

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Dermatomyozit ve Polimiyozit Tanılarıyla İzlediğimiz Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Yönetimi: Tek Merkez Deneyimi

Nagehan DİK KUTLU¹, Hakan GÜDÜCÜ², Belkıs Nihan COŞKUN¹, Burcu YAĞIZ¹, Hüseyin Ediz DALKILIÇ¹, Yavuz PEHLİVAN¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Dermatomyozit (DM) ve polimiyozit (PM) çizgili kas enflamasyonunun yanısıra diğer otoimmün hastalıklar veya malignitenin eşlik edebildiği sistemik hastalıklardır. Biz de merkezimizde takipli DM ve PM tanılı hastaların demografik özelliklerini, organ tutulumlarını, klinik seyirlerini incelemeyi amaçladık. Ocak 1990-Aralık 2022 arasında merkezimizde takipli Bohan ve Peter kriterlerini karşılayan 69 DM ve PM tanılı hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. DM tanılı hastaların %85'i, PM tanılı hastaların %70'i kadındı. Ortalama başvuru yaşı DM tanılı hastalarda $41,5 \pm 13,5$, PM tanılı hastalarda $48,2 \pm 13,8$ idi. Gottron papülleri görülen en sık cilt bulgusuydu. Bazı hastalarda akciğer tutulumu ve disfaji gözlenmişken kardiyak tutulum hiçbir hastada görülmemişti. DM hastalarında daha yüksek oranda (%73,9) anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği mevcuttu ($p<0,01$) ve anti Jo-1 antikoruna İAH ile ilişkiliydi ($p<0,01$). Hastaların %13'ünde maligniteyle ilişkili miyopati görülmüştü. Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizinde tanı yaşı, takip süresi ve malignite mortaliteyle ilişkili bulundu. Hastalarımızın hastalık seyrinin diğer çalışmalarla birçok benzerlik yanında çarpıcı farklılıklar da göstermektedir. Bu durum genetik ve çevresel faktörlere ve tarama şartlarına bağlı olabilir. DM/PM prognozunun bu olası faktörlerle ilişkisini ortaya koymak ve mevcut sonuçları doğrulamak için çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Dermatomyozit. Malignite. Mortalite. Otoantikor. Polimiyozit.

Clinical Characteristics and Treatment Management of Patients with Dermatomyositis and Polymyositis: A Single Center Experience

ABSTRACT

Dermatomyositis (DM) and polymyositis (PM) are systemic diseases featuring striated muscle inflammation as well as other autoimmune diseases or malignancy. Here, we aimed to investigate the demographic characteristics, organ involvement, clinical course of patients who were followed up in our center with the diagnosis of DM and PM. The records of 69 patients who were followed up in our center between January 1990 and December 2022 with the diagnosis of DM and PM according to the criteria of Bohan and Peter, were retrospectively reviewed. 85% of patients with DM and 70% of patients with PM were women. The mean age at presentation was 41.5 ± 13.5 years in patients with DM and 48.2 ± 13.8 years in patients with PM. Gottron papules were the most common skin manifestation. While some patients had lung involvement and dysphagia, there was no cardiac involvement in any patient. A greater proportion (73.9%) of DM patients were anti-nuclear antibody (ANA) positive ($p<0,01$) and anti Jo-1 antibody was associated with ILD ($p<0,01$). Malignancy-related myopathy was seen in 13% of patients. Age at diagnosis, duration of follow-up and malignancy were found to be associated with mortality in univariate and multivariate Cox regression analysis. The course of disease in our patients showed many similarities with other studies, but also striking differences. This may be due to genetic and environmental factors and screening conditions as well. Prospective multicenter studies are needed to clarify the associations of DM/PM prognosis with these possible factors and to confirm the current results.

Keywords: Autoantibody. Dermatomyositis. Malignity. Mortality. Polymyositis.

Geliş Tarihi: 12.Haziran.2024
Kabul Tarihi: 20.Ağustos.2024

Dr. Nagehan DİK KUTLU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye.
Tel: 0506 344 26 81
E-posta: nagehandik55@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Nagehan DİK KUTLU: 0000-0003-2100-7300
Hakan GÜDÜCÜ: 0009-0006-3181-2660
Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351

Polimiyozit (PM) ve dermatomiyozit (DM) idiyopatik enflamatuvar miyozitlerin (IIM) başlıca iki alt grubunu oluşturmaktadır¹. İskelet kaslarında orta veya şiddetli güçsüzlük ve kronik enflamasyon mevcuttur. Simetrik ve genellikle ilerleyici olan proksimal kas güçsüzlüğüne ek olarak kas enzimlerinde artış, kas biyopsisinde miyozit kanıtı, tipik elektromiyografi (EMG) bulguları ile tanı konur². DM'de heliotrop raş, gottron papülleri, yaka ve şal belirtisi gibi tipik deri döküntüleri de görülür³. Kas enflamasyonu ile birlikte cilt ve eklem tutulumu, gastrointestinal sistem, akciğer ve kardiyak tutulum gibi bulgular gösterebilirler. Kas hasarının sonucu olarak kreatin kinaz (CK), aldolaz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve laktat dehidrojenaz (LDH) gibi kas enzimlerinde artış görülür⁴.

PM / DM nadir görülen hastalıklar olması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Çalışmalarda büyük farklılıklar olmakla birlikte son yapılan çalışmalar, 100.000 kişi-yıl başına 4.27 ile 7.89 arasında değişen IIM insidans oranlarını ve 100.000 kişi-yıl başına 9.54 ile 32.74 vaka arasında değişen prevalans oranlarını bildirmiştir^{5,6}. DM'de hastalık başlangıcı biri 5-14, diğeri 45-64 yaşlarında olmak üzere iki dönemde pik yapar⁷. PM ise çocuklukta nadirdir ve esas olarak yaşamın ikinci on yılından sonra ortaya çıkar. En sık hastalık başlangıç yaşı 45 ila 60 yaş arasındadır⁸. DM ve PM kadınlarda ve Afrikalı-Amerikalılarda daha yaygın görülmektedir⁶.

PM/DM'ye diğer otoimmün hastalıklar ve malignite eşlik edebilir, bu nedenle ayrıntılı bir klinik değerlendirme yapmak gerekmektedir. Mide kanseri ile ilişkili ilk PM vakası Stertz tarafından 1916' da bildirilmişken⁹ aynı yıl DM'nin meme kanseri ile ilişkili olduğu gündeme gelmiş¹⁰, sonraki çalışmalar da malignite ile ilişkiyi desteklemiştir¹¹⁻¹³. DM veya PM'li hastalarda miyozite özgü çeşitli otoantikolar tanımlanmıştır, en sık görülen antikor olan Anti-Jo-1, aynı zamanda hastalık aktivitesi ile ilişkilidir¹⁴. Transkripsiyon aracı faktör 1 γ (anti-TIF1 γ) ile nükleer matris proteini-2 (NXP-2) antikorları da malignite riskini öngören diğer iki otoantikordur^{15,16}. Melanom farklılaşmasıyla ilişkili protein 5 (anti-MDA5) pozitifliği hayatı tehdit eden ilerleyici akciğer hastalığı ile ilişkilendirilmişken¹⁷ Mi2 pozitif olan hastalarda interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve malignitenin daha az oranda görüldüğü¹⁸ ve bu hastalarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu görülmüştür¹⁹. Tüm bu antikorlar erken tanımı kolaylaştırma, prognozu öngörme ve böylece prognozu kötü olan hastalar için optimal tedaviyi belirlemeyi sağlamaları açısından oldukça önemli olabilirler. PM/DM hastalarında kanser için bilinen diğer risk faktörleri ise ileri yaş, erkek cinsiyet, disfaji, cilt nekrozu, kutanöz vaskülit, hastalığın hızlı başlangıcı ile CK, C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)

artışıdır²⁰. Prognoz eşlik eden komorbiditelere ve organ tutulumuna göre değişkenlik gösterir. Yıllar içerisinde artan klinik deneyim, tanımlanan otoantikolar daha erken tanı ve prognoz tayinine vesile olsa da DM'li ve PM'li hastalar için bildirilen morbidite, organ tutulumu ve bunlarla mortalite arasındaki ilişki durumları ise çalışmalarda farklılık göstermektedir. Biz de kliniğimizde takipli DM ve PM tanılı hastaların klinik seyirlerinin özelliklerini incelemeyi ve herhangi bir klinik ya da laboratuvar bulgunun bu hastalıkların prognozunu öngörmede etkili olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1990 ile Aralık 2022 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniği'nde takip edilen toplam 69 DM/PM tanılı hasta için retrospektif monosentrik bir çalışma gerçekleştirildi. Retrospektif dosya incelemesi niteliği nedeniyle her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmadı. Hastaların demografik ve klinik verileri dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. PM veya DM tanısı (I) simetrik proksimal kas güçsüzlüğü; (II) serum CK değerinin artması; (III) güneşe maruz kalan bölgelerde heliotropik döküntü, Gottron papülleri, malar eritem, poikiloderma gibi tipik deri lezyonlarının varlığı ve periungual veya kütiküler değişiklikler; (IV) tipik elektromiyografik bulgular (miyopatik potansiyel, düşük amplitüdü, kısa süreli polifazik aksiyon potansiyelleri, fibrilasyon, pozitif keskin dalgalar, artan ekleme gerilimleri ve spontan yüksek frekanslı deşarjlar); ve (V) dejeneratif ve enflamatuvar değişiklikleri gösteren kas biyopsi bulgularından ibaret Bohan ve Peter kriterlerine dayanıyordu^{2,21}. PM tanısı III numaralı kriter hariç diğer dört kriter, DM tanısı ise beş kriterin hepsine dayanıyordu. Tıbbi kayıtlar retrospektif olarak incelendi ve hastaların tanı anındaki sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet); eşlik eden bağ doku hastalığı ve malignite durumu ile kutanöz, kardiyak, pulmoner tutulum ve yutma güçlüğü durumu; laboratuvar parametreleri (tanı anındaki CK, LDH, AST, ALT, lökosit, lenfosit, nötrofil, hemoglobin, platelet değerleri ile akut faz reaktanları); standart yöntemlerle analiz edilen otoantikolar [anti nükleer antikor (ANA), Jo-1, Ro-52, PM-Scl, RNP]; çalışmanın yapıldığı tarihte hastaların hayatta kalma durumları, ölüm gerçekleşmiş ise ne zaman ve neden gerçekleştiği ile ilgili veriler elde edildi. İmmünofloresan ile bakılan numunede titre $\geq 1:80$ ise ANA pozitif kabul edildi. Kardiyovasküler hastalık arteriyel, venöz veya pulmoner tromboembolik hastalık, iskemik kalp hastalığı, aritmiler, felç veya pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanırken pulmoner hipertansiyon, ekokardiyogram (tahmini PSAP ≥ 40 mmHg) ve/veya kardiyak kateterizasyon (ölçülen PSAP ≥ 25 mmHg)

Dermatomyozit ve Polimiyozit: Tek Merkez Deneyimi

ile tanımlandı. İAH, diğer nedenler dışlandıktan sonra, uyumlu semptomlar (yeni başlayan efor dispnesi ve/veya kuru öksürük ve/veya başka bir neden olmaksızın ateş) ve akciğer röntgeni, yüksek çözünürlüklü akciğer bilgisayarlı tomografisi ve/veya uyumlu akciğer biyopsisi ile uyumlu görüntülemenin yanı sıra uyumlu solunum fonksiyon testleri olarak tanımlandı. Hastaların EMG, manyetik rezonans (MR) ve histopatolojik bulguları, takip süreleri ve kullandıkları tedaviler kaydedildi. Takip süresi, tanıdan ölüm tarihine ya da hastaneye en son yapılan ziyarete kadar geçen süre olarak tanımlandı. Ölüm nedeni tıbbi kayıtlardan elde edilen verilere göre belirlendi. Kesin tanısı inklüzyon cisimciği miyoziti veya nekrotizan otoimmün miyozit olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu tarafından 28.06.2021 tarihinde onaylandı (Onay Numarası: 2021-10/13).

Biyostatistiksel Analiz

Çalışma grubunun değerlendirilmesi tanımlayıcı istatistiklerle yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Normal dağılan veriler ortalama \pm standart sapma ile; normal dağılmayan veriler ise ortanca (minimum- maksimum) ile ifade edildi. Normal dağılan veriler için parametrik, normal dağılmayan veriler için non-parametrik testler kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) olarak belirtildi. İkili gruplar bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi ile; kategorik bağımlı ve bağımsız değişkenler ise ki-kare (χ^2) testi ile analiz edildi. $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mortalite ile ilişkili faktörleri belirlemek için Cox, tek değişkenli ve çok değişkenli orantılı hazard regresyon modelleri hesaplandı. Tehlike oranları (HR:Hazard ratio) %95 güven aralıkları (CI) ile verildi.

Bulgular

Temel Özellikler

32 yıl içinde kliniğimizde tanı alan 69 enflamatuvar miyopati tanı hastanın 46'sı DM (%67), 23'ü (%33) PM idi. DM ile takipli hastaların 39'u (%85) kadın, 7'si (%15) erkek iken PM ile takipli hastaların 16'sı (%70) kadın, 7'si (%30) erkek idi. Başvuru yaşı DM tanı hastalar için ortalama $41,5 \pm 13,5$ iken PM'li hastalar için ortalama $48,2 \pm 13,8$ idi.

Klinik Bulgular

DM'li hastalarda en sık rastlanan karakteristik cilt bulgusunun gottron papülleri olduğu görüldü. DM'li 28 hastada (%61) gottron papülleri, 23 hastada (%50) heliotrop raş, 10 hastada (%22) v yaka belirtisi, 8 hastada (%17) şal belirtisi mevcuttu.

69 hastanın 11'inde (%16) başka bir sistemik otoimmün hastalık eşlik etmekteydi, bunların çoğu (%91) DM ile takipliydi ve hepsi kadındı. DM ile takipli 4 hastada sistemik lupus eritematozus (SLE), 2 hastada sjögren sendromu (SS), 1 hastada juvenil idiyopatik artrit ve 3 hastada miksa bağ doku hastalığı (MBDH) mevcutken PM ile takipli 1 hastada ise sistemik skleroderma (SSc) eşlik etmekteydi. 20 hastada (%29) akciğer tutulumu vardı, bunların 13'ü DM, 7'si PM tanı idi. DM'li hastalarda akciğer tutulum oranı % 28, PM'li hastalarda ise %30 idi. 4 PM, 2 DM ile takipli toplam 6 hastada (%9) yutma güçlüğü mevcutken kalp tutulumu hiçbir hastada görülmemişti.

Biyopsi ve Görüntüleme Sonuçları

25 (%36) hastaya cilt biyopsisi yapılmıştı. 16 hastanın (%23) cilt biyopsisi DM ile uyumlu iken 1 hastanın eritema nodozum, 1 hastanın lupus düşündürülen bulguları mevcuttu, 7 hastanın biyopsi bulguları ise romatolojik açıdan anlamlı değildi. 27 hastaya kas biyopsisi yapılmıştı. 23 hastanın (%33) kas biyopsisi enflamatuvar süreci desteklerken 1 hastadaki atrofik değişiklikler kronik dönemle uyumlu olabilir şeklinde yorumlanmıştı. 3 hastanın kas biyopsisi de anlamlı değildi. 40 hastaya elektromiyogram (EMG) yapılmış, 37'sinde (%54) enflamatuvar miyopatik değişiklikler izlenmişti. DM'li 10 hastaya kas MR çekilmiş, 7 hastada (%15) kaslarda ödem ile uyumlu bulgular ve yağlı atrofik görünüm izlenmiş olup bulgular DM'in kas tutulumu açısından anlamlı bulunmuştu.

Laboratuvar Bulguları ve Antikor Varlığı

Hastaların tanı anındaki CK, LDH, AST, ALT, lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin değerleri DM ve PM hastalarında farklıydı. Hem PM'li hastalarda hem de DM'li hastalarda anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği yaygın olarak görülmüştü, ancak DM hastaları arasında görülme oranı daha yüksekti (sırasıyla 15/23 [%65.2]; 34/ 46[%73.9]; $p < 0,001$). Ro-52 DM ve PM tanı hastalarda sırasıyla %28.3 ve %34.8 oranında pozitifliği ($p = 0,579$). Anti-Jo-1 PM tanı hastalarda DM tanı hastalara kıyasla daha yüksek pozitiflik oranına sahipti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (%17,4'e karşı %6,5, $p = 0,159$). Hastaların demografik verileri, klinik bulguları ve tanı anındaki laboratuvar değerleri ile bunların hastalar arasındaki dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Malignite

9 hastada (%13) ise malignite ile ilişkili miyopati mevcuttu. Bunların 7'si kadın, 2'si erkekti. DM'li hastalarda malignite oranı %15 (6 K, 1 E), PM'li hastalarda ise % 9 (1 K, 1 E) idi. Malignite gelişen grupta tanı anındaki yaş ortalaması DM'li hastalar için $42,4 \pm 13,4$ iken PM'li hastalar için $61 \pm 5,7$ idi. Malignite ile ilişkili olmayan grupta ise tanı anındaki yaş ortalaması DM'li hastalar için $41,3 \pm 13,7$ iken

Tablo I. DM ve PM ile takipli hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	TÜM HASTALAR (n=69)	DM (n=46)	PM (n=23)	p
Tanı Yaşı	43,8 ± 13,9*	41,5 ± 13,5*	48,2 ± 13,8*	0,059 ^m
Kadın cinsiyet, n (%)	55 (79,7)	39 (84,8)	16 (69,6)	0,204 χ^2
Takip süresi #	104 (4-372)**	118,5 (12-372)**	94,95 ± 69,54 *	0,109 χ^2
Gottron papül, n (%)	28 (40,6)	28 (60,9)	0	<0,001 χ^2
Heliotropik raş, n (%)	23 (33,3)	23 (50)	0	<0,001 χ^2
Akciğer tutulumu, n (%)	20 (29)	13 (28,3)	7 (30,4)	0,851 χ^2
Kalp tutulumu	0	0	0	-
Yutma güçlüğü, n (%)	6 (8,7)	2 (4,3)	4 (17,4)	0,07 χ^2
Overlap, n (%)	11 (15,9)	10 (21,7)	1 (4,3)	0,063 χ^2
Malignite, n (%)	9 (13)	7 (15,2)	2 (8,7)	-----
ESH (mm/h)	28 (4-90)	29 (4-90)	24 (7-60)	0,122 ^m
CK (IU/L)	509 (12-24952)	190 (12-13100)	3489 (140-24952)	<0,01 ^m
LDH (U/L)	358 (123-1592)	337 (123-1501)	569 (278-1592)	0,003 ^m
AST (U/L)	67 (12-814)	40 (12-468)	101 (33-814)	0,031 ^m
ALT (U/L)	55 (3-346)	36 (3-346)	106 (21-342)	0,002 ^m
Albumin (g/L)	40 (17-50)	39,6 ± 4,7	37 ± 9	0,706 ^m
Kreatinin (mg/dL)	0,66 (0,38-1,17)	0,69 (0,40-1,17)	0,6 ± 0,12	0,150 ^m
Lökosit (10 ³ /mL)	7,3 (1,1-19,4)	7,3 ± 3,485	9,678 ± 3,481	0,021 ^m
Nötrofil (10 ³ /mL)	5,75 (1,13-15,1)	4,837 ± 2,456	7,871 ± 3,234	<0,001 ^m
Lenfosit (10 ³ /mL)	1,58 (0,242-5,47)	1,586 ± 1	1,98 ± 0,951	0,034 ^m
Hemoglobin (g/dL)	12,7 (8-15,7)	12,5 (8-15,2)	13,1 (8,26-15,7)	0,161 ^m
Trombosit (10 ⁹ /mL)	287 ± 104	280803 ± 113049	303360 ± 89200	0,474 ^t
ANA	49	34	15	<0,001 χ^2
Jo-1	7	3	4	0,159 χ^2
Ro52	21	13	8	0,579 χ^2
PM-Scl	3	2	1	1 χ^2

DM: Dermatomyozit, PM: Polimiyozit, K: Kadın, E: Erkek, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CK: Kreatin kinaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ANA: Anti nükleer antikor.

P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

* Normal dağılımlar için ortalama ± standart sapma kullanılmıştır.

** Normal dağılmayanlar için ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır.

Takip süresi ay cinsinden verilmiştir.

^m: Mann-Whitney U testi, ^t: Bağımsız örneklem t testi, χ^2 : Ki-kare testi.

Tablo II. Malignitesi olan DM veya PM tanılı hastaların klinik seyirleri

Hasta	Tanı yaşı	Cinsiyet	Tanı	CK	Hastalık başlangıcı ile malignite arasındaki süre*	Kanser bölgesi	Kanser tedavisi	Takip süresi*	Tanıdan ölüme kadar geçen süre*	Ölüm sebebi
H1	57	K	PM	804	0	Meme	Operasyon+RT+KT	63	-	-
H2	43	K	DM	770	-48	Over	Operasyon+KT	12	12	Malignite
H3	65	K	DM	1693	+42	Meme	Operasyon+KT+RT	57	57	Pnömoni
H4	38	K	DM	814	-18	Meme	Operasyon+KT	30	-	-
H5	40	K	DM	56	+35	Dil kökü	RT+KT	35	35	Malignite
H6	37	K	DM	7780	-60	Meme	Operasyon+KT	143	-	-
H7	22	K	DM	83	-14	Nazofarenks	RT+KT	102	-	-
H8	52	E	DM	810	0	Akciğer	RT+KT	21	21	Malignite
H9	65	E	PM	3594	+10	Mide	Almadı	19	19	Pnömoni

PM: Polimiyozit, DM: Dermatomyozit, CK: Kreatin kinaz, H!: Hasta, K: Kadın, E: Erkek, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi.

*Süreler ay cinsinden verilmiştir.

Dermatomyozit ve Polimiyozit: Tek Merkez Deneyimi

Tablo III. Otoantikörler ile DM/PM tanılı hastaların demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki

	ANA		Jo-1		Ro52		PM-Sci	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Tanı yaşı, Ort±SD	44,9±15	41,1±10,8	44,7±14,6	43,7±13,9	46,8±11,3	42,4±14,8	36,3±9	44,1±14
Kadın, n (%)	39 (70,9)	16 (29,1)	4 (7,3)	51 (92,7)	16 (29,1)	39 (70,9)	3 (5,5)	52 (94,5)
Erkek, n (%)	10 (71,4)	4 (28,6)	3 (21,4)	11 (78,6)	5 (35,7)	9 (64,3)	0	14 (100)
DM, n (%)	34 (73,9)	12 (26,1)	3 (6,5)	43 (93,5)	13 (28,3)	33 (71,7)	2 (4,3)	44 (95,7)
PM, n (%)	15 (65,2)	8 (38,8)	4 (17,4)	19 (82,6)	8 (34,8)	15 (65,2)	1 (4,3)	22 (95,7)
İAH, n (%)	15 (75)	5 (25)	6 (30)	14 (70)	9 (45)	11 (55)	1 (5)	19 (95)
Yutma güçlüğü, n (%)	4 (66,7)	2 (33,3)	0	6 (100)	1 (16,7)	5 (83,3)	0	6 (100)
Malignite, n (%)	8 (88,9)	1 (11,1)	0	9 (100)	3 (33,3)	6 (66,7)	1 (11,1)	8 (88,9)
Mortalite, n (%)	10 (100)	0	0	10 (100)	5 (50)	5 (50)	0	10 (100)

DM: Dermatomyozit, PM: Polimiyozit, ANA: Anti nükleer antikor, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı.

PM'li hastalar için 47±13,8 idi. Malignitenin eşlik ettiği 7 DM hastasının 4'ü (3 K, 1 E), 2 PM hastasının ise 1'i (1 E) ölmüştü. 3 hastada (%4) miyopati tanısı konduktan sonraki ilk bir yıl içinde, toplamda 5 hastada (%7) ilk 4 yıl içinde malignite gelişmişti. 4 hastada (%6) ise miyopati maligniteden sonra ortaya çıkmıştı. Malignitesi olan DM/PM tanılı hastaların klinik seyirleri Tablo II'de özetlenmiştir.

Klinik Bulguların Malignite Üzerindeki Etkisi

Malignite eşlik eden ve etmeyen hastalar arasında heliotrop raş görülme oranları aynı iken (%33,3; p=1), gottron papülü malignitenin eşlik ettiği 9 hastanın 3'ünde, malignite görülmeyen 60 hastanın ise 25'inde mevcuttu (sırasıyla %33,3; %41,7; p=0,635). Heliotrop raş ve gottron papülü ile malignite gelişimi arasında ilişki yoktu. Malignitesi olan 9 hastanın 2'sinde (%22), malignite olmayan 60 hastanın 18'inde akciğer tutulumu mevcuttu (p=0,632). Malignite gelişmeyen 60 hastanın 5'inde (%12), malignite gelişen 9 hastanın ise 1'inde (%11) yutma güçlüğü mevcuttu. İAH ve yutma güçlüğü ile malignite arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p=0,632; p=0,783). Yine takip süresi ile malignite arasında da ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,420).

Laboratuvar Bulguların Malignite Üzerindeki Etkisi

Hastaların tanı anındaki LDH, CK, albümin, ESH, hemoglobin ve lökosit değerleriyle malignite gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,789; 0,444; 0,263; 0,215; 0,443; 0,233). Malignite gelişmeyen 60 hastanın 41'inde (%68) ANA pozitif iken malignite ile ilişkili miyopatisi olan hastalarda ANA pozitiflik oranı daha yüksekti (8/9 [%89]).

Otoantikörlerin Klinik Bulgular Üzerindeki Etkisi

Malignite gelişen tüm hastalarda anti-Jo-1 negatif iken akciğer tutulumu olan 20 hastanın 6'sında pozitif ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (%30; p<0,01). Ro-52 akciğer tutulumu, malignite ve mortalite ile ilişkili değildi (sırasıyla p=0,093; p=0,839; p=0,146). Hastaların antikor durumları ile klinik bulgular arasındaki ilişki Tablo III'te özetlenmiştir.

Mortalite

Mortalite oranı DM hastaları için %13 (6/46), PM hastaları için %17 (4/23). Her iki grup arasında ölüm oranları açısından fark yoktu (P=0,629). Ölen hastaların yarısında eşlik eden malignite mevcuttu. PM ile takipli olup malignitesi olan iki hastadan biri (%50), DM ile takipli olup malignitesi olan 7 hastadan dördü (%57) ölmüştü. Malignitesi olan hastaların %56'sı (5/9) ölmüşken, malignitesi olmayan hastaların %8'i (5/60) ölmüştü. Malignite eşlik eden hastalarda beklenildiği üzere ölüm oranları anlamlı bir şekilde daha yüksekti (p<0,001).

Prognostik Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde tanı yaşı (OR: 1,138; %95CI 1,046-1,237; p=0,003), hastalık süresi (OR: 0,969; %95CI 0,949-0,990; p=0,004) ve malignite (OR: 13,750; %95CI 2,770-68,249; p=0,001) mortalite ile ilişkililikten cinsiyet, heliotrop raş, akciğer tutulumu, ritüksimab kullanımı ile bir ilişki saptanmadı. Çok değişkenli regresyon analizinde ise tanı yaşı (OR:1,189; %95CI 1,060-1,334; p=0,003) ve malignite (OR:13,750; %95CI 2,770-68,249; p=0,001) mortalite ile anlamlı şekilde ilişkiliydi (Tablo IV).

Tablo IV. Mortalite öngörüsü için klinik ve laboratuvar özelliklerin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Faktörler	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR	%95CI	p	OR	%95CI	p
Tanı yaşı	1,138	1,046-1,237	0,003	1,189	1,060-1,314	0,003
Hastalık süresi	0,969	0,949-0,990	0,004	-	-	-
Malignite	13,750	2,770-68,249	0,001	13,750	(2,770-68,249)	0,001
Cinsiyet	0,979	0,184-5,223	0,980	-	-	-
Raş	1,404	0,354-5,568	0,630	-	-	-
Akciğer tutulumu	1,059	0,245-4,583	1,059	-	-	-
Ritüksimab	0,488	0,095-2,515	0,391	-	-	-

OR: Olasılık oranı, %95CI: %95 Güven aralığı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tedavi

Hastaların tümünde başlangıç tedavisinde glukokortikoid mevcuttu. Başlangıç tedavisi olarak hastaların 25'ine (%36) metotreksat, 26'sına (%38) azatioprin, 30'una (%43,5) hidroklorokin verilmişken sadece tanı nöroloji kliniğinde konmuş ve tedavisi burada düzenlenmiş olan bir hasta tarafımıza başvurmadan önce mikofenolat mofetil almıştı. İkisinde akciğer tutulumu olan üç hasta (%4) ise başlangıç tedavisi olarak siklofosamid almıştı. İdame tedavi olarak DM ile takipli hastaların %26,1'i, PM'li hastaların %43,5'i ritüksimab almıştı. Hiçbir hastanın tanı anında intravenöz immünoglobulin (IVIG) ihtiyacı olmamışken takip eden süreçte DM tanılı 6, PM tanılı 2 hastaya IVIG verilmişti. IVIG alan hiçbir hastada mortalite gözlenmemişti. Hastaların tedavileri Tablo V'de özetlenmiştir.

Tablo V. DM ve PM hastalarının aldıkları tedaviler

	Tüm hastalar n=69	DM n=46	PM n=23	P
Metotreksat, n (%)	50 (72,5)	31 (67,4)	19 (82,6)	0,182
Azatioprin, n (%)	30 (43,5)	19 (41,3)	11 (47,8)	0,606
Hidroksiklorokin, n (%)	50 (72,5)	37 (80,4)	13 (56,5)	0,036
MMF, n (%)	8 (11,6)	4 (8,7)	4 (17,4)	0,288
Glukokortikoid, n (%)	69 (100)	46 (100)	23 (100)	---
Ritüksimab, n (%)	22 (31,9)	12 (26,1)	10 (43,5)	0,144
IVIG, n (%)	8 (11,6)	6 (13)	2 (8,7)	0,595
Siklofosamid, n (%)	14 (20,3)	12 (26,1)	2 (8,7)	0,090

DM: Dermatomiyozi, PM: Polimiyozit, MMF: Mikofenolat Mofetil, IVIG: İntravenöz immünoglobulin.
P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

DM ve PM nadir görülen hastalıklar olduğu için büyük kohortlarda inceleme yapmak zordur ve belki çok merkezli araştırmalar gerekmektedir, ancak tek merkez deneyimlerinin paylaşılması hastalık spektrumunun ortaya konması açısından literatüre anlamlı katkı sağlayabilir. Biz de 32 yıllık tek merkez deneyimimizi paylaşmayı amaçladık. Çalışmamızda DM ile takipli hastaların %85'i (39/46), PM ile takipli hastaların %70'i (16/23) kadın iken ortalama tanı yaşı DM tanılı hastalar için 41,5±13,5 PM'li hastalar için 48,2± 13,8 idi. Çalışmalarda farklı oranlara rastlansa da çoğunda olduğu gibi bizim kohortumuzda da enflamatuvar miyopatilerin kadınlarda görülme oranı bariz bir şekilde daha yüksekti (19,22-25) Çalışmamızda tanı anındaki yaş ortalamaları da literatür ile benzerdi (19,22-28).

SLE, SS, romatoid artrit (RA), MBDH ve skleroderma gibi diğer otoimmün bağ doku hastalıklarının gerek DM gerek PM hastalarında overlap şeklinde bulunabildiği bilinmektedir (29-33). L Aguile ve

arkadaşları 220 DM ve PM hastasının 31'inde (%14) overlap sendromu olduğunu tespit etti³¹. %48,4'u SSc, %29'u SLE ve %22,6'sı ise RA hastasıydı. Bizim çalışmamızda da DM ve PM ile takipli hastalarımızda benzer oranda overlap sendromu eşlik etmekteydi (11/69; %16).

Salazar-Villa G ve arkadaşlarının çalışmasında 66 DM hastasının 10'unda (%15,2) gottron papülleri, 21'inde (%31,8) heliotrop raş, 17'sinde (%25,8) şal belirtisi, 9'unda (%13,6) V yaka belirtisi, 7'sinde (%10,6) tırnak değişiklikleri, 5 hastada (%7,6) poikiloderma görülmüşken tamirci eline hiç rastlanmamıştı²². Bizim çalışmamızda ise farklı oranlarda gottron papülleri, heliotrop raş, v yaka belirtisi ve şal belirtisi mevcutken benzer şekilde hiçbir hastada tamirci eline rastlanmadı. Kayıt sistemimizde olası diğer cilt bulguları ile ilgili yeterli veri yoktu.

Miyozitli hastalarda kardiyak tutulum için literatürde çok çeşitli görülme oranları bildirilmiş olsa da bugüne kadar yapılan çalışmalarda kalp tutulumu hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilememiştir³⁴. Euromyositis kayıtlarına göre kalp ile ilgili semptomlar DM ve PM hastalarının %9'unda mevcuttu³⁵. Torres C ve arkadaşlarının çalışmasında 107 hastanın 30'unda (%28) kardiyak tutulum mevcutken³⁶ Diederichsen LP ve arkadaşları 14 hastanın 9'unda (%64) kardiyak anormallik saptadı³⁷. Bizim hastalarımızın hiçbirinde kardiyak tutulum görülmemişti, ancak hastalarımızda kalp tutulumunu tespit etmek için yapılan rutin bir çalışma yöntemi mevcut değildi ve takipleri süresince aşikar kardiyak semptomu olmayıp kalp kası tutulumu olan hastalar subklinik kardiyak bulguları olmasına rağmen tespit edilememiş olabilir. Son yıllarda kalp tutulumunu saptamak için yapılan invazif olmayan ve hassas tekniklerin rutin olarak kullanılmaya başlanması ile miyozitte kalp tutulumuna ilişkin daha doğru bir kanıya varmak mümkün olabilir.

Literatürde PM ve DM hastalarının yutma güçlüğü oranları da çok farklı şekilde rapor edilmiştir. Bu oran Bohan ve arkadaşlarının çalışmasında %12, Salazar ve arkadaşlarının çalışmasında %26,7, Sonies ve arkadaşlarının çalışmasında %50-60, idi^{11,22,38}. İsveç'ten Ortega HFE'nin 2023 yılına ait tezinde 940 kadın hastanın 353'ünde (%42,1), 393 erkek hastanın 152'sinde (%43,4) yutma güçlüğü mevcuttu ve anti-Jo-1 pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha az sıklıkta idi³⁹, oysa ki Shanshan Li ve arkadaşlarının çalışmasında anti-jo-1 pozitif olanlarda yutma güçlüğü daha sık idi⁴⁰. Bizim çalışmamızda ise DM ile takipli hastaların %4,3'ünde (2/46), PM ile takipli olanların %17,4'ünde (4/23) yutma güçlüğü mevcuttu (p=0,07). Jo-1 negatif 62 hastanın 6'sında yutma güçlüğü varken Jo-1 pozitif 7 hastanın hiçbirinde yutma güçlüğü mevcut değildi. Çalışmamıza göre Shanshan Li ve arkadaşlarının çalışmasında⁴⁰ olduğu gibi anti-Jo-1 yutma güçlüğü ile ilişkili değildi (p=0,389). Yutma güçlüğü olan 6 hastanın 1'i (%16,7), olmayan

Dermatomyozit ve Polimiyozit: Tek Merkez Deneyimi

63 hastanın 9'u (%14,3) ölmüştü. Her ne kadar yutma güçlüğü şiddetli hastalık seyri ve mortalite ile ilişkilendirilmiş olsa da çalışmamızda Shanshan Li ve arkadaşlarının çalışmasında⁴⁰ olduğu gibi yutma güçlüğü ile mortalite arasında ilişki saptanmadı (p=0,874).

Marie ve arkadaşlarının 2002'deki retrospektif çalışmasında İAH sıklığı %23,1 idi⁴¹. Kang ve arkadaşlarının çalışmasında 29 hastada (%40,3) İAH gelişmişti⁴². Bizim çalışmamızda ise akciğer tutulumu PM ve DM hastalarında benzer oranlardaydı (sırasıyla %30 ve %28), tüm hastalardaki oran ise %29 idi. Oysa ki Fathi ve arkadaşları hastaların %65'inde İAH ile uyumlu radyolojik bulgular ya da restriktif ventilatuvar defektler gözlemlediklerini bildirmişti⁴³, Fathi ve arkadaşlarının daha yüksek bir oranda İAH saptamış olmaları akciğer hastalığına işaret eden klinik semptomlara bakılmaksızın yeni tanı konmuş tüm PM/DM olgularını incelemiş olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Kliniğimizde takipli hastalar İAH ile uyumlu klinik semptomları olmaları halinde akciğer tutulumu açısından değerlendirilmişlerdi.

Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında⁴⁴ ANA pozitiflik oranı IIM hastalarda ortalama %60 iken Taborda ve arkadaşlarının çalışmasında⁴⁵ %52,2 idi. Kolombiya çalışmasında DM'de %82,6; PM'de %72,7 idi²². Çalışmalarda DM'de diğer IIM'lere kıyasla daha yüksek pozitiflik oranı mevcuttu. Bizim çalışmamızda da DM ile takipli hastaların ANA pozitiflik oranı daha yüksekti (DM için %73,9; PM için %65; p=0,453). Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında en sık görülen miyozit ilişkili otoantikorlar (MAA) anti-Ro-52 (%17,6) ve anti-PM-Scl (%7,5) idi⁴⁴. Bizim çalışmamızda da Ro-52 ve PM-Scl en sık görülen MAA'dı ve bu antikorlar akciğer tutulumu, malignite ve mortalite ile ilişkili değildi (sırasıyla Ro-52 için p=0,093; p=0,839; p=0,146 ve PM-Scl için p=0,865; p=0,286; p=0,466). Oysa ki Jo-1 ile akciğer tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0,001), malignite ve mortalite ile bir ilişki yoktu (sırasıyla p=0,280; p=0,251).

Daha önce bildirilen bazı çalışmalarda PM ve DM hastalarının mortalitesinin 5 yılda %12,3-60,1 aralığında olduğu raporlanmışken 10 yılda %42-%74 arasında raporlanmıştır⁴⁶⁻⁵⁰. Bizim çalışmamızda 1 yılda mortalite oranı %4,3; 2 yılda mortalite oranı %10,1; 5 yılda mortalite oranı %29 idi. Yine bu çalışmalardaki en yaygın ölüm nedenleri kalp veya akciğer tutulumu, kanser ve enfeksiyon olduğu halde bizim çalışmamızda ölümleri hastanemiz dışında gerçekleşen 4 hastanın ölüm nedeni belirsizken 3 hastaninkisi kanser ve 3 hastaninkiyse pnömoni idi. Pnömoni nedeniyle ölen 2 hastanın birinde meme diğerinde mide kanseri mevcuttu. Ölen 3 hastada akciğer tutulumu mevcuttu (3/10; %30; p=0,939). Çalışmamızda kanser ve pnömoni önde gelen ölüm

nedenleri idi. Akciğer tutulumu ile mortalite arasında istatistiksel olarak ilişki ortaya konmadığından mortalite üzerinde etkili asli bir faktör olarak değerlendirilmedi. 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları DM hastaları için sırasıyla %97,8; 91,3; 71,7 iken PM hastaları için sırasıyla %91,3; %87 ve %69,6 idi. Torres ve arkadaşlarının çalışmasında Cox çok değişkenli analizde sol ventrikül disfonksiyonu ve kanser varlığı mortalite ile ilişkili iken³⁶ bizim çalışmamızda çok değişkenli Cox regresyon analizinde tanı yaşı ve beklenildiği üzere malignite mortalite ile anlamlı şekilde ilişkiliydi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan biri günümüzde DM/PM için oldukça önem arzeden Mi2, melanom farklılaşmasıyla ilişkili gen 5 (MDA5), transkripsiyonel aracı faktör 1 gama (TIF1-gama), nükleer matriks proteini 2 (NXP-2), SRP gibi miyozit spesifik otoantikorların kliniğimizde bakılmıyor olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise çalışmamız retrospektif olduğundan hastalarla ilgili bazı verilerin eksik kaydedilmiş olmasıdır.

Bu çalışma DM/PM hastalarında malignite prevalansının yüksek olduğunu ve bunun sağkalım azalmasıyla ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Malignite tanıdan sonra en geç ilk 42 ay içinde ortaya çıkmıştır, bu nedenle tanı konduktan sonraki süreçte özellikle ilk 4 yıl malignite gelişimi açısından yakın izlem doğru bir yaklaşım olacaktır. Ancak daha önceki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda İAH sağkalım üzerinde etkili olmamıştır. Bu durum bizim popülasyonumuzda akciğer tutulumunun hafif seyretmesi ile ilişkili olabilir. Bu durumun aydınlatılması, aynı zamanda mevcut sonuçları doğrulamak ve DM/PM ile takipli hastaların farklı toplumlardaki klinik seyirlerinin otoantikorlarla ilişkilerini ortaya koymak için çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Medicana Bursa Hastanesi Akademik ve Etik Kurul

Onay Tarihi: 27.12.2023

Karar No: 2023/05

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: N.D.K., B.N.C., H.G., B.Y., E.D., Y.P.; Veri toplama ve işleme: N.D.K., H.G.; Analiz ve verilerin yorumlanması: N.D.K., Y.P.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.D.K., B.N.C., B.Y.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Dalakas, M. C. (1991). Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *New England Journal of Medicine*, 325(21), 1487-1498.

2. Bohan, A., & Peter, J. B. (1975). Polymyositis and Dermatomyositis: (Second of Two Parts). *New England Journal of Medicine*, 292(8), 403-407.
3. Sasaki, H., & Kohsaka, H. (2018). Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Modern rheumatology*, 28(6), 913-921.
4. Plotz, P. H., Rider, L. G., Targoff, I. N., ve ark. (1995). Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Annals of internal medicine*, 122(9), 715-724.
5. Smoyer-Tomic, K. E., Amato, A. A., & Fernandes, A. W. (2012). Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies among commercially insured, Medicare supplemental insured, and Medicaid enrolled populations: an administrative claims analysis. *BMC musculoskeletal disorders*, 13, 1-13.
6. Findlay, A. R., Goyal, N. A., & Mozaffar, T. (2015). An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle & nerve*, 51(5), 638-656.
7. Marvi, U., Chung, L., & Fiorentino, D. F. (2012). Clinical presentation and evaluation of dermatomyositis. *Indian journal of dermatology*, 57(5), 375-381.
8. Yang, S. H., Chang, C., & Lian, Z. X. (2019). Polymyositis and dermatomyositis—challenges in diagnosis and management. *Journal of translational autoimmunity*, 2, 100018.
9. Stertz, G. (1916). Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr.*, 53, 488-489.
10. Kankleit, H. (1916). Über primäre nichteitrige Polymyositis. *Dtsch Arch Klin Med*, 120(335), 9.
11. Bohan, A. N. T. H. O. N. Y., PETER, J. B., BOWMAN, R. L., & PEARSON, C. M. (1977). A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine*, 56(4), 255-286.
12. Callen, J. P., Hyla, J. F., Bole, G. G., & Kay, D. R. (1980). The relationship of dermatomyositis and polymyositis to internal malignancy. *Archives of Dermatology*, 116(3), 295-298.
13. Manchul, L. A., Jin, A., Pritchard, K. I., ve ark. (1985). The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis: a controlled study. *Archives of internal medicine*, 145(10), 1835-1839.
14. Rönnelid, J., Helmers, S. B., Storfors, H., ve ark. (2009). Use of a commercial line blot assay as a screening test for autoantibodies in inflammatory myopathies. *Autoimmunity reviews*, 9(1), 58-61.
15. Fujimoto, M., Hamaguchi, Y., Kaji, K., ve ark. (2012). Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis & Rheumatism*, 64(2), 513-522.
16. Fiorentino, D. F., Chung, L. S., Christopher-Stine, L., ve ark. (2013). Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 γ . *Arthritis & Rheumatism*, 65(11), 2954-2962.
17. Sato, S., Hoshino, K., Satoh, T., ve ark. (2009). RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 60(7), 2193-2200.
18. Liang, L., Zhang, Y. M., Chen, H., ve ark. (2020). Anti-Mi-2 antibodies characterize a distinct clinical subset of dermatomyositis with favourable prognosis. *European Journal of Dermatology*, 30, 151-158.
19. DeWane, M. E., Waldman, R., & Lu, J. (2020). Dermatomyositis: clinical features and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(2), 267-281.
20. Jakubaszek, M., Kwiatkowska, B., & Maślińska, M. (2015). Polymyositis and dermatomyositis as a risk of developing cancer. *Reumatologia/Rheumatology*, 53(2), 101-105.
21. Bohan, A., & Peter, J. B. (1975). Polymyositis and Dermatomyositis: (First of Two Parts). *New England Journal of Medicine*, 292(7), 344-347
22. Salazar-Villa G, Rodriguez-Prada C, Bonfante-Tamara M, ve ark. (2022). Clinical characterization of patients with inflammatory myopathy in 2 tertiary care hospitals in Colombia: A descriptive survey. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*, 29(1), 9-18.
23. Furst, D. E., Amato, A. A., Iorga, Ş. R., Gajria, K., & Fernandes, A. W. (2012). Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a US managed care plan. *Muscle & nerve*, 45(5), 676-683.
24. Hsu, J. L., Liao, M. F., Chu, C. C., ve ark. Reappraisal of the incidence, various types and risk factors of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis in Taiwan. *Sci Rep* 2021; 11: 4545.
25. Nuño, L., Joven, B., Carreira, P., ve ark. (2017). Registro de pacientes con miopatía inflamatoria de la Sociedad Madrileña de Reumatología: análisis descriptivo. *Reumatología Clínica*, 13(6), 331-337.
26. Mammen, A. L. (2010). Dermatomyositis and polymyositis: clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184(1), 134-153.
27. Tomimitsu, H., Ohta, A., Nagai, M., ve ark. (2016). Epidemiologic analysis of the clinical features of Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis. *Modern Rheumatology*, 26(3), 398-402.
28. Balci, M. A., Donmez, S., Saritas, F., Bas, V., & Pamuk, O. N. (2017). The epidemiology of dermatomyositis in northwestern Thrace region in Turkey: epidemiology of dermatomyositis in Turkey. *Rheumatology International*, 37, 1519-1525.
29. Hausmanowa-Petrusewicz, I., Kowalska-Oledzka, E., Miller, F. W., ve ark. (1997). Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 40(7), 1257-1266.
30. Troyanov, Y., Targoff, I. N., Tremblay, J. L., ve ark. (2005). Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine*, 84(4), 231-249.
31. Aguila, L. A., Lopes, M. R. U., Pretti, F. Z., ve ark. (2014). Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 33, 1093-1098.
32. Tseng, C. C., Chang, S. J., Tsai, W. C., ve ark. (2017). Sex differential association of dermatomyositis with Sjögren syndrome. *Cmaj*, 189(5), E187-E193.
33. McGrath, E. R., Doughty, C. T., & Amato, A. A. (2018). Autoimmune myopathies: updates on evaluation and treatment. *Neurotherapeutics*, 15(4), 976-994.
34. Trybuch, A., & Tarnacka, B. (2023). Cardiac involvement in polymyositis and dermatomyositis: diagnostic approaches. *Reumatologia*, 61(3), 202.
35. Lilleker, J. B., Vencovsky, J., Wang, G., ve ark. (2018). The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(1), 30-39.
36. Torres, C., Belmonte, R., Carmona, L., ve ark. (2006). Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity*, 39(3), 205-215.
37. Diederichsen, L. P., Simonsen, J. A., Diederichsen, A. C., ve ark. (2015). Cardiac abnormalities assessed by non-invasive

Dermatomyozit ve Polimiyozit: Tek Merkez Deneyimi

- techniques in patients with newly diagnosed idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol*, 33(5), 706-714.
38. Sonies, B. C. (1997). Evaluation and treatment of speech and swallowing disorders associated with myopathies. *Current opinion in rheumatology*, 9(6), 486-495.
 39. Ortega, H. F. E. (2023). Studies on Autoantibodies and Inflammatory Markers in Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies. Karolinska Institutet (Sweden).
 40. Li, S., Ge, Y., Yang, H., ve ark. (2019). The spectrum and clinical significance of myositis-specific autoantibodies in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Clinical Rheumatology*, 38, 2171-2179.
 41. Marie, I., Hachulla, E., Cherin, P., ve ark. (2002). Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 47(6), 614-622
 42. Kang, E. H., Lee, E. B., Shin, K. C., ve ark. (2005). Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology*, 44(10), 1282-1286.
 43. Fathi, M., Dastmalchi, M., Rasmussen, E., Lundberg, I. E., & Tornling, G. (2004). Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Annals of the rheumatic diseases*, 63(3), 297-301.
 44. González-Bello, Y., Garcia-Valladares, I., Reyes-Pérez, I. V., ve ark. (2021).
 45. Taborda, A. L., Azevedo, P., & Isenberg, D. A. (2014). Retrospective analysis of the outcome of patients with idiopathic inflammatory myopathy: a long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*, 32(2), 188-93.
 46. Dobloug, G. C., Svensson, J., Lundberg, I. E., & Holmqvist, M. (2018). Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(1), 40-47.
 47. Marie, I. (2012). Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Current rheumatology reports*, 14, 275-285.
 48. Nuño-Nuño, L., Joven, B. E., Carreira, P. E., ve ark. (2017). Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain. *Rheumatology International*, 37, 1853-1861.
 49. Mustafa, K. N., & Dahbour, S. S. (2010). Clinical characteristics and outcomes of patients with idiopathic inflammatory myopathies from Jordan 1996–2009. *Clinical rheumatology*, 29, 1381-1385.
 50. Yu, K. H., Wu, Y. J. J., Kuo, C. F., ve ark. (2011). Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clinical rheumatology*, 30, 1595-1601.

