

# İdiyopatik enflamatuvar miyopatide mortalite ve prognostik faktörler

## Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myopathies

● Güllü Alakbarova<sup>1</sup>, ● Döndü Üsküdar Cansu<sup>2</sup>, ● Cengiz Korkmaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

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

### Öz

**Amaç:** İdiyopatik enflamatuvar miyopatiler (İİM), immün aracılı kas hasarlanması ile giden, proksimal iskelet kaslarının enflamasyonuna bağlı bağ dokusu hastalığıdır. İİM'li hastalarda malignite sıklığı yanında mortalite de genel popülasyona göre artmıştır. Çalışmamızın amacı İİM tanısı ile izlenen hastalarda mortalite için prediktif faktörleri tanımlamak ve eşlik eden malignitelerin sıklığı ve tiplerini değerlendirmektir.

**Yöntem:** Ocak 1998 ile Ocak 2020 yılları arasında, üniversite hastanesi romatoloji bölümünde 1975 Bohan-Peter tanı kriterlerine göre İİM tanısı konulup takip ve tedavisi yapılan 53 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, malignite varlığı ve ölümü öngördüren prognostik faktörler analiz edildi.

**Bulgular:** 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 27 hasta (%50,9) dermatomyozit ve 23 hasta (%43,4) polimiyozit idi. En sık görülen klinik bulgu %77,2 ile halsizlik idi. Hastalarda steroid kullanım oranı %98,1 ve azatioprin kullanım oranı %34 idi. Malignite sıklığı %13 (n=7) iken (2 nazofarenks kanseri, 2 kolon kanseri, 1 küçük hücre dışı akciğer kanseri, 1 meme kanseri ve 1 pankreas kanseri) malignite gelişen hastaların yaşı gelişmeyenlere göre daha yüksek ve yine miyozit tanı yaşı da daha yüksekti (sırasıyla p=0,03 ve p=0,02). İİM'li hastalarda bazı değişkenlere göre mortaliteye bakıldığında cinsiyet, hastalık süresi ve miyozit öncesinde malignite varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılığın görüldüğü değişkenlerdi. En sık mortalite nedeni malignite idi. Kohortumuzda 5 yıllık kümülatif sağkalım oranı %80,75 ve 10 yıllık sağkalım oranı %72,68 idi.

**Sonuç:** Sonuç olarak İİM'li hastalarımızda mortalite ve malignite sıklığı genel olarak literatüre benzer şekilde idi. Beklenen yaşam süresi ve mortalite üzerine etkili en önemli faktörler ileri tanı yaşı ve malignite varlığı idi.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik enflamatuvar miyopati, polimiyozit, dermatomyozit, malignite, mortalite

### Abstract

**Objective:** Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a group of connective tissue diseases that are characterized with proximal muscle inflammation and immune mediated muscle damage. Compared to the general population, both malignancy and mortality rates are found to be higher in IIM patients. The aim of our study was to define the predictive factors for mortality and to evaluate the types and frequencies of concomitant malignancies in IIM patients.

**Methods:** A retrospective evaluation was conducted in 53 patients who were diagnosed with IIM using 1975 Bohan-Peter criteria in university hospital rheumatology department between January 1998 and January 2020. The clinical and laboratory findings, malignancy status and prognostic factors for mortality were analyzed for the patients.

**Results:** Among the 53 patients (32 women, 21 men), the mean age was 55.24±16.12 years, the mean age of myopathy diagnosis was 44.45±17.62 years. When the subgroups of myositis were analyzed, 27 patients (50.9%) had dermatomyositis and 23 patients (43.4%) had polymyositis. The most frequent clinical finding was fatigue with 77.2%. Steroid usage rate was 98.1% and azathioprine usage rate was 34% among patients. Malignancy frequency was 13% (n=7) (2 nasopharyngeal cancer, 2 colon cancer, 1 non-small cell lung cancer, 1 breast cancer and 1 pancreas cancer) and the age of patients with malignancy and myositis was significantly higher (p=0.03, p=0.02 respectively). When the mortality frequency was evaluated by different parameters, it was found that gender, disease duration and malignity preexisting myositis were statistically significant parameters. The most frequent mortality cause was malignancy. Cumulative survival rate in our cohort was 80.75% in 5 years and 72.68% in 10 years.

**Conclusion:** As a result, the frequencies of mortality and malignancy in our patients with IIM were generally similar to those in the literature. The most important factors affecting life expectancy and mortality were advanced age at diagnosis and the presence of malignancy.

**Keywords:** Idiopathic inflammatory myopathy, polymyositis, dermatomyositis, malignancy, mortality

### İletişim / Correspondence:

Döndü Üsküdar Cansu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Tel.: +90 555 645 92 85 E-posta: ducansu@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6543-3905

Geliş Tarihi / Received: 28.07.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 23.09.2020

**Atıf / Cite this article as:** Alakbarova G, Üsküdar Cansu D, Korkmaz C. İdiyopatik enflamatuvar miyopatide mortalite ve prognostik faktörler.

Ulus Romatol Derg 2020;12(3):64-70

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



## Giriş

İdiyopatik enflamatuvar miyopatiler (İİM), 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 ve sporadik inklüzyon cisimcikli miyozittir (İCM). İİM'ler kas tutulumu dışında deri, eklem, akciğer, özofagus ve kalp gibi organları da etkileyebilen sistemik hastalıklardır.<sup>[1-3]</sup> İİM'ler ile malignite arasında yakın bir ilişki vardır. İİM'li hastalarda malignite riski ve sıklığı farklı çalışmalarda farklı oranlarda raporlanmıştır. DM veya PM seyrinde de malignite sıklığı değişmektedir. Son yapılan bir derlemeye göre her iki miyozit varlığında da artmış kanser riski varken DM'de bu risk 4,5 kat artmıştır. Malignite, İİM teşhisi öncesinde, eşzamanlı olarak veya sonrasında teşhis edilebilir. İİM ile çeşitli maligniteler ilişkilendirilmiştir.<sup>[4,5]</sup> Son yıllarda prognoz önemli ölçüde iyileşmiş olsa da farklı kohortlar arasında prognozda da bir değişkenlik vardır. Mortalite sıklığı ve nedenleri dahil edilme kriterlerine bağlı olarak seriler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Tanı yaşı yüksek olan, erkek olan, tanı veya tedavide gecikmesi olan, kardiyovasküler tutulumu, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) veya malignitesi olan hastalarda daha kötü bir prognoz vardır. İİM hastalarında başlıca ölüm nedenleri malignite, ciddi enfeksiyonlar ve kardiyovasküler tutulumdur.<sup>[6-8]</sup>

Çalışmamızın amacı, İİM kohortumuzda izlenen hastalarda mortalite için prediktif faktörleri tanımlamak ve eşlik eden malignitelerin sıklığı ve tiplerini değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi

Kesitsel bir kohort çalışması olan bu çalışmada Ocak 1998-Ocak 2020 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Romatoloji Bilim Dalı'nda 1975 Bohan-Peter tanı kriterlerine göre İİM tanısı konulup takip ve tedavisi yapılan 53 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.<sup>[9]</sup> Çalışmaya İİM dışındaki diğer miyopatiler, 18 yaş altı tanı almış hastalar ve takip dışı kalmış hastalar alınmadı. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.05.2019 tarih ve 41 sayılı kararı ile etik onayı alınmıştır.

### Klinik, Laboratuvar, Radyolojik ve Histopatolojik Değerlendirmeler

Hastaların takip dosyalarından ve dijital kayıtlarından klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik parametreleri değerlendirildi. Laboratuvar parametrelerinden tanı

sırasındaki ayrıntılı tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), antinükleer antikor (ANA) sonuçları, hastaların ortalama takip süresi ve hastalık süreleri, İİM alt grupları, başlangıç bulgusu, en son kullandığı ilaçlar, kronik hastalık öyküsü ve süresi, tanı sırasındaki kreatin fosfokinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz düzeyleri (LDH), hastanın takibi süresince mevcut en düşük ve en yüksek CK ve LDH değerleri, konstitüsyonel semptomlar, deri, eklem, gastrointestinal sistem, akciğer ve kalp tutulumu, kas tutulum özellikleri, elektronöromiyografi (EMG) bulguları, kas biyopsi sonuçları kaydedildi. Hastaların hastalık süresince aldığı kümülatif immünoşüpresif tedaviler kaydedildi. Malignite varlığı, varsa tipi ve sonlanımı, mortalitenin varlığı, mortalite nedeni ve zamanı belirlendi.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan değişkenlerin incelenmesinde sürekli veriler ortalama  $\pm$  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. Sayısal verilerin normal dağılımlarına bakıldığında dağılımın normal dağılıma uymadığı belirlendi. Bundan dolayı non-parametrik testler kullanıldı. İkili gruplar Mann-Whitney U testi; çoklu gruplar Kruskal-Wallis testi, kategorik bağımlı ve bağımsız değişkenler ise ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ile analiz edildi. Mortaliteye etki eden bağımsız değişkenleri belirlemek için ilişki testlerinden sonra anlamlı olanlara çok değişkenli analiz yapıldı (Mortalite üzerine etki eden bağımsız değişkenleri saptamak için bazı verileri eksik olan hastalar analiz dışında bırakılarak 40 hastanın analizi yapılmıştır). Mortalite için ayrıca survival (Kaplan Meier) analizi uygulandı.

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın (32 kadın, 21 erkek) yaş ortalaması  $55,24 \pm 16,12$  yıl, miyopati tanı yaşı ortalaması  $44,45 \pm 17,62$  yıl, takip süresi ortalaması  $6,01 \pm 5,29$  yıl, hastalık süresinin ortalaması  $10,96 \pm 6,61$  yıl idi. Miyozit alt gruplarının dağılımı incelendiğinde; 27 hasta (%50,9) DM, 23 hasta (%43,4) PM ve 3 hasta (%5,7) İCM idi. Hastalar klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde ise en sık şikayet, %77,4 ile halsizlik iken kalp tutulumu %3,8, akciğer tutulumu %1,9 ve heliotrop raş %35,8 oranında görülmüştü (İİM'li hastaların demografik ve klinik bulguları Tablo 1'de verilmiştir).

Hastaların miyozit tanısı sırasındaki laboratuvar tetkiklerinin medyan değerleri; ESH 24,5 mm/saat, CRP 0,85 mg/dL, aspartat aminotransferaz 48 U/L, alanin

aminotransferaz 50,5 U/L, CK 725 U/L, LDH 606 U/L, albümin 4,05 g/dL idi. Tedavinin 1. ayında CK düzeyi medyan 302 U/L, tedavinin 1. ayında LDH düzeyi medyan 564 U/L olarak bulunmuştu. ANA pozitiflik oranı %20 idi (İİM'li hastaların miyozit tanısı sırasındaki laboratuvar sonuçları Tablo 2'de verilmiştir).

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. Hastalar tedavileri açısından incelendiğinde ise, tanı sonrası ve takip süresince hastaların kümülatif olarak aldıkları immünosüpresif tedavilerden steroid kullanımı %98,1, azatioprin %34, metotreksat %32,1 ve mikofenolat mofetil kullanımı ise %3,7 idi. Tüm DM hasta grubunda kullanılan hidroksiklorokin oranı ise %28,3 idi.

**İİM 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. Beş 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  $p=0,02$ ).

Malignite gelişen İİM'li 7 hastanın 3'ü PM, 4'ü DM'li idi. İİM tanı yaşı incelendiğinde en düşük yaş 40 ve en yüksek olan hasta 81 yaşındaydı. Malignite gelişen İİM'li hastaların 6'sı erkek iken 1'i kadındı (Malignite gelişen İİM'li hastaların ayrıntılı özellikleri Tablo 3'de verilmiştir).

**İİM ve Mortalite:** Çalışma grubumuzda mortalite oranı da %13 idi. Buna göre hastaların 3'ü PM, 4'ü DM tipindeydi. İİM tanı yaşı ortalaması  $60,71 \pm 13,86$  yıl (43-81), mortalite saptandığında İİM hastalık süresi ortalaması  $6,28 \pm 3,77$  yıl (3 ay-9 yıl), mortalite sırasında hasta yaşı ortalaması  $65,14 \pm 12,61$  yıl (48-81) 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 nedeni 4 hastada malignite iken 3 hastada nedeni ile ilgili bilgiye ulaşılamadı.

**Mortalite Üzerine Etkili Prognostik Faktörler:** İİM'li hastalarda mortalite üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi için gerçekleştirilen analize göre cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, ESH düzeyi, CRP düzeyi ve malignite varlığına göre mortalite istatistiksel olarak farklılaşan değişkenlerdi ( $p<0,05$ ). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde mortalite erkeklerde daha fazlaydı. Mortalite görülenlerde miyozit tanı yaşı daha yüksek iken hastalık süresi mortalite varlığında daha düşük, ESH ve CRP düzeyleri ise mortalitede daha yüksekti. Mortalite gelişenlerde yine daha fazla malignite vardı. CK düzeyleri ile mortalite arasında bir ilişki yoktu. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalara ait demografik ve klinik bulguları Tablo 4'te verilmiştir.

İİM'li hastalarda mortalite üzerine etkili faktörler için gerçekleştirilen Cox regresyon analizi sonuçlarına göre modelde yer alan cinsiyet, hastalık süresi, tanı yaşı, ESH, CRP ve malignitenin mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemediği görüldü ( $p>0,05$ ).

**Yaşam Süresi Analizi:** Miyozit çalışma grubumuzda kümülatif yaşam süresine (survival değerleri) baktığımızda; kohortumuzda 5 yıllık kümülatif sağkalım oranı %80,75 iken 10 yıllık sağkalım oranı %72,68 idi. Ortalama takip süresine göre sağkalım eğrisi Şekil 1'de verilmiştir.

İİM'li hastalarda bazı değişkenlere göre mortalite için yaptığımız 5 ve 10 yıllık survival sonuçlarına 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 sağkalım süresi erkeklerde, hastalık süresi 1-10 yıl arasında olanlarda ve miyozit öncesinde malignite varlığında daha kısa idi (İİM'li hastalarda 5 ve 10 yıllık mortalite için etkili değişkenler Tablo 5'te verilmiştir).

**Tablo 1.** İdiyopatik enflamatuvar miyopati hastalarının demografik özellikleri

Özellik	n=53
Cinsiyet, n (Kadın/Erkek)	32/21
Yaş, ortalama $\pm$ SS, (min-maks), yıl	55,24 $\pm$ 16,12 (24-85)
Tanı yaşı, ortalama $\pm$ SS, (min-maks), yıl	44,45 $\pm$ 17,62 (16-81)
Takip süresi, ortalama $\pm$ SS, (min-maks), yıl	6,01 $\pm$ 5,29 (1-21)
Hastalık süresi, ortalama $\pm$ SS, (min-maks), yıl	10,96 $\pm$ 6,61 (1-25)
<b>Miyozit alt grupları</b>	
DM, n (%)	27 (50,9)
PM, n (%)	23 (43,4)
İCM, n (%)	3 (5,7)
<b>Klinik bulgular</b>	
Ates, n (%)	4 (7,5)
Halsizlik, n (%)	41 (77,4)
Kilo kaybı, n (%)	2 (3,8)
Kalp tutulumu, n (%)	2 (3,8)
Akciğer tutulumu, n (%)	1 (1,9)
Yutma güçlüğü, n (%)	3 (5,7)
<b>Deri bulguları</b>	
Heliotrop raş, n (%)	19 (35,8)
Gottron papülü veya işareti, n (%)	4 (7,5)
Mortalite sıklığı, n (%)	7 (13)
Malignite sıklığı, n (%)	7 (13)

DM: Dermatomyozit, İCM: İnküzyon cisimcikli miyozit, Maks: Maksimum, Min: Minimum, N: Sayı, PM: Polimiyozit, SS: Standart sapma

## Tartışma

Kesitsel kohort olarak yapılan bu çalışmada, Eskişehir ve çevresinden İİM'li 53 hastaya ait demografik ve klinik özellikler, tanı ve takip sırasındaki laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir. Ayrıca prognoz ve sağkalım üzerine etki eden faktörlerle ilgili analizler yapılmıştır.

PM ve DM en sık karşılaşılan İİM formlardır. Daha az sıklıkla İCM, malignite ile ilişkili miyopatiler veya diğer bağ dokusu hastalıklarına bağlı miyopatiler görülmektedir.

[1] Mayo Klinik çalışması PM'nin en yaygın klinik fenotip

olduğunu göstermiştir.<sup>[10]</sup> 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; Türkiye'den yapılan tek yayınlanmış çalışmada ise 2000-2011 yılları arasında 60 hasta değerlendirilmiştir ve bu 60 İİM'li hastanın %55'inde PM, %36,6'sında DM ve %8,3'ünde ise farklılaşmamış miyozit saptanmıştır.<sup>[11,12]</sup> Çalışmamızda ise İİM alt gruplarının dağılımına göre Çin çalışmasına benzer şekilde en sık alt tip DM idi.

**Tablo 2.** İdiyopatik enflamatuvar miyopatili hastaların miyozit tanısı sırasındaki laboratuvar sonuçları

	Median	Min-Maks	Referans aralıkları
ESH, mm/saat	24,5	4-129	0-20
CRP, mg/dL	0,85	0,10-40	0-5
Cr, mg/dL	0,58	0,20-1,10	0,5-0,90
AST, U/L	48	9-535	0-37
ALT, U/L	50,5	9-426	0-41
CK, U/L	725	20-20461	34-170
LDH, U/L	606	138-2718	135-225
Albümin, g/dL	4,05	2,90-5,40	3,5-5,2
Tedavinin 1. ayında CK, U/L	302	20-15761	34-170
Tedavinin 1. ayında LDH, U/L	564	213-1747	135-225
Takipteki en yüksek CK, U/L	936,5	47-20461	34-170
Takipteki en yüksek LDH, U/L	688,5	250-2718	135-225
Takipteki en düşük CK, U/L	70	12-5996	34-170
Takipteki en düşük LDH, U/L	215	120-631	135-225

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz, Cr: Kreatinin, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, LDH: Laktat dehidrogenaz, Maks: Maksimum, Min: Minimum

**Tablo 3.** Malignite gelişen idiyopatik enflamatuvar miyopatili hastaların özellikleri

Olgular	1	2	3	4	5	6	7
İdiyopatik enflamatuvar miyopati tipi	DM	DM	DM	PM	PM	PM	DM
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Kadın	Erkek	Erkek	Erkek
İdiyopatik enflamatuvar miyopati tanı yaşı	65 yaş	54 yaş	40 yaş	56 yaş	71 yaş	69 yaş	81 yaş
Malignite tanısı sırasında hasta yaşı	70 yaş	54 yaş	55 yaş	56 yaş	71 yaş	69 yaş	81 yaş
Malignite tipi	Nazofarenks kanseri	Nazofarenks kanseri	Küçük hücre dışı akciğer kanseri	Meme kanseri	Kolon kanseri	Pankreas kanseri	Kolon kanseri

DM: Dermatomyozit, PM: Polimiyozit

**Tablo 4.** İdiyopatik enflamatuvar miyopatili hastalarda mortalite üzerine etkili faktörler (tek değişkenli analiz)

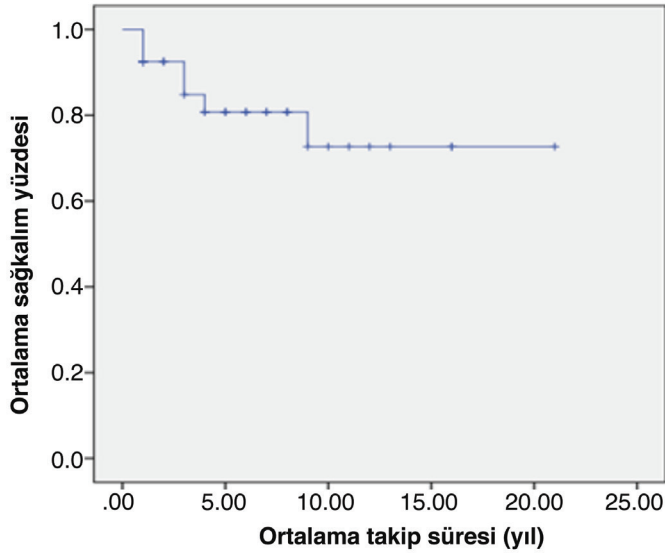
	Yaşayan	Ölen	*p değeri
n	33	7	
Cinsiyet, n (Kadın/Erkek)	11/22	1/6	<b>0,01</b>
Yaş, ortalama ± SS, (min-maks), yıl	55,1±15,45	65,14±12,61	0,13
Tanı yaşı, ortalama ± SS, (min-maks), yıl	43,48±16,24	60,71±13,86	<b>0,01</b>
Takip süresi, ortalama ± SS, (min-maks), yıl	6,12±5,57	3,14±2,85	0,23
Hastalık süresi, ortalama ± SS, (min-maks), yıl	11,87±7,19	6,28±3,77	<b>0,04</b>
Tanı sırasında ESH, ortalama ± SS, (min-maks), mm/saat	28±24	59,8±14,6	<b>0,03</b>
Tanı sırasında CRP, ortalama ± SS, (min-maks), mg/dL	3,33±6,41	11,7±4,2	<b>0,04</b>
Malignite varlığı, n (%)	3 (9)	4 (57,1)	<b>0,02</b>

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Maks: Maksimum, Min: Minimum, SS: Standart sapma, \*Mann-Whitney U



İİM'ler multisistem hastalıklardır. Kas tutulumu ana semptom olsa da kas dışı organ ve sistem tutulumları da görülür. Akciğer problemleri oldukça sıktır ve akciğer tutulumu miyozitlerin önemli bir komplikasyonudur. PM/DM'de kalp iletim defektleri görülebilir. Ek olarak hastalarda miyokardit, perikardit, aritmi ve kalp yetmezliği gibi kardiyak patolojiler de görülebilir.<sup>[3]</sup> Çin çalışmasında İAH %48,9, kardiyak tutulum %34; Meksika çalışmasında ise DM hastalarında akciğer tutulumu %17, PM hastalarında %12 sıklıkta bulunmuştur.<sup>[11,13]</sup> 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.

Malignite ile İİM'lerin yakından ilişkisi vardır. Farklı çalışmalarda ve metaanalizlere göre malignite sıklığı, malignite gelişimi üzerine etkili risk faktörleri ve malignitenin zamanlaması değişmektedir. 2020 yılında yayınlanan 1072 hastanın dahil edildiği Kore'de yapılan bir çalışmada malignite sıklığı %20,9 olarak bulunmuştur.<sup>[4]</sup> Çin çalışmasında İİM'li hastalarda malignite sıklığı %5,9 olarak saptanmışken malignitelerin çoğu (%90,9) DM ile



**Şekil 1.** İdiyopatik enflamatuvar miyopatili hastalarımızın ortalama takip süresine göre sağkalım eğrisi

ilişkiliydi.<sup>[11]</sup> Türkiye'deki diğer bir çalışmada ise malignite sıklığı %8,3, İspanya'daki kohortta ise %15, Norveç kohortunda ise %15 iken çalışmamızda, İİM'li hastaların %13'ünde malignite tespit edildi.<sup>[8,12,14]</sup> Kohortlarda değişmek üzere hastalarda hemen hemen tüm maligniteler gelişebilir. Çalışmamızda görülen maligniteler nazofarenks kanseri, kolon kanseri, küçük hücre dışı akciğer kanseri, meme kanseri ve pankreas kanseri tipinde idi. Malignite zamanlaması da önemlidir. Malignite İİM tanısı öncesi, sırasında veya sonrasında saptanabilmektedir. 2020 yılında Kore'de yapılan çalışmaya göre, genellikle İİM tanısından 1 yıl önce veya tanıdan 1 yıl sonra malignite gelişmektedir. Hatta İİM tanısından 3 yıl önce veya 3 yıl sonra malignite tanısı alan (kansere ilişkili miyozit) ile diğer grup arasında, gelişen malignite türlerinde de farklılıklar saptanmıştır.<sup>[4]</sup> 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.<sup>[8]</sup> Çalışmamızda 2 hastaya İİM tanısından 5 ve 15 yıl sonra, diğer 5 hastaya ise literatüre benzer şekilde İİM tanısından kısa süre önce veya tanının 1. yılında malignite tanısı konmuştu.

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, İİM ile mortalite arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Miyozit hastalarında sağkalım zamanla iyileşmiş olsa da, çalışmalar ölüm oranının genel popülasyondan 2 ila 3 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Malignite, kardiyak tutulum, akciğer komplikasyonları ve enfeksiyonlar en yaygın ölüm nedenleri olarak gösterilmektedir.<sup>[15]</sup> Çin kohortunda mortalite oranı PM için %11,9 ve DM için %20 saptanmıştır. Hastalığa bağlı ölümler tüm hastaların %17'sinde meydana gelmiştir. Mortalite için bağımsız prediktörler hastalık başlangıç yaşı (ileri yaş) ve malignite varlığı olmuştur.<sup>[11]</sup> 2013 yılında Kore'de yapılan diğer bir çalışmada ise ileri tanı yaşı, malignite varlığı, hızlı İAH ve minimal CK yüksekliği ölüm için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır.<sup>[7]</sup> 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.<sup>[12]</sup> Çalışma

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

Değişkenler		5 yıl %	10 yıl %	Ort. sağkalım	%95 Güven Aralığı (GA)	p
Cinsiyet	Erkek	61,71	46,32	9,59	5,76-13,42	<0,001
	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	0,03
	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	<0,001
	Var	-	--	3	0,73-5,26	

grubunda mortalite oranımız da %13 idi. Literatürdeki çalışmalara paralel olarak mortalite gelişen hastaların çoğu erkek idi. Mortalite saptandığında miyozit hastalık süresi en düşük 3 ay iken en yüksek 9 yıl olarak saptanmıştı. Literatürde İİM ve malignitesi olan hastaların sağkalımı, sadece İİM'li hastalara göre daha kısadır ve olguların çoğunda mortalite malignitenin kendisiyle ilişkilidir. Çalışmamızda da benzer şekilde ölümlerin çoğunun nedeni malignite idi. Norveç kohortunda tek değişkenli analizde mortalite üzerine etkili faktörlerin tanı yaşı ve malignite olduğu gösterilmiştir.<sup>[14]</sup> Benzer şekilde İİM'li hastalarda mortalite üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi için yaptığımız tek değişkenli analizde; mortalite olan ve olmayan grupları karşılaştırdığımızda cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, ESH düzeyi, CRP düzeyi ve malignite varlığı parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptadık. Erkek cinsiyet, miyozit tanı yaşının daha yüksek, hastalık süresinin daha kısa, ESH ve CRP düzeylerinin yüksek ve maligniteye sahip olması durumlarını mortaliteyi artıran faktörler olarak bulduk. CK aktivitesi ile mortalite arasında bir ilişki saptamadık.

Son yıllarda İİM hastalarında prognoz önemli ölçüde iyileşmiş olsa da farklı kohortlar arasında prognozda da bir değişkenlik vardır. Çin kohortunda kümülatif sağkalım 1, 5, 10, 15 ve 20 yıl için sırasıyla %93,6, %88,7, 81, %73,6 ve %65,6 idi.<sup>[11]</sup> İspanya kohortunda ise 2, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %92, %87 ve %77 idi.<sup>[8]</sup> Türkiye'deki diğer kohortta ise 5 yıllık sağkalım oranı %76,9 ve 10 yıllık sağkalım oranı %40 idi.<sup>[12]</sup> Çalışmamızda ise kümülatif sağkalım süresi incelendiğinde, 5 yıllık kümülatif sağkalım oranı literatüre benzer şekilde %80,75 ve 10 yıllık sağkalım oranı 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, hastalık süresi 1-10 yıl arasında ve miyozit öncesinde malignite varlığında daha kısa idi.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

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

### **Sonuç**

İİM'li hastalarımızda mortalite ve malignite sıklığı genel olarak literatüre benzer şekilde idi. Beklenen yaşam süresi ve mortalite üzerine etkili en önemli faktörler ileri tanı yaşı ve malignite varlığı idi. İİM seyrinde mortalite riskinin arttığı

iyi bilinse de erkek, ileri yaşlı veya malignitesi olan İİM'li hastalar mortalite riski açısından dikkatle takip edilmelidir.

### **Etik**

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.05.2019 tarih ve 41 sayılı kararı ile etik onayı alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışma.

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

### **Yazarlık Katkıları**

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.Ü.C., C.K., Konsept: G.A., D.Ü.C., Dizayn: G.A., D.Ü.C., C.K., Veri Toplama veya İşleme: G.A., D.Ü.C., Analiz veya Yorumlama: G.A., D.Ü.C., C.K., Literatür Arama: D.Ü.C., C.K., Yazan: G.A., D.Ü.C., C.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

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

### **Kaynaklar**

1. Vencovský J, Alexanderson H, Lundberg IE. Idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2019;45:569-81.
2. Wortmann R. Idiopathic Inflammatory Myopathies. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. *Primer on the rheumatic diseases*. 13th ed. Switzerland: Springer; 2008:363-80.
3. Malik A, Hayat G, Kalia JS, Guzman MA. Idiopathic inflammatory myopathies: clinical approach and management. *Front Neurol* 2016;7:64.
4. Sung YK, Jung SY, Kim H, et al. Temporal relationship between idiopathic inflammatory myopathies and malignancies and its mortality: a nationwide population-based study. *Clin Rheumatol* 2020;39:3409-16.
5. Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic Inflammatory Myopathies and Malignancy: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52:20-33.
6. Marie I, Ménard JF, Hachulla E, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:48-60.
7. Woo JH, Kim YJ, Kim JJ, et al. Mortality factors in idiopathic inflammatory myopathy: focusing on malignancy and interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2013;23:503-8.
8. Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, et al. Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain. *Rheumatol Int* 2017;37:1853-61.
9. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.

10. Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008;70:418-24.
11. 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.
12. Işık M, Bilgen Ş, Doğan İ, Kılıç L. Inflammatory myopathies: One-center experience. *Eur J Rheumatol* 2014;1:96-100.
13. 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;22:51-6.
14. 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;45:301-8.
15. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics* 2018;15:976-94.

# Sistemik sklerozis hastalarında malignite ve risk faktörleri

## Malignancy and risk factors in systemic sclerosis patients

① Duygu Temiz Karadağ<sup>1</sup>, ② Burçin Gönül<sup>2</sup>, ③ Özlem Özdemir Işık<sup>1</sup>, ④ Senem Tekeoğlu<sup>1</sup>, ⑤ Ayten Yazıcı<sup>1</sup>,  
⑥ Ayşe Cefle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

<sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Sistemik sklerozis (SSk) hastalarında malignite genel topluma göre daha sık görülmektedir ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu çalışmada Ssk hastalarında malignite sıklığını, tiplerini ve ilişkili olduğu Ssk özelliklerini tanımlamayı amaçladık.

**Yöntem:** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı Kliniği'nde takip edilen ve 2013 Amerikan Romatoloji Koleji/Avrupa Romatizma ile Mücadele Kurumu Ssk sınıflama kriterlerini karşılayan 141 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik, demografik, laboratuvar ve radyolojik bilgileri hasta dosyalarından elde edildi.

**Bulgular:** Malignite saptanan yedi olgunun ikisinde küçük hücre dışı akciğer kanseri, ikisinde meme kanseri, birinde larinks kanseri, birinde endometriyum kanseri ve birinde kondrosarkom saptandı. Malignite dışında bir kadın hastaya önemi belirsiz monoklonal gamopati tanısı konuldu. Malignite tanısı konulan hastaların dört tanesi sınırlı, üçü yaygın deri tutulumlu Ssk olarak değerlendirildi. Malignite gelişen Ssk hastalarında modifiye Rodnan Deri skoru gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,045$ ). Hastalık alt tipi, cinsiyet, yaş, oto-antikör ve hastalık süresi açısından anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Ssk hastalarında malignite riski artmış olduğundan hastalar dikkatli takip edilmelidir. Malignite tanısı Ssk'nın ortaya çıkışından önce, hastalıkla eş zamanlı ya da sonrasında saptanabilir. Özellikle anti-RNAP-III antikoru pozitif olan hastalarda Ssk'nın paraneoplastik bir sendrom olarak görülebileceği akılda tutulmalı ve malignite açısından dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik sklerozis, malignite, paraneoplastik sendrom

### Abstract

**Objective:** Compared to the general population, malignancy is more common in patients with systemic sclerosis (SSc) and is one of the leading causes of mortality. The objective of this study was to assess the frequency and types of malignancies, and its association with SSc features.

**Methods:** Medical records of 141 patients who were followed up in the Department of Rheumatology at Kocaeli University Medical Faculty Hospital and who met the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism SSc classification criteria were retrospectively analyzed. Clinical, demographic, laboratory and radiological information of the patients were obtained from the patient files.

**Results:** Of the seven cases with malignancy, two had non-small cell lung cancer, two had breast cancer, one had larynx cancer, one had endometrium cancer, and one had chondrosarcoma. Apart from malignancy, a female patient was diagnosed with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Four of the patients diagnosed with malignancy were evaluated as limited, and three with diffuse skin involvement. Modified Rodnan skin score was significantly higher in SSc patients with malignancy than in the patients without malignancy ( $p=0.045$ ). No significant difference was found in terms of disease subtype, gender, age, auto-antibody and disease duration.

**Conclusion:** Since the risk of malignancy is increased in patients with SSc, patients should be followed carefully. Malignancy can be diagnosed before the onset of SSc, concurrently or during the follow-up. SSc can be seen as a paraneoplastic syndrome, especially in patients with positive anti-RNAP-III antibody, and these patients should be monitored in terms of malignancy.

**Keywords:** Systemic sclerosis, malignancy, paraneoplastic syndrome

### İletişim / Correspondence:

Duygu Temiz Karadağ, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Tel.: +90 262 303 89 14 E-posta: dr\_dtemiz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5891-2032

Geliş Tarihi/Received: 01.10.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 17.11.2020

**Atıf / Cite this article as:** Temiz Karadağ D, Gönül B, Özdemir Işık Ö, Tekeoğlu S, Yazıcı A, Cefle A. Sistemik sklerozis hastalarında malignite ve risk faktörleri. Ulus Romatol Derg 2020;12(3):71-75

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği, Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.





## Giriş

Sistemik sklerozis (SSk), oto-antikör pozitifliği, vaskülopati, deride ve iç organlarda progresif fibrozis ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Kanser SSk ile ilişkili olmayan ölümlerin önde gelen nedenleri arasındadır.<sup>[1]</sup> Malignite oranları, bildirilen kohortların özelliklerine göre değişmekle birlikte kabaca %11'e kadar artış göstermektedir.<sup>[2,3]</sup> SSk hastalarında malignitenin genel toplumdaki 1,5-5 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.<sup>[4-6]</sup> Akciğer, meme, deri, özofagus, orofarenks ve hepatoselüler kanser yanında lenfoproliferatif hastalıkların da geliştiği bildirilmiştir.<sup>[5,7,8]</sup>

SSk hastalarında malignite hastalığın ortaya çıkmasından önce, hastalıkla eş zamanlı veya tanıdan sonra görülebilir.<sup>[6]</sup> Malignite gelişimi için risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, tanı anında ileri yaş ve diffüz deri tutulumunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>[3,9]</sup> Hastalığa spesifik oto-antikörlerden anti-sentromer antikör (ACA) ve anti-topoizomeraz I (anti-Scl70) antikörü ile malignite gelişimi arasında net bir ilişki gösterilmemiştir.<sup>[3]</sup> Bununla birlikte meme kanseri ile sınırlı deri tutulumlu SSk ve ACA arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır.<sup>[8]</sup> Son zamanlarda anti-RNA polimeraz III (anti-RNAP-III) antikörü pozitifliği ile SSk hastalarında malignite gelişimi arasında yakın ilişki bildirilmiştir.<sup>[10,11]</sup> Malignite açısından risk faktörleri arasında (i) tedavi amaçlı immünoşüpresif ilaçlara veya mesleki nedenlerle silika tozu gibi kimyasallara maruz kalma, (ii) kronik enflamasyon ve (iii) genetik yatkınlık gösterilmiştir.<sup>[12]</sup> Son yıllarda otoimmünitinin malignite gelişmesinde rol oynayabileceğine işaret eden kanıtlar artmaktadır.<sup>[13,14]</sup> SSk'nın hematolojik, kolorektal ve nazofaringeal tümörlerle ilişkili bir paraneoplastik sendrom olarak ortaya çıkabildiği düşünülmektedir.<sup>[15,16]</sup>

Bu çalışmada, merkezimizde takip ettiğimiz SSk kohortundaki malignite sıklığını, malignite için risk faktörü olarak bildirilmiş demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi

Çalışmaya, 2007-2019 arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'ne başvurmuş ve 2013 yılına ait SSk American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism kriterlerini dolduran 141 hasta dahil edildi.<sup>[17]</sup>

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri tıbbi kayıtlarından elde edildi. Hastaların SSk tanısı konulduğu sıradaki yaşları, malignite tanısı konulduğu sıradaki yaşları, cinsiyet, hastalık süresi, takip boyunca en yüksek modifiye

Rodnan cilt skoru (mRCS) değerleri, SSk'ya bağlı organ tutulumları ve uygulanan tedaviler kaydedildi. Serolojik testlerden anti-nükleer antikörler, ACA, anti-topoizomeraz antikör ve anti-RNAP-III antikörü sonuçları kaydedildi. Hastalar LeRoy kriterlerine göre diffüz ve sınırlı kutanöz SSk olarak sınıflandırıldı.<sup>[18]</sup>

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (KÜ GOKAEK 2019/72) ve Helsinki Bildirgesine uygun şekilde yürütülmüştür.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediklerini belirlemek için görsel (histogram, olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov) kullanıldı. Sürekli veriler normal dağılımlarsa ortalama ± standart sapma, normal dağılmadıkları takdirde ortanca IQR olarak tanımlandı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde yerine göre ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değeri 0,05'in altında olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

SSk kohortumuzdaki 141 SSk hastasının 7'sine (%4,96) malignite tanısı konulmuştu. Malignite tanısı olan ve olmayan tüm hastaların ortalama yaşı 55,3±13,4 yıl, 93'ü (%66) sınırlı tip ve 124'ü (%87,9) kadın idi. Malignite tanısı olan ve olmayan hastaların klinik, demografik ve otoantikör sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 1). Malignite olan SSk hastalarında mRCS olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,045). Malignite tanısı olan hastaların 2'sine akciğer, 2'sinde meme, 1'inde larinks, 1'inde endometriyum ve 1'inde konrosarkom saptandı (Tablo 2). Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) saptanan bir hasta (8 numaralı hasta) analizlere dahil edilmedi, ancak Tablo 2'de malignite olan hastalarla birlikte özetlendi. Hastaların 3'ünde sınırlı ve 4'ünde diffüz deri tutulumu vardı. Bir meme kanseri dışında tüm malignite tanıları SSk tanısından sonra konulmuştu. Hastaların 2'sinde anti-topoizomeraz-I, 2'sinde ACA, 1'inde anti-RNAP-III antikörü pozitif saptandı. Hastalardan bir tanesinde (6 numaralı hasta) geniş SSk oto-antikör paneli çalışılmasına rağmen hastalığa spesifik oto-antikör negatif saptandı. Diğer spesifik oto-antikör negatif (1 numaralı hasta) hastada anti-RNAP-III antikörü olmayan rutin oto-antikör paneli tarandı. Tüm SSk hastalarının 34'üne başlıca interstisyel akciğer hastalığı (İAH) nedeniyle siklofosamid (CYC) tedavisi verilmişti. Malignite tanılı hastaların hiçbirinin CYC tedavisi almadığı

saptandı. Malignite tanılı hastaların ikisi (kondrosarkom ve akciğer kanseri) takip sırasında kaybedilmiştir. Ölümünden biri enfeksiyona bağlıdır, diğerinin sebebi bilinmemektedir. Larinks kanseri tanılı hasta takipten çıkmış olduğundan bilgilerine ulaşılamamıştır.

## Tartışma

Merkezimizde SSk tanısı ile takip ettiğimiz kohortumuzdaki malignite oranını %4,96 olarak tespit ettik. SSk kohortumuzda öne çıkan malignite türlerinin akciğer ve meme kanseri olduğunu saptadık. SSk hastalarında kanser riskinin arttığı pek çok toplum çalışmasında gösterilmiştir. Malignite oranları ile ilgili farklı veriler olmakla birlikte, bildirilen oranlar %4,6 ve %10 arasında değişmektedir. [19,20] Ülkemizden bildirilen bir çalışmada Sargin ve ark.[21]

153 hastalık SSk kohortunda 7 hastada (%4,5) malignite bildirmiştir. On üç merkezin yer aldığı ve 340 hastanın alındığı ülkemize ait bir başka çalışmada 25 hastada (%7,35) malignite varlığı tespit edilmiştir.[22]

SSk hastalarında malignite ile cinsiyet, yaş, sigara kullanımı veya hastalığın alt tipleri arasında önemli bir ilişki gösterilememiştir.[23] Bazı çalışmalar, erkek hastalarda, sigara içenlerde, diffüz kütanöz alt tipine sahip olanlarda veya SSk başlangıcında daha ileri yaşta olanlarda kanser riskinin daha yüksek olabileceğini ileri sürmüştür.[24,25] Ancak, bu ilişkileri desteklemeyen sonuçların bildirilmesi nedeniyle veriler tartışmalı olmaya devam etmektedir. [19] Bizim kohortumuzda malignite gelişimi ile cinsiyet, hastalığın ortaya çıktığı yaş ve hastalık alt tipleri arasında bir ilişki saptamadık.

**Tablo 1.** Malignite tanısı olan ve olmayan SSk hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Malignite olan hastalar (n=7) Ort ± SS/n (%)		Malignite olmayan hastalar (n=134) Ort ± SS/n (%)		p
Cinsiyet (Kadın)	5	(%71,4)	119	(%88,8)	0,200
Yaş	58	±8,72	55,1	±13,6	0,617
Hastalık ortaya çıktığında yaş	41,9	±11,8	47,5	±13,2	0,209
Hastalık süresi	11	±10,3	6,89	±4,03	0,563
Hastalık tipi (sınırlı)	4	(%57,1)	89	(%66,4)	0,446
mRCS	27,5	±7,78	13,5	±8,41	0,045
İnterstitiyel akciğer hastalığı	3	(%42,9)	52	(%40,3)	0,593
Pulmoner hipertansiyon	1	(%14,3)	8	(%6,2)	0,390
SRK	0	-	0	-	-
Enflamatuvar artrit	1	(%14,3)	11	(%8,71)	0,492
Raynaud fenomeni	6	(%85,7)	129	(%96,3)	0,146
Sklerodaktili	5	(%71,4)	105	(%78,4)	0,417
Telenjektazi	6	(%85,7)	77	(%57,5)	0,172
Kalsinozis	0	-	6	(%4,5)	0,727
ANA	6	(%85,7)	127	(%98,4)	0,148
Anti-topoizomeraz-I	2	(%28,6)	43	(%33,9)	0,565
Anti-sentromer	2	(%28,6)	63	(%47)	0,246

ANA: Antinükleer antikor, mRCS: Modifiye Rodnan cilt skoru, SRK: Skleroderma renal kriz, SS: Standart sapma

**Tablo 2.** Malignite saptanan SSk hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Hastalık tipi	mRCS	Yaş*	SSk-malignite interval**	Malignite tipi	İAH	PAH	Sigara	Oto-ak
1	Erkek	diffüz	8	49	9	Larinks	yok	yok	yok	¥
2	Kadın	sınırlı	10	48	7	Endometriyum	yok	yok	yok	ACA
3	Kadın	diffüz	18	45	10	Akciğer	var	yok	var	anti-Sc170
4	Kadın	diffüz	22	46	12	Akciğer	yok	yok	var	anti-Sc170
5	Erkek	sınırlı	4	59	17	Kondrosarkom	var	yok	var	ACA
6	Kadın	sınırlı	13	48	0	Meme	yok	yok	var	¥
7	Kadın	diffüz	25	57	-6	Meme	var	yok	yok	RNAP-III
8	Kadın	sınırlı	4	63	12	MGUS	yok	yok	yok	ACA

ACA: Anti-sentromer antikor, İAH: İnterstitiyel akciğer hastalığı, MGUS: Önemi belirsiz monoklonal gamopati, mRCS: Modifiye Rodnan cilt skoru PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, Yaş\*: Malignite tanısı konulduğu sıradaki yaş, SSk-malignite interval, \*\*: Malignite tanısı konulduğu sıradaki hastalık süresi, RNAP-III: Anti-RNA polimeraz-III, ¥: ACA ve anti-Sc170 negatif olup RNAP-III bilinmeyen hastalar

Otoimmün hastalıklarda malign transformasyonun bazı organlardaki kronik enflamasyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.<sup>[26]</sup> Akciğer kanserinin İAH ile ilişkisini gösteren sonuçlar SSk hastalarında akciğer parankimindeki enflamasyonun malignite gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.<sup>[27]</sup> Kohortumuzda akciğer kanseri gelişen hastalardan birinde pulmoner fibrozis bulgusu vardı, ancak klinik olarak önemli bulunmadığından immünoşüpresif tedavi verilmedi.

Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedaviler varsayımsal olarak, SSk hastalarında kanser gelişimini tetikleyebilir. CYC, özellikle lenfoproliferatif ve mesane kanseri açısından risk teşkil eden bir ilaçtır.<sup>[28]</sup> Mikofenolat mofetil (MMF) kullanımının melanom dışı deri kanseri ve lenfomanın ortaya çıkışını modüle ettiği bildirilmiştir.<sup>[29,30]</sup> Bununla birlikte, bizim kohortumuzda meme kanserinden 6 yıl sonra SSk gelişen sadece bir hastada İAH nedeniyle 6 kür CYC ve ardından MMF ile tedaviye devam edildi.

Bazı SSk hastalarında kanser ve anti-RNAP-III antikoru arasındaki ilişkiyi ve zamansal çakışmayı gösteren çalışmalar bu durumun ortak bir patogenezele ilişkili olduğunu düşündürmektedir.<sup>[31]</sup> Tümör hücreleri tarafından RNAP-III ekspresyonu yakın zamanda kanıtlanmıştır ve bu antijenin belirli bazı SSk hastalarında maligniteye karşı immün yanıt başlatıyor olabileceği fikri öne sürülmüştür.<sup>[32]</sup> Son kanıtlar, bazı anti-RNAP-III antikoru pozitif olan hastalarda sklerodermanın kanserlerle ilişkili paraneoplastik bir fenomeni temsil ettiğini öne sürmüştür.<sup>[33]</sup> Moinsadeh ve ark.'nın<sup>[11]</sup> 2,177 SSk hastasını içeren bir kohortta yaptıkları çalışma sonucu, SSk klinik bulgularının ortaya çıktığı ilk 36 ay içerisinde kanser gelişimi anti-RNAP-III antikoru pozitif hastalarda Scl-70 ve ACA'ya göre altı kat daha fazla bulunmuş. Kanser ve SSk ortaya çıkışının zamansal çakışması iki olayı tetikleyen ortak bir mekanizmanın varlığını akla getirmiştir. Benzer ilişkinin dermatomyozit hastalarında adenokarsinom gelişiminde görülüyor olması, bazı SSk hastalarında anti-RNAP-III antikoru pozitifliğinin paraneoplastik sendromla ilişkisini desteklemektedir.<sup>[34]</sup> Bizim kohortumuzdaki RNAP III pozitif bir kadın hastada meme kanseri tanısından 6 yıl sonra SSk gelişmesi paraneoplastik fenomeni düşündürmektedir.

SSk hastalarında paraneoplastik bir fenomen olarak ortaya çıktığı düşünülen multipl myelom ve MGUS ile ilgili olgu bildirimleri mevcuttur.<sup>[35,36]</sup> Bu olgularda SSk ortaya çıkışı ve hematolojik tanıların örtüştüğü görülmektedir. Bizim hastamızda MGUS SSk tanısından 12 yıl sonra ortaya çıkmıştır. Bu durum paraneoplastikten çok rastlantısal birlikteliği de düşündürmektedir.

## Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı retrospektif olarak planlanmış olmasıdır. Diğer bir kısıtlılık, malignite saptanan hastaların 2'sinde SSk'ya spesifik oto-antikör saptanamamıştır, ancak bu hastalara rutin tarama testi içerisinde olmadığından anti-RNAP-III antikoru bakılamamıştır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı tek merkez olması ve buna bağlı örneklem sayısının az olmasıdır. Bu nedenle çalışmanın sonuçları yorumlanırken, örneklem azlığı göz önünde bulundurulmalıdır.

## Sonuç

Genel nüfusla karşılaştırıldığında SSk hastalarında malignite oranları yüksektir. Malignite tanısı SSk'nın ortaya çıkışından sonra görülebileceği gibi hastalıkla eş zamanlı ya da öncesinde de saptanabilir. Özellikle anti-RNAP-III antikoru pozitif olan hastalarda SSk'nın paraneoplastik bir sendrom olarak görülebileceği akılda tutulmalı ve hastalar bu açıdan dikkatli takip edilmelidir.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (KÜ GOKAEK 2019/72) ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüştür.

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışma.

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

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.T.K., Ö.Ö.I., S.T., A.Y., A.C., Konsept: D.T.K., A.C., Dizayn: D.T.K., A.Y., A.C., Veri Toplama veya İşleme: D.T.K., B.G., Ö.Ö.I., S.T., Analiz veya Yorumlama: D.T.K., B.G., Ö.Ö.I., S.T., A.Y., A.C., Literatür Arama: D.T.K., Yazan: D.T.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

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

## Kaynaklar

1. Hao Y, Hudson M, Baron M, et al. Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1067-77.
2. Pokeerbox MR, Giovannelli J, Dauchet L, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther* 2019;21:86.

3. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J* 2008;101:59-62.
4. Szekanecz E, Andras C, Sandor Z, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2006;6:42-7.
5. Szekanecz E, Szamosi S, Gergely L, Keszthelyi P, Szekanecz Z, Szucs G. Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2008;27:1163-6.
6. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1113-6.
7. Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2415-24.
8. Launay D, Le Berre R, Hatron PY, et al. Association between systemic sclerosis and breast cancer: eight new cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2004;23:516-22.
9. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:129-34.
10. Shah AA, Rosen A. Cancer and systemic sclerosis: novel insights into pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:530-5.
11. Moinszadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R53.
12. Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sorensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2010;163:800-6.
13. Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, et al. Association of anti-RNA polymerase III antibody and malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Dermatol* 2015;42:524-7.
14. Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, et al. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol* 2017;44:639-47.
15. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev* 2008;7:352-8.
16. Szekanecz Z, Szekanecz E, Bako G, Shoenfeld Y. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases—a mini-review. *Gerontology* 2011;57:3-10.
17. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747-55.
18. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
19. Szekanecz É, Szamosi S, Horváth Á, et al. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2012;11:852-5.
20. Catano J, Guedon A, Riviere S, et al. Survenue de cancers au cours de la sclérodémie systémique: facteurs de risque, impact sur la survie et revue de la littérature [Cancers in systemic sclerosis: risk factors, impact on survival and literature review]. *Rev Med Interne* 2019;40:637-44.
21. Sargin G, Senturk T, Cildag S. Systemic sclerosis and malignancy. *Int J Rheum Dis* 2018;21:1093-7.
22. Kaşifoğlu T, Yaşar Bilge Ş, Yıldız F, et al. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol* 2016;35:1529-33.
23. Chen M, Liu X, Xu Y, et al. Clinicopathological characteristics of lung cancer in patients with systemic sclerosis. *Clin Respir J* doi: 10.1111/crj.13249
24. Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L, Visvanathan K, Rosen A, Wigley FM. Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1053-61.
25. Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, et al. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1179-86.
26. Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancies in systemic lupus erythematosus: a 2015 update. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:454-60.
27. Morrisroe K, Hansen D, Huq M, et al. Incidence, risk factors and outcomes of cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:1625-35.
28. Bernatsky S, Clarke AE, Suissa S. Hematologic malignant neoplasms after drug exposure in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168:378-81.
29. DePry JL, Reed KB, Cook-Norris RH, Brewer JD. Iatrogenic immunosuppression and cutaneous malignancy. *Clin Dermatol* 2011;29:602-13.
30. O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1186-91.
31. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum* 2010;62:2787-95.
32. Joseph CG, Darrach E, Shah AA, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* 2014;343:152-7.
33. Shah AA, Xu G, Rosen A, et al. Brief report: anti-RNPC-3 antibodies as a marker of cancer associated scleroderma. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1306-12.
34. Shah AA, Casciola-Rosen L. Cancer and scleroderma: a paraneoplastic disease with implications for malignancy screening. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:563-70.
35. Ibrahim RA, Abdalla NEH, Shabaan EAH, Mostafa NBH. An Unusual Presentation of a Rare Scleroderma Mimic: What is Behind the Scenes? *Curr Rheumatol Rev* 2019;15:172-5.
36. Santos-Faria D, Leite Silva J, Sousa-Neves J, Ramos Rodrigues J, Afonso C, Peixoto D. Systemic sclerosis and myositis as a paraneoplastic syndrome secondary to multiple myeloma. *Acta Reumatol Port* 2018;43:316-7.



# Sistemik sklerozlu hastalarda dijital ülser oluşumu ve periferik nöropati ilişkisinin değerlendirilmesi

Evaluation of relationship between peripheral neuropathy and digital ulcer formation in patients with systemic sclerosis

Levent Kılıç, Ali Akdoğan, Umut Kalyoncu, Ömer Karadağ, Sule Apraş Bilgen, Sedat Kiraz, İhsan Ertenli

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Kantitatif Duyu testi (KDT) periferik nöropati tanı ve sınıflandırmasında kullanılan girişimsel olmayan bir yöntemdir. Bu çalışmada sistemik sklerozlu hastalarda KDT yapılarak, periferik ince ve kalın lif tutulumlarının incelenmesi ve dijital ülser oluşumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Romatoloji ünitesine Nisan-Eylül 2013 tarihleri arasında başvuran sistemik sklerozlu hastalar çalışmaya alındı. Hastalar ayrıntılı medikal öykü ve fizik muayene ile değerlendirildi. Görüntüleme ve laboratuvar sonuçları, organ tutulumlarına ait bilgiler hastane dosyalarından elde edildi. Kalın ve ince lif tutulumlarının belirlenmesi amacı ile hastalar KDT ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışma 50 (%92 kadın) sistemik skleroz hastası ile yapılmıştır. Ortalama yaşları 47±12 yıl, hastalık süreleri 11,3±7,2 yıl idi. Hastaların %66'sında (33 hasta) dijital ülser/pitting skar öyküsü vardı. KDT değerlendirmesinde hastaların 42'sinde (%84) vibrasyon ve/veya soğuk algı eşiklerinden herhangi birinde anormallik saptandı. Üst ekstremitte vibrasyon algı eşiği anormalliği olan hasta sayısı alt ekstremitte anormalliği saptanan hasta sayısından fazla idi (%74 vs. %40). KDT anormalliği olan ve olmayan hastalar arasında dijital ülser dahil klinik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (hepsi için; p>0,05).

**Sonuç:** Bu çalışmada, vibrasyon algı eşiğinde belirgin olmak üzere, önemli oranda sistemik sklerozlu hastada KDT anormalliği saptanmıştır. Sistemik sklerozlu hastalarda KDT değerlendirilmesinin klinik öneminin belirlenmesi için erken dönem, uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik skleroz, dijital ülser, kantitatif duyu testi

## Abstract

**Objective:** Quantitative Sensory testing (QST) is a non-invasive method used in the diagnosis and classification of peripheral neuropathies. This study aimed to evaluate peripheral small and large fibers involvement by QST in patients with systemic sclerosis and to evaluate its relationship with digital ulcer formation.

**Methods:** Patients with systemic sclerosis who applied to the rheumatology unit between April and September 2013 were included in the study. All patients were evaluated with a detailed medical history and physical examination. Imaging and laboratory results and information on organ involvements were obtained from hospital files. Patients were evaluated with QST to determine large and small fibers involvement.

**Results:** The study was conducted with 50 (92% female) systemic sclerosis patients. The mean age was 47±12 years, the mean disease duration was 11.3±7.2 years. Sixty-six percent (n=33) of the patients had a history of digital ulcer and/or pitting scar. In QST evaluation, 84% (n=42) of patients had abnormality in vibration and/or cold detection thresholds. The number of patients with upper extremity vibration detection threshold abnormality was higher than that of the patients with lower extremity abnormality (74% vs 40%). There was no statistically significant difference between the groups with and without QST abnormalities regarding the clinical features including digital ulcer/pitting scar history (p>0.05 for all).

**Conclusion:** In this study, significant number of patients with systemic sclerosis had QST abnormality, which is evident in the vibration detection thresholds. Longitudinal studies in early systemic sclerosis patients are needed to determine the clinical importance of QST.

**Keywords:** Systemic sclerosis, digital ulcer, quantitative sensory testing

## İletişim / Correspondence:

Levent Kılıç, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 685 70 46 E-posta: drleventkilig@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1064-9690

Geliş Tarihi / Received: 09.11.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 30.11.2020

"XV. Ulusal Ulusal Romatoloji Kongresi (Ekim 2014, Antalya/Türkiye) ve EULAR 2014 (Paris/Fransa) kongrelerinde bildiri özeti olarak sunulmuştur."

**Atıf / Cite this article as:** Kılıç L, Akdoğan A, Kalyoncu U, Karadağ Ö, Apraş Bilgen S, Kiraz S, Ertenli İ. Sistemik sklerozlu hastalarda dijital ülser oluşumu ve periferik nöropati ilişkisinin değerlendirilmesi. Ulus Romatol Derg 2020;12(3):76-82

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.





## Giriş

Sistemik skleroz mikroanjyopati, otoimmünite, deri ve iç organlarda fibrozis ile karakterize, etiyojisi bilinmeyen sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır.<sup>[1,2]</sup> Sistemik sklerozda periferik sinir sistemi tutulumu, diğer kollajen doku hastalıklarına kıyasla daha az sıklıkta görülmektedir.<sup>[3,4]</sup> Dijital ülser sistemik sklerozlu hastalarda sıklıkla karşılaşılan önemli bir morbidite nedenidir. Hastaların %50'sinde görülür, bir yıllık takipte hastaların %30'unda dijital ülser gelişebilmektedir.<sup>[5,6]</sup> Raynaud fenomeni patogenezinde, periferik sinir sisteminde gözlenen değişiklikler önemli rol oynar.<sup>[7,8]</sup> Periferik sinir sistemi tutulumu sistemik sklerozda dijital ülser gelişimine de katkıda bulunuyor olabilir. Kantitatif Duyu testi (KDT) özellikle periferik ince lif nöropatilerin gösterilmesinde oldukça duyarlı olan bir yöntemdir. KDT'de periferik ince lif değerlendirilmesinin (soğuk/sıcak algı) yanında; vibrasyon ve hafif dokunma (light-touch) testleri ile kalın lif değerlendirmeleri de yapılabilmektedir.<sup>[9-13]</sup>

Bu çalışmada sistemik skleroz hastalarında KDT yapılarak, periferik ince ve kalın lif tutulumlarının incelenmesi ve dijital ülser ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hastalar

Romatoloji ünitesine Nisan-Eylül 2013 tarihleri arasında başvuran sistemik skleroz tanılı hastalar çalışmaya alındı. Her hasta ayrıntılı medikal öykü ve fizik muayene (nörolojik muayene dahil) ile değerlendirildi. Hastalık

tutulmalarına ait bulgu ve laboratuvar sonuçları, çalışma dönemindeki değerlendirmelere ek olarak hastane dosyaları incelenerek elde edildi. Her hastaya Monofilament testi (hafif dokunma), Pin-prick testi (yüzeysel ağrı), refleks muayeneleri (aşıl ve patellar), Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) ve Small Fiber Neuropathy Symptoms Inventory Questionnaire (SFN-SIQ) uygulandı.<sup>[14,15]</sup> Kalın ve ince lif tutulumlarının belirlenmesi amacı ile hastalar KDT ile değerlendirildi. Hastalara ait verilerinin kaydı için bir bilgisayar dosyası oluşturuldu. Tüm hastalar yazılı bilgilendirilmiş onam verdi. Çalışma protokolü yerel Araştırma Etik Komitesi tarafından onaylandı (onay numarası: GO 13/213-21).

### - Çalışmaya Alınma/Dışlanma Kriterleri

Romatoloji ünitesinde sistemik skleroz tanısı ile izlenen ve 1980 ACR sistemik skleroz klasifikasyon kriterlerini karşılayan hastalar, sıralı olarak çalışmaya alındı.<sup>[16]</sup> Çalışmaya onam vermeyen hastalar, kooperasyonu yeterli olmayan hastalar, ekstremitte deformasyonu nedeniyle işlem yapılamayan hastalar ve diabetes mellitusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### - Sistemik Sklerozlu Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Belirlenmesi

Medikal öykü ve fizik muayeneleri tekrarlanan, hastane dosyalarından organ tutulumları ve laboratuvar değerleri kaydedilen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi ve gruplandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Dijital ülser/pitting skar varlığı herhangi bir dönemde

**Tablo 1.** Sistemik sklerozlu hastalarda organ tutulumlarının sınıflandırılması

<b>Hastalık süresi</b>	Raynaud fenomeni dışı hastalık ilişkili ilk semptom veya bulgunun ortaya çıkması sonrası geçen zaman
<b>Deri tutulumu</b>	Hastalık süresince fizik muayenelerinde saptanan en yaygın deri tutumuna göre hastalar limitli ve difüz hastalar olarak sınıflandırıldı
<b>mRDS</b>	Fizik muayeneleri sırasında 17 ayrı deri bölgesinden skorlama yapılarak elde edildi
<b>Raynaud fenomeni</b>	Öykü, fizik muayene ve dosya kayıtları incelenerek belirlendi (var/yok)
<b>Dijital ülser</b>	Herhangi bir zamanda pitting skar, dijital ülser veya gangren varlığı (var/yok)
<b>GIS</b>	Uzun süresi gastrointestinal sistem tutulumuna ait tipik semptomların varlığı veya laboratuvar/ görüntüleme yöntemleri ile tutulum varlığının tespit edilmesi (var/yok)
<b>İAH</b>	YRBT bulgularına göre değerlendirildi (var/yok)
<b>PAH</b>	Sağ kalp kateter sonuçlarına göre değerlendirildi (oPAB $\geq 25$ mmHg ve kama basıncı $\leq 15$ mmHg; pulmoner basıncı artışı başka bir nedeni olmaması) (var/yok)
<b>Kardiyak tutulum</b>	Laboratuvar yöntemleri ile (ekokardiyografi, elektrokardiyografi, anjiyografi vb.) dokümente edilmiş semptomatik kardiyak tutulumu olan hastalar (var/yok)
<b>Artrit</b>	Eklem şişliği tarifleyen ve/veya fizik muayenelerinde hassas ve şiş eklemi tespit edilmiş hastalar (var/yok)
<b>Nörolojik tutulum</b>	Fizik muayene, monofilament testi, MNSI anket skoru ( $\geq 4$ ) (var/yok), SFN-SIQ anket skoru (mean $\pm$ SS)
<b>Otoantikolar</b>	ANA, anti-SCL-70 antikor, anti sentromer antikor pozitifliği
<b>Kapilleroskopik bulgular</b>	Kapilleroskopik inceleme bulgularına göre; normal, erken, aktif ve geç dönem skleroderma paternleri olarak gruplandırıldı

ANA: Anti-nükleer antikor, GIS: Gastrointestinal sistem, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, MNSI: Michigan neuropathy screening instrument, mRDS: Modifiye Rodnan Deri skoru, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, SFN-SIQ: Small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire anketi, SS: Standart sapma, YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

pitting skar, ülserasyon ya da gangren varlığı olarak kabul edildi. Hastalarda farklı iki zamanda farklı ülser gelişimi olması rekürrens olarak değerlendirildi. Alt ekstremitede (ayak) ülseri olan hastalar kaydedildi. Hastaların çalışmaya alındığı dönemde ülserleri mevcutsa, aktif ülseri olan hastalar olarak kabul edildi. Eşlik eden diğer komorbid hastalıklar ve otoimmün hastalık varlığı, otoantikör pozitiflikleri kaydedildi.

### - Kantitatif Duyu Testi Değerlendirmesi

KDT periferik sinir sistemi tutulumunun değerlendirilmesinde invaziv olmayan, tekrarlanabilir ve duyarlılığı yüksek bir yöntemdir.<sup>[9,10]</sup> KDT CASE IV (WR Medical Electronics, Stillwater, Minnesota) cihazı kullanılarak tüm hastalara uygulandı.<sup>[12,13]</sup> CASE IV sistemi standardize edilmiş 25 vibrasyon ve termal uyarı seviyesi kullanır. Bu 25 seviye Just Noticeable Difference (JND) olarak adlandırılır. JND kavramı iki uyarı seviyesi arasındaki farkı algılayabilmeye dayanır. Test başlangıcında genelde JND-13 temel alınır, hastanın cevabı doğrultusunda bilgisayar kontrolünde uyarı seviyelerinde artma ya da azalma olur.<sup>[13]</sup> KDT ile değerlendirme hastaların her iki eline ve sol ayaklarına uygulandı. Vibrasyon probu her iki el 2. parmakta tırnak yatağı proksimali ve distal interfalangeal eklem arasındaki bölgeye, sol ayakta ise 1. parmakta tırnak yatağı proksimali ve 1. metatarsofalangeal eklem arasındaki bölgeye uygulandı. Termal prob her iki el dorsumunda 2-3 metakarpofalangeal eklem proksimalindeki bölgeye, sol ayakta dorsumunda 1-2 metatarsofalangeal eklemler proksimalindeki bölgeye uygulandı. Vibrasyon ve termal algılama eşiklerini değerlendirmeleri için method of levels ve 4, 2, and 1 stepping algoritması kullanıldı. Her

bir ekstremitenin değerlendirilmesi sırasında; başlangıçta hastaya yoğunluğu ve süresi daha önceden tanımlanmış bir deneme uyarısı verildi (JND-13). Uyarının sonunda hastaya uyarıyı algılayıp algılamadığı soruldu. Hastanın uyarıyı algılamadığı her seferde, uyarı eşiği 1 JND artırıldı. Hasta deneme uyarısını algıladıktan sonra, bilgisayar kaynaklı otomatik uyarı algoritmasına geçildi. Bu algoritma her test için 20 uyarı denemesi içermektedir. Bunlardan 5 tanesinde (null stimulus) herhangi bir uyarı verilmez. Bu boş uyarılar test içinde rastgele dağılımdadır. Hastadan uyarıyı algılayıp algılamadığını, elindeki düğmeye basarak evet ya da hayır şeklinde cevap vermesi istendi.<sup>[9,11,13]</sup> Test sonuçlarının yorumlanmasında Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects çalışmasının yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler ve ölçüm bölgesi ile eş normatif verileri kullanıldı. Eşik değeri >99 persentil olan hastalar anormal eşik değerine sahip hastalar olarak tanımlandı.<sup>[17,18]</sup>

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler "SPSS 18.0 for Windows" yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Sürekli değişkenler ortalama ( $\pm$  standart sapma) veya medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Student t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare ya da Fisher testleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Taranan 55 sistemik sklerozlu hastadan iki hasta eş zamanlı diabetes mellitus tanısı olması, 2 hasta şiddetli el deformiteleri ve 1 hasta da koopere olamaması nedenleri ile çalışmaya alınmadı. Çalışmaya toplam 50 (%92,0 kadın) sistemik sklerozlu hasta dahil edildi. Ortalama yaşları  $47 \pm 12$  yıl, ortalama hastalık süreleri  $11,3 \pm 7,2$  yıl idi. Hastaların %60'ı (30 hasta) limitli hastalık, %40'ı difüz hastalık, çalışma anı medyan modifiye rodnan deri skorları mRDS 7 (minimum-maksimum 3-29) idi. Hastaların %66'sında (33 hasta) dijital ülser ve/veya pitting skar öyküsü vardı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların 10'unda (%20) MNSI SKORU  $\geq 4$ , SFN-SIQ anketi medyan skorları 8 (minimum-maksimum 0-22) idi. Yirmi bir (%42) hastanın fizik muayenelerinde nörolojik anormal bulgular saptandı. Bu hastaların tamamında derin tendon reflekslerinde (aşıl veya patellar tendon refleksi) azalma veya kayıp vardı. Monofilament testi tüm hastalarda normaldi. İki hastada tek taraflı alt ekstremitte kuvvet

**Tablo 2.** Sistemik skleroz hastaalarının demografik ve klinik özellikleri

Cinsiyet (kadın) n (%)	46 (%92)
Yaş (yıl) ort. $\pm$ SS	47 $\pm$ 12
Hastalık süresi (yıl) ortalama $\pm$ SS	11,3 $\pm$ 7,2
Hastalık tipi (limitli/difüz)	30/20 (%60/%40)
mRDS	7 (9-23)*
Dijital ülser/pitting skar öyküsü	33 (%66)
Raynaud Fenomeni	50 (100)
İAH	31(%62)
GIS tutulumu	46/49 (%93,9)
Artrit/artralji	25/48 (%52,1)
ANA	39/48 (%81)
Anti-topoizomeraz-I	46 (%92)
Anti-sentromer	47 $\pm$ 12

ANA: Anti nükleer antikor, GIS: Gastrointestinal sistem, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, mRDS: Modifiye Rodnan deri skoru, SS: Standart sapma, \*medyan (minimum-maksimum)

Bir hastada kardiyak tulum, 2 hasta pulmoner arteriyel hipertansiyon, 3 hastada eşlik eden miyozit, 3 hastada da kronik karaciğer hastalığı vardı

(motor) kaybı, 2 hastada yüzeysel ağrı-duyu muayenesinde duyu kaybı vardı. Kuvvet (motor) kaybı olan 2 hastanın birinde poliomiyelit sekeli, diğerinde ise lomber disk herni operasyonu öyküsü vardı (bu hastalarda alt ekstremitte KDT ölçümleri kuvvet kaybı olmayan taraftan yapıldı. İstatistiksel analiz yapılırken, bu hastalar nörolojik muayene bulgusu olan hasta grubuna dahil edilmedi). KDT ile değerlendirilen sistemik sklerozlu hastaların 42'sinde (%84) vibrasyon ve/veya soğuk algı eşiklerinden herhangi birinde anormallik saptandı. Hastaların 40'ında (%80) vibrasyon algı eşliğinde, 10'unda (%20) soğuk-algı eşliğinde anormallik varken, 8 (%16) hastada hem vibrasyon hem de soğuk algı eşliğinde anormallik vardı. Sistemik sklerozlu hastalarda üst ekstremitte (el) vibrasyon anormalliği sıklığı, alt ekstremitte (ayak) göre belirgin olarak yüksekti [sırasıyla, 37 (%74) hasta vs. 20 (%20) hasta]. KDT bulgularında (vibrasyon algı eşliği anormalliği, soğuk algı eşliği anormalliği ya da herhangi birinde anormallik) anormallik olan ve olmayan hastaların ortalama yaşları, ortalama mRDS, ortalama hastalık süreleri ve hastalık tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Hastaların %60'ında (30 hasta) dijital ülser öyküsü vardı. Tüm hastaların dijital ülserleri rekürren karakterde idi. Üç hastanın dijital ülserleri olmadan yalnızca pitting skar öyküsü vardı. KDT'de anormal bulguları olan ve olmayan hastalarda dijital ülser/pitting skar öyküsü sıklığı benzerdi [26/42 (%61,9) vs. 7/8 (%87,5);  $p>0,05$ ] (Tablo 3). Hastaların 8'inde (%16) ayakta ülser öyküsü vardı. Alt ekstremitte KDT'de anormal bulguları olan ve olmayan hastalarda ayakta ülser öyküsü sıklığı benzerdi

[sırasıyla, 4/23 (%17,4) vs. 4/27 (%14,8);  $p>0,05$ ] (Tablo 4). KDT'de anormal bulguları olan ve olmayan hastalar arasında organ tutulumları ve otoantikör pozitifliği gibi diğer klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (hepsi için  $p>0,05$ ).

Sistemik sklerozlu hastaların 36'sında kapilleroskopik inceleme sonuçlarına ulaşıldı. Kapilleroskopik inceleme sonuçlarına göre; 2 (%5,6) hasta normal patern, 8 (%22,2) hasta erken skleroderma paterni, 15 (%41,7) hasta aktif skleroderma paterni, 11 (%30,6) hasta geç skleroderma paternine sahipti. KDT'de anormal bulguları olan ve olmayan hastaların kapilleroskopik paternlerin dağılımları benzerdi [sırasıyla normal-erken patern 9/30 (%30) vs. 1/6 (%16,7) hasta, aktif-geç patern 21/30 (%70) vs. 5/6 (%83,3);  $p>0,05$ ].

### Tartışma

Çalışmamızda KDT ile değerlendirilen 50 sistemik skleroz hastasının %84'ünde vibrasyon ve/veya soğuk algı eşiklerinden herhangi birinde anormallik vardı. Üst ekstremitte, alt ekstremitte kıyasla vibrasyon algı eşliği anormalliği daha fazla idi. KDT bulgularında anormallik olan ve olmayan hastalarda dijital ülser/pitting skar öyküsü sıklığı benzerdi.

Sinir sistemi tutulumu sıklığı sistemik skleroz hastalarında %1-40 arasında bildirilmiştir.<sup>[19,20]</sup> Periferik sinir sistemi tutulumu açısından klinikte sıklıkla trigeminal nevralji (%16,5), periferik sensörinöral nöropati (%14,3)

**Tablo 3.** Sistemik sklerozlu hastaların dijital ülser özelliklerinin ve KDT bulguları ile karşılaştırılması

	Vibrasyon		p	Soğuk		p	Vibrasyon veya soğuk		p
	Normal n=10	Anormal n=40		Normal n=40	Anormal n=10		Normal n=8	Anormal n=42	
DÜ ya da PS öyküsü									
Yok	1 (%10)	16 (%40)	0,134	13 (%32,5)	4 (%40)	0,717	1 (%12,5)	16 (%38,1)	0,237
Var	9 (%90)	24 (%60)		27 (%67,5)	6 (%60)		7 (%87,5)	26 (%61,9)	
Ayakta ülser									
Yok	8 (%80)	34 (%85)	0,653	32 (%80)	10 (%100)	0,184	6 (%75)	36 (%85,7)	0,598
Var	2 (%20)	6 (%15)		8 (%20)	0		2 (%25)	6 (%14,3)	
Aktif ülseri olanlar									
Yok	8 (%80)	35 (%87,5)	0,616	33 (82,5)	10 (%100)	0,139	6 (%75)	37 (%88,1)	0,31
Var	2 (%20)	5 (%12,5)		7 (%17,5)	0		2 (%25)	5 (%11,9)	

DÜ: Dijital ülser, KDT: Kantitatif duyu testi, PS: Pitting skar

**Tablo 4.** Sistemik sklerozlu hastaların ayakta ülser varlığının ve ayak KDT bulguları ile karşılaştırılması

	Ayak vibrasyon		p	Ayak soğuk		p	Ayak vibrasyon veya soğuk		p
	Normal n=10	Anormal n=40		Normal n=40	Anormal n=10		Normal n=8	Anormal n=42	
Ayakta ülser									
Yok	26 (%86,7)	16 (%80)	0,697	35 (%81,4)	7 (%100)	0,580	23 (%85,2)	19 (%82,6)	1
Var	4 (%13,3)	4 (%20)		8 (%18,6)	0		4 (%14,8)	4 (%17,4)	

KDT: Kantitatif duyu testi

veya tuzak nöropati (%9,3) ile karşılaşılmaktadır.<sup>[20]</sup> Bizim çalışmamızda KDT ile vibrasyon ya da soğuk algı eşiği anormalliği saptanan hasta oranı %84 olup, daha önce bildirilen periferik sinir sistemi tutulumu oranlarından belirgin yüksekti. Sistemik sklerozlu hastalarda aynı KDT metodu ile yapılan benzer çalışmalarda da %40-56 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir.<sup>[4,21]</sup> Bu farklılıklar muhtemelen kullanılan tekniğin duyarlılığının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Daha önce diabetes mellitus hastalarında yapılan çalışmalar ile KDT'nin EMG veya MNSI skoruna göre daha duyarlı bir metot olduğu gösterilmiştir.<sup>[22,23]</sup> Ancak bizim çalışmamızda saptadığımız KDT anormalliği oranının, sistemik sklerozlu hastalarda aynı metot kullanılarak yapılan diğer çalışmalardan daha yüksek olması; önceki çalışmaların yalnızca seçilmiş bir sistemik sklerozlu hasta grubunda yapılması, daha kısıtlı sayıda bölgeden yapılan KDT değerlendirmelerini içermesi ve hastalık sürelerinin daha kısa olmasından kaynaklanıyor olabilir.<sup>[4,21]</sup> Sistemik sklerozlu hastalarda deri biyopsisi ile nörolojik tutulumun incelendiği diğer bir çalışmada hastalık süresinin nörolojik değişikliklerin progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[24]</sup> Bizim hasta grubumuzda da ortalama hastalık süresi 11 yıldır ve çoğunlukla geç dönemdeki hastaları kapsamaktadır.

Raynaud fenomeni patogenezinde sinir sistemindeki değişiklikler önemli bir role sahiptir.<sup>[7,8]</sup> Sistemik sklerozlu hastalarda periferik sinir sistemi tutulumunun saptanması dijital ülser gelişiminin önlenmesi ve tedavi planının belirlenmesinde önemli katkılar sağlayabilir. Sistemik sklerozlu hastalarda periferik sinir sistemi tutulumunun diğer nöropati yapan hastalıklardan farklı olarak nöronların uzunluğundan bağımsız geliştiği ve daha çok üst ekstremitelerde saptandığı bildirilmiştir. Yine dijital ülserlerin daha çok üst ekstremitelerde olduğu bilinmektedir.<sup>[4,25]</sup> Bu bulgular dijital ülser periferik sinir sistemi tutulumu ilişkisini destekler bir veri olarak yorumlanabilir. Bizim çalışmamızda KDT anormalliği benzer şekilde üst ekstremitelerde (ellerde) daha fazlaydı. Ancak KDT bulgularında anormallik olan ve olmayan hastalarda dijital ülser/pitting skar öyküsü sıklığı farklı değildi. Çok geç dönem hastalarda yapılmış bir çalışma olması, bu birliktelikleri gösteremememizin nedeni olabilir. Yine dijital ülser gelişiminin multifaktöriyel olması da bir diğer açıklayıcı nedendir. Erken dönem difüz sistemik sklerozlu hastalarda siklofosamid tedavisinin yeni ülser gelişimini engelleyebileceği öne sürülmüştür.<sup>[26]</sup> Siklofosamid tedavisinin kapilleroskopik değişiklikleri olumlu yönde değiştirdiği bildirilmiştir.<sup>[27]</sup> Periferik sinir sisteminin mikrovasküler yetersizlik nedeni ile geliştiği düşünüldüğünde immünoşüpresif tedavinin periferik sinir sistemi tutulumuna etki ederek bu sonuçlara olumlu yönde

katkı sağlıyor olabilir. KDT ile periferik sinir sistemi tutulumunun düzenli olarak değerlendirilmesi bu konuda daha uygun veriler sağlayabilir.

Sistemik sklerozda periferik sinir sistemi tutulumunun difüz hastalıkta daha sık olduğu bildirilmiştir.<sup>[28,29]</sup> Deri skoru yüksekliği, hastalık süresi periferik sinir sistemi tutulumu ile ilişkilendirilmiş diğer hastalık özellikleridir. Literatürde periferik sinir sistemi tutulumunun otoantikör ilişkisine yönelik veri yoktur. Ancak, nörolojik tutulumun anti-U1RNP antikörleri ve anti-Scl-70 antikör pozitifliğinde yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>[29]</sup> Bizim çalışmamızda mRDS ve hastalık süreleri KDT anormallikleri olan ve olmayan hastalarda farklı değildi. Hastalık tipi (limitli/difüz), otoantikör pozitifliği ve diğer organ tutulumları KDT anormallikleri olan ve olmayan hastalarda farklı değildi. Çalışılan grupta KDT anormalliği oranının çok yüksek olması bu farklılıkların gösterilememesinin nedeni olabilir. Erken dönemde daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar KDT anormallikleri-klinik arası ilişkinin belirlenmesinde katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada KDT değerlendirilmesinde çarpıcı biçimde vibrasyon algı eşiğinde önemli oranda hastada anormallik saptanmıştır. KDT'nin diğer periferik sinir sistemi değerlendirme metotlarına üstünlüğü bu yöntem ile ince sinir liflerinin de değerlendirilebilmesidir.<sup>[30]</sup> Vibrasyon kalın sinir lifleri ile ilişkili bir duyudur. Literatürde sinir iletim çalışmaları ile daha az sayıda hastada periferik sinir sistemi tutulumu saptanması KDT vibrasyonunun değerlendirilmesinde duyarlılığının yüksek olması ile açıklanabilir. Diğer bir açıklama üç bölgeden değerlendirme yapılmış olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda ekstremitelerin dorsal tarafları değerlendirilmiştir. Sistemik sklerozda fibrozis dorsal kısımda daha belirgindir, deri çok daha kalın ve atrofikdir.

Bu çalışma günümüze değin KDT ile en fazla sayıda sistemik sklerozlu hastanın değerlendirilmesini içermektedir. Sistemik skleroz hastalarında nörolojik muayenenin deri kalınlığı ya da kas-iskelet sisteminde diğer tutulumlar nedeni ile değerlendirmede güçlükler olması nedeni ile hastalar iki ayrı anket ile değerlendirilmişlerdir. KDT değerlendirilmesi tüm hastalarda üç ayrı bölgeden yapılmıştır. Ancak KDT'nin önemli ölçüde hasta kooperasyonu gerektiren bir test olduğu düşünüldüğünde, sonuçlarımızın dikkatle değerlendirilmesi gerekir. KDT algı eşiklerinin belirlenmesinde Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects çalışmasının yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler ve ölçüm bölgesi ile eş normatif verileri kullanılmıştır.<sup>[17,18]</sup> Kontrol grubumuzun olmaması diğer bir kısıtlılıktır. Yine çalışmamızda hastalar diğer sinir iletim çalışmaları ile değerlendirilmemişlerdir. Hastaların



kullandıkları ilaçlar ve sistemik skleroza eşlik eden diğer enflamatuvar hastalıkların periferik sinir sistemine etkileri sonuçların yorumlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Periferik nöropati varlığı otoimmün hastalıklarda vitamin B12 eksikliği, tiroid hormon testi bozuklukları ya da ilaç kullanımına ikincil gelişebilir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz yüksek tutulum oranlarını değerlendirirken hastalık dışı diğer faktörlerin de sonuçlarımızı etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

## Sonuç

Bu çalışmada önemli oranda sistemik skleroz hastasında vibrasyon algı eşliğinde belirgin olmak üzere KDT ile algı eşliği değerlerinde anormallik saptanmıştır. KDT periferik sinir sistemi tutulumunun değerlendirilmesinde invaziv olmayan, tekrarlanabilir, ucuz ve duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Sistemik skleroz hastalarında KDT değerlendirilmesinin klinik öneminin belirlenmesi için daha fazla sayıda hasta ile uzun süre takipli tekrarlanan ölçümler içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma protokolü yerel Araştırma Etik Komitesi tarafından onaylandı (onay numarası: GO 13/213-21).

**Hasta Onayı:** Tüm hastalar yazılı bilgilendirilmiş onam verdi.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: L.K., A.A., U.K., Ö.K., Ş.A.B., S.K., İ.E.,  
Dizayn: L.K., A.A., Ö.K., Ş.A.B., Veri Toplama veya İşleme: L.K., A.A., Ö.K., Ş.A.B., S.K., Analiz veya Yorumlama: L.K., A.A., U.K., Ö.K., Ş.A.B., S.K., İ.E., Literatür Arama: L.K., Ö.K., Ş.A.B., S.K., Yazan: L.K., A.A., U.K., Ö.K., Ş.A.B., S.K., İ.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

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

## Kaynaklar

1. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol* 2011;8:42-54.
2. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017;390:1685-99.
3. Knupp-Oliveira S, Cerinic MM. Polyneuropathy as initial manifestation of systemic sclerosis (scleroderma). *Scand J Rheumatol* 1999;28:260-1.

4. Poncelet AN, Connolly MK. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Muscle Nerve* 2003;28:330-5.
5. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:139-53.
6. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii19-24.
7. Prete M, Fatone MC, Favoino E, Perosa F. Raynaud's phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmun Rev* 2014;13:655-67.
8. Malandrini A, Selvi E, Villanova M, et al. Autonomic nervous system and smooth muscle cell involvement in systemic sclerosis: ultrastructural study of 3 cases. *J Rheumatol* 2000;27:1203-6.
9. Gruener G, Dyck PJ. Quantitative sensory testing: methodology, applications, and future directions. *J Clin Neurophysiol* 1994;11:568-83.
10. Shy ME, Frohman EM, So YT, et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:898-904.
11. Dyck PJ, O'Brien PC, Kosanke JL, Gillen DA, Karnes JL. A 4, 2, and 1 stepping algorithm for quick and accurate estimation of cutaneous sensation threshold. *Neurology* 1993;43:1508-12.
12. Dyck PJ, Zimmerman IR, O'Brien PC, et al. Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man. *Ann Neurol* 1978;4:502-10.
13. Chong PS, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 2004;29:734-47.
14. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281-9.
15. Bakkers M, Faber CG, Hoeijmakers JG, Lauria G, Merkies IS. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2014;49:329-36.
16. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
17. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995;45:1115-21.
18. O'Brien PC, Dyck PJ. Procedures for setting normal values. *Neurology* 1995;45:17-23.
19. Paik JJ, Mammen AL, Wigley FM, Shah AA, Hummers LK, Polydefkis M. Symptomatic and Electrodiagnostic Features of Peripheral Neuropathy in Scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1150-7.
20. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:335-47.
21. Schady W, Sheard A, Hassell A, Holt L, Jayson MI, Klimiuk P. Peripheral nerve dysfunction in scleroderma. *QJM* 1991;80:661-75.
22. Mete T, Aydin Y, Saka M, et al. Comparison of efficiencies of michigan neuropathy screening instrument, neurothesiometer,



- and electromyography for diagnosis of diabetic neuropathy. *Int J Endocrinol* 2013;2013:821745.
23. Brill V, Perkins BA. Comparison of vibration perception thresholds obtained with the Neurothesiometer and the CASE IV and relationship to nerve conduction studies. *Diabet Med* 2002;19:661-6.
  24. Manneschi LI, Del Rosso A, Milia AF, et al. Damage of cutaneous peripheral nervous system evolves differently according to the disease phase and subset of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:607-13.
  25. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1374-82.
  26. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25:205-12.
  27. Caramaschi P, Volpe A, Pieropan S, et al. Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2009;28:391-5.
  28. Hietaharju A, Jantti V, Korpela M, Frey H. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome and scleroderma. *Acta Neurol Scand* 1993;88:299-308.
  29. Hietarinta M, Lassila O, Hietaharju A. Association of anti-U1RNP- and anti-Scl-70-antibodies with neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *Scand J Rheumatol* 1994;23:64-7.
  30. Zaslansky R, Yarnitsky D. Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). *J Neurol Sci* 1998;153:215-38.

# Antifosfolipid sendromunda kardiyovasküler risk: Trombotik ve obstetrik hastalık alt gruplarının karşılaştırılması

Cardiovascular risk in antiphospholipid syndrome: A comparison of thrombotic and obstetric disease subsets

Ömer Uludağ, Yasemin Yalçınkaya, Ahmet Gül, Murat İnanç, Lale Öcal, Bahar Artım Esen

*Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

## Öz

**Amaç:** Bu retrospektif çalışmada, Türkiye’de tek merkezden takip edilen primer (P) veya sistemik lupus eritematozusa (SLE) sekonder antifosfolipid sendromu (AFS) tanılı hasta kohortunda sadece vasküler trombozu (VT) olan ve sadece gebelik morbiditesi (GM) olan hasta gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırarak tromboz gelişimi ile ilişkili faktörleri saptamayı amaçladık.

**Yöntem:** AFS tanılı 169 hastanın (73 PAFS ve 96 SLE+AFS) demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı AFS veri tabanından elde edildi. IgG ve IgM izotipinde antikardiyolipin ve anti-β2-glikoprotein I (aβ2GPI) antikorları ELISA yöntemiyle, lupus antikoagulanı ise aPTT ve dRVVT testleri ile belirlendi. Hastalar kliniklerine göre sadece VT, sadece GM veya VT+GM gruplarına ayrıldı. Her hasta için düzeltilmiş global AFS skoru (aGAPSS) literatürde daha önce belirtildiği şekilde hesaplandı.

**Bulgular:** Hastaların %47,3’ü sadece VT, %20,1’i sadece GM ve %32,5’i VT+GM olarak sınıflandırıldı. Elli dokuz hastada sadece arteriyel, 53 hastada sadece venöz, 21 hastada hem arteriyel hem venöz tromboz ve 2 hastada küçük damar trombozu vardı. Sadece VT ve sadece GM arasında antifosfolipid antikor (aFL) profili açısından farklılık saptanmazken, kardiyovasküler risk faktörlerinden hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara sadece VT grubunda daha sıkı (sırası ile %50,0 vs. 17,6, p=0,001; %45,0 vs. 23,5, p=0,02; %28,8 vs. 11,8, p=0,04). Sadece VT grubunda aGAPSS sadece GM’ye göre daha yüksekti (ortalama 9,2±3,8 vs. 7,3±2,9; p=0,01). Sadece arteriyel trombozu olanlarda sadece venöz trombozu olanlara göre daha yüksek hipertansiyon ve hiperlipidemi prevalansı saptandı (sırası ile %57,6 vs. %32,1, p=0,006; %54,2 vs. %32,1, p=0,015).

**Sonuç:** Trombotik ve obstetrik AFS hastalık alt grupları arasında aFL profili açısından farklılık gözlenmezken, kardiyovasküler risk faktörleri artmış tromboz riski ile ilişkilidir. Kardiyovasküler riskin kontrol altına alınması AFS’de özellikle arteriyel tromboz riskini azaltabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Antifosfolipid sendromu, vasküler tromboz, kardiyovasküler risk

## Abstract

**Objective:** In this retrospective study, we aimed to identify factors associated with increased thrombotic risk by comparing primary (P) or systemic lupus erythematosus (SLE) associated antiphospholipid syndrome (APS) patients with vascular thrombosis (VT) or pregnancy morbidity (PM).

**Methods:** Demographics, clinical and laboratory characteristics of 169 patients with APS (73 PAPS and 96 SLE+APS) were obtained from the patient database. IgG and IgM isotypes of anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I (aβ2GPI) antibodies were measured by ELISA and lupus anticoagulant was measured by aPTT and dRVVT tests. The patients were classified as VT only, PM only or VT+PM according to their clinics. The adjusted global APS score (aGAPSS) was calculated for each patient.

**Results:** 47.3% of the patients had VT only, 20.1% had PM only and 32.5% had VT+PM. Fifty-nine patients had only from arterial thrombosis, 53 venous thrombosis, 21 had both and 2 patients had microvascular thrombosis. While antiphospholipid antibody profile did not differ between VT only and PM only groups, hypertension, hyperlipidemia and smoking were more prevalent in the VT only group (50.0% vs 17.6%, p=0.001; 45.0% vs 23.5%, p=0.02; 28.8% vs 11.8%, p=0.04, respectively). The prevalence of hypertension and hyperlipidemia was also higher in patients with arterial thrombosis only compared to those with venous thrombosis only (57.6% vs 32.1%, p=0.006; 54.2% vs 32.1%, p=0.015, respectively).

**Conclusion:** Our results suggest that patients with thrombotic APS have a significantly higher frequency of cardiovascular risk factors and control of these may help to lessen the risk of thrombosis, especially arterial one.

**Keywords:** Antiphospholipid syndrome, vascular thrombosis, cardiovascular risk

## İletişim / Correspondence:

Dr. Ömer Uludağ, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 536 853 80 08 E-posta: omeruludag15@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9928-7766  
Geliş Tarihi/Received: 25.11.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 08.12.2020

**Atıf / Cite this article as:** Uludağ Ö, Yalçınkaya Y, Gül A, İnanç M, Öcal L, Artım Esen B. Antifosfolipid sendromunda kardiyovasküler risk: Trombotik ve obstetrik hastalık alt gruplarının karşılaştırılması. Ulus Romatol Derg 2020;12(3):83-87

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği, Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



## Giriş

Antifosfolipid sendromu (AFS), persistan antifosfolipid antikorları (aFL) ile ilişkili arter, ven veya küçük damar trombozları ve/veya gebelik morbiditesi (GM) ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır.<sup>[1]</sup> Fosfolipidlere, fosfolipid bağlayan proteinlere veya fosfolipid-protein komplekslerine karşı gelişen patojenik aFL'ler hem AFS hem de sistemik lupus eritematozus (SLE) sınıflandırma kriterleri arasında yer almaktadır.<sup>[1-3]</sup> AFS sınıflandırma kriterlerinde yer alan antikorlar fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testleri ile fonksiyonel olarak değerlendirilen lupus antikoagulanı (LA) ve ELISA ile belirlenen antikardiyolipin (aKL) ve anti- $\beta$ 2-glikoprotein I ( $\alpha\beta$ 2GPI) antikorlarının IgG ve IgM izotipleridir.

AFS tanılı 1000 hastadan oluşan Avrupa Fosfolipid Kohortunda, 10 yıllık izlem sonunda, vasküler tromboz (VT) mortalitenin en önde gelen nedeni olarak bildirilmiştir.<sup>[4]</sup> Ayrıca SLE'de trombotik AFS'nin eşlik ettiği hasta grubunda hasarın daha yüksek olduğu ve sağkalımın daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>[5,6]</sup> Bu nedenle aFL pozitif kişilerde tromboz riskini öngörmeyi amaçlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Özellikle LA pozitifliği ile tromboz gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>[7,8]</sup> Üçlü aFL (LA, aKL ve  $\alpha\beta$ 2GPI) pozitifliği ise trombotik riski en yüksek antikor profili olarak tanımlanmıştır.<sup>[9-11]</sup> Ayrıca yakın zamanda Sciascia ve ark.<sup>[12]</sup> tarafından geliştirilen global antifosfolipid sendrom skoru (GAPSS) LA, aKL,  $\alpha\beta$ 2GPI ve anti-fosfolipidlerin/protrombin (aPS/PT) antikorlarına ek olarak kardiyovasküler risk faktörlerini (hipertansiyon ve hiperlipidemi) de içermektedir. GAPSS ve aPS/PT çıkarılarak basitleştirilmiş versiyonu olan düzeltilmiş GAPSS (aGAPSS) artmış tromboz riski ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[13-17]</sup>

Bu retrospektif çalışmada, Türkiye'de tek merkezden takip edilen AFS ( $\pm$  SLE) tanılı hasta kohortunda sadece VT olan ve sadece GM olan hasta gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırarak tromboz gelişimi ile ilişkili faktörleri saptamayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel çalışmaya 1982 - 2019 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı SLE/AFS polikliniğinden takipli AFS tanılı 169 hasta (73 primer AFS -PAFS- ve 96 SLE + AFS) dahil edildi. AFS ve SLE tanılı tüm hastalar sırası ile Sidney (Revize Sapporo) ve SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) sınıflandırma kriterlerini karşılamaktaydı.<sup>[1,2]</sup> Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri mevcut hasta veri tabanından elde edildi. Hastalık süresi, AFS tanısından son

hasta vizitine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Tüm hastalar klinik bulgularına göre VT, GM veya her ikisi (VT + GM) gruplarından birine dahil edildi.

Kriter dışı klinik bulgulara ilişkin veriler hasta veri tabanından elde edildi. Livedo retikularis tanısı fizik muayene ile konuldu. Trombositopeni, trombosit sayımının  $<100 \times 10^9/\text{mm}^3$  olması şeklinde tanımlandı ve tüm hastalarda periferik yayma ile doğrulandı. Kalp kapak hastalığı mitral ve/veya aortik kapakta ekokardiyografi ile gösterilmiş orta-şiddetli yetmezlik veya darlık olması veya önceden tanımlanmış kapak lezyonunun olması şeklinde tanımlandı.<sup>[1]</sup> AFS nefropatisi tanısı böbrek biyopsisi ile histopatolojik olarak gösterildi.

Konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinden arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve sigara içiciliğine dair veriler incelendi. Arteriyel hipertansiyon en az iki ölçümde sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı.<sup>[18]</sup> Hiperlipidemi en az iki ölçümde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)  $\geq 160$  mg/dL ve/veya trigliserid  $\geq 175$  mg/dL olması veya antihiperlipidemik tedavi kullanımı olarak tanımlandı.<sup>[19]</sup> Diabetes mellitus tanısı güncel tanı kriterlerine göre konuldu.<sup>[20]</sup> Anlamli sigara içiciliği 10 paket/yıl üzeri olarak kabul edildi.

LA, İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji ve Klinik Biyokimya Laboratuvarlarında ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) kılavuzuna göre aPTT ve dRVVT (dilute Russell's viper venom time) testleri ile belirlendi.<sup>[21]</sup> IgG ve IgM izotipinde aKL ve  $\alpha\beta$ 2GPI antikorları ELISA testleri (EUROIMMUN Diagnostics) ile ölçüldü. Pozitiflik sınırı olarak  $>40$  GPL/MPL veya 99. persentilin üzerindeki antikor titresi olarak kabul edildi ve tüm hastalarda antikor pozitifliği en az 12 hafta ara ile yapılan en az iki ölçümle doğrulandı. Her hasta için aGAPSS daha önce tanımlandığı şekliyle (hipertansiyon için 1, hiperlipidemi için 3, LA için 4, aKL IgG/IgM için 5,  $\alpha\beta$ 2GPI IgG/IgM için 4 puan) hesaplandı.<sup>[12]</sup> Çalışma için 24.12.2018 tarih ve 1737 sayılı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı mevcuttur. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri  $<0,05$  olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak yapıldı.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 169 hastanın %87,6'sı kadındı. Ortanca tanı yaşı ve hastalık süresi sırası ile 30 (11-67) yıl ve 9,4 (0,3-37,7) yıldır. Klinik bulgulara göre 80 (%47,3) hasta sadece VT, 34 (%20,1) hasta sadece GM, 55 (%32,5) hasta ise VT + GM olarak sınıflandırıldı. Elli dokuz hastada sadece arteriyel, 53 hastada sadece venöz, 21 hastada hem arteriyel hem venöz tromboz ve 2 hastada küçük damar trombozu vardı. Trombozu olan 135 hastanın 50'sinde (%29,6) tekrarlayan tromboz öyküsü mevcuttu. Kriter ve kriter dışı klinik bulguların sıklıkları Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların %68,6'sında LA, %52,1'inde aKL IgG, %34,3'ünde aKL IgM, %27,2'sinde aβ2GPI IgG ve %25,4'ünde aβ2GPI IgM pozitifliği mevcuttu. Otuz altı hasta (%21,3) üçlü aFL pozitifliği.

Sadece VT ve sadece GM gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Ortanca tanı yaşı sadece GM grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (29 vs. 33,5; p=0,04). İki grup arasında kriter dışı klinik bulguların sıklığı ve aFL profili açısından farklılık saptanmazken, kardiyovasküler risk faktörlerinden hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara sadece VT grubunda daha sıkı (Tablo 2). aGAPSS sadece VT grubunda, sadece GM'ye göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktaydı [ortanca 9 (3-17) vs. 8 (4-17); p=0,31]. Ayrıca sadece arteriyel trombozu olan hastalarda sadece venöz trombozu olanlara göre daha yüksek hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı saptandı (sırası ile %57,6 vs. %32,1; p=0,006 ve %54,2 vs. %32,1; p=0,015).

Takip süreci boyunca 7 hasta öldü ve mortalite hızı 100-hasta yılı başına 0,44 olarak hesaplandı. En sık ölüm nedeni trombotik komplikasyonlar (n=4), onu majör kanama (n=2) ve enfeksiyon (n=1) takip ediyordu. Ölüm ile aFL profili veya aGAPSS arasında ilişki saptanmadı. Sadece VT ve sadece GM gruplarının Kaplan-Meier analizi ile değerlendirilen sağkalım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (%93,8 vs. %97,1; p=0,48).

## Tartışma

Bu retrospektif çalışmada hastaların %31,3'ünde sadece venöz tromboz, %34,9'unda sadece arteriyel tromboz, %12,4'ünde hem arteriyel hem venöz tromboz ve %20,1'inde sadece GM saptanmıştır. AFS tanılı 1000 hastanın klinik ve laboratuvar verilerinin incelendiği Avrupa Fosfolipid Kohortu ile karşılaştırıldığında venöz tromboz sıklığı benzerken arteriyel trombozu olan ve sadece GM olan hasta sıklığı yüksektir.<sup>[22]</sup> Arteriyel tromboz sıklığındaki fark kohortumuzdaki yüksek iskemik inme

sıklığından kaynaklanmaktadır (37,2 vs. 19,8). Ayrıca diğer kriter dışı bulguların sıklığı Avrupa Fosfolipid Kohortu ile benzer iken kohortumuzda daha yüksek kalp kapak hastalığı prevalansı gözlemlenmiştir (%37,3 vs. %11,6). Bununla birlikte literatürdeki farklı çalışmalarda, aFL(+) SLE'li hastalarda %14-86 arasında değişen ve PAFS'li hastalarda %30-82 arasında değişen kalp kapak hastalığı prevalansları bildirilmiştir.<sup>[23]</sup>

Erken ateroskleroz ve aterosklerotik plak rüptürü AFS'de arteriyel trombozu tetiklemektedir. Dolaşımdaki aFL'lerin okside - LDL (oxLDL) ile kompleks yapmış β2GPI'ye bağlanması, bu komplekslerin makrofajlar tarafından fagositozunu ve köpüksü hücre oluşumunu kolaylaştırır ve aterosklerozu hızlandırır.<sup>[24,25]</sup> aFL-aracılı ateroskleroza ek olarak konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörleri AFS'de arteriyel tromboz riskini daha da artırmaktadır.<sup>[26]</sup> Bunun da ötesinde arteriyel ve/veya venöz trombozu olan PAFS hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinin yokluğunda erken ateroskleroz gelişmediği gösterilmiştir.<sup>[27]</sup> Çalışmamızda sadece VT grubu, sadece GM ile kıyaslandığında aFL profilleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, kardiyovasküler risk faktörlerinin sadece

**Tablo 1.** AFS tanılı 169 hastaya ait klinik bulguların sıklığı

Klinik tablo	Hasta sayısı (%)
<b>Venöz tromboz</b>	74 (43,8)
Derin ven trombozu	50 (29,5)
Pulmoner emboli	22 (13)
Budd-Chiari sendromu	11 (6,5)
Serebral venöz sinüs trombozu	6 (3,6)
Portal ven trombozu	2 (1,2)
<b>Arteriyel tromboz</b>	80 (47,3)
İskemik inme	63 (37,2)
Miyokard enfarktüsü	7 (4,1)
Periferik arter trombozu	10 (5,9)
Retinal arter trombozu	2 (1,2)
Rekürren tromboz	50 (29,6)
<b>Gebelik morbiditesi</b>	89 (52,6)
>10 hf, ≥1 fetal ölüm	66 (39,1)
<10 hf, ≥3 abortus	24 (14,2)
Prematür doğum, preeklampsi/eklampsi	36 (21,3)
<b>Kriter dışı bulgular</b>	
Livedo retikülaris	25 (14,8)
Deri nekrozu	5 (3)
Trombositopeni	61 (36,1)
Nöbet	19 (11,2)
Koreoatetoz	2 (1,2)
Transvers myelit	2 (1,2)
Diffüz alveolar hemoraji	1 (0,6)
AFS nefropatisi	9 (5,3)
Kalp kapak hastalığı	63 (37,3)

AFS: Antifosfolipid sendromu

**Tablo 2.** Sadece VT ve sadece GM gruplarının klinik ve serolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Vasküler tromboz (n=80)	Gebelik morbiditesi (n=34)	p
Tanı yaşı (yıl), ortanca (IQR)	33,5 (20)	29 (10,0)	0,04
Hastalık süresi (yıl), ortanca (IQR)	8,9 (10,5)	7,2 (10,5)	0,76
SLE, n (%)	48 (60,0)	19 (55,9)	0,42
<b>Kriter dışı bulgular</b>			
Livedo retikülaris, n (%)	12 (15,0)	5 (14,7)	0,60
Trombositopeni, n (%)	24 (30,0)	13 (38,2)	0,26
Kalp kapak hastalığı, n (%)	24 (30,0)	12 (35,3)	0,36
AFS nefropatisi, n (%)	3 (3,8)	1 (3,1)	0,67
<b>Kardiyovasküler risk faktörleri</b>			
Hipertansiyon, n (%)	40 (50,0)	6 (17,6)	0,001
Hiperlipidemi, n (%)	36 (45,0)	8 (23,5)	0,02
Diabetes mellitus, n (%)	6 (7,7)	1 (2,9)	0,33
Sigara, n (%)	23 (28,8)	4 (11,8)	0,04
<b>aFL profili</b>			
LA, n (%)	53 (66,3)	22 (64,7)	0,52
aKL IgG, n (%)	34 (42,5)	20 (58,8)	0,08
aKL IgM, n (%)	26 (32,5)	13 (38,2)	0,35
aβ2GPI IgG, n (%)	23 (28,8)	10 (29,4)	0,55
aβ2GPI IgM, n (%)	25 (31,3)	10 (29,4)	0,52
Üçlü pozitif, n (%)	15 (19,5)	9 (26,5)	0,28

aFL: Antifosfolipid antikor, AFS: Antifosfolipid sendromu, aKL: Antikardiyolipin, GM: Gebelik morbiditesi, SLE: Sistemik lupus eritematozusa, VT: Vasküler trombozu, LA: Lupus antikoagulan

VT grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca sadece arteriyel trombozu olan hastalarda sadece venöz trombozu olanlara göre hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı yüksek saptanmıştır. Bunu destekler şekilde yakın zamanda Bettiol ve ark.<sup>[28]</sup>, trombotik AFS'li hastalarda ana karotis arter ve bulbus intima-media kalınlığının ve karotis plak riskinin obstetrik AFS'lilere göre artmış olduğunu göstermiştir. Bu bulgular hem VT hem GM aFL tarafından tetkiklense de obstetrik AFS patogenezinde -trombotik AFS'den farklı olarak- erken aterosklerozun yer almadığını desteklemektedir. Bu iki hastalık alt grubunu ayırt etmeyi sağlayacak endotelial biyobelirteçlere ve yeni kriter dışı antikorlara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada sadece GM grubu tamamen kadın hastaları içerirken sadece VT'nin %26,2'sinin erkek hastalardan oluşması iki grup arasındaki kardiyovasküler risk değerlendirmesini etkileyebilir. Ancak sadece VT grubundaki kadın ve erkekler hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara sıklığı açısından karşılaştırıldığında iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. AFS seyrinde aFL profilinde zaman içerisinde meydana gelen değişiklikleri saptamada kesitsel olarak yapılan antikor ölçümleri yetersiz kalabilmektedir. Çalışmamızda değerlendirmeye alınan kardiyovasküler risk faktörlerinin vasküler/obstetrik

olaydan önce mevcut olmasına dikkat edilmiştir. Ancak kardiyovasküler riskin uygun tedavi ile modifiye edilmesinin trombotik riske etkisinin incelenmesi için prospektif dizayna sahip çalışmalara ihtiyaç vardır. Son olarak sadece GM olan hasta sayısının daha fazla olması bu grup hakkında daha iyi bir çıkarım yapılmasını sağlayabilir.

### Sonuç

Bu çalışmada AFS'de trombotik ve obstetrik hastalık alt grupları arasında aFL profili açısından farklılık görülmezken, kardiyovasküler risk faktörlerinin artmış tromboz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler riskin uygun tedavi ile kontrol altına alınması AFS'de özellikle arteriyel tromboz riskini düşürebilir. GM'yi öngörmeyi sağlayacak yeni endotel hasar belirteçlerine ve kriter dışı antikorlara ihtiyaç vardır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için 24.12.2018 tarih ve 1737 sayılı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı mevcuttur.

**Hasta Onayı:** Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

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



## Yazarlık Katkıları

Konsept: B.A.E., Dizayn: Ö.U., B.A.E, Veri Toplama veya İşleme: Ö.U., Analiz veya Yorumlama: Ö.U., Y.Y., A.G., M.İ., B.A.E., L.Ö., Literatür Arama: Ö.U., B.A.E., Yazan: Ö.U., B.A.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

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

## Kaynaklar

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
2. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
3. Willis R, Pierangeli SS. Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Auto Immun Highlights* 2011;2:35-52.
4. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1011-8.
5. Artim-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol* 2014;41:1304-10.
6. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004;164:77-82.
7. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32.
8. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1083-6.
9. Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014;13:595-608.
10. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005;93:1147-52.
11. Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, et al. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1517-8.
12. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1397-403.
13. Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G, et al. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1915-20.
14. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:134-8.
15. Zuily S, de Laat B, Mohamed S, et al. Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:2071-5.
16. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, et al. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus* 2015;24:774-5.
17. Fernandez Mosteirín N, Saez Comet L, Salvador Osuna C, et al. Independent validation of the adjusted GAPSS: Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. *Lupus* 2017;26:1328-32.
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3168-209.
20. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S14-31.
21. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737-40.
22. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
23. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 2011;20:165-73.
24. Matsuura E, Lopez LR. Are oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes pathogenic antigens in autoimmune-mediated atherosclerosis? *Clin Dev Immunol* 2004;11:103-11.
25. Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, et al. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol* 1997;107:569-73.
26. Di Minno MND, Scalera A, Tufano A, et al. The association of adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) with cardiovascular disease in subjects with antiphospholipid antibodies. *Atherosclerosis* 2018;278:60-5.
27. Andrade D, Bortolotto L, Bonfá E, Borba E. Primary antiphospholipid syndrome: absence of premature atherosclerosis in patients without traditional coronary artery disease risk factors. *Lupus* 2016;25:472-8.
28. Bettiol A, Emmi G, Finocchi M, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome is not associated with an increased risk of subclinical atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;keaa116 (Online ahead of print).

# Bedelini romatoloji hastalarının ödediği kötü yapılmış COVID-19 tedavi çalışmaları

Rheumatology patients pay the price for the flawed clinical trials on the treatment of COVID-19

✉ Nurullah Akkoç

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

## Öz

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) potansiyel olarak ölümcül bir hastalıktır. Bu nedenle, acilen etkili bir tedaviye ihtiyaç vardır. Klorokin ve hidroksiklorokin, eskiden beri bilinen antiviral etkileri nedeniyle Çin ve Fransa'da COVID-19 tedavisindeki etkinliklerini araştıran klinik çalışmalarda test edilmiştir. Çin'de 100'den fazla hastada klorokinle elde edilen olumlu klinik sonuçlara dayanarak, bu ilaç COVID-19 pnömonisinin tedavisi için COVID-19 tedavi kılavuzuna dahil edilmiştir. Ancak, bu veriler henüz bilim dünyasına sunulmamıştır. Sözde kontrollü küçük bir Fransız çalışmada tek başına veya azitromisin ile birlikte hidroksiklorokin COVID-19 hastalarında 6. günde nazofarengeal sürüntüde virüsün temizlenmesinde de etkili olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın kayıtlı resmi protokolü ile yayınlanan protokol arasında ciddi tutarsızlıklar vardır. Diğer büyük kusurları nedeniyle de ciddi eleştirilere maruz kalmıştır. Ama, bunlara rağmen umut uyandıran sonuçları nedeniyle bazı yüksek profilili kişilerin de katkılarıyla medyada geniş yer bulmuştur. Bu gelişmelerin sonucunda toplumda antimalaroyal ilaçların COVID-19 tedavisinde etkili olduğu algısı oluşarak klorokin ve hidroksiklorokin stoklanmaya başlanılmış, piyasada ilaç sıkıntısı baş göstermiş ve bu ilaçları kullanmak durumunda olan romatoloji hastaları zor durumda kalmışlardır.

**Anahtar Kelimeler:** Koronavirüs hastalığı 2019, hidroksiklorokin, klorokin, azitromisin, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit

## Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a potentially lethal disease. Therefore, an effective therapy is urgently needed. Due to their long known anti-viral effects, chloroquine and hydroxychloroquine have been tested to this purpose in clinical trials in China and France. Based on some favorable clinical results with chloroquine as compared to control in over 100 Chinese patients, chloroquine has been included in the Chinese guidelines for the treatment of COVID-19 pneumonia. However, these data have not yet been presented to the scientific community. Hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin has also been reported to be effective in an uncontrolled small French study, which has been highly criticized due to its serious flaws including the major discrepancies between its registered protocol and the published protocol. Nevertheless, its dubious, but hope invoking results attracted enormous media attention, contributed also by high profile public figures. Consequently, chloroquine and hydroxychloroquine have been widely perceived to be effective in the treatment of COVID-19, by not only the general public, but also a significant proportion of doctors and pharmacists. This perception led to the stockpiling and shortage of these drugs causing dire consequences for the rheumatology patients who rely on them.

**Keywords:** Coronavirus disease 2019, hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis

## Giriş

2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan bölgesinde ortaya çıktıktan sonra hızla yayılarak bugün bütün dünyada acil bir halk sağlığı sorunu haline gelen Koronavirüs hastalığının 2019 (COVID-19) etkeni Severe Acute Respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) diye adlandırılan bir virüstür. Hastalık %15 hastada ciddi seyrediyor, %5 hasta yoğun bakım ihtiyacı gösteriyor; yoğun bakım ihtiyacı gösteren hastaların yaklaşık yarısı yaşamını yitiriyor.

[1] Bazı *in vitro* çalışmalar,[2,3] Çin'deki klinik gözlemler[4,5] ve yayınlanan sözde "kontrollü" bir Fransız klinik çalışması[6] sonucunda eski sıtma ilaçları olan ve birçok romatizmal hastalıkların tedavisinde de kullanılan klorokin (CLQ) ve hidroksiklorokin (HCQ) COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde etkili olduğuna dair iddialar ortaya atılmıştır. Gittikçe büyüyen COVID-19 pandemisi esnasında, etkisi kanıtlanmış başka bir tedavinin olmadığı bir ortamda Donald Trump'ın canlı basın toplantıları ve attığı twitlerin

## İletişim / Correspondence:

Nurullah Akkoç, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

Tel.: +90 532 551 13 88 E-posta: nurullah.akkoc@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3718-171X

Geliş Tarihi / Received: 13.04.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 12.05.2020

**Atf / Cite this article as:** Akkoç N. Bedelini romatoloji hastalarının ödediği kötü yapılmış COVID-19 tedavi çalışmaları. Ulus Romatol Derg 2020;12(3):88-95

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



ve Elon Musk gibi ünlülerin attığı twitlerin etkisiyle bu iddialar tüm dünya medyasında kendine geniş yer bulmuştur (Figür 1). Sonuçta gelişen panik ortamında, aralarında yüksek risk altında olduklarından endişe eden sağlık çalışanlarının da olduğu çok sayıda kişi bu ilaçları stoklamaya başlamışlardır. Romatizmal rahatsızlıkları nedeniyle bu ilaçları kullanmak zorunda olan hastalar bu gelişmelerden dolayı zor durumda kalınca;<sup>[7]</sup> Türkiye ve Amerika dahil, birçok ülkede bu konuda tedbirler alınmıştır. Ancak, bu tedbirlerin bir kısmı nedeniyle romatizmal hastalıkları olanların bu ilaçlara erişimi zorlaşmıştır. Ülkemizde HCQ ilacının hastalara verilebilmesi için uygun endikasyonlara ait rapor ve reçete zorunluluğu getirilmiştir. Bu şartların sağlandığı durumlarda bile ilaç sadece bir aylık dozda hastalara verilebilmektedir. Bazı hastalar, rapor ve reçeteleri olmasına rağmen ilaç bulamadıklarını söyleyerek romatologlarından yardım istemektedirler. Amerika’da bu ilaçlara erişimde yaşanan sıkıntı nedeniyle birçok ilgili meslek örgütü veya hasta kuruluşu (American College of Rheumatology, American Academy of Dermatology, Arthritis Foundation, and Lupus Foundation of America) Trump yönetimine ve valilere HCQ erişimindeki zorlukların altını çizen bir ortak bildiri yazmış, sağlık hizmeti sağlayıcılarla ve hasta dernekleriyle birlikte çalışarak hastalara HCQ temini konusunda sürekliliğin güvence altına alınmasını istemiştir.<sup>[7]</sup>

Başta sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) olmak üzere, birçok romatizmal hastalığın tedavisinde CLQ ve HCQ’nun etkinliği ispatlanmıştır. SLE hastalarında HCQ tedavisinin kesilmesi alevlenmelere neden olur, ve uzun dönem sağkalım azalır.<sup>[8-11]</sup> RA’da, HCQ, sadece artrit semptomlarını iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda olumlu metabolik ve kardiyovasküler etkiler gösterir.<sup>[12]</sup>

İşte bu nedenlerle bir romatolog olarak CLQ ve HCQ’nun COVID-19 üzerindeki etkinliğinin irdelenmesinin uygun olacağını düşünüyorum.

### **Klorokin’in COVID-19 Tedavisindeki Etkinliği ile İlgili İddiaların Kaynağı**

Bir kinin derivesi olan CLQ’nun 30’dan fazla virüse karşı direkt ve indirekt anti-viral etkisi olduğu yıllar öncesine dayanan *in vitro* çalışmalardan bilinmektedir.<sup>[13]</sup> Ancak, bugüne kadar herhangi bir virüse karşı gösterilmiş klinik bir etkinlikleri yoktur. Influenza ve Chikungunya virüslerine karşı CLQ’nun *in vitro* etkinlik göstermesine karşın, klinik çalışmalarda klinik yararları gösterilememiştir.<sup>[14,15]</sup> CLQ, SARS-CoV2’ye karşı da *in vitro* anti-viral etkilidir.<sup>[2]</sup> Elde bilinen başka etkin bir tedavi olmaması, yıllardır malarya ve romatizmal hastalıkların tedavi tecrübelerinden önemli bir güvenilirlik sorununa yol açmadığının bilinmesi ve

Çin’de kolay bulunur ucuz bir ilaç olması nedeniyle CLQ, Çin’deki COVID-19 salgını sırasında tedavide ilk denenen ilaçlardan biri olmuştur.<sup>[5,16]</sup> Bu denemelerin başarılı olduğu bilim dünyasına Şubat ayının ikinci yarısında bir Japon dergisinde “Büyük buluş: CLQ fosfat, klinik çalışmalarda COVID-19 ile ilişkili pnömoninin tedavisinde belirgin bir etkinlik göstermiştir” başlığıyla yayınlanan bir makale ile duyurulmuştur.<sup>[5]</sup> Makale 18 Şubat’ta dergiye gönderilmiş ve aynı tarihte kabul edilmiştir. Bu kadar hızlı kabul COVID-19 ile ilgili makalelerin hızlandırılmış kabulleriyle açıklanabilirse de makalenin ilk yazarının, yayınlanan dergideki kıdemli editörlerden biri olduğunun altını çizmek gerekir. “Mektup” formatında yazılan bu makalede bir gün önce Çin Devlet yetkililerince yapılan basın toplantısında söylenenlere dayanarak 100’den fazla hastanın sonuçlarının değerlendirilmesiyle pnömoninin iyileşmesi, akciğer görüntüleme bulgularının düzelmesi, virüsün temizlenmesi, hastalık süresinin kısalması gibi klinik ölçümler bakımından CLQ kullanımının kontrol tedavisine göre üstün etkinlik gösterdiği söylenmiş; ancak, hiçbir klinik veri sunulmamıştı. Bahse konu olan basın toplantısı, 15 Şubat’ta Çin’deki farklı departmanlardan uzmanların video-konferansla katılımıyla gerçekleştirilen uzman konsensüs toplantısının ardından yapılmış ve konsensüs toplantısında gözden geçirilen klinik bulgular özetlenmiş, bu bulgulara göre uzmanlar kurulunun COVID-19 pnömonisinin tedavisi için CLQ kullanımının Çin tedavi kılavuzuna eklenmesi için tavsiye kararı aldığı bildirilmişti.<sup>[4,17]</sup> Ancak ne basın toplantısında ne de daha sonra 12 Mart’ta yayınlanan uzman konsensüs raporunda bu kararı destekleyecek bilimsel hiçbir veri sunulmamıştı. Karara dayanak olarak sadece *in vitro* çalışmaların sonuçları ve Çin’deki klinik pratik tecrübeler gösterilmişti.<sup>[17]</sup> Yakın zamanda yayınlanan bir sistematik derlemenin yazarları Çin’deki ilgili klinik veri-tabanlarını gözden geçirdiklerinde CLQ’nun COVID-19’da etkinliği konusunda hiçbir kanıt bulamadıklarını bildirmişlerdir.<sup>[16]</sup>

### **COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin ile Yapılan İlk Kontrollü Çalışma**

CLQ’nun COVID-19 tedavisinde etkinliğinin Çin’li yetkililerce onaylandığı haberleri 15 Şubat’tan itibaren dünya medyasında geniş yer bulmasına ve Elon Musk’ın 16 Mart’ta bu konuda twit atmasına yol açmasına rağmen, medyanın ilgisi özellikle 20 Mart’ta International Journal of Antimicrobial Agents’da yayınlanan tek başına HCQ veya HCQ ile birlikte azitromisin (AZT) tedavisinin COVID-19 enfeksiyonunda çok başarılı olduğunu bildiren kontrollü bir çalışmanın sonuçları ile zirveye ulaştı (Figür 1).<sup>[6]</sup>

HCQ yan etkileri bakımından CLQ’ya göre daha güvenli bir ilaçtır. Daha önce salgın yapan SARS-CoV2’ye karşı<sup>[18]</sup>

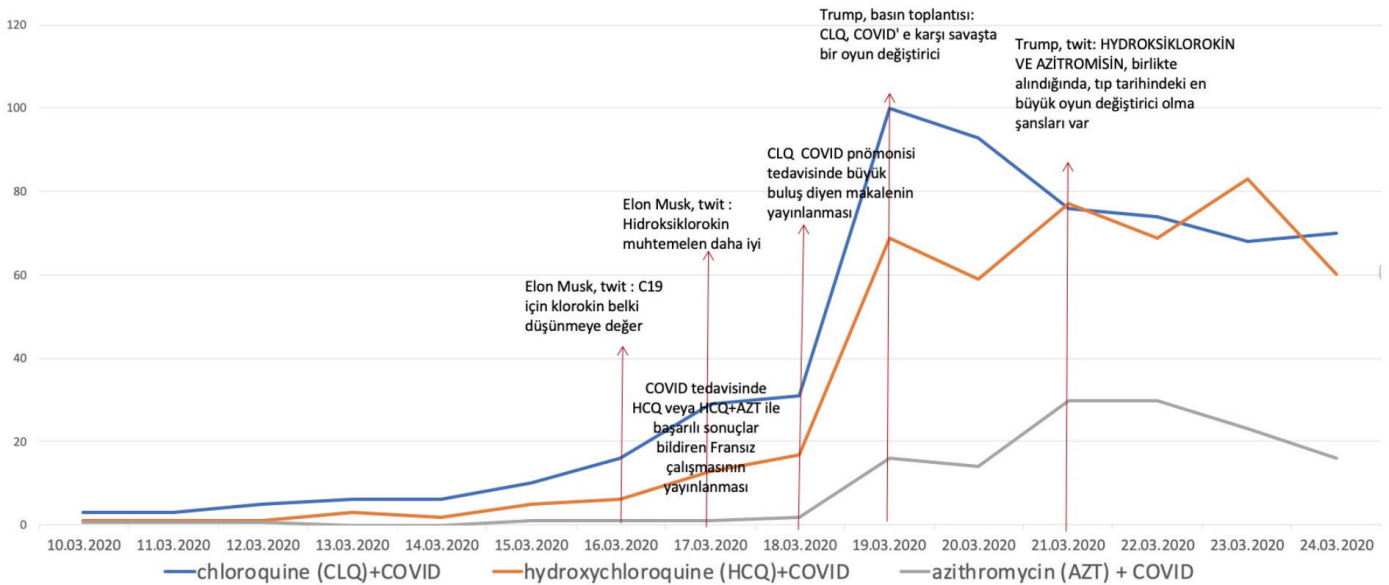
ve yeni salgından sorumlu SARS-CoV2'ye karşı da *in vitro* etkinliği vardır.<sup>[19,20]</sup> Yayınlanan Fransız çalışmasının bu bilgilerin üstüne ek bir kanıt sunduğunu söylemek zordur.

Çalışmada, HCQ (600 mg/gün x 10 gün) kullanımı ile COVID-19'lu hastaların nazofaringeal sürüntülerinde altıncı günde virüsün temizlenme oranını araştırmak amaçlanmıştır.<sup>[6]</sup> Çalışma protokolünde tek kollu bir çalışma olarak tanımlanmış olmasına karşın, araştırmacılar HCQ tedavi kolundaki 20 hastanın sonuçlarını HCQ almayan 16 kontrol hastası ile karşılaştırmıştır. Kontrollerin az bir kısmı aynı merkezde yatıp, HCQ almak istemeyen hastalardan; çoğu ise diğer merkezlerde yatıp HCQ almamış hastalardan oluşmuştur. Orijinal çalışma protokolünde bir alt çalışma tanımlanmamış olmasına rağmen (Tablo 1), HCQ alan hastalar, HCQ'ya ek olarak AZT (AZT, ilk gün 500 mg ve bunu izleyen dört gün boyunca 250 mg/gün) alan altı hasta ile de karşılaştırılmıştır. Altıncı günde viral klirens oranı kontrollerde %12,5 (2/16), HCQ alan tüm hastalarda %70 (14/20), sadece HCQ alan hastalarda %57,1 (8/14) ve HCQ + AZT alan hastalarda %100 (6/6) bulunmuştur. Çalışma protokolü 5 Mart'ta Fransız Ulusal İlaç Güvenliği Ajansı, 6 Mart'ta Fransız Etik Komitesi tarafından onaylandıktan sonra, 16 Mart'ta bitirilmiş ve 17 Mart'ta dergiye sunulmuş, 18 Mart'ta dergi tarafından kabul edilmiştir. Makalenin üç yazarı, biri baş editör olmak üzere yayınlayan derginin editörler kurulundadır. Çalışmanın bu gibi etik sorunları ve birçok metodolojik zaafları iki ayrı makalede,<sup>[21,22]</sup> "pubpeer"de ve web'de birçok sosyal medya ortamında genişçe tartışılmıştır. Gündeme getirilen

sorunlar arasında çalışmanın randomize olmayan tasarımı, başka merkezlerden kontrollerin kullanımı, küçük örneklem büyüklüğü, tedavi grubunda aralarında durumu kötüleşen 4 hastanın da olduğu, altı hastanın analizden dışlanması, negatif viral klirensi tanımlamak için alınan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) döngü eşliğinin (PCR Ct, PCR cycle threshold) genellikle kabul edilen Ct >40 yerine (FDA tarafından da istenen) Ct >35 olarak alınması, AZT ve HCQ grubundaki başlangıçtaki viral yükün, kontrollere göre daha düşük olması ve kontrollerin %44'ünde 7 günün 4'ünde PCR sonucunun olmaması söylenebilir.

Ancak, çalışmanın zaafları bu konularla da sınırlı değildir. Avrupa Birliği (AB) İlaç Düzenleyici Otoriteleri Klinik Çalışma Veri Tabanı'na (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database) kayıtlı çalışma protokolü ile makalede yer alan protokol arasında çarpıcı tutarsızlıklar vardır. Bu farklılıklar gerektiği yerlere eklenen yorumlarla birlikte Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmadaki kusurların kapsamını tam olarak anlayabilmek için bu tutarsızlıklardan bazıları üzerinde durmak gerekir.

HCQ kullanan altı hastanın analizden dışlandığını ve bunun başkalarının da eleştirildiğini söylemiştik. Yazarlar makalelerinde bu hastaların altı günlük takip verileri olmadığı için dışlandığını söylemişlerdir. Halbuki resmi kayıtlı protokollerinde böyle bir kriter yoktu (Tablo 1). Üstelik analize dahil ettikleri, 16 kontrol hastasından 5'inin de altıncı günde PCR sonuçları yoktu, üstelik bunların ikisinde birinci ve ikinci günlerde de yapılmış PCR testi yoktu (Suplementer Tablo 1).



**Figür 1.** COVID-19 tedavisinde klorokin, hidroksiklorokin ve azitromisin'in medyada tartışılmasına yüksek profilli kişilerin katkısının bir göstergesi olarak 10 Mart -20 Mart arasında ilgili aramaları gösteren "google trend" sonuçları  
AZT: Azitromisin, HCQ: Hidroksiklorokin, CLQ: Klorokin



Analize dahil edilmek için şart koşulan altı günlük takip kriterinin, başka merkezlerden olan kontroller ve aktif tedavi kolları arasındaki potansiyel heterojeniteyi artıracığı açıktır. Çalışmanın bir hastane ortamında planlandığı ve günlük kantitatif PCR testi yapıldığı söylendiği için Suplementer Tablo 1'e bakarak, 1-5 numaralı hastaların çalışma merkezinden olduğu anlaşılabilir. Bu beş hastanın ikisi (%40) altıncı günde PCR negatiftir. Öte yandan, diğer 10 kontrol arasında (görünüşe göre diğer merkezlerden alınan) viral klirens oranı ise %0'dır. Bu fark, hastanedeki altıncı günlerinden önce PCR negatif olan hastaların taburcu olmasından, altıncı güne sadece PCR pozitif olmaya devam eden hastaların kalmasından kaynaklanabilir. Kontrol hastaları arasında takip dışı kalan hasta olmamasının nedeni de muhtemelen budur.

Çalışmaya dahil edilen ve nereden çıktığı anlaşılmayan HCQ + AZT grubu analizi kayıtlı protokolün açık bir ihlalidir (Tablo 1). Bu protokolda bir alt analiz yapılmayacağı açıkça bildirilmiştir. Yazarlar, HCQ üzerine hangi endikasyonla ve ne zaman AZT eklendiği konusunda müphem ve çelişkili açıklamalarda bulunmaktadır. Makalenin özet

kısımında klinik prezentasyona göre, sonuçlar bölümünde ise süper enfeksiyonu engellemek için AZT eklediklerini söylemektedirler. Yazarlar bu grubu nasıl analiz ettiklerini de açıklamamışlardır. AZT + HCQ grubundan tanımlanan bir hastanın altıncı günde PCR negatif, ancak sekizinci günde düşük titrede pozitif olduğu söylenmektedir. Tanımlanan bir kadın hastanın HCQ tedavisi altında altıncı gün sonunda PCR pozitif olduğu, sekizinci gün AZT ilave edildiği ve ertesi gün PCR negatif hale geldiği söylenmektedir. Suplementer Tablo 1'e bakılırsa bu olguların en çok 31 ve 33 numaralı kadın hastalara uydukları söylenebilir; 31 no'lu hasta tabloda altıncı gün pozitif ama yedinci gün negatif olsa da, negatif sonuçtan sonra düşük titrede pozitif sonucu olan (Ct=34) tek hastadır. Geriye kalan tek kadın hasta da 33 no'lu hastadır. Bu hasta tanımlarından AZA + HCQ grubundaki en azından bu iki hasta için tabloda altıncı gün diye sunulan verilerin aslında dahil edildikten sonraki en az 12. güne ait oldukları, bu nedenle kontrollerin ve sadece HCQ grubunun altı günlük verilerine göre daha uzun bir zaman dilimini gösterdikleri ve bu nedenle karşılaştırılabilir olmadığını gösterir.

**Tablo 1.** EudraCT\*'a kayıt edilen çalışma protokolü (2020-000890-25) ve yayınlanan makaledeki çalışma protokolü arasındaki tutarsızlıklar (gerekli yerlere yorum eklendi)

	Ne planlanmıştır	Ne yapılmıştır
Çalışmanın tam başlığı	Koronavirüs SARS-Cov2 solunum enfeksiyonlarının hidrokliklorokin ile tedavisi	COVID-19'un tedavisi olarak HCQ* ve AZT*: Açık etiketli randomize olmayan klinik araştırmanın sonuçları
Ticari ad (GMÜ*)	Plaquenil 200 mg, komprime	
Çalışma alt grubu var mı?	Hayır	HCQ* + AZT* grubu eklenmiş
Çalışmanın başlangıçta tek kollu bir çalışma olarak planlandığı açıktır.		
Çalışmaya dahil olma kriterleri	Koronavirüs SARS CoV2* ile solunum yolu enfeksiyonu belgelenmiş kadınlar ve erkekler	Klinik durumları ne olursa olsun başvuru sırasında nazofarengeal numune PCR ile SARS-CoV-2 taşıyıcısı olan hastalar
	12 yaşından büyük genç kızlar ve erkekler	Yaş >12
Asemptomatik olan altı hastada solunum yolu enfeksiyonu yoktu. Kontrol grubundaki 1, 2 ve 4 no'lu olgular sırasıyla 10, 12, 10 yaşındaydı.		
Birincil son nokta	SARS-CoV2* virüs tespiti edilmesi	Virüsün var ya da yok olması
Birincil son nokta değerlendirme zaman noktaları	1. gün, 4. gün, 7. gün ve 14. gün	Dahil edildikten sonraki 6. günde viral klirens
İkincil son noktalar	Apireksi, solunum hızının normalleşmesi, ortalama hastanede kalış süresi ve mortalite	Vücut ısısı, solunum hızı, hastanede kalış süresi ve mortalite, zamana göre viral klirens, yan etkilerin ortaya çıkması
Orijinal protokolda "zamana göre virolojik klirens" ya da yan etkilerin ortaya çıkması gibi ikincil son noktalar yoktur.		
Bu son noktalar için değerlendirme zaman noktaları	1. gün, 4. gün, 7. gün ve 14. gün Hastaneden çıkış günü, 6. gün	Çalışma süresince (spesifik zaman noktası verilmemiş).
Kontrollü çalışma	Hayır	
Çalışma ilgili ülkedeki tek bir merkezi içeriyor	Evet	Marsilya, Nice, Avignon and Briançon, dört merkez
Çalışma süresi için tahmin (yıl)	1	Mart başı - 16 Mart
Planlanan hasta sayısı	25	24 HCQ* hastası ve 24 kontrol (16 kontrol, 14 HCQ hastası, 6 AZT* + HCQ* hastası)
Hastanın araştırmaya katılımı sona erdikten sonra tedavi veya bakım planları (beklenen normal tedavisinden farklıysa)	Yok	Klinik prezentasyona göre, tedaviye AZT* eklendi

AZT: Azitromisin, EudraCT: European union drug regulating authorities clinical trials database, GMÜ: Girişimsel medikal ürün, HCQ: Hidrokliklorokin, SARS-CoV2: Severe Acute Respiratory syndrome coronavirus 2, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019



Çalışmadaki hasta sayısının hesaplamasında sadece HCQ grubundaki viral temizlenme oranı için bir ön tahminde bulunulmuş, kontroller ve kombine tedavi grubunun yanıt oranları için hesaplamada gerekli ön tahminler tamamen göz ardı edilmiştir; bu da bu grupların dahil edilmesine çalışma sırasında sonradan karar verildiğini düşündürmektedir. Zaten kayıtlı resmi protokolden de çalışmanın prospektif olarak planlanmış bir kontrollü çalışma olmadığı anlaşılmaktadır. Tüm ciddi kusurlarına rağmen, Fransız çalışmasının sonuçları medyada yaygın olarak yer almış, sadece toplum üzerinde değil doktorlar ve sağlık otoriteleri üzerinde de antimalaryal ilaçların COVID-19'daki etkinliği hakkında önemli bir algı oluşturmuştur.

### HCQ ± AZT ile Yapılan Diğer Çalışmalar

HCQ'nun COVID-19 tedavisindeki etkinliğini araştıran yayınlanmış tek bir randomize çalışma vardır.<sup>[23]</sup> Çin'den gelen bu küçük kontrollü çalışmada yedinci gündeki nazofaringeal sürüntülerde viral temizlenme oranları HCQ (5 gün 400 mg/gün, n=13) alan hastalarda %86 ve standart tedavi alan hastalarda (n=14) %93 olarak bildirildi. Paris'teki bir merkezde yapılan küçük kontrolsüz bir çalışmada HCQ (600 mg/gün 10 gün) ve AZT (ilk gün 500 mg ve sonraki 4 gün 250 mg) ile beş ila altı günlük tedaviden sonra, 10 COVID-19 hastasının sekizinin hala PCR pozitif olduğu bildirildi.<sup>[24]</sup> Bu 10 hastadan biri kaybedildi, ikisi yoğun bakım ünitesine transfer edildi ve diğerinde gelişen ciddi komplikasyonlar nedeniyle tedavi sonlandırıldı.

Henüz hakem incelemesinden geçmemiş, ama preprint olarak ulaşılabilen 2 çalışma daha vardır. Bunlardan birisi ilk HCQ çalışmasını yapan Marsilya'daki Fransız grup tarafından yapılmıştır; AZT ve HCQ kullanan 80 hastanın dahil edildiği gözlemsel kontrolsüz bir çalışmadır.<sup>[25]</sup> Sonuçlar çok başarılı gözükmektedir. Ama hastaların ilk başvuruda %85'inde ateş olmaması, çalışma popülasyonunun oldukça hafif hastalardan oluştuğunu göstermektedir. Kontrolsüz olan bir çalışma olması nedeniyle sonuçlarının klinik uygulamaya etkisi olmayacaktır. Henüz hakem incelenmesinden geçmemiş bir başka çalışmaya 62 hafif COVID-19 enfeksiyonu olan hasta dahil edilmiştir. Randomize olduğu söylenen çalışmada, HCQ ve standart tedavi karşılaştırılmıştır. Çalışmanın orijinal protokolü ile makale arasında çalışmadaki gruplar ve primer etkinlik ölçümü tanımı dahil önemli farklar vardır. İlaç alan 31 hastada semptomlar kontrol grubuna göre 24 saat önce azalmıştır. Ayrıca, pnömoni semptomları altıncı günde HCQ grubunun %81'inde (25/31), kontrol grubunun %55'inde (17/31) düzelmiştir.<sup>[26]</sup> Umalım ki, makaledeki belirsiz kalan bazı durumlar hakem incelemesinden sonra açıklığa kavuşsun.

Brezilya'da yapılan paralel, çift maskeli, randomize, faz IIb bir klinik çalışmada farklı dozlardaki CLQ kullanımının

ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisindeki etkinliği ve güvenliliği araştırılmıştır.<sup>[27]</sup> Bu çalışma başlangıçta 440 hasta için planlanmıştır. Ancak, ilk 81 hastanın sonuçları üzerinde yapılan ara değerlendirmede, yüksek doz CLQ (10 gün 600 mg 2x1) alan hastalarda 13. gündeki mortalite oranı düşük doz CLQ (ilk gün 450 mg 2x1, sonraki 4 gün 1x1) alan hastalara göre yüksek bulununca (%39 ve %15), çalışma "Veri Güvenliği ve İzleme Kurulu" tarafından durdurulmuştur. Erken durdurma nedeniyle çalışma grupları bazı prognostik faktörler bakımından dengeli değildir; yüksek doz grubu daha yaşlıdır ve bu grupta kalp hastalığı oranı daha yüksektir. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar özellikle eşzamanlı AZT ve oseltamivir alan kritik durumdaki COVID-19 hastalarında potansiyel güvenlilik riskleri nedeniyle yüksek doz CLQ kullanımından kaçınılmasını önermişlerdir.

Çok yakın zamanda yayınlanan bir gözlemsel çalışmada New York'ta büyük bir hastaneye COVID-19 tanısı ile yatan ve ilk 24 saatte ölüm veya entübasyon olayı yaşamayan ardışık 1376 hastanın sonuçları analiz edilmiştir.<sup>[28]</sup> Eğilim skoruna göre ters olasılık ağırlıklandırılmalı Cox modeli (Cox model with inverse probability weighting according to the propensity score) kullanılarak yapılan analize göre, HCQ alan hastalarda entübasyon veya ölüm riski, HCQ almayan hastalardan farklı bulunmamıştır [tehlike oranı, 1,04; %95 güven aralığı (GA), 0,82 ila 1,32]. Gözlemsel bir çalışma olması, HCQ alan ve almayan gruplar arasında hastalık şiddetini gösteren bazı başlangıç değerleri arasında dengesizlikler olması ve bu dengesizliklerin istatistiksel yöntemle düzeltilmeye çalışılmış olması dikkat edilmesi gereken noktalaradır.

### Sonuç

Sonuç olarak halen elimizde CLQ veya HCQ'nun COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde veya profilaksisinde etkili olduğunu gösteren güvenilir hiçbir kanıt yoktur. Etkili olduğu ispatlanmış başka bir tedavinin olmadığı bir zamanda; bilinen *in vitro* etkinlikleri, ucuz olmaları ve önemli güvenlilik sorunlarına yol açmamaları nedeniyle antimalaryal ilaçların COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde ve profilaksisinde etkinliklerinin araştırılması son derece akla yatkındır. Fakat bunun için gerekli kanıtlar ancak randomize kontrollü çift kör çalışmalarla elde edilebilir; nitekim çok sayıda bu tip çalışma başlatılmıştır. Ümit edelim ve dileyelim ki bu çalışmaların sonucu COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde ve profilaksisinde CLQ ve HCQ'nun etkili ve güvenli olduğunu gösterebilir. Ancak, böyle bir sonuç elde edilse bile bu başarının kredisi aceleyle yayınlanan metodolojisi kusurlu çalışmaları yapanlara gitmemelidir. Bu esnada, onaylanmış endikasyonlar için CLQ ve HCQ temin etmekte zorluk çeken romatizma hastaları, kötü

yapılmış bilimsel çalışmaların sonuçları nedeniyle mağdur edilmemeli, ihtiyaç duydukları bu ilaçlara erişimlerinin kolaylaştırılması için gerekli tüm önlemler alınmalıdır.

### Yayına Kabul Sonrası Bu Alandaki Gelişmeler

Makalenin basımına kadar geçen sürede yayınlanan kontrollü çalışmaları da dikkate alarak bugüne kadarki gelişmeleri tekrar özetlemek yararlı olabilir. COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde tek başına veya AZT ile kombine CLQ/HCQ kullanımı ile ilgili yayınlanan ilk makalelerdeki bilimsel yetersizliklere rağmen ABD Başkanı Trump'ın etkisiyle FDA Mart ayının sonunda COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde CLQ/HCQ için acil kullanım yetkisi vermişti.<sup>[29]</sup> FDA'nın acil durum onayından sonra yayınlanan yeni çalışmaların büyük çoğunluğunun negatif sonuçlar bildirmesine rağmen, konunun politize olmasının da etkisiyle, COVID-19'a karşı etkili bir tedavinin olmadığı bir ortamda, HCQ kullanımı giderek yaygınlaştı.<sup>[30]</sup> Bu sırada, HCQ ve AZT kombinasyonunun yoğun bakımdaki yatan COVID-19 hastalarının %33'ünde QTc aralığını önemli derecede uzattığı bildirildi.<sup>[31]</sup> Ardından, New York'ta 1.438 hastanın verisine dayanan bir analizde HCQ ve AZT kullanan hastalarda kardiyak arrest riskinin, kullanmayanlara göre önemle derecede arttığı [risk oranı (RO) 2,13, %95 GA 1,12-4,05] gösterildi.<sup>[32]</sup> Nihayet, 167.000 hastayı kapsayan Dünya Sağlık Örgütü veri tabanını kullanan bir çalışma HCQ veya AZT'nin tek başına kullanıldıklarında bile akut fatal kardiyak olaylarını artırdığını bildirdi.<sup>[33]</sup> İki ilaç birlikte kullanıldığında risk daha da büyüktü.<sup>[32,33]</sup> Bu gelişmeler üzerine FDA Haziran ayının ortasında HCQ ve CLQ için daha önce verilen acil kullanım yetkisini kaldırdı ve ilacın kullanımını klinik araştırmalar ile sınırladı.<sup>[34]</sup> O zamandan beri yapılan iyi dizayn edilmiş farklı klinik araştırmaların hiçbirinde HCQ'nun COVID-19 enfeksiyonu üzerinde yararlı bir etkisi gösterilmedi.<sup>[35-39]</sup> HCQ ağır hasta gruplarında etkili bulunmadığı gibi,<sup>[35-37,39]</sup> COVID-19 hastaları ile teması olan kişilerde profilaksi amacı ile kullanıldığında da bir yararı gözlenmedi.<sup>[38]</sup> Bu çalışmalardan birisi İngiltere'de RECOVERY çalışması kapsamında HCQ alan 1.542 hasta ile yalnızca normal bakım alan 3.132 hastanın karşılaştırıldığı açık etiketli randomize çalışmadır. Bu çalışmada semptomların başlaması ile HCQ başlanması arasındaki medyan 9 gün süre vardır. Çalışmada aktif tedavi ile kontrol grubu arasında tedavinin 28. günündeki mortalite bakımından (birincil sonlanım noktası) önemli bir fark gözlenmedi (HCQ, %25,7 ve olağan bakım, %23,5; p=0,10). Hastanede kalış süresi veya diğer sonuçlar üzerindeki yararlı etkiler açısından da bir fark yoktu.<sup>[35]</sup> Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında remdesivir,

HCQ, lopinavir ve interferon beta-1a'nın etkisini araştıran SOLIDARITY çalışmasının sonuçları da hiçbir ilaç için olumlu değildi.<sup>[36]</sup> Çalışmadaki HCQ kolu daha önceki ara analizde yararı görülmediği için 19 Haziran'da durdurulmuştu. RECOVERY ve SOLIDARITY çalışmaları birleştirilerek yapılan analizde HCQ için ortak mortalite RO 1,10 (%95 GA, 0,98-1,23) olarak hesaplandı. Nihayet, ABD'de 479 hastanın dahil edildiği çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize, kör bir klinik çalışmada, COVID-19'a bağlı akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda tek başına kullanılan HCQ tedavisi (2 gün günde iki kez 400 mg, daha sonra 8 gün günde iki kez 200 mg) ile plasebo arasında primer sonuç olan 14. günde klinik durum bakımından, ve ayrıca mortalite, organ yetmezliği, oksijen kullanım süresi ve hastanede kalış süresi dahil 12 sekonder sonlanım noktaları bakımından bir fark gözlenmedi.<sup>[40]</sup> Bu çalışmada semptom başlangıcı ile randomizasyon arasındaki medyan süre 5 gündü, ve randomizasyondan sonraki 4 saat içinde HCQ başlanmıştı. Çok yeni yayınlanan randomize kontrollü bir başka çalışmada hastaneye yatırılmış hafif-orta şiddette COVID-19 hastalarında tek başına HCQ (n=217) ve HCQ ile birlikte AZT (n=221) tedavisi ve standart bakım tedavisi (n=229) karşılaştırıldı; 15. gün sonunda klinik durumdaki iyileşme bakımından arada bir fark bulunmadı.<sup>[37]</sup> Ağustos ayında yayınlanan 25 gözlemsel, üç randomize ve bir randomize olmayan toplam 29 araştırmayı kapsayan bir meta-analizde HCQ alan 11.932 hasta, HCQ ve AZT alan 8.081 hasta ve 12.930 kontrol hastası incelendi.<sup>[41]</sup> Bu meta-analizde hastaneye yatırılmış COVID hastalarında HCQ kullanımı ile mortalitede bir azalma tespit edilmedi; RO tüm çalışmalar için 0,83 (%95 GA 0,65-1,06, n=17 çalışma) ve randomize kontrollü çalışmalar için 1,09 (%95 GA 0,97-1,24, n=3 çalışma) olarak hesaplandı. HCQ ve AZT kullanan hastalarda ise mortalitede artış gözlendi (RO=1,27; %95 GA 1,04-1,54, n=7 çalışma). COVID-19 ile ilgili yeni tedavi çalışmaları yayınlandıkça düzenli olarak yenilenen "yaşayan" bir sistematik inceleme ve ağ meta-analiz çalışmasının son güncel versiyonu 35 klinik araştırma ve 16.588 hastayı kapsamaktadır. Bu analizin sonuçları da HCQ tedavisinin COVID-19 tedavisinde yararlı bir etkisi olmadığını söylemektedir.<sup>[42]</sup>

Elde güvenilir hiçbir kanıt olmadan, üstelik literatürdeki hakemli dergilerde yayınlanmış çok sayıda makalenin tam aksini tutarlı ve ikna edici bir şekilde söylemesine rağmen COVID-19 tedavisinde HCQ'nun tedavisinde tüm dünyada bu kadar yaygın bir şekilde kullanılması açıklanmaya muhtaç ve üzerinde durulması gereken bir durumdur. Bu öyküden gerekli dersler alınmadığı ve benzer olaylar tekrarlandığı takdirde bilimin saygınlığının zedeleneceği aşikardır.

## Etik

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

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

## Kaynaklar

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42.
2. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-71.
3. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J* 2005;2:69.
4. Multicenter Collaboration Group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for Chloroquine in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:185-8.
5. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72-3.
6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949.
7. Evans J. Rheumatologists Seek to Reassure amid Hydroxychloroquine Shortage. *Frontline Medical Communications Inc, MDedge Rheumatology*. 2020. Accessed at: <https://www.mdedge.com/rheumatology/article/219665/coronavirus-updates/rheumatologists-seek-reassure-amid>
8. Aouhab Z, Hong H, Felicelli C, Tarplin S, Ostrowski RA. Outcomes of Systemic Lupus Erythematosus in Patients who Discontinue Hydroxychloroquine. *ACR Open Rheumatol* 2019;1:593-9.
9. Hsu CY, Lin YS, Cheng TT, et al. Adherence to hydroxychloroquine improves long-term survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1743-51.
10. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. *The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. Lupus* 1998;7:80-5.
11. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-4.
12. Rempnault C, Combe B, Barnette T, et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:36-40.
13. Chang R, Sun WS. Repositioning chloroquine as an ideal antiviral prophylaxis against COVID-19 - Time is now. *Pharmacol Toxicol* doi: 10.20944/preprints202003.0279.v1
14. Paton NI, Lee L, Xu Y, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11:677-83.
15. De Lamballerie X, Boisson V, Reynier JC, et al. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008;8:837-9.
16. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020;57:279-83.
17. Antimalarial Drug Confirmed Effective on COVID-19 2020. Accessed at: [http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/17/c\\_138792545.htm](http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/17/c_138792545.htm)
18. Biot C, Daher W, Chavain N, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem* 2006;49:2845-9.
19. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16.
20. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020;71:732-9.
21. Dahly D, Gates S, Morris T. Statistical review of Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. doi:10.5281/zenodo.3724167
22. Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, et al. A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;172:819-21.
23. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020;49:215-9.
24. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit With the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients With Severe COVID-19 Infection. *Med Mal Infect* 2020;50:384.
25. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101663.
26. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Preprint. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758
27. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208857.
28. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2411-8.
29. Food and Drug Administration (FDA). Request for emergency use authorization for use of chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of 2019 coronavirus disease. Accessed December 15, 2020. <https://www.fda.gov/media/136534/download>.

30. Saag MS. Misguided Use of Hydroxychloroquine for COVID-19: The Infusion of Politics Into Science. *JAMA* 2020;324:2161-2.
31. Bessiere F, Rocchia H, Deliniere A, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol* 2020;5:1067-9.
32. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020;323:2493-502.
33. Nguyen LS, Dolladille C, Drici MD, et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Hydroxychloroquine and Azithromycin: An Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Circulation* 2020;142:303-5.
34. Food and Drug Administration (FDA). Letter revoking EUA for chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate. Accessed December, 2020. <https://www.fda.gov/media/138945/download>.
35. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2030-40.
36. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2023184.
37. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;383:2041-52.
38. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:517-25.
39. Casey JD, Johnson NJ, Semler MW, et al. Rationale and Design of ORCHID: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial of Hydroxychloroquine for Adults Hospitalized with COVID-19. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1144-53.
40. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial *JAMA* 2020;324:2165-76.
41. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.022.
42. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2980.

## 2020 Hakem Dizini - 2020 Referee Index

Abdurrahman Tufan

Ayhan Dinç

Ayten Yazıcı

Cemal Bes

Ediz Hüseyin Dalkılıç

Fatoş Önen

Gülen Hatemi

Hakan Babaoğlu

İsmail Sarı

İzzet Fresko

Meryem Can

Muhammet Çınar

Neslihan Yılmaz

Nevsun İnanç

Sedat Kiraz

Sedat Yılmaz

Serdal Uğurlu

Servet Akar

Sinem Nihal Esatoğlu

Süleyman Özbek

Süleyman Serdar Koca

Şeminur Haznedaroğlu

Şule Yaşar Bilge

Veli Yazısız

Yasemin Yalçinkaya

Yeşim Özgüler



## 2020 Yazar Dizini - 2020 Author Index

Abdülşamet Erden.....	39	Hale Bülbül.....	12
Ahmet Gül.....	83,1*suppl (1)	Hamit Özgül.....	35
Ahmet Karataş.....	17	İhsan Ertenli.....	39,76
Ahmet Yıldırım.....	17	İsmail Sarı.....	1*suppl (21)
Ali Akdoğan.....	76	Joel A. Block.....	3
Ali İhsan Ertenli.....	1*suppl (4)	Lale Öcal.....	83
Alper Sarı.....	39	Levent Kılıç.....	39,76,1*suppl (73)
Aşkın Ateş.....	22,45	Mert Öztaş.....	35
Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer.....	22,45	Merve Yeşilsancak.....	7
Ayşe Cefle.....	71	Murat İnanç.....	83
Ayten Yazıcı.....	71	Murat Torgutalp.....	22,45
Bahar Artım Esen.....	83	Müçteba Enes Yayla.....	22,45
Bayram Farisoğulları.....	1*suppl (4,32)	Neslihan Karaca.....	12
Bengisu Aslan.....	1*suppl (13)	Nilüfer Alpay Kanitez.....	30
Berkan Armağan.....	39,1*suppl (73)	Nurullah Akkoç.....	88
Berna Göker.....	3	Ozan Cemal İçaçan.....	30
Burak Öz.....	17	Ömer Karadağ.....	76,1*suppl (32)
Burçin Gönül.....	71	Ömer Uludağ.....	83
Cemal Bes.....	30	Özlem Ceylan Doğan.....	45
Cengiz Korkmaz.....	64	Özlem Özdemir Işık.....	71
Didem Kozacı.....	12	Pamir Atagündüz.....	1*suppl (28)
Didem Şahin Eroğlu.....	45	Sadettin Uslu.....	12
Dilek Solmaz.....	12,1*suppl (54)	Sedat Kiraz.....	39,76,1*suppl (73)
Döndü Üsküdar Cansu.....	64	Selda Çelik.....	30
Duygu Temiz Karadağ.....	71	Senem Tekeoğlu.....	71
Efe Cem Erdat.....	39	Serdal Uğurlu.....	7,35
Emine Aşçı.....	30	Serdar Kaymaz.....	27
Emine Gözde Aydemir Gülöksüz.....	22,45	Serdar Sezer.....	22,45
Emre Bilgin.....	1*suppl (46)	Servet Akar.....	12,1*suppl (54)
Ender Terzioğlu.....	1*suppl (13)	Servet Yolbaş.....	17
Eylem Şahin Cankurtaran.....	1*suppl (67)	Sinem Nihal Esatoğlu.....	7
Fatih Çelik.....	7	Sogol Sadri.....	30
Fatma Doymaz.....	7	Süleyman Serdar Koca.....	17
Fatoş Önen.....	1*suppl (73)	Şule Apraş Bilgen.....	76
Firdevs Ulutaş.....	27	Tahsin Murat Turgay.....	22,45
Gamze Ergün.....	30	Tayfun Akalın.....	3
Gerçek Can.....	12	Uğur Karasu.....	27
Gizem Ayan.....	57	Umut Kalyoncu.....	39,76,1*suppl (46)
Gülây Kınıklı.....	22,45	Vedat Hamuryudan.....	57
Güllü Alakbarova.....	64	Veli Çobankara.....	27
Hakan Babaoğlu.....	1	Yasemin Yalçınkaya.....	83

## 2020 Konu Dizini - 2020 Subject Index

Abatasept/ <i>Abatacept</i> .....	17	Küçük moleküller/ <i>Small molecules</i> .....	1*suppl (46)
Ailevi Akdeniz ateşi/ <i>Familial Mediterranean fever</i> .....	30	Malignite/ <i>Malignancy</i> .....	64,71
Aksiyal spondiloartrit/ <i>Axial spondyloarthritis</i> .....	1*suppl (54)	Manyetik rezonans görüntüleme/ <i>Magnetic resonance imaging</i> .....	22
Aktivite/ <i>Activity</i> .....	45	Merkezi hekim randevu sistemi/ <i>Central physician appointment system</i> .....	51
Ankilozan spondilit tedavisi/ <i>Ankylosing spondylitis treatment</i> .....	1*suppl (32)	Mortalite/ <i>Mortality</i> .....	57,64
Ankilozan spondilit/ <i>Ankylosing spondylitis</i> .....	7,12,27, 1*suppl (21,67)	Osteoartrit/ <i>Osteoarthritis</i> .....	3
Anksiyete/ <i>Anxiety</i> .....	1*suppl (67)	Osteokalsin/ <i>Osteocalcin</i> .....	12
Antifosfolipid sendromu/ <i>Antiphospholipid syndrome</i> .....	83	PAPP-A/ <i>PAPP-A</i> .....	45
Azitromisin/ <i>Azithromycin</i> .....	88	Paraneoplastik sendrom/ <i>Paraneoplastic syndrome</i> .....	71
Bilgisayarlı tomografi/ <i>Computer tomography</i> .....	22	Polimiyozit/ <i>Polymyositis</i> .....	64
Biyobenzerler/ <i>Biosimilars</i> .....	1*suppl (32)	Pro-enflamatuvar sitokin/ <i>Pro-inflammatry cytokines</i> .....	1*suppl (13)
Biyolojik tedavi/ <i>Biological treatment</i> .....	1*suppl (32)	Psöriyatik artrit/ <i>Psoriatic arthritis</i> .....	1*suppl (46)
Biyolojik/ <i>Biologic</i> .....	1*suppl (46)	Radyografik eklem aralığı ölçümü tekrarlanabilirliği/ <i>Reproducibility of quantification of the Radiographic joint space width</i> .....	3
Bosentan/ <i>Bosentan</i> .....	35	Radyolojik progresyon/ <i>Radiographic progression</i> .....	1*suppl (54)
Depresyon/ <i>Depression</i> .....	1*suppl (67)	Randevu/ <i>Appointment</i> .....	51
Dermatomiyozi/ <i>Dermatomyositis</i> .....	64	Randomize kontrollü çalışma/ <i>Randomized control trial</i> .....	1*suppl (73)
Dijital ülser/ <i>Digital ulcer</i> .....	35,76	Risk faktörleri/ <i>Risk factors</i> .....	57
Diz protezi/ <i>Knee prosthesis</i> .....	39	Romatoid artrit/ <i>Rheumatoid arthritis</i> .....	7,39,45,57,88
Diz/ <i>Knee</i> .....	3	Romatoloji polikliniği/ <i>Rheumatology outpatient clinic</i> .....	51
Doğal lenfoid hücre 3 (ILC3)/ <i>Innate lymphoid cell 3 (ILC3)</i> .....	1*suppl (1)	Sekukinumab/ <i>Secukinumab</i> .....	27
Düşük doz kolşisin/ <i>Low dose colchicine</i> .....	30	Sistemik sklerozis/ <i>Systemic sclerosis</i> .....	35,71,76
Entezit/ <i>Enthesitis</i> .....	1*suppl (1,28)	Sitemik lupus eritematozus/ <i>Systemic lupus erythematosus</i> .....	88
Gebelikte ilişkili plazma proteini-A/ <i>Pregnancy-associated plasma protein-A</i> .....	45	Spondiloartrit tedavisi/ <i>Spondyloarthritis treatment</i> .....	1*suppl (5,32)
Gerçek yaşam verisi/ <i>Real world data</i> .....	1*suppl (73)	Spondiloartrit/ <i>Spondyloarthritis</i> .....	1*suppl (1,13,21,28,67)
Görüntüleme/ <i>Imaging</i> .....	1*suppl (54)	Spondiloartritte gelecek tedavisi/ <i>Future treatment in spondyloarthritis</i> .....	1*suppl (5)
Hidroksiklorokin/ <i>Hydroxychloroquine</i> .....	88	Spondiloartritte yeni kanıtlar/ <i>New evidence in spondyloarthritis</i> .....	1*suppl (5)
HLA-B*27/ <i>HLA-B*27</i> .....	1*suppl (1)	Spondiloartritte yeni tedaviler/ <i>New treatments in spondyloarthritis</i> .....	1*suppl (5)
IL-12/23/ <i>IL-12/23</i> .....	1*suppl (28)	Subklinik enflamasyon/ <i>Subclinical inflammation</i> .....	30
IL-17/ <i>IL-17</i> .....	1*suppl (28)	Subkutan/ <i>Subcutaneous</i> .....	17
IL-23R/ <i>IL-23R</i> .....	1*suppl (1)	Takipten çıkma/ <i>Ost to follow-up</i> .....	7
IL17A/ <i>IL17A</i> .....	1*suppl (1)	Therapy/ <i>Tedavi</i> .....	1*suppl (28)
İdiyopatik enflamatuvar miyopati/ <i>Idiopathic inflammatory myopathy</i> .....	64	Tip 3 immünete/ <i>Type 3 immunity</i> .....	1*suppl (13)
İdiyopatik retroperitoneal fibrozis/ <i>Idiopathic retroperitoneal fibrosis</i> .....	22	TNF-alfa/ <i>TNF-alfa</i> .....	1*suppl (21)
İnterlökin-17/ <i>Interleukin-17</i> .....	1*suppl (21)	Uyku bozukluğu/ <i>Sleep problems</i> .....	1*suppl (67)
İntravenöz/ <i>Intravenous</i> .....	17	Vasküler endotelial büyüme faktörü/ <i>Vascular endothelial growth factor</i> .....	12
JAKi/ <i>JAKi</i> .....	1*suppl (28)	Vasküler tromboz/ <i>Vascular thrombosis</i> .....	83
Kalça protezi/ <i>Hip prosthesis</i> .....	39	Yaşam kalitesi/ <i>Quality of life</i> .....	1*suppl (67)
Kantitatif duyu testi/ <i>Quantitative sensory testing</i> .....	76	Yeni kemik oluşumu/ <i>New bone formation</i> .....	1*suppl (54)
Kardiyovasküler risk/ <i>Cardiovascular risk</i> .....	83		
Kayıt kütüğü/ <i>Database</i> .....	1*suppl (73)		
Klorokin/ <i>Chloroquine</i> .....	88		
Konvansiyonel/ <i>Conventional</i> .....	1*suppl (46)		
Koronavirüs hastalığı 2019/ <i>Coronavirus disease 2019</i> .....	88		
Kronik böbrek hastalığı/ <i>Chronic kidney disease</i> .....	27		