (%)</b>              | 7 (28,0)      | 2 (40,0)                | 5 (25,0)         | 0,597 <sup>a</sup>           |

N: ukupan broj ispitanika; M: medijana; n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parameter;

Q1: kvartil 1; Q3: kvartil 3; AS: aritmetička sredina; SD: standardna devijacija.

<sup>a</sup> Fisherov test tačne verovatnoće

<sup>b</sup> Studentov t test

<sup>c</sup> Mantel-Haenszel hi-kvadrat test

**Tabela 4.** Poređenje učestalosti grupa alela u lokusu za HLA-A u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

| Alelska grupa | Učestalost alela n(%) |                   | p <sup>a</sup> | p <sup>adj</sup> | OŠ    | 95% IP       |
|---------------|-----------------------|-------------------|----------------|------------------|-------|--------------|
|               | TA (n=50)             | Kontrole (n=3984) |                |                  |       |              |
| A*01          | 3(6,00)               | 568(14,26)        | 0,082          | 0,986            | 0,384 | 0,119-1,237  |
| A*02          | 12(24,00)             | 1174(29,47)       | 0,408          | 0,986            | 0,756 | 0,394-1,451  |
| A*03          | 4(8,00)               | 451(11,32)        | 0,488          | 0,986            | 0,685 | 0,245-1,912  |
| A*11          | 5(10,00)              | 244(6,12)         | 0,278          | 0,986            | 0,703 | 0,670-4,329  |
| A*23          | 1(2,00)               | 89(2,23)          | 0,986          | 0,986            | 0,893 | 0,122-6,540  |
| A*24          | 8(16,00)              | 442(11,09)        | 0,286          | 0,986            | 0,526 | 0,712-3,272  |
| A*25          | 2(4,00)               | 105(2,63)         | 0,530          | 0,986            | 0,539 | 0,369-6,418  |
| A*26          | 4(8,00)               | 240(6,02)         | 0,540          | 0,986            | 1,356 | 0,484-3,800  |
| A*29          | 1(2,00)               | 29(0,73)          | 0,366          | 0,986            | 2,783 | 0,372-20,841 |
| A*30          | 1(2,00)               | 84(2,11)          | 0,942          | 0,986            | 0,947 | 0,129-6,943  |
| A*31          | 0                     | 77(1,93)          | 0,380          | 0,986            | 0,499 | 0,030-8,165  |
| A*32          | 7(14,00)              | 190(4,77)         | 0,012          | 0,200            | 0,250 | 1,443-7,322  |
| A*33          | 0                     | 101(2,53)         | 0,280          | 0,986            | 0,379 | 0,023-6,183  |
| A*66          | 0                     | 15(0,37)          | 0,830          | 0,986            | 2,535 | 0,149-42,960 |
| A*68          | 2(4,00)               | 168(4,22)         | 0,983          | 0,986            | 0,946 | 0,228-3,927  |
| A*69          | 0                     | 7(0,18)           | 0,916          | 0,986            | 5,250 | 0,296-93,183 |

p<sup>adj</sup> – korigovana p vrednost prema *Benjamini Hochberg* statističkoj proceduri; OŠ: odnos šansi; IP: interval poverenja.

<sup>a</sup> Fišerov test tačne verovatnoće

U grupi ispitanika sa TA, kod 20% ispitanika (5/25) utvrđeno prisustvo HLA-B\*52 alela, što je predstavljalo značajno veću učestalost u odnosu na kontrolnu grupu u kojoj je ovaj alel bio prisutan kod 2.2% (44/1992). Frekvencija alela HLA-B\*52 u ispitivanoj grupi je iznosila 10% (5/50), dok je u zdravih ispitanika učestalost ovog alela zabeležena kod 1.2% (46/3984), pri homozigotskoj učestalosti 2, što je uslovalo visoku statističku značajnost ( $p=0.0004$ ,  $p^{\text{adj}}=0.011$ ; OR=9.512 95% CI=3.610-25.07).

Za alele HLA klase I koji bi mogli da se dovedu u vezu sa većom sklonošću ka obolevanju od TA, primenom Benjamini Hohberg metoda, statistička značajnost nakon korekcije nije utvrđena kod: HLA-A\*32 ( $p=0.012$ ;  $p^{\text{adjusted}}(p^{\text{adj}})=0.200$ ), HLA-B\*15 ( $p=0.012$ ;  $p^{\text{adj}}=0.326$ ) i HLA-B\*57 ( $p=0.018$ ;  $p^{\text{adj}}=0.483$ ).

**Tabela 5.** Poređenje učestalosti grupa alela u lokusu za HLA-B u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

| Alelska grupa | Učestalost alela n(%) |                   | p <sup>a</sup> | p <sup>adj</sup> | OŠ     | 95% IP        |
|---------------|-----------------------|-------------------|----------------|------------------|--------|---------------|
|               | TA (n=50)             | Kontrole (n=3984) |                |                  |        |               |
| B*07          | 1(2,00)               | 195(4,97)         | 0,374          | 0,988            | 0,396  | 0,054-2,887   |
| B*08          | 2(4,00)               | 344(8,63)         | 0,247          | 0,988            | 0,440  | 0,106-1,822   |
| B*13          | 1(2,00)               | 131(3,29)         | 0,697          | 0,988            | 0,600  | 0,082-4,380   |
| B*14          | 0                     | 129(3,16)         | 0,203          | 0,988            | 0,295  | 0,018-4,804   |
| B*15          | 6(12,00)              | 144(3,66)         | 0,012          | 0,326            | 3,636  | 1,525-8,671   |
| B*18          | 4(8,00)               | 386(9,89)         | 0,735          | 0,988            | 0,810  | 0,290-2,264   |
| B*27          | 1(2,00)               | 199(4,99)         | 0,359          | 0,988            | 0,388  | 0,053-2,825   |
| B*35          | 5(10,00)              | 516(13,12)        | 0,566          | 0,988            | 0,747  | 0,295-1,890   |
| B*37          | 0                     | 53(1,33)          | 0,514          | 0,988            | 0,727  | 0,044-11,948  |
| B*38          | 1(2,00)               | 221(5,62)         | 0,287          | 0,988            | 0,347  | 0,048-2,528   |
| B*39          | 3(6,00)               | 124(3,14)         | 0,278          | 0,988            | 1,987  | 0,610-6,471   |
| B*40          | 3(6,00)               | 143(3,61)         | 0,376          | 0,988            | 1,714  | 0,527-5,574   |
| B*41          | 0                     | 53(1,33)          | 0,514          | 0,988            | 0,728  | 0,044-11,948  |
| B*44          | 3(6,00)               | 360(9,16)         | 0,488          | 0,988            | 0,642  | 0,199-2,075   |
| B*45          | 0                     | 4(0,10)           | 0,951          | 0,988            | 8,758  | 0,465-164,829 |
| B*46          | 0                     | 1(0,02)           | 0,988          | 0,988            | 26,293 | 1,058-653,282 |
| B*47          | 0                     | 19(0,5)           | 0,789          | 0,988            | 2,013  | 0,119-33,808  |
| B*48          | 0                     | 4(0,10)           | 0,951          | 0,988            | 8,758  | 0,465-164,829 |
| B*49          | 1(2,00)               | 117(2,94)         | 0,792          | 0,988            | 0,675  | 0,092-4,927   |
| B*50          | 2(4,00)               | 45(1,13)          | 0,134          | 0,988            | 3,647  | 0,800-15,466  |
| B*51          | 5(10,00)              | 503(12,85)        | 0,612          | 0,988            | 0,769  | 0,304-1,946   |
| B*52          | 5(10,00)              | 46(1,18)          | <b>0,0004</b>  | <b>0,011</b>     | 9,512  | 3,610-25,071  |
| B*53          | 0                     | 9(0,23)           | 0,894          | 0,988            | 4,143  | 0,237-72,159  |
| B*54          | 0                     | 1(0,02)           | 0,988          | 0,988            | 26,293 | 1,058-653,282 |
| B*55          | 1(2,00)               | 45(1,13)          | 0,549          | 0,988            | 1,786  | 0,241-13,220  |
| B*56          | 0                     | 45(1,13)          | 0,568          | 0,988            | 0,857  | 0,052-14,109  |
| B*57          | 4(8,00)               | 75(1,88)          | <b>0,018</b>   | 0,483            | 4,532  | 1,590-12,912  |
| B*58          | 2(4,00)               | 34(0,85)          | 0,082          | 0,988            | 4,840  | 1,130-20,723  |

p<sup>adj</sup>: korigovana p vrednost prema *Benjamini Hochberg* statističkoj proceduri; OŠ: odnos šansi; IP: interval poverenja.

<sup>a</sup> Fišerov test tačne verovatnoće

Interesantno je da smo kod naših ispitanika sa lakšom formom bolesti, identifikovali znatno češće prisustvo HLA-C\*03 (p=0.009; p<sup>adj</sup>=0.121), međutim, takođe bez statističke značajnosti u razlici, nakon statističkog prilagođavanja za određeni broj merenja (Tabela 6).

**Tabela 6.** Poređenje učestalosti grupa alela u lokusu za HLA-C u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

| Alelska grupa | Učestalost alela n(%) |                   | p <sup>a</sup> | p <sup>adj</sup> | OŠ     | 95% IP        |
|---------------|-----------------------|-------------------|----------------|------------------|--------|---------------|
|               | TA (n=50)             | Kontrole (n=3984) |                |                  |        |               |
| C*01          | 1(2,00)               | 22(6,92)          | 0,183          | 0,751            | 0,275  | 0,036-2,083   |
| C*02          | 4(8,00)               | 22(6,92)          | 0,751          | 0,751            | 10,170 | 0,386-3,549   |
| C*03          | 9(18,00)              | 19(5,97)          | <b>0,009</b>   | 0,121            | 3,454  | 1,465-8,144   |
| C*04          | 5(10,00)              | 43(13,52)         | 0,517          | 0,751            | 0,711  | 0,267-0,890   |
| C*05          | 3(6,00)               | 11(3,46)          | 0,400          | 0,751            | 1,781  | 0,479-6,622   |
| C*06          | 6(12,00)              | 32(10,06)         | 0,658          | 0,751            | 1,218  | 0,482-3,082   |
| C*07          | 5(10,00)              | 79(24,84)         | 0,015          | 0,198            | ,336   | 0,129-0,876   |
| C*08          | 0                     | 13(4,09)          | 0,145          | 0,751            | 0,224  | 0,013-3,828   |
| C*12          | 10(20,00)             | 43(13,52)         | 0,240          | 0,751            | 1,598  | 0,745-3,432   |
| C*14          | 1(2,00)               | 12(3,77)          | 0,597          | 0,751            | 0,520  | 0,066-4,092   |
| C*15          | 1(2,00)               | 15(4,71)          | 0,670          | 0,751            | 0,412  | 0,053-3,191   |
| C*16          | 2(4,00)               | 1(0,31)           | 0,052          | 0,624            | 13,208 | 1,175-148,482 |
| C*17          | 0                     | 5(1,57)           | 0,479          | 0,751            | 0,564  | 0,030-10,363  |
| C*18          | 1(2,00)               | 1(0,31)           | 0,272          | 0,751            | 0,469  | 0,398-105,132 |

p<sup>adj</sup>: korigovana p vrednost prema *Benjamini Hochberg* statističkoj proceduri; OŠ: odnos šansi; IP: interval poverenja.

<sup>a</sup> Fišerov test tačne verovatnoće

Imajući u vidu da se nakon prilagođavanja dobijenih p vrednosti, kao jedini alel za koji je utvrđeno da održava statističku značajnost - HLA-B\*52, interesovalo nas je dalje, u kakvoj je povezanosti njegovo prisustvo sa određenim kliničkim i prognostičkim karakteristikama ispitivane bolesti. Naime, pacijenti sa TA, nosioci alela HLA-B\*52 obolevali su u znatno ranijem životnom dobu i češće imali ekstenzivnu formu bolesti (*Numano* tip V). HLA-B\*52pozitivni i negativni pacijenti se nisu razlikovali u učestalosti prisustva stenotske/aneurizmatske forme bolesti, kao i prisustvu aortne regurgitacije koja je najčešće prisutna valvularna srčana mana kod ovih ispitanika (Tabela 3).

U ovoj grupi ispitanika, 23/25 (92%) je dobijalo KS (prednizon, metilprednizolon). Dodatno, primenjivani su i IS lekovi: MTX kod 10 (40,0%), AZA kod 3 (12,0%), MMF kod 2 (8,0%), CYC kod 2 (8,0%) dok je monoklonsko antitelo usmereno protiv TNF primenjeno kod 1 (4,0%) pacijenata. Kod nosioca *HLA-B\*52* alela teže se uspostavljala i održavala klinička remisija uz monoterapiju KS, što je rezultovalo značajno češćom primenom dodatnih IS. Učestalost prisustva vaskularnih komplikacija, kao ni potreba za vaskularnim intervencijama nisu se značajno razlikovale u odnosu na

prisustvo inkrimisanog visokorizičnog alela. Prisustvo markera inflamacije u inicijalnoj prezentaciji nije se razlikovalo u odnosu na HLA-B\*52 pozitivnost među ispitanicima.

Rezultati poređenja učestalosti alelskih grupa molekula HLA II klase (HLA-DQB1 i HLA-DRB1) su prikazani u tabelama 7 i 8.

**Tabela 7.** Poređenje učestalosti grupa alela u lokusu za HLA-DRB1 u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

| Alelska grupa | Učestalost alela n(%) |                   | p <sup>a</sup> | p <sup>adj</sup> | OŠ    | 95% IP       |
|---------------|-----------------------|-------------------|----------------|------------------|-------|--------------|
|               | TA (n=50)             | Kontrole (n=3984) |                |                  |       |              |
| DRB1*01       | 3(6,00)               | 410(10,29)        | 0,332          | 0,891            | 0,556 | 0,172-1,796  |
| DRB1*03       | 5(10,00)              | 433(10,87)        | 0,891          | 0,891            | 0,911 | 0,360-2,308  |
| DRB1*04       | 6(12,00)              | 358(8,99)         | 0,454          | 0,891            | 1,381 | 0,585-3,263  |
| DRB1*07       | 7(14,00)              | 284(7,13)         | 0,090          | 0,891            | 2,121 | 0,945-4,757  |
| DRB1*08       | 1(2,00)               | 123(3,09)         | 0,749          | 0,891            | 0,640 | 0,088-4,677  |
| DRB1*09       | 0                     | 15(0,38)          | 0,829          | 0,891            | 2,535 | 0,150-42,961 |
| DRB1*10       | 8(4,00)               | 44(1,10)          | 0,129          | 0,891            | 3,731 | 0,879-15,823 |
| DRB1*11       | 7(14,00)              | 673(16,89)        | 0,614          | 0,891            | 0,800 | 0,359-1,788  |
| DRB1*12       | 0                     | 76(1,91)          | 0,384          | 0,891            | 0,505 | 0,030-8,275  |
| DRB1*13       | 4(8,00)               | 527(13,23)        | 0,283          | 0,891            | 0,570 | 0,204-1,591  |
| DRB1*14       | 3(6,00)               | 216(5,42)         | 0,803          | 0,891            | 1,113 | 0,344-3,606  |
| DRB1*15       | 7(14,00)              | 392(9,84)         | 0,336          | 0,891            | 1,491 | 0,666-3,338  |
| DRB1*16       | 5(10,00)              | 433(10,87)        | 0,891          | 0,891            | 0,911 | 0,360-2,308  |

p<sup>adj</sup>: korigovana p vrednost prema *Benjamini Hochberg* statističkoj proceduri; OŠ: odnos šansi; IP: interval poverenja.

<sup>a</sup> Fišerov test tačne verovatnoće

**Tabela 8.** Poređenje učestalosti grupa alela u lokusu za HLA-DQB1 u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

| Alelska grupa | Učestalost alela n(%) |                   | p <sup>a</sup> | p <sup>adj</sup> | OŠ    | 95% IP      |
|---------------|-----------------------|-------------------|----------------|------------------|-------|-------------|
|               | TA (n=50)             | Kontrole (n=3984) |                |                  |       |             |
| DQB1*02       | 9(18,00)              | 54(16,98)         | 0,839          | 0,917            | 1,073 | 0,493-2,338 |
| DQB1*03       | 17(34,00)             | 106(33,33)        | 0,917          | 0,917            | 1,030 | 0,549-1,934 |
| DQB1*04       | 0                     | 7(2,20)           | 0,356          | 0,917            | 0,411 | 0,023-7,312 |
| DQB1*05       | 16(32,00)             | 105(33,02)        | 0,898          | 0,917            | 0,955 | 0,504-1,807 |
| DQB1*06       | 8(16,00)              | 46(14,45)         | 0,756          | 0,917            | 1,126 | 0,497-2,552 |

p<sup>adj</sup>: korigovana p vrednost prema *Benjamini Hochberg* statističkoj proceduri; OŠ: odnos šansi; IP: interval poverenja.

<sup>a</sup> Fišerov test tačne verovatnoće

Učestalost DRB1\*-DQB1\* haplotipova prikazana je u Tabeli 9. Inicijalno uočena statistička značajnost u vezi prisustva DRB1\*15-DQB1\*05 ( $p=0.039$ ), nakon korekcije  $p$  vrednosti nije detektovana ( $p^{\text{adj}}=0.583$ ).

**Tabela 9.** Poređenje učestalosti DRB1\*-DQB1\* haplotipova u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

|                 | Učestalost haplotipa<br>n(%) |                      | $p^a$ | $p^{\text{adj}}$ | OŠ    | 95% IP       |
|-----------------|------------------------------|----------------------|-------|------------------|-------|--------------|
|                 | TA<br>(n=50)                 | Kontrole<br>(n=3984) |       |                  |       |              |
| DRB1*01-DQB1*05 | 3(6,00)                      | 40(12,89)            | 0,159 | 0,989            | 0,443 | 0,131-1,493  |
| DRB1*03-DQB1*02 | 5(10,00)                     | 40(12,89)            | 0,595 | 0,989            | 0,772 | 0,289-2,061  |
| DRB1*04-DQB1*03 | 6(12,00)                     | 28(8,81)             | 0,468 | 0,989            | 0,412 | 0,553-3,605  |
| DRB1*07-DQB1*02 | 4(8,00)                      | 13(4,09)             | 0,253 | 0,989            | 0,040 | 0,637-6,526  |
| DRB1*07-DQB1*03 | 3(6,00)                      | 10(3,14)             | 0,338 | 0,989            | 0,986 | 0,522-7,405  |
| DRB1*08-DQB1*03 | 1(2,00)                      | 5(1,57)              | 0,776 | 0,989            | 0,278 | 0,146-11,170 |
| DRB1*08-DQB1*04 | 0                            | 5(1,57)              | 0,480 | 0,989            | 0,565 | 0,030-10,363 |
| DRB1*10-DQB1*05 | 1(2,00)                      | 2(0,63)              | 0,099 | 0,989            | 0,224 | 0,287-36,237 |
| DRB1*11-DQB1*03 | 7(14,00)                     | 54(16,98)            | 0,623 | 0,989            | 0,796 | 0,340-1,863  |
| DRB1*12-DQB1*03 | 0                            | 4(1,26)              | 0,556 | 0,989            | 0,692 | 0,037-13,048 |
| DRB1*13-DQB1*06 | 4(8,00)                      | 27(8,49)             | 0,951 | 0,989            | 0,937 | 0,313-2,802  |
| DRB1*14-DQB1*05 | 3(6,00)                      | 20(6,29)             | 0,988 | 0,989            | 0,951 | 0,272-3,326  |
| DRB1*15-DQB1*06 | 4(8,00)                      | 19(5,97)             | 0,570 | 0,989            | 0,368 | 0,445-4,202  |
| DRB1*15-DQB1*05 | 3(6,00)                      | 3(0,94)              | 0,039 | 0,583            | 0,702 | 1,314-34,187 |
| DRB1*16-DQB1*05 | 5(10,00)                     | 39(12,26)            | 0,680 | 0,989            | 0,795 | 0,297-2,124  |

$p^{\text{adj}}$  – korigovana  $p$  vrednost prema *Benjamini Hochberg* statističkoj proceduri; OŠ: odnos šansi; IP: interval poverenja.

<sup>a</sup> Fišerov test tačne verovatnoće

Detaljan prikaz svih alelskih grupa ispitivanih molekula u klasi HLA I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) i HLA klasi II (HLA-DRB1 i HLA-DQB1) kod svih analiziranih pacijenata nalazi se u tabeli broj 10.

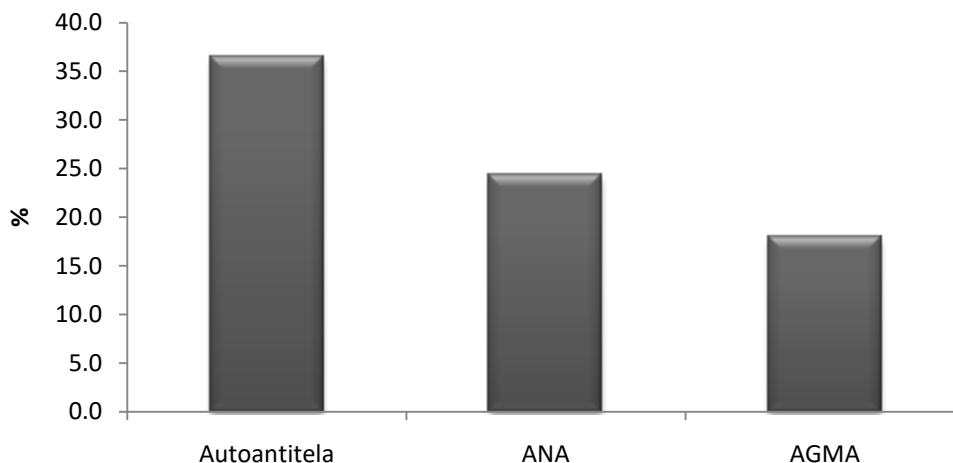
**Tabela 10.** Detaljan prikaz analize prisutnih alelskih grupa HLA klase I i klase II kod svih 25 ispitanika sa TA

|     | A1*         | A2*         | B1*         | B2*         | C1*         | C2*         | DRB1*          | DRB1*          | DQB1*          | DQB1*          |
|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1   | A*02        | A*29        | B*07        | B*15        | C*03        | C*15        | DRB1*10        | DRB1*14        | DQB1*05        | DQB1*05        |
| 2*  | <b>A*03</b> | <b>A*24</b> | <b>B*44</b> | <b>B*52</b> | <b>C*02</b> | <b>C*12</b> | <b>DRB1*03</b> | <b>DRB1*15</b> | <b>DQB1*02</b> | <b>DQB1*06</b> |
| 3   | A*26        | A*68        | B*35        | B*39        | C*04        | C*12        | DRB1*08        | DRB1*16        | DQB1*03        | DQB1*05        |
| 4   | A*02        | A*26        | B*50        | B*58        | C*03        | C*06        | DRB1*03        | DRB1*07        | DQB1*02        | DQB1*02        |
| 5   | A*02        | A*02        | B*15        | B*51        | C*03        | C*16        | DRB1*04        | DRB1*16        | DQB1*03        | DQB1*05        |
| 6   | A*11        | A*32        | B*35        | B*55        | C*03        | C*04        | DRB1*15        | DRB1*16        | DQB1*05        | DQB1*06        |
| 7   | A*23        | A*32        | B*18        | B*57        | C*12        | C*18        | DRB1*01        | DRB1*15        | DQB1*05        | DQB1*06        |
| 8   | A*24        | A*26        | B*57        | B*58        | C*03        | C*06        | DRB1*07        | DRB1*11        | DQB1*03        | DQB1*03        |
| 9   | A*02        | A*02        | B*18        | B*44        | C*05        | C*07        | DRB1*11        | DRB1*13        | DQB1*03        | DQB1*06        |
| 10  | A*32        | A*32        | B*39        | B*40        | C*02        | C*12        | DRB1*11        | DRB1*11        | DQB1*03        | DQB1*03        |
| 11* | <b>A*02</b> | <b>A*24</b> | <b>B*44</b> | <b>B*52</b> | <b>C*05</b> | <b>C*12</b> | <b>DRB1*04</b> | <b>DRB1*15</b> | <b>DQB1*03</b> | <b>DQB1*05</b> |
| 12  | A*02        | A*68        | B*18        | B*49        | C*05        | C*07        | DRB1*03        | DRB1*07        | DQB1*02        | DQB1*02        |
| 13  | A*01        | A*32        | B*08        | B*40        | C*02        | C*07        | DRB1*03        | DRB1*16        | DQB1*02        | DQB1*05        |
| 14  | A*03        | A*24        | B*18        | B*35        | C*04        | C*07        | DRB1*01        | DRB1*11        | DQB1*03        | DQB1*05        |
| 15  | A*02        | A*11        | B*35        | B*51        | C*04        | C*16        | DRB1*10        | DRB1*11        | DQB1*03        | DQB1*05        |
| 16  | A*24        | A*25        | B*50        | B*57        | C*06        | C*06        | DRB1*07        | DRB1*07        | DQB1*02        | DQB1*03        |
| 17* | <b>A*01</b> | <b>A*24</b> | <b>B*40</b> | <b>B*52</b> | <b>C*12</b> | <b>C*15</b> | <b>DRB1*14</b> | <b>DRB1*15</b> | <b>DQB1*05</b> | <b>DQB1*05</b> |
| 18* | <b>A*02</b> | <b>A*11</b> | <b>B*35</b> | <b>B*52</b> | <b>C*04</b> | <b>C*12</b> | <b>DRB1*11</b> | <b>DRB1*15</b> | <b>DQB1*03</b> | <b>DQB1*05</b> |
| 19* | <b>A*02</b> | <b>A*11</b> | <b>B*39</b> | <b>B*52</b> | <b>C*12</b> | <b>C*12</b> | <b>DRB1*04</b> | <b>DRB1*15</b> | <b>DQB1*03</b> | <b>DQB1*06</b> |
| 20  | A*02        | A*03        | B*15        | B*51        | C*03        | C*14        | DRB1*04        | DRB1*14        | DQB1*03        | DQB1*05        |
| 21  | A*24        | A*24        | B*15        | B*15        | C*03        | C*03        | DRB1*13        | DRB1*16        | DQB1*05        | DQB1*06        |
| 22  | A*01        | A*11        | B*08        | B*51        | C*07        | C*15        | DRB1*03        | DRB1*04        | DQB1*02        | DQB1*03        |
| 23  | A*30        | A*32        | B*13        | B*27        | C*02        | C*06        | DRB1*07        | DRB1*13        | DQB1*02        | DQB1*06        |
| 24  | A*03        | A*26        | B*38        | B*57        | C*06        | C*12        | DRB1*07        | DRB1*13        | DQB1*03        | DQB1*06        |
| 25  | A*25        | A*32        | B*15        | B*51        | C*01        | C*03        | DRB1*01        | DRB1*04        | DQB1*03        | DQB1*05        |

\*Haplotipovi nosioca alela HLA B\*52 su podebljani

#### 4.4 IMUNOLOŠKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA

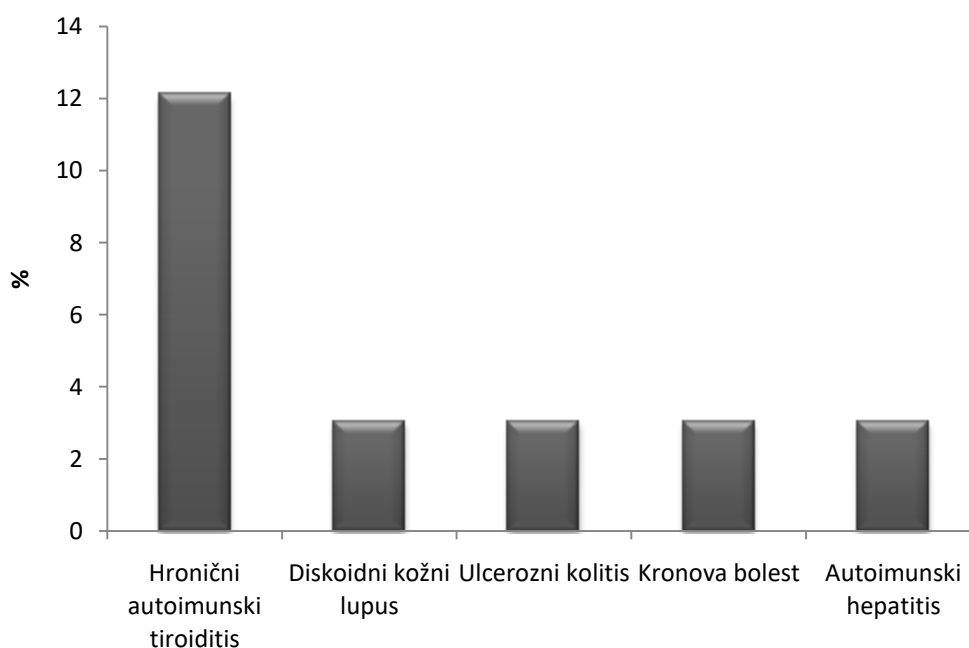
TA se svrstava u bolesti u kojoj predominantni značaj ima celularna imunost i za sada nisu identifikovana antitela od značaja u patogenezi ili postavljanju dijagnoze bolesti. Ipak kod ovih pacijenata se povremeno može utvrditi prisustvo autoantitela. Grafički je prikazana učestalost prisustva autoantitela (prisustvo bilo kojeg i najčešće zastupljenih autoantitela: niskopozitivnih antinuklearnih (ANA) i anti-glatkomišićnih (AGMA) kod prethodno nelečenih pacijenata (*engl.* treatment-naïve).



ANA: antinuklearna antitela; AGMA: anti-glatkomišićna antitela.

**Grafikon 5.** Učestalost prisustva autoantitela kod prethodno nelečenih pacijenata sa TA

Analizom podataka o ličnoj anamnezi, postojanje autoimunskih organ specifičnih bolesti – utvrđeno je kod 7/33 pacijenata (21.2%). Hronični autoimunski tiroiditis imalo je četvero (12.1%), dok su ostale autoimunske bolesti (kožni diskoidni lupus, ulcerozni kolitis, Kronova bolest i autoimunski hepatitis) bile prisutne kod po 1/33 (3.0%) pacijenata (grafikon 6).

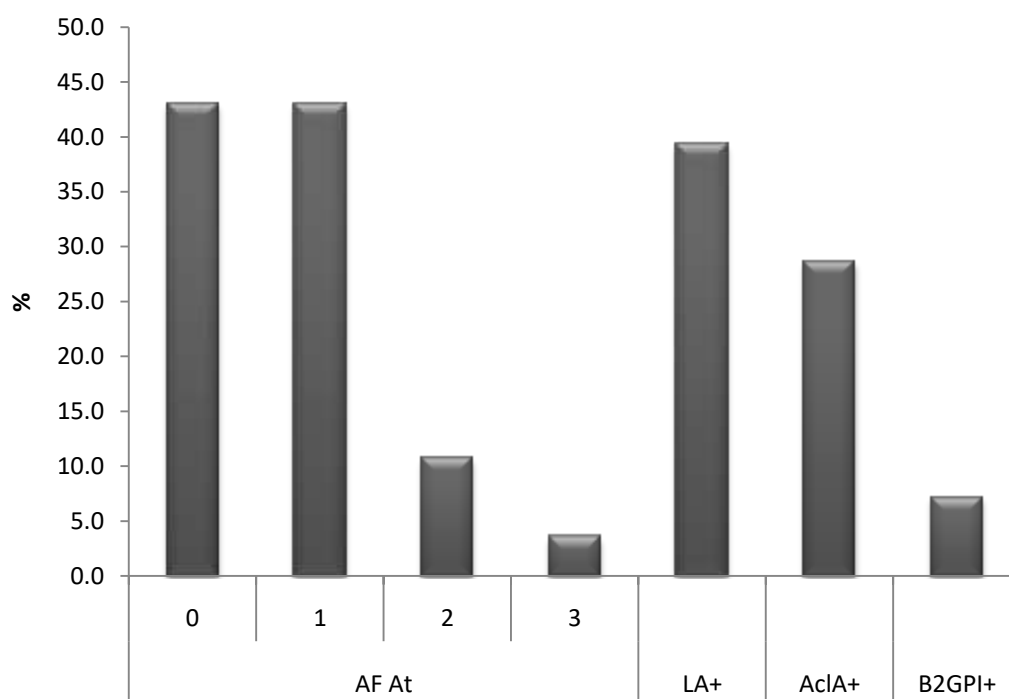


**Grafikon 6.** Prisustvo pridruženih organ-specifičnih autoimunskih bolesti



#### 4.4.1 ANTIFOSFOLIPIDNA ANTITELA U TA

Višegodišnjim praćenjem naših pacijenata sa TA uočili smo da se kod njih u značajnom broju slučajeva perzistentno detektuju antifosfolipidna antitela u povišenom titru: LA, AclA i anti  $\beta_2$ GPI. Bar jedno pozitivno AF antitelo detektovano je kod 16/28 (57,1%), od čega samo jedno AF antitelo kod 12/28 (42,9%), dva AF antitela kod 3/28 (10,7%), dok je 1/28 (3,5%) pacijent bio trostruko pozitivan. Najčešće je zabeležena pozitivnost LA, kod 11/28 (39,3%) pacijenata, odnosno kod 11/16 (68,8%) AF pozitivnih pacijenata. Povišena AclA su detektovana kod 8/28 (28,6%) od ukupnog broja, odnosno 8/16 (50%) AF pozitivnih pacijenata, dok su 2/28 (7,1%) pacijenta od ukupnog odnosno 2/16 (12,5%) od AF pozitivnih pacijenata imali pozitivna anti  $\beta_2$ GPI antitela. Grafikon broj 7 prikazuje učestalost pozitivnosti AFS antitela među našim ispitanicima, pojedinačno zastupljenih (LA, AclA, B<sub>2</sub>GPI) u odnosu na ukupan broj TA pacijenata, zastupljenost pacijenata bez detektabilnih AFS, kao i jednostruko, dvostruko i trostruko pozitivnih pacijenata.



AF At: antifosfolipidna autoantitela (0: AF At odsutna; 1: prisutno jedno AF antitelo; 2: prisutna dva AF antitela; 3: prisutno tri AF antitela); LA+: detektovan lupus antikoagulans; AclA+: prisutna antikardiolipinska antitela, B2GPI+: prisutna antitela usmerena protiv beta 2 glikoproteina

**Grafikon 7.** Antifosfolipidna antitela kod pacijenata sa TA

Dijagnoza sekundarnog AF sindroma postavljena je kod 6/33 (18,1%), od kojih su dve pacijentkinje imale vizuelizovanu prizidnu trombozu aorte, po jedna pacijentkinja: plućnu tromboemboliju, trombozu arterija ruke, trombozu centralne retinalne vene i tromboflebitis vene noge. Doživotna OAK savetovana je kod 4/33 (12,1%). Analizirali smo pojavu tromboznog događaja (arterijska ili venska tromboza), akutnog ishemijskog događaja i komplikacija u vezi sa trudnoćom kod AF pozitivnih i AF negativnih TA pacijenata (tabela 11).

**Tabela 11.** Povezanost određenih kliničkih događaja sa prisustvom AF antitela

|                          | Antifosfolipidna antitela*(N=28) |                 | p                  |
|--------------------------|----------------------------------|-----------------|--------------------|
|                          | pozitivna n (%)                  | negativna n (%) |                    |
| <b>Trombozni događaj</b> | 6 (37,5)                         | 5 (29,4)        | 0,622 <sup>a</sup> |
| <b>AKS</b>               | 5 (31,3)                         | 4(23,5)         | 0,708 <sup>b</sup> |
| <b>CVI</b>               | 1 (6,3)                          | 2(11,8)         | 1,000 <sup>b</sup> |
| <b>Trudnoća</b>          | 15/16 (93,8)                     | 6/11 (31,8)     | 0,026 <sup>b</sup> |
| Pre dijagnoze TA         | 14/20 (70,0)                     | 6/20 (30,0)     |                    |
| Posle dijagnoze TA       | 1/1 (100,0)                      | -               |                    |
| <b>Gubitak trudnoće</b>  | 12/16 (75,0%)                    | 7/11 (63,6%)    | 0,060 <sup>b</sup> |

\*Prisustvo najmanje jednog antifosfolipidnog antitela; AKS: akutni koronarni sindrom; CVI: cerebralovaskularni insult.

<sup>a</sup> Pearsonov  $\chi^2$  test

<sup>b</sup>Fisherov test tačne verovatnoće

Poređenjem učestalosti tromboznih događaja, koji su uključivali bilo koji događaj po tipu arterijske (različiti segmenti aorte, grana aorte, plućnu tromboemboliju, arterije ekstremiteta) ili venske trombozne događaje (tromboflebitis nogu donjih ekstremiteta, tromboza centralne retinalne vene), AKS i CVI kod AF pozitivnih i AF negativnih pacijenata, nije utvrđeno da postoji statistička značajnost. Među AF pozitivnim TA pacijentima, 27/28 su bile osobe ženskog pola. Od navedenog broja, 21/27 (77,8%) osobe su ostvarile trudnoću, od čega samo jedna pacijentkinja nakon postavljanja dijagnoze TA, koja je ujedno bila i trostruko pozitivni nosilac AF antitela (Tabela 11).

#### 4.4.2 ISPITIVANJE POLIMORFIZMA TNF KOD PACIJENATA SA TA

Analizom polimorfizma *TNF* gena (rs19800629) je obuhvaćeno 24 pacijenata sa dijagnozom TA. Rezultati dobijeni u ispitivanoj grupi upoređivani sa učestalošću alela (A, G) i genotipova (GG, GA, AA) u prethodno opisanoj grupi koju je činilo 259 zdravih nesrodnih ispitanika (127). Zastupljenost G alela kod ispitanika sa TA iznosila je 40/48

(83.3%), a kod ispitanika kontrolne grupe 454/518 (86,6%). Ukupna zastupljenost A alela kod pacijenata sa TA 8/48 (16.6%), a u kontrolnoj grupi 64/518 (11,4%). Genotip GG je bio zastupljen kod 16/24 pacijenata (66.7%), dok je u prethodno publikovanoj kontrolnoj grupi bio zastupljen kod 196/259 (74,5%) ispitanika. Učestalost GA kod pacijenata je iznosila 8/24 (33,5 %), dok je u kontrolnoj grupi ovaj genotip imalo 63/259 (24,3%). Genotip AA u okviru kontrolne grupe je detektovan kod 1/259 (0.4%), dok kod ispitanika sa TA nije registrovan. Poređenjem učestalosti GG, GA i AA genotipova i dominantnog genetskog šablona (poređenje zbira genotipa AA+GA *versus* GG) kod ispitanika sa TA i zdravih ispitanika, nije utvrđeno da postoji statistički značajna razlika. Takođe, nije utvrđeno postojanje statističke značajnosti poređenjem učestalosti alela G/A u obe ispitivane grupe.

**Tabela 12.** Poređenje zastupljenosti alela i genotipova *TNF* gena (rs1800629)

| <b>TNF (rs1800629)</b> | <b>Kontrolna grupa N=259</b> | <b>TA N=24</b> | <b>p</b>           | <b>OŠ (95% IP)</b>  |
|------------------------|------------------------------|----------------|--------------------|---------------------|
|                        | <b>n (%)</b>                 | <b>n (%)</b>   |                    |                     |
| GG                     | 196 (75,7)                   | 16 (66,7)      | 0,384 <sup>a</sup> |                     |
| GA                     | 62 (23,9)                    | 8 (33,3)       |                    |                     |
| AA                     | 1 (0,4)                      | 0              |                    |                     |
| GG                     | 196 (75,7)                   | 16 (66,7)      |                    |                     |
| AA+GA                  | 63 (24,3)                    | 8 (33,3)       | 0,330 <sup>b</sup> | 1,556 (0,636-3,807) |
| G                      | 454 (87,6)                   | 40 (83,3)      | 0,391 <sup>b</sup> | 0,705 (0,316-1,573) |
| A                      | 64 (11,4)                    | 8 (16,7)       |                    | 1,419 (0,636-3,167) |

N=ukupan broj ispitanika; n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parameter.

<sup>a</sup>Fisherov test tačne verovatnoće

<sup>b</sup> Pearsonov  $\chi^2$  test

**Tabela 13.** Poređenje zastupljenosti genotipova (GG; GA; AA) u genu za *TNF* (rs1800629) sa rezultatima drugih istraživanja

| <b>TNF (rs1800629)</b> | <b>GG</b>    | <b>GA</b>    | <b>AA</b>    | <b>p</b> |                                   |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|----------|-----------------------------------|
|                        | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b> |          |                                   |
| Kontrole               | 196 (75,7)   | 62 (23,9)    | 1 (0,4)      | 0,33*    |                                   |
| TA                     | 16 (66,7)    | 8 (33,3)     | 0            |          | <i>Stojanovic i sar.*</i>         |
| Kontrole               | 330 (91,2)   | 30 (8,3)     | 2 (0,6)      | 0,37     |                                   |
| TA                     | 104 (94,5)   | 6 (5,5)      | 0            |          | <i>Naqiang i sar., 2011 (130)</i> |
| Kontrole               | 31 (86,1)    | 5 (13,9)     | 0            |          |                                   |
| TA                     | 45 (79,0)    | 10 (17,5)    | 2 (3,5)      | 0,36     | <i>Sarkar i sar., 2018 (43)</i>   |
| Kontrole               | 34 (87,2)    | 4 (10,3)     | 1 (2,56)     |          |                                   |
| TA                     | 33 (97,1)    | 1 (2,9)      | 0            | 0,12     | <i>Sandhya i sar., 2013 (44)</i>  |

n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parameter.

\*aktuelno istraživanje

Kako prikazuje tabela 13, nije utvrđeno postojanje statističke značajnosti u prethodno objavljenim rezultatima istraživanja sprovedenih u drugim populacijama.

#### 4.5 <sup>18</sup>FDG PET CT

U ovom delu istraživanja, analizirali smo rezultate <sup>18</sup>FDG PET CT-a, dijagnostičke procedure koja je učinjena kod 25/33 (75.7%). Rezultati su tumačeni kao semikvantitativna metoda SUVmax i na ovaj način je dobijena pozitivna vrednost u 21/25 (84,0%) ispitanika.

**Tabela 14.** Poređenje vrednosti SE i CRP-a kod pacijenta TA u odnosu na pozitivnost <sup>18</sup>FDG PET CT-a

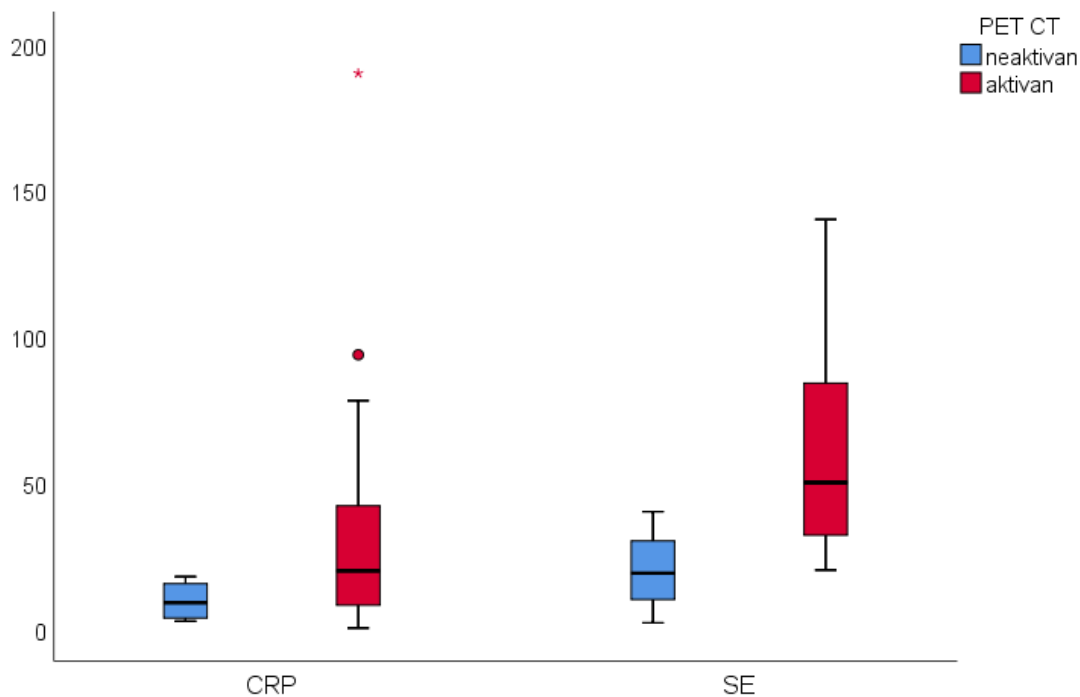
|                                    | <b>n (%)</b> | <b>M (Q1-Q3)</b>   | <b>p</b>           |
|------------------------------------|--------------|--------------------|--------------------|
| <b>CRP, M (Q1,Q3)</b>              |              |                    |                    |
| <sup>18</sup> FDG PET CT neaktivan | 4 (16,0)     | 8,85 (3,65-15,4)   | 0,227 <sup>a</sup> |
| <sup>18</sup> FDG PET CT aktivan   | 21 (84,0)    | 19,80 (8,00-42,0)  |                    |
| <b>SE, M (Q1,Q3)</b>               |              |                    |                    |
| <sup>18</sup> FDG PET CT neaktivan | 4 (16,0)     | 19,00 (10,00-30,0) | 0,006 <sup>a</sup> |
| <sup>18</sup> FDG PET CT aktivan   | 21 (84,0)    | 50,00 (32,00-84,0) |                    |

n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parameter; M: medijana; Q1: kvartil 1; Q3: kvartil 3;

CRP: C-reaktivni protein; SE: sedimentacija eritrocita.

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test

Poređenjem sistemskih markera inflamacije: SE i CRP-a, u grupi pacijenata kod kojih je <sup>18</sup>FDG PET CT nalaz bio negativan u odnosu na grupu pacijenata sa pozitivnim nalazom, našli smo da je postojala visoko statistički značajna razlika (p=0.006) u medijanama brzine sedimentacije, dok se medijane koncentracija CRP-a u obe ispitivane grupe nisu razlikovale (tabela 15).



CRP: C-reaktivni protein; SE: sedimentacija eritrocita

**Grafikon 8.** Medijane brzina sedimentacije i koncentracija CRP-a kod pacijenta sa aktivnom i bez detektovane inflamacije primenom  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT-a

Kada je u pitanju slaganje učinjenih dijagnostičkih procedura: EHO pregleda krvnih sudova, CTA i  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT-a, utvrđeno je da su svi pacijenti sa urednim inicijalnim nalazom na EHO i CTA pregledu, zapravo ispoljili aktivnu inflamaciju na  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT-u što ukazuje na potpuno neslaganje kada je u pitanju negativan nalaz dijagnostičkih metoda. Nasuprot negativnom nalazu, postoji značajan stepen slaganja pozitivnog nalaza između EHO, CTA i  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT nalaza (77.8-80.0%) (tabela 15).

Naime, kod pacijenata kod kojih je putem  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT-a detektovana inflamacija, EHO Doppler bio pozitivan u 14/21 (66,6%) slučajeva a CTA u 16/21 (76,1%). Međutim, svi pacijenti koji analizom  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT nisu imali pojačano preuzimanje radiofarmaka ni na jednom od analiziranih vaskularnih regiona, zapravo su imali jasne morfološke promene lumena analiziranih krvnih sudova i/ili strukturne promene zida krvnog suda na EHO Doppleru i CTA.

**Tabela 15.** Slaganje dijagnostičkih procedura kod pacijenata sa TA

|            |                 | <b><sup>18</sup>FDG PET-CT</b> |                            | <b>Kappa</b> | <b>p</b> |
|------------|-----------------|--------------------------------|----------------------------|--------------|----------|
|            |                 | <b>Bez inflamacije</b>         | <b>Aktivna inflamacija</b> |              |          |
|            |                 | <b>n (%)</b>                   | <b>n (%)</b>               |              |          |
| <b>CTA</b> | uredna          | 0 (0,0)                        | 5 (100,0)                  | -0,216       | 0,275    |
|            | patološki nalaz | 4 (20,0)                       | 16 (80,0)                  |              |          |
| <b>EHO</b> | uredan          | 0 (0,0)                        | 7 (100,0)                  | -0,256       | 0,174    |
|            | patološki nalaz | 4 (22,2)                       | 14 (77,8)                  |              |          |

n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parameter; CRP: C-reaktivni protein; SE: sedimentacija eritrocita; CTA: angiografski nalaz kompjuterizovane tomografije; EHO: ultrazvučni doppler pregled krvnih sudova.

U daljem toku smo ispitali da li je patološki nalaz na primenjenim dijagnostičkim procedurama bio uslovljen dužinom trajanja bolesti (tabela 16).

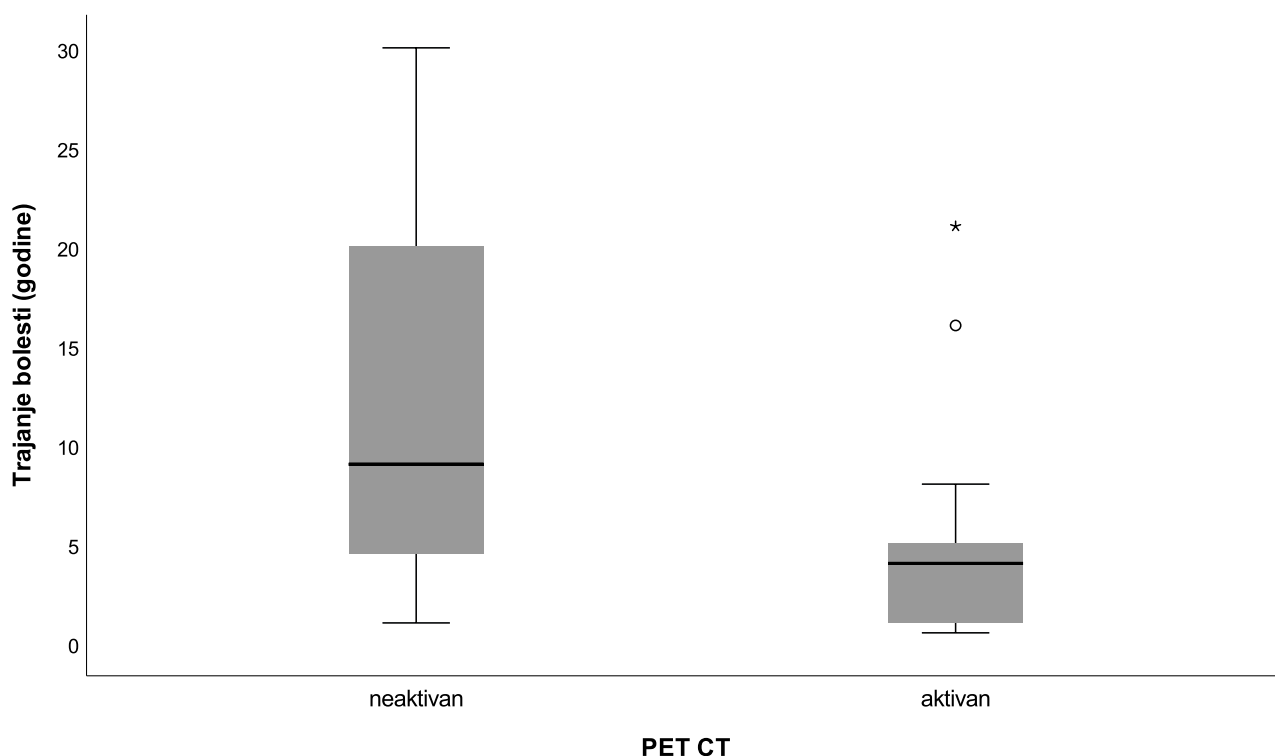
**Tabela 16.** Prikaz rezultata primenjene dijagnostike u odnosu na dužinu trajanja simptoma bolesti kod pacijenata sa TA

|                                | <b>n (%)</b> | <b>Trajanje bolesti godine, M (Q1,Q3)</b> | <b>P</b>           |
|--------------------------------|--------------|---|--------------------|
| <b><sup>18</sup>FDG PET-CT</b> |              |   |                    |
| Bez inflamacije                | 4 (16,0)     | 9,0 (4,5-20,0)                            | 0,135 <sup>a</sup> |
| Aktivna inflamacija            | 21 (84,0%)   | 4,0 (1,0-5,0)                             |                    |
| <b>CTA</b>                     |              |   |                    |
| uredna                         | 5 (20,0%)    | 1,0 (1,0-3,0)                             | 0,134 <sup>a</sup> |
| patološki nalaz                | 20 (80,0%)   | 4,0 (2,0-7,0)                             |                    |
| <b>EHO</b>                     |              |   |                    |
| uredan nalaz                   | 7 (28,0%)    | 2,0 (1,0-8,0)                             | 0,663 <sup>a</sup> |
| patološki nalaz                | 18 (72,0%)   | 4,0 (2,0-6,0)                             |                    |

n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parameter; M=medijana; Q1=kvartil 1; Q3=kvartil 3;CTA: angiografski nalaz kompjuterizovane tomografije; EHO: ultrazvučni doppler pregled krvnih sudova

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test

Pored određivanja SUVmax u zoni maksimalnog preuzimanja radiofarmaka, kod svakog pacijenta određen je i ukupni skor vaskulitisa (TVS) prema predloženom načinu skorovanja – određivanjem intenziteta preuzimanja radiofarmaka u 7 dostupnih vaskularnih zona, u odnosu na preuzimanje <sup>18</sup>FDG-a u jetri. Medijana TVS-a iznosila je 2 (1-4,5).



**Grafikon 9.** Prikaz medijana dužine trajanja bolesti i prisustva inflamacije primenom  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT-a

Poređenjem medijana TVS-a, u grupi pacijenata sa urednim i patološkim nalazom, utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike za  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT i CTA (tabela 17).

**Tabela 17.** Prikaz medijana TVS u odnosu na rezultate primenjene dijagnostike

|   | n (%)      | TVS, M (Q1,Q3) | p                  |
|---|------------|----------------|--------------------|
| <b><math>^{18}\text{F}</math>FDG PET-CT</b> |            |                |                    |
| Bez inflamacije                             | 4 (16,0)   | 0 (0-0)        | 0,001 <sup>a</sup> |
| Aktivna inflamacija                         | 21 (84,0%) | 3,0 (1,0-5,0)  |                    |
| <b>CTA</b>                                  |            |                |                    |
| uredna                                      | 5 (20,0%)  | 7,0 (5,0-10,0) | 0,003 <sup>a</sup> |
| patološki nalaz                             | 20 (80,0%) | 1,0 (0,5-3,5)  |                    |
| <b>EHO</b>                                  |            |                |                    |
| uredan nalaz                                | 7 (28,0%)  | 3,0 (1,0-7,0)  | 0,230 <sup>a</sup> |
| patološki nalaz                             | 18 (72,0%) | 1,5 (0-4,0)    |                    |

n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parameter; M=medijana; Q1=kvartil 1; Q3=kvartil 3; TVS: ukupni skor vaskulitisa; CTA: angiografski nalaz kompjuterizovane tomografije; EHO: ultrazvučni doppler pregled krvnih sudova.

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test

Analizirali smo kod naših pacijenata skorove aktivnosti bolesti i rezultate dobijene analizom <sup>18</sup>FDG PET CT-a. Nije nađena uzajamna korelacija između kvantitativnih indeksa aktivnosti bolesti BVAS i TVS-a ( $r=-0.003$ ;  $p=0.988$ ) kao i ITAS2010 i TVS-a ( $r=-0.416$ ;  $p=0.068$ ).

Uporedili smo slaganje u proceni aktivnosti bolesti izražene preko kvalitativnog kliničkog indeksa aktivnosti (NIH) i prisustva inflamacije detektovane putem <sup>18</sup>FDG PET CT-a (tabela 18).

**Tabela 18.** Analiza slaganja NIH kliničkog skora aktivnosti bolesti sa rezultatom <sup>18</sup>FDG PET CT-a

|               |                  | <b><sup>18</sup>FDG PET CT</b> |                              |              |
|---------------|------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------|
|               |                  | Odsutna inflamacija<br>n (%)   | Aktivna inflamacija<br>n (%) | Ukupno n (%) |
| <b>NIH</b>    | Neaktivna bolest | 1 (14,3)                       | 6 (85,7)                     | 7 (100,0)    |
|               | Aktivna bolest   | 3 (16,7)                       | 15 (83,3)                    | 18 (100,0)   |
| <b>Ukupno</b> |                  | 4 (16,0)                       | 21 (84,0)                    | 25 (100,0)   |

n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parametar; NIH: engl. *National Institute of Health klinički skor aktivnosti bolesti*.

Nije utvrđeno da postoji slaganje u proceni aktivnosti bolesti korišćenjem NIH kliničkog skora i prisustva inflamacije detektovane putem <sup>18</sup>FDG PET CT-a ( $Kappa=0,027$ ;  $p=0,884$ ). Iako se detektuje jasno slaganje za pozitivan nalaz (83,3%), evidentno je da za negativan rezultat postoji slabo slaganje (14,3%). Poređenjem aktivnosti bolesti dobijeno je ukupno slaganje dveju metoda procene od 64%.

#### 4.6 PROCENA KUMULATIVNOG I OŠTEĆENJA KRVNIH SUDOVA

U segmentu istraživanja u vezi sa procenom oštećenja (*engl. vascular damage*) je učestvovalo 24 pacijenata: 22 osobe ženskog (91.7%) i dve osobe muškog pola (8.3%), čije su kliničke karakteristike prikazane u tabeli 19.



**Tabela 19.** Opšte i kliničke karakteristike ispitanika

|   | AS±SD/M(Q1,Q3)/n (%) |
|---|----------------------|
| Starost pri početku simptoma (godine), AS±SD                    | 40,5 ±15,5           |
| Starost u vreme dijagnoze (godine), AS±SD                       | 44,8 ±15,4           |
| Kašnjenje sa dijagnozom (godine), AS±SD                         | 2,5 (1-4,75)         |
| Starost pri uzorkovanju laboratorijskih analiza (godine), AS±SD | 49,15 ±16,0          |
| Dužina praćenja (godine), M(Q1,Q3)                              | 3,5 (1-6,0)          |
| <b>Aktuelna terapija, n (%)</b>                                 |                      |
| KS  | 19 (79)              |
| MTX   | 5 (20,8)             |
| AZA   | 2 (8,3)              |
| MMF   | 2 (8,3)              |
| Bez terapije  | 4 (16,7)             |
| <b>Angiografski tip, n (%)</b>                                  |                      |
| I   | 1 (4,2)              |
| II  | 9 (37,5)             |
| III   | 2 (8,3)              |
| IV  | 1 (4,2)              |
| V   | 11 (45,8)            |
| <b>Broj zahvaćenih vaskularnih regija, n (%)</b>                |                      |
| 1   | 2 (8,3)              |
| 2   | 5 (20,8)             |
| 3   | 6 (25,5)             |
| 4   | 5 (20,8)             |
| 5   | 2 (8,3)              |
| >5  | 4 (16,6)             |
| <b>Morfološki tip</b>   |                      |
| Stenozantna forma   | 13 (54,2)            |
| Aneurizmatska forma   | 5 (20,8)             |
| Kombinovana forma   | 5 (20,8)             |
| Inflamacija zida bez promena dijametra lumena krvnog suda       | 1 (2,4)              |

AS: aritmetička sredina; SD: standardna devijacija; n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parametar M: medijana; Q1: kvartil 1; Q3: kvartil 3; KS: kortikosteroidna terapija; MTX: metotreksat; AZA: azatioprin; MMF: mikofenolat mofetil.

U grupi ispitanika sa TA koji su uključeni u ovaj deo ispitivanja, nismo identifikovali pacijente sa povišenim biomarkerima koji bi ukazali na oštećenje jetre bilo kog porekla. Dijagnostički pristup je podrazumevao ispitivanje markera za virusnu infekciju hepato- i limfotropnim virusima (Hepatitis B i Hepatitis C virus, virus humane imunodeficijencije - HIV), analizu prisustva specifičnih autoantitela: ANA, anti-mitohondrijalna (AMA), anti LKM-1, AGMA. Niskopozitivna ANA je detektovana kod

7/24 (29,2%), a AGMA kod 3/24 (12,5%) pacijenata. Dvoje (8,3%) ispitanika je imalo dijagnostikovanu inflamatornu bolest creva, i dvoje (8,3%) ispitanika je bolovalo od hronične autoimunske bolesti štitaste žlezde. Detaljni prikaz laboratorijskih i kliničkih parametara ispitanika se nalazi u tabeli 20.

**Tabela 20.** Laboratorijske i kliničke karakteristike ispitanika

| <b>Laboratorijski parametri</b>   | <b>AS±SD/M(Q1,Q3)/n (%)</b> |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| CRP (mg/L), M(Q1,Q3)              | 13,05 (4,45-22,95)          |
| Tr (10 <sup>9</sup> /L), AS±SD    | 266,6±88,4                  |
| AST (U/L), M(Q1,Q3)               | 19,5 (14,25-26,75)          |
| ALT (U/L), M(Q1,Q3)               | 21,5 (14,0-27,5)            |
| ALP (U/L), M(Q1,Q3)               | 62,5 (44,75-79,75)          |
| GGT (U/L), M(Q1,Q3)               | 23,0 (14,0-41,5)            |
| Bilirubin (umol/L), M(Q1,Q3)      | 6,65 (5,65-11,22)           |
| Albumin (g/L), AS±SD              | 37,85±4,74                  |
| Ukupni proteini (g/L), AS±SD      | 69,42±6,43                  |
| IgG (g/L), AS±SD                  | 11,15±3,77                  |
| IgM (g/L), M(Q1,Q3)               | 1,24 (0,58-2,61)            |
| Ukupni holesterol (mmol/L), AS±SD | 5,07±0,88                   |
| Tg (mmol/L), AS±SD                | 1,47±0,73                   |
| <b>EHO jetre, n (%)</b>           |                             |
| Normalan                          | 21 (87,5)                   |
| Hiperehogen                       | 2 (8,3)                     |
| Nehomogen                         | 1 (4,2)                     |
| <b>Ostale karakteristike</b>      |                             |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ), AS±SD   | 24,32±4,03                  |
| SPDK (mmHg), AS±SD                | 28,71±6,26                  |
| <b>Pušenje, n (%)</b>             |                             |
| Nepušač                           | 12 (50)                     |
| Bivši pušač                       | 5 (20,8)                    |
| Pušač                             | 7 (29,2)                    |

AS: aritmetička sredina; SD: standardna devijacija; n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parameter M: medijana; Q1: kvartil 1; Q3: kvartil 3; CRP: C-reactive protein; Tr: trombociti; AST: aspartat aminotransferaza; ALT: alanin aminotransferaza; ALP: alkalna fosfataza; GGT: gama glutamil transferaza, IgG: imunoglobulin G, IgM: imunoglobulin M, EHO: ultrazvučni pregled; BMI: engl. *body-mass index*; SPDK: srednji pritisak u desnoj komori.

Procenom aktivnosti bolesti primenom NIH skora (skor  $\geq 2$ ), aktivna bolest je detektovana kod 16/24 pacijenata (66,7%) dok je preostalih 8/24 (33,3%) prema osvom skoru bilo u remisiji. Medijana za ITAS2010 skor aktivnosti TA je iznosila 5.5 (2-15). Procena vaskularnog oštećenja primenom kliničkih (VDI, TADS) i *imidžing* skora CARDS je prikazana u tabeli 21.

**Tabela 21.** Skorovi oštećenja kod ispitanika sa TA

| <b>Skor oštećenja</b> | <b>Medijana (opseg)</b> |
|-----------------------|-------------------------|
| VDI                   | 4,00 (0-10)             |
| TADS                  | 5,00 (0-10)             |
| CARDS                 | 9,10 (2-14)             |

Skorovi vaskularnog optećenja VDI: Vasculitis Damage indeks; TADS: *Takayasu Arteritis Damage* skor; CARDS: Combined Arteritis Damage skor.

U ispitivanoj grupi TA pacijenata utvrđena je vrednost ELF skora u rasponu od 6,10 do 10,73, srednja vrednost iznosila je  $8,42 \pm 1,12$ . ELF skor veći od 7,7 je detektovan kod 21/24 (87,5%). Kod 18/24 (75,0%) ispitanika detektovane su vrednosti ELF između 7.7 i 9.8, dok je 3/24 (12,5%) ispitanika imalo ELF vrednost veću od 9,8. Pacijenti kod kojih je bila u toku terapija sa MTX su imali ELF vrednost  $8.29 \pm 1,65$ , što se nije statistički značajno razlikovalo u odnosu na vrednosti ELF kod pacijenata koji nisu uzimali MTX ( $8.46 \pm 0.99$ ). Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u ispitivanim biomarkerima ELF, TIMP-1, PIIINP i HA, kao ni vrednosti skorova vaskularnog oštećenja (VDI, TADS, CARDS) poređenjem grupa pacijenata kod kojih je bio u toku, odnosno nisu uzimali KS. Korelacija ELF skora i svakog od tri parametra koji ga sačinjavaju (TIMP-1, HA, PIIINP) sa skorovima oštećenja i kliničkim karakteristikama, prikazana je u tabeli 22.

Utvrđena je statistički značajna korelacija između VDI i TADS i ELF ( $p < 0,01$ ). Pored toga, primećena je visoko statistički značajna korelacija između ELF i CARDS ( $p < 0,0001$ ). Nije detektovana korelacija biomarkera (ELF, TIMP-1, PIIINP, HA) sa SE, koncentracijom CRP-a, dužinom trajanja bolesti i kvantitativnim skorom aktivnosti bolesti (ITAS2010). Prosečna ELF vrednost od  $8,4 \pm 1,24$  je izmerena u NIH aktivnim, dok su NIH neaktivni TA pacijenti imali srednju ELF  $8,46 \pm 0,92$ . Nije pronađena statistička značajnost između dve grupe ( $p = 0,903$ ). Utvrđeno je da ELF i svaki od pojedinačnih biomarkera koreliraju sa brojem vaskularnih regiona u kojima se detektuju morfološke promene ( $p < 0,05$  za koncentraciju HA, i  $p < 0,01$  za ostale biomarkere). Zbog visoke korelacije između godina starosti i ELF ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,01$ ), kao i godina starosti i CARDS ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,03$ ), u sledećem koraku, učinjena je delimična korelacija, analiza prilagođena starosti za ELF i CARDS, kojom je utvrđeno da i dalje postoji visoka, pozitivna i statistički značajna korelacija ( $r = 0,730$ ;  $p < 0,001$ ) ovih parametara koja nije uslovljena starošću pacijenata.

**Tabela 22.** Koeficijent korelacije (r) između biomarkera (ELF, TIMP-1, PIIINP, HA), kliničkih karakteristika, skorova oštećenja i aktivnosti

|                                | <b>ELF</b> | <b>TIMP-1<br/>(ng/ml)</b> | <b>PIIINP<br/>(ng/ml)</b> | <b>HA (ng/ml)</b>  |
|--------------------------------|------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| <b>AS±SD, M (Q1,Q3)</b>        | 8,42±1,12  | 207,8±81,2                | 7,64±3,00                 | 17,51 (11,88-36,7) |
| <b>Starost</b>                 | 0,51**     | 0,31                      | 0,34                      | 0,45*              |
| <b>Trajanje bolesti</b>        | 0,18       | 0,03                      | 0,17                      | 0,27               |
| <b>SE</b>                      | -0,06      | -0,15                     | -0,29                     | -0,17              |
| <b>CRP</b>                     | -0,11      | 0,02                      | -0,13                     | 0,06               |
| <b>ITAS2010</b>                | 0,65       | 0,19                      | -0,09                     | 0,19               |
| <b>VDI</b>                     | 0,54**     | 0,38                      | 0,51*                     | 0,50*              |
| <b>TADS</b>                    | 0,59**     | 0,28                      | 0,53*                     | 0,47*              |
| <b>CARDS</b>                   | 0,79****   | 0,39                      | 0,69***                   | 0,66***            |
| <b>Broj zahvaćenih regiona</b> | 0,59**     | 0,58**                    | 0,55*                     | 0,58**             |

AS: aritmetička sredina; SD: standardna devijacija; M: medijana; Q1: kvartil 1; Q3: kvartil 3;

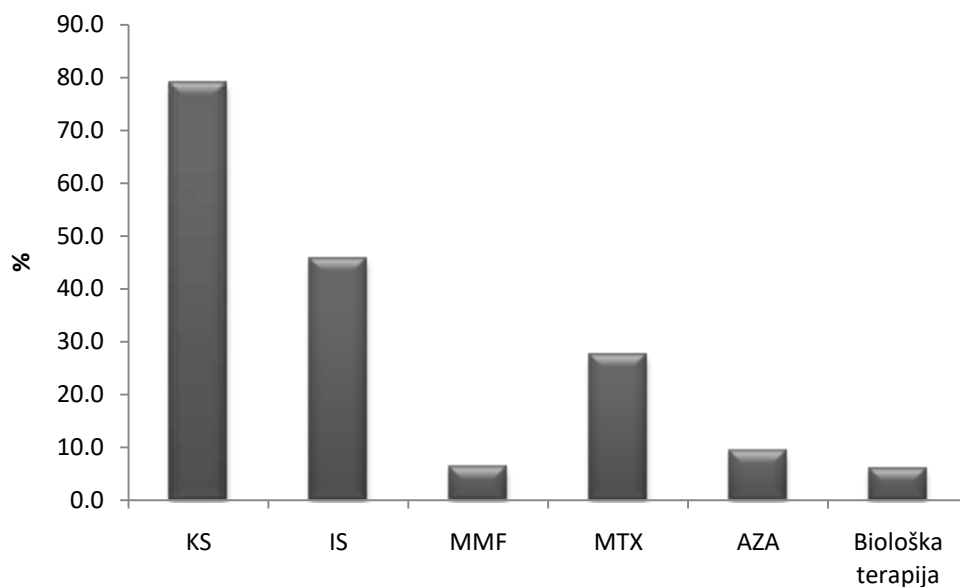
ELF: Enhanced Liver Fibrosis skor, TIMP-1: tkivni inhibitor matriks ,etaloproteinaze -1, PIIINP: aminoterminalni propeptid prokolagena tip III; HA: hijaluronska kiselina; SE: sedimentacija eritrocita; CRP: C-reaktivni protein ITAS2010: *Indian Takayasu Arteritis Activity* skor; VDI: engl. *Vasculitis Damage Index*; TADS: *Takayasu Arteritis Damage* skor; CARDS: *Combined Arteritis Damage* skor;

Nivo značajnosti: \* p < 0.05; \*\* p < 0.01; \*\*\* p < 0.001; \*\*\*\* p < 0.0001.

## 4.7 LEČENJE

Analizom aktuelnog terapijskog modaliteta svih ispitanika, utvrdili smo da je u momentu ispitivanja 26/33 (78,8%) lečeno KS terapijom. Od preostalih 7 pacijentkinja, 5/33 (15,2%) nikada nije dobijalo KS terapiju jer nije bilo znakova kliničke i laboratorijske aktivnosti bolesti. Kod dvoje pacijentata koji su inicijalno lečeni KS terapijom, po uslasku u dugotrajnu kliničko laboratorijsku remisiju bolesti terapija je postepeno obustavljena.

Među ispitanicima, evidentirano je 15/33 (45,0%) koji su dobijali dodatni IS lek. Dvoje pacijenata je lečeno biološkom terapijom: jedan TNF inhibitorom, a jedan antagonistom receptora za IL-6 (grafikon 10). U pogledu dužine lečenja, utvrđeno je da je medijana lečenja KS iznosila 32,75 meseci (0-240), MTX 7,58 meseci (0-120), AZA 9,38 meseci (0-125), MMF 5,5 meseci (0-96).



KS: kortikosteroidna terapija, IS: imunosupresivna terapija; MMF: mikofenolat mofetil; MTX: metotreksat, AZA: azatioprin

#### **Grafikon 10.** Prikaz primenjenih modaliteta lečenja

Pacijenti sa TA su uz osnovnu terapiju za lečenje TA (KS, IS) dobijali i drugu suportivnu terapiju. Antihipertenzivnom terapijom je lečeno 20/33 (60,6%), antilipemikom 22/33 (66,7%), acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 100mg je dobijalo 26/33 (78,9%), antidijabetesnu terapiju 5/33 (15,2%), dok je oralna antikoagulantna terapija primenjena kod 4/33 (12,1%).

Pored farmakoloških, primenjene su i nefarmakološke procedure lečenja, i to endovaskularne procedure kod 12/33 (36,4%), i hiruško lečenje kod jednog ispitanika. Endovaskularne procedure su bile višestruke kod 8/12 (66,6%) i to: u 2 navrata kod 3/33 (9,1%), u tri navrata kod 3/33 (9,1%), a kod 2/33 (6,1%) ispitanika endovaskularna intervencija je sprovedena u pet navrata.

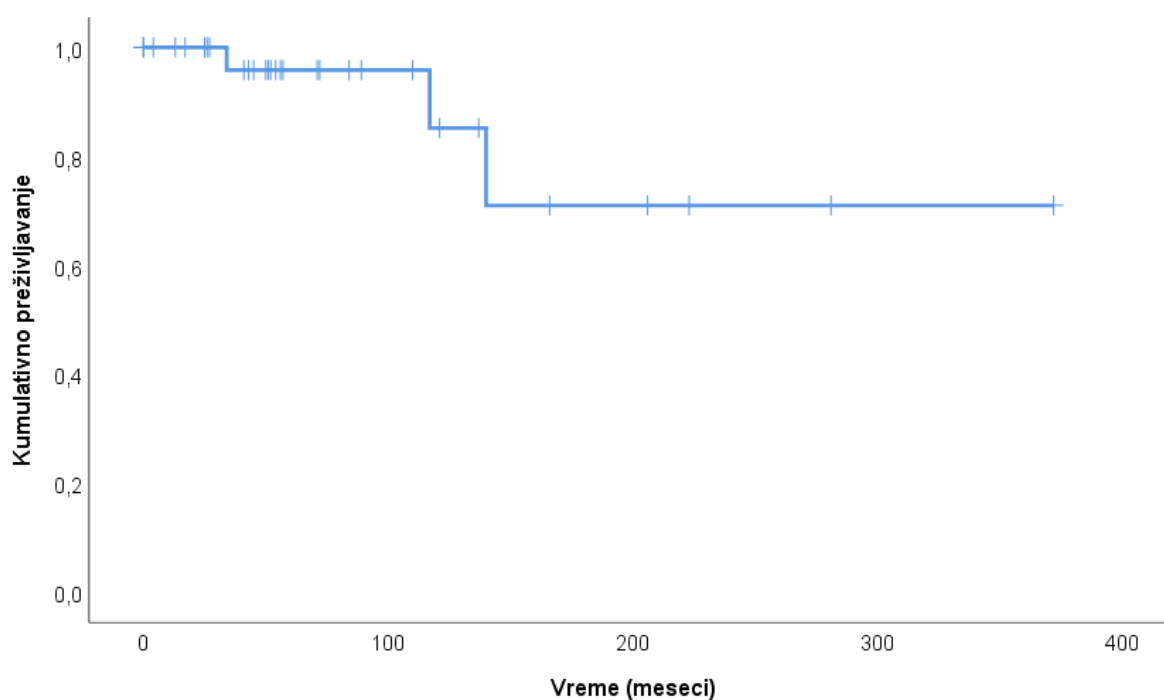
Analiza verovatnoće kumulativnog preživljavanja kod pacijenata sa TA prikazana je u Tabeli 23.

**Tabela 23.** Verovatnoća kumulativnog preživljavanja

|                                       | <b>AS (95% IP)</b>  |
|---------------------------------------|---------------------|
| <b>Ukupno preživljavanje (meseći)</b> | 297,8 (221,9-373,8) |
| <b>Ukupno preživljavanje (godine)</b> | n (%)               |
| <b>1</b>                              | 100,0               |
| <b>2</b>                              | 100,0               |
| <b>3</b>                              | 95,8                |
| <b>5</b>                              | 95,8                |
| <b>10</b>                             | 85,2                |

AS: aritmetička sredina; IP: interval poverenja; n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parameter

Grafikon 11 prikazuje kumulativno preživljavanje kod ispitanika sa TA.



**Grafikon 11.** Kaplan-Majerova kriva za ukupni mortalitet

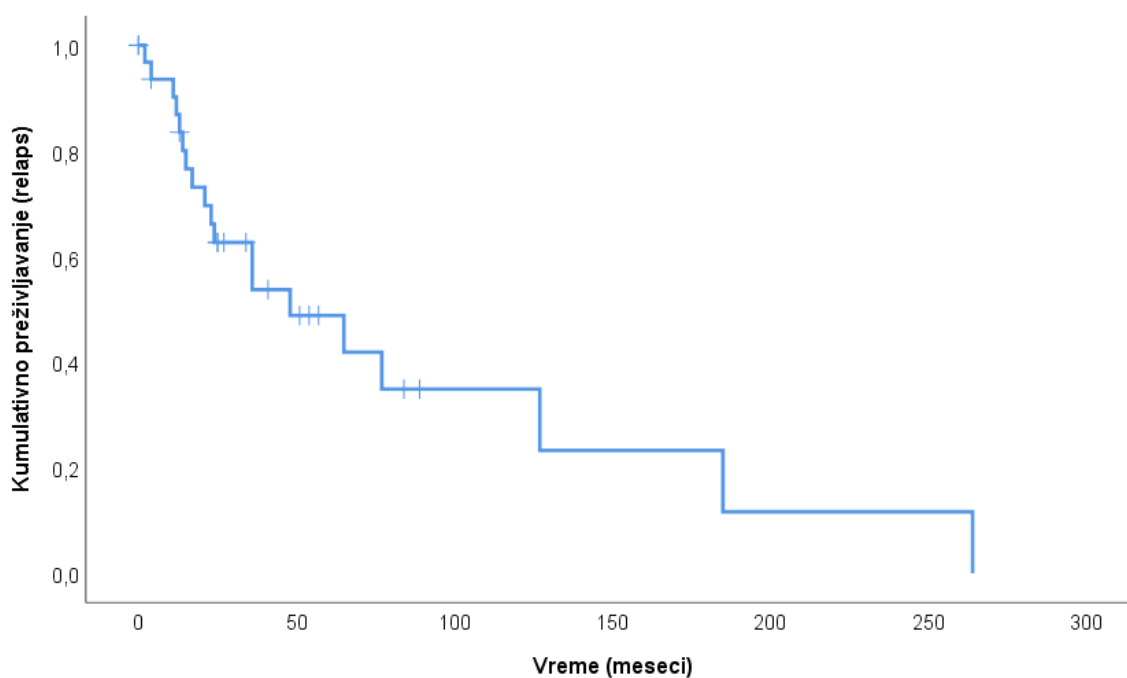
Analiza verovatnoće preživljavanja bez relapsa bolesti kod pacijenata sa TA prikazana je u Tabeli 24.

**Tabela 24.** Verovatnoća preživljavanja bez relapsa bolesti

|  | <b>M (95% IP)</b> |
|--|-------------------|
| <b>Preživljavanje bez relapsa (meseći)</b> | 48 (9,6-86,4)     |
| <b>Preživljavanje bez relapsa (godine)</b> | n (%)             |
| <b>1</b>                                   | 86,9              |
| <b>2</b>                                   | 62,6              |
| <b>3</b>                                   | 53,7              |
| <b>4</b>                                   | 48,8              |
| <b>5</b>                                   | 48,8              |
| <b>10</b>                                  | 34,9              |

M: medijana; IP: interval poverenja; n (%) je broj (proporcija) pacijenata kod kojih je evidentiran dati klinički parameter

Kumulativno preživljavanje bez relapsa bolesti prikazano je na Grafikonu 12.



**Grafikon 12.** Kaplan-Majerova kriva kumulativnog preživljavanja bez relapsa bolesti

## 5 DISKUSIJA

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 33 pacijenata sa dijagnozom TA. Analizirane su opšte i kliničke karakteristike pacijenata, različite dijagnostičke procedure, rutinski i specifični laboratorijski i imunološki, kao i genetički parametri koji bi mogli da budu dovedeni u vezu sa nastankom i različitom fenotipskom ekspresijom bolesti.

TA se odlikuje pre svega heterogenom inicijalnom prezentacijom i različitim kliničkim tokom. Najčešće obolevaju osobe ženskog pola i mlađe životne dobi (131). U pogledu odnosa polova među našim pacijentima sa TA, podaci pokazuju trend sličan publikovanim rezultatima iz drugih evropskih zemalja, s obzirom da u Italiji 87,5% (132), u Francuskoj 86,8 (50) i 88,0% obolelih od TA u Grčkoj čine osobe ženskog pola (28). Iako se veća zastupljenost osoba muškog pola retko opisuje, istraživanje koje je obuhvatilo 272 južnoafričkih pacijenata, međutim navodi da je među obolelima od TA, učešće muškog pola iznosilo 25,0% (49). Premda aritmetička sredina godina starosti pri postavljanju dijagnoze (43,9 godina) ne odstupa značajno od starosti definisane klasifikacionim kriterijumima, uočljivo je da značajan broj naših pacijenata biva dijagnostikovano u kasnijoj životnoj dobi, od čega 36,4% nakon 50. godine života, što je značajno više nego u italijanskoj kohorti gde taj procenat iznosi 10,7% (132). Ovakav trend može da ukaže na značajno kašnjenje u postavljanju dijagnoze o čemu svedoči i podatak da smo među našim ispitanicima zabeležili i slučaj postavljanja dijagnoze TA u 53. godini, odnosno 26 godina nakon inicijalne detekcije klinički signifikantne razlike u krvnim pritiscima u 27. godini starosti. Kako je detekcija bolesti u našoj kohorti kasnija u odnosu na prethodno objavljene rezultate, sličan je trend po pitanju zastupljenosti starosnog klasifikacionog kriterijuma (<40 godina) koji je prisutan kod 39,4% ispitanika. S obzirom da starost iznad 50 godina pri postavljanju dijagnoze TA može da predstavlja dijagnostičku dilemu u odnosu na arteritis džinovskih ćelija sa prevashodnom zahvaćenošću velikih krvnih sudova (*engl.* large vessel GCA, LV-GCA), ovi pacijenti su posebno evaluirani na prisustvo idikativnih tegoba i znakova: klaudikacija temporo-mandibularnog zgloba, bol ili palpabilna malformacija u predelu temporalnih arterija, glavobolja ili bol pogravnine, ispadi u delu vidnog polja, sa ciljem izbegavanja postavljanja neadekvetne dijagnoze.



Medijana kašnjenja u postavljanju dijagnoze TA (2 godine) odgovara prethodno opisanim podacima dobijenim u istraživanju *Karageorgaki* i saradnika, i nešto je duža u odnosu na rezultate istraživanja *Vanoli* i saradnika gde iznosi 15,5 meseci (28,132).

Prethodno je u literaturi opisan trend različitih morfoloških šablona bolesti koji je vezan za različita podneblja sveta. Kod naših ispitanika, najčešće prisutna forma bolesti prema *Numano* klasifikaciji je tip V (48,5%). Ova ekstenzivna forma bolesti koja obuhvata promene na krvnim sudovima „iznad i ispod dijafragme“ odnosno sve segmente aorte sa granama, prisutna je kod 43,4% japanskih (133) 49% francuskih (50), 50% turskih (134) i čak kod 70% grčkih ispitanika (28). Potpuno drugačiji šablon ispoljavanja bolesti je uočen u analizi *Mwipatayi* i saradnika gde blizu 60% ispitanika ima formu III, kod koje postoji prevashodno zahvaćenost grudne aorte (49). Očigledan divergitet u morfološkim šablonima ispoljavanja TA se u literaturi objašnjava uticajem genetičkih i faktora specifičnih za određenu etničku pripadnost.

Dominatno morfološke promene grudne aorte, bez zahvatanja grana luka aorte je morfološki tip bolesti koji smo mi evidentirali kod pacijenata kod kojih je dijagnoza postavljena u pedijatrijskom uzrastu ( $\leq 16$  godina). Slični podaci dobijeni su u kohorti pedijatrijskih pacijenata u SAD (135) i Turskoj, gde je dominantna prezentacija TA u dečijem uzrastu morfološki tip III i IV (134). TA dijagnostikovano u dečijem uzrastu uglavnom se karakterisao značajno povišenim markerima zapaljenja (SE, CRP), prisustvom konstitucionih tegoba i najčešće bez klinički detektabilne razlike u krvnim pritiscima i pulsu, što može predstavljati razlog neblagovremenog postavljanja dijagnoze. Prema preporukama EULAR/PRINTO/PRES za dijagnozu pedijatrijske forme TA je dovoljno da se kod pacijenta detektuju morfološke promene putem CT ili NMR angiografije (obligatorni kriterijum) uz prisustvo bar jednog dodatnog kriterijuma koji se evaluiraju u adultnoj populaciji prema ACR 1990 kriterijuma: klaudikacije ekstremiteta, promene u pulsu ili razlika u krvnim pritiscima, vaskularni šum. Međutim, kao kriterijumi za postavljanje dijagnoze u ovom uzrastu uvode se reaktanti akutne faze (SE, CRP) kao i hipertenzija (125).

Prisustvo najmanje jednog od konstitucionih simptoma u vezi sa sistemskom inflamacijom koja je jedan od najčešće prisutnih sindroma pri postavljanju dijagnoze TA i u našoj, ali i u drugim istraživanjima koja su se bavila ovakvom vrstom analize (132).

Različita klinička prezentacija u smislu zahvaćenosti različitih organskih sistema je bila prevashodno uslovljena lokalizacijom inflamacije u odgovarajućim anatomskim regijama.

Analizom učestalosti koronarnog sindroma, utvrdili smo da je 24,2% naših pacijenata kao inicijalnu prezentaciju TA imalo upravo AKS, što je daleko više u odnosu na nedavno objavljene podatke *Comarmonda* i saradnika, koji u svojoj analizi 318 pacijenata navode ishemiju miokarda kod svega 7 (2,0%) pacijenata (50). Ovakav podatak je zabrinjavajući i svakako nalaže obavezu dizajniranja novih istraživanja koja bi pružila detaljniju analizu i identifikaciju potencijalnih uzroka.

Analizom zahvaćenosti srčanih zalistaka, kod 90,0% naših ispitanika utvrđeno je postojanje bar jedne valvularne mane i slično prethodno publikovanim rezultatima, kod naših ispitanika najčešće je dijagnostikovana MR (70,0%) a zatim AR koja je bila zastupljena u oko 60,0% slučajeva. Prema analizi *Rena* i saradnika, koje je je obuhvatilo 103 pacijenta sa TA, ukupna zastupljenost srčanih valvularnih mana iznosila je 64,1%, unutar kog broja su multiple mane uočene kod 63,6%, insuficijencija mitralnog kod 60,6%, a aortnog zaliska kod 49,7% (136). Nasuprot navedenim rezultatima, *Zhang* i saradnici u retrospektivnoj analizi koja je obuhvatila 1069 kineskih pacijenata sa TA, navode sveukupno prisustvo valvularnih mana kod 34,9%, najčešću zahvaćenost jedne valvule (59,8%), od čega AR kod 69,7% a MR kod 39,1% (137). AR umereno teškog do teškog stepena je kod naših ispitanika, kao i u drugim istraživanjima, po pravilu bila udružena sa dilatacijom ushodne aorte (136,137).

Istraživanje učestalosti pojedinačnih HLA alela u pet genskih lokusa (HLA-A\*, HLA-B\*, HLA-C\*, HLA-DRB1\*, and HLA-DQB1\*) kod pacijenata sa TA prvo je takve vrste koje je sprovedeno u Srbiji. Analizirali smo prisustvo 58 alelskih grupa HLA klase I i 18 alelskih grupa HLA klase II, koje su prethodno opisane u već publikovanim podacima a odnose se na zdrave ispitanike iz Srbije (126). Odstupanje od H-W ravnoteže je detektovano kod HLA-A\* ( $p=2.2e-05$ ), HLA-B\* ( $p=5.7e-05$ ), HLA-DRB1\* ( $p=2.2e-16$ ) i HLA-DQB1\* ( $p=4e-06$ ) u grupi ispitanika sa TA dok su svi testirani lokusi u kontrolnoj grupi bili u stanju ekvilibrijuma (126). Pretpostavili smo da bi razlog navedenog odstupanja od H-W ravnoteže mogao da bude mala veličina uzorka i selekcija pacijenata uslovljena niskom incidencom bolesti.

HLA polimorfizam se u literaturi opisuje od kasnih 80-tih godina, kada su *Isohisa* i saradnici utvrdili prisustvo Bw52 kod 43,9%, a *Naito* i saradnici pronašli pozitivnost B5 alelske grupe kod 66% ispitanika sa TA u Japanu (138,139). Međutim, važno je istaći da zastupljenost najčešće detektovanog alela HLA-B\*52 kod TA, varira i unutar različitih etničkih grupa kada su u pitanju zdravi ispitanici. *Kimura* i saradnici opisuju zastupljenost HLA-B\*52 kod zdravih ispitanika: 24.0% Japanaca, 13.2% Indijaca, 7.2% Meksikanaca, 6.0% Amerikanaca, 5.3% Italijana i 4.2% Kineza (140). Nadalje, ovaj alel je opisan kod 3.5% zdravih ispitanika u Turskoj (141) i ređe među balkanskim stanovništvom: kod po 2.6% Makedonaca i Grka (142). U srpskoj populaciji, HLA-B\*52 je prisutan u oko 1.2% nesrodnih ispitanika (126). Navedeni podaci zapravo pružaju jasan odgovor na jedan širok spektar zastupljenosti HLA-B\*52 među TA pacijentima različitih rasa i etničkog porekla.

Prethodno opisana pozitivna povezanost između TA i HLA-B39.2 kod Japanaca (140), koja međutim, nije potvrđena kasnijim studijama, protumačena je različitom prevalencom B39 (HLA- B\*3901) u kontrolnoj grupi (22,143). Takođe, prisustvo HLA-B\*67 koji se dovodi u snažnu vezu sa pojavom TA u Japanu, nije utvrđeno ni u ispitivanoj a ni u kontrolnoj srpskoj populaciji (126), što zapravo vodi do zaključku da bi mogao predstavljati gensko-alelsku specifičnost azijskog podneblja.

Vrlo je malo objavljenih rezultata analize HLA kod pacijenata sa TA, a koji su uključivali stanovnike evropskih zemalja. *Karageorgaki* i saradnici su 2009. godine došli do podatka da je HLA-B\*52 alel prisutan kod 7/19 (38%) ispitanika sa dijagnozom TA što je predstavljalo značajno statistički više nego u kontrolnoj grupi (6/246, odnosno 2.6%)(28). Rezultati istog istraživanja identifikovali su inicijalno statistički značajno veću frekvencu određenih alela klase II (HLA-DRB1\*1502 i HLA-DQB1\*0601) u odnosu na kontrolnu grupu, međutim ta značajnost se izgubila nakon upotrebe korektivnih statističkih testova. Aleli HLA-DRB1\*1502 i HLA-DQB1\*0601 nisu identifikovani kao potencijalno povezani sa nastankom TA kod ispitanika u Srbiji.

Zanimljivo je da je u ispitivanoj populaciji pacijenata sa TA detektovano prisustvo haplotipa DRB1\*15-DQB1\*05, koji nije uobičajen, a pre svega imajući u vidu da postoji dobro poznati LD između HLA-DRB1\*15 i HLA-DQB1\*06. Poređenjem frekvencija haplotipa DRB1\*15-DQB1\*05 kod TA (6%) i zdravih kontrola (0.94%)

(126), inicijalno dobijena značajnost ( $p=0.039$ ) se ne održava statistički značajnom pri korekciji  $p$  vrednosti ( $p^{\text{adj}}=0.583$ ) (Tabela 4). Međutim, vrlo je interesantno da je DRB1\*15-DQB1\*05 detektovan isključivo kod pacijenata sa HLA B\*52, što može ukazivati da bi upravo B\*52-DRB1\*15-DQB1\*05 haplotip mogao imati značaja u patogenezi TA.

Istraživanja u vezi udruženosti određenih molekula I klase HLA i TA, sprovedena kod evropsko-američkih, ispitanika iz Turske i Japana, identifikovala su HLA-Cw\*12:02 kao mogući alel koji povećava sklonost ka obolevanju (29,143). Zaključak je da prisustvo ovog alela, zbog poznatog efekta LD sa HLA-B\*52, predstavlja zapravo isti genetički efekat (20). Premda opservirane učestalosti HLA-C\*12 i HLA-DRB1\*15 kod TA pacijenata nisu bile značajno veće u odnosu na očekivane u srpskoj populaciji (126), nosioci navedena dva alela su ujedno bili nosioci i HLA-B\*52, što navodi na zaključak o značaju upravo kombinacije sva tri alela, u patogenezi TA.

Suprotno od alela koji povećavaju sklonost ka TA, HLA-C\*03 je kod naših ispitanika identifikovan kao alel koji bi mogao imati protektivnu ulogu. Naime, svi izuzev jednog pacijenta koji su bili nosioci HLA-C\*03 su ispoljili lakšu kliničku sliku, lakše i brže je dostignuta dugoročna klinička remisija i njihovo lečenje, koja najčešće nije zahtevala primenu dodatnog imunosupresiva.

Trombozni događaji kod pacijenata sa TA dovode se u vezu sa hiperkoagulabilnošću usled značajno povišenih markera aktivnosti trombocita, izmenjenim prokoagulabilnim i fibrinolitičkim statusom i oštećenjem endotela (144). Prema prethodno publikovanim slučajevima, trombozni događaji u TA se opisuju na različitim lokalizacijama arterijskog sistema: aorta, potključne arterije, ilijačne arterije i druge (145–147). Međutim gotovi svi opisi slučajeva, trombozu arterijskog sistema tumače u kontekstu izmenjenog koagulacionog statusa i prisutnosti drugih faktora rizika za trombozu i komorbiditeta (hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus), bez podataka o statusu AF antitela. U rezultatima analize 47 TA pacijenata iz 2006. godine, *Park* i saradnici navode da je kod samo jednog ispitanika utvrđeno postojanje povišenog titra AclA u IgM i kod jednog pacijenta povišena koncentracija anti B<sub>2</sub>GPI u IgG klasi, bez detektovanih slučajeva LA (148). Treba istaći i da se u pomenutom istraživanju, detekciji AF antitela pristupilo samo u kontekstu analize njihove

povezanosti sa aktivnošću bolesti. Međutim, vrlo je značajna studija *Jordan* i saradnika, jedna od retkih analiza vaskularnih komplikacija posmatranih u kontekstu pozitivnosti AF antitela (60). Prema ovom istraživanju, perzistentno povišena AF antitela su bila prisutna kod 45% ispitanika, najčešće detektovano od svih AF antitela je LA; vaskularne komplikacije su se desile kod 70% TA seropozitivnih pacijenata (60). Naše istraživanje ukazuje na prisutnost AF antitela kod 57,1% TA pacijenata sa sličnom zastupljenošću LA (68,8%) u udelu seropozitivnih TA ispitanika. Trombozni događaji arterijskog ili venskog sistema, međutim, nisu bili signifikantno češće zastupljeni kod naših pacijenata što indirektno ukazuje na verovatnoću da patogenetički gledano, vaskularne komplikacije ne determinišu (isključivo) prisustvo AF antitela.

Drugi deo istraživanja u okviru značaja detekcije AF antitela kod TA pacijenata odnosio se na analizu gubitaka, ostvarenih i uspešno dovršenih trudnoća u seropozitivnih i seronegativnih pacijentkinja. Bazično gledano, statistička značajnost je ustanovljena poređenjem izgubljenih i ostvarenih trudnoća kod seropozitivnih i seronegativnih pacijentkinja. Paradoksalni nalaz većeg procenta uspešnih trudnoća kod AF pozitivnih pacijentkinja se ne može tumačiti samo u kontekstu prisutnosti protrombogenih antitela, već i drugim faktorima: inicijalnom starošću pacijentkinja pri dijagnozi (jedan broj je već ostvario trudnoću, a drugi deo je bio još uvek u mlađoj životnoj dobi), svesnim izbegavanjem trudnoća iz straha od komplikacija u sklopu osnovne bolesti i uzimanjem IS terapije koja bi mogla biti teratogena. Jedina uspešna trudnoća nakon postavljanja dijagnoze TA ostvarena je uz intenzivan monitoring upravo kod pacijentkinje sa trostruko pozitivnim AF antitelima, prethodnom plućnom tromboembolijom, klinički dobro kontrolisanom Kronovom bolešću i na dugoročnom tretmanu TNF inhibitorom (infliksimab). S obzirom na izuzetno retke prikaze uspešnih, prirodno nastalih trudnoća kod trostruko pozitivnih pacijentkinja sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom, u konkretnom slučaju, jedno od obrazloženja jeste i mogući povoljan terapijski aspekt primenjenog blokatora TNF imajući u vidu njegov poznat efekat na poboljšanje endotelne disfunkcije u animalnom modelu AFS (149). Trudnoće kod pacijentkinja sa TA, anegdotalno smatrane visokorizičnim, pre svega u smislu rizika od razvoja hipertenzije majke, preeklampsije, preterminskog porođaja ili intrauterinog zastoja u razvoju ploda, ipak, izgleda ne ugrožavaju ni status majke a ni intrauterini razvoj ploda – ukoliko je osnovna bolest u stabilnoj kliničkoj remisiji (150).

Kada su u pitanju gubici trudnoća kod pacijentkinja sa i bez pozitivnih AF antitela, statistička značajnost nije ustanovljena, premda bi i sam dizajn studije onemogućavao preciznu vremensku definiciju uzročno-posledične povezanosti ovog kliničkog događaja u kontekstu okvira postavljene dijagnoze TA i datiranja seropozitivnosti.

Uzevši u obzir rezultate našeg istraživanja i ostale vrlo oskudne podatke o AF antitelima kod pacijenata sa TA, nesumnjiv je značaj njihove analize kako inicijalno, tako i tokom bolesti, naročito kod onih pacijenata kod kojih je ispoljen klinički događaj koji bi mogao ukazati na AFS. Detekcija povišenih koncentracija AF antitela kod TA pacijenata bi bila indikacija za planiranje primarne trombopofilakse, kao i adekvatnog lečenja u slučaju razvoja sekundarnog AFS i intenzivnog monitoringa trudnoće i porođaja (57).

Imunomodulacija TNF obuhvata, kako proinflamatorne efekte koje ostvaruje aktivacijom makrofaga, endotelnih ćelija, sinoviocita i drugih ćelija, i posredstvom stimulacije produkcije drugih proinflamatornih citokina (poput IL-1 i IL-6, hemokina), tako i antiinflamatorne efekte, inhibicijom prenosa signala u T-limfocitima, inhibicijom dendritskih ćelija i stimulacijom produkcije antiinflamatornih citokina (IL-10, TGF- $\beta$ , IL-6) (151). Koncentracije TNF u serumu obolelih od TA u poređenju sa zdravim kontrolama, kao i u zavisnosti od aktivnosti bolesti unutar kohorte obolelih od TA pokazuju značajnu varijabilnost (37,38,152). Periferne mononuklearne ćelije obolelih od TA konstitutivno pojačano eksprimiraju informacionu RNK za TNF (105). Uz sve navedeno, indirektan pokazatelj značaja TNF u patogenezi TA proističe iz efikasnosti TNF-inhibitora u lečenju ovih bolesnika iz čega su proistekle i zvanične EULAR i ACR preporuke za lečenje TA primenom bioloških DMARD (52,118,121).

Analizom polimorfizma u promotoru gena za TNF (rs1800629) i to učestalosti genotipova GG, GA i AA i alela G/A, nismo dobili statističku značajnost poređenjem sa zdravim kontrolama. Odsustvo značajne razlike u učestalosti ispitivanih parametara u istom genskom lokusu, u uzorku od 104 TA pacijenta i 330 zdravih kontrola navode Lv i saradnici (130). Takođe, rezultati studije *Sarkar* i saradnika ukazuju na pojačanu ekspresiju TNF -308A kod TA pacijenata, uz krajni rezultat koji, međutim, upućuje na odsustvo statističke značajnosti u poređenju sa kontrolnom grupom (43). Nije ustanovljena značajnost u učestalosti navedenih alela odnosno genotipova u istom genskom lokusu ni u indijskoj kohorti TA u poređenju sa zdravom grupom; međutim

kao jedan od značajnih zaključaka svog istraživanja *Sandhya* i saradnici ističu da je učestalost AA genotipa u ispitivanim grupama (TA, zdrave kontrole) daleko manja u odnosu na kontrolne grupe objavljene u istraživanjima zapadnoevropskih autora (44). Međutim, meta analiza *Chena* i saradnika, uzimajući u obzir tri do tada publikovane studije, pronalazi značajnu povezanost između polimorfizma TNF -308A i sklonosti obolevanju od TA na nivou poređenja frekvencija alela (A/G) i dominantnog genetskog modela koji podrazumeva poređenje zbira genotipa AA+GA *versus* GG (153). Analiza genotipova po ovom modelu (AA+GA *versus* GG) u slučaju naših ispitanika nije ukazala na postojanje značajnosti u poređenju sa kontrolama. Dodatno, interesantan zaključak navedene meta anlike je da alel A zapravo predstavlja mutirani alel u slučaju pacijenata sa TA (153). Učestalost A alela u našem istraživanju nije bila sigifikantno veća u odnosu na njegovu učestalost u kontrolnom uzorku.

Dijagnoza TA je kod naših pacijenata postavljena primenom dijagnostičkog algoritma koji podrazumeva klinički pregled pacijenta, određivanje biohumoralnih parametara, primenu EHO pregleda na dostupnim krvnim sudovima sa merenjem protoka EHO Doppler metodom, CT angiografije i primenom <sup>18</sup>FDG PET CT-a (79,83,154). Uvidom u dokumentaciju, kod 75,7% naših ispitanika je učinjen <sup>18</sup>FDG PET CT kao inicijalna dijagnostička procedura ili tokom perioda praćenja, pod sumnjom na relaps bolesti. Podaci dobijeni u našem istraživanju ne ukazuju na postojanje statističke značajnosti između koncentracija CRP-a, analize učinjene u momentu dijagnostike, poredeći pacijente koji su imali aktivnu inflamaciju u odnosu na pacijente bez detektovane inflamacije putem <sup>18</sup>FDG PET CT-a. Navedeno je u korelaciji sa poznatom činjenicom da markeri sistemske inflamacije, pre svega CRP-a (koji je u direktnoj vezi sa IL-6/Th17/IL-17 citokinskom osovinom sistemske inflamacije), i ne moraju biti u strogo zavisnom odnosu sa progresijom bolesti uzrokovanom inflamacijom u samom zidu krvnog suda posredovanom IL-12/Th1/IFN $\gamma$  (72). U nedavno objavljenoj studiji *Olthola* i saradnika, kojom je obuhvaćeno 17 pacijenata sa VVKS, vizuelni i kvantitativni skor PET-CT-a pokazao je superiornost u smislu bolje korelacije sa vrednostima brzine SE i koncentracijom CRP-a, u odnosu na CTA. U navedenom istraživanju nije nađena korelacija između kvalitativno izraženih rezultata CT-a i PET CT-a (155).

Poređenjem rezultata EHO Dopplera i CTA sa rezultatom <sup>18</sup>FDG PET-CT-a, nađen je veliki stepen neslaganja u domenu negativnih rezultata primenjenih dijagnostičkih

procedura, dok je stepen slaganja za pozitivan rezultat iznosio 77,8-80,0% i ovaj nalaz se u našoj studiji, nadalje produbljavao do visoko statistički signifikantnog u funkciji dužine trajanja bolesti. Savršeno slaganje dijagnostičkih procedura <sup>18</sup>FDG PET-CT-a i CTA na nivou pacijenta, i vrlo dobro slaganje procedura na nivou vaskularnih segmenata, opisano je u studiji *Brauna* i saradnika, i to pri postavljanju dijagnoze GCA. Izvestan stepen neslaganja procedura je opisan u slučaju relapsa GCA, kada je CTA nalaz u oko 35% slučajeva bio negativan, te je zaključeno da je senzitivnost metoda slična, dok FDG PET-CT ima prednost u slučaju relapsirajućeg GCA (156). U studiji *De Boysonna* i saradnika, sprovedenoj na 28 pacijenata sa dijagnozom LV-GCA, PET CT je pokazao dijagnostičku superiornost u odnosu na CTA, naročito u domenu detekcije inflamacije na supraaortnim granama (157).

Rezultati naše studije su ukazali da je kod pacijenata kod kojih je putem <sup>18</sup>FDG PET CT-a detektovan arteritis, EHO Doppler bio pozitivan u 66,6% slučajeva, a CTA su evidentirane promene na krvnim sudovima u 76,1% slučajeva. Međutim, svi pacijenti sa negativnim <sup>18</sup>FDG PET-CT, zapravo su imali jasne morfološke promene na EHO Doppleru i CTA. Ovu grupu su činili pacijenti sa dijagnozom TA, sa dugotrajnom bolešću (1-30 godina) kod kojih je u najvećem broju slučajeva prethodno započeto lečenje KS sa ili bez dodatne IS terapije. Naime, značajno opadanje dijagnostičke tačnosti i smanjeno preuzimanje <sup>18</sup>FDG-a nakon 10 dana od uvođenja KS terapije uočeno je i studiji *Nielsena* i saradnika, sprovedenoj na 24 pacijenata sa LV-GCA. U navedenoj studiji, <sup>18</sup>FDG PET-CT je kod ispitanika učinjen pre otpočinjanja lečenja KS i zatim serijski nakon tri dana (u trenutku kada je detektovana dijagnostička tačnost metode 10/10) i nakon 10 dana, kada je dijagnostička tačnost bila drastično niža (pozitivan nalaz PET CT-a kod 5/14 pacijenata kod kojih su još uvek detektovani povišeni markeri inflamacije) (158).

Uočili smo u našem istraživanju da dužina trajanja bolesti u momentu učinjene bilo koje od dijagnostičkih procedura, međutim, nije uticala na ishod rezultata. Ovakav nalaz zapravo se može objasniti činjenicom da je vrsta, obim i distribucija morfoloških promena na krvnim sudovima kod naših pacijenata sa TA vrlo heterogena i inicijalno, ali i da ne mora nužno da progredira tokom bolesti i po otpočinjanju lečenja.

Imajući sve navedeno u vidu, može se zaključiti da primena jednog dijagnostičkog modaliteta najčešće nije dovoljna za postavljanje ili odbacivanje dijagnoze TA i adekvatan monitoring pacijenta, naročito ako je rezultat inicijalne dijagnostičke metode negativan. Takođe, <sup>18</sup>FDG PET-CT "neaktivni" pacijenti mogu imati



indolentni tok bolesti i evidentnu progresiju vaskularnih lezija koja je detektovana drugim dijagnostičkim metodama i progresijom kliničkog nalaza (159). Interesantan je i podatak da veća senzitivnost  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT-a kada se izrazi kvantitativno putem PETVAS skora uočena sa produženjem vremena akvizicije podataka na dva, umesto standardno primenjivanog jednog sata (160,161).

U našem istraživanju pored uobičajenog opisivanja nalaza merenjem SUVmax u zoni maksimalnog preuzimanja radiofarmaka, primenjena je i metoda relativnog merenja preuzimanja radiofarmaka – odnosno skorovanjem 7 lokacija u poređenju sa maksimalnim preuzimanjem FDG-a u jetri, koji u zbiru daju kvantitativni skor TVS (80). Izračunavanjem TVS u 7 vaskularnih zona od značaja u VVKS, ukupni dobijeni skor nije bio u korelaciji sa vrednostima markera sistemske inflamacije. Ovakav nalaz se može objasniti i koincidiranjem visokog preuzimanja radiofarmaka u jetri koji može biti uslovljen drugim kliničkim stanjima i individualnim faktorima (162). Stoga, TVS izražen kao kvantitativna vrednost nije bio informativniji u smislu predikcije kliničke aktivnosti bolesti. Ovde svakako treba istaći veliku varijabilnost u bazičnom preuzimanju radiofarmaka u jetri kod svakog pojedinačnog pacijenta i u tom smislu neophodne su dalje studije koje bi detaljnije definisale ekskluzivne kriterijume za pacijente sa visokom akumulacijom FDG-a u jetri.

Naizgled paradoksalan nalaz niskog preuzimanja radiofarmaka u zidu krvnih sudova kod TA pacijenata kod kojih je  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT učinjen pre uvođenja KS terapije, može da se tumači uticajem antiinflamatorne terapije na dijagnostičku tačnost ove metode (163). Taj nalaz se može objasniti činjenicom da pacijenti sa indolentnom formom bolesti mogu dugo ostati klinički neprepoznati, nedijagnostikovani i nelečeni, zbog čega terminalno (najčešće fibrozno) izmenjeni krvni sudovi sa manje zapaljenskog infiltrata, imaju i niži stepen preuzimanja radiofarmaka. U studiji *Soriana* i saradnika, klaster analizom vaskularnih distrikta, nađene su signifikantno više vrednosti SUVmax kod pacijenata sa LV-GCA u odnosu na TA pacijente i to na nivou svih segmenata osim u aksilarnim arterijama (86).

Aktivnost bolesti detektovana  $^{18}\text{F}$ FDG PET CT-om u nekim slučajevima može da predstavlja dijagnostičku zamku, imajući u vidu da pojedina predilekciona mesta (ushodna aorta, luk aorte) mogu pokazivati polja pojačanog nakupljanja radiofarmaka uzrokovano procesom ateroskleroze, naročito kod starijih osoba (164).

Do sada je u literaturi opisano više različitih metoda kvalitativne ili kvantitativne procene inflamacije u zidu krvnog suda primenom FDG PET CT-a (80,95). Pojedini autori navode bolju korelaciju imidžing metoda sa kliničkim tokom bolesti u odnosu na korelaciju sa kliničko – laboratorijskim skorovima aktivnosti, poput DEI.Tak, BVAS, ITAS2010 (90). Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali povezanost kliničkih skorova sa skorovima aktivnosti bolesti i ovaj nalaz može biti posledica niske senzitivnosti, npr BVAS kriterijuma za skorovanje aktivnosti bolesti u VVKS, shodno rezultatima studije *Mukhtyara* i saradnika (97). Niska senzitivnost određenih skorova (poput Dei.TAk-a) za aktivnost u VVKS i odsustvo korelacije sa kliničkim skorovima aktivnosti, prema studiji *Aydina* i saradnika može da proistekne iz činjenice da je ovaj skor lažno negativan u 1/3 pacijenata (101).

Međutim, visok stepen pozitivnog slaganja (83,3%) u rezultatima procene aktivnosti bolesti prikazane preko NIH kliničkog skora aktivnosti i kvalitativnog nalaza <sup>18</sup>FDG PET CT-a nađen u našem istraživanju, prethodno je istaknut i u studiji *Karapolata* i saradnika sprovedenoj na 22 pacijenta sa TA (159). Nasuprot navedenom, *Han* i saradnici ističu prednost i značaj sprovođenja <sup>18</sup>FDG PET-CT dijagnostike kod NIH neaktivnih pacijenata (165).

Značaj primene <sup>18</sup>FDG PET CT-a je nesumljiv s obzirom da se radi o neinvazivnoj metodi koja se može koristiti u monitoringu pacijenta. Interesantno je nedavno objavljeno istraživanje *Kwona* i saradnika koji su pronašli povezanost između relapsa bolesti kod NIH neaktivnih pacijenata i aktivnog nalaza <sup>18</sup>FDG PET CT-a, zaključivši da takav nalaz praktično može biti predikcija pogoršanja bolesti (166). Međutim, i dalje su potrebne prospektivne studije koje bi mogle da objasne kliničke situacije u kojima se kao uzgredan nalaz <sup>18</sup>FDG PET CT-om detektuje inflamacija zida krvnih sudova kod asimptomatskih pacijenata sa normalnim parametrima sistemske inflamacije (156). Prema rezultatima istraživanja *Ma* i saradnika, dijagnostičku superiornost u otkrivanju aktivnih slučajeva TA u odnosu na konvencijalno predstavljanje <sup>18</sup>FDG PET CT-a, pokazuje kombinovani skor koji uzima u obzir pored srednje vrednosti SUV, dodatno i SE i serumski receptor za IL-2 (167).

Identifikacija potencijalnih serumskih biomarkera oštećenja u TA, nesumnjivo je od ogromnog značaja, imajući u vidu da dosadašnja istraživanja nisu jasno ukazala na povezanost konkretnog serumskog parametra sa skorovima oštećenja. U tom smislu,

naše istraživanje predstavlja prvo takve vrste, koje ispituje vezu između biomarkera ekstracelularnog matriksa sa skorovima: VDI, TADS i CARDS. Premda ELF ranije nije ispitivan kod pacijenata sa TA, biomarkeri TIMP-1 i PIIINP su uglavnom evaluirani kao potencijalni markeri aktivnosti bolesti.

Zanimljivo je istraživanje sprovedeno 2015. Godine u kome su *Della-Tore* i saradnici utvrdili značajno više koncentracije HA, PIIINP i TIMP-1 odnosno veću vrednost ELF skora kod pacijenata sa drugom fibroinflamatornom multisistemskom bolešću - IgG4-posrednovana bolest (*engl.* IgG4 related disease, IgG4RD), u poređenju sa zdravim ispitanicima (168). Takođe, u multicentričnom istraživanju publikovanom 2019. godine, *Abignano* i saradnici su validirali ELF skor kao koristan biomarker kod pacijenata sa sistemskom sklerozom. Naime, ispitivanjem 457 pacijenata sa sistemskom sklerozom, utvrđeno je da vrednost ELF skora, TIMP-1 i PIIINP pozitivno korelišu sa određenim parametrima težine bolesti, a ELF skor predstavlja nezavisni faktor težine bolesti, zahvaćenosti kože i pluća (169).

Prema istraživanju koje su sproveli *Cui* i saradnici, TIMP-1 je identifikovan kao dijagnostički biomarker za TA. U skladu sa navedenim su rezultati našeg istraživanja kojim je kod svega 20.83% TA pacijenata izmerena koncentracija TIMP-1 viša od 221.86 $\mu$ g/L, predložene gornje vrednosti referentnog opsega (111). Poznato je da je TIMP-1 prirodni inhibitor MMPs, koji obavlja značajnu ulogu u regulaciji različitih procesa koji se odigravaju u ECM, utičući na taj način na proliferaciju, migraciju i apoptozu vaskularnih ćelija (170). Iako mehanizam fibroze zida krvnog suda kod pacijenata sa TA nije u potpunosti razjašnjen, pretpostavlja se da ključnu ulogu ima TGF- $\beta$  (171). Sa navedenim u vezi, oslobađanje i aktivacija TGF- $\beta$  unutar ECM, koju kontrolišu MMPs, ujedno može biti inhibirana posredstvom TIMP-1 (172). Više studija je utvrdilo značaj praćenja koncentracije TGF- $\beta$  u cilju procene aktivnosti TA (173–175). Diferencijacija fibroblasta u pravcu miofibroblasta, regulisana je molekulima ECM ali i TGF- $\beta$  koji stimuliše  $\alpha$ -SMA (*engl.*  $\alpha$ -smooth muscle actin) što vodi povećanoj produkciji kolagena unutar zida krvnog suda (176,177). Analizom zida arterije pacijenata obolelih od TA, detektuje se značajno veća ekspresija kolagena tip I, kolagena tip III, fibronektina,  $\alpha$ -SMA i TGF- $\beta$ , u poređenju sa tkivom normalnog krvnog suda (178). Sve navedeno može da sugeriše da niže koncentracije TIMP-1, izmerene kod naših ispitanika sa TA, zapravo predstavljaju posledicu disbalansa koncentracija

TIMPs/MMPs, što u daljem toku vodi ka povećanoj profibrotskoj aktivnosti TGF- $\beta$  i samim tim ka fibrozi odnosno terminalnom oštećenju zida krvnog suda. Prethodno je utvrđeno da deksametazon utiče na manju produkciju TIMP-1 u *in vitro* uslovima (179). Stoga, koncentracije TIMP-1 ispod prethodno pomenute referentne dijagnostičke vrednosti, dodatno možemo da objasnimo činjenicom da je 78,8% naših ispitanika sa TA na poslednjoj kontroli imalo u redovnoj terapiji kortikosteroidni lek.

U nedavno objavljenoj studiji *Rodriguez-Pla* i saradnika, TIMP-1 se navodi kao jedan od mogućih markera GCA. Koncentracija ovog biomarkera, međutim, nije se značajno razlikovala kod pacijenata sa drugim formama vaskulitisa: TA, PAN (*engl.* Polyarteritis nodosa), EGPA (*engl.* Eosinophylic granulomatosis), kao i u odnosu na aktivnost navedenih vaskulitisa (73). Međutim, kod pacijenata sa Kawasakijskom bolešću (*engl.* Kawasaki disease, KD) utvrđene su niže koncentracije MMP-9, TIMP, kao i odnos MMP-9:TIMP (180). Shodno navedenom, može se zaključiti kako divergent rezultati mogu biti uslovljeni etiopatogenetičkim razlikama, ali i varijabilnošću različitih formi vaskulitisa, uslovljenim samim fazama bolesti ili primenjenih modaliteta lečenja.

Za razliku od TIMP-1, koncentracija PIIINP je značajno korelisala sa VDI i TADS, dok je korelacija ovog biomarkera sa CARDS dostigla visoku statističku značajnost. Rezultati našeg istraživanja donekle se mogu uporediti sa rezultatima *Lin* i saradnika, u kojem je utvrđeno da se serumske koncentracije PIIINP održavaju povišenim kod pacijenata sa KD, naročito onih sa perzistirajućim lezijama koronarnih krvnih sudova. Dodatno, koncentracije PIIINP su jasno korelisale sa kvantitativno predstavljenom težinom promena na krvnim sudovima i/ili komplikacijama (stenoza, okluzija, tromboza krvnog suda) kod KD pacijenata sa perzistentnom lezijom koronarnih krvnih sudova (180). Nadalje, PIIINP, prema rezultatima ranije objavljenih istraživanja jasno koreliše sa parametrima ehokardiografskog nalaza kod pacijenata sa reumatskom bolešću srca, ali i sa pogoršanjem funkcije desne komore srca u sklopu fibroze miokarda (181,182). Pojedina stanja i bolesti, poput periferne arterijske bolesti koja zahvata velike krvne sudove, kao i prisustvo fibroznih promena u zidu aorte u sklopu dilatativne kardiomiopatije karakterišu se povišenim koncentracijama PIIINP i TGF-beta u serumu (183,184). Poređenjem sa rezultatima navedenih istraživanja, proizilazi zaključak da je PIIINP uključen u proces fibroze krvnog suda kod pacijenata sa TA i da upravo na taj način možemo da objasnimo najsnažniju korelaciju ovog biomarkera sa CARDS, u

poređenju sa korelacijom sa VDI i TADS. Ovakav nalaz sugeriše i mogućnost da je linearna korelacija između PIIINP uslovljena stepenom fibroze u zidu krvnog suda, slično uzajamnom odnosu ovog biomarkera i stepena težine lezija koronarnih krvnih sudova kod pacijenata sa KD (180).

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na značajnu povezanost između koncentracije HA sa svim skorovima koji procenjuju oštećenje u TA, međutim statistički najznačajniju sa CARDS. Poznato je da HA predstavlja esencijalnu komponentu ECM u gotovo svim tkivima, uključujući i vaskularni sistem (185). Povećano prisustvo HA uočava se u zidu krvnog suda u sklopu oštećenja ili zapaljenja uzrokovano prisustvom aterosklerozne degeneracije intime, ali i u sklopu razvoja fibroproliferativnih promena kod blonom – indukovane lezije karotidne arterije eksperimentalnog pacova (186,187). Značajna uloga HA u TGF-beta posredovanoj miofibroblastnoj aktivaciji je potvrđena u studiji *Webbera* i saradnika (188). Vrlo je interesantna uloga biomarkera LYVE-1 (*engl.* Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor 1) proteina odgovornog za vezivanje i odstranjivanje HA, za čiju se produkciju smatra da je uslovljena prisustvom proinflamatornih citokina, poput TNF (189,190). U nedavno objavljenoj studiji, *Cui* i saradnici su identifikovali LYVE-1 kao potencijalni marker aktivnosti TA (111). Iz svega navedenog, nameće se zaključak da bi oštećenje koje je praćeno remodelovanjem zida krvnog suda, moglo da utiče, kako na ekspresiju LYVE-1, tako i koncentraciju HA.

Rezultati našeg istraživanja po prvi put su ukazali na značaj određivanja PIIINP, HA i ELF skora u svrhu procene oštećenja kao i na mogućnost da se analizom ovih parametara napravi distinkcija u odnosu na aktivnost bolesti. Naime, ireverzibilno oštećenje u sklopu TA se odnosi na hronične promene čiji se oporavak ne očekuje u odnosu na eventualno intenziviranje imunosupresivne terapije, a sa druge strane značajno utiče na dugotrajnu prognozu i kvalitet života (191). Neretko će se desiti da u kliničkoj praksi prilikom dijagnostikovanja nove lezije na krvnom sudu – poput novootkrivene stenozе, lekar posegne za povećanjem ili zamenom imunosupresivnog leka, pre nego da odredi skorove koji kvantifikuju aktivnost odnosno oštećenje u sklopu TA (90). Skor oštećenja VDI je dizajniran tako da obuhvata sva oštećenja u sklopu bilo kog vaskulitisa, dok TADS predstavlja skor više prilagođen TA, pre svega na način da je posvećeno više pažnje karakterizaciji kardiovaskularnog oštećenja (102,103). Starija životna dob pri dijagnostikovanju TA i duže trajanje bolesti identifikovani su kao

prediktori TADS $\geq$ 8, dok su godine pri postavljanju dijagnoze i kumulativna doza kortikosteroida nezavisni faktori za vrednosti VDI $\geq$ 5 (115). Mnogi pacijenti će zapravo imati značajno oštećenje u sklopu TA već pri inicijalnoj dijagnostičkoj evaluaciji ili pri uključivanju u kliničku studiju, zbog čega se smatra vrlo korisnim određivanje inicijalnih parametara (191).

Suprotno prethodno navedenim, CARDS predstavlja numerički vaskularni skor, koji se bazira isključivo na rezultatima učinjenih *imidžing* procedura, koji ne pokazuje povezanost sa aktivnošću bolesti (104). Iz navedenog, zaključuje se da vrednost ELF skora zapravo najsnažnije koreliše sa CARDS indeksom, sugerišući na taj način više da prevashodno odgovara proceni proširenosti bolesti, nego što bi predstavljao skor sveukupnog oštećenja koje mere VDI i TADS. U tom smislu serološka kvantitativna evaluacija na samom početku i kasnije, tokom bolesti, može da bude od velikog značaja kako u praćenju i predikciji kliničkog ishoda, tako i u razvoju i evaluaciji učinka primenjenih antibiotskih lekova.

Prema rezultatima našeg istraživanja, 78,8% pacijenata je lečeno KS terapijom. Dodatni IS lek je dobijalo 45,0%. Ovakav pristup lečenju se delimično može pripisati starim preporukama za lečenje VVKS koje su prednost lečenju davale visokim dozama KS uz napomenu da je potrebno razmotriti eventualnu primenu IS (192). U praksi se dodatna IS terapija najčešće uvodila po nastupanju prvog relapsa bolesti, te kod pacijenata koji nisu ispoljili relaps ista nije ordinirana. Prema prethodno publikovanim rezultatima, značajan procenat pacijenata relapsira pri redukciji KS i/ili razvija neželjene efekte KS primenjenih u velikoj dozi i/ili zbog dugoročne primene, zbog čega, u cilju "uštede" doze KS, značajna proporcija pacijenata dobija dodatnu IS terapiju (133,193). Poslednje, EULAR (2018. godina) i ACR (2021. godina) preporuke za lečenje VVKS, međutim nalažu otpočinjanje lečenja nebiološkim DMARD-om uz visoku dozu KS inicijalno (52,121). S obzirom na to da su studije efikasnosti nebioloških DMARD lekova prevashodno zasnovane na malim opservacionim analizama i prikazima slučajeva, u kliničkoj praksi se najčešće uvodi odnosno bira određeni nekortikosteroidni lek u skladu sa prethodnim iskustvom lekara sa određenim lekom, preferencijama pacijenata, shodno uspehu/neuspehu lečenjem nekim konkretnim IS lekom (118). Procenat pacijenata na KS terapiji (78,8%), kumulativna doza KS na poslednjem kontrolnom pregledu ( $10\pm 6,58$ mg), procenat pacijenata koji nikada nisu dobijali KS (15,1%) u

našem istraživanju, odgovara prethodno publikovanim rezultatima drugih studija (118,132,134).

Sve je više studija koje analiziraju efikasnost i bezbednost primene bioloških DMARD lekova. Premda se, kada su u pitanju pacijenti sa TA – prednost daje antagonistima TNF-a (52,119,121), jedna od poslednjih opservacionih analiza *Alibaz-Oner* i saradnika, koja je uključila 111 pacijenata sa TA lečenih biološkom terapijom (TNF inhibitori, antagonisti IL-6, certolizumab, rituximab, ustekinumab, anakinra), ukazala je na podjednaku efikasnost i stope preživljavanja, kao i na povoljan bezbedonosni profil TNF inhibitora i tocilizumaba (194).

Zastupljenost primene ostale suportivne terapije (antihipertenzivi, antilipemici) kod naših ispitanika odgovara podacima publikovanim u drugim istraživanjima. Kako u svojoj analizi 104 pacijenta sa TA navode *Vanoli* i saradnici, oko 84,0% je uz osnovnu terapiju, tretirano i antitrombocitnim lekom, a antikoagulantom terapijom 16,0% (132). Trend rutinske primene antitrombocitne terapije se menjao i u skladu sa poslednjim EULAR preporukama za lečenje VVKS, zbog rizika od komplikacija, uvodi se pacijentu sa TA samo u slučaju postojanja drugih indikacija (KVS, cerebrovaskularna bolest) i u slučaju pojave vaskularnih incidenata (52). Međutim, u skladu sa rezultatima našeg istraživanja u pogledu seropozitivnosti za AF antitela, uloga blagovremeno uvedenog antitrombocitnog leka ima veliki značaj i u primarnoj, a ne samo sekundarnoj tromboprofilaksi (57).

Nefarmakološko lečenje (endovaskularne procedure) koje je sprovedeno kod nešto više od 1/3 naših pacijenata ( $\geq$  jedna procedura), manje je zastupljeno u odnosu na podatke koje iznose druge studije (49,132). Zbog postproceduralnih komplikacija, najpre u vidu ponovnih stenoza unutar stenta (*engl.* in-stent restenosis) je u konkretnom slučaju procedura morala da bude ponovljena. Multiple endovaskularne procedure su zabeležene kod 8/12 (66,6%) naših ispitanika.

Iako je klinički tok nepredvidiv, zahvaljujući boljem prepoznavanju TA i većem broju terapijskih opcija, dugoročno preživljavanje ovih pacijenata je značajno bolje (5-godišnje preživljavanje=95,8%; 10-godišnje preživljavanje=85,2%). Međutim, svega 34,9% obolelih neće ispoljiti relaps bolesti tokom 10-godišnjeg praćenja, što je lošiji rezultat u odnosu na rezultate nedavno publikovane studije *Comarmonda* i saradnika,

proistekle iz analize kohorte od 318 francuskih TA pacijenata (50). Ovakav rezultat bi se mogao objasniti nedostupnošću biološke terapije u našoj zemlji za konkretnu indikaciju, zbog čega je u slučaju relapsa našim pacijentima moguće ordinirati alternativne nebiološke DMARD opcije lečenja.

Značaj ovog istraživanja ogleda se u detaljnom sagledavanju pacijenata obolelih od TA u Srbiji. Ovom studijom obuhvaćena je analiza demografskih, epidemioloških i kliničkih podataka o pacijentima. Analizirane su različite dijagnostičke procedure (EHO Doppler, CTA, <sup>18</sup>FDG PET CT) u kontekstu različitih formi, različitih faza, različitog statusa aktivnosti TA. Takođe, po prvi put su sagledani određeni genetički aspekti (HLA, polimorfizam TNF) obolelih od TA u Srbiji. Našim istraživanjem po prvi put su identifikovani potencijalni serumski biomarkeri vaskularnog oštećenja.



## 6 ZAKLJUČCI

U skladu sa postavljenim ciljevima našeg istraživanja, izveli smo sledeće zaključke:

1. Od TA obolevaju uglavnom osobe ženskog pola, mlađeg i srednjeg životnog doba. Spektr kliničkih manifestacija je uslovljen anatomskom lokalizacijom inflamacijom zahvaćenih krvnih sudova. Najčešća klinička prezentacija obuhvata prisustvo konstitucionih tegoba i simptomatsku ishemiju organa i/ili ekstremiteta
2. Kod pacijenata sa TA se inicijalno uglavnom detektuju povišeni markeri sistemske inflamacije (sedimentacija eritrocita i C-reaktivni protein), međutim uredne vrednosti ovih parametara ne isključuju dijagnozu, kao ni relaps bolesti
3. Identifikaciju različitih morfoloških oblika progresivnog oštećenja krvnih sudova omogućava CTA, dok se Doppler EHO pregledom vizuelno dostupnih krvnih sudova dodatno identifikuju i promene u strukturi i debljini zida
4. U inicijalnoj inflamatornoj fazi bolesti, bez ubedljivih kliničkih pokazatelja bolesti, <sup>18</sup>FDG PET CT je senzitivnija metoda u odnosu na konvencijalnu dijagnostiku
5. Primenom <sup>18</sup>FDG PET-CT-a moguće je detektovati anatomsku distribuciju preuzimanja radiofarmaka. Aktivnost bolesti, predstavljena preko indeksa aktivnosti bolesti za TA (ITAS2010, BVAS) i kliničkog NIH skora nije u korelaciji sa ukupnim skorom vaaskulitisa (TVS), zbog čega je primena <sup>18</sup>FDG PET-CT-a pod sumnjom na relaps bolesti ograničenog značaja
6. Aleli HLA-B\*52, HLA-A\*32, HLA-B\*15, HLA-B\*57 i HLA-C\*03, i haplotip DRB1\*15:02-DQB1\*05 su češće prisutni kod pacijenata sa TA u odnosu na zdrave kontrole; veća učestalost HLA-B\*52 se održava značajnom i nakon statističke korekcije. Prisustvo ovog alela dovodi se u vezu sa ranijom pojavom i težom kliničkom prezentacijom bolesti. HLA-C\*03 može imati protektivni značaj

7. Nije utvrđena veća varijabilnost genotipova (GG, GA, AA) i alela (G/A) *TNF* gena (rs1800629) kod pacijenata sa TA u odnosu na zdrave kontrole
8. Najčešće detektovane komplikacije su vaskularni ishemijski i trombozni događaji. Sumnja na ovakvu vrstu komplikacije zahteva primenu neke od dostupnih angiografskih metoda i evaluaciju prisustva antifosfolipidnih antitela
9. Bar jedno antifosfolipidno antitelo detektovano je kod više od polovine naših ispitanika; ispitivanje prisustva antifosfolipidnih antitela ima klinčki značaj sa ciljem blagovremenog otpočinjanja primarne tromboprolifakse
10. Analiza biomarkera ekstracelularnog matriksa: ELF skor, TIMP-1, PIIINP, HA može imati značaj u kvantifikaciji vaskularnog oštećenja i da omogući distinkciju između novootkrivenih morfoloških promena na krvnom sudu usled aktivnosti bolesti i ireverzibilnog oštećenja uzrokovanog fibrozom
11. Osnovni terapijski pristup je bio primena kortikosteroidnih lekova, i uz ovu terapiju naši pacijenti su lečeni: metotreksatom, azatioprinom, mikofenolat mofetilom, infliksimabom i tocilizumabom. Prisustvo HLA-B\*52 alela povezano je sa lošijim odgovorom na primenjenu imunomodulatornu terapiju
12. Kod pacijenata sa TA 5-godišnje preživljavanje iznosilo je 95,8% a 10-godišnje preživljavanje 85,2%; samo 34,9% ispitanika nije ispoljilo relaps bolesti tokom 10-godišnjeg praćenja

## 7 LITERATURA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Mason JC. Takayasu arteritis-advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(7):406-15.
3. Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y. Takayasu's arteritis. *Lancet.* 2000;356(9234):1023-5.
4. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017;46(7-8 Pt 2):e197-e203.
5. Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels.* 1992;7(1 Suppl):48-54.
6. Dreyer L, Faurschou M, Baslund B. A population-based study of Takayasu's arteritis in eastern Denmark. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1 Supple 64):S40-2.
7. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum.* 2005;53(1):93-9.
8. Dadoniene J, Kirdaite G, Mackiewicz Z, Rimkevicius A, Haugeberg G. Incidence of primary systemic vasculitides in Vilnius: A university hospital population based study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):335-6.
9. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology.* 2009;48(8):1008-11.
10. Nasu T. Takayasu's truncoarteritis in Japan. A statistical observation of 76 autopsy cases. *Pathol Microbiol (Basel).* 1975;43(2-0):140-6
11. Cuffy MC, Silverio AM, Qin L, Wang Y, Eid R, Brandacher G, et al. Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase in vascular smooth muscle cells by Interferon-gamma contributes to medial immunoprivilege. *J Immunol.* 2007;179(8):5246-54.
12. Espinoza JL, Ai S, Matsumura I. New insights on the pathogenesis of Takayasu arteritis: Revisiting the Microbial Theory. *Pathogens.* 2018;7(3):73.
13. Arnaud L, Haroche J, Mathian A, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev.* 2011;11(1):61-7.

14. 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):68.
15. Terao C, Yoshifuji H, Matsumura T, Naruse TK, Ishii T, Nakaoka Y, et al. Genetic determinants and an epistasis of *LILRA3* and HLA-B\*52 in Takayasu arteritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(51):13045–50.
16. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium - and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 2003;349(2):160–9.
17. Chung JW, Kim HC, Choi YH, Kim SJ, Lee W, Park JH. Patterns of aortic involvement in Takayasu arteritis and its clinical implications: Evaluation with spiral computed tomography angiography. *J Vasc Surg.* 2007;45(5):906–14.
18. Tombetti E, Mason JC. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(2):206-19.
19. Ortiz-Fernández L, Saruhan-Direskeneli G, Alibaz-Oner F, Kaymaz-Tahra S, Coit P, Kong X, et al. Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large multi-ancestral genome-wide association study. *Am J Hum Genet.* 2021;108(1):84–99.
20. Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Med* 2017;46(7-8 Pt2):e179–87.
21. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007;48(1):11-23.
22. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, et al. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the *IL12B* and *HLA-B* regions in a Japanese population. *Am J Hum Genet.* 2013;93(2):289–97.
23. Chen S, Luan H, Li L, Zeng X, Wang T, Li Y, et al. Relationship of HLA-B\*51 and HLA-B\*52 alleles and TNF-308A/G polymorphism with susceptibility to Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):173–81.
24. Lee SW, Kwon OJ, Park MC, Oh HB, Park YB, Lee SK. HLA alleles in Korean patients with Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(1 Suppl 44):S18-22.
25. Charoenwongse P, Kangwanshiratada O, Boonnam R, Hoomsindhu U. The association between the HLA antigens and Takayasu's arteritis in Thai patients. *Int J Cardiol.* 1998;66 Suppl 1:S117-20.
26. Mehra NK, Jaini R, Balamurugan A, Kanga U, Prabhakaran D, Jain S, et al.

- Immunogenetic analysis of Takayasu arteritis in Indian patients. *Int J Cardiol.* 1998;66 Suppl 1:127–32.
27. Vargas-Alarcón G, Flores-Domínguez C, Hernández-Pacheco G, Zuñiga J, Gamboa R, Soto ME, et al. Immunogenetics and clinical aspects of Takayasu's arteritis patients in a Mexican Mestizo population. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(4):439–43.
  28. Karageorgaki ZT, Bertsiak GK, Mavragani CP, Kritikos HD, Spyropoulou-Vlachou M, Drosos AA, et al. Takayasu arteritis: Epidemiological, clinical, and immunogenetic features in Greece. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1 Suppl 52):S33–9
  29. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, Keser G, Coit P, Aydin SZ, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet.* 2013;93(2):298–305.
  30. Terao C, Yoshifuji H, Ohmura K, Murakami K, Kawabata D, Yurugi K, et al. Association of Takayasu arteritis with HLA-B\*67:01 and two amino acids in HLA-B protein. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(10):1769–74
  31. Lv N, Wang Z, Dang A, Zhu X, Liu Y, Zheng D, et al. HLA-DQA1, DQB1 and DRB1 alleles associated with Takayasu arteritis in the Chinese Han population. *Hum Immunol.* 2015;76(4):241–4.
  32. Kimura A, Kitamura H, Date Y, Numano F. Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S61–9.
  33. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Does microbiome contribute to HLA-B52-positive Takayasu arteritis? *Mod Rheumatol.* 2020;30(1):213–7.
  34. Knight JC. Functional implications of genetic variation in non-coding DNA for disease susceptibility and gene regulation. *Clin Sci (Lond)* 2003;104(5):493–501.
  35. Wang DG, Fan JB, Siao CJ, Berno A, Young P, Sapolsky R, et al. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science.* 1998;280(5366):1077–82.
  36. Idriss HT, Naismith JH. TNF and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech.* 2000;50(3):184–95.
  37. 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(5):545–8.

38. Arraes AED, de Souza AWS, Mariz HA, Silva NP, Torres ICG, Pinto PNV, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and serum cytokines and matrix metalloproteinases in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016;56(4):299–308.
39. Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, Smith D, Jarrett-Nedwin J, Pennica D, et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: Structure, homology and chromosomal localization. *Nucleic Acids Res.* 1985;13(17):6361–73.
40. Abraham LJ, Kroeger KM. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: Relevance to disease. *J Leukoc Biol.* 1999;66(4):562–6.
41. Braun N, Michel U, Ernst BP, Metzner R, Bitsch A, Weber F RP. Gene polymorphism at position -308 of the tumor-necrosis-factor-alpha (TNF-alpha) in multiple sclerosis and its influence on the regulation of TNF-alpha production. *Neurosci Lett.* 1996;215(2):75-8.
42. Wilson AG, Symons JA, Mcdowell TL, Mcdevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(7):3195–9.
43. Sarkar PG, Gupta MD, Girish MP, Bansal A, Kohli S, Saijpal R, et al. Tumor necrosis factor-alpha -308G/A gene polymorphism and novel biomarker profiles in patients with Takayasu arteritis. *Indian Heart J.* 2018;70(Suppl 3):S167–72.
44. Sandhya P, Danda S, Danda D, Lonarkar S, Luke SS, Sinha S, et al. Tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ -308 gene polymorphism in Indian patients with Takayasu's arteritis - A pilot study. *Indian J Med Res.* 2013;137(4):749–52.
45. Soto ME, Huesca-Gómez C, Torres-Paz Y, Fuentesvilla-Álvarez G, Gamboa R. Lack of association between cytokine genetic polymorphisms in Takayasu's arteritis in Mexican patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(23):4863.
46. Maffei S, Di Renzo, Bova G, Auteri A, Pasqui AL. Review article Takayasu's arteritis: a review of the literature. *Intern Emerg Med.* 2006;1(2)105–12.
47. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Espino Vela J. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J.* 1977;93(1):94–103.
48. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu Arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):919–29.

49. Mwiapatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, Matley PJ, Naidoo NG, Kalla AA, et al. Takayasu arteritis: Clinical features and management: Report of 272 cases. *ANZ J Surg.* 2005;75(3):110–7.
50. Comarmond C; Biard L; Lambert M; Mekinian A; Ferfar Y; Kahn YE; Benhamou Y; Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: a multicenter study of 318 patients. *Circulation.* 2017;136(12):1114–22.
51. Quinn KA, Gribbons KB, Carette S, Cuthbertson D, Khalidi NA, Koenig CL, et al. Patterns of clinical presentation in Takayasu’s arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):576–81.
52. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, De Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19–30.
53. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. *Heart.* 2018;104(7):558–65.
54. Tann OR, Tulloh RMR, Hamilton MCK. Takayasu’s disease: A review. *Cardiol Young.* 2008;18(3):250–9.
55. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306.
56. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Shoenfeld Y, De Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1011–8.
57. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–304.
58. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:715878.
59. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of

- aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev.* 2015;14(3):192–200.
60. Jordan NP, Bezanahary H, D’Cruz DP. Increased risk of vascular complications in Takayasu’s arteritis patients with positive lupus anticoagulant. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(3):211–4.
  61. Keser G. Diagnosis and differential diagnosis of large-vessel vasculitides. *Rheumatol Int.* 2018;39(2):169-85.
  62. Ishikawa K. Diagnostic Approach and Proposed Criteria for the Clinical Diagnosis of Takayasu’s Arteriopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1986;12(4):964–72.
  63. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S141-7.
  64. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1129-34.
  65. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S155–63.
  66. Miller DV, Maleszewski JJ. The pathology of large-vessel vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1 Suppl 64):S92-8.
  67. Stojanovic M, Raskovic S, Boricic-Kostic M, Bozic V, Vuckovic M, Peric-Popadic A, et al. Major Aortic Reconstruction with the Replacement of Supra-Aortic Branches: Successful Surgical Treatment of Takayasu Arteritis Initially Presented as Congestive Heart Failure. *Diagnostics.* 2021;11(2):216.
  68. 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.
  69. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Direskeneli H. Recent advances in Takayasu’s arteritis. *Eur J Rheumatol.* 2015;2(1):24–30.
  70. 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(2):477–83.
  71. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001;45(2):140–5.



72. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Review Discrepancies between vascular and systemic inflammation in large vessel vasculitis : an important problem revisited. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(5):784–90.
73. Rodriguez-Pla A, Warner RL, Cuthbertson D, Carette S, Khalidi NA, Koenig CL, et al. Evaluation of Potential Serum Biomarkers of Disease Activity in Diverse Forms of Vasculitis. *J Rheumatol.* 2020;47(7):1001–10.
74. Garcia-Martinez A, Hernandez-Rodriguez J, Espígol-Frigole G, Prieto-Ginzales S, G, Butjosa M, Segarra M, et al. Clinical Relevance of Persistently Elevated Circulating Cytokines (Tumor Necrosis Factor alpha and Interleukin-6 ) in the Long-Term Followup of Patients With Giant Cell Arteritis. *Arthritis Care Res* 2010;62(6):835–41.
75. Salvarani C, Muratore F, Schmidt WA. Imaging of vasculitis : State of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(4):688-706.
76. Schmidt WA. Role of ultrasound in the understanding and management of vasculitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(2):39-47.
77. Schmidt WA. Imaging in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(1):107–18.
78. Papa M, De Cobelli F, Baldissera E, Dagna L, Schiani E, Sabbadini M, et al. CTakayasu arteritis: contrast Medium for MR Angiography in the evaluation of disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(3):W279–84.
79. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon L, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: A systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open.* 2018;4(1):e000612.
80. Slart RHJA. Writing group; Reviewer group; et al. FDG-PET/CT (A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(7):1250–69.
81. Soto ME, Meléndez-Ramírez G, Kimura-Hayama E, Meave-Gonzalez A, Achenbach S, Herrera MC, et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(9):958–66.
82. Direskeneli H, Aydin SZ, Kermani TA, Matteson EL, Boers M, Herlyn K, et al. Developement of outcome measures for large-vessel vasculitis for use in clinical

- trials: opportunities, challenges, and research agenda. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1471-9.
83. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):636–43.
  84. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med.* 2013; 54(4):647-58.
  85. Miyagawa M, Yokoyama R, Nishiyama Y, Ogimoto A, Higaki J, Mochizuki T. Positron emission tomography-computed tomography for imaging of inflammatory cardiovascular diseases. *Circ J.* 2014;78(6):1302–10.
  86. Soriano A, Pazzola G, Boiardi L, Casali M, Muratore F, Pipitone N, et al. Distribution patterns of 18F-fluorodeoxyglucose in large vessels of Takayasu's and giant cell arteritis using positron emission tomography. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 111(2):99-106.
  87. Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, Hossain MS, Davies KA, Haskard DO, et al. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(8):995–1000.
  88. Sun Y, Huang Q, Jiang L. Radiology and biomarkers in assessing disease activity in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22 Suppl:53–9.
  89. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Konockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Giant Cell Arteritis: A Prospective Study of 35 Patients. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):131–7.
  90. 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.
  91. Barra L, Kanji T, Malette J, Pagnoux C. Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(2):175–87.
  92. Teja PS, Sundar PS, Rao MUM, Devi KI, Devi VM, Prasad GG. A rare case of Takayasu's arteritis presenting with stroke. *J Clin Sci Res.* 2017;6(1)42–45.
  93. Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, Wacker J, Schmidt D, Manger B, et al. The value

- of 18 F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):70–7.
94. Stahl A, Ott K, Schwaiger M, Weber WA. Comparison of different SUV-based methods for monitoring cytotoxic therapy with FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(11):1471-8.
  95. Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, Civelek AC, Cupps TR, Kaplan MJ, et al. <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography As an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients With Large Vessel Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(3):439–49.
  96. Lukmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87(11):671–8.
  97. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3 ). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-32.
  98. Henes JC, Müller M, Krieger J, Balletshofer B, Pfannenbergs AC, Kanz L, et al. [<sup>18</sup>F] 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.
  99. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatol (Oxford)*. 2013;52(10):1795–801.
  100. Aydin SZ, Yilmaz N, Akar S, Aksu K, Kamali S, Yucel E, et al. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1889–93.
  101. Aydin SZ, Direskeneli H, Merkel PA, International Delphi Exercise Assessment of Disease Activity in Large-vessel Vasculitis. Assessment of Disease Activity in Large-vessel Vasculitis of an International Delphi Exercise. *J Rheumatol*. 2017;44(12):1928-32.
  102. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitis GD, Gordon C, Savage CS, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):371–80.

103. Goel R, Kumar TS, Danda D, Joseph G, Jeyaseelan V, Surin AK, et al. Childhood-onset Takayasu arteritis - Experience from a tertiary care center in South India. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1183–9.
104. Nakagomi D, Cousins C, Sznajd J, Furuta S, Mohammad AJ, Luqmani R, et al. Development of a score for assessment of radiologic damage in large-vessel vasculitis (Combined Arteritis Damage Score, CARDS). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):139–45.
105. Savioli B, Abdulahad WH, Brouwer E, Kallenberg CGM, de Souza AWS. Are cytokines and chemokines suitable biomarkers for Takayasu arteritis? *Autoimmun Rev*. 2017;16(10):1071–8.
106. Mahajan N, Dhawan V, Mahmood S, Malik S, Jain S. Extracellular Matrix Remodeling in Takayasu’s Arteritis: Role of Matrix Metalloproteinases and Adventitial Inflammation. *Arch Med Res*. 2012;43(5):406–10.
107. Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):659–68.
108. Watanabe R, Maeda T, Zhang H, Berry GJ, Zeisbrich M, Brockett R, et al. Matrix Metalloprotease-9 (MMP-9)-Producing Monocytes Enable T Cells to Invade the Vessel Wall and Cause Vasculitis. *Circ Res*. 2018;123:700–15.
109. Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, Hiraoka H, Kashine S, Hirata A, et al. Matrix metalloproteinases as novel disease markers in Takayasu arteritis. *Circulation*. 2003;108(12):1469–73.
110. Mahajan N, Dhawan V, Malik S, Jain S. Implication of oxidative stress and its correlation with activity of matrix metalloproteinases in patients with Takayasu’s arteritis disease. *Int J Cardiol*. 2010;145(2):286–8.
111. Cui X, Qin F, Song L, Wang T, Geng B, Zhang W, al. Novel Biomarkers for the Precise Diagnosis and Activity Classification of Takayasu Arteritis. *Circ Genomic Precis Med*. 2019;12(1):e002080.
112. Rosenberg Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1704–13.
113. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of

- liver fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:103.
114. Hemmann S, Graf J, Roderfeld M, Roeb E. Expression of MMPs and TIMPs in liver fibrosis - a systematic review with special emphasis on anti-fibrotic strategies. *J Hepatol.* 2007;46(5):955–75.
  115. Kaymaz-Tahra S, Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Assessment of damage in Takayasu’s arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):586–91.
  116. Kötter I, Henes JC, Wagner AD, Loock J, Gross WL. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1 Suppl 70):S114-29.
  117. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):7–15.
  118. Barra L, Yang G, Pagnoux C. Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu’s arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(7):683–93.
  119. Samson M, Espígol-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;50:12–9.
  120. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis.* 2017;77(3):348-354.
  121. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1349–65.
  122. Perera AH, Mason JC, Wolfe JH. Takayasu arteritis: Criteria for surgical intervention should not be ignored. *Int J Vasc Med.* 2013;2013:618910.
  123. Mason JC. Surgical intervention and its role in Takayasu arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(1):112–24.
  124. Cheng X, Li Z, Dang A, Lv N, Chang Q, Song Y, et al. Different treatment options for

- Takayasu arteritis patients with moderate-to-severe aortic regurgitation: Long-term outcomes. *Rheumatol (Oxford)*. 2021;60(7):3134–43.
125. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):798–806.
  126. Andric Z, Popadic D, Jovanovic B, Jaglicic I, Bojic S, Simonovic R. HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 allele and haplotype frequencies in the Serbian population. *Hum Immunol*. 2014;75(3):218–26.
  127. Perovic D, Perovic V, Pravica V, Bonaci-Nikolic B, Mijanovic R, Bunjevacki V. Evaluation of cytokine genetic polymorphisms in adult patients with common variable immunodeficiency: A single-center study. *Immunol Lett*. 2016;176:97–104.
  128. Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: Normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol*. 2013;59(2):236–42.
  129. Gregory Warnes, with contributions from Gregor Gorjanc FL and MM. Population Genetics. R package version 1.3.8.1. <https://CRAN.R-project.org/package=genetics>.
  130. Lv N, Dang A, Zhu X, Liu Y, Liu Y, Zheng D, et al. The role of tumor necrosis factor- $\alpha$  promoter genetic variation in Takayasu arteritis susceptibility and medical treatment. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2602–7.
  131. Berti A, Dejaco C. Update on the epidemiology, risk factors, and outcomes of systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):271-294.
  132. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini MG, Rossi C, Bacchiani G, et al. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum*. 2005;53(1):100–7.
  133. Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, Ishihara T, et al. Improved Prognosis of Takayasu Arteritis Over the Past Decade. *Circ J*. 2012;76(4):1004–11.
  134. Karabacak M, Kaymaz-Tahra S, Şahin S, Yıldız M, Adroviç A, Barut K, et al. Childhood-onset versus adult-onset Takayasu arteritis: A study of 141 patients

- from Turkey. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):192–7.
135. Szugye HS, Zeft AS, Spalding SJ. Takayasu Arteritis in the pediatric population: A contemporary United States-Based Single Center Cohort. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:21.
  136. Ren Y, Du J, Guo X, Liu O, Liu W, Qi G, et al. Cardiac valvular involvement of Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(2):653–60.
  137. Zhang Y, Yang K, Tian T, Fan P, Zhang H, Wenjuan M, et al. Cardiac valve involvement in Takayasu arteritis is common: a retrospective study of 1069 patients over 25 years. *Am J Med Sci*. 2018;356(4):357–64.
  138. Isohisa I, Numano F, Maezawa H ST. HLA-Bw52 in Takayasu disease. *Tissue Antigens*. 1978;12(4):246–8.
  139. Naito S, Arakawa K, Saito S, Toyoda K TA. Takayasu's disease: association with HLA-B5. *Tissue Antigens*. 1978;12(2):143-5.
  140. Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A, Numano F. Association of clinical manifestation with HLA-B alleles in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1998;66 Suppl 1:S121-6.
  141. Uyar FA, Dorak MT, Saruhan-Direskeneli G. Human leukocyte antigen-A -B and -C alleles and human leukocyte antigen haplotypes in Turkey: Relationship to other populations. *Tissue Antigens*. 2004;64(2):180–7.
  142. Arnaiz-Villena A, Dimitroski K, Pacho A, Moscoso J, Gómez-Casado E, Silvera-Redondo C, et al. HLA genes in Macedonians and the sub-Saharan origin of the Greeks. *Tissue Antigens*. 2001;57(2):118–27.
  143. Takamura C, Ohhigashi H, Ebana Y, Isobe M. New Human Leukocyte Antigen Risk Allele in Japanese Patients With Takayasu Arteritis. *Circ J*. 2012;76(7):1697–702.
  144. Akazawa H, Ikeda U, Yamamoto K, Kuroda T, Shimada K. Hypercoagulable state in patients with Takayasu's arteritis. *Thromb Haemost*. 1996;75(5):712–6.
  145. Gornik LH; Creager MA; Aortitis. *Circulation*. 2008;117(23):3039–51.
  146. Purkayastha S, Jayadevan ER, Kapilamoorthy TR, Gupta AK. Suction thrombectomy of thrombotic occlusion of the subclavian artery in a case of Takayasu's arteritis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006;29(2):289–93.
  147. Ostertag-Hill CA, Abdo AK, Alexander JQ, Skeik N. Unique Case of Takayasu Arteritis with Severe Distal Aortic Stenosis and Iliac Thrombosis. *Ann Vasc Surg*. 2016;32:128.e7-13.

148. 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.
149. Benhamou Y, Miranda S, Armengol G, Harouki N, Drouot L, Zahr N, et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in a mouse model of antiphospholipid syndrome: Role of reduced oxidative stress. *Vascul Pharmacol.* 2015;71:93–101.
150. Padiyar S, Manikuppam P, Kabeerdoss J, Rathore S, Danda D. Update on pregnancy in Takayasu arteritis—A narrative review. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(6):758–65.
151. O'Shea JJ, Ma A, Lipsky P. Cytokines and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(1):37–45.
152. Pan L li, Du J, Gao N, liao H, wan J, Ci W ping, et al. IL-9-producing Th9 cells may participate in pathogenesis of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(12):3031–6.
153. Chen S, Luan H, Li L, Zeng X, Wang T, Li Y, et al. Relationship of HLA-B\*51 and HLA-B\*52 alleles and TNF-308A/G polymorphism with susceptibility to Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):173–81.
154. Seyahi E. Takayasu arteritis: An update. *Current Opinion in Rheumatol.* 2017;29(1):51-56.
155. Olthof SC, Krumm P, Henes J, Nikolaou K, la Fougere C, Pfannenbergen C, et al. Imaging giant cell arteritis and Aortitis in contrast enhanced 18F-FDG PET/CT: Which imaging score correlates best with laboratory inflammation markers? *Eur J Radiol.* 2018;99:94–102.
156. Braun J, Baraliakos X, Fruth M, Fruth M. The role of 18F-FDG positron emission tomography for the diagnosis of vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 114(5):108-114.
157. Boysson H De, Dumont A, Liozon E, Lambert M, Boutemy J, Maigné G, et al. Giant-cell arteritis: concordance study between aortic CT angiography and FDG-PET/CT in detection of large-vessel involvement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(13):2274-2279.
158. Nielsen BD, Gormsen LC, Hansen IT, Keller KK, Therkildsen P, Hauge E. Three



- days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(7):1119-28.
159. Karapolat I, Kalfa M, Keser G, Yalçın M, Inal V, Kumanlioğlu K, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT findings with current clinical disease status in patients with Takayasu ' s arteritis. *Clin Exp Rheumatol*.2013;31(1 Suppl 75):S15-21.
  160. Tahra SK, Özgüven S, Ünal AU, Öner FA, Öneş T. Assessment of Takayasu arteritis in routine practice with PETVAS, an 18F-FDG PET quantitative scoring tool. *Turkish J Med Sci*. 2021; doi: 10.3906/sag-2106-129. *Online ahead of print*
  161. de Souza Santos MP, Ramos CD, Paixão M, Pignatton Naseri E, Barros Bertolo M, Sachetto Z. 18F-FDG PET/CT in Late Acquisition Identifies Sites of Active Disease in Treated Takayasu Arteritis. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(1):14–20.
  162. Liu G, Hu Y, Zhao Y, Yu H, Hu P, Shi H. Variations of the liver standardized uptake value in relation to background blood metabolism. An 2-[18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography study in a large population from China. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(19):e0699.
  163. Sadurska E, Jawniak R, Majewski M, Czekajska-Chehab E. Takayasu arteritis as a cause of arterial hypertension. Case report and literature review. *Eur J Pediatr*. 2012;171(5):863–9.
  164. Moghbel M, Al-Zaghal A, Werner TJ, Constantinescu CM, Hoiland-Carlsen PF, Alavi A. The Role of PET in Evaluating Atherosclerosis : A Critical Review. *Semin Nucl Med*. 2018;48(6):488-497.
  165. Han Q, Liang Q, Kang F, Wang J, Wu Z, Zhu P, et al. An increased major vessel uptake by 18 F-FDG-PET / CT in NIH criteria inactive patients with Takayasu's arteritis. 2018;36 Suppl 111(2):88-92.
  166. Kwon OC, Jeon TJ, Park MC. Vascular uptake on18F-FDG PET/CT during the clinically inactive state of Takayasu arteritis is associated with a higher risk of relapse. *Yonsei Med J*. 2021;62(9):814–21.
  167. Ma LY, Wu B, Jin XJ, Sun Y, Kong XF, Ji ZF, et al. A novel model to assess disease activity in Takayasu arteritis based on 18F-FDG-PET/CT: a Chinese cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;keab487 *Online ahead of print*.
  168. Della-Torre E, Feeney E, Deshpande V, Mattoo H, Mahaja V, Kulikova M, Wallace Z, Carruthers M, Chung R, Pillai S SE. B-cell depletion attenuates serological

- biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2236–43.
169. Abignano G, Blagojevic J, Bissell LA, Dumitru RB, Eng S, Allanore Y, et al. European multicentre study validates enhanced liver fibrosis test as biomarker of fibrosis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):254–9.
  170. Wu G, Mahajan N, Dhawan V. Acknowledged Signatures of Matrix Metalloproteinases in Takayasu’s Arteritis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:827105.
  171. Ma L, Kong X, Cui X, Wu S, Wang Y, Dai X. CYR61 / TGF-  $\beta$  axis promotes adventitial fibrosis of Takayasu’s arteritis in the IL-17 mediated inflammatory microenvironment. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(6):1102-11.
  172. Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol*.2015;44–46:247–54.
  173. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGF $\beta$  in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*. 2006;24(2):179–89.
  174. Goel R, Kabeerdoss J, Ram B, Prakash JAJ, Babji S, Nair A, et al. Serum Cytokine Profile in Asian Indian Patients with Takayasu Arteritis and its Association with Disease Activity. *Open Rheumatol J*. 2017;11(1):23–9.
  175. Savioli B, Salu BR, de Brito M V, Oliva MLV, de Souza AWS. Lower serum levels of transforming growth factor- $\beta$ 1 and disease activity in Takayasu arteritis. *Scand J Rheumatol* 2020;49(2):161–2.
  176. An SJ, Liu P, Shao TM, Wang ZJ, Lu HG, Jiao Z, et al. Characterization and functions of vascular adventitial fibroblast subpopulations. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(3):1137–50.
  177. Gao PJ, Li Y, Sun AJ, Liu JJ, Ji KD, Zhang YZ, et al. Differentiation of vascular myofibroblasts induced by transforming growth factor- $\beta$ 1 requires the involvement of protein kinase  $\text{C}\alpha$ . *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(9):1105–12.
  178. Kong X, Ma L, Ji Z, Dong Z, Zhang Z, Hou J, et al. Pro-fibrotic effect of IL-6 via aortic adventitial fibroblasts indicates IL-6 as a treatment target in Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(1):62–72.
  179. Corbera-Bellalta M, García-Martínez A, Lozano E, Planas-Rigol E, Tavera-Bahillo I, Alba MA, et al. Changes in biomarkers after therapeutic intervention in temporal arteries cultured in Matrigel: A new model for preclinical studies in giant-cell

- arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):616–23.
180. Lin MT, Chen SJ, Ho YL, Huang KC, Chen CA, Chiu SN, et al. Abnormal matrix remodeling in adolescents and young adults with Kawasaki disease late after onset. *Clin Chem.* 2008;54(11):1815–22.
  181. Banerjee T, Mukherjee S, Ghosh S, Biswas M, Dutta S, Pattari S, et al. Clinical significance of markers of collagen metabolism in rheumatic mitral valve disease. *PLoS One.* 2014;9(3):e90527.
  182. Lipczyńska M, Szymański P, Kumor M, Klisiewicz A, Hoffman P. Collagen turnover biomarkers and systemic right ventricle remodeling in adults with previous atrial switch procedure for transposition of the great arteries. *PLoS One.* 2017;12(8):1–13.
  183. Agarwal I, Arnold A, Glazer NL, Barasch E, Djousse L, Fitzpatrick AL. Fibrosis-related biomarkers and large and small vessel disease: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):539–46.
  184. Bonapace S, Rossi A, Cicoira M, Golia G, Zanolla L, Franceschini L, et al. Aortic stiffness correlates with an increased extracellular matrix turnover in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2006;152(1):93.e1-6.
  185. Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG. Hyaluronan: Its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med.* 1997;242(1):27–33.
  186. Sadowitz B, Seymour K, Gahtan V, Kristopher MG. The role of hyaluronic acid in atherosclerosis and intimal hyperplasia. *J Surg Res.* 2012;173(2):e63–72.
  187. Riessen R, Wight TN, Pastore C, Henley C, Isner JM. Distribution of hyaluronan during extracellular matrix remodeling in human restenotic arteries and balloon-injured rat carotid arteries. *Circulation.* 1996;93(6):1141–7.
  188. Webber J, Meran S, Steadman R, Phillips A. Hyaluronan orchestrates transforming growth factor- $\beta$ 1-dependent maintenance of myofibroblast phenotype. *J Biol Chem.* 2009;284(14):9083–92.
  189. Banerji S, Ni J, Wang S, Clasper S, Su J, Tammi R, et al. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein. *J Cell Biol.* 1999;144(4):789–801.
  190. Johnson LA, Prevo R, Clasper S, Jackson DG. Inflammation-induced uptake and degradation of the lymphatic endothelial hyaluronan receptor LYVE-1. *J Biol Chem.* 2007;282(46):33671–80.

191. Seo P, Luqmani RA, Flossmann O, Hellmich B, Herlyn K, Hoffman GS, et al. The future of damage assessment in vasculitis. *J Rheumatol.* 2007;34(6):1357-71.
192. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):318-23.
193. Goel R, Danda D, Joseph G, Ravindran R, Kumar S, Jayaseelan V, et al. Long-term outcome of 251 patients with Takayasu arteritis on combination immunosuppressant therapy: Single centre experience from a large tertiary care teaching hospital in Southern India. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(5):718-26.
194. Alibaz-Oner F, Kaymaz-Tahra S, Bayındır Ö, Yazici A, Ince B, Kalkan K, et al. Biologic treatments in Takayasu's Arteritis: A comparative study of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(6):1224-9.

## **Lista skraćenica:**

**AFS** - antifosfolipidni sindrom

**Acla** - antikardiolipinska antitela

**ACR** - (*engl.* American College of Rheumatology)

**AZA** - azatioprin

**B<sub>2</sub> GPI** - beta 2 glikoprotein 1

**BVAS** - (*engl.* Birmingham Vasculitis Activity Score)

**CARDS** - (*engl.* Combined Arteritis Damage Score)

**CHCC 2012** - (*engl.* International Chapel Hill Consensus Conference) iz 2012. godine

**CRP** - C-reaktivni protein

**CT** - kompjuterizovana tomografija

**CYC** - ciklofosamid

**DEI.Tak** - (*engl.* Disease Extended Index)

**DMARD** – (Disease Modifying Anti-rheumatic Drug)

**ECM** - ekstracelularni matriks

**EHO Doppler** - ehosonografski pregled sa primenom Dopplera

**ELF** - (*engl.* Enhanced Liver Fibrosis Test)

**EULAR** - (*engl.* European League Against Rheumatism)

**FUO** - (*engl.* Fever of unknown origin)

**<sup>18</sup>FDG PET-CT** - Poziciona emisiona tomografija u kombinaciji sa niskorezolutivnom kompjuterizovanom tomografijom uz primenu radioobeleživača - fluorodeoksiglukoze

**GCA** - gigantocelularni arteritis

**GWA** - (*engl.* Genome-wide association)

**HA** – (*engl.* Hyaluronic acid), Hijaluronska kiselina

**HLA** - (*engl.* Human Leucocyte Antigens)

**HSP** - (*engl.* Heat Shock Protein)

**IFN $\gamma$**  - interferon-gama

**ITAS2010** - (*engl.* Indian Takayasu's Arteritis score)

**LA** - lupus antikoagulans

**LEF** - leflunomid

**LV-GCA** - (*engl.* Large vessel GCA), GCA sa afekcijom velikih krvnih sudova

**MMP**- matriks metaloproteinaza

**MICA** – (*engl.* Major histocompatibility Class I chain-related A)

**MTX** - metotreksat

**MMF** - mikofenolat mofetil

**NIH** - (*engl.* National Institute of Health)

**NMR** - nuklearna magnetna rezonanca

**NK ćelije** - (*engl.* Natural killer cells)

**OMERACT** - (*engl.* Outcome Measures in Rheumatology)

**PDGF** - (*engl.* Platelet Derived Growth Factor)

**PGA** - (*engl.* Physician Global Assessment Score)

**PTX-3** - pentreksin-3

**PIIINP**- (*engl.* Aminoterminal propeptide of procollagen type III)

**S-AA** - serumski amiloid A

**SE** – sedimentacija eritrocita

**SNP** – (*engl.* Single Nucleotide Polymorphism)

**SUV**- (*engl.* Standardized Uptake Value)

**TA** - Takayasu arteritis

**TADS** - (*eng.* Takayasu Arteritis Damage Score)

**TIMP-1** - (*engl.* Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1)

**TNF** - (*engl.* Tumor Necrosis Factor alpha)

**VEGF** - (*engl.* Vascular Endotelial Growth Factor)

**VDI** - (*engl.* Vasculitis Damage Index)

**VVKS** – Vaskulitis velikih krvnih sudova

## *Biografija*

*Dr Maja (Radoslav) Stojanović rođena je 30.05.1977. godine, a diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 29.04.2002. godine. Akademski specijalistički rad iz oblasti imunologije, pod nazivom "Autoimunost u primarnim imunodeficijencijama" odbranila je 29.01.2011. godine, mentor Prof. dr Srđan Pašić. Od maja 2012. godine zaposlena je na Klinici za alergologiju i imunologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Specijalistički ispit iz Interne medicine položila je sa odličnom ocenom 28.10.2016. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Izabrana za kliničkog asistenta na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta u Beogradu dana 28.02.2018. godine. Rad uže specijalizacije iz oblasti alergologije i kliničke imunologije pod nazivom "Značaj pozitronske emisije tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u otkrivanju i proceni distribucije i aktivnosti vaskulitisa velikih krvnih sudova", odbranila je 29.03.2019. godine na Medicinskom fakultetu u Univerziteta Beogradu, mentor Prof. dr Aleksandra Perić-Popadić.*

*Dana 18.10.2021. godine položila je ispit iz alergologije i kliničke imunologije, čime je stekla "Certificate of Excellence" Evropske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI - European Academy for Allergology and Clinical Immunology, Zurich, Switzerland). Dobitnik je velikog broja stipendija prestižnih internacionalnih udruženja (EAACI, WAO, EFIS, EULAR, AAF) za međunarodne sastanke i edukativne škole na kojima je uzela aktivno učešće:*

- EUVAS<sup>3rd</sup> Vasculitis training course, September 23-25, 2019, Downing College, Cambridge, UK*
- 19th Vasculitis and ANCA workshop, April 7-10, 2019, Philadelphia, PA, USA*
- EAACI Winter Immunology School, January 24-27, 2019, Trysil, Norway*
- 18th EULAR Postgraduate Course, 22-25 October 2017 Belgrade, Serbia*
- Seminar in Internal Medicine, February 2017, Salzburg, Austria*
- 9rd EFIS-EJI South East European Immunology School, September 8-11, 2017, Lviv, Ukraine*
- School of Translational Immunology, 19 - 21 September 2012, Begrade, Serbia*
- 3rd EFIS-EJI South East European Immunology School 1-4 October 2011, Aranđelovac, Serbia*

*Zajedno sa uvažanim Prof. dr Hanerom Direskenelijem (Marmara University, Istambul, Turkey), organizovala je međunarodni sastanak u okviru European Congress of Immunology (ECI2021), pod nazivom: Turkish-Serbian Rheumatology Day – un update in immune mechanism and novel therapeutic approaches in rheumatology, koji je održan 31.08.2021. godine.*

*Publikovala je 20 radova in extenso, a u 8 radova je prvi, odnosno korespondirajući autor. Autor je i koautor velikog broja stručnih radova koji su prezentovani na međunarodnim i skupovima od nacionalnog značaja.*

*Kao jedini predstavnik iz Srbije, od 2017. godine je član European Vasculitis Society (EUVAS) sa sedištem u Kembridžu, UK. Član je EAACI, AAI, ESID, WAO, UAKIS, Srpskog lekarskog društva, Udruženja reumatologa Srbije, Srpske grupe za imunodeficijencije.*

*Član je Etičkog odbora Srbije.*

# PRILOG 1

| ITAS2010 – Indian Takayasu's Arteritis Activity Score - TAKAYASU ART. SKOR       |           |        |
|--|-----------|--------|
| Štiklirati ukoliko je nalaz prisutan, nov ili pogoršan u prethodnih 3/12 meseci  | Ime:      | Datum: |
| Štiklirati ukoliko je nalaz isključivo u vezi sa trenutno aktivnim vaskulitisom. | Ustanova: | Lekar: |

|  | Prisutno              |   | PRISUTNO                            |
|--|-----------------------|---|-------------------------------------|
| <b>1. Opšte teg.</b>   |                       | <b>4. Bubrežne manifestacije</b>            |                                     |
| Ne <input type="checkbox"/>  |                       | Ne <input type="checkbox"/>                 |                                     |
| Malaksalost/gubitak težine >2kg  | <input type="radio"/> | Hipertenzija (Dijastolni >90)               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Mijalgija/artralgija/artritis.   | <input type="radio"/> | „“ Sistolni >140                            | <input type="radio"/>               |
| Glavobolja   | <input type="radio"/> |   |                                     |
| <b>2. ABDOMEN</b>  |                       | <b>5. Nervni sistem</b>                     |                                     |
| Ne <input type="checkbox"/>  |                       | Ne <input type="checkbox"/>                 |                                     |
| Abdominalni bol  | <input type="radio"/> | <b>CVI</b>                                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>3. Genitourinarni sistem</b>  |                       | Konvulzije (not hypertensive)               | <input type="radio"/>               |
| Ne <input type="checkbox"/>  |                       | Sinkope                                     | <input type="radio"/>               |
| Gubitak trudnoće   | <input type="radio"/> | Vrtoglavica/nestabilnost                    | <input type="radio"/>               |
| <b>6. KARDIOVASKULARNI SISTEM</b>                                      |                       |   |                                     |
| ne <input type="checkbox"/>  |                       | <b>6a. Šumovi</b>                           | <b>D</b> <b>L</b>                   |
| Šumovi (see 6a) <input checked="" type="checkbox"/>                    |                       | Karotide                                    | <input type="radio"/>               |
| Nejednaka TA obostrano (See 6 b) <input checked="" type="checkbox"/>   |                       | Potključne                                  | <input type="radio"/>               |
| Nepalpabilan puls de novo (See 6c) <input checked="" type="checkbox"/> |                       | Bubrežne                                    | <input type="radio"/>               |
| Klaudikacije (See 6d) <input checked="" type="checkbox"/>              |                       | <b>6b. Nejednakost TA i pulsa obostrano</b> |                                     |
| Karotidinija <input checked="" type="checkbox"/>                       |                       | Prisutno                                    | <input type="radio"/>               |
| Aortna insuficijencija <input type="radio"/>                           |                       | <b>6c. Odsustvo pulsa</b>                   |                                     |
| Infarkt miokarda/Angina <input type="radio"/>                          |                       | Karotide                                    | <input type="radio"/>               |
| Kardiomiopatija/srčana insuficijencija <input type="radio"/>           |                       | Potključne                                  | <input type="radio"/>               |
|  |                       | Brahijalne                                  | <input type="radio"/>               |
|  |                       | Radijalne                                   | <input type="radio"/>               |
|  |                       | Femoralne                                   | <input type="radio"/>               |
|  |                       | Poplitealne                                 | <input type="radio"/>               |
|  |                       | Zadnja tibijalna                            | <input type="radio"/>               |
|  |                       | Dorsalis pedis                              | <input type="radio"/>               |
|  |                       | <b>6d. Klaudikacije</b>                     |                                     |
|  |                       | Ruke  | <input type="radio"/>               |
|  |                       | Noge  | <input type="radio"/>               |

Ostalo /u vezi sa vaskulitisom/:

SE CRP  
 Skor  = 0  = 1  = 2

Scorovanje ITAS 2010: Sabrati sve. U KVS, ako su oba označena, skorovati oba

Scorovanje ITAS. Uključiti u skor SE I CRP

- Za SE, skor ITAS plus: 0 for <20; 1 for SE 21-39; 2 za SE 40- 59; i 3 za >60 mm SE /h

- za CRP skor ITAS plus: 0 za CRP <5; 1 za CRP 6-10; 2 za CRP 11-20; I 3 za >20 mg/dl

### Physician Global Assessment

Aktivan / Grumbling or persistent / Inaktivan

Novi imidžing DA / NE? Ako da - zašto \_\_\_\_\_



## PRILOG 2

### Izjava o autorstvu

Potpisana: **Maja Stojanović**

Broj upisa:

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom: **Značaj biomarkera i specifičnih dijagnostičkih procedura u ranom otkrivanju i različitoj fenotipskoj ekspresiji Takajaši arteritisa**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**



U Beogradu, 02.02.2022.

## PRILOG 3

### Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: **Maja Stojanović**

Broj upisa:

Studijski program: **Zapaljenje i autoimunost**

Naslov rada: **Značaj biomarkera i specifičnih dijagnostičkih procedura u ranom otkrivanju i različitoj fenotipskoj ekspresiji Takajaši arteritisa**

Mentor: **Prof dr Sanvila Rašković**

Potpisana: **Maja Stojanović**

- Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.
- Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.
- Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**



U Beogradu, 02.02.2022.

## PRILOG 4

### Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**„Značaj biomarkera i specifičnih dijagnostičkih procedura u ranom otkrivanju i različitoj fenotipskoj ekspresiji Takajaši arteritisa“** - koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila:

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade**
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

**Potpis doktoranda**



U Beogradu, 02.02.2022.