

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**İDİYOPATİK İNFLAMATUVAR MİYOPATİLİ**  
**HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE PROGNOZU**

**Dr. Gullu ALAKBAROVA**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**



**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**İDİYOPATİK İNFLAMATUVAR MİYOPATİLİ HASTALARIN**  
**KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE PROGNOZU**

**Dr. Gullu ALAKBAROVA**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof.Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU**

**ESKİŞEHİR**

**2020**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Gullu ALAKBAROVA'ya ait "İdiyopatik inflamatuvar miyopatili hastaların klinik özellikleri ve prognozu" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr.Döndü ÜSKÜDAR CANSU

İç Hastalıkları ABD/Romatoloji BD

Üye Prof.Dr.Cengiz KORKMAZ

İç Hastalıkları ABD/Romatoloji BD

Üye Doç. Dr.Fatma ALİBAZ ÖNER

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları ABD/Romatoloji BD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
...../...../.....Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında her türlü yardımı benden esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr.Döndü ÜSKÜDAR CANSU'ya, katkılarından dolayı Prof.Dr.Cengiz KORKMAZ'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Alakbarova, G. İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarının klinik özellikleri ve prognozu. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020.** İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler (İİM), immün aracılıklı kas hasarlanması ile giden, proksimal iskelet kaslarının inflamasyonuna bağlı bağ dokusu hastalığıdır. İİM'ler içinde polimiyozit (PM), dermatomiyozit (DM) en iyi bilinen ve en sık görülen tipleridir. İİM'ler kas tutulumu dışında cilt, eklem, akciğer, özefagus ve kalp gibi organları da etkileyebilen sistemik hastalıklardır. Bu hastalıkların en önemli ortak özelliklerinden biri de malignite ile ilişkileridir. Çalışmamızın amacı İİM tanısı ile izlenen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini, prognoz üzerine etkili faktörleri saptamak, sonuçlarımızı literatürdeki diğer verilerle karşılaştırmak ve hastalarımızdaki tedaviye yanıt oranlarını belirlemektir. Bu amaçla Romatoloji bölümünde 1975 Bohan-Peter tanı kriterlerine göre İİM tanısı konulup takip ve tedavisi yapılan 53 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın (32 kadın, 21 erkek) yaş ortalaması 55.24±16.12 yıl, miyopati tanı yaşı ortalaması 44.45±17.62 yıl idi. Miyozit alt gruplarının dağılımı incelendiğinde; 23 hasta (%43.4) PM, 27 hasta (%50.9) DM ve 3 hasta (%5.7) inklüzyon cisimcikli miyozit (İCM) şeklindeydi. En sık görülen klinik bulgu %77.2 ile halsizlik idi. Kreatin fosfokinaz (CK) düzeyi ortalaması tanı sırasında 2792.18 U/L, tedavinin 1. ayında 1400.86 U/L idi. Tanı sırasında kas gücü düzeyi hastaların %64.2'sinde 4/5 idi. Elektronöromiyografide (EMG) miyopati varlığı hastaların sadece %49.1'inde saptanmışken, kas biyopsisi yapılan hasta oranı %77.4 idi. Hastalarda steroid kullanımı %98.1, azatioprin %34 ve metotreksat kullanımı %32.1 oranında idi. Mortalite sıklığı %13 ve malignite sıklığı benzer şekilde %13 olarak saptandı. Malignite gelişen hastaların yaşı gelişmeyenlere göre daha yüksek ve yine miyozit tanı yaşı da daha yüksekti (sırasıyla p<0.03 ve p<0.02). En sık mortalite nedeni malignite idi. Bizim kohortumuzda 5 yıllık kümülatif sağkalım oranı % 80.75, 10 yıllık sağkalım oranı % 72.68 idi. Sonuç olarak kadın baskınlığı ve PM sıklığı, beklenen yaşam süresi ve mortalite üzerine en önemli faktörlerin ileri tanı yaşı ve kanser varlığı olması literatüre benzer iken klinik bulgular açısından farklılıklar saptadık. Bu farklılığın genetik faktörlerden ve hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** İdiyopatik inflamatuvar miyopati; Polimiyozit; Dermatomiyozit, Malignite; Mortalite

## ABSTRACT

**Alakbarova, G. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathy. Eskişehir Osmangazi University Medical School, Medical Specialty Thesis in Department of Internal Medicine, Eskişehir, 2020.**

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) is a connective tissue disease due to inflammation of the proximal skeletal muscles, leading to immune-mediated muscle injury. Among IIM's, polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are the best known and most common types. IIMs are systemic diseases that can affect organs such as skin, joints, lungs, esophagus, and heart, as well as muscle involvement. One of the most important common features of these diseases is their relationship with malignancy. The aims of our study were to determine the clinical and laboratory features of patients who were followed up with the diagnosis of IIM, to identify factors affecting prognosis, to compare our results with other data in the literature, and to determine the response rates of our patients to the treatment. For these purposes, 53 patients who were diagnosed with IIM according to the diagnosis criteria of Bohan-Peter in 1975 in the Department of Rheumatology, were followed up and treated retrospectively. The mean age of 53 patients (32 females, 21 males) included in the study was  $55.24 \pm 16.12$  years, and the mean age of myopathy diagnosis was  $44.45 \pm 17.62$  years. When the distribution of myositis subgroups is examined; 23 patients (43.4%) were PM, 27 patients (50.9%) were DM and 3 patients (5.7%) were inclusion body myopathy (IBM). The most common clinical finding was malaise with 77.2%. The mean creatine phosphokinase (CK) level was 2792.18 U/L at the time of diagnosis and 1400.86 U/L in the 1<sup>st</sup> month of treatment. At the time of diagnosis, muscle strength level was 4/5 in 64.2% of patients. While the presence of myopathy in electroneuromyography (EMG) was detected only in 49.1% of patient, the rate of patients undergoing muscle biopsy was 77.4%. Of patients, uses of steroid, azathioprine, and methotrexate were 98.1%, 34%, and 32.1%, respectively. The frequency of mortality was 13% and the frequency of malignancy was similarly 13%. Patients who developed malignancy were older than those who did not, and the age of myositis diagnosis was also higher ( $p < 0.03$  and  $p < 0.02$ , respectively). The most common cause of mortality was the malignancy. In our cohort, the cumulative 5-year survival rate was 80.75% while the 10-year survival rate was 72.68%. In conclusion, female dominance, frequency of PM, life expectancy, and the most important factors on mortality are advanced age of diagnosis and presence of cancer are similar to the literature, we found some differences in terms of some clinical findings. It was thought that these differences might have been due to genetic factors and a low number of patients.

**Key Words:** Idiopathic Inflammatory Myopathy; Polymyositis; Dermatomyositis, Malignancy; Mortality

**İÇİNDEKİLER**

|  | <b>Sayfa</b> |
|--|--------------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI                | iii          |
| TEŞEKKÜR                                 | iv           |
| ÖZET                                     | v            |
| ABSTRACT                                 | vi           |
| İÇİNDEKİLER                              | vii          |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ           | ix           |
| ŞEKİLLER DİZİNİ                          | x            |
| TABLolar DİZİNİ                          | xi           |
| <b>1- GİRİŞ</b>                          | <b>1</b>     |
| <b>2- GENEL BİLGİLER</b>                 | <b>3</b>     |
| 2.1. İdiyopatik İnflamatuvar Miyopatiler | 3            |
| 2.1.1. Tanım                             | 3            |
| 2.1.2. Miyozit alt grupları              | 3            |
| 2.1.3. Epidemiyoloji                     | 4            |
| 2.1.4. Etyoloji ve Patogenez             | 5            |
| 2.1.5. Klinik bulgular                   | 6            |
| 2.1.6. Tanı                              | 9            |
| 2.1.7. Tedavi                            | 16           |
| 2.1.8. Prognoz                           | 17           |



|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| <b>3- GEREÇ VE YÖNTEM</b>   | <b>19</b> |
| <b>4. BULGULAR</b>          | <b>21</b> |
| <b>5. TARTIŞMA</b>          | <b>33</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> | <b>41</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>            | <b>42</b> |

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

|            |                                  |
|------------|----------------------------------|
| <b>ALS</b> | Absolü lenfosit sayısı           |
| <b>ALT</b> | Alanin aminotransferaz           |
| <b>ANA</b> | Anti-nükleer antikor             |
| <b>ANS</b> | Absolü nötrofil sayısı           |
| <b>AST</b> | Aşpartat aminotransferaz         |
| <b>BK</b>  | Beyaz küre                       |
| <b>CK</b>  | Kreatin fosfokinaz               |
| <b>Cre</b> | Kreatinin                        |
| <b>CRP</b> | C-reaktif protein                |
| <b>DM</b>  | Dermatomyozit                    |
| <b>EMG</b> | Elektronöromiyografi             |
| <b>ESH</b> | Eritrosit sedimentasyon hızı     |
| <b>Hb</b>  | Hemoglobin                       |
| <b>İAH</b> | İnterstisyel akciğer hastalığı   |
| <b>İCM</b> | İnklüzyon cisimcikli miyozit     |
| <b>İİM</b> | İdiyopatik inflamatuvar miyopati |
| <b>K</b>   | Potasyum                         |
| <b>LDH</b> | Laktat dehidrogenaz              |
| <b>MSA</b> | Miyozit spesifik otoantikor      |
| <b>N</b>   | Sayı                             |
| <b>Na</b>  | Sodyum                           |
| <b>NOM</b> | Nekrotizan otoimmün miyopati     |
| <b>PLT</b> | Platelet                         |
| <b>PM</b>  | Polimiyozit                      |
| <b>SS</b>  | Standart sapma                   |

## ŞEKİLLER

|  |    |
|--|----|
| 4. 1. Çalışma grubunun cinsiyete göre dağılımı (%)                       | 22 |
| 4.2. Tanı esnasındaki kas gücü   | 26 |
| 4.3. İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarının kullandıkları ilaçlar | 27 |
| 4.4. Ortalama takip süresine göre sağkalım eğrisi                        | 31 |

**TABLÖLAR**

|   |    |
|---|----|
| 2.1. İdiyopatik inflamatuvar miyopatilerin sınıflandırması  | 4  |
| 2.2. Miyozit spesifik antikorlar ve klinik bulgularla ilişkisi  | 13 |
| 2.3. Dermatomyozit ve polimiyozit tanısı için Bohan ve Peter kriterleri   | 14 |
| 2.4. Erişkin ve juvenil İİM için 2017 Avrupa Romatizma Birliği ve Amerikan Romatoloji Derneği (European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology) sınıflandırma kriterlerinin bileşenleri | 15 |
| 4.1. İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarının demografik özellikleri   | 21 |
| 4.2. İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarının kümülatif klinik bulguları   | 23 |
| 4.3. İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarının miyozit tanısı sırasındaki laboratuvar sonuçları   | 24 |
| 4.4. İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarının kas tutulum özellikleri, kas biyopsisi ile ilgili bilgiler ve elektronöromiyografi sonuçları   | 25 |
| 4.5. İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarının kullandıkları ilaçlar  | 26 |
| 4.6. Malignite gelişen idiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarının özellikleri  | 28 |
| 4.7. Mortalite gelişen idiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarının özellikleri  | 29 |
| 4.8. İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarda mortalite üzerine etkili faktörler (univariate analiz)   | 30 |
| 4.9. İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarda mortalite üzerine etkili faktörler için cox regresyon analizi  | 31 |
| 4.10. İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarda mortalite için 5 ve 10 yıllık survival sonuçları  | 32 |

## 1. GİRİŞ

İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler (İİM) veya kısaca miyozitler, esas olarak proksimal iskelet kaslarını etkileyen, immün aracılı kas hasarlanması ile giden kronik ve otoimmün bir grup hastalıktır. En yaygın tipler polimiyozit (PM), dermatomiyozit (DM), nekrotizan otoimmün miyopati (NOM) ve sporadik inklüzyon cisimcikli miyozittir (İCM). Diğer bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili miyozitler de son grubu oluşturmaktadır (1). Özellikle çevresel uyaranların immünolojik etkinliğe ve doku hasarına yol açıp hastalığı ortaya çıkarması beklense de şimdiye kadar çevresel bir faktör ile İİM arasında kuvvetli bir ilişki tanımlanamamıştır. Nadir hastalıklardır (2). Tüm İİM'ler için insidans farklı populasyonlarda milyonda 2-10 arasında değişmektedir. İİM'lerde baskın klinik semptom kas güçsüzlüğüdür. Hastalar tipik olarak, bir sandalyeden kalkma, merdiven çıkma, cisimleri kaldırma ve saç tarama ile ilgili zorluk ile kendini gösteren subakut ile kronik proksimal zayıflık başlangıcı ile başvururlar. İİM'ler kas tutulumu dışında cilt, eklem, akciğer, özefagus ve kalp gibi organları da etkileyebilen sistemik hastalıklardır. Ayrıca malignite riski İİM'lerde artmıştır (2-4).

Tanı, klinik bulgular yanında kas enzimleri, akut faz yanıtı ve otoantikörleri içeren laboratuvar bulguları, elektronöromiyografi (EMG) ve kas biyopsi bulgularına dayanır. Artmış serum kreatin kinaz (CK) ve miyozite spesifik antikörler dahil olmak üzere laboratuvar araştırmaları, klinik fenotipin ayırt edilmesine ve tanının doğrulanmasına yardımcı olabilir. Bununla birlikte, kas biyopsisi tanı için altın standart olmaya devam etmektedir (4). Antinükleer antikörler (ANA) miyozitli hastaların çoğunda pozitif saptanır. Bunun dışında miyozit-spesifik ve miyozit-ilişkili antikörler vardır. Miyozit spesifik antikörlerin (MSA) tartışmalı bir patojenik rolü vardır. Zaman zaman klinik fenotipi tanımlayabilirler ve hastalık alt grubu için prognozu öngörebilirler, çoğu antikör kötü tedavi yanıtının belirleyicileridir. İlk İİM sınıflandırma kriterleri (tanı kriterleri) 1975 yılında Bohan ve Peter tarafından tanımlanmıştır. 2017'de Avrupa ve Amerika Romatoloji birlikleri/dernekleri tarafından İİM için yeni kriterler tanımlanmıştır. Yeni kriterlerin sensitivitesi (%93) ve spesifitesi (%88) daha yüksektir (5).

İİM'lerin tedavisi için klinisyenleri yönlendirebilecek birkaç prospektif, çift kör, plasebo kontrollü çalışma vardır. Tedavinin temel amacı inflamasyonu baskılamak, kas gücünü iyileştirmek ve diğer organ etkilenimlerini önlemek olmalıdır. Geleneksel tedaviler genellikle başka bir immunsupresif ajanla kombinasyon şeklinde kortikosteroidleri içerir, ancak immunopatojenik yolakları hedef alan biyolojik tedaviler giderek özellikle dirençli hastalarda daha fazla kullanılmaktadır (6).

Çalışmamızın amacı, İİM tanısı ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalında takip ve tedavileri yapılan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini, prognoz üzerine etkili faktörleri saptamak, sonuçlarımızı literatürdeki diğer verilerle karşılaştırmak ve hastalarımızdaki tedaviye yanıt oranlarını belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İdiyopatik İnflamatuvar Miyopatiler

#### 2.1.1. Tanım

İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler (İİM), otoimmün zemininde gelişen, proksimal iskelet kaslarının (çizgili kaslar) inflamasyonuna bağlı kas hasarlanması ile giden heterojen ve nadir görülen bir hastalık grubudur. Proksimal ve simetrik kas güçsüzlüğüne ek olarak deri bulguları, kas dışı bulgular ve antikör pozitifliği ile karakterize olup nedeni genellikle bilinmemektedir (2).

#### 2.1.2. Miyozit Alt Grupları

İİM'ler klinik/prognoz paternleri, başlangıç yaşı, immün histopatolojik özellikler ve tedaviye yanıt temelinde sınıflandırılır. İİM'lerin başlıca alt grupları; polimiyozit (PM), dermatomiyozit (DM), inklüzyon cisimcikli miyozit (İCM) ve nekrotizan otoimmün miyopati (NOM)'lerdir (1,7). İİM'ler potansiyel olarak tedavi edilebildiğinden, uygun tanı ve tedavinin erken başlatılması gereklidir. Tedavi ve hastalık konusunda uzmanlar arasında fikir birliği yoktur. DM, PM ve NOM'nin spesifik alt tiplerinde malignite riski artmaktadır. DM, PM ve NOM genellikle immünsüpresif tedaviye iyi yanıt verir. Buna karşılık İCM tipik olarak bu ajanlara karşı dirençlidir (4,8,9).

Ayrıca malignite ile ilişkili miyozit, juvenil dermatomiyozit, juvenil polimiyozit, bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili miyozit, kanserle ilişkili miyozit, klinik olarak amiyopatik DM, dermatitsiz DM, non-spesifik miyozit ve diğerleri (eozinofilik miyozit, granulatöz miyozit vb.) gibi hastalıklar da alt gruplar içindedir. PM ve DM en sık karşılaşılan formlardır. Daha az sıklıkla İCM, kanser ile ilişkili miyopatiler veya diğer bağ dokusu hastalıklarına bağlı miyopatiler görülmektedir (1). (Tablo 2.1)

**Tablo 2.1.** İdiyopatik inflamatuvar miyopatilerin sınıflandırması (1).

| <b>İdiyopatik inflamatuvar miyopatilerin sınıflandırması</b> |
|--|
| Dermatomiyozi  |
| Polimiyozi   |
| Juvenil dermatomiyozi  |
| Juvenil polimiyozi   |
| Kansere-ilişkili miyozi                                      |
| Örtüşme (overlap) sendromunda miyozi                         |
| İnklüzyon cisimcikli miyozi                                  |
| İmmün-aracılı nekrotizan miyopati                            |
| Anti-sentetaz sendromu                                       |
| Amiyopatik dermatomiyozi                                     |
| Dermatitsiz dermatomiyozi                                    |
| Non-spesifik miyozi  |

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

İİM'ler nadir görülen bir hastalık grubu olup, diğer bağ dokusu hastalıklarına göre daha seyrek gözlenir. Bu nedenle de az sayıda epidemiyolojik çalışma yayımlanmıştır. 1947 ve 1990'lar arasında, eski tanı ölçütlerini kullanan çalışmalardan elde edilen yıllık İİM insidansı milyonda 2-10 olgu arasında değişmektedir (10,11).

Genel olarak İİM insidansı değişik serilerde milyonda 2-10/yıl, prevalansı ise milyonda 50-90/yıl arasındadır (2). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalar, DM insidansının ve prevalansının bir milyon kişi başına sırasıyla 14 ve 58 olgu olduğunu göstermiştir. PM'nin yaş ve cinsiyete göre ayarlanan insidans ve prevalansı milyonda sırasıyla 38 ve 97 saptanmıştır (12). Yapılan retrospektif bir çalışmada İİM'lerin %19'unu NOM hastalarının oluşturduğu, DM ve non-spesifik miyozitin



sırasıyla %36 ve %39 olduğu gösterilmiştir (13). Mayo Klinik çalışması ise PM'nin en yaygın klinik fenotip olduğunu göstermiştir (14).

İİM'ler en sık 40-50 yaşları arasında görülmekle birlikte her yaşta görülebilir. DM ve PM insidansı ilerleyen yaşla birlikte artar ve 50-59 yaşlarında pik yapar (15). Genellikle PM 45, DM 40, juvenil miyozit 10, bağ dokusu hastalığı ilişkili miyozit 35, kanser ilişkili miyozit 60 yaşlarından sonra görülür. Bununla birlikte İCM, 50 yaşından sonra hala en sık edinsel-miyopati olarak kabul edilmektedir. Avustralya'da İCM prevalansı, genel nüfusta milyonda 9,3 kişi ve 50 yaş üstü kişilerde milyonda 51.3'tür ve erkek baskınlığı vardır (16). Kadın/erkek oranı yaklaşık 2:1'dir. Bununla birlikte kanser ilişkili miyozitte kadın erkek oranı eşit, İCM ise erkeklerde (2:1) daha siktir (2).

#### **2.1.4. Etyolojive Patogenez**

Özellikle çevresel uyaranların immünolojik etkinliğe ve doku hasarına yol açıp hastalığı ortaya çıkarması beklense de şimdiye kadar çevresel bir faktör ile İİM arasında kuvvetli bir ilişki tanımlanamamıştır. Uygun genetik zemini olan bireylerde enfeksiyonlar, bazı ilaçların tetiklemesiyle ortaya çıkabileceği bilinen, nedeni çok net olmayan hastalıklardır. Otoimmün mekanizmalarla kas fibrilleri yüzeyinde bulunan bir antijene spesifik sitotoksisite söz konusudur. DM'de humoral immünite baskın iken PM'de hücreli immünite sorumludur. DM'de, kas dokusunda yer alan küçük çaplı damarlarda humoral aracılı vaskülopati patogenezden sorumlu iken B hücreler, CD4+ T hücreler ve plazmasitoid dendritik hücreler de patogenezde yer alır. PM ise CD8+ T hücrelerinin baskın olduğu hücre aracılı sitotoksik immün yanıt sonucu ortaya çıkar. İCM'de de PM gibi sitotoksik CD8+ hücreler ve makrofajlar sorumlu iken ayrıca inflamasyon yanında dejeneratif bir sürecin de patogenezde yer aldığı veya bir sonuç olduğu vurgulanmaktadır. NOM'da ise ise makrofaj aracılı immün yanıt sonucu gelişir (2).

DM ve PM hastalarının %90'ında patogenezdeki rolleri çok net olmayan otoantikorlar saptanır. Anti-nükleer antikor (ANA), romatoid faktör, anti-U1RNP, anti-La, anti-Ro, anti-PM/Scl antikorları saptanabilir. Bu otoantikordardan hiçbirisi tanısal değildir ancak diğer inflamatuvar miyopatilerden ayırt etmede kullanışlıdır

(2,17). İİM hastalarında, şimdiye kadar en az 15 farklı otoantikor tanımlanmıştır ve her hastanın bu miyozit spesifik otoantikorlardan (MSA) sadece bir tanesine sahip olmaları dikkat çekici bir özelliktir. İİM'ler non-spesifiklerdir, diğer otoimmün hastalıkları olan olgularda nadiren bulunurlar ve farklı klinik fenotiplerle güçlü bir şekilde ilişkilidirler (1,18). Anti-Ro52, anti-Ro60, anti-PM/Scl, anti-Ku ve anti-U1RNP'nin örnek verilebileceği bu antikorlar İİM'ye özgü olmayıp, aynı zamanda diğer sistemik bağ dokusu hastalıklarında da bulunabilirler. Yukarıda belirtilen tüm antikorlar İİM'li hastaların %60-80'inde, MSA'lar ise %40-50'sinde bulunur (19).

Klinik fenotip ile MSA'lar, İİM'lerin yeni alt gruplarının belirlenmesine öncülük etmiştir. İİM, uzun yıllar süresince erişkin hastalarda DM, PM ve İCM ile çocuklarda juvenil DM olarak alt gruplara ayrılmıştır. 2017 yılında Avrupa Romatizma Birliği (European League Against Rheumatism) ve Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology) sınıflandırma kriterleri amiyopatik DM alt grup olarak tanımlamıştır (5). Önemli olarak, anti-Jo1'in de bulunduğu anti-sentetaz otoantikorları İİM'de en sık bulunan antikorlardır. Anti-MDA5 otoantikorları ise interstisyel akciğer hastalığı (İAH) varlığı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (1). PM/DM oluşumunu tetikleyen çevresel faktörler ile ilgili birçok yayın vardır. Viral, bakteriyel enfeksiyonlar, ilaçlar (penisilamin, zidovudin gibi), aşılar ve medikal implantlar suçlanmakta olan etiyolojik nedenlerdir (2).

### **2.1.5. Klinik Bulgular**

İİM'ler multisistem hastalıklardır. Kas tutulumu ana semptom olsa da kas dışı organ ve sistem tutulumları görülür. Konstitusyonel semptomlar ve Raynaud fenomeni görülebilir.

#### **Kas güçsüzlüğü**

Kas güçsüzlüğü en sık görülen tutulumdur ve hastalar daha çok halsizlik ve çabuk yorulma şikayeti ile başvururlar. Sinsi, ilerleyici, ağrısız, doktor tarafından ilk görülünceye kadar 3-6 ay süre geçen proksimal kas güçsüzlüğü hastaların yaklaşık yarısında saptanır. Bazı hastalarda akut başlangıç olabilir. PM ve DM'de proksimal-simetrik kas güçsüzlüğü görülür. Göz ve yüz kaslarının tutulumu beklenmez, varsa da diğer nedenler araştırılmalıdır. Kas atrofisi PM ve DM için geç dönemde beklenen bir

komplikasyondur. Diğer İİM'lerden farklı olarak İCM, simetrik veya asimetrik bir şekilde hem proksimal hem de distal kasları etkileyebilir. Hastaların üçte ikisinde fleksör önkol kaslarında, özellikle de fleksör digitorum profundus kasında zayıflık ve atrofi ile başlar. İCMde kas atrofisi erken dönemde görülebilir, ayrıca nöropati de eşlik edebilir. İİM'lerde farengeal kas tutulumu varlığında horlama, disfoni, disfaji, nazal regurjitasyon ve aspirasyon pnömonisi ortaya çıkabilir. Solunum kaslarının tutulumu sonucu dispne gelişebilir (2-4).

### **Cilt bulguları**

Kas bulgularına ek olarak, DM'li hastalarda tipik deri döküntüleri vardır. Bunlar: boyun, sırt ve omuzlarda eritematöz, ışığa duyarlı döküntüler (şal işareti); yanak ve yüz eritemi ile birlikte sıklıkla periorbital ödem ile ilişkili göz kapaklarının morumsu renk değişikliği (heliotrop raş-döküntü); eklemlerin üzerinde eritematöz likenoid papüler pullu döküntü (Gottron papülleri) şeklinde görülebilirler. Bunlar patognomonik bulgulardır. Daha az yaygın olarak, döküntü ön göğsü (V işareti) ve ellerin volar yönünü (ters Gottron papülleri) etkileyebilir. Diğer cilt belirtileri arasında periungual telanjiektaziler ile tırnak yataklarındaki genişlemiş kılcak halkalar ve ellerin dorsal ve ventral yüzeylerinde kalınlaşmış, çatlamış cilt (makinist/mekanikçi eller) ve kalsinozis kutis (yumuşak doku kalsifikasyonu) gözlenebilir. Sadece cilt bulguları ile seyreden ve DM'nin bir varyantı olan "amiyopatik/amiyozitik DM" hastaların yaklaşık %20'sini oluşturur. Bu hastalarda kas tutulumu ve kas enzim yüksekliği olmaksızın sadece DM'ye ait cilt bulguları vardır. Bunun dışında bir de "adermatopatik DM" varyantı vardır. Burada ise DM'ye ait cilt bulguları olmaksızın DM'ye ait patolojik kas biyopsi bulgularını içeren izole miyozit vardır. Bunun dışında diğer organ tutulumları da olabilir; eklem tutulumu, akciğerin parankim tutulumu, özefagus tutulumu, perikardit görülebilir. Hastalarda ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar görülebilir (3,4).

### **Akciğer tutulumu**

Hastalarda akciğer problemleri oldukça sıktır. Akciğer tutulumu miyozitlerin önemli bir komplikasyonudur. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) DM ve PM vakalarının en az % 10'unda ortaya çıkar. Hastalarda kuru öksürük ve dispne vardır. Bu durum morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Dispne; akciğer dışı problemlerden örneğin solunum kaslarını etkilenmesinden, kalp problemlerinden de kaynaklanabileceği gibi akciğer parankimini ilgilendiren sorunlara bağlı olarak da gelişebilir. Üst farinks kaslarının etkilenmesine bağlı yutma problemleri aspirasyon pnömonisine neden olabilir. Nadiren diffüz alveolar hemoraji ve pnömo-mediastinum görülebilir (3).

### **Kalp tutulumu**

PM/DM'de kalp sorunları da sık ancak asemptomatiktir. Sıklıkla iletim defektleri görülür. Miyokardit, perikardit ve kalp yetmezliği görülebilir. Nadiren miyokard infarktüsü de gelişebilir (3).

### **Malignite**

Malignite ile İİM'lerin yakından ilişkisi vardır. Farklı İİM'si olan hastalar arasında, DM'li hastaların malignite riskinin en yüksek olduğu gösterilmiştir. Aksine, PM veya İCM olan hastalarda kanser riski daha düşüktür. Serilerde değişmekle birlikte DM'li hastaların yaklaşık %25-30'unda, PM'li hastaların %10-15'inde tanı öncesi, sırasında veya sonrasında malignite saptanmaktadır. Çalışmaların çoğu, malignite riskinin tanıdan bir yıl önce ve tanıdan bir yıl sonrasında en yüksek olduğu konusunda hemfikirlerdir. İlk yıl bu risk 6 kat artmıştır. Her ne kadar DM ve malignite arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar açıklanmaya devam etse de, birkaç çalışma miyozit otoantijenlerin mutasyonunun ve / veya aşırı ekspresyonunun kaslara yeniden yönlendirilen bir anti tümör immün yanıtını tetikleyebileceğini ileri sürmektedir. 45 yaşından büyük hasta yaşı ve erkek cinsiyet, sigara, disfaji, nükleer protein transkripsiyon intermediar faktör 1  $\gamma$  (TIF-1 $\gamma$ ) antikor pozitifliği ve 140-kDa protein nükleer matriks protein-2 (NXP-2) antikor pozitifliği İİM hastalarında artmış malignite için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Hastalarda hemen hemen tüm maligniteler gelişebilir. En sık rastlanan maligniteler akciğer, meme, over, mide ve kolon tümörleridir. Birlikte İİM ve kanser olan hastaların sağkalımı, sadece İİM'li

hastalara göre azalır ve vakaların çoğunda mortalite malignitenin kendisiyle ilişkilidir (2,20).

### **Eklemler tutulumu**

Poliartrit veya poliartralji şeklinde hastalığın erken dönemlerinde, özellikle anti-sentetaz sendromu ve diğer bağ dokusu hastalıkları ile çakışma durumunda görülür (3).

### **Gastrointestinal sistem tutulumu**

En sık farinks ve özefagus etkilenir. Özefagusun 1/3 üst kısmı ve orofaringeal kasların zayıflığı disfoni, disfaji, nazal regurjitasyon ve sonunda aspirasyon pnömonisine neden olabilir. Özellikle İCM'de krikofarengal kas disfonksiyonu sık görülür. Gastrointestinal mukozal ülserasyon ve kanama nadir görülür (3).

### **Anti-sentetaz sendromu**

Akut hastalık başlangıcı, ateş, kilo kaybı, Raynaud fenomeni, makinist eli, artrit ve interstisyel akciğer hastalığını içeren bir sendromdur. Bu hastalarda aminoasit transferaz ribonükleik asit (t-RNA) sentetaz enzimlerine karşı antikolar olduğundan bu isim verilmiştir (21).

### **2.1.6. Tanı**

Tanı için en önemli araçlar öykü ve fizik muayeneyi içeren klinik bulgulardır. Biyokimyasal testler, otoantikolar, elektronöromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi ile kesin tanı konulur ve ayırıcı tanı yapılır.

### **Laboratuvar bulguları:**

Serum kreatin fosfokinaz (CK): Serum CK seviyesi en sık kullanılan ve en sensitif test olup hastalık aktivitesini ve alevlenmelerini ve hastalık kontrolünü iyi yansıtır. Bununla birlikte semptomların ciddiyeti ile korele değildir ve tedavi ile düzelebilir. DM'li hastaların %70-80'inde 50 kata kadar çıkabilir, ancak hastaların %20'si normal CK seviyelerine sahiptir. PM'de CK seviyesi normalin 5 - 50 kat üzerine çıkabilir. NOM'daki CK seviyeleri son derece yüksek olabilir ve 100 kata ulaşabilir. İCM'de ise CK seviyeleri normal olabilir veya sadece hafifçe yükselebilir (3,4).

Diğer kas enzimleri: Diğer kas enzimleri arasında laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve aldolaz seviyeleri bulunur. Daha az hassastırlar ve yükselmeyebilirler. Ancak CK normal iken bu enzimlerden bir veya birkaçının yüksek olması da hastalık aktivasyonunu göstermek için kullanılabilir. Aldolaz, perimisiyal patoloji ile miyozitte seçici olarak yüksek olabilir (3,22).

Eritrosit sedimentasyon hızı: Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) genellikle normal veya sadece hafifçe yükseldiği için güvenilir bir gösterge değildir. Aynıısı C reaktif protein (CRP) için de geçerlidir (2).

Otoantikolar: Antinükleer antikolar (ANA) DM'nin %24-60'ında, PM'nin %16-40'ında ve İCM'li hastaların% 20'sinde tespit edilir. Anti-Ro (SSA) ve Anti-La (SSB), anti-Smith, anti-RNP, anti-Scl70 ve anti-sentromer antikoları da kontrol edilmelidir. Bunun dışında miyozit-spesifik ve miyozit-ilişkili antikolar vardır (4).

Miyozite spesifik antikolar (MSA): İİM'lerin patolojisinde MSA'ların tartışmalı bir rolü vardır. Nadiren klinik fenotipi tanımlayabilir ve bir hasta alt grubu için prognoz sunabilirler. MSA'lar şunları içerir:

1) Mi-2 ve Mas antijenlerine karşı sitoplazmik antikolar.

2) tRNA sentetazları, anti-SRP, transkripsiyonel aracı faktör-1 gama (TIF-1; anti-155/140 Ab) ve melanom farklılaşması ile ilişkili gen-5 (MDA5; anti-CADM140 Ab) gibi translasyon proteinlerini hedefleyen antikolar.

Jo-1 oto-antikoru en yaygın t-RNA sentetaz antikorumdur (İİM'nin %20-25'ine kadar). Diğer anti-sentetazlar (PL-7, PL-12, EJ, KS, OJ, Ha ve Zo) İİM'in <%5'inde görülür. Hepsisi İAH, artrit, Raynaud fenomeni ve mekanik ellerle benzer bir fenotipe yol açar (23). Nükleer matris proteini NXP2 antikoru (MJ antikoru), juvenil DM'deki en yaygın MSA'lardan biridir (24). Anti-155/140 oto-antikoları TIF-1'i hedefler ve yetişkinlerde malignite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (% 89 spesifite) (25). Asyalılarda en çok açıklanan anti-MDA5 antikoları, amiyopatik DM ve agresif İAH ile ilişkilidir (26). 240 kDa'lık bir nükleer helikaz olan Mi-2 antikoları, DM hastalarının %15-30'unda bulunur ve uygun bir prognozla ve yetişkin DM'de çevresel tetikleyici önerilerle ilişkilidir (27). Anti-SRP antikoları NOM ile ilişkilidir veya belki non-spesifik olarak pozitif olabilir (28). Anti 3-hidroksi-3-metilglutaryil-koenzim A

redüktaz (HMG-CoAR) antikorları (200/100 otoantikorlar) NOM ve statin kullanımı olan hastalarda tanımlanmıştır (29). (Tablo 2.2)

**Manyetik rezonans görüntüleme (MRG):** İskelet kaslarının MRG'si kas inflamasyonunu, fibrozis ve kalsifikasyon ile ödem alanlarını tespit etmek için kullanılabilen non-invaziv, duyarlı, ancak non-spesifik bir yöntemdir. MRG özellikle biyopsi için yer belirlemek adına kullanılabilir. Rutin bir uygulama değildir (3).

**Elektronöromiyografi (EMG):** EMG'nin temel amacı nöropati veya miyopati ayrımını yapabilmektir. EMG vücudun bir tarafından yapılmalı, böylece kas biyopsisi kontralateral taraftan yapılabilir. EMG, İİM için hassas ancak özgün olmayan bir testtir. Miyopati varlığı (kısa süreli düşük amplitüdü polifazik potansiyeller, spontan aktivite ve fibrilasyon potansiyelleri) değerlidir. Aktif miyoziti olan hastaların %90'ında anormal EMG bulguları saptanabilir. EMG'nin normal olması yüksek olasılıkla aktif hastalığı ekarte ettirir (3,4).

**Kas biyopsisi:** Kas biyopsisi tanı için halen altın standarttır. Ayrıca inflamatuvar miyopatiyi klinik olarak taklit edebilen diğer miyopatilerden ayırt etmeye yardımcı olur. Tanı oranını en üst düzeye çıkarmak için biyopsi için orta derecede-güçsüz bir kas seçilmelidir. Ancak aktif hastaların bazılarında bile kas biyopsisi normal saptanabilir. MRG, etkilenen kasları tanımlamaya yardımcı olabilir. Deltoid ve quadriseps kasları biyopsi için en sık kullanılan kaslardır. Özellikle tam panel ışık ve elektron mikroskopisi ile değerlendirilen kas biyopsisi ile miyopati yapabilen diğer durumlardan ayırıcı tanı yapılabilir veya tanı konulabilir (3,4).

DM'nin patognomonik histolojik özelliği perivasiküler atrofidir; Bununla birlikte, bu, yetişkin vakaların sadece % 50'sinde görülme eğilimindedir. Makrofajlar, B hücreleri, CD4 + T hücreleri ve dendritik hücrelerden oluşan perivasiküler ve perimisyal inflamatuvar infiltrat görülür. CD4 + hücrelerinin çoğu, perivasiküler kas lifleri ve komşu kılcal damarlar için toksik olduğu düşünülen interferon-1'i aşırı eksprese eden plazmasitoid dendritik hücrelerdir. PM ve İCM'in aksine, DM'de tipik olarak nekrotik olmayan kas liflerinin istilası yoktur. PM, histolojik olarak lif boyutu ve şekli, nekrotik ve rejenere kas liflerinin karışık alanları ve esas olarak büyük MHC-1 eksprese eden ve bazen de nekrotik olmayan kas liflerini çevreleyen ve bazen infiltre eden nekrotik olmayan kas liflerinden oluşan endomisyal ve perivasiküler inflamasyon

ile histolojik olarak karakterize edilir. Histolojik olarak İCM, PM'de görülene benzer şekilde MHC-1 ekspresyon eden nekrotik olmayan kas liflerini infiltre eden CD8 + T hücreleri ve makrofajlardan oluşan endomisiyal inflamasyon ile karakterizedir. İCM'yi PM'den ayırmaya yardımcı olan, vakuollerin ve kas liflerinde sitoplazmik inklüzyonların varlığıdır; bununla birlikte, bunlar herhangi bir İCM kas biyopsisinin %20-30'unda gösterilememiştir (30).

### **Tanı kriterleri**

İlk İİM sınıflandırma kriterleri (tanı kriterleri) 1975 yılında Bohan ve Peter tarafından tanımlanmıştır (31,32). (**Tablo 2.3**) Duyarlılık ve spesifiteyi artırmak için ayrıntılı kas tutulumu özellikleri, otoantikor varlığı ve biyopsi bulgularını içeren yeni sınıflama kriteri 2017 yılında tanımlanmıştır. (**Tablo 2.4**) Bu yeni kriter seti diğerinden farklı olarak semptom başlama yaşı, kas güçsüzlüğünün yerleşim özelliklerini, disfaji veya özefageal dismotilite, anti-t-RNA sentetaz (anti-Jo1) antikoru ve ayrıntılı kas biyopsi özelliklerini içermektedir (5).

**Ayrırcı tanı:** Kas güçsüzlüğünün ayrırcı tanısında; ilaç ilişkili miyopatiler (statin, steroid, kolşisin, fibrat gibi), denervasyon bozuklukları, nöromusküler bileşke hastalıkları (müsküler distrofi ve myastenia gravis gibi), endokrin miyopatiler (hipotiroidi gibi), metabolik miyopatiler (glikojen ve lipid depo hastalıklarını içeren), toksik miyopatiler, elektrolit bozuklukları, karsinomatöz miyopatiler, proksimal nöropatiler, diğer bağ dokusu hastalıkları ve infeksiyöz miyopatiler gibi birçok hastalık yer almaktadır.



**Tablo 2.2.** Miyozit spesifik antikorlar ve klinik bulgularla ilişkisi (23).

| Miyozit spesifik antikor              | Hedef protein                                   | İlişkili olduğu hastalık ve klinik bulgular   |
|---------------------------------------|---|---|
| Anti-Mi2                              | 280/240 kDa helikaz ailesi proteini             | Tipik dermatomyozit cilt lezyonları, benign klinik seyir  |
| Anti-MDA5 (anti-CADM 140)             | Melanom farklılaşması ile ilişkili protein 5    | Atipik cilt lezyonları, mukokütanöz ülserasyon, alopesi, pannikülit, hızlı seyirli interstisyel akciğer hastalığı   |
| Anti-TIF1- $\gamma$ (anti-p155(/ 140) | Transkripsiyonel intermedier faktör 1- $\gamma$ | Tipik dermatomyozit cilt lezyonları, artmış malignite riski   |
| Anti-NXP2                             | Nükleer matriks protein 2                       | Tipik dermatomyozit cilt lezyonları, çocuklarda yaygın, kas iskemisi, kalsinozis  |
| Anti-SRP                              | Sinyal tanıyıcı partikül                        | Nekrotizan miyopati ile ilişki, proksimal kas güçsüzlüğü, daha fazla güçsüzlük, kardiyak tutulum açısından artmış risk, düşük interstisyel akciğer hastalığı sıklığı, tedaviye kötü yanıt |
| Anti-HMGCR                            | 3-hidroksi-3 metilglutaril-CoA redüktaz         | Nekrotizan miyopati ile ilişki, proksimal kas güçsüzlüğü, düşük interstisyel akciğer hastalığı sıklığı  |
| Anti-Jo-1                             | Histidil-tRNA-sentetaz                          | Miyozit belirgin, interstisyel akciğer hastalığı, makinist eli, artrit, Raynaud fenomeni, ateş  |

**Tablo 2.3.** Dermatomiyozi ve polimiyozit tanısı için Bohan ve Peter kriterleri (31,32).

|   |
|---|
| <p><u>İlk olarak, diğer tüm miyopati formlarını dışlayın</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disfaji ve solunum kas güçsüzlüğü ile birlikte olan veya olmayan ekstremite-kuşak kaslarının simetrik zayıflığı (genellikle progresif).</li> <li>2. Kas biyopsi miyozit kanıtı</li> </ol> <p>Tip I ve tip II kas liflerinin nekrozu; miyofibril boyutta değişiklik gösteren miyofibrillerin fagositozu, dejenerasyonu ve rejenerasyonu; endomisiyal, perimisiyal, perivasküler veya interstisyel mononükleer hücreler.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Kasla ilişkili enzimlerin (CK, LDH, transaminazlar, aldolaz) serum düzeylerinin yükselmesi</li> <li>4. EMG'de miyopati üçlüsü <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Kısa, küçük, düşük amplitüdü polifazik motor ünitesi potansiyelleri</li> <li>b. Dinlenme fazında bile fibrilasyon potansiyelleri</li> <li>c. Tuhaf, yüksek-frekanslı tekrar eden deşarjlar</li> </ol> </li> <li>5. Dermatomiyozi karakteristik döküntüleri</li> </ol> |
| <p><b>Kesin PM:</b> İlk dört maddenin tümü, <b>olası PM:</b> İlk dört maddenin üçü, <b>zayıf-olası PM:</b> İlk dört maddenin ikisi.</p> <p><b>Kesin DM:</b> Döküntü + üç madde, <b>olası DM:</b> Döküntü + iki madde, <b>zayıf-olası DM:</b> Döküntü + bir madde</p>  |
| <p><b>CK,</b> kreatinin kinaz; <b>LDH,</b> laktat dehidrojenaz; <b>EMG,</b> elektromiyografi; <b>PM,</b> polimiyozit; <b>DM,</b> dermatomiyozi</p>  |

**Tablo 2.4.** Erişkin ve juvenil İİM için 2017 Avrupa Romatizma Birliği ve Amerikan Romatoloji Derneği (European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology) sınıflandırma kriterlerinin bileşenleri (5).

| Semptomlar ve bulgular için daha iyi bir açıklama yoksa, bu sınıflandırma kriterleri kullanılabilir |                   |                   |
|---|-------------------|-------------------|
| Değişkenler   | Puan              |                   |
|   | Kas biyopsisi YOK | Kas biyopsisi VAR |
| Hastalıkla ilişkili olduğu varsayılan ilk semptomun başlangıç yaşı $\geq 18$ ve $< 40$ yıl          | 1.3               | 1.5               |
| Hastalıkla ilişkili olduğu varsayılan ilk semptomun başlangıç yaşı $\geq 40$ yıl                    | 2.1               | 2.2               |
| Kas güçsüzlüğü  |                   |                   |
| Proksimal üst ekstremitelerde objektif simetrik zayıflık, genellikle progresif                      | 0.7               | 0.7               |
| Proksimal alt ekstremitelerde objektif simetrik zayıflık, genellikle progresif                      | 0.8               | 0.5               |
| Boyun fleksörleri boyun ekstansörlerinden nispeten daha güçsüz                                      | 1.9               | 1.6               |
| Bacaklarda, proksimal kaslar distal kaslardan nispeten daha zayıf                                   | 0.9               | 1.2               |
| Deri belirtileri  |                   |                   |
| Heliotrop döküntü   | 3.1               | 3.2               |
| Gottron papülleri   | 2.1               | 2.7               |
| Gottron belirtisi   | 3.3               | 3.7               |
| Diğer klinik belirtiler   |                   |                   |
| Disfaji veya özofagus dismotilitesi   | 0.7               | 0.6               |
| Laboratuvar ölçümleri   |                   |                   |
| Anti-Jo1 oto-antikor mevcut   | 3.9               | 3.8               |
| Artmış serum CK veya LDH* veya AST* veya ALT* seviyeleri  | 1.3               | 1.4               |
| Kas biyopsisi özellikleri — aşağıdakilerin varlığı:   |                   |                   |
| Miyofibrilleri çevreleyen fakat istila etmeyen mononükleer hücrelerin endomisiyal infiltrasyonu     |                   | 1.7               |
| Mononükleer hücrelerin perimisiyal ve/veya perivasküler infiltrasyonu                               |                   | 1.2               |
| Perifasiküler atrofi  |                   | 1.9               |
| Rimmed vakuoller  |                   | 3.1               |

**Anti-Jo1**, anti-histidil-tRNA sentetaz; **CK**, kreatin kinaz; **LDH**, laktat dehidrojenaz; **AST**, aspartat aminotransferaz; **ALT**, alanin aminotransferaz

### 2.1.7. Tedavi

İİM nadir görülen ve yukarıda belirtildiği gibi heterojen hastalıklardır. İİM tedavi yönetimi konusunda randomize - kontrollü olarak yapılan ve yayınlanan sadece birkaç çalışma vardır. Bu nedenle İİM tedavi ve yönetimi esas olarak randomize olmayan çalışmalar, vaka serileri ve klinik uzman görüşlerine dayanmaktadır. Dahası erişkin İİM'nin yönetimi hakkında yayınlanmış bir kılavuz henüz yoktur ve tedavi, fiziksel egzersiz ile immünsüpresyon ilaçlara dayanmaktadır (4). Miyozitli bir hastada tedavinin amacı, hastayı normal güç ve işlevine geri döndürmek ve tedavinin yan etkilerinden kaçınarak ekstra kas tutulumunu en aza indirmek olmalıdır (30).

#### Farmakolojik tedavi

**Kortikosteroidler:** Kontrollü klinik çalışmaların olmamasına rağmen, glukokortikoid tedavisi, klinik belirtilere ve yaşa bağlı olarak başlangıç dozu ile tedavinin temelini oluşturur. Glukokortikoidler, inflamatuvar miyopatilerin tedavisinde birinci basamak ilaçlardır, ancak osteoporoz, hipertansiyon veya kilo alımı gibi yan etkileri nedeniyle nadiren monoterapi olarak kullanılır. En yaygın olarak reçete edilen kortikosteroid, tipik olarak prednizondur. Günde 0.5-1 mg/kg/gün dozunda, günde maksimum 80-100 mg dozundadır. Ne başlangıç dozu ne de kortikosteroid tedavisinin azaltılması gereken hız yeterince araştırılmamıştır ve bu nedenle tedavi klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Hastalığın ciddiyetine göre 1 mg/kg bölünmüş dozlarda en az bir ay süreyle uygulanıp CK normale döndükten sonra ayda bir steroid dozlarında %25 azaltıp 5-10 mg/gün dozlara inilmesi önerilmektedir (2,21). Uzmanların çoğu, glukokortikoidlerin, başka bir şekilde immünsüpresif veya immün modülatör bir ajanla (en sık olarak metotreksat veya azatiyoprin) kombinasyonunu önermektedir (6).

**İmmünsüpresif ilaçlar.** İİM'lerin tedavisi için kullanılan diğer immünsüpresif ilaçlar arasında metotreksat, azatiyoprin ve mikofenolat mofetil, siklosporin, takrolimus ve intravenöz immünglobulinler vardır. Bu ilaçlar normalde tanı anından itibaren kortikosteroidden kurtarıcı ajanlar olarak kullanılır (21). DM cilt bulguları için ana ilaç hidrosiklorokindir. Ciddi organ tutulumunda özellikle aktif alveolit varlığında siklofosfamid kullanılmalıdır. Şiddetli İAH olan İİM hastalarında siklofosfamid ve üçüncü basamak tedavi olarak biyolojik ajan olarak önerilmektedir. Biyolojik

ajanlardan, en sık kullanılan rituksimabtır (33). Yayınlanmış vaka raporlarında ve vaka serilerinde abatacept, tosilizumab, anti-tümör nekroz faktörü ve anakinranın kullanımını destekleyen bazı çalışmalar da bulunmaktadır (6).

Dirençli DM olgularında intravenöz immünglobülinler kullanılmaktadır (10). Ayrıca yine 2019 tarihli vaka serilerine dayanan bir çalışmada, Janus kinaz inhibitörü tofasitinibin bir etkisi tanımlanmıştır (34). Ancak, tanımlanan birçok farmakolojik tedaviye rağmen, birçok hastada kas güçsüzlüğü (aktif-rezistan hastalık veya hasar - kas atrofisine bağlı olabilir) devam etmektedir. Bu nedenle, İİM'li hastalar için tedaviyi iyileştirmeye yönelik karşılanamamış bir ihtiyaç vardır (1).

**Fiziksel egzersiz:** İmmünesüpresif tedavi ile birlikte fiziksel egzersiz yapılmasının önemli bir rolü (geliştirilmiş güç ve zindelik ve moleküler olarak azalmış inflamasyon, kapiller yoğunluğun artması ve mitokondriyal fonksiyonlarda artış olarak) yakın zamandaki kontrollü çalışmalarla ikna edici hale gelmiştir (35). Kişiselleştirilmiş ve denetlenen fiziksel egzersizler, uzman klinisyenler tarafından da önerilmektedir ve hastaların rutin yönetiminin bir parçası olmuştur. Bununla birlikte, optimum egzersiz programının muhtemelen bireysel hastalar için özelleştirilmesi ve içeriğinin tanımlanması gerekir (6).

### 2.1.8. Prognoz

DM, PM ve NOM'da genellikle tedaviye yanıt iyidir. Gözlemsel çalışmalar, DM ve PM hastalarının % 20 ila 40'ının farmakolojik tedaviden uzun süreli bir remisyon (gelişmiş ve stabil güç, normal serum kas enzimleri ve diğer organ sistemi tutulumunun yokluğu) elde edeceğini göstermektedir. Hastaların geri kalanı için, hastalık seyri, durgunluk dönemlerinden sonra relaps(lar) ile kronik sürekli veya polisiklik olacaktır. Tedavinin konikleşmesi sırasında nüks görülür, ancak tedavinin kesilmesinden yıllar sonra semptomların tekrarlaması da olabilir, bu nedenle devam eden takip önemlidir (2).

Miyozit hastalarında sağkalım zamanla iyileşmiş olsa da, çalışmalar ölüm oranının genel popülasyondan iki ila üç kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Kanseri, kardiyak tutulum, akciğer komplikasyonları ve enfeksiyonlar en yaygın ölüm nedenleri olarak gösterilmektedir. Ortalama 4.5 yıllık takip süresi 831 hastanın kesitsel

bir kohortunda, İAH hastalarında ölüm riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (30). Ortalama takip süresi 7.5 yıl olan başka bir çalışmada ise hastalığa bağlı ölümler tüm hastaların % 17'sinde meydana gelmiştir. Sadece hastalık değil kanser de mortalite için bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kümülatif sağkalım oranı 1., 5., 10. ve 20. yıl için sırasıyla % 93.6,% 88.7,% 81 ve % 65.6 saptanmıştır (36).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel bir kohort çalışması olan bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD 'da 1975 Bohan-Peter tanı kriterlerine göre İİM tanısı konulup takip ve tedavisi yapılan 53 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya İİM dışındaki diğer miyopatiler, 18 yaş altı tanı almış hastalar, sadece bir viziti olan ve takip dışı kalan hastalar alınmadı. Çalışma protokolü için ESOĞÜTF Etik Kurulun'dan 28.05.2019 tarih ve 41 sayılı kararı ile onay alındı.

#### **Klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik değerlendirmeler**

Hastaların takip dosyalarından ve dijital kayıtlarından klinik, laboratuvar radyolojik ve histopatolojik parametreleri değerlendirildi. Laboratuvar parametresi olarak; tanı sırasındaki ayrıntılı tam kan sayımı, CRP, ESH, ANA, ENA sonuçları değerlendirildi. Hastaların ortalama takip süresi ve hastalık süreleri, İİM alt grupları değerlendirildi. Klinik bulgular olarak; başlangıç bulgusu, en son kullandığı ilaçlar, kronik hastalık öyküsü ve süresi, tanı sırasındaki CK ve LDH, hastaya ait en düşük ve en yüksek CK ve LDH değeri, konstitüsyonel semptomlar, cilt, eklem, gastrointestinal sistem, akciğer ve kalp tutulumu, kas tutulum özellikleri, EMG bulguları, kas biyopsi sonuçları kaydedildi. Akciğer tutulumu varsa görüntüleme özellikleri de kaydedildi. Hastaların hastalık süresince aldığı kümülatif immünsüpresif tedaviler değerlendirildi. Malignite varlığı, varsa tipi ve sonlanımı, mortalitenin varlığı, mortalite nedeni ve zamanı, mortalitenin hastalığın kaçınıcı yılında saptandığı belirlendi.

### **İstatistiksel değerlendirme**

Çalışmaya alınan değişkenlerin incelenmesinde sürekli veriler ortalama±standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzde olarak verildi. Elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için IBM, SPSS for Windows sürüm 20.0 kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında,  $p<0.05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin normal dağılımlarına bakıldıktan sonra dağılımın normal dağılıma uymadığı belirlendi. Bundan dolayı non parametrik testlerin kullanıldı. İkili gruplar Mann Whitney U testi; çoklu gruplar kruskal Wallis, kategorik bağımlı ve bağımsız değişkenler ise ki kare ile analiz edildi. Mortalite ve maligniteye etki eden bağımsız değişkenleri belirlemek için ilişki testlerinden sonra anlamlı olanlara multivariate analiz yapıldı. Mortalite ve malignite için ayrıca survival (Kaplan Meier) analizi uygulandı.



## 4. BULGULAR

### Demografik bulgular

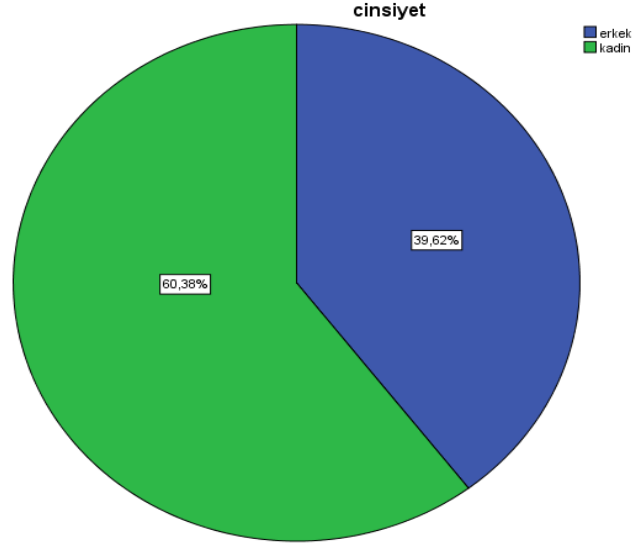
Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın (32 kadın, 21 erkek) yaş ortalaması  $55.24 \pm 16.12$  idi. Hastaların miyopati tanı yaşı ortalaması  $44.45 \pm 17.62$  yıl, takip süresi ortalaması 6.01 yıl, hastalık süresinin ortalaması 10.96 yıl idi. Miyozit alt gruplarının dağılımı incelendiğinde; 23 hasta (%50.9) PM, 27 hasta (%43.7) DM ve 3 hasta (%5.7) İCM şeklindeydi. Mortalite sıklığı %13 ve malignite sıklığı benzer şekilde %13 olarak saptandı. Tablo 4.1’de İİM’li hastaların demografik özellikleri yer almaktadır.

**Tablo 4.1.** İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastaların demografik özellikleri

| Özellik  | N=53                      |
|--|---------------------------|
| Cinsiyet, n (Kadın/Erkek)                          | 32/21                     |
| Yaş, ortalama $\pm$ SS, (min-max), yıl             | $55.24 \pm 16.12$ (24-85) |
| Tanı yaşı, ortalama $\pm$ SS, (min-max), yıl       | $44.45 \pm 17.62$ (16-81) |
| Takip süresi, ortalama $\pm$ SS, (min-max), yıl    | $6.01 \pm 5.29$ (1-21)    |
| Hastalık süresi, ortalama $\pm$ SS, (min-max), yıl | $10.96 \pm 6.61$ (1-25)   |
| <b>Miyozit alt grupları</b>                        |                           |
| PM, n (%)  | 23 (43.4)                 |
| DM, n (%)  | 27 (50.9)                 |
| İCM, n (%)   | 3 (5.7)                   |
| Mortalite sıklığı, n (%)                           | 7 (13)                    |
| Malignite sıklığı, n (%)                           | 7 (13)                    |

N: sayı, SS: standart sapma.

Şekil 4.1’de çalışma grubunda yer alan hastaların cinsiyete göre dağılımları verilmiştir. Grafikten de görüleceği üzere hastaların çoğu kadınlardan oluşmuştur.



Şekil 4. 1. Çalışma grubunun cinsiyete göre dağılımı (%).

### Klinik bulgular

Hastalar klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde ise %7.5 ateş, %77.4 halsizlik, %3.8 kilo kaybı, %1.9 terleme, %3.8 kalp tutulumu, %1.9 akciğer tutulumu, %5.7 yutma güçlüğü, %35.8 heliotrop raş ve %7.5 Gottron papülü/işareti görülmüştü. Tablo 2’de hastaların kümülatif klinik bulguları yer almaktadır.

**Tablo 4.2.** İdiyopatik inflamatuvar miyopatili hastaların kümülatif klinik bulguları

|                             | n  | %    |
|-----------------------------|----|------|
| Ateş                        | 4  | 7.5  |
| Halsizlik                   | 41 | 77.4 |
| Kilo kaybı                  | 2  | 3.8  |
| Terleme                     | 1  | 1.9  |
| Kalp tutulumu               | 2  | 3.8  |
| Akciğer tutulumu            | 1  | 1.9  |
| Yutma güçlüğü               | 3  | 5.7  |
| <b>Cilt bulguları</b>       |    |      |
| Heliotrop raş               | 19 | 35.8 |
| Gottron papülü veya işareti | 4  | 7.5  |

### Laboratuvar bulguları

Hastaların miyozit tanısı sırasındaki laboratuvar tetkiklerinin ortalamaları sırasıyla: Hb 12.32 g/dL, BK 8004  $10^3$ /UL, absolü nötrofil sayısı (ANS) 5006  $10^3$ /UL, absolü lenfosit sayısı (ALS) 1859.68, platelet (PLT) 288877  $10^3$ /UL, ESH 30.36 mm/saat, CRP 4.40 mg/dL, Na 139.54 mEq/L, K 4.35 mEq/L, glukoz 97.68 mg/dL, Cr 0.61 mg/dL, AST 93.16 U/L, ALT 70.58 U/L, CK 2792.18 U/L, LDH 798.72 U/L, albumin 4.03 g/dL idi. Tedavinin 1. ayında CK düzeyi ortalaması 1400.86 U/L, tedavinin 1. ayında LDH düzeyi ortalaması 692.86 U/L, en yüksek CK düzeyi ortalaması 3129.27 U/L, en yüksek LDH düzeyinin ortalaması 908.38 U/L, en düşük CK düzeyinin ortalaması 287.66 U/L ve en düşük LDH düzeyinin ortalaması ise 278.32 U/L olarak bulunmuştur. Tablo 3’de İİM’li hastaların miyozit tanısı sırasındaki laboratuvar sonuçları verilmiştir.

**Tablo 4.3.** İdiyopatik inflamatuvar miyopatili hastaların miyozit tanısı sırasındaki laboratuvar sonuçları

|                                 | Referans aralıkları |                |               |           |
|---------------------------------|---------------------|----------------|---------------|-----------|
|                                 | Ortalama±SS         | Min-Max        | Kadın         | Erkek     |
| Hb, g/dL                        | 12.32±1.84          | 7-16           | 11.9-14.6     | 13,5-16,9 |
| BK, 10 <sup>3</sup> /UL         | 8004±3.174          | 1800-21000     | 4490-12680    |           |
| ANS, 10 <sup>3</sup> /UL        | 5006±2.334          | 1100-10000     | 1900-7900     |           |
| ALS, 10 <sup>3</sup> /UL        | 1859.68±964.27      | 700-3800       | 1300-3600     |           |
| PLT, 10 <sup>3</sup> /UL        | 288877±83205        | 105000-466000  | 173000-390000 |           |
| ESH, mm/saat                    | 30.36±27.29         | 4-129          | 0-20          |           |
| CRP, mg/dL                      | 4.40±8.30           | 0.10-40        | 0-5           |           |
| Na, mEq/L                       | 139.54±2.77         | 132-145        | 135-150       |           |
| K, mEq/L                        | 4.35±0.61           | 2.60-5.90      | 3.5-5.1       |           |
| Glukoz, mg/dL                   | 97.68±45.68         | 66-354         | 70-110        |           |
| Cr, mg/dL                       | 0.61±0.22           | 0.20-1.10      | 0.5-0.90      | 0,7-1,20  |
| AST, U/L                        | 93.16±110.2         | 9-535          | 0-37          |           |
| ALT, U/L                        | 70.58±79.01         | 9-426          | 0-41          |           |
| CK, U/L                         | 2792.18±4469.39     | 20-20461       | 34-170        |           |
| LDH, U/L                        | 798.72±563.34       | 138-2718       | 135-225       |           |
| Albumin, g/dL                   | 4.03±0.70           | 2.90-5.40      | 3.5-5.2       |           |
| Tedavinin 1. ayında<br>CK, U/L  | 1400.86±2788.74     | 20.00-15761.00 | 34-170        |           |
| Tedavinin 1. ayında<br>LDH, U/L | 692.86±388.58       | 213-1747       | 135-225       |           |
| En yüksek CK , U/L              | 3129.27±4628.12     | 47-20461       | 34-170        |           |
| En yüksek LDH ,<br>U/L          | 908.38±584.90       | 250-2718       | 135-225       |           |
| En düşük CK, U/L                | 287.66±927.60       | 12-5996        | 34-170        |           |
| En düşük LDH, U/L               | 278.32±135          | 120-631        | 135-225       |           |

Hb: Hemoglobin, BK: Beyaz küre, ANS: Absolü nötrofil sayısı, ALS: Absolü lenfosit sayısı, PLT: Platelet, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, Na: Sodyum, K: Potasyum, Cre: Kreatinin, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz, LDH: Laktat dehidrogenaz

### Kas bulguları ve elektronöromiyografi bulguları

Tanı sırasında kas gücü düzeyi hastaların %64.2'sinde 4/5 idi. En son takipteki kas gücü düzeyi ise; %1.9 hastada 1/5, %5.7 hastada 3/5, %22.6 hastada ise 4/5 ve %69.8 hastada ise 5/5 şeklinde bulunmuştu. EMG'de miyopati varlığı hastaların sadece %49.1'inde saptanmışken, kas biyopsisi yapılan hasta oranı %77.4 idi. Tablo 4.4'de İİM'li hastaların kas tutulum özellikleri, kas biyopsisi ile ilgili bilgiler ve EMG sonuçları yer almaktadır. Şekil 4.2'de ise tanı sırasındaki kas gücünün dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastaların kas tutulum özellikleri, kas biyopsisi ile ilgili bilgiler ve elektronöromiyografi sonuçları

|   |     | n  | %    |
|---|-----|----|------|
| <b>Tanı sırasında kas gücü düzeyi</b>     | 2/5 | 4  | 7.5  |
|   | 3/5 | 10 | 18.9 |
|   | 4/5 | 34 | 64.2 |
|   | 5/5 | 5  | 9.4  |
| <b>En son takipteki kas gücü düzeyi</b>   | 1/5 | 1  | 1.9  |
|   | 3/5 | 3  | 5.7  |
|   | 4/5 | 12 | 22.6 |
|   | 5/5 | 37 | 69.8 |
| <b>EMG'de miyopati varlığı</b>            |     | 26 | 49.1 |
| <b>Kas biyopsisi yapılan hasta sayısı</b> |     | 41 | 77.4 |
| <b>Kas biyopsi sayısı</b>                 | 1   | 39 | 73.5 |
|   | 2   | 2  | 3.8  |



**Şekil 4.2.** Tanı esnasındaki kas gücü

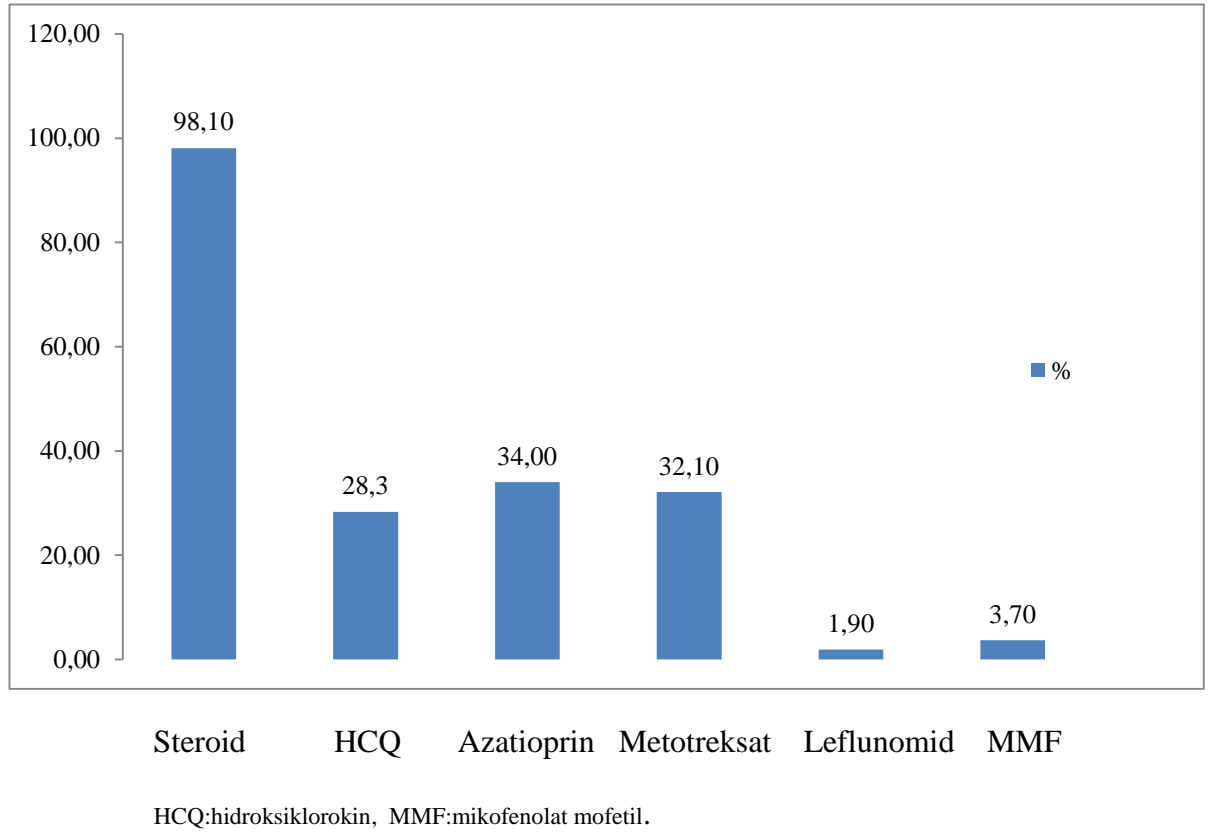
### Tedavi

Tanı sonrası ve takip süresince hastaların kümülatif olarak aldıkları immunsupresif tedavileri değerlendirdiğimizde steroid kullanımını %98.1, azatioprin kullanımını %34, metotreksat kullanımını %32.1 ve leflunomid kullanımını %1.9 idi. Tablo 4.5’de İİM’li hastaların kullandıkları kümülatif ilaçların dağılımı yer almaktadır.

**Tablo 4.5.** İdiyopatik inflamatuvar miyopatili hastaların kullandıkları kümülatif ilaçlar

|                                      | N  | %    |
|--------------------------------------|----|------|
| <b>Steroid kullanımı</b>             | 52 | 98.1 |
| <b>Hidroksiklorokin kullanımı</b>    | 15 | 28.3 |
| <b>Azatioprin kullanımı</b>          | 18 | 34   |
| <b>Metotreksat kullanımı</b>         | 17 | 32.1 |
| <b>Leflunomid kullanımı</b>          | 1  | 1.9  |
| <b>Mikofenolat mofetil kullanımı</b> | 2  | 3.7  |

**Şekil 4.3**'te yukarıda verilen İİM'li hastaların kullandıkları kümülatif ilaçların dağılımı sütun grafiği şeklinde verilmiştir. Grafikten de anlaşılacağı üzere en sık kullanılan ajan %98.1 ile steroidlerdi.



**Şekil 4.3.** İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarının kullandıkları kümülatif ilaçlar

### İdiyopatik inflamatuvar miyopati ve malignite

Çalışma grubumuzda malignite oranı %13 idi. Malignite gelişen 7 hastanın 2'si miyozit tanısı sırasında, 3'ü öncesinde, 2'si ise miyozit tanısı sonrası malignite tanısı almıştı. 5 hasta maligniteye yönelik tedavi almışken, sadece bir hastada malignite için aile öyküsü vardı. Malignite gelişen hastaların yaşı gelişmeyenlere göre daha yüksek ve yine miyozit tanı yaşı da daha yüksekti (sırasıyla  $p<0.03$  ve  $p<0.02$ ).

Tablo 4.6’da malignite gelişen İİM’li 7 hastanın ayrıntılı özellikleri yer almaktadır. Buna göre hastaların 3’ü PM, 4’ü DM tipindedir. İİM tanı yaşı incelendiğinde en düşük 40 ve en yüksek olan hasta 81 yaşındaydı. Malignite gelişen İİM’li hastaların 6’sı erkek iken 1’i kadındı. 5 hastada eş zamanlı olarak miyozit tanısı sırasında miyozit altında yatabilecek malignite araştırılırken malignite saptanmıştır.

**Tablo 4.6.** Malignite gelişen idiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarının özellikleri

| Olgular   | 1                   | 2                   | 3                                | 4            | 5             | 6                | 7             |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------------|--------------|---------------|------------------|---------------|
| <b>İdiyopatik inflamatuvar miyopati tipi</b>        | DM                  | DM                  | DM                               | PM           | PM            | PM               | DM            |
| <b>İdiyopatik inflamatuvar miyopati tanı yaşı</b>   | 65 yaş              | 54 yaş              | 40 yaş                           | 56 yaş       | 71 yaş        | 69 yaş           | 81 yaş        |
| <b>Malignite tanısı sırasında hasta yaşı</b>        | 70 yaş              | 54 yaş              | 55 yaş                           | 56 yaş       | 71 yaş        | 69 yaş           | 81 yaş        |
| <b>Cinsiyet</b>                                     | Erkek               | Erkek               | Erkek                            | Kadın        | Erkek         | Erkek            | Erkek         |
| <b>Kanser saptandığında miyozit hastalık süresi</b> | 5 yıl               | Eş zamanlı          | 15 yıl                           | Eş zamanlı   | Eş zamanlı    | Eş zamanlı       | Eş zamanlı    |
| <b>Kanser tipi</b>                                  | Nazofarenks kanseri | Nazofarenks kanseri | Küçük hücre dışı akciğer kanseri | Meme kanseri | Kolon kanseri | Pankreas kanseri | Kolon kanseri |

### **İdiyopatik inflamatuvar miyopati hastalarında mortalite**

Çalışma grubumuzda mortalite oranı da %13 idi. Buna göre hastaların 3’ü PM, 4’ü DM tipindeydi. İİM tanı yaşı en düşük olan hasta 43 ve en yüksek olan hasta 81 yaşında idi. Mortalite gelişen İİM’li hastaların 6’sı erkek iken 1’i kadındı. Mortalite saptandığında miyozit hastalık süresi en düşük 3 ay iken en yüksek 9 yıl olarak



görülmüştü. Mortalite yaşı en düşük 48 ve en yüksek 81'dir. Mortalite nedeni 4 hastada malignite iken 3 hastada nedeni ile ilgili bilgiye ulaşılamadı. Tablo 7'de mortalite gelişen İİM'li hastaların ayrıntılı özellikleri yer almaktadır.

**Tablo 4.7.** Mortalite gelişen idiyopatik inflamatuvar miyopatili hastaların özellikleri

| Olgular  | 1         | 2         | 3         | 4         | 5          | 6          | 7          |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| <b>İdiyopatik inflamatuvar miyopati tipi</b>           | DM        | PM        | PM        | DM        | DM         | DM         | PM         |
| <b>İdiyopatik inflamatuvar miyopati tanı yaşı</b>      | 65 yaş    | 56 yaş    | 69 yaş    | 81 yaş    | 51 yaş     | 43 yaş     | 67 yaş     |
| <b>Cinsiyet</b>  | Erkek     | Kadın     | Erkek     | Erkek     | Erkek      | Erkek      | Erkek      |
| <b>Mortalite saptandığında miyozit hastalık süresi</b> | 7 yıl     | 1 yıl     | 2 yıl     | 3 ay      | 9 yıl      | 5 yıl      | 8 yıl      |
| <b>Mortalite yaşı</b>                                  | 72 yaş    | 57 yaş    | 71 yaş    | 81 yaş    | 60 yaş     | 48 yaş     | 75 yaş     |
| <b>Mortalite nedeni</b>                                | Malignite | Malignite | Malignite | Malignite | Bilinmiyor | Bilinmiyor | Bilinmiyor |

Tablo 4.8'de İİM'li hastalarda mortalite üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi için gerçekleştirilen Mann Whitney U analizinin sonuçları yer almaktadır. Buna göre yaş ve takip süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa yol açmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ ). Cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, ESH düzeyi, CRP düzeyi ve malignite varlığına göre mortalite istatistiksel olarak farklılaşmaktadır ( $p<0.05$ ). Cinsiyete göre mortalite erkeklerde daha fazla (6) görülmekte, mortalite görülenlerde miyozit tanı yaşı daha yüksek (60.71) iken hastalık süresi mortalite varlığında daha düşük (6.28) olmakta, ESH ve CRP düzeyleri ise mortalitede daha yüksek (59.8 mm/saat-11.7 mg/dL), mortalite gelişenlerde yine daha fazla malignite (%57.1) vardı. CK düzeyleri ile mortalite arasında bir ilişki yoktu.

**Tablo 4.8.** İdiyopatik inflamatuvar miyopatili hastalarda mortalite üzerine etkili faktörler (univariate analiz)

|  | Mortalite yok | Mortalite var | P değeri    |
|--|---------------|---------------|-------------|
| <b>N</b>   | 33            | 7             |             |
| <b>Cinsiyet, n (Kadın/Erkek)</b>                           | 11/22         | 1/6           | <b>0.01</b> |
| <b>Yaş, ortalama±SS, (min-max), yıl</b>                    | 55.51±15,45   | 65.14±12.61   | 0.13        |
| <b>Tanı yaşı, ortalama±SS, (min-max), yıl</b>              | 43.48±16.24   | 60.71±13.86   | <b>0.01</b> |
| <b>Takip süresi, ortalama±SS, (min-max), yıl</b>           | 6.12±5.57     | 3.14±2.85     | 0.23        |
| <b>Hastalık süresi, ortalama±SS, (min-max), yıl</b>        | 11.87±7.19    | 6.28±3.77     | <b>0.04</b> |
| <b>Tanı sırasında ESH, ortalama±SS, (min-max), mm/saat</b> | 28±24         | 59.8±14.6     | <b>0.03</b> |
| <b>Tanı sırasında CRP, ortalama±SS, (min-max), mg/Dl</b>   | 3.33±6.41     | 11.7±4.2      | <b>0.04</b> |
| <b>Malignite varlığı, n (%)</b>                            | 3 (9)         | 4 (57.1)      | <b>0.02</b> |

Mann Whitney U,  $p < 0.05$

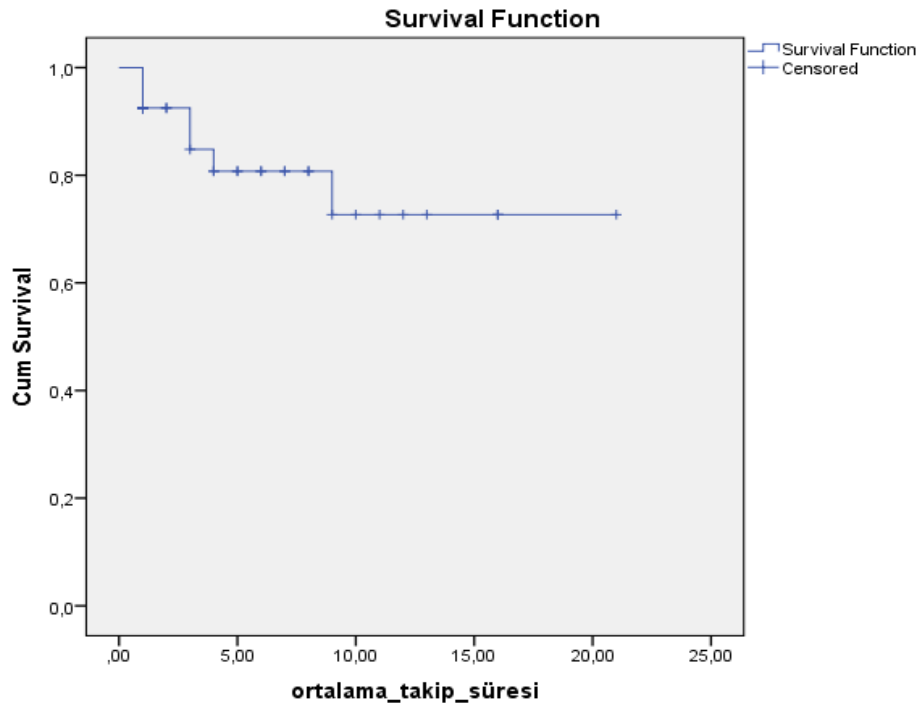
Tablo 4.9’da İİM’li hastalarda mortalite üzerine etkili faktörler için gerçekleştirilen cox regresyon analizi sonuçları yer almaktadır. Buna göre modelde yer alan cinsiyet, hastalık süresi, tanı yaşı, ESH, CRP ve malignite mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemediği görülmüştür ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4.9.** İdiyopatik inflamatuvar miyopatili hastalarda mortalite üzerine etkili faktörler için cox regresyon analizi

|                 | B      | 95.0% CI for Exp(B) |         | p     |
|-----------------|--------|---------------------|---------|-------|
|                 |        | Lower               | Upper   |       |
| Cinsiyet        | 2.469  | 0.795               | 175.278 | 0.073 |
| Hastalık süresi | -1.046 | 0.040               | 3.123   | 0.348 |
| Tanı yaşı       | 0.125  | 0.992               | 1.294   | 0.066 |
| ESH             | -0.011 | 0.949               | 1.031   | 0.614 |
| CRP             | 0.075  | 0.935               | 1.244   | 0.301 |
| Malignite       | 1.703  | 0.228               | 132.015 | 0.294 |

### Prognoz

Mortalitenin değişken olmaksızın miyozit çalışma grubumuzda kümülatif yaşam süresine (survival değerleri) baktığımızda; 5 yıllık yaşam süresi %80.75 iken 10 yıllık yaşam süresi ise %72.68 olarak bulundu. Şekil 4.4'de ortalama takip süresine göre sağkalım eğrisi yer almaktadır.



**Grafik 4.4.** Ortalama takip süresine göre sağkalım eğrisi

Bazı değişkenlere göre yaptığımız İİM'li hastalarda mortalite için 5 ve 10 yıllık survival sonuçları Tablo 10'da yer almaktadır. Buna göre tanı yaşı anlamlı bir etkiye sahip değildi ( $p>0.05$ ). Cinsiyet, hastalık süresi ve miyozit öncesinde malignite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılığın görüldüğü değişkenlerdi ( $p<0.05$ ). Cinsiyete göre ortalama sağ kalım süresi erkeklerde (9.59), hastalık süresi 1-10 yıl arasında olanlarda (7.51) ve miyozit öncesinde malignite varlığında (3) daha kısa idi.

**Tablo 4.10.** İdiyopatik inflamatuvar miyopatili hastalarda mortalite için 5 ve 10 yıllık survival sonuçları

| Değişkenler                 |             | 5 yıl % | 10 yıl % | Ort.sağ kalm | %95 CI      | p           |
|-----------------------------|-------------|---------|----------|--------------|-------------|-------------|
| Cinsiyet                    | Erkek       | 61.71   | 46.32    | 9.59         | 5.76-13.42  | <b>0.00</b> |
|                             | Kadın       | 93.3    | 93.3     | 19.86        | 17.71-22.01 |             |
| Tanı yaşı                   | 16-45       | 93.1    | 80.0     | 14.20        | 11.92-16.47 | 0.10        |
|                             | 46 ve üzeri | 65.31   | 65.31    | 14.57        | 9.63-19.51  |             |
| Hastalık Süresi             | 1-10 yıl    | 70.66   | 47.11    | 7.51         | 5.84-9.16   | <b>0.03</b> |
|                             | 11 ve üzeri | 92.31   | 92.31    | 19.61        | 17.00-22.22 |             |
| Malignite miyozit öncesinde | Yok         | 86.37   | 77.73    | 17.40        | 14.45-20.34 | <b>0.00</b> |
|                             | Var         | -       | --       | 3            | 0.73-5.26   |             |

## 5. TARTIŞMA

Kesitsel kohort olarak yapılan bu çalışmada, Eskişehir ve çevresinden 53 İİM’li hastaya ait demografik ve klinik özellikler, tanı ve takip sırasındaki laboratuvar bulguları, prognoz ve sağkalım ile bunlara etki eden faktörlerin analizleri yapılmıştır.

PM ve DM en sık karşılaşılan İİM formlardır. Daha az sıklıkla İCM, kanser ile ilişkili miyopatiler veya diğer bağ dokusu hastalıklarına bağlı miyopatiler görülmektedir (1). Mayo Klinik çalışması ise PM'nin en yaygın klinik fenotip olduğunu göstermiştir (14). Literatürdeki farklı ülkelerden yapılan kohort çalışmalarına baktığımızda Çin’de 1986-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada 188 İİM’li hastanın %53.2’si DM, %21.8’i PM iken (36); Türkiye’den yapılan tek yayınlanmış çalışmada ise 2000-2011 yılları arasında 60 hasta değerlendirilmiştir ve bu 60 İİM’li hastanın 33’ünde (% 55) PM, 22’sinde (% 36.6) DM ve 5’inde (% 8.33) farklılaşmamış miyozit saptanmıştır (37). Bizim çalışmamızda ise İİM alt gruplarının dağılımı %50.9 PM, %43.7 DM ve %5.7 İCM şeklinde idi. Türkiye’deki diğer çalışma ve literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu olacak şekilde PM en sık görülen İİM alt grubu idi.

DM her yaşta ortaya çıkabilir. Çoğu otoimmün duruma benzer şekilde, kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre daha yüksektir. PM de kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. PM'nin gerçek insidansı, bugüne kadar birçok epidemiyolojik çalışmada kullanılan tanı ölçütlerinin daha önce açıklanan sınırlamaları nedeniyle bilinmemektedir. PM hastaları 20 yaşın üzerinde başvurma eğilimindedir. İCM ise 50 yaşın üzerindeki bireylerde ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (30). İİM’lerde (PM ve DM) kadın/erkek oranı yaklaşık 2/1’dir. İCM’de ise bu oran erkekler lehine 2/1’dir (2). Gerçek yaşam verilerine baktığımızda İspanya’dan yapılan bir çalışmada 1980-2014 yılları arasında değerlendirilen 467 İİM’li hastanın %74’ü kadındı ve ortalama yaş  $41.1 \pm 22.8$  yıl ve ortalama takip süresi  $9.7 \pm 8.3$  yıl idi (38).

İsveç’te yapılan diğer bir çalışmada ise 2002-2011 yılları arasında 716 kişiyi içeren İİM kohortunda hastaların %55’i kadındı, takip başlangıcındaki ortalama yaş  $61.4 \pm 14.5$  yıl idi (39). Norveç’te ise 2003-2012 yılları arasında 326 İİM’li hasta grubunda PM grubunda kadın/erkek oranı 1.6/1, DM grubunda 2.1/1 ve İCM’de ise 0.7/1 idi (40). Çin çalışmasında ise hastalık ortalama başlangıç yaşı  $43.8 \pm 15.8$  yıl ve

erkek/kadın oranı 1:2.1 idi (36). Türkiye'den yapılan çalışmada ise hastaların 43'ü (%71.7) kadın ve ortanca tanı yaşı 45 (17-81) idi (37). 53 İİM'li hastayı içeren çalışmamızda ise diğer çalışmalara benzer şekilde kadın baskınlığı vardı (32 kadın, %60.4) yaş ortalaması ise 55.24±16.12 yıl idi. Hastaların miyopati tanı yaşı ortalaması 44.45±17.62 yıl, takip süresi ortalaması 6.01 yıl, hastalık süresinin ortalaması 10.96 yıl idi. Demografik bulgularımız genel literatür bilgisi ile uyumlu idi.

İİM'lerde kas güçsüzlüğü en sık görülen bulgu olup hastalar daha çok halsizlik ve çabuk yorulma şikayeti ile sağlık kuruluşuna başvururlar. Proksimal ve simetrik kas güçsüzlüğü hastaların yaklaşık yarısında saptanır. Haftalar içinde gelişen miyalji ve güçsüzlüğü, ateş ve yorgunluğun eşlik ettiği klinik tablo hastaların yaklaşık 1/3'ünde ilk klinik başlangıç olabilir (2). PM hastaları, üst ve alt ekstremitelerde proksimal simetrik güçsüzlük ile başvurma eğilimindedir, ancak distal kasların tutulumu daha az derecede görülebilir. Kas hassasiyeti ve kas ağrısı ve yutma güçlüğü de bildirilmiştir. DM'li hastalar tipik olarak haftalar veya aylar içinde gelişen proksimal kas güçsüzlüğü ve deri bulguları ile başvururlar. İCM'de yavaş ilerleyici, asimetrik, proksimal ve distal atrofi ve güçsüzlük vardır (30).

İİM'lerde farinks kaslarının tutulumu sonucunda horlama, disfoni, disfaji, nazal regurjitasyon ve aspirasyon pnömonisi ortaya çıkabilir. Solunum kaslarının tutulumu sonucu da dispne gelişebilir (4). Çin çalışmasında konstitusyonel semptomlar yaklaşık %83 ve orofaringeal disfaji %75 gibi yüksek bir oranda idi (36). İspanya'daki çalışmada ise konstitusyonel semptomlar yaklaşık %40 civarında idi (38). Bizim çalışmamızda halsizlik hastaların yaklaşık ¾'ünde görüldü. Ek olarak ateş %7.5, yutma güçlüğü %5.7, kilo kaybı %3.8, terleme ise %1.9 olarak gözlemlendi. Konstitusyonel (halsizlik vb) semptomların sıklığı literatür ile uyumlu iken disfaji daha az görülmüştü.

Kas bulgularına ek olarak, DM'li hastalarda tipik deri döküntüleri vardır. DM ile ilişkili karakteristik döküntüler, periorbital morumsu renk değişikliği (Heliotrop döküntü), eklemler (Gottron papülleri) üzerinde papüler eritematöz döküntü, yüz, boyun ve ön göğüs (V-ışareti) ve omuzlarda eritematöz maküler döküntü, üst sırt (şal ışıareti), ayrıca dirseklerin, eklemlerin ve dizlerin ekstansör yüzeylerinde (Gottron

işareti) döküntüyü içerir. Döküntü, hastalık başlangıcından aylar sonra gelişebilir, ancak daha tipik olarak kas güçsüzlüğünün başlangıcına eşlik eder veya bunlardan önce gelir (30). Heliotrop raş ve Gottron papülleri DM için patognomonik olup Gottron lezyonları (plak, papül ve makül olarak) hastaların %60-80'inde görülür (4). İspanya'daki çalışmadan (%49) biraz daha düşük oranda bizim çalışmamızda hastalarda cilt bulgusu olarak %35.8 oranında heliotrop raş ve %7.5 oranında Gottron papülü/işareti gözlemlendi (38).

İİM'ler multisistem hastalıklardır. Kas tutulumu ana semptom olsa da kas dışı organ ve sistem tutulumları görülür. Akciğer problemleri oldukça sıktır ve akciğer tutulumu miyozitlerin önemli bir komplikasyonudur. İAH, DM ve PM vakalarının en az %10'unda ortaya çıkmaktadır. PM/DM'de kalp iletim defektleri görülür. Ek olarak hastalarda miyokardit, perikardit, aritmi ve kalp yetmezliği gibi kardiyak patolojiler de görülebilir. Nadiren miyokard infarktüsü de gelişebilir (2). Çin çalışmasında İAH %48.9, kardiyak tutulum %34; Meksika çalışmasında ise DM hastalarında akciğer tutulumu %17, PM hastalarında %12 sıklıkta idi (36,41). Çalışmamızda hastalarda %3.8 kalp tutulumu, %1.9 akciğer tutulumu gözlemlendi. Bizim bulgularımızın oranı literatür verilerinden daha düşüktü. Bu farklılık hasta sayımızın göreceli azlığı veya genetik faktörlerden kaynaklı olabilir.

İİM'ler de ESH genellikle normal veya sadece hafifçe yükseldiği için güvenilir bir gösterge değildir (2). Çalışmaların çoğunda akut faz reaktanları ile ilgili veri yoktu. İspanya çalışmasında bazal ESH hastaların %67'sinde yüksek idi (38). Çalışmamızda ESH düzeylerinin ortalaması  $30.36 \pm 27.29$  mm/saat ile referans aralığının (üst sınırı 20 mm/saat) üstünde idi.

Serum CK seviyesi İİM'li hastalarda en sık kullanılan ve en sensitif test olup hastalık aktivitesini ve alevlenmelerini ve hastalık kontrolünü iyi yansıtır. DM'li hastaların %70-80'inde 50 kata kadar çıkabilir, ancak hastaların %20'si normal CK seviyelerine sahiptir. PM'de CK seviyesi normalin 5-50 kat üzerine çıkabilir. İCM'de ise CK seviyeleri normal olabilir veya sadece hafifçe yükselebilir. CK aktivitesi semptomların ciddiyeti ile korele değildir ve tedavi ile düzelebilir (4). Meksika çalışmasında DM'li hastalarda median CK düzeyleri 1107 U/L (133-4125 U / L) ve PM'li hastalarda 1473U/ L (394-6367 U/L) (41), Türkiye'deki diğer çalışmada

ortalama CK düzeyi (median) 1471 (14-12704) U/L (37), İspanya çalışmasında ise maksimum CK, median 2739 idi. Ayrıca İspanya çalışmasında hastaların sadece % 12'sinde takip sonunda yüksek CK düzeyleri vardı (38). Çalışmamızda, İİM'li hastaların tanı sırasındaki CK enzim aktivitesi (2792±4469 U/L) referans aralığın (170 U/L) üst sınırının yaklaşık 16 katı daha yüksek idi. Ek olarak, tedavinin 1. ayında CK enzim aktivitesi 1400±2788 U/L idi. Yani tedavi sonrası düşmüştü. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi. Sadece CK değil LDH, AST ve ALT de kas enzimleridir. Ancak İİM'de LDH, AST ve ALT aktiviteleri daha az hassastırlar ve yükselmeyebilirler (22). Bizim çalışmamızda LDH (798.7±563.3 U/L), AST (93.16±110.2 U/L) ve ALT (70.58±79,01 U/L) enzim aktiviteleri gösterilen referans aralıklarından (üst sınırları sırasıyla 225, 37 ve 41 U/L) yüksek idi. Ek olarak, tedavinin 1. ayında LDH enzim aktivitesi 692.9±388.6 U/L'ye düşmüştü.

Otoimmün bir hastalık olan İİM'lerde ANA pozitifliği beklenir. Türkiye'deki diğer çalışmada ANA pozitiflik oranı düşük idi (%46.7). Yine benzer şekilde ENA da hastaların çoğunda negatif idi (%73.3) En sık saptanan ENA alt tipi Jo-1'di (6 hasta;% 46.1) (37). Bu çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda da ANA pozitiflik oranımız düşük idi.

Son yıllarda, İİM hastalık spektrumunda kas güçsüzlüğünün sınırlı veya yok olabileceği, buna karşılık çoklu organ tutulumu olan ve sistemik inflamatuvar bir hastalığa doğru değişiklik görülmektedir. Bu nedenle, bazı hastalarda deri döküntüsü baskın olabilirken, diğer durumlarda artrit veya İAH baskın klinik belirtiler olabilmektedir (1,18). Bizim çalışmamızda da hastalarda kas güçsüzlüğü baskın değildi. Tanı sırasında kas gücü düzeyi hastaların %73.6'sında 4/5 ve üzerinde idi. Ek olarak, 1. ay sonunda kas gücü düzeyi 4/5 ve üzeri olan hastaların oranı ise %92.4'e yükselmmişti. Yaklaşık %25 olan bu artış oranı tedavi yönetiminin olumlu olduğunu göstermektedir.

İİM'lerde EMG hassas ancak özgün olmayan bir test olup, temel amacı nöropati veya miyopati ayırımını yapabilmektir. Hatta EMG hastaların yaklaşık %10'unda normaldir. Miyopati varlığı değerlidir. EMG'nin normal olması yüksek olasılıkla aktif hastalığı ekarte ettirir (4). Türkiye çalışmasında EMG'de miyopati



varlığı hastaların sadece %65'inde saptanmıştır (37). Çalışmamızda ise bu oran daha düşük olarak %49.1 olarak bulunmuştur.

İİM'li tüm hastaların tanısal çalışmasında kas biyopsisi düşünülmelidir. DM'nin karakteristik klinik özellikleri olan hastalarda, DM tanısını doğrulayan bir deri biyopsisi tanı için yeterli olabilir. Kas biyopsisi İİM tanısı için halen altın standarttır (4,30). Pratikte her hastaya kas biyopsisi yapmak her zaman mümkün olmamaktadır. Meksika çalışmasında hastaların %73.5'ine kas biyopsisi yapılmış ve bu hastaların %88.9'unda biyopsi İİM için pozitif saptanmıştır (41). Türkiye'deki diğer çalışmada ise kas biyopsisi hastaların %80'ine yapılmış ve hastaların %48'ünde miyozit ile uyumlu sonuç saptanmıştır (37). Çalışmamızda ise kas biyopsisi yapılan ve tanısı doğrulanan hasta oranımız literatüre benzer oranda %77.4 idi.

İİM'ler nadir görülen ve heterojen bir hastalık grubu olduğu için, tedavi yönetimi konusunda randomize - kontrollü olarak yapılan ve yayınlanan çalışmalar sınırlıdır. Standart tedavi kılavuzları da yoktur. Bu nedenle İİM tedavi ve yönetimi esas olarak randomize olmayan çalışmalar, vaka serileri ve klinik uzman görüşlerine dayanmaktadır. İİM tedavisi hala bir zorluktur. Aynı nedenlerle, tedavi multidisipliner olmalı ve deneyimli klinisyenler tarafından yönetilmelidir (1,4,6,21). Kontrollü klinik çalışmaların olmamasına rağmen, glukokortikoid tedavisi, klinik belirtilere ve yaşa bağlı olarak başlangıç dozu ile tedavinin temelini oluşturur (1,2). Kortikosteroidlerin toksisitesini en aza indirmek için tüm hastalarda kortikosteroidden koruyucu bir ajan (azatiyoprin, metotreksat, siklosporin, takrolimus veya mikofenolat mofetil) önerilmektedir. İmmünopatojenik yolları hedefleyen biyolojik tedaviler giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bir zamanlar miyozit tedavisinde tartışmalı kabul edilen egzersiz, miyozit hastalarının tedavisinde önemli bir yardımcı olarak ortaya çıkmıştır ve moleküler kanıtlar, egzersiz rejimlerinin hem güvenli hem de anti-inflamatuvar olduğunu göstermektedir (6,21,33).

Çin çalışmasında hastaların tümü steroid almışken  $\frac{3}{4}$ 'ü steroidden kurtarıcı tedavi olarak bir immünsüpresif ilaç almıştı (36). İspnaya çalışmasında ise hastaların %78'ine bir immünsüpresif tedavi uygulandı. En sık kullanılan iki ajan metotreksat ve azatioprin idi (38). Bizim çalışmamızda tanı sonrası ve takip süresince hastaların

%98.1'i steroid almışken en sık kullanılan immunsupresif ilaçlar literatüre benzer şekilde azatiyoprin ve metotreksat idi.

Malignite ile İİM'lerin yakından ilişkisi vardır. Erişkin PM/DM hastalarında aynı yaş-cinse göre kanser riski 5-11 misli artmıştır. Serilerde değişmekle birlikte DM'li hastaların yaklaşık %25-30'unda, PM'li hastaların ise %10-15'inde tanı öncesi, sırasında veya sonrasında malignite saptanmaktadır. Çalışmaların çoğu, malignite riskinin tanıdan bir yıl önce ve tanıdan bir yıl sonrasında en yüksek olduğu konusunda hemfikirdir. İlk yıl bu risk 6 kat artmıştır. 45 yaşından büyük hasta yaşı ve erkek cinsiyet, İİM hastalarında artmış malignite için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Hastalarda hemen hemen tüm maligniteler gelişebilir. En sık rastlanan maligniteler akciğer, meme, over, mide ve kolon tümörleridir (2).

Çin çalışmasında İİM'li hastalarda malignite %5.9 olarak saptanmışken malignitelerin çoğu (%90.9) DM ile ilişkiliydi (36). Türkiye'deki çalışmada ise malignite sıklığı %8.3 (37), İspanya'daki kohortta ise %15 (38), Norveç kohortunda ise %15 iken (40) çalışmamızda, İİM'li hastaların %13'ünde malignite tespit edildi. Kohortlarda her tür malignite görülebilirken çalışmamızda görülen kanserler nazofarinks kanseri (2), kolon kanseri (2), küçük hücre dışı akciğer kanseri, meme kanseri ve pankreas kanseri tipinde idi. Malignite zamanlaması da önemlidir. Malignite riski, DM'li yetişkin hastalarda, ilk başvurudan 2 ila 3 yıl içinde yüksektir (30). İspanya kohortunda gözlenen 70 (%15) maligniteden 26'sı (% 38) İİM tanısının 1. yılı içinde, 38'i (% 56) 3 yıl içinde, 48'i (% 71) 5 yıl içinde ve 54'ü (% 80) 10 yıl içinde teşhis edilmiştir (38). Çalışmamızda ise malignite gelişen hastaların üçü İİM tanısı öncesinde, ikisi tanı sırasında, ikisi ise sonrasında malignite tanısı almıştı. Malignite gelişen hastaların dördü DM, üçü ise PM tipinde idi Malignite gelişen hastaların yaşı, gelişmeyenlere göre daha yüksek ve yine miyozit tanı yaşı da daha yüksekti. Ek olarak; malignite gelişen İİM'li hastaların altısı erkek iken sadece biri kadındı. Bulgularımız genel olarak literatür ile uyumlu idi.

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, İİM ile mortalite arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. İleri yaş, disfaji, akciğer veya kardiyak tutulum, malignite varlığı ve tedaviye yanıtızlık İİM'ler için kötü prognostik faktörlerdir (2). Miyozit hastalarında sağkalım zamanla iyileşmiş olsa da, çalışmalar ölüm oranının genel

popülasyondan iki ila üç kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Kanser, kardiyak tutulum, akciğer komplikasyonları ve enfeksiyonlar en yaygın ölüm nedenleri olarak gösterilmektedir (30). Çin kohortunda mortalite oranı PM için %11.9 ve DM için %20 idi. Hastalığa bağlı ölümler tüm hastaların % 17'sinde meydana gelmişti. Mortalite için bağımsız prediktörler hastalık başlangıç yaşı (ileri yaş) ve kanser varlığı idi (36). Türkiye'deki diğer kohortta ortalama takip süresi 37 (2-135) ay iken mortalite oranı %10 idi. Bu çalışmada en sık ölüm nedenleri miyokard enfarktüsü, septik şok ve malignite idi. Çalışma grubunda mortalite oranımız da %13 idi (dört DM, üç PM toplam yedi hasta). Mortalite gelişen İİM'li hastaların altısı erkek iken biri kadındı. Mortalite saptandığında miyozit hastalık süresi en düşük 3 ay iken en yüksek 9 yıl olarak görülmüştü. İİM ve kanser olan hastaların sağkalımı, sadece İİM'li hastalara göre azalır ve vakaların çoğunda mortalite malignitenin kendisiyle ilişkilidir. Çalışmamızda da benzer şekilde ölümlerin çoğunun nedeni malignite idi. Norveç kohortunda mortalite üzerine etkili faktörler tek değişkenli analizde tanı yaşı ve kanser olduğu gösterilmiştir (40). Benzer şekilde İİM'li hastalarda mortalite üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi için yaptığımız tek değişkenli analizde; mortalite olan ve olmayan grupların karşılaştırmasında cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, ESH düzeyi, CRP düzeyi ve malignite varlığı parametrelerinde anlamlı farklar saptadık. Hastanın erkek cinsiyet, miyozit tanı yaşının daha yüksek, hastalık süresinin daha kısa, ESH ve CRP düzeylerinin yüksek ve maligniteye sahip olması durumların mortaliteyi artıran faktörlerdi. CK aktivitesi ile mortalite arasında bir ilişki yoktu.

İİM'lerde tedaviye yanıt genellikle iyidir. Çin kohortunda kümülatif sağkalım 1, 5, 10, 15 ve 20 yıl için sırasıyla % 93.6, % 88.7, % 81, % 73.6 ve % 65.6 idi (36). İspanya kohortunda ise 2, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 92, 87 ve 77 idi (38). Türkiye'deki diğer kohortta ise 5 yıllık sağkalım oranı % 76.9 ve 10 yıllık sağkalım oranı % 40 idi (37). Bizim çalışmamızda ise kümülatif sağkalım süresi incelendiğinde, 5 yıllık sağkalım süresi %80.75, 10 yıllık sağkalım süresi ise %72.68 olarak bulundu. Bazı değişkenlere göre İİM'li hastalarda mortalite için 5 ve 10 yıllık survival sonuçlarına göre, cinsiyet, hastalık süresi ve miyozit öncesinde malignite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılığın görüldüğü değişkenlerdi. Cinsiyete göre ortalama sağ kalım süresi erkeklerde (9.59), hastalık süresi 1-10 yıl arasında olanlarda (7.51) ve miyozit öncesinde malignite varlığında (3) daha kısa idi.

Çalışmamızın en önemli sınırlılığı retrospektif bir çalışma olmasıydı. Diğer bir sınırlılığı ise ne kadar nadir bir hastalık da olsa hasta sayısının göreceleli az olmasıydı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, İİM'li hastaların klinik ve laboratuvar bulguları genel olarak literatür bilgisi ile uyumluydu. Cilt bulgusu olarak Gottron papülü, kalp tutulumu ve akciğer tutulumu oranları literatür verilerinden daha düşüktü. Malignite ve mortalite oranlarımız %13'tü. Tedavinin 1. ayında CK enzim aktivitesinin %50 azalması ve kas gücü düzeyi 4/5 ve üzeri olan hastaların oranı %25 artması tedavi yönetiminin başarılı olduğunu desteklemektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İİM’li hastaları değerlendirdiğimiz bu restrospektif çalışmada hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri, prognoz üzerine etkili faktörler belirlenerek sonuçları literatür verileri ile kıyaslandı.

- 1) Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın (32 kadın, 21 erkek) yaş ortalaması  $55.24 \pm 16.12$  idi. Hastaların miyopati tanı yaşı ortalaması  $44.45 \pm 17.62$  yıl, takip süresi ortalaması 6.01 yıl, hastalık süresinin ortalaması 10.96 yıl idi.
- 2) Miyozit alt gruplarının dağılımı; 23 hasta (%50.9) PM, 27 hasta (%43.7) DM ve 3 hasta (%5.7) İCM şeklindeydi.
- 3) Klinik bulgular %7.5 ateş, %77.4 halsizlik, %3.8 kilo kaybı, %1.9 terleme, %3.8 kalp tutulumu, %1.9 akciğer tutulumu, %5.7 yutma güçlüğü, %35.8 heliotrop raş ve %7.5 Gottron papülü/işareti ile literatürden daha düşük oranda idi.
- 4) Tedavinin 1. ayında CK enzim aktivitesi %50 azalmış, tedavinin 1. ayında kas gücü düzeyi 4/5 ve üzeri olan hastaların oranı %25 artmıştır.
- 5) En sık kullanılan ilaç steroid iken (%98.1), azatiyoprin (%34), ve metotreksat (%32.1) en sık kullanılan steroidden kortikosteroid ajanlardı. Hidroksiklorokin hastaların %28.3’ünde kullanılmıştı.
- 6) Hem malignite ve hem mortalite oranı %13 (n=7) idi. Malignite gelişen hastaların üçü İİM tanısı öncesinde, ikisi tanı sırasında, ikisi ise sonrasında malignite tanısı almıştı. En sık mortalite nedeni malignite idi.
- 7) Cinsiyete göre mortalite erkeklerde daha fazla görülmekte, mortalite görülenlerde miyozit tanı yaşı daha yüksek (60.71) iken hastalık süresi mortalite varlığında daha düşük, ESH ve CRP düzeyleri ise mortalitede daha yüksek (59.8 mm/saat-11.7 mg/dL), mortalite gelişenlerde yine daha fazla malignite (%57.1) vardı. CK düzeyleri ile mortalite arasında bir ilişki yoktu.
- 8) Kohortumuzda 5 yıllık kümülatif sağkalım oranı % 80.75, 10 yıllık sağkalım oranı % 72.68 idi.
- 9) Ortalama sağ kalım süresi erkeklerde (9.59), hastalık süresi 1-10 yıl arasında olanlarda (7.51) ve miyozit öncesinde malignite varlığında (3) daha kısa idi.

## 7. KAYNAKLAR

1. Vencovský J, Alexanderson H, Lundberg IE. Idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2019;45(4):569-581.
2. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (Ed). İç Hastalıkları. In: In. Kas İskelet ve Kollajen Doku Hastalıkları. Yazıcı H. İnflamatuvar Kas Hastalıkları. Ertenli Aİ. 3. Baskı. Güneş Kitabevi; 2003. pp. 2563-6.
3. Wortmann R. Idiopathic Inflammatory Myopathies. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ (Eds). *Primer on the rheumatic diseases (13<sup>th</sup> Ed)*. Springer 2008, pp.363-80.
4. Malik A, Hayat G, Kalia JS, Guzman MA. Idiopathic inflammatory myopathies: clinical approach and management. *Front Neurol.* 2016;7:64.
5. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):195564.
6. Oddis CV, Aggarwal R. Treatment in myositis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(5): 279-89.
7. Leclair V, Lundberg IE. New myositis classification criteria-what we have learned since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(4):18.
8. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:83-105.
9. Schmidt J, Dalakas MC. Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and implications for diagnosis and therapies. *Expert Opin Med Diagn.* 2010;4(3):241-50.
10. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362(9388):971-82.
11. Prieto S, Grau JM. The geoepidemiology of autoimmune muscle disease. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A330-4.
12. Furst DE, Amato AA, Iorga SR, Gajria K, Fernandes AW. Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a US. Managed care plan. *Muscle Nerve.* 2012;45(5):676–83.
13. van der Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an over diagnosed entity. *Neurology.* 2003;61(3):316-21.

14. Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008;70(6):418-24.
15. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Chang HC, Chiou MJ, et al. Incidence, cancer risk and mortality of dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population study. *Br J Dermatol.* 2011;165(6):1273-9.
16. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* 2011;134(11):3176-84.
17. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, Betteridge ZE, North J, Ollier WE, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1807-14.
18. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(5):290-302.
19. Damoiseaux J, Vulsteke JB, Tseng CW, et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: Clinical associations and laboratory evaluation by mono- and multispecific immunoassays. *Autoimmun Rev.* 2019;18(3):293-305.
20. Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic inflammatory myopathies and malignancy: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52(1):20-33.
21. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):816-28.
22. Pestronk A. Acquired immune and inflammatory myopathies: pathologic classification. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(6):595-604.
23. Mimori T, Nakashima R, Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14(3):264-74.
24. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Hasegawa M, Tanino Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):710-3.
25. Casciola-Rosen L, Mammen AL. Myositis autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(6):602-8.
26. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T. Anti-MDA5 and anti-TIF1- $\gamma$  antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology.* 2010;49(9):1726-33.
27. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kaji K, Matsushita T, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol.* 2011;147:391-8.

28. Hanisch F, Müller T, Stoltenburg G, Zierz S. Unusual manifestations in two cases of necrotizing myopathy associated with SRP-antibodies. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(7):1104-6.
29. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2757-66.
30. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics.* 2018;15(4):976-994.
31. Bohan A, Peter JB (A). Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(7):344-7.
32. Bohan A, Peter JB (B). Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(8):403-7.
33. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):740-9.
34. Moghadam-Kia S, Charlton D, Aggarwal R, Oddis CV. Management of refractory cutaneous dermatomyositis: potential role of Janus kinase inhibition with tofacitinib. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(6):1011-5.
35. Munters LA, Loell I, Ossipova E, et al. Endurance Exercise improves molecular pathways of aerobic metabolism in patients with myositis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(7):1738-50.
36. Shu XM, Lu X, Xie Y, Wang GC. Clinical characteristics and favorable long-term outcomes for patients with idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective single center study in China. *BMC Neurol.* 2011; 11:143.
37. Işık M, Bilgen Ş, Doğan İ, Kılıç L. Inflammatory myopathies: One-center experience. *Eur J Rheumatol.* 2014; 1:96-100.
38. Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, Maldonado-Romero V, Larena-Grijalba C, Cubas IL, et al. Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain. *Rheumatol Int.* 2017;37(11):1853-61.
39. Dobloug GC, Svensson J, Lundberg IE, Holmqvist M. Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):40-7.
40. Dobloug GC, Garen T, Brunborg C, Gran JT, Molberg Ø. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):301-8.



41. Galindo-Feria AS, Rojas-Serrano J, Hinojosa-Azaola A. Clinical and prognostic factors associated with survival in Mexican patients with idiopathic inflammatory myopathies. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(2):51-6.

