



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI**

**ROMATOİD ARTRİT, SKLERODERMA VE ANKİLOZAN
SPONDİLİTLİ HASTALARDA D VİTAMİN DÜZEYİNİN
HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Özgür İhsan VAROL

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hüseyin T. E. ÖZER

ADANA - 2013

TEŞEKKÜR

Çalışma dizaynı ve yöntemi açısından katkılarını esirgemeyen değerli hocam Romatoloji-İmmunoloji BD. öğretim üyesi Doç. Dr. Hüseyin T.E. ÖZER'e,

Hekimlik mesleğinin ciddiyetini öğrendiğim ve eğitimim açısından gösterdikleri gayreti hiçbir zaman unutmayacağım, uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen iç hastalıkları AD.'daki çok değerli hocalarıma,

Bu Tezin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Romatoloji-İmmunoloji BD. öğretim üyesi Yard. Doç. Dr.Didem ARSLANTAŞ'a ve Uzm Dr.Fatih YILDIZ'a

İstatistiksel değerlendirme aşamasında yakın ilgi ve yardımını gördüğüm Halk Sağlığı AD öğretim görevlisi Yardımcı Doç. Dr. Ersin NAZLICAN'a

Mesai saatlerini ve zorlu nöbet akşamlarını paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma,

İyi ve kötü günümde yanımda olan, uzun bir ömrü beraber geçirmeyi istediğim sevgili eşim BUKET'e ve aydınlık geleceğim oğlum AHMET UFUK'a

Yaşamım boyunca emeklerini esirgemeyen iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşime...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
KISALTMALAR	X
ÖZET.....	XII
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Romatoid Artrit	2
2.1.1.Tanımı	2
2.1.2. Romatoid Artrit’te Tarihçe ve Epidemiyoloji	2
2.1.3.Romatoid Artrit’te Etyoloji	3
2.1.3.1. Genetik Faktörler	4
2.1.3.2. Hormonal Faktörler	5
2.1.3.3. Sigara.....	5
2.1.3.4.Enfeksiyonlar	5
2.1.4.Patogenez- Patoloji	6
2.1.5. Romatoid Faktör	7
2.1.6. Romatoid Artrit Başlangıcı.....	8
2.1.7. Klinik.....	9
2.1.7.1 Genel Belirti ve Bulgular.....	9
2.1.7.2.Eklemlerle İlgili Belirti ve Bulgular	9
2.1.7.3. Eklem Dışı Belirtiler	10
2.1.7.3.1. Cilt ve Ciltaltı Doku.....	10
2.1.7.3.2. Vaskülit	11
2.1.7.3.3. Kalp.....	12

2.1.7.3.4.Solunum Sistemi.....	12
2.1.7.3.5.Göz Tutulumu.....	12
2.1.7.3.6.Nörolojik Tutulum.....	13
2.1.7.3.7.Karaciğer, Dalak, Lenf Nodları.....	13
2.1.7.3.8. Böbrek.....	14
2.1.7.3.9.Hematolojik Sistem.....	14
2.1.7.3.10. Kas Tutulumu.....	14
2.1.8. Laboratuvar.....	15
2.1.8.1.Akut Faz Reaktanları.....	15
2.1.8.2.Seroloji.....	15
2.1.8.3. Sinovyal Sıvı.....	16
2.1.9. Radyolojik bulgular:.....	16
2.1.10. Tanı.....	17
2.1.11.Ayırıcı Tanı.....	19
2.1.12. Hastalık seyri ve Prognoz.....	19
2.1.13. Tedavi.....	20
2.1.13.1. NSAİİ.....	21
2.1.13.2. Kortikosteroidler.....	21
2.1.13.3. DMARD'lar.....	22
2.1.13.3.1. Konvansiyonel DMARD'lar.....	22
2.1.13.3.2.Biyolojik DMARD'lar.....	24
2.2. Skleroderma.....	25
2.2.1. Tanım.....	25
2.2.2. Epidemiyoloji.....	25
2.2.3.Patogenez.....	26
2.2.3.1.Vasküler Değişiklikler.....	26
2.2.3.2. İmmünolojik Değişiklikler.....	27
2.2.3.3. Suçlanan Diğer Faktörler.....	28
2.2.4. Otoantikorlar.....	29
2.2.5. Sınıflandırma.....	30
2.2.5.1.Majör Kriter.....	30
2.2.5.2 Minör Kriterler.....	30

2.2.5.3 Klinik Sınıflama.....	31
2.2.5.3.1 Sistemik skleroderma.....	31
2.2.5.3.2. Lokalize Skleroderma	32
2.2.6.Klinik Bulgular	33
2.2.6.1.Raynaud Fenomeni.....	33
2.2.6.2.Cilt Tutulumu.....	34
2.2.6.3. GİS Tutulumu	35
2.2.6.4. Pulmoner Tutulum	35
2.2.6.5. Kardiak tutulum	36
2.2.6.6. Renal Tutulum	37
2.2.6.7.Kas-Eklem-Tendon tutulumu	37
2.2.6.8. Diğer Klinik Bulgular.....	37
2.2.7. Ayırıcı Tanı	37
2.2.8. Tedavi.....	38
2.2.8.1.Raynaud Fenomeni.....	39
2.2.8.2.GİS Tutulumu	39
2.2.8.3.Cilt Tutulumu.....	40
2.2.8.4. Pulmoner Tutulum	40
2.2.8.5. Renal Kriz.....	40
2.3. Ankilozan Spondilit	41
2.3.1 Tanım ve Tarihçe	41
2.3.2. Epidemyoloji	42
2.3.3. Patogenez.....	42
2.3.3.1. Enfeksiyonlar	43
2.3.3.2. Genetik Faktörler	43
2.3.3.3. HLA-B27 nin Patogenezindeki Rolüne Yönelik Hipotezler	44
2.3.4.Tanı ve Sınıflama Kriteri.....	45
2.3.4.1 Ankilozan Spondilit Roma Kriterleri.....	45
3.4.2.Ankilozan Spondilit New York kriterleri.....	46
2.3.4.3. Ankilozan Spondilit Modifiye New York kriterleri.....	46
2.3.5.Ankilozan Spondilit’te Klinik Tutulum	48
2.3.5.1.Kas iskelet sistemi tutulumu.....	49

2.3.5.2. Göz tutulumu	50
2.3.5.3. Kardiyovasküler Tutulum.....	50
2.3.5.4. Pulmoner Tutulum	50
2.3.5.5. Renal tutulum.....	50
2.3.5.6. Nörolojik Tutulum	51
2.3.5.7. Gastrointestinal Tutulum.....	51
2.3.6. Ankilozan Spondilit'te Ayırıcı Tanı	51
2.3.7. Ankilozan Spondilit'in Tedavisi.....	53
2.3.7.1 Medikal Tedaviler	53
2.3.7.2. Cerrahi Tedaviler	54
2.3.8. Ankilozan Spondilit'te Değerlendirme	54
2.3.9. Prognoz.....	55
2.4. Vitamin D.....	55
2.4.1 Vitamin D Metabolizması ve Fizyolojisi	55
2.4.2 Vitamin D Düzeyini Etkileyen Faktörler	58
2.4.3. Vitamin D Durumunun Belirlenmesi.....	59
2.4.4. Vitamin D ve Bağışıklık Sistemi	61
2.4.4.1. Vitamin D ve Doğal İmmünite	61
2.4.4.2. Vitamin D ve Edinsel İmmünite	63
2.4.5. Vitamin D, İmmünite ve Hastalıklar.....	65
2.4.5.1. Tüberkülozis	65
2.4.5.2. Multiple Skleroz (MS).....	67
2.4.5.3. Tip 1 Diyabet	68
2.4.5.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (IBH)	68
2.4.5.5. Astım	68
2.4.5.6. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE).....	69
2.4.5.7. Romatoid Artrit (RA).....	69
2.4.5.8. Behçet Hastalığı	70
2.4.5.9. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar	70
2.4.5.10. Vitamin D ve Kanser.....	71
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	73
3.1. Hasta Seçimi.....	73

3.2. İstatistiksel Metod.....	76
4. BULGULAR.....	78
4.1. Romatoid Artrit'te Bulgular.....	86
4.2. Skleroderma'da Bulgular.....	91
4.3. Ankilozan Spondilit.....	101
5. TARTIŞMA.....	107
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	119
KAYNAKLAR.....	121
ÖZGEÇMİŞ.....	149

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 1987 ACR Kriterleri	18
Tablo 2. 2010 Romatoid Artrit ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri.....	18
Tablo 3. Romatoid Artrit ile ayırıcı teşhise giren hastalıklar	19
Tablo 4. Kötü Prognoz Kriterleri	20
Tablo 5. RA'te Klinik Remisyon Kriterleri(ACR).....	25
Tablo 6. Skleroderma grubu hastalıkların sınıflandırılması	32
Tablo 7. Raynaud Fenomeni nedenleri.....	34
Tablo 8. Skleroderma Ayırıcı tanı.....	38
Tablo 9. Ankilozan Spondilit Roma Kriterleri	45
Tablo 10. Ankilozan Spondilit New York Kriterleri.....	46
Tablo 11. Ankilozan Spondilit Modifiye New York Kriterleri	47
Tablo 12. New York Kriterlerine göre Sakroiliitis dereceleri	47
Tablo 13. Amor Spondioartropati Sınıflama Kriterleri	47
Tablo 14. İnflamatuvar Bel Ağrısı(İBA) değişik kriterlere göre	48
Tablo 15. Vitamin D eksikliği tanınması gereken adaylar	59
Tablo 16. Hastalık aktivite durumuna göre DAS28 skorları	74
Tablo 17. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ)	74
Tablo 18. Skleroderma'da Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi - Valentini Kriterleri	75
Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı.....	79
Tablo 20. Yaş için ANOVA	80
Tablo 21. Yaşa göre çoklu karşılaştırmalar	80
Tablo 22. Kontrol grubu ile hastalık gruplarının yaş, serum, 25 (OH) Vitamin D, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin karşılaştırılması	82
Tablo 23. Tüm Grupların Vitamin D Eksikliği, yetersizliği, Yeterliliği Yüzdeleri.....	83
Tablo 24. Tüm gruplarda serum 25 (OH) Vitamin D ortalamaları için ANOVA	84
Tablo 25. Tüm gruplarda serum 25 (OH) Vitamin D ortalamalarının çoklu karşılaştırmaları.....	84
Tablo 26. Hasta gruplarında Serum 25 (OH) Vitamin D ortalamalarının varyans analizi (ANOVA)	85
Tablo 27. Hasta gruplarında serum 25 (OH) Vitamin D ortalamalarının çoklu karşılaştırmaları.....	85
Tablo 28. RA'lı hastalarda DAS28 gruplarının 25 (OH) Vitamin D gruplarındaki hasta sayılarıyla karşılaştırılması	86
Tablo 29. RA'da DAS28 gruplarıyla 25 (OH) Vitamin D ortalamaları ve ortanca değerlerinin karşılaştırılması	87
Tablo 30. RA'da sürekli değişkenlerin korelasyonları	89
Tablo 31. RA'da serum 25 (OH) Vitamin D subgruplarının DAS 28 ile korelasyonları	90
Tablo 32. Serum 25 (OH) Vitamin D grupları ve DAS 28 skorlarının regresyon analizi	90

Tablo 33. Skleroderma'da sürekli değişkenlerin ortanca değerleri ile 25 (OH) Vitamin D gruplarının karşılaştırılması.....	92
Tablo 34. Skleroderma hastalarının cinsiyet ve sürekli değişkenlerin Vitamin D gruplarındaki hasta sayıları ile karşılaştırılması	94
Tablo 35. Skleroderma parametrelerin 25(OH) Vitamin D düzeylerinin ortalama ve ortanca değerleri ile karşılaştırılması	96
Tablo 36. HRCT'de görülen patolojik değişikliklerin Vitamin D gruplarıyla karşılaştırılması	97
Tablo 37. Skleroderma'da sürekli değişkenlerin korelasyonu	98
Tablo 38. Sklerodermada serum 25 (OH) Vitamin D subgruplarının Valentini skorları ile korelasyonları.....	99
Tablo 39. Skleroderma hasta grubunda D vitamini düzeylerine göre lineer regresyon analizi	100
Tablo 40. AS'de yaş, CRP, ESR, BASDAİ ortanca değerleri ile Vitamin D gruplarının karşılaştırılması	102
Tablo 41. AS'de cinsiyet ve hastalık aktivasyonu(BASDAİ) ile Vitamin D gruplarındaki hasta sayılarının karşılaştırılması	103
Tablo 42. AS'de hastalık aktivasyonu ile Vitamin D düzeylerinin ortanca ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması	103
Tablo 43. AS'de korelasyon analizi.....	104
Tablo 44. Serum 25 (OH) vitamin D subgruplarının BAS DAİ ile korelasyonları	105
Tablo 45. AS'de lineer regresyon analizi.....	106

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Basitleştirilmiş RA Etyopatogenezi.....	4
Şekil 2. RA Patogenezi.....	7
Şekil 3. Skleroderma Patogenezi	29
Şekil 4. Aksiyel SpA için sınıflandırma kriterleri.....	48
Şekil 5. İnflamatuvar bel ağrısı bulunan aksiyel tutulumlu erken AS'de tanı akım şeması	52
Şekil 6. 25 (OH) Vitamin D durumunun tanımlanması	60
Şekil 7. Renal ve Ekstrenal D vitamini üretimi, Düşük 25 (OH) D vitamini eksikliğinin sonuçları. RAS (Renin Anjiotensin Sistemi)	61
Şekil 8. D vitaminin immün sistem üzerine etkileri.....	65
Şekil 9. D vitaminin genel etkileri:	66
Şekil 10. Vitamin D eksikliği nedenleri ve potansiyel sonuçları.....	72
Şekil 11. Hasta ve kontrol gruplarının yaşa göre dağılımı	78
Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı	79
Şekil 13. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre serum 25 (OH) D Vitamin dağılımı	81
Şekil 14. Hasta ve kontrol gruplarında serum 25 (OH) Vitamin D dağılımı.....	82
Şekil 15. Çalışma Gruplarının Vitamin D Eksikliği, Yetersizliği ve Yeterliliği Dağılımı	84
Şekil 16. RA' da 25 (OH) Vitamin D gruplarına göre DAS28	87
Şekil 17. RA'da DAS28 gruplarına göre 25 (OH) Vitamin D düzeyleri.....	88
Şekil 18. DAS 28'e göre Vitamin D dağılımı	88
Şekil 19. Skleroderma'da 25 (OH) Vitamin D gruplarına göre valentini skorları	92
Şekil 20. Hastalık aktivasyon kriterlerine göre Vitamin D düzeyleri	96
Şekil 21. Skleroderma'da regresyon analizinde 25 (OH) D vitamini dağılımı	100
Şekil 22. Vitamin D'ye göre Valentini, Modifiye Rodnan Skorlarının Dağılımı	101
Şekil 23. Vitamin D gruplarına göre BASDAİ skorları	102
Şekil 24. AS'de hastalık aktivasyonuna göre D vitamin düzeyleri	104
Şekil 25. AS'de 25(OH) Vitamin D düzeylerine göre BASDAİ skorları	106

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACA	Anti-sentromer antikor
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACPA	anti sitrülünize peptid antikorları(anti CCP)
ACR	Amerikan Romatoloji Birliği (<i>American College of Rheumatology</i>)
ALP	Alkale Fosfataz
ANA	Anti-nükleer antikor
ANTI RNP	anti ribonükleoprotein
AS	Ankilozan Spondilit
ASAS	Ankilozan Spondilit Değerlendirme ve Çalışma Grubu (<i>Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group</i>)
AY	Aort Yetmezliği
BAL	Bronkoalveolar lavaj
BASDAI	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CCP	siklik sitrülinli peptid
CMV	Sitomegalovirüs
COX-2	<i>Cyclooxygenase - 2</i>
CREST	Kalsinozis, Raynaud Fenomeni, Özefajial hipomobilitate, Sklerodaktili, Telenjektazi
CRP	C Reaktif Protein
CTGF	Kollajen doku büyüme faktörü
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4</i>
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DCS	Dendritik hücre
dcSSc	Yaygın kutanöz sistemik skleroz
DLCO	Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi
DMARD	<i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> (hastalığı modifiye edici ilaçlar)
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	<i>Echocardiography</i>
ELAM	Endotelyal lökosit adezyon molekülü
EPO	Eritropoetin
ESM	Ekstra selüler matriks
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FEV1	zorlu bir ekspirasyonun ilk 1. saniyesinde çıkarılan gaz volümü
FVC	Zorlu vital kapasite
g	gram
GİS	Gastrointestinal sistem
GÖR	Gastroözefageal reflü
HLA	İnsan Lökosit Antijeni (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HPLC	<i>high pressure liquid chromatography</i>
HRCT	<i>High resolution computer tomography</i>
HT	Hipertansiyon
IgA	İmmünglobulin A
IgM	İmmünglobulin M
IL	İnterlökin

IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IVIg	İntravenöz immunoglobulin
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
JKA	Jüvenil Kronik Artrit
KKY	Konjestif Kalp yetmezliği
KTS	Karpal Tünel Sendromu
lcSSc	Sınırlı kutanöz sistemik skleroz
MAK	Membran atak kompleksi
med	median(ortanca)
mg	miligram
MHC	İnsan Doku Uygunluk Kompleksi (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
MI	myokard infarktüsü
MIC A	<i>MHC Class I Chain-Related Gene A</i>
MIC B	<i>MHC Class I Chain-Related Gene B</i>
MKF	Metakarpofalangeal
MMP	Matriks metalloproteinaz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Mitral Stenoz
MS	Multiple Skleroz
Mtx	Metotreksat
n	katılımcı sayısı
NK	Doğal öldürücü T lenfosit
NO	Nitrik oksit
NSAİİ	Steroid dışı anti inflamatuvar ilaçlar
OKS	Oral Kontraseptif
ort	ortalama
PAAC	Posteroanterior akciğer grafisi
PAB	Pulmoner arter basıncı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAN	Poliarteritis Nodosa
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDE5	Fosfodiesteraz 5
PDGF	Platelet derived growth factor
PGE₂	Prostoglandin E 2
PIF	Proksimal İnterfalangeal
PsA	Psöriatik Artrit
r	Rho
RA	Romatoid artrit
RDA	<i>Recommended Daily Allowance</i>
ReA	Reaktif Artrit
RF	Romatoid faktör
Scl-70	Anti-topoizomeraz I
sICAM	Hücreler arası adezyon molekülü
SLE	Sistemik lupus eritamatozus
SpA	Spondiloartrit
SS	Standart sapma
SSc	Sistemik skleroz
SSS	Santral sinir sistemi
ssSSc	Sine skleroderma sistemik skleroz
std	standart
sVCAM	Damar hücre adezyon molekülü
Th	yardımcı T lenfosit 1
TIMPs	Tissue inhibitor of metalloproteinases
TNF-á	<i>Tumor necrosis factor – á</i>
TTS	Tarsal Tünel Sendromu
USG	Ultrasonografi
VDR	Vitamin D Reseptörü

ÖZET

Romatoid Artrit, Ankilozan Spondilit, Skleroderma hastalarında serum D Vitamin düzeylerinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Amaç: 25 (OH) Vitamin D₃ düşüklüğünün Romatoid Artrit, Behçet Hastalığı, SLE, Tip I Diyabet, Multiple Skleroz gibi otoimmün hastalıklarda hastalık aktivasyonu ve bu hastalıkların oluşum riskinde artışla ilişkili olduğuna dair çalışma mevcut olmakla beraber tartışmalar devam etmektedir. RA, Skleroderma ve Ankilozan Spondilitli hastalarda Vitamin D düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla bu çalışma yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya prospektif, 49 romatoid artrit'li, 43 ankilozan spondilit'li, 62 sklerodermalı hasta ile romatolojik ve metabolik kemik hastalığı bulunmayan 52 sağlıklı katılımcı alındı. Hastalık aktivasyon kriteri olarak RA'da DAS 28 skoru, AS'de BASDAİ ve sklerodermada Valentini kriterleri esas alındı. İstatistiksel analiz ayrıca RA'da düşük, orta ve yüksek aktiviteli, AS'de düşük ve yüksek aktiviteli, sklerodermada remisyonda ve aktif hastalık gruplarında değerlendirildi. Tüm katılımcıların 25 (OH) Vitamin D₃ düzeyleri HPLC(*high-pressure liquid chromatography*) yöntemiyle ölçüldü. Serum vitamin D düzeyleri, 10ng/ml'nin altında Vitamin D eksikliği, 10-30ng/ml arasında Vitamin D yetersizliği, 30ng/ml'nin üzerinde yeterli olarak gruplandırıldı. ESR, CRP, rutin biyokimyasal tetkikler tüm hastalarda değerlendirildi. Sklerodermalı hastalarda ayrıca ANA, Anti Scl-70, ACA bakıldı. EKO ile PAB, SFT ile DLCO, FEV1, FVC ve HRCT ile akciğer bulguları, endoskopi ile de GİS bulguları değerlendirildi.

Bulgular: RA'lı hastaların %26,5'inde Vitamin D eksikliği, %63,3'ünde vitamin D yetersizliği; sklerodermalı hastaların %50'sinde Vitamin D eksikliği, %46,8'inde vitamin D yetersizliği; AS'li hastaların %14'ünde Vitamin D eksikliği, %60,4'ünde vitamin D yetersizliği; kontrol grubunun %7,7'sinde Vitamin D eksikliği, %88,5'inde vitamin D yetersizliği saptandı. AS'li ve RA'lı hastalar kontrol grubu ile Vitamin D ortalamaları yönünden karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. DAS 28 ile Vitamin D arasında ters korelasyon olmasına rağmen anlamlı bulunmadı ($r = -0,246$, $p=0,088$). Sklerodermalı hastaların kontrol grubuna göre vitamin D ortalamaları anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,003$). Sklerodermada aktif hastalığı olanların Vitamin D düzeyleri remisyonda hastalığı olanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,0001$). Bununla birlikte Vitamin D eksikliği olan grupla, Vitamin D yetersizliği ve vitamin D düzeyleri normal olan gruplar karşılaştırıldığında Vitamin D eksikliği olan grupta, Valentini skorları anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,0001$). Sklerodermalı hastalarda hastalık aktivasyonu ve Vitamin D düzeyleri arasında negatif yönde güçlü düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı. Lineer regresyon analizinde ise Valentini değerleri yükseldikçe Vitamin D düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi (%95 CI [-5,110- -2,112], $t= -4,852$, $p<0,0001$). AS'de yüksek aktiviteli hastalar düşük aktiviteli hastalar ile karşılaştırıldığında yüksek aktiviteli hastaların 25 (OH) Vitamin D ortalamaları anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,008$). 25 (OH) Vitamin D

düzeylei ile BASDAİ arasında negatif yönde güçlü düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = -0,507$, $p < 0,001$). Lineer regresyon analizinde BASDAİ değeri yükseldikçe D vitamini düzeyinin anlamlı şekilde düştüğü saptandı (%95 CI [-4,635- -0,371], $t = -2,374$ $p = 0,023$). RA'lı hastalarda Vitamin D ve CRP düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = -0,334$, $p = 0,019$).

Sonuç: Tüm gruplarda düşük düzeylerde serum 25 (OH) vitamin D seviyeleri bulundu. Bu çalışmada AS ve Sklerodermalı hastalarda serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ve hastalık aktivasyonları arasında ters korelasyon bulundu. Serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile RA hastalık aktivasyonu arasında bir ilişki bulunamadı.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Skleroderma, Vitamin D, DAS28, Valentini, BASDAi

ABSTRACT

Relationship between serum vitamin D levels and disease activation in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and scleroderma

Purpose: A few studies are available regarding that low levels of 25 (OH) vitamin D3 is associated with activation of autoimmune disease such as rheumatoid arthritis (RA), Behçet disease, SLE, Type 1 Diabetes, multiple sclerosis (MS) and increase risk of occurrence of these diseases. However there is no clear conclusion, debates have been continued. Relationship between vitamin D levels and activation of disease in patients with RA, scleroderma, and ankylosing spondylitis was investigated in this study.

Material and method: Forty-nine patients with rheumatoid arthritis, 43 patients with ankylosing spondylitis, 62 patients with scleroderma were included into this study. 52 healthy participants without rheumatic and metabolic bone diseases in control group had been included to the study. Participants with rheumatic and metabolic bone diseases were not included to the control group.

Activation was assessed by DAS28 in RA , BASDAI in AS and Valentini criteria in Scleroderma . Activity of disease were also grouped as low, medium and high activity in patients with RA; low and high activity in patients with AS; remission and active disease in patients with scleroderma. 25 (OH) Vitamin D3 levels of all participant were measured by HPLC (high-pressure liquid chromatography) method. Study participants were grouped as; Vitamin D deficiency if serum 25 (OH) Vitamin D level is below 10 ng/ml, vitamin D insufficient if Vitamin D levels are within wange of 10-30 ng/ml , sufficient if Vitamin D level is above 30 ng/ml. ESR, CRP, routine biochemical tests were evaluated in all patients. Besides ANA, Anti-SCL70, ACA were ordered in sclerodermapulmonary artery pressure was measured by echocardiography. Patients also undergone HRCT and upper GI endoscopy as needed.

Results: 26,5% of patient with RA had Vitamin D deficiency and 63.3 % of them had vitamin D insufficiency; 50 % of patient with scleroderma had vitamin D deficiency and 46.8 % of them had vitamin D insufficiency; 14 of patient with AS had Vitamin D deficiency and 60.4% of them had vitamin D insufficiency; 7.7% of control group had Vitamin D deficiency and 88,5% of them had vitamin D insufficiency. When the patient with AS and RA were compared for Mean Vitamin D levels, there were no significant difference from the control group . Although there was a nonsignificant inverse correlation between DAS 28 and vitamin D levels, ($r = -0,246$, $p = 0,088$). Mean Vitamin D levels of patients with scleroderma were significantly lower than the control group ($p = 0.003$). Vitamin D levels of patients who has active scleroderma were found significantly lower than patients who has remission scleroderma ($p < 0,0001$) . Besides,

when groups that Vitamin D deficient, vitamin D insufficient and sufficient were compared. Valentini scores were found significantly high in Vitamin D deficient group ($p < 0,0001$). Strongly negative correlation was found between disease activation and vitamin D levels in patients with scleroderma. In linear regression analysis also showed negative correlation between Valentini scores and serum vitamin D levels. (%95 CI [-5,110- -2,112], $t = -4,852$, $p < 0,0001$). When compare the patients with low and high AS activity, 25 (OH) Vitamin D levels were founded to be significantly lower in high activity group ($p = 0,008$). Strongly negative significant correlation was found between serum 25 (OH) Vitamin D levels and BASDAI ($r = -0,507$, $p < 0,001$). In linear regression analysis, negative correlation was found between BASDAI values and serum vitamin D levels (%95 CI [-4,635- -0,371], $t = -2,374$, $p = 0,023$). In patients with rheumatoid arthritis, a significant negative correlation was found between serum vitamin D and CRP levels ($r = -0,334$, $p = 0,019$).

Conclusion: Low levels of serum vitamin D was observed in all groups. In our study, it seems that serum 25 (OH) Vitamin D levels negatively correlated with disease activity in AS and scleroderma. There is no relationship between serum 25 (OH) Vitamin D levels and RA disease activation.

Key words: Rheumatoid arthritis, scleroderma, ankylosing spondylitis, Vitamin D, DAS 28, Valentini, BAS DAI

1. GİRİŞ

Son yıllarda bir hormon olan vitamin D'nin immünolojik etkileri giderek dikkati çekmektedir. İmmün sistem hücrelerinde VDR'nin (Vitamin D Reseptörü) keşfi ve aktive dendritik hücrelerde vitamin D üretiminin gösterilmesi ile D vitamininin immün regülatuar rol oynadığı iddia edilmiştir.³³² VDR mononükleer hücreler, dendritik hücreler, ASH'lar (antijen sunan hücreler) ve aktive T-B lenfositlerden izole edilmiştir.^{332,333} İmmün sistem hücrelerinin 1 α hidroksilaz (CYP 27 B₁) sentezlediği de gösterilmiştir.³³² D vitamininin immün sistemde oluşturduğu net etki immünsüpresyondur.³³⁵ Vitamin D T hücre yanıtını Th₁'i inhibe ederek Th₂ yönüne kaydırır.³⁴⁰ Th₁ sitokinleri azalırken antiinflamatuvar Th₂ sitokinlerinin artması³⁴⁰ otoimmün hastalıklarda Vitamin D'nin immünsüpresif etkilerinin hastalık aktivitelerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Vitamin D eksikliğinin RA, SLE, Behçet hastalığı, MS, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Tip-1 DM gibi otoimmün hastalıkların aktivasyonları ile ilişkili olduğuna dair araştırmalar yayınlanmıştır.²⁶³⁻³¹⁰ Özellikle RA'lı hastalarda hastalık aktivasyonu ile 25 (OH) Vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı yayınlar bulunmaktadır.^{295,296,298,346-349,351-355} AS ve sklerodermada da benzer çalışmalar bulunmaktadır.³⁵⁷⁻³⁶¹ Ancak bu yayınlarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir ve tartışmalar devam etmektedir. RA ve AS toplumda sık görülen önemli morbidite ve disabiliteye neden olan hastalıklardır. Skleroderma yine nadir olmayan önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan otoimmün bir hastalıktır. Biz de Ankilozan Spondilit, Skleroderma ve Romatoid Artritli hastalarda D Vitamin düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkili olup olmadığını tespit etmek amacıyla bir çalışma yaptık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanımı

Romatoid artrit (RA) erişkinde en sık görülen, primer olarak sinovyal dokuları hedef alan, etyolojisi net olarak bilinmeyen, kronik, sistemik, romatizmal, otoimmün bir hastalıktır.¹⁻¹¹ Simetrik poliartiküler tutulum karakteristik olmasına rağmen oligoartiküler ve monoartiküler tutulum ile de kendini gösterebilir. Sistemik bir hastalık olma özelliği ile birçok doku ve sistemi etkileyebilir, yaşam kalitesini anlamlı şekilde bozabilir. Primer hedefi sinovyal eklemlerdir. Sinovyumun aşırı proliferasyonu, etrafındaki dokuların erozyonuna yol açar.¹⁻¹¹

Hastalığın klinik seyri hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir. Bazı hastalarda hafif eklem tutulumları görülürken bazı hastalarda çok sayıda eklem tutulumu ve ilerleyici hastalık görülebilmektedir.¹²

Son on yılda RA tedavisinde özellikle DMARDs (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) (hastalığı modifiye edici ilaçlar) kullanılmaya başlanması ile önemli gelişmeler olmuştur.¹³

2.1.2. Romatoid Artrit'te Tarihçe ve Epidemiyoloji

RA ismi ilk kez 1859 yılında *Sir Alfred Garrod* tarafından verilmiştir. 1907 yılında *Alfred Garrod*'un oğlu *Archibald Garrod* Osteoartrit ile RA arasındaki modern ayrımı yapmış ve RA denildiğinde tek bir hastalıktan bahsedilmeye başlanmıştır.¹⁴ 1940 yılında *Waalder* ve 1948 yılında *Rose* ve arkadaşları Romatoid Faktörü (RF) bulmuşlardır. Böylece RA'te otoimmün mekanizmaların rolü olduğu ortaya konmuştur.^{14,15}

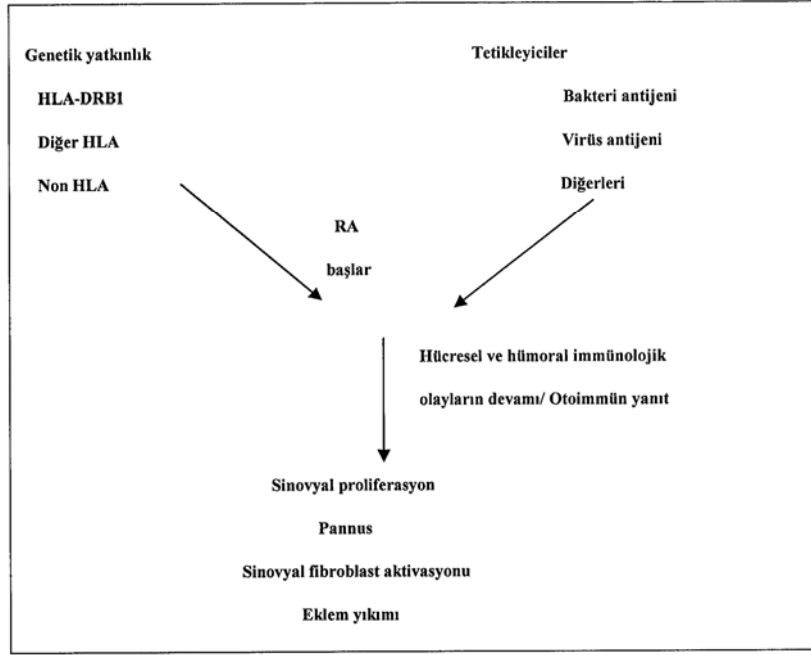
RA herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. En sık 20-50 yaşlar arasında görülür.^{7,11,15} Hastaların %80'i 35-50 yaşlarındadır.^{7,12} Hastalığın prevalansı yaşla birlikte artar.^{7,12} Kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülür.^{5,7,9,13}

Dünyada görülme sıklığı %0,5-1 arasında değişmekle birlikte coğrafi dağılım, ırk, etnisiteye göre farklılıklar gösterebilir.^{5,8,9,11-15} Prevalansın en düşük olduğu yer Afrika kırsallarıdır.⁷ Gelişmekte olan ülkelerde ise prevalans % 0,5-1 arasında değişmektedir.⁹ Ülkemizde yapılan bir çalışmada prevalans % 0,5 bulunmuştur.¹⁶ Nijerya'nın kırsal kesimlerinde yapılan çalışmalarda hiçbir RA vakası bildirilmemiştir. Aksine Amerika'da yaşayan Pima Hintlilerinde % 5,3 ve Chippewa Hintlilerinde % 6,8'lik oldukça yüksek prevalans oranları bildirilmiştir.^{9,12,15} Güneydoğu Asya, Japonya ve Çin gibi ülkelerde prevalans % 0.2-0.3 arasında değişmektedir.¹⁴ Güney Avrupa ülkelerinde prevalans % 0.3-0.7, Kuzey Avrupa ülkelerinde % 0.5-1.1 arasında değişmektedir.⁹ Bu bilgiler ışığında genetik faktörlerin yanısıra çevresel faktörlerin de RA etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.^{9,15,17,18}

RA insidansı için yapılan çalışmalar daha az olmakla birlikte % 0,02-0,04 arasında değişmektedir.¹⁰ RA insidansı kadınlarda kabaca % 0,04 iken erkeklerde bu oran % 0,02 kadardır. Kadınlarda 45 yaşına kadar artar, 45 yaş üzerinde plato çizer ve 65 yaşın üzerinde kadın/erkek oranı eşitlenir.¹³ Genç erkeklerde insidans oranı kadınların yaklaşık üçte biridir. Son veriler RA insidansının azaldığını göstermektedir.^{13,14}

2.1.3.Romatoid Artrit'te Etiyoloji

Bugün ki bilgilerimize göre RA genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici bir faktörün araya girmesi ile başlamaktadır.^{9,12,13,14} Genetik faktörler, infeksiyonlar, immün sistem bozukluğu, endokrin ve çevresel faktörler hastalığın oluşumundan, progresyonundan ve prognozundan sorumludurlar.^{4,6,8,11-15,19} (Şekil 1)



Şekil 1. Basitleştirilmiş RA Etiyopatogenezi¹⁵

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Genetik, hem RA'ye yatkınlık hem de hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır.¹³ İkiz çalışmalarında, ikizlerden birinde RA varsa diğerinde de gelişme olasılığı monozigotlarda %15-20 iken dizigotlarda %5'tir.^{12,13,15} İnsanda RA'ye yatkınlık oluşturan en önemli gen, MHC sınıf-II (Major Histocompatibility Complex) grubuna ait HLA (Human Leukocyte Antigen) moleküllerinden HLA-DR₄'tür.^{12,13,15} HLA-DR₄ RA'ye artmış yatkınlık oluşturan, daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir.^{12,13} RA'li hastalarda HLA-DR₄'ü oluşturan alellerden en sık HLA-DR₄*0401 ve HLA-DR₄*0404 tespit edilmektedir.¹² Normal popülasyonda HLA-DR₄ %25 oranında pozitif bulunurken RA'li hastalarda %60-70 oranında pozitiflik saptanmıştır. Anti CCP (anti sitrülünize peptid antikoru) pozitif olan hastalarda HLA-DR₄ pozitifliği daha sıktır.¹² Ancak HLA bölgesindeki genler, RA'te genetik riskin yalnızca 1/3'ünü açıklayabilmektedir. Bu, HLA dışında başka genlerinde RA etyopatogeneziinde rol oynadığını göstermektedir.^{7,12,13,15} Aynı aileden birden fazla kişide RA görülebilir. RA'li bir kişinin birinci derece yakınlarında RA görülme sıklığı %10 kadardır.¹²

2.1.3.2. Hormonal Faktörler

Bazı çalışmalarda OKS (oral kontraseptif) kullanımının RA riskini azalttığı veya geciktirdiği gösterilmiştir.^{12-14,17} Bu etki daha fazla östrojen içeriğine sahip OKS'lerde daha belirgindir. Bu nedenle östrojenin koruyucu etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda ise OKS kullanımının RA gelişimine karşı koruyucu olmadığı, bununla birlikte hastalığın şiddetlenmesini önlediği belirtilmiştir. Gebelikte RA remisyona girer. Postpartum dönemde akut alevlenmeler görülür. Hiç doğum yapmamış kadınlarda RA gelişme riski daha yüksek bulunmuştur.^{7,9,14,17} Testosteronun düşük seviyelerinin RA için risk faktörü olacağına dair çalışmalar mevcuttur. Erkeklerde yaşla birlikte insidans artışı, yaşla birlikte kadın ve erkekler arasındaki insidans farkının kapanıyor olması buna bağlanabilir.²⁰

Cutolo ve ark. erkek RA'li hastalarda androjen replasman tedavisinin hastalığın prognozunda iyileşme sağlandığını göstermiştir.²⁰

2.1.3.3. Sigara

Sigara, RA etyopatogenezinde suçlanan faktörler arasında en iyi bilinenlerden biridir. Özellikle RF ve AntiCCP pozitif olan erkek hastalarla kuvvetli şekilde ilişkilidir. Sigara, RA gelişimine yatkınlık oluşturur. Prognozu kötüleştirir.^{9,12-14}

Ayrıca kahve tüketimi ve obezite RA için risk faktörlerindedir.¹²⁻¹⁴

Hastanın yaşam tarzı, psikolojik faktörler fiziksel ve mental travmalar RA oluşumunda rol alan diğer faktörlerdir.^{9,10,14}

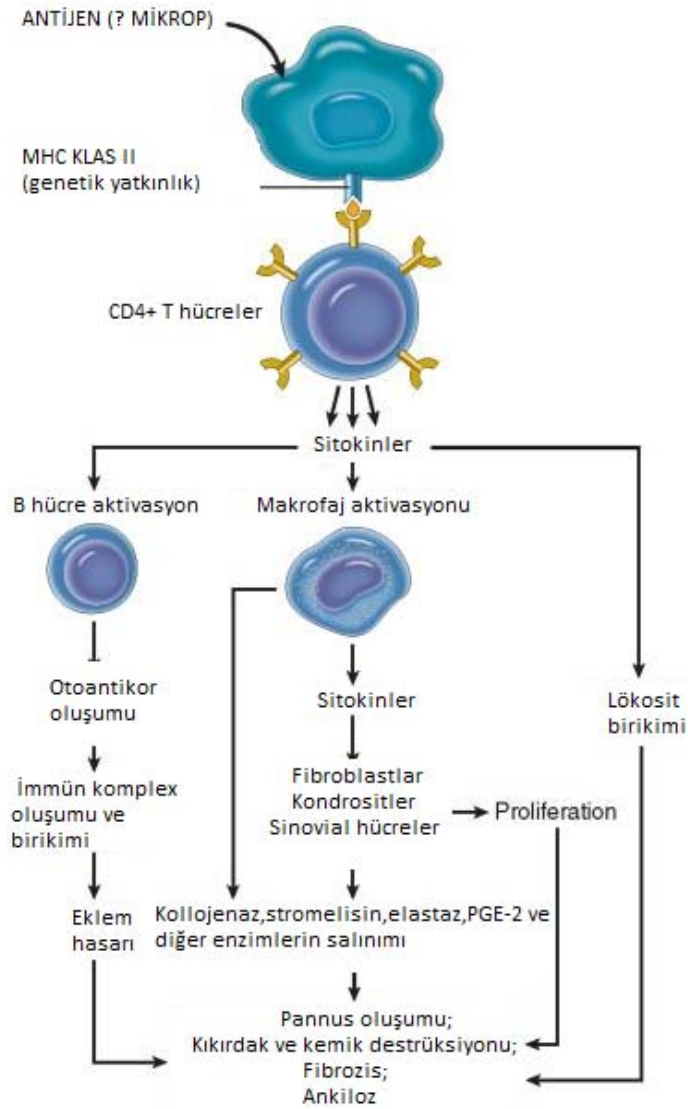
2.1.3.4. Enfeksiyonlar

Herhangi bir enfeksiyöz ajanın RA ile bağlantılı olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Romatizmal ateş, Reaktif artritler, Lyme artrit gibi bakteriyel ajanlar ve rubella, EBV, parvovirüsler, lentivirüslerin de artrit oluşturucu etkileri göz önünde bulundurulursa RA'da tetiği çeken mekanizmalardan birinde enfeksiyöz ajanlar olduğu düşünülebilir. Herşeye rağmen RA'lı hastalarda bu ajanlar tespit edilememektedir. Fakat mikrobik antijenler ile konak antijenler arasında bazı yakınlıklar

tespit edilmiştir. Bu yakınlıktan dolayı otoreaktivite gelişerek, self toleransın kırılması ile RA vb otoimmün hastalıklar oluşabilir.^{12,13,15}

2.1.4.Patogenez- Patoloji

RA'yı başlatan nedenler henüz bilinmemektedir. RA, primer olarak sinovyal dokuları etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Patogeneizde CD₄ pozitif T lenfositler özellikle Th₁ kilit rol oynamaktadır. Antijen sunan hücreler tarafından (makrofaj, dendritik hücre, tip A sinoviyosit, B lenfositler) T hücrelerine antijen sunulur. TNF α başta olmak üzere sitokinler ortama salınır ve enflamasyon tetiklenir. Makrofajlar, plazma hücreleri, B hücreleri ve lökositler aktive olur ve bunların sentezledikleri sitokinler, büyüme faktörleri, PGE₂, elastaz, kollajenazlar, sitromelisin gibi proteazlar ve diğer enzimler eklem hasarına neden olurken fibroblastlar, kondrositler ve sinovyal hücreler proliferasyon gösterir. Bu kemik-kıkırdak destrüksiyonu, fibrozis ve ankiloza kadar gidebilen zinciri devam ettirir. Kronik bir sinovit oluşumunu, sinovyal hücre hiperplazisi, sinovyumda nötrofiller, CD₄ pozitif T hücreler, plazma hücreleri, makrofajlardan meydana gelen; foliküller oluşturan hücre infiltrasyonu, anjiogeneze bağlı artmış vaskülarite, kemik erozyonuna neden olan artmış osteoklast aktivasyonu mevcuttur. Sinovyal zar ve eklem kıkırdağının birleşme yerinde sinovyal proliferasyon ve iltihabi infiltrasyon, granülasyon dokusu ve fibröz bağ doku ile klasik pannus oluşumu meydana gelir. Pannus, eklem etrafındaki dokuları destrükte ederek yayılır ve kalsifikasyon sonucu tutulan eklem ya da eklemlerde ankiloz gelişebilir.^{2,12,13,15}



Şekil 2. RA Patogenezi²

2.1.5. Romatoid Faktör

Romatoid Faktör(RF), IgG'nin Fc parçasına karşı gelişen antikordur. B lenfositler, aktivasyonları sonucu plazma hücrelerine diferansiye olur. RF ve Antikollajen antikollarını sentezlerler. Romatoid Faktör IgM, G, A, E cinsinde olup RA'da % 90 IgM tipindedir. Bu antikolar poliklonal olup eklem içerisinde immün kompleks oluşumu sonuunda kompleman fiksasyonu ve nötrofil aktivasyonu ile akut enflamasyona katkı sağlar.¹⁵

RA'da RF'nin neden bu kadar yükseldiği bilinmemekle birlikte RF, RA'lı hastaların %80'inde pozitiftir.^{12,13} RF, hastalığa özgü olmadığından tarama amacıyla kullanılmaz. Tanıda yardımcı test olarak kullanılmaktadır.

SLE, Sistemik Skleroz, kronik bakteriyel enfeksiyonlar, subakut bakteriyel endokardit, Tüberküloz, Sfiliz, viral enfeksiyonlar, kronik karaciğer hastalıkları, Sarkoidoz, aşılarından sonra, ilerleyen yaş ile artan sıklıkta olmak üzere sağlıklı insanlarda pozitif olabilir.¹² Yüksek miktarda RF tespit edilen hastalarda RA daha ağır seyretmekte ve eklem dışı bulgular daha sık görülmektedir.¹²

2.1.6. Romatoid Artrit Başlangıcı

RA başlangıç şekli ve klinik görünümü hastadan hastaya değişebilmekle birlikte en sık bir kaç haftadan aylara kadar uzayabilen sinsi bir şekilde (%55-70) başlar. Hafif ateş, iştahsızlık, halsizlik, sabah tutukluğu gibi nonspesifik şikayetler bulunabilir. Hafif bir eklem ağrısı, sabah tutukluğu ve küçük eklemlerde simetrik şişlik karakteristiktir. Eklemler etrafındaki kas atrofilerine bağlı olarak; ince el hareketlerinde, kapı açma, merdiven çıkma gibi tekrarlı hareketlerde zorlanma olur.^{1,4,5,7,13,15} Sistemik başlangıçlı hastalıkla diğer nedenlerin dışlanması oldukça önemlidir. Ateş, kilo kaybı, kas ağrıları yanında plörezi, perikardit, organ büyümeleri gibi sistemik belirti ve bulgular mevcuttur.¹³

RA daha nadir olarak akut poliartiküler şekilde başlar. Bir gün asemptomatik olan kişi ertesi gün yaygın eklem ağrıları, eklemlerde şişlik, sabah tutukluğu nedeni ile yataktan kalkamaz, hastalık bir kaç gün de hızlı bir progresyon izler.^{7,13} Sinsi başlangıca göre eklem tutulumu daha simetriktir (%8-15).⁷

2-3 gün süren, düzensiz aralıklar ile tekrarlayan, ataklar halinde, oligo veya monoartiküler tutulum ile seyreden palindromik tipin¹³ %50'den fazlası zamanla klasik kronik poliartiküler tipe dönüşür.^{12,13,15}

Özellikle omuz, kalça gibi proksimal kaslarda ağrı ve sabah tutukluğu şeklinde görülen polimyaljik başlangıçlı tip daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkar, zaman içinde eklem bulgularının belirginleşmesi ile RA tanısı konur.¹³

2.1.7. Klinik

2.1.7.1 Genel Belirti ve Bulgular

Ateş, terleme, halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar olabilir. Bazen hafif bazen ağır derecelerde seyredebilir.

2.1.7.2.Eklemlerle İlgili Belirti ve Bulgular

RA, tüm diartrodial eklemleri tutabilir. Distal interfalangeal, vertebral kolon ve sakroiliak eklemleri genellikle tutmaz.¹³ Kronik sinovit zaman içinde periartiküler dokuları erozyona uğratarak eklem stabilizasyonunu azaltır. Sonuçta eklem anatomisi bozulur, mekanik bütünlük yok olur, instabilite ve deformite gelişebilir. El ve el bileği RA' da en sık tutulan eklemlerdir. Erken dönemde ellerin ekstansör ve fleksör tendonlarında ağrılı şişlikler (tenosinovit), metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerde şişlik oluşur. Fleksiyon deformiteleri, ulnar deviasyon, kuğu boynu, düğme İliği, başparmakta Z deformiteleri oluşabilir. Capitulum ulna sendromu, subluksasyon ve dislokasyonlar görülebilir.^{12,13,15} Ankiloz nadirdir. Karpal tünel sendromu (KTS), median sinir sıkışmasına bağlı olarak gelişebilir.

Dirsekler: Fleksiyon kusuru gelişmedikçe günlük aktivitelerinde bir kısıtlanma görülmez. Romatoid nodüller en sık bu bölgede görülür.

Dizler: Medial ve lateral kompartmanlar tutulur. Bu şekilde osteoartritten ayrılır.^{12,13} Baker kist'i popliteal bölgede, sinovyal sıvının birikimine bağlı oluşur.^{12,13} Kollateral ve çapraz bağlarda eklem laksitesine bağlı valgus deformitesi oluşabilir.⁷

Ayaklar: Ayak ve ayak bileği eklemleri de RA' da sıklıkla etkilenir. Ayak çevresinde malleoller etrafında yaygın ödem görülebilir.⁷ Radyografik olarak erozyonlar ellerde olduğu kadar erken başlamaktadır.¹² Tarsal tünelden geçen posterior tibial sinirin sıkışması sonucu tarsal tünel sendromu (TTS) gelişebilir.¹³ Özellikle metatarsofalangeal eklem hemen hemen tüm RA'lılarda tutulmaktadır.¹² Ancak DİF tutulumu nadirdir. Halluks valgus, çekiç parmak deformitesi, pes planus, transvers kavis düşüklüğü, lateral deviasyon gibi deformiteler oluşabilir.¹⁵ Deformitelere bağlı ayak parmaklarında ülserler gelişebilir.¹²

Kalça: Seyrek tutulmakla birlikte ağrı nedeniyle yürümede kısıtlılık oluşabilir. Sıklıkla RA'nın geç dönemlerinde tutulur. Femur ve asetabulum yüzeylerinde eroziv değişiklikler gözlenebilir.⁷

Vertebra: Genelde sadece 1. ve 2. servikal vertebralar tutulur.¹³ Nadiren klinik semptom ve bulgu verir. Boyun ağrısı, hareket kısıtlılığı, servikal lordozda düzleşme, baş ağrısı, baş dönmesi görülebilir. Atlantoaksiyal insitabilite ya da sublüksasyon sonucu medulla spinalise bası semptomları; pozisyon duyusu kaybı, refleks artışı, mesane-barsak fonksiyon bozukluğu gibi görülebilir. Kuadriparezi, kuadripleji ve vertebrobaziller sendrom gelişebilir.¹⁵ Başın öne- arkaya ani hareketi ile herniyasyon (trafik kazalarında) ve ani ölüm gelişebilir.¹³

Omuz: Glenohumeral eklem yanında Akromioklavikular eklem, Rotator Kuff, göğüs ve omuz çevresindeki birçok kas RA'dan etkilenir.⁷

Temporomandibular eklem: Çiğneme kaslarında hassasiyet, hareket kısıtlılığı özellikle mandibular kondil translasyon hareketinde azalma, kısıtlı çiğneme hareketi şeklinde ortaya çıkar.²¹

Krikoaritenoid Eklem: Ses kısıklığı ve seste kabalaşmaya neden olur. İç kulaktaki küçük kemiklerin tutulması işitme kusurlarına yol açabilir.¹³

2.1.7.3. Eklem Dışı Belirtiler

Seropozitif hastalarda daha sıktır ve daha ciddi hastalık seyrine işaret eder. Hastalığın herhangi bir döneminde ve ilk belirtisi olarak gelişebilirler.¹³ Genellikle ekstraartiküler semptom sayısı ve şiddeti, hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkilidir.⁷ Bu hastaların yaşam süreleri de daha kısadır.

2.1.7.3.1. Cilt ve Ciltaltı Doku

RA'nın tanı kriterlerinden biri olan romatoid nodül, genellikle basınç gören (subolekranon) yerlerde deri altında ve bazen kemiğe yapışabilen, kapsülsüz lobüllü yapılardır.¹⁵ Histolojik olarak santral bölge hücresiz amorf fibrinoid nekroz bölgesidir. Orta bölgede ışınal şekilde diziliş gösteren histiositler ve monositler bulunur. Dış bölge plazma hücreleri, lenfositler ve fibroblastlardan oluşmaktadır.¹⁵ Başta akciğer olmak üzere kalp, meninksler, larinks ve sklerar gibi birçok organ ve yumuşak dokularda

bulunabilir.¹³ Akciğer de çoğunlukla asemptomatik, periferik yerleşimli tek veya multiple nodüllerdir ve nadiren kaviteleşerek plörezi veya bronkoveziküler fistüllere neden olabilir, myokarda ritm bozukluğuna, larinksde ses kısıklığına yol açabilir, tümör ve tüberküloz ile karışabilir.¹³ Hemen hemen tamamı seropozitif hastalarda bulunur.^{12,13} Büyüklükleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Tedavi ile küçülebilir. Bununla birlikte metotreksat tedavisi ile hastalık aktivitesi gerilese bile bilinmeyen bir nedenle nodüllerde büyüme ve sayıca artış olabilmektedir.

İnflamasyona bağlı permeabilite artışına, perikapiller bağ dokusundaki polisakkarit makromoleküllerinin birikimine ve kısmen hareket azlığına bağlı ayak bileği ve ayak eklemlerinde yumuşak doku ödemi görülebilir.

Tenosinovit, bursit, tendon kopmaları görülebilir. N. Medianus'un karpal tünelde ve N. Tibialis posteriorun tarsal tünelde sıkışmaları sonucu sırasıyla KTS (karpal tünel sendromu) ve TTS (Tarsal tünel sendromu) oluşabilir. Baker kisti rüptürü sonucu sinovyal sıvının baldır kasları arasına birikimine bağlı yalancı tromboflebit oluşabilir..

Periartiküler kas atrofisine bağlı güçsüzlük, perartiküler osteoporoz kemik kistleri, Artiritis Mutilans, steroid tedavisine bağlı yaygın osteoporoz ve vertebral kırıklar görülebilir.^{7,12,13,15,22}

2.1.7.3.2. Vaskülit

RA'da değişik derecelerde olabilir.

- i. **Obliteratif tip:** Özellikle dijital arterleri tutar. Tırnak yatağı ve pulpa lezyonlarına neden olur.¹⁵
- ii. **Kapillarit ve venülit:** Romatoid nodül ve sinovit oluşumunda rol oynar.
- iii. **Subakut arterit ve venülit:** Özellikle periferik sinir ve kasta lezyonlar yapar.
- iv. **Küçük ve orta arterlerin yaygın nekrotizan arteriti:** Kas, sinir, kalp, GİS organlarını tutar. PAN' a benzer.¹⁵

2.1.7.3.3. Kalp

En sık perikardit görülür. Çoğunlukla asemptomatik seyreder. Perikardiyal effüzyon sıktır (EKO ile hastaların %50'sinde).¹² Nadiren fibrinöz perikardite neden olur. perikardit sıvısı genellikle hemorajiktir. Lökosit sayısı yüksek, şeker miktarı düşüktür. RF, immün kompleksler ve kolesterol kristalleri tespit edilebilir. Düşük doz steroide iyi yanıt verir. Hastaların %15'inde nüks görülür. Myokardit görülebilir. Fibrozis ve nodül gelişimi ileti defektlerine yol açarak kalp bloğuna neden olabilir.^{12,13,15} Kapak tutulumu AY ve MS gibi görülebilir. RA'lı hastalarda koroner arter hastalığına bağlı morbidite ve mortalitede artış vardır.¹² KKY görülme sıklığı da normal popülasyona göre artmıştır.^{7,12,13,15,22} Subakut koroner arterit nadir görülür.

2.1.7.3.4.Solunum Sistemi

En sık plörezi görülür. Daha çok seropozitif erkek hastalarda genellikle tek taraflı, küçük ve asemptomatiktir.^{12,14} Plevral mayinin ph'ı ve glukoz miktarı düşüktür.^{12,13} Bu yüzden ampiyem ile karışabilir. Romatoid nodüller de erkeklerde sıktır, kalsifiye olabilir, kavite oluşturabilir, pnömotoraks ve pyopnömotoraksa neden olabilir. RA pnömokonyoz (*Kaplan Sendromu*) değişik tipte pnömokonyoz yapıcı etkenlere maruziyet sonucu gelişir (kömür işçileri). Akciğerde yaygın nodüller, dansiteler oluşturur. diffüz interstisyel fibroz akut bir tablo olarak başlar. Kronik seyir gösterir. Kor pulmonaleye dönüşür. Küçük pulmoner arter ve arteriollerin obliteratif hastalığı nadir görülür. Pulmoner hipertansiyona (PAH) neden olabilir. Bunlarla birlikte RA tedavisinde kullanılan örneğin Metotreksat (Mtx) gibi ilaçlar da Akciğerde hasar oluşturabilir.^{7,12,13,15,22}

2.1.7.3.5.Göz Tutulumu

Sjögren sendromu ya da keratokonjonktivitis sikka en sık görülen göz bulgusu dur(%10-35). Hastalık şiddeti ile ilişkili değildir. Genellikle hastalığın geç dönemlerinde görülür. Tedavisi semptomatiktir.

Episklerit; gözde kızarıklık ile kendini gösterir, iyi seyirlidir.

Sklerit ilerlemiş ve aktif hastalık ile ilişkilidir, kötü seyirlidir (basit, nodüler, nekrotizan, skleromalazia perforans, masif granüloma şeklinde görülebilir). Görme bozukluğuna yol açar. Tedaviye genellikle yanıt vermez. Skleromalaziye neden olur.

Süperior oblik kasın tendiniti sonucu *Brown Sendromu* gelişebilir. Diplopiye neden olur.^{7,12,13,15,23,24} Kortikosteroidlere bağlı katarakt, klorokine bağlı retinopati gelişebilir.

2.1.7.3.6.Nörolojik Tutulum

En sık görülen nörolojik tutulum tuzak nöropatilerdir. Genellikle sinovyal hipertrofiye bağlı gelişir. En sık median sinir sıkışmasına bağlı KTS görülür. Ulnar, posterior tibial, radyal sinirin posterior interosseoz dalı sık olarak etkilenir. İlaçlara (klorokin ve altın tuzları) bağlı periferik nöropati oluşabilir. Simetrik sensoriyel, sensorinöromotor periferik nöropatiler, mononöritis multipleks (vasa vasorumların vaskülit ile tutulmasına bağlı) görülebilir. Atlantoaksiyel instabilite sonucu paresteziler ve kas gücünde azalma görülebilir. SSS de vaskülit ve nodüller nadir görülür.^{7,12,13,15,22}

2.1.7.3.7.Karaciğer, Dalak, Lenf Nodları

Daha çok Mtx ve NSAİİ'lara bağlı olarak transaminazlar ve ALP yükselebilir. Lenfadenomegali daha çok hasta eklemlere yakın rejyoner, küçük, ağrısız, mobil, orta sertliktedir. Bununla birlikte RA da lenfoma sıklığı artmıştır. Splenomegali, pansitopeni, lökopenisi olan RA lı hastalarda Felty Sendromu'ndan bahsedilir. Felty Sendromu'nda ayrıca hepatomegali, lenfadenopati bulunabilir, ateş eşlik edebilir. Daha çok şiddetli hastalığı olan seropozitif hastalarda görülür. Çoğu tedavi gerektirmez. Ancak ağır nötropeni, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, tekrarlayan ve iyileşmeyen bacak ülseri eşlik ederse splenektomi yapılabilir. Bazı RA'lı hastalarda büyük granüllü lenfositlerin olduğu nötrofillerin hiç görülmediği 'Büyük Granüler Lenfosit Sendromu' olarak bilinen bir T hücreli lösemi varyantı tanımlanmıştır. Nötropeni, Mtx tedavisine iyi yanıt vermektedir.^{12,13,15}

2.1.7.3.8. Böbrek

Hafif seyirli membranöz glomerulonefrit görülebilir. RA tedavisinde kullanılan NSAİİ, Siklosporin-A gibi ilaçların nefrotoksik etkileri mevcuttur.¹³

Amiloidoz, RA'in geç dönem komplikasyonudur. Sekonder amiloidoz şeklinde görülür. Amiloidoza bağlı nefrotik sendrom ve KBY gelişebilir. Tüm organları tutabilir. Prognozu kötüdür

2.1.7.3.9.Hematolojik Sistem

RA'lı hastalarda hastalık süresi ve şiddeti ile ters orantılı olarak normokrom normositer anemi görülür. İnefektif eritropoez, eritrosit yaşam süresinde kısalma, EPO(eritropoetin) seviyesinde ve kemik iliğinin EPO duyarlılığında azalma bu aneminin nedenlerindedir. Ek olarak :

- RA tedavisinde kullanılan NSAİİ'lara bağlı GIS kanaması sonucu demir eksikliği anemisi,
- Kemik iliğini süprese eden sitotoksik ilaçlara ve folik asit eksikliğine bağlı makrositer anemi,
- Felty Sendromu'nda hipersplenizme bağlı eritrositlerin dalakta sekestrasyonu ve hemolizi sonucuda anemi, görülebilir.

Hastalığın aktivitesi ile doğru orantılı olarak bazen mm³ de bir milyona ulaşabilen trombositoz görülebilir. Trombositopeni ise Felty sendromu ve Mtx intoksikasyonu gibi kemik iliği süpresyonu dışında nadirdir.

Steroid kullanımına bağlı lökositoz görülebilir. Lökopeni ise yine Felty Sendromu ve kullanılan sitotoksik ilaçlara bağlı olarak gelişebilir.^{12,13,15}

2.1.7.3.10. Kas Tutulumu

Daha sıklıkla periartiküler bölgedeki kaslar etkilenir. Steroid , klorokin, D-penisilamin kullanımına bağlı olarak artrit şiddeti ve dağılımına uymayan simetrik ve proksimal kasları tutan yaygın kas atrofisi görülebilir.

2.1.8. Laboratuvar

RA' ya spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı destekleme de veya hastalığın gidişini değerlendirme de kullanılır.¹³

2.1.8.1. Akut Faz Reaktanları

RA inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Dolayısıyla ESR, CRP, fibrinojen, serum amiloid protein, haptoglobülin gibi akut faz reaktanlarının yükselmesi beklenir. Ancak bu değerler normal olsa bile RA açısından dikkatli olunmalıdır. ESR genellikle hastalık aktivitesi ile paralel olarak yükselir. Tedaviye yanıtın oldukça iyi bir göstergesidir. CRP ve diğer akut faz reaktanları da hastalık aktivitesine paralel olarak yükselir. Devamlı yüksek kalmaları hem eklem hasarı hem de morbidite açısından kötü prognozu gösterir.^{12,13,15,25}

2.1.8.2. Seroloji

RF, RA'lı hastaların %70-80'inde pozitif sonuç verir. Hastalığa özgü değildir. Tarama testi olarak kullanılmaz. Yüksek titrede tespit edilen RA'lı hastalarda hastalık daha ağır seyretmekte, ekstraartiküler bulgular daha sık görülmektedir. Anti- CCP (siklik sitrülünli peptid) RA'lıların yaklaşık %70'inde pozitif bulunur. Spesifitesi 93-98'dir. RF ile birlikte olduğunda spesifite %98'in üzerine çıkar. Ancak tanı için sensitivite ve spesifiteden çok hastanın kliniği ön planda tutulmalıdır. Anti- CCP de RF gibi hastalığın prognozunda değerlidir. Anti CCP pozitifliği daha ağır hastalık ve eroziv gidişle bağlantılı bulunmuştur. Visser ve Van der Helmvanmil ve ark. RF ve CCP antikorlarının daha önceki tanıdan bağımsız olarak eklem şişliği vakalarında yüksek prognostik değere sahip olduklarını göstermiştir. RF ve Anti CCP' ye ek olarak RA'lı hastalarda %30 zayıf ANA pozitifliği de saptanabilir. Serum kompleman düzeyi genellikle normal veya hafif artmıştır. Vaskülit mevcudiyetinde, azalmışta olabilir.^{12,13,15,25}

2.1.8.3. Sinovyal Sıvı

Sinovyal sıvıda RA için patognomonik bir bulgu yoktur. Açık sarı, hafif bulanıktır. Eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı 5000-10000/mm³ arasında değişir. Aktif hastalar da ragositler (septik artritte daha sık) bulunur. Serumda negatif olduğu halde sinovyal sıvıda RF pozitifliği saptanabilir. Müsin pıhtı deneyi, bozuk müsin pıhtısı gösterir. sinovyal sıvıda sitokin seviyeleri artmıştır.^{12,15}

Diğer seröz tutulumlarda sıvılar: Plevrada transuda, perikardda eksuda şeklindedir. Her ikisinde de glukoz ve kompleman düşük RF ise serumdan daha yüksektir.

2.1.9. Radyolojik bulgular:

Direkt grafi en kolay ve en ucuz yöntemdir. RA, % 10 kadar hasta da ayak eklemlerinden başlayabilir. Bu el grafilerinin yanısıra ayak grafilerinin de önemini göstermektedir.

➤ **Hastalığın erken dönemlerinde;**

- Yumuşak doku şişliği
- Periartiküler osteoporoz
- Eklem aralığında daralma (osteoartritteki lokal daralmadan farklı olarak yaygındır)
- Marjinal erozyonlar (öncelikle proksimal ve distal kemiklerin kartilajla örtülü olmayan korunmasız kısımlarında görülür.

➤ **Geç evrelerinde**

- Eklem yüzeylerinde aşırı düzensizlik
- Subluksasyon-luksasyon
- Yaygın osteoporoz
- Dejeneratif ve destrüktif değişiklikler
- Patolojik kırıklar
- İntraosseöz kistler
- Fibröz ya da kemik ankiloz

En erken değişiklikler ikinci, üçüncü metakarpofalangeal eklemlerde ve üçüncü proksimal interfalangeal eklemdede gözlenir. Bununla birlikte tutulum yeri, hastalığın şiddeti ve evresine göre bulgular değişiklik gösterebilir. Örneğin, kalça eklemindeki tutulum genelde bilateral ve simetriktir. Hastalığın ilerlemesi ile eklem aralığı tamamen kapanabilir. Ayakta en sık tutulan eklem talokalkaneonaviküler eklemdir. Retrokalkaneal bursit, aşil tendiniti ve plantar fasiite neden olabilir. BT'nin RA'deki yeri kısıtlıdır. MRG kırık ve sinovyal dokunun görüntülenmesini sağlayan tek radyolojik yöntemdir. Hastalığın erken tanısında yaygınlığının ve klinikte kuşulanılmayan eklem tutulumlarının gösterilmesinde, radyografi ile saptanamayan osseöz ve yumuşak doku lezyonlarının tanımlanmasında, pannusun doğrudan ve aktif sinovit varlığının gösterilmesinde MRG etkin bir tanı, izlem ve evrelendirme metodudur. Günümüzde eklem aralığının değerlendirilmesinde ayrıca USG de kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda artrosonografi ve MRG özellikle tek eklem değerlendirilmesinde veya eklem skorlamasında kullanılmaktadır. Bunun nedeni erken tanı ve tedavinin RA progresyonunu azalttığı hatta önlediğinin gösterilmiş olmasıdır.^{12,13,15,25}

2.1.10. Tanı

DMARD'ların erken dönemde oluşan eklem lezyonlarını azalttığı hatta önlediğinin gösterilmesiyle erken tanının önemi artmıştır. Hastalığın erken dönemde tanısı çoğunlukla diğer hastalıkların dışlanması ile konur. Bundan dolayı ayırıcı tanı önemlidir.

Özellikle akut hastalık poliartrit yapan diğer otoimmün hastalıklar (SLE, Psöriatik artrit,) ekarte edilmelidir. Parvoviruslar dışında postviral artritler genelde 2-3 hafta da tamamen düzelir. Hedef artritinin ilk 3 ayı içinde tanıyı koymak ve DMARD tedavisine başlamak olmalıdır. 6-8 haftalık süreç geçmedikçe RA tanısı şüphelidir.

1987 ACR (American Collage of Rheumatology) kriterleri 2010 yılında erken RA tanısı koymak ve hızlı bir şekilde DMARD tedavisi başlamak için ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) tarafından revize edilmiştir. Bunun nedeni 1987 ACR tanı kriterlerinin erken RA' da çok fazla yararlı olmamasıdır. Ancak 2010' da yayımlanan kriterler tanı kriteri olmaktan çok sınıflama kriterleri olduğu vurgulanmıştır. RA vakalarında primer hedef, yüksek kronisite ve eklem hasarı riski olan, DMARD ile

erken tedavi ihtiyacı olan hastalardır. 2010 RA sınıflama kriterlerinin hedef grubu bu hastalardır. Bununla birlikte 2010 sınıflama kriterleri ile belirlenemeyen, DMARD tedavisi gereken bir hasta popülasyonu da vardır. Bu nedenle 2010 kriterleri tanı kriterinden çok sınıflama kriterleridir.^{12,13,15,25}

Anti-CCP artritinin ilk birkaç haftasında bile pozitif saptanabilir. Bu RA tanısını destekler, bununla birlikte son çalışmalar RA gidişatı için bakılan MRG, Artrosonografi gibi yüksek prediktif değer gösteren görüntüleme yöntemlerinin anti-CCP ile karşılaştırılabileceğini göstermektedir. 2010 kriterlerinde böyle bir bilgiden bahsedilmemiştir.²⁵ Semptom süreleri, simetrik eklem tutulumu, Romatoid nodüller ve erozyonlar 2010 kriterlerinde bulunmamaktadır. Bunun nedenleri ne kadar çok eklem tutulumu olursa simetrik tutulum o kadar artar. Romatoid nodüller hastalığın geç dönemlerinde görüldüğünden erken RA tanısında yeri yoktur. Sabah sertliği semikantitatif bir biçimde dökümanite edilmektedir. Erozyon varlığında ise ek bir bulgu olmadan RA sınıflama kriteri sınıflamasına geçilmelidir.²⁵

Tablo 1. 1987 ACR Kriterleri¹⁵

1. Sabah sertliği (≥ 1saat)
2. Üç veya daha fazla eklemde yumuşak doku şişliği
3. El eklemlerinde (PIF, MKF veya el bileği) şişliği
4. Simetrik şişlik
5. Subkutan nodüller
6. RF pozitifliği
7. Radyografide el bileğinde erozyonlar ve / veya periartiküler osteopeni görülmesi
İlk dört kriter 6 hafta veya daha uzun süredir sürekli olmalı, 2-5. kriterler hekimce gözlenmelidir. RA tanısı için yedi kriterin dördü pozitif olmalıdır.

Tablo 2. 2010 Romatoid Artrit ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri²⁵

Hedef popülasyon (kimler test edilmelidir)	
1. En azından bir tane klinik olarak tespit edilmiş sinovit (şişme)	
2. Sinovitle daha iyi açıklanamayan bir hastalık olmaması	
RA için sınıflama kriterleri (skor bazlı algoritim , skor kategorilerini A-D ye kadar ekleyiniz . (A skoru ≥6 ise hastanın RA açısından sınıflanması gerekecektir)	
A . Eklem tutulumu*	
1 Büyük eklem	0
2- 10 tane büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu olmadan veya olarak)	2
4-10 küçük eklem tutulumu (büyük eklem tutulumu olmadan veya ek olarak)	3
10 eklemden fazla tutulum (en azından bir küçük eklem olmalı)	5

(Tablo 2 devamı)

B. Seroloji (en azından bir tanesi sınıflama için gereklidir)	
Negatif RF veya negati	0
Düşük Pozitif RF veya Düşük Pozitif ACPA	2
Yüksek Pozitif RF veya Yüksek pozitif ACPA	3
C. Akut Faz Reaktantları (en azından bir taneis sınıflama için gereklidir)	
Normal CRP ve normal ESR	0
Yüksek CRP veya Yüksek ESR	1
D. Semptomların Süresi **	
6 hafta >	0
6 hafta <	1

*Büyük eklemler omuz , omuz , dirsek , kalça , diz ve ayak bileği manasındadır.

*Küçük eklemler metakarpofalangeal , proksimal interfalangeal , 2 -5 metatarsonfalangeal , el bilekleri ve baş parmak interfalangeal eklemleridir.

**Semptomların süresi , hastaların şikayetlerinin veya sinovitinin başlangıcından sonra sayılmaktadır.

2.1.11. Ayırıcı Tanı

Tablo 3. Romatoid Artrit ile ayırıcı teşhise giren hastalıklar¹⁵

1. Sistemik Lupus Eritematosusu	13. Osteoartroz
2. Poliarteritis Nodosa	14. Algodistrofi
3. Dermatomyosit	15. Hipertrofik osteoaropat
4. Skleroderma	16. Nöroartropati
5. Febris romatika	17. Alkaptonüri
6. Gut, yalancı gut	18. Sarkoidoz
7. İnfeksiyöz artrit	19. Multipl myeloma
8. Tüberküloz artrit	20. Lösemi, lenfoma ve malign hastalıklar
9. Psoriatik artrit	21. Behçet hastalığı
10. Reiter sendromu	22. Ailevi Akdeniz ateşi
11. Enteropatik artritler	23. Polimiyalgiya romatika
12. Spondilitis ankliopoietika	

2.1.12. Hastalık seyri ve Prognoz

RA seyri hastadan hastaya değişiklik gösterir. %5'ine yakın kısmı iki atak sonrası tamamen iyileşebilir. Subklinik ve hafif seyreden intermittan gidişli vakalarda seyrek değildir. Ancak en iyimser tahminle remisyon arası %25 oranındadır. Çoğunlukla hastalığın ilk yılında gerçekleşir. Yaklaşık %20'sinde hafif sekel bırakan bir düzelme gösterir. %45'inde deforme gelişir ve kronikleşir. %10 kadarı tam bir sakatlığa doğru ilerler. Sonuç olarak RA'li hastaların %70-80'lik bir kısmında değişen oranlarda sakatlık bildirilmiştir. Bununla birlikte Welsing ve ark. RA aktivitesinin geçen yıllara oranla hafiflediğini bildirmektedir.^{12,13,15,26}

Tablo 4. Kötü Prognoz Kriterleri^{7,14,15,26,27}

1. Kadın cinsiyet
2. İleri yaş
3. Çok sayıda eklem tutulumu
4. Büyük eklem tutulumu
5. Genel semptomların bulunması
6. Ekstraartiküler tutulum varlığı
7. HLA-DR4, HLA-DRB1 pozitifliği
8. Görüntüleme yöntemlerinde hasar bulgularının erken ortaya çıkması
9. RF, Anti-CCP erken oluşması ve yüksek titrelerde bulunması
10. Akut faz reaktanlarının (ESR,CRP) devamlı yüksek seyretmesi
11. Romatoid nodül
12. Düzenli tedavi almayan hastalar
13. Düzenli tedavi aldığı halde düzelme görülmeyen, tedaviye dirençli hastalar

2.1.13. Tedavi

RA'te eklem hasarı erken dönemde başlar. Oluşan hasar geri döndürülemez. Hastalığın erken dönemlerinde tedaviye daha iyi yanıt alınır. Erken dönemde yoğun tedavi ile remisyon sağlamak olasıdır.

RA tedavisi “hasta- hasta yakını- hekim” iş birliğini gerektirir. “Hastalık yoktur, hasta vardır” sözü RA için oldukça geçerlidir. Bu gün RA artrit te kullanılan tedavi metodları:

- Hasta ve ailesinin eğitimi
- İş birliği ve motivasyon
- Psikolojik destek
- Diyet
- Destekleyici tedaviler
- İstirahat ve egzersiz
- İlaçla tedavi
 - i. Analjezik
 - ii. NSAİİ- SOAİİ
 - iii. Kortikosteroidler ve ACTH
 - iv. Temel tedavi (uzun etkili ilaçlar; Altın tuzları, antimalaryal, penisilamin, salazoprin, tioller)
 - v. İmmünomodülatör ilaçlar (immünosüpresif ve immünostimülan ilaçlar)

vi. Biyolojik ajanlar

- Fizik tedavi ve rehabilitasyon
- Cerrahi yöntemler

Diyet ile RA arasında önemli bir ilişki yoktur (kaliteli ve dengeli beslenme ile özellikle obezite ve/veya ateroskleroz oluşumunu önleyici diyet olması gerekmektedir). Özellikle hastalığın aktif dönemlerinde istirahat şarttır. Bununla birlikte uzun istirahat dönemlerinden kaçınılmalıdır. Hastayı yormayacak, çoğunlukla aktif bazen pasif egzersizler günde birkaç kez yapılmalıdır. Tedavi hedefi hastayı remisyona sokmaktır. RA’te tedaviye erken başlanırsa hastaların %20-40’ı remisyona girmektedir.

2.1.13.1. NSAİİ

RA tedavisinde semptomatik tedavi için kullanılmaktadır. Bununla birlikte GİS yan etkileri özellikle yaş ve steroid kullanımı gibi risk faktörleri olduğunda artar. Bundan dolayı Cox-2 inhibitörleri tercihen kullanılmaktadır. Bununla birlikte Cox-2 inhibitörlerinin RA’te zaten artmış olan MI riskini daha da artırmaları, daha dikkatli kullanılmalarını gündeme getirmiştir. NSAİİ ‘ler aynı zamanda renal kan akımını azaltır. Kan basıncını yükseltir. Misoprostol veya PPI’leri ile birlikte kullanımı GİS yan etkileri azaltır.^{12,13}

2.1.13.2. Kortikosteroidler

Özellikle erken RA tanısında, etkileri geç ortaya çıkan DMARD’ ın etkisi başlayana kadar geçen zamanda inflamasyonun kontrolü için, mümkün olduğunca düşük dozda kullanılmalıdır. Tercihen prednisolon 5-10mg dozda başlanmalı, zaman içinde doz azaltılarak mümkünse kesilmelidir. Kortikosteroidler semptomatik rahatlama sağlamakla birlikte RA’in radyolojik progresyonunu anlamlı olarak azaltır. Bunun yanında yaşlı, gebe, böbrek ve GİS problemleri olan hastalarda NSAİİ’lerden daha emniyetli olabilmektedir.

Kortikosteroidler, mutlaka DMARD ile kombine kullanılmalıdır. İdeal kullanım; DMARD tedavisi etkilerini gösterene kadar, inflamasyonu kontrol altına almak için olmalıdır. Uzun süre kortikosteroid kullanımının yan etkileri oldukça

fazladır. Bu nedenle uzun süre kortikosteroid kullanımından kaçınılmalıdır. Uzun süre kullanımı gerekli ise yan etkileri gözlenmeli ve önlem alınmalıdır(osteoporoz vs yan etkilere yönelik)

Yüksek doz steroid kullanımı iritis, perikardit, plörezi, sklerit, vaskülit olan hastalar da üç gün 1000mg pulse steroid verilebilir. İntraartiküler veya intralezyoner kullanımı da mevcuttur.^{12,13,15}

2.1.13.3. DMARD'lar

DMARD tedavisi Konvansiyonel ve Biyolojik olmak üzere ikiye ayrılır. Bu ilaçlar enflamasyonu kontrol altına alarak hastalığın ilerlemesini durdurmak ve erozyon gelişimini yavaşlatmak amacıyla kullanılırlar. RA tanısı alan her hastaya vakit geçirmeksizin başlanmalıdır. Bu yaklaşımın temel nedenleri:

- Eklem hasarına yol açan erozyonlar hastalığın ilk yılında hatta ilk birkaç ayında meydana gelir.
- Mevcut ilaçlardan hiç biri gelişmiş olan erozyonları geri döndürmemekte sadece gelişimini yavaşlatmaktadır.
- Tedaviye erken başlamanın uzun dönemde daha iyi sonuç verdiğini gösteren sonuçlar vardır.

2.1.13.3.1. Konvansiyonel DMARD'lar

Metotreksat, Sülfosalazin, Altın tuzları, Antimalaryaller, Siklofosfamid, Leflunomid, Azotiopürin, Minosiklin bu grupta olan ilaçlardır.

Metotreksat(Mtx): Genellikle ilk başlanan ilaçtır. Folik asit antagonistidir. Radyografik ilerlemeyi yavaşlatır. Haftada bir gün 7,5-12,5mg doz da başlanır. Yeterli klinik yanıt alınıncaya kadar doz ayda 2,5-5mg artırılır. Haftada 30mg almasına rağmen yanıt alınamayan hastalarda devamı önerilmez. Oral emilimi değişkendir oral tolere edilemediğinde veya oral tedavi ile başarı elde edilemeyen hastalar da subkütan da verilebilir. Etkisi 6-8 hafta da optimum düzeye ulaşır. Mtx genellikle remisyon için yeterli olmaz. Çoğunlukla biyolojik DMARD'lar da dahil diğer DMARD'lar ile kombine kullanılması gerekir. Oral ülserler (mukozit), bulantı, hepatotoksisite,

pnömoni, kemik iliği süpresyonu gibi yan etkiler görülebilir. Pnömoni dışındaki yan etkileri dozun azaltılması ile azalır. Pnömoni gelişen hastalarda Mtx, kesilmezse veya kesilen hastalarda yeniden başlanırsa ölümcül olabilir. 1-4 mg/gün folik asit desteği ile etkinlik kaybolmaksızın toksisite ve folik asit eksikliğine bağlı yan etkiler azaltılmış olur.^{12,13,15} 4-8 hafta da bir kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakılmalı gerekirse doz ayarı yapılmalıdır. Renal klirensi önemlidir.

Sülfosalazin:Erozyon gelişimini yavaşlatır. Günlük dozu ortalama 2g'dır. Yan etkilerinden korunmak amacıyla 500mg dozunda başlanır. Doz haftalık aralıklar ile kademeli olarak 2-3g/gün dozuna kadar artırılabilir. Bulantı, baş ve karın ağrısı, cilt döküntüleri nispeten siktir. Hemoliz, lökopeni, oligospermiye de neden olabilir. Başlandıktan sonraki ilk 6 ay içinde tam kan sayımı bakılması önerilmektedir.^{12,13,15}

Antimalaryal İlaçlar:Hidroksiklorokin ve klorokin DMARD'lar arasında en az toksisiteye sahiptirler. Hidroksiklorokin 200-400mg/gün, klorokin 250mg/gün dozunda kullanılır. Etki 2-3 ay içinde başlar. Eroziv olmayan, hafif seyirli hastalıkta tek başına kullanılabilir. Retinopati, nadir görülen yan etkileridir. Yılda bir kez oftalmolog tarafından muayene yeterlidir. Hidroksiklorokin dozu 6,5mg/kg'ı aşmadıkça toksisite nadirdir. Kan testleri gereksizdir. İleri hastalıkta diğer DMARD'lar ile kombine kullanılabilir.^{12,13,15}

Azotiopürin:Sitotoksik bir ajandır. Başlangıç dozu 75-100mg/gün'dür. Daha sonra 150mg/ gün'e çıkılır. Hastanın klinik durumuna göre doz 75-100mg/gün'e düşürülür.

Leflunomid: Primidin sentezini baskılar. Çok uzun yarılanma ömrüne sahiptir. İlaç kesildikten sonra en az iki yıl kanda kalır. Teratojeniktir. İlaç kullanırken ve ilaç kesildikten sonraki iki yıl içinde gebelik kontrendikedir. Gebe kalmak isteyen kadınlar da ilaç kesildikten sonra kolestiramin veya aktif karbon ile arındırma protokolleri uygulanmaktadır. 100mg yükleme dozu artık önerilmemektedir. Haftada 3-5 gün, 10-20mg/gün olarak kullanılır. Etkisi bir ayda başlar. En sık yan etki ishaldir, doz azaltılırsa düzelir. Karaciğer toksisitesi, kemik iliği süpresyonu yan etkilerindedir. 4-8 haftada bir tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır.^{12,13,15}

2.1.13.3.2.Biyolojik DMARD'lar

İnfliksımab, Adalimumab, Etanercept, Anakinra, Rituksımab, Abatacept bu grup ilaçlardandır ve bu ilaçlar birbirleriyle kombine kullanılmaz.

İnfliksımab: TNF α ' ya karşı geliştirilmiş fare/insan kimerik monoklonal antikordur. 3-10mg/kg dozunda intravenöz kullanılır.

Adalimumab: TNF α ' ya karşı geliştirilmiş bir insan monoklonal antikordur. İki haftada bir 40mg subkütan kullanılır.

Etanercept: Rekombinan TNF reseptör füzyon proteindir. Haftada bir 50mg subkütan uygulanır.

Her üç anti TNF ajan da hem klinik semptomları hemde radyolojik bulguların progresyonunu azaltır.^{12,13,25} Etki günler- haftalar içinde başlar. Bu nispeten daha hızlı etki konvansiyonel DMARD'lardan avantajlı kılan en önemli özellikleridir. Pahalı ilaçlar olması Tbc ve diğer enfeksiyon ajanlarına yatkınlık, uzun dönemde malignite gelişim riskinde artış dezavantajlarıdır. Ek olarak konjestif kalp yetersizliği nadiren demiyelinizan hastalık gelişimine ve otoimmün sendrom gelişimine neden olabilirler.^{12,13}

Anakinra: Rekombinan IL-1 reseptör antagonistidir. 100mg/gün subkütan uygulanır. Etkinliği anti TNF ajanlara göre daha azdır ve daha yavaş başlar. uygulanan bölgede hipersensitivite reaksiyonları ve astımlı hastalarda pnömoni yan etkileri arasındadır.

Ritüksımab: CD20 pozitif B lenfositleri hedef alan kimerik monoklonal antikordur. 500-1000mg dozunda iki hafta arayla intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır. Sonraki uygulama ihtiyacı ve zamanı hastanın tedavi yanıtının süresine göre belirlenir.

Abatacept: İnsan CTLA-4'ündeki eksternal domaininin insan IgG₁ zincirindeki ağır zincir ile birleştirilmesi ile yapılmıştır. Antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan CD80 ve CD86'ya bağlanır. Bu bağlanma T lenfositlerin CD28 yoluyla aldığı uyarıyı inhibe eder (kabaca antijen sunumunu ve CD4 pozitif Th lenfositlerin aktivasyonunu engeller). 10mg/kg dozunda 1,15 ve 30. günler ve takiben ayda bir intravenöz infüzyonla uygulanır.¹²

Tablo 5. RA'te Klinik Remisyon Kriterleri(ACR)¹⁵

1. Sabah tutukluğu 15' dan az olacak
2. Yorgunluk hissi olmayacak
3. Eklem ağrısı olmayacak
4. Hareketle eklem ağrısı veya duyarlılığı olmayacak
5. Ne eklem ne de tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmayacak
6. ESH kadında 30mm/s, erkekte 20mm/s' ten az olacak
*Yukarıdakilerden en az 5'i 2 ay devam etmiş olacak

2.2. Skleroderma

2.2.1. Tanım

Skleroderma kelime anlamı olarak cilt sertleşmesi anlamına gelmektedir. İç organ tutulumu olması nedeniyle 'Sistemik Skleroz' adı verilmiştir.²⁸ Skleroderma doku fibrozu, küçük damarların proliferatif ve oklüzif vaskülopatisi, otoantikör ile ilişkili spesifik bir otoimmün yanıtla karakterizedir.²⁹

2.2.2. Epidemiyoloji

ABD'de yapılan çalışmalarda Skleroderma insidansı milyonda 19.3, prevalansı yüzbinde 67-265 olarak bulunmuştur. Kadın/erkek oranı 8/1 dir.^{30,31} Lineer Skleroderma 18 yaş altında gözlenirken SSc 30-50 yaşlarında gözlenir.³² Özellikle Afrika kökenli ve yerli Amerikalılarda hastalık daha ağır seyir gösterme eğilimindedir. Afrikan Amerikalılar ve hispaniklerde Asyalılara oranla cilt tutulumu, parmak ülserleri, pulmoner hipertansiyon daha sık ve daha yaygındır. Beyazlarda ACA (Anti-sentromer antikör) daha yüksek bulunurken, Afrikan Amerikalılarda Anti-RNP ve anti-fibrillin antikörleri daha yüksek bulunmuştur.³³ Bununla birlikte Tayland'lı hastalarda anti Scl-70 antikörleri daha sık bulunmuştur.³³ Seyrek olarak ailesel Skleroderma olguları bildirilmiştir.³⁴ Monozigot ikizlerde seyrek olsa da Skleroderma bildirilmiştir.³⁵ Kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle hormonal faktörlerde etkili olabilir. Çevresel faktörlerden; silikaya maruz kalan maden işçilerinde Skleroderma sıklığı artmış olarak bildirilmiştir.^{36,37} Bunun yanında, vinil klorid, L-triptofan, meme silikon implantları ve organik çözücüler skleroderma ile ilişkilendirilen diğer çevresel faktörlerdir.³⁸

2.2.3.Patogenez

SSc; ciltte ve iç organlarda kollajen doku birikimi, mikrovasküler damar tıkanıklığı küçük arterlerin tutulumu ile karakterize, etyolojisi tam olarak bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır.³⁹ Patogenezi komplekstir ve tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre dışı matriksin aşırı sentezlenmesi normal kollajen doku artışı, vasküler yetmezlik ve otoimmünite skleroderma gelişiminde önemlidir.³⁹ Üzerinde en çok durulan hipotez normal fibroblastların aşırı artmış aktivasyonu, immünolojik yanıtlar ve vasküler değişiklikler arasındaki etkileşimlerin hastalığa neden olabileceği şeklindedir.⁴⁰ Bununla birlikte endotelinler ve NO arasındaki denge, süperoksit anyonlarının artmış salınımı, endotel hücre çoğalmasındaki ve olgunlaşmasındaki bozukluk, dolaşımda artmış endotel hücre antikorları, PDGF , MAK(C5a-9)(membran atak kompleksi), adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, P-selektin gibi) hastalık patogenezinde önemlidir.

2.2.3.1.Vasküler Değişiklikler

Sistemik sklerozda damar değişikliklerine rağmen gerçek bir vaskülit gözlenmez.⁴¹ Endotelyal bozukluk, intimal proliferasyon, aşırı kollajen birikimi ve ESM artışına bağlı vasküler lümen daralır.

Endotelin-NO arasındaki dengesizlik mikrovasküler vazokonstrüksiyona neden olur. Endotelinin fibrojenik etkileri de mevcuttur.⁴² Sklerodermalı hastalarda minimal fibrotik değişikliklerle giden primer damar hastalığı yaygın fibrotik değişikliklerle giden veya pulmoner hipertansiyonu olan alt gruplarda yapılan çalışmalarda ET-1 düzeyinin anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir.⁴³ NO, ET-1'in vazokonstrüktif etkisini dengeler.⁴⁴ Erken dönem diffüz AC tutulumu olan sklerodermalı hastalarda NO düzeyi yüksek bulunurken, geç dönem lokalize hastalarda normal bulunmuştur.⁴⁵ NO, endotel hücrelerinin aktivasyonunu artırır aynı zamanda NO'nun ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeyleri ile orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir.⁴⁶ Fibroblastlar oksijen radikalleri tarafından aktive edilebilir. Oksijen radikalleri lipoproteinleri okside ederek endotele zarar verebilir.⁴⁷ Bu olayın SSc patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.⁴⁷ Oksijen radikalleri diğer taraftan NO'ı inaktive etmektedirler.⁴⁸ NO

metabolizmasındaki bu dengesizlik sonucunda endotel hasarı oluşabileceği de düşünülmektedir.⁴⁸

Endotel hücreleri tarafından sentezlenen Granzim B (bir kollajenazdır) endotel hücrelerine sitotoksik etki gösterir ve bazal laminayı eritir. Sonuçta oluşan ürünlere karşı gelişen endotel hücre antikorları endotel hücrelerinin apoptozunu başlatır.⁴⁹ Endotelden VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, P-selektin, β integrinler gibi adezyon moleküllerinin ve IL-1, IL-8 gibi sitokinlerin sentez ve salınımını uyararak T, B lenfositlerin, NK hücrelerinin, monositlerin endotele adezyonuna ve bunların perivasküler alana migrasyonuna neden olur.^{28,29,50} Erken ve geç dönem SSc hastalarında tutulan cilt damarlarında immünohistokimyasal olarak MAK(C5a-9)'in arttığı gösterilmiştir.⁵¹ SSc hastaları ile sağlıklı veya başka bir romatizmal hastalığı bulunan bireyler karşılaştırıldığında; SSc'li hastalarda vaskülojenik potansiyeli bulunan (CD₃₄⁺, CD₁₃₃⁺, vasküler endotelyal faktör tip 2 gibi yüzey antijenine sahip hücreler) kök hücrelerin sayıca azalmış olduğu hücre kültürlerinde gösterilmiştir.⁵²

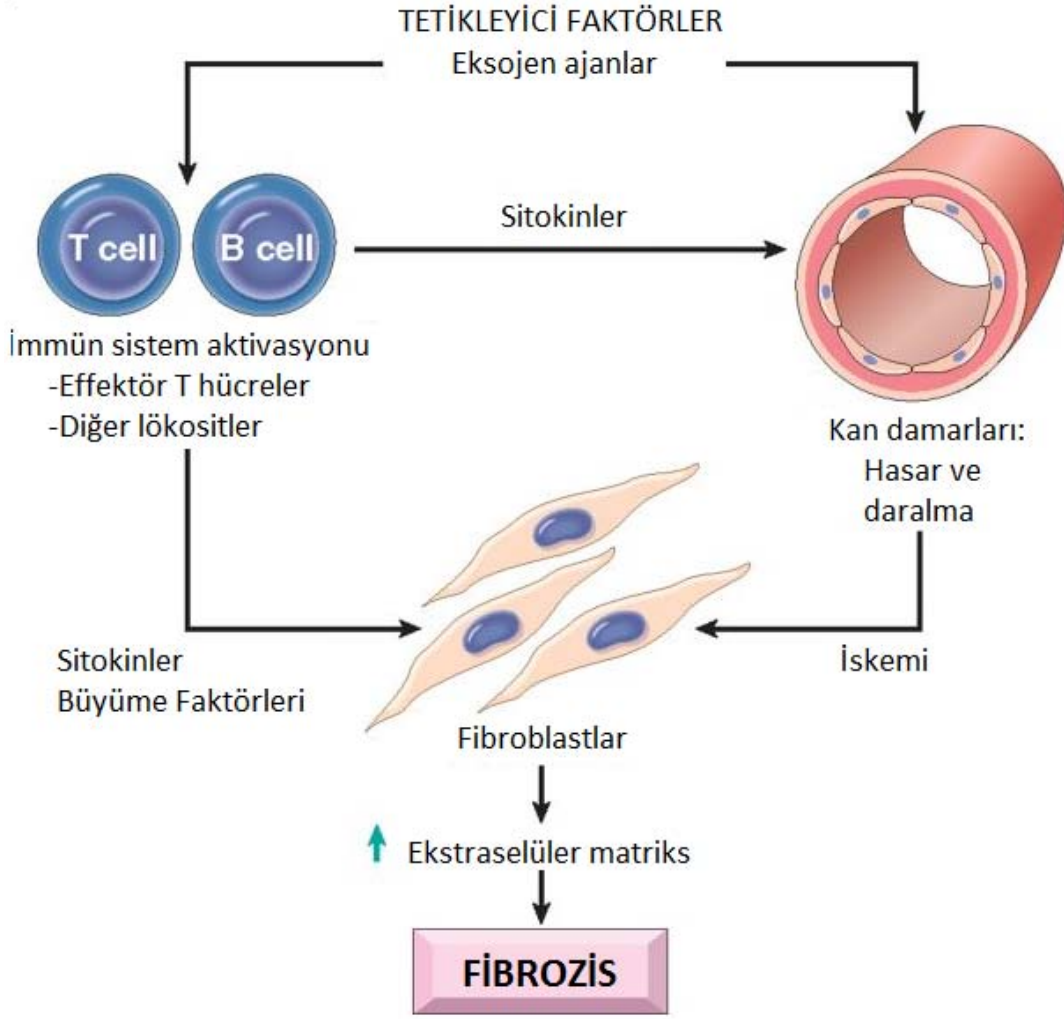
2.2.3.2. İmmünolojik Değişiklikler

SSc'nin erken inflamatuvar dönemlerinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve bu hücrelerin endotel hücrelerine adezyonları arasında bir korelasyon bulunmuştur.⁵³ SSc'de fibrozis gelişiminde hücrel immünite en önemli rolü oynar. CD₄ ve CD₈ (+) aktive T lenfositler; pro-fibrotik sitokinleri (TGF- β ve IL-4), Granzim B'yi, inflamatuvar hücreleri uyararak diğer sitokin ve mediyatörlerin, salınımına yol açar.⁵⁴ İmmün aktivasyon kanıtları vaskülopatide olduğu gibi deri fibrozisi oluşmadan önce de gösterilebilmektedir.^{55,56} Sklerodermalı hastaların cilt biyopsilerinin histopatolojik olarak incelenmesinde T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve daha az oranda B lenfosit infiltrasyonları saptanmıştır.⁵⁵ Trombosit, makrofaj, fibroblast ve T lenfositlerden salınan TGF- β fibroblastik aktivitenin temel indükleyicisidir ve invivo, invitro kollajen gibi ekstraselüler matriks yapı taşlarının sentezini artırır.^{57,58} Aktive fibroblastlar aynı zamanda PDGF, IL-6, TGF- β ve kollajen doku büyüme faktörü (CTGF) gibi pro-fibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini de üretirler.^{55,59} Böylece fibroblastlar bir kez aktive olduktan sonra otokrin özellik kazanmakta ve aktivasyon için inflamatuvar hücre uyarımına gereksinimleri kalmamaktadır.^{55,59} Skleroderma da

apoptozun düzenleyici mekanizmalarından biri olan Bcl-2 ekspresyonu artmıştır.⁶⁰ Bu durumun fibroblastların apoptoza direnç kazanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.⁶⁰ Cipriani ve ark. skleroderma hastalarında α/β ve γ/δ T lenfositlerin apoptoza dirençli olduklarını bildirmişlerdir.⁶¹ Ekstraselüler matriks elamanlarının yapımı ve yıkımı dinamik bir denge halinde olup, bu dengenin yapım lehine bozulması fibrozis ile sonuçlanmaktadır.^{62,63} ESM (ekstraselüler matriks) degradasyonu, matriks metalloproteinazlar (MMP) ile sağlanmaktayken, TIMPs (*tissue inhibitor of metalloproteinases*) bu dengeyi fibrojeniz lehine kaydırmaktadır.^{62,63} Sklerodermada MMP-1, 3, 13 düzeylerinin ve aktivitelerinin azaldığı, TIMP-1, 2, 3 üretiminin ise arttığı gösterilmiş ve MMP/TIMP dengesinin bozulduğu ileri sürülmüştür.^{62,63}

2.2.3.3. Suçlanan Diğer Faktörler

Skleroderma hastalarının kanlarında ve deri lezyonlarında, fetal orjinli mikrokimerik hücrelerin artmış olduğu gözlenmiştir.⁶⁴ Skleroderma, kadınlarda erkeklerden yaklaşık 8 kat daha sık görülmekte ve çoğu hastada doğurganlık çağı sonrasında başlamaktadır. Allojenik transplantasyonları izleyen komplikasyonlardan olan graft-versus-host hastalığı ile skleroderma arasında histolojik, patogenik ve klinik benzerlikler olması, skleroderma etiyopatogenezinde mikrokimerizmin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.⁶⁴ Ancak, sağlıklı bireylerde bile mikrokimerik hücrelerin saptanması, bazı hastalarda mikrokimerik hücrelerin bulunmayışı, hastalığın başlangıcından önce hiç gebeliği olmayan kadın hastaların varlığı ve erkeklerde de hastalığın görülmesi, mikrokimerizmin SSc etiyopatogenezindeki rolü açısından soru işaretleri taşımaktadır.⁶⁴



Şekil 3. Skleroderma Patogenezi²

2.2.4. Otoantikorlar

SSc hastalarının yaklaşık %75'inde dolaşan otoantikorlardan bir veya daha fazlası bulunur. Bunlar topoizomerez I (Scl-70), sentromer antijenler, fibrillarin, RNA polimeraz, PM-Scl, RNA I,II ve III antijenlerine karşı gelişmiş otoantikorlardır..^{65,66,67}

Serolojik bulgular içinde en önemlisi ANA'un sklerodermalı hastaların hemen hemen tamamında pozitif olmasıdır.²⁸ Scl-70 antikorları SSc için oldukça özgüdür (% 98-100) ve interstisyel akciğer tutulumu için yüksek risk göstergesidir.^{28,68} Yüksek konsantrasyonlar aynı zamanda daha fazla cilt tutulumu ve hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur.^{28,68} Antisentromer antikorlar (ACA) ise sınırlı cilt tutulumu (CREST Sendromu) ile ilişkilidir.^{28,35}

Bu otoantikörlerin üretimini tetikleyen nedenler henüz tam olarak bilinmemektedir. Olası nedenlerden biri; bu antikörlerin enfeksiyonlara yanıt olarak moleküler benzerlikten dolayı çapraz reaksiyon sonucu gelişmesidir. Bir çalışmada sitomegalovirüs ve SSc'da oluşan antikörlerin endotel hücreleri yüzey protein komplekslerinin ilişkilerinden dolayı apoptozise neden olduğu gösterilmiştir.⁶⁹ Skleroderma hastalarında, CMV spesifik antikörlerin artmış olduğu ve bu virusun deney hayvanlarında skleroderma vaskülopatisine benzer vasküler lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir.^{55,70} Bununla birlikte olası diğer bir neden de; hedef antijen olarak bakır, demir gibi spesifik hücre içi metallerle karşı otoantikör gelişmesidir. Bu hipotez hastaların SSc tedavisinde kullanılan D-penisillamin gibi metal şelatörlerinden fayda görmesi ile desteklenebilir.⁷¹

2.2.5. Sınıflandırma

1980 yılında Amerikan Romatizma Birliği (ACR) çalışmalar sonucunda sınıflandırma kriterlerini geliştirmiştir.

2.2.5.1. Majör Kriter

Proksimal skleroderma: Parmaklarda ve metakarpofalangeal eklemlerde ya da metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte simetrik kalınlaşma, sertleşme ve endurasyon bulunmasıdır. Bu değişiklikler ekstremitelerin tümünü, yüz, boyun ve gövdeyi etkileyebilir.

2.2.5.2 Minör Kriterler

- 1- Sklerodaktili: Lezyonların parmaklarla sınırlı olması.
- 2- Dijital pitting skar ya da pulpa atrofisi: İskemiye bağlı olarak parmak ucu yumuşak dokunun kaybolması.

3- Baziler pulmoner fibrozis: Akciğer bazallerinde bilateral retiküler paternde nodüler dansite artışı veya yaygın bal peteği görünümü. Bu değişiklikler primer akciğer hastalığına bağlı olmamalı.

Sistemik Skleroz olarak sınıflandırmak için bir majör ya da iki veya daha fazla minör kriter pozitif olmalıdır.

2.2.5.3 Klinik Sınıflama

Skleroderma sistemik ve lokalize skleroderma olarak iki gruba ayrılabilir.

2.2.5.3.1 Sistemik skleroderma

Sistemik skleroderma citteki kalınlaşmanın yaygınlığına göre sınırlı ve diffüz kutanöz skleroderma olarak iki ana alt gruba ayrılır. diffüz skleroderma'lı hastalarda dirsek ve dizlerin proksimalini kapsayan ve/veya gövdeyi de içine alan yaygın cilt tutulumu olur. Sınırlı skleroderma da cilt değişiklikleri yüz, boyun, dirsek ve/veya dizlerin distali ile sınırlıdır, gövde korunmuştur. CREST Sendromu subkutan kalsifikasyon, raynaud fenomeni, özefageal disfonksiyon, sklerodaktili ve telenjiektazi ile karakterize, ACA ile ilişkili sınırlı bir skleroderma formudur. Sınırlı skleroderma'lı hastalar da, diffüz kütanöz hastalığı olanlara göre iç organ tutulumları daha az görülmekte veya daha geç dönemlerde ortaya çıkmaktadır, bu nedenle daha iyi bir seyir gösterirler.^{29,72,73} Ayrıca diffüz kutanöz tipte genellikle anti Scl-70 pozitif bulunurken ACA negatiftir. Tersine sınırlı kutanöz tipte genellikle ACA pozitif bulunurken anti Scl-70 negatiftir.

Tablo 6. Skleroderma grubu hastalıkların sınıflandırılması^{72,73}

Lokalize (73)	Sistemik (72)
1. Plak morfea	1. Pre-skleroderma
a. Plak morfea	2. Sınırlı kutanöz sistemik skleroz (lcSSC)
b. Guttat morfea	3. Difüz kutanöz sistemik skleroz (dcSSC)
c. Pasini ve Perini atrofoderması	4. Sklerodermasız skleroderma
d. Keloid morfea	5. Çakışma sendromları
2. Yaygın morfea	
3. Büllöz morfea	
4. Derin morfea	
a. Subkutanöz morfea	
b. Eozinofilik fasiit	
c. Morfea profunda	
5. Lineer skleroderma	
a. Lineer morfea	
b. <i>En coup de sabre</i> skleroderma	

Tablo6:Klinikte en sık karşılaşılan sistemik formlar olan difüz cilt tutulumlu SSc (dcSSc) ve sınırlı cilt tutulumlu SSc (lcSSc), temel olarak cilt tutulumunun lokalizasyon ve genişliğine göre ayrılmış olmakla birlikte, pekçok yönüyle farklılıklar göstermektedirler. Preskleroderma ve sklerodermasız skleroderma (*scleroderma sine scleroderma*) nadir karşılaşılan diğer sistemik klinik formlardır. Pre-skleroderma, tipik deri tutulumu olmaksızın, Raynaud Fenomeni'ne sklerodermaya özgül otoantikörlerin pozitifliği veya tırnak yatağı kapilleroskopik anormalliklerinin eşlik ettiği bir klinik formdur. Sklerodermasız sklerodermada ise deri tutulumu bulunmaksızın, tipik iç organ tutulumları gözlenmektedir. Skleroderma, bir veya daha fazla bağ dokusu hastalığı ile birlikte görülebilir ve bu durumlar çakışma sendromu olarak adlandırılır.^{72,73}

2.2.5.3.2. Lokalize Skleroderma

Loklize skleroderma primer olarak çocuklarda görülür. Sistemik değildir. Cilt tutulumu ile gider. En sık bulgusu plak morfea; izole sirküler kalın bir cilt bölgesidir. Çok sayıda olursa generalize morfea adı verilir. Bunlar bazen birleşerek sistemik skleroz'un cilt bulgularını taklit edebilir. Lineer paterni, lineer morfea' da sık görülür. Morfea'nın nodüler ve keloidi taklit eden formuna keloid morfea adı verilir; nadiren subepidermal bül formu görülebilir. Yüz ve saçlı deriyi etkileyen, kas, kemik ve nadiren beyin dokusunda atrofiye neden olan lineer skleroderma "*Coup de Sabre*"(kılıç darbesi lezyonu) olarak adlandırılır.²⁹

2.2.6.Klinik Bulgular

2.2.6.1.Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni, tipik olarak soğuga maruz kalma ve emosyonel stresle başlayan parmak uçlarında epizodik iskemi sonucu gelişen trifazik renk değişiklikleridir. Önce vazospazma bağlı solukluk, sonra siyanoz ve daha sonra da hiperemi görülür.⁴¹ Bu değişikliklerle birlikte, ağrı, uyuşma ve yanma hissi bulunabilir. Raynaud fenomeni'nin nedeni bilinmemekle birlikte Sklerodermalı hastalardan alınan cilt biyopsilerinde yapılan in vitro çalışmalarda normal damarlarla karşılaştırıldığında α_2 adrenerjik aktivite de 300 katlık bir artış olduğu görülmüştür.²⁹ Teorik olarak damarlar dolaşımdaki katekolaminlere daha duyarlı hale gelmiş olabilir.²⁹ Bununla birlikte Sistemik sklerozdaki raynaud fenomeni, yapısal olarak anormal damarların vazospazmı sonucu gerçekleşir. Herhangi bir provakatör bulunmaksızın lümen daralmasının ciddiyetine bağlı olarak raynaud fenomeni gelişebilir.⁴¹

Herhangi bir bağ doku hastalığı olmaksızın bulunmasına primer raynaud fenomeni veya raynaud hastalığı adı verilir. Prevalansı % 5 civarındadır.⁷⁴ Genç yaşta (<30 yaş) başlar. Semptomlar simetrikdir. Hafif ve orta şiddetlidir. Doku gangreni gelişmez. Tırnak yatağı kapiller muayenesi normaldir. ANA titreleri genellikle negatiftir.

Altta yatan bir hastalık veya patoloji varsa buna Sekonder Raynaud Fenomeni adı verilir. Raynaud fenomenli olguların yaklaşık %1'inde başta SSc olmak üzere bir bağ doku hastalığı gelişir.⁷⁴ Raynaud fenomeni akut olarak gelişmişse, hasta orta veya ileri yaşta ise, oda sıcaklığında bile ağır bir raynaud fenomeni varsa, parmak uçlarında noktasal ülserler varsa, parmak eklemleri veya diğer eklemlerde şişlik varsa, ANA pozitif ise, tırnak yatağı kapillerinde kaybolma ve genişlemeler varsa raynaud fenomeninin kollajen doku hastalığına sekonder olabileceği düşünülür.⁴¹

Raynaud fenomeni, SSc'lu hastaların genellikle ilk bulgularından birini oluşturur ve vakaların %95'inde bulunur.⁴¹ Raynaud fenomeni nedenleri tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Raynaud Fenomeni nedenleri

Primer Raynaud Fenomeni Bağ doku hastalıkları Polimiyozit- Dermatomiyozi Skleroderma Sjögren Sendromu SLE Sistemik vaskülitler Farklılaşmamış Bağ Doku Hastalığı İlaç ve Toksinler Sempatometik ajanlar β Blokerler Klonidin Metiserjid Ergotamin Östrojen Vinblastin, Bleomisin Kokain Siklosporin İnterferonlar	Mesleki Nedenler Vibratörlerle çalışma Yapısal Arter Hastalıkları Ateroemboli Ateroskleroz Torasik Outlet Sendromu Takayasu Arteriti Burger Hastalığı Hematolojik Hastalıklar Soğuk Aglutinin Hastalığı Kriyoglobulinemi Paraproteinemi Polisitemi Diğer Nedenler Hipotroidi Paraneoplastik Sendromlar Donma Karpal Tünel Sendromu POEMS (Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, Monoklonal Gammopati ve Cilt Değişiklikleri).
---	---

2.2.6.2.Cilt Tutulumu

Sklerodermanın en belirgin klinik bulgusu özellikle de diffüz tutulumda kütanöz fibrozisdir. Ancak nadiren (%5'in altında) cilt tutulumu olmadan tipik iç organ tutulumu ve laboratuvar bulgularıyla ortaya çıkan vakalar da vardır (sine skleroderma veya sklerodermasız skleroderma olarak adlandırılır). Sırayla ciltte ödem, endurasyon ve atrofi gelişir: Öncelikle ciltte gode bırakmayan ödem, eritem ve kaşıntı ile başlar, bu ilk faza ödematöz faz adı verilir. Bu faz aylar-yıllarca sürebilen fibrotik bir evreyle devam eder. Dermiste aşırı kollajen birikimi ile cilt kalınlaşır. Esnekliğini kaybeder ve cilt ekleri kaybolur. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde atrofi ve kalıcı kontraktürler gelişir. Diffüz kütanöz SSc'de cilt bulguları daha şiddetli ve daha hızlı seyredir. Ekstremiteler, yüz ve gövde cildinde tutulum olabilir. Özellikle göğüs derisi tutulumu iç organ tutulumuna da işaret eder. Sınırlı kütanöz SSc'de ise cilt tutulumu daha yavaş seyredir, parmaklar, el ve yüz de sınırlı kalır. Hastalığın ileri dönemlerinde el parmaklarında fleksiyon kontraktürleri gelişir. Yüz de maske yüzü görünümünü ortaya çıkar. Cilt tutulumunun son aşamasında atrofi gelişmesi nedeniyle derideki sertlik ve kalınlaşma azalır. Hasta fonksiyonel olarak daha iyi duruma gelir.

Yüz ve ellerde telenjektaziler, eller de ve el bileğinin ekstansör yüzlerinde, diz ve dirseklerde subkütanöz kalsinozis, parmak uçlarında noktasal ülserler diğer cilt bulgularındandır.

2.2.6.3. GİS Tutulumu

Mikrostomi, dudaklar da incelme, oral mukoza da atrofi, dişler de periodental membranın kalınlaşması ve lamina duranın kaybı görülebilir. Skleroderma da GİS’de en sık tutulan bölge distal özefagustur, motor disfonksiyona bağlı özellikle katı gıdalara karşı oluşan disfaji sıktır. Bununla birlikte sfinkter disfonksiyonu nedeniyle gastroözefageal reflü (GÖR), peptik özefajitlere ve ülserasyonlara neden olabilir. Özefagus tutulumu açısından sınırlı ve diffüz tip arasında farklılık bulunmaz.

Gastrik fonksiyon bozukluğu sık değildir. Duedonum sıklıkla tutulur, postprandiyal dispeptik yakınmalara yol açar. Atoni ve dilatasyon bulguları tespit edilebilir.

İnce barsak tutulumu nadirdir. Kronik ishale sebep olabilir. İshalin nedeni ince barsak hipomotilitesi ve bakteri çoğalmasına bağlı malabsorbsiyondur. İnce barsak tutulumuna göre kolon tutulumu daha sıktır. Konstipasyon ve psödoobstrüksiyona yol açabilir.

2.2.6.4. Pulmoner Tutulum

Hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar, progresiftir, mortalite ve morbiditeyi ciddi şekilde etkiler. En sık görülen pulmoner tutulum tipi interstisyel pulmoner fibrozistir. Bu grup hastaların yaklaşık % 15’inde ölüme neden olan ağır fibrozise ilerler.⁷⁵ Pulmoner fibrozis SSc hastalarının çoğunda gözlenir. Pulmoner fibrozis gelişiminde dcSSc ve Scl-70 antikorları risk faktörüdür.⁷⁵ İstirahat dispnesi ve öksürüğe neden olur. Fizik muayene de oskültasyonda kuru raller iştilir. Akciğer fonksiyon testlerinde restriktif tip akciğer hastalığı bulgularına rastlanır. İzole düşük difüzyon kapasitesi (DLCO), azalmış akciğer volümü erken hastalıktaki en klasik bulgulardır. PAAC grafisinde lineer veya nodüler interstisyel fibrozis görülür. HRCT (yüksek

rezolüsyonlu ince kesit tomografi) oldukça spesifik bir inceleme yöntemi olmakla birlikte sklerodermalı hastaların % 88'inde interstisyel fibrozisle ilgili bulgulara rastlanır.⁴¹ BAL (bronkoalveolar lavaj) sıvısından alınan örneklerde yüksek oranda nötrofil ve eozonofil varlığı akciğer fonksiyonlarında progresif bir kötüleşme olacağını gösterir.

Küçük ve orta çaplı pulmoner damarların obliteratif vaskülopatisi özellikle sınırlı kütanöz SSc'li hastalarda olmak üzere izole PAH (pulmoner arteriyel hipertansiyon)' a neden olur. Bunun yanında Sklerodermalı hastalarda PAH interstisyel fibrozise ve kardiak tutulumla bağlı olarak gelişebilir. Özellikle sınırlı scleroderması bulunan hastalarda PAH 'u düşündürecek bulgular: sklerodermanın ileri yaşta başlaması, DLCO'nun hızla kötüleşmesi ACA ve anti-RNP antikorlarının pozitif olmasıdır. Hafif derece de PAH 35-45mmHg, orta derece de 46-55mmHg, ciddi PAH >55mmHg olarak tarif edilmektedir.

Pulmoner komplikasyonlar içinde plevral effüzyon nadiren bildirilmiştir. Ek olarak aspirasyon pnömonisi ve uzun süreli primer pulmoner interstisyel fibrozisi bulunan SSc'li hastalarda bronkoalveolar karsinom, adenokarsinom risklerinin arttığı da bilinmektedir.⁴¹

2.2.6.5. Kardiak tutulum

SSc'li hastalar da perikardit, KKY (konjestif kalp yetmezliği), aritmi ve iletim bozuklukları görülebilir. Myokardiyal fibrozis, myokardiyal tutulumun önemli formudur. Bunun yanında vazospazma bağlı olarak myokardın, perfüzyonunda azalma, daha sonra fonksiyonlarında bozulma gelişir. Myokardiyal fibrozisin koroner damarlardaki geri dönüşümlü vazospazm veya tekrarlayan iskemi-perfüzyon hasarı nöbetleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda konvansiyonel ekokardiografilerde sol ventrikül kontraksiyonunda azalma, yaklaşık % 40'ında sol ventrikül gevşemesinde anormallik, kapaklarda yetmezlik ve sağ ventrikül yetmezlik bulguları saptanmıştır.⁷⁶ Buna rağmen konjestif kalp yetmezliği klinik olarak hastaların %10'unda görülür.⁴¹ Perikard tutulum prevalansı otopsielerde %50 olmasına rağmen klinik perikardit tablosu nadirdir.⁴¹

2.2.6.6. Renal Tutulum

SSc'lı hastalarda iki tip renal tutulum olabilir. Bunlar progresif olmayan orta derece de GFR azalması ve renal krizdir. RNA polimeraz 3 antikoru varlığı ve diffüz cilt tutulumu olması renal kriz riskini artırır. Hipertansiyonla birlikte veya hipertansiyonsuz yeni başlayan mikroanjiopatik hemolitik anemi veya trombositopeni varlığı renal krizi düşündürmelidir. Progresif cilt tutulumu bulunan hastalarda malign hipertansiyon gelişebilir. Bununla birlikte SSc'lı hastalar da renal fonksiyon kaybı olmaksızın orta derece de proteinüri en sık renal hastalık bulgusudur.²⁹

2.2.6.7.Kas-Eklem-Tendon tutulumu

İnflamatuvar myozit, kullanmamaya bağlı kas atrofisi ve distal kaslarda güçsüzlük poliartrit görülebilir. Tenosinovyal tutulum, karpal tünel sendromu, fleksör ve ekstansör tendonlar da kontraktürler bulunabilir. Tendon sürtünme sesi hemen her zaman diffüz skleroderma da ortaya çıkar, varlığı kötü prognoz göstergesidir.⁴¹

2.2.6.8. Diğer Klinik Bulgular

Keratokonjonktivitis sikka, kserostomi görülebilir. Unilateral veya bilateral trigeminal nevralji, CREST Sendromunda otoimmün hepatit ve biliyer siroz, tiroid fonksiyonlarında bozukluk görülebilir bununla birlikte gebelik sırasında hipertansiyon; renal kriz, erken fetal kayıp riskleri artırır²⁹ Erkek hastalar da impotans sıklığı. Depresyon, vücut görünüşünden hoşnutsuzluk gibi psikososyal sorunlar oluşturabilir.

2.2.7. Ayırıcı Tanı

Eozinofilik fasiit, derin fasyanın inflamasyonu ve kalınlaşması ile karakterizedir."Fasiit Pannikülit Sendromu" olarak da adlandırılır. Erkekler de daha sıklığı. Ekstremiteler ve gövde de progresif sertleşme mevcuttur. Tanı epidermisten kasa kadar uzanan biyopsi ile konur. Biopsi de derin fasya, cilt altı ve dermisin skleroz ve

inflamasyonu bulunur. Kortikosteroid sempatik iyilik sağlar. Tedavi edilmeyen olgularda 2-5 yıl içinde klinik iyileşme görülür.

Eozinofili myalji sendromunda; triptofan alımını takiben SSc ye benzer cilt bulguları görülür. Eozinofili, periferik nöropati, myalji ile karakterizedir. Kortikosteroid tedavisi ile eozinofili hızla düzelir ancak semptomlar genellikle kronik seyirlidir.

Nefrojenik fibrosing dermopati; kronik diyaliz programında olan veya yeni dönemde böbrek nakli yapılmış son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda görülen ve yeni tanımlanan fibrozisle karakterize bir durumdur. **Tablo 8**^{28,41}

Tablo 8. Skleroderma Ayırıcı tanı

<ol style="list-style-type: none">1. Raynaud Fenomeni ile birlikte giden hastalıklar2. Ciltte sertleşme ile birlikte olan hastalıklar<ol style="list-style-type: none">A. El parmaklarını tutan hastalıklar<ul style="list-style-type: none">• Miks tip konnektif doku hastalığı• Diabetik parmak sklerozu• Vinil klorür hastalığı• Bleomisine bağlı skleroderma• Primer amiloidoz• Mykosis fungoides• Erişkin çölyak hastalığı• Kronik refleks sempatik distrofi• Toksik yağ sendromuB. El parmaklarını tutmayan hastalıklar<ul style="list-style-type: none">• Skleromiksödem• Eozinofilik fasit• Eozinofili myalji sendromu• Jeneralize morfea• Karsinoid sendrom	<ol style="list-style-type: none">C. Visseral tutulum yapan hastalıklar<ul style="list-style-type: none">• Primer pulmoner HT• Primer biliyer siroz• İdiyopatik interstisyel akciğer fibrozu• İnfiltratif kardiyomyopati• Kollajen kolitD. Fibrozis yapan diğer nedenler<ul style="list-style-type: none">• Kronik “graft-versus-host” hastalığı• İnsüline bağımlı diabetes mellitus• Lokal lipodistrofi• Myelom• Fenilketonüri• POEMS• Porfiria kutenea tarda• Progeria• Werner• Nefrojenik fibrosing dermopati
--	--

2.2.8. Tedavi

SSc’ da tedavi teorik olarak erken inflamatuvar fazda daha fibrotik değişiklikler ortaya çıkmadan yapılmalıdır. Bununla birlikte mevcut tedaviler büyük oranda semptomatiktir. Hastalığın gelişmesini engelleyen veya geciktiren “hastalık modifiye edici” uzun etkili bir ilaç yoktur. Mevcut tedaviler yaşam kalitesini düzeltme ve mortaliteyi azaltmada yardımcıdır.

2.2.8.1.Raynaud Fenomeni

Öncelikle ortam sıcaklığının ayarlanması ve soğuğa maruziyetten kaçınılması gerektiği bilinmelidir. Sigara kullanımı, soğuk algınlığı ilaçları gibi semptomimetik ajanlar, propranolol gibi non selektif β blokerler ve narkotikler gibi raynaud fenomenini kötüleştirecek ilaçlardan uzak durulmalıdır. İlaç tedavisi sistemik vazodilatörleri, antiplatelet ajanları ve antioksidanları kapsar. Kalsiyum kanal blokerleri skleroderma hastalarındaki raynaud fenomeni tedavisinde atakların sıklığında ve şiddetinde etkin bulunmakla beraber daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.⁷⁷ Losartan ve nifedipinin karşılaştırıldığı bir çalışma da kısa dönem raynaud fenomeni tedavisinde losartan daha etkili bulunmuş.⁷⁸ Alfa-1 inhibitörü olan prazosin ile plesebo karşıştırmalı iki randomize kontrollü çalışmada; prazosinin pleseboya göre belirgin olarak sklerodermaya sekonder raynaud fenomeni tedavisinde etkili olduğu gözlenmiştir.⁷⁹ İntravenöz iloprost kullanımının, sklerodermaya sekonder Raynaud Fenomeni sıklığında, şiddetinde ve parmak ülserlerinde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir.⁸⁰ Serotonin uptake inhibitörü fluoksetinle yapılan bir çalışma da raynaud fenomeni'nin semptomlarının iyileştiği gösterilmiştir.⁸¹ Etkilenen parmağa lokal olarak lidokain ya da bupivakain ile yapılan kimyasal sempatektominin hızlı bir rahatlama sağladığına yönelik çalışmalar vardır.^{82,83} Özellikle dirençli vakalarda sempatektomi düşünülmelidir.

2.2.8.2.GİS Tutulumu

Skleroderma da GÖR ve komplikasyonlarını önlemek amacıyla proton pompa inhibitörleri kullanılabilir bununla birlikte muskuler tabaka intakt olduğunda, SSc'un erken dönemlerinde domperidon, metoklopropamid, eritromisin gibi prokinetik ajanlar faydalıdır. Ancak hastalığın geç dönemlerinde musküler tabaka yapısı bozulduğundan dolayı yararları azalır.⁸⁴ Barsaktaki motilite bozukluğuna bağlı gelişen semptomlara yönelik olarak prokinetik ajanlar ve antibiyotikler kullanılabilir.

2.2.8.3.Cilt Tutulumu

Ellerin temizliğine özen gösterilmesi, topikal nemlendiriciler, cilt ülserlerine karşı topikal antibiyotik uygulamaları önerilir.

2.2.8.4. Pulmoner Tutulum

Alveolit varlığında siklofosfamid gibi immünsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Siklofosfamid hastalığın progresyonunu yavaşlatır. Hayat kalitesini önemli ölçüde düzeltir.⁸⁵

Epoprostenol vasküler endotel tarafından salınan güçlü, kısa etkili trombosit agregasyonunu engelleyen bir maddedir. Vasodilatör etkisinin yanında pulmoner dirençte ve trombosit agregasyonunda azalma, kardiyak outputta artış, damar yenilenmesi gibi etkileri vardır. Epoprostanolun pulmoner hipertansiyon hastalarında egzersiz kapasitesini arttırdığı kardiyopulmoner hemodinamide iyileşme sağladığı, yaşam kalitesini arttırdığı ve süresini uzattığı gösterilmiştir.⁸⁶ İn hale iloprost tedavisi hemodinamik ve fiziksel fonksiyonlarda iyileşme yönünde PAH hastalarında ve ilerleyici sağ kalp yetmezliği olan hastalarda etkisi olduğu kabul edilmektedir.⁸⁷ Yapılan bir çalışmada semptomları son derece ağır, egzersiz toleransı düşük olan hastalarda ilk tercih olarak bosentan kullanımının yaşam süresini uzattığı ve yaşam kalitesini arttırdığı gözlenmiştir.⁸⁸ Ek olarak endotelin reseptör inhibitörleri gibi oral yolla kullanılabilen fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü sildenafille ilgili çalışmalar da bulunmaktadır.⁸⁹ Ciddi akciğer fibrozisi gelişmiş olan PAH hastalarında tüm gelişmelere rağmen vazodilatatör tedavilere daha az yanıt alınır, prognoz kötüdür. Bununla birlikte tedaviye yanıt vermeyen şiddetli ve ilerleyici PAH'ı bulunan hastalarda akciğer transplantasyonu gerekli olabilir.⁹⁰

2.2.8.5. Renal Kriz

Renal krizi olan hastaların diyalize alınmasıyla böbrek fonksiyonlarında aylar sonra düzelme olabilir. Tedavi başarısında ki en önemli nokta ACE inhibitörleri ile

agresif kan basıncı kontrolü yapmaktır. Serum kreatinin seviyesi >3mg/dl olan hastalarda prognoz kötüdür.²⁹

2.3. Ankilozan Spondilit

2.3.1 Tanım ve Tarihçe

Hastalık 1695 yılında Bernard Concor tarafından iyi bir klinik, patolojik ve anatomik incelemeye alınmıştır. Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında Piere, Marie, Strümpell, Bekhterev SpA (spondiloartropati)'nın önemli klinik özelliklerini tanımladılar.1903 yılında Simmonds hastalığa 'Spondilitis Ankilopoitika' terimini kullandı. 1941 yılında Amerikan Romatoloji Dernegi tarafından Romatoid Spondilit adı verildi.⁹¹ 1950'li yıllarda AS'yi tüm romatizmal hastalıklardan özellikle romatoid artrit (RA) ayırmak gücü. Bu nedenle o dönemde RA'dan farklı aksiyal bulgular veren inflamatuvar bozukluk ve seronegatif artrit olarak tanımlandı. 1960'larda aksiyal tutulumun öncelikli bulgu olduğu vurgusu yapıldı. Sınıflama kriterleri ilk defa 1963 yılında Roma'da belirtildi.⁹² 1966'da modifikasyon sonucu New York kriterleri doğdu.⁹³ 1973 yılında HLA-B27 ile AS arasında çok sıkı bir ilişki olduğu bulundu.1984 yılında ise daha duyarlı olan modifiye New York kriterleri yayınlandı.⁹⁴

Spondiloarropatilerin kendine özgü fizyopatolojik, klinik, radyografik ve genetik özellikleri bulunur. Periferik eklemlerin tutulumu ile birlikte olan ya da olmayan, inflamatuvar bel ağrısıyla beraber ekstraartikuler tutulum genel olarak tüm spondiloartropatilerin karakteristik belirtileri ve bulgularıdır.⁹⁵ SpA'ların prototipi olan Ankilozan spondilit (AS) ile beraber Reaktif artrit (ReA), Psöriatik artrit (PsA), İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) artropatileri, tanımlanmamış spondiloartropatiler ve juvenil kronik artritler (JKA) bu grubun klinik profilini oluşturur.⁹⁶ Sonuç olarak AS: Sakroiliak, ve vertabral eklemleri daha seyrek olarak ta periferik eklemleri tutan, bunun yanında ekstraartiküler bulguları da olan kronik progresif iltihabi romatizmal bir hastalıktır.

2.3.2. Epidemiyoloji

AS hakkında dünyada ve ülkemizde yapılmış çok az sayıda insidans çalışması olmakla birlikte insidans oranı coğrafi bölgelere ve etnik guruplara göre değişmektedir. ABD' de, Finlandiya'da, Yunanistan'ın kuzey batı kesimlerinde, Japonya'da, yapılan insidans çalışmalarında insidansın sırayla yüz binde; ABD' de; 6,6 ve 7,3, Finlandiya'da; 6,3 ve 5,8, Yunanistan'da; 1,5 ve Japonya'da Yunanistan'a göre çok daha düşük olduğu görülmüştür.⁹⁷⁻¹⁰³ Kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde insidansın 3-5 kat fazla olduğunu görülmektedir. Ortalama başlangıç yaşı yaşamın üçüncü dekadındadır. Erkeklerde hastalık daha ağır ve progresif, kadınlarda daha hafif ve atipik bulgularla seyretmektedir. Tanıda gecikmenin 2 ile 5 yıl arasında olduğu saptanmıştır.⁹⁹⁻¹⁰³ AS hakkında prevalans çalışmaları daha fazladır. Prevalans oranlarında coğrafi bölgelere ve etnik guruplara göre değişir. Bununla birlikte HLA-B27 oranları ve subtipleride prevalans oranları ile korele olarak coğrafi bölgelere ve etnik guruplara göre değişmektedir.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ HLA-B27'nin sıklığı Rusya'da Chukotta yarımadasındaki Chukechiler ile Sibiry Eskimolarında (% 40), Kanada'nın batısında yer alan Queen Charlotte adalarındaki Haida yerlilerinde %50, Papua Yeni Gine'nin yüksek bölgelerinde yaşayan Pawaia kabilesinde %53 saptanmıştır.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada AS prevalansı %0,49 olarak görülmüş. Bu çalışmada prevalansın erkeklerde %0,54 ve kadınlarda %0,44 olduğu görülmüş.¹¹⁰ ABD'de %0,4 (45-64 yaş grubunda), Avrupa'da; Finlandiya ve Macaristan'da sırasıyla %0,15 ve %0,23 oldukça düşük prevalans değerleri saptanırken, Norveç'te %1,8 olarak saptanmıştır.^{97,99,111,112} HLA-B27 negatif AS'li hastalarda AS daha geç başlangıçlı olup, ailesel geçiş ve anterior üveit atak sıklığı daha azdır.^{113,114}

2.3.3. Patogenez

Seronegatif spondiloartritler ve özellikle AS'nin etyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte üzerinde en çok durulan konular genetik yatkınlık, çevresel etkenler ve enfeksiyonlardır.¹¹⁵ 1973 yılında HLA-B27 antijeni ile AS arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğunun ortaya çıkması birçok romatizmal hastalık için dönüm noktası olmuştur.^{116,117} AS'nin HLA-B27 ile ilişkisi, herediter bir belirtecin herhangi bir

hastalıkla ilişkisinin en güzel örneklerinden birini teşkil eder. Ancak her HLA-B27 pozitif bireyde AS gelişmeyeceği gibi AS'li hastaların % 5-10'unda HLA-B27 negatif olabilir.¹¹⁸

2.3.3.1. Enfeksiyonlar

Son yıllar da bazı araştırmacılar; HLA-B27 antijeninin idiopatik SpA, ReA ve enteropatik spondilitlerde anlamlı derecede sık bulunuşu; SpA'lı hastalarda enfektif ajanın (özellikle enterik kökenli?) immün yanıtı uyararak benzer hastalıkları yapabileceği görüşünü uyandırdı.^{91,119} AS'li olgularda yapılan endoskopik çalışmalarda, özellikle aktif periferik eklem hastalığı olanların % 60'unda intestinal inflamasyon saptanmış.¹²⁰ Bununla birlikte Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli ve Proteus mirabilis gibi bakterilere karşı oluşan serum IgA düzeylerinde artış bildirilmiştir.^{91,121} AS'li hastalarda özellikle klebsiella suçlanmıştır. Bunun nedeni aktif AS'li hastalarda normal gruba göre daha sık fekal klebsiella bulunması ve klebsiella pneumoniaeye karşı spesifik antikorların gösterilmesidir.¹²² Bu AS patogeneğinde çapraz bağışıklık hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur. HLA-B27'nin bazı bölgelerinin bakteriyel proteinler ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte bu güne kadar SpA eklemlerinden alınan biyopsilerin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yapılan incelemelerde klebsiella ya da başka bir bakteri DNA'sı gösterilememiştir.⁹¹

2.3.3.2. Genetik Faktörler

Etiyopatogeneşte en önemli rolü olan kuşkusuz HLA-B27'dir. AS'li hastaların %90'ı HLA-B27 pozitifdir.¹²¹⁻¹²³ HLA-B27'nin görevi hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, α_2 -mikroglobulin ile birlikte 3 moleküllü bir bileşik oluşturmak üzere bağlamak ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. HLA-B27'nin 20' den fazla alt tipi bulunmakla birlikte (bu güne kadar tespit edilen B*2701 - B*2724)¹²³ tamamı aktif hastalıkla birliktelik göstermez, hastalık ile ilişkili olan tüm dünyada yaygın olarak görülen B-2705'dir. Ek olarak hastalık ile ilişkili olduğu bildirilen diğer alt tipler Kuzey Avrupa ve Yahudilerde görülen B-2702, Çin ve Japonya'da görülen B-2704 tür. Hindistan ve Avrupa'da görülen B-2707 olarak

sayılabilir.^{121,124} HLA-B27 genetik riskin % 20-30'una katkıda bulunur. AS gelişiminde HLA-B27 dışında suçlanan birçok gen bölgesi mevcuttur.¹²⁵⁻¹⁴⁰

Aile üyelerinde hastalık şiddetinin benzerliği konusunda yapılan bir diğer çalışma ebeveyn ile çocuk arasında hastalık aktivitesi ve işlevsel indeks ilişkisinin düşük, ancak kardeşler arasında bu indekslerin ilişkisinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulguya dayanarak, anne ve babadan gelen genlerin birlikte ortaya çıkan etkisinin daha önemli olduğu sonucuna varılabilir.¹⁴¹⁻¹⁴⁶

Monozigotik ikizlerde hastalık görülme oranı %75 iken, B27(+) dizigotik ikizlerde % 27'ye düşmesi, genel popülasyonda B-27 (+)'lerde AS görülme oranı % 2-5 iken, AS'li olguların B-27 (+) birinci derece yakınlarında görülme oranının % 10-20 olması, AS'de HLA dışı genlerin önemli katkısı olduğunu destekleyen bulgulardır.¹⁴⁷⁻¹⁴⁸

2.3.3.3. HLA-B27 nin Patogenezindeki Rolüne Yönelik Hipotezler

HLA-B27 nin hastalığa yatkınlıkla ilişkili fonksiyonları dört farklı teori ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

Artritojenik peptit hipotezi: HLA-B27 taşıyan sitotoksik T hücrelerinin yanıtını artıran bakteriyel veya self bir artritojenik peptidle bağlanması hastalığa yol açabilir.^{122,149}

HLA-B27 homodimer formasyonu: HLA-B27 ağır zincirleri, homodimer yapıdadır. Ekstraselüler α_1 domainlerindeki sistein-67 rezidüsü ile disülfid bağıyla bağlanmıştır. Endoplazmik retikulumda bu homodimer yapı bozulabilir. Sonuçta oluşan uygunsuz yapı proinflatuvar hücre içi stres cevabına neden olur. Bu homodimer formasyonunun humoral veya hücresele bağışıklıkta proinflatuvar hedef veya reseptör gibi davranması olasılığı vardır.^{122,150,151}

Hücre içi öldürme ve invazyon fonksiyonunda değişmeler: Bu hipotez artritojenik mikroorganizmaların hücre içi varlığı esasına dayanır. Hücre içi öldürme mekanizmasının bozukluğu sonuçta HLA ilişkili sitokin cevabın oluşmasına neden olmaktadır.^{122,152}

Otoantijen olarak HLA-B27: HLA-B27 nin kendisi CD₄ pozitif hücreler tarafından otoantijen olarak tanımlanabilir. Sitotoksik T hücreler tarafından bu hedefler parçalanır.¹⁵³

2.3.4.Tanı ve Sınıflama Kriteri

SpA'ler; AS başta olmak üzere psöriatik artrit, reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalıklarına bağlı artritler, sınıflandırılmayan artrit gruplarını kapsar. Bu grup bozuklukları birbirinden ayırmak güçtür. Çünkü aynı hastada ve/veya hasta yakınlarında eş zamanlı veya farklı zamanlarda ortaya çıkabilirler. Bununla birlikte ortaya çıkan klinik bulgular birbiriyle çok benzerdir. Bundan dolayı hastalığı takip etmek, hatta nispeten tedavi etmek, kesin tanıdan çok kliniğin ortaya koyduğu durumla ilişkili olarak yapılır. Spondiloartritler için geliştirilen sınıflama kriterleri, aksiyal tutulumlu SpA olarak düşünüldüğünde AS içinde pekala uygulanabilir.¹⁵⁴ SpA'leri kendi aralarında sınıflandırma çalışmaları devam etmektedir. Bu güne kadar AS'i sınıflandırmak ve AS tanısını kolaylaştırmak amacıyla Roma kriterleri, New York kriterleri ve 1984 yılında "modifiye New York kriterleri" yayınlandı. Modifiye New York kriterleri önceki kriterlere göre daha duyarlıdır.⁹⁴ Bununla birlikte 1990 yılında Amor tarafından, kendi kişisel deneyimlerine dayanarak ortaya konulmuş, SPA'yi sınıflandıran, puanlama esasına dayanan Amor kriterleri yayınlandı. 2009 yılında Rudwaleit et al Aksiyel SpA için Sınıflandırma Kriterlerini yayınladı.

2.3.4.1 Ankilozan Spondilit Roma Kriterleri

Tablo 9. Ankilozan Spondilit Roma Kriterleri

Klinik kriterler
1. Üç aydan daha uzun süre var olan ve istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
3. Lomber omurgada hareket kısıtlılığı
4. Göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık
5. İritis veya sekelinin öyküsü veya bulgusu
Radyolojik kriterler
6. Bilateral AS'e özgü sakroiliak eklem değişiklikleri

Bunlardan radyolojik kriterle beraber beş klinik kriterden birisinin varlığı ya da klinik kriterlerden dördünün varlığı AS için yeterli bulunmuştur. Klinik kriterlerden bazılarının değerlendirmelerde yetersiz olduğu görülmüştür Ancak bu

değerlendirmelere göre radyolojik sakroiliit AS'nin ileri evrelerinde ortaya çıkmakta olduğundan erken evre ve hafif formlar atlanabilmektedir.^{94,155}

3.4.2. Ankilozan Spondilit New York kriterleri

Tablo 10. Ankilozan Spondilit New York Kriterleri⁹¹
TANI
1.Lomber omurganın her üç düzlemde anterior fleksiyon, lateral fleksiyon ve ekstansiyon hareket kısıtlılığı
2.Dorsolomber bileşkede veya lomber omurgada ağrı
3.Dördüncü interkostal aralıktan ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm veya daha az olması
EVRELENDİRME
Kesin Ankilozan Spondilit
1.En az bir klinik kriter ile birlikte evre 3-4 bilateral sakroiliit
2.Evre 3-4 unilateral veya evre 2 bilateral sakroiliit ile birlikte 1 klinik kriter veya 2. ve 3. klinik kriterler
Olası Ankilozan Spondilit
Hiçbir klinik kriter aranmaksızın evre 3-4 bilateral sakroiliit

Klinik ve radyolojik kriterler önermiştir. Kriterlerden eğer evre 3 ya da 4 çift taraflı sakroiliit ile beraber bir klinik belirti taşıyorsa veya evre 2 çift taraflı ya da evre 3 veya 4 tek taraflı sakroiliit ile birlikte 1. Klinik kriter ya da 2. ve 3. klinik kriterleri taşıyor ise kesin AS olarak sınıflandırılmıştır. Erken evre ve hafif form AS için bu kriterlerin yetersiz olduğu görülmüştür.^{155,156}

2.3.4.3. Ankilozan Spondilit Modifiye New York kriterleri

Halen Modifiye New York kriterleri hem klinik pratikte hem de klinik çalışmalar da AS'nin sınıflaması için en yaygın kullanılan kriterlerdir. Bu kriterlerin erken AS' de performansları düşük olmasına rağmen klinikte tanıya yardımcı olmak aracılığıyla kullanılmaktadır. Hastalık süresi arttıkça kriterlerin duyarlılığı da artar.¹⁵⁵ Erken, sınıflandırılmayan ve hafif formları bu kriterler yeterince karşılamayabilir. Fizik muayene ve dikkatli bir öykü alınmasıyla bu kriterlerin performansı daha da yükseltilebilir.

Tablo 11. Ankilozan Spondilit Modifiye New York Kriterleri⁹¹

TANI
KLİNİK
1. En az üç aydır var olan egzersiz ile düzelen, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsine göre normal değerlerin altında olması
RADYOLOJİK KRİTER: Bilateral evre 2, 3, 4 veya unilateral evre 3,4 sakroiliit

Evreleme:

1. **Kesin AS:** Radyolojik kriter ve en az bir klinik kriter

2. **Olası AS:** Üç klinik kriterin varlığı veya radyolojik kriterin klinik kriterleri karşılayan hiçbir semptom veya bulgu olmaksızın varlığı

Tablo 12. New York Kriterlerine göre Sakroiliitis dereceleri⁹¹

Derece	Değişikliklerin şiddeti	Özellikler
0	Normal	Normal
I	Şüpheli	Minimal düzensizlik bulanıklaşma, skleroz
II	Minimal	I+ Erozyonlar ve skleroz da artma
III	Orta	II+ skleroz ve erozyonda artma, eklem aralığında daralma ve obliterasyon
IV	Ağır	Total ankiloz

Tablo 13. Amor Spondioartropati Sınıflama Kriterleri⁹¹

PARAMETRE	PUAN
Klinik Semptomlar veya Öykü	
Bel veya sırtta gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal ağrı	1
Yer değiştiren gluteal ağrı	2
Sosis parmak (el veya ayak parmağı)	2
Topuk ağrısı veya başka iyi tanımlanmış enthesopatik ağrı	2
İritis	2
Artrit başlangıcından önceki 1 ay öncesinde nongonokokal üretrit veya servisit	1
Artrit başlangıcından önceki 1 ay öncesinde akut diyare	1
Psöriyazis, balanit veya İBH(Ülseratif kolit veya Crohn)	2
Radyolojik Bulgu	
Sakroileit(Bilateral evre 2 veya unilateral evre 3)	2
Genetik Altyapı	
HLA-B27 pozitifliği ve/veya AS, ReA, üveit, psöriyazis veya İBH aile öyküsü	2
Tedaviye Yanıt	
NSAİİ'ler ile 48 saat içinde belirgin düzelme veya ilaç kesilince ağrının tekrarı	2

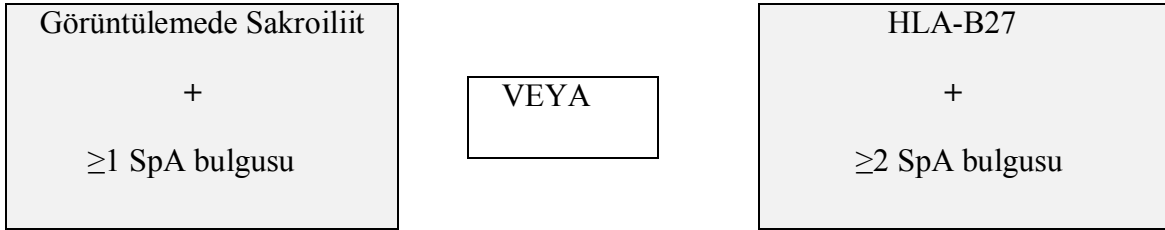
Bir hasta tüm kriterlerden toplamada en az 6 puan aldığında SpA olarak düşünülür.

Tablo 14. İnflamatuvar Bel Ağrısı(İBA) değişik kriterlere göre¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Calin et al	Rudwaleit et al	İBA eksperleri(ASAS)
<ul style="list-style-type: none">Başlama yaşı<40 yaşBel ağrısının süresi >3aySinsi başlangıçSabah sertliğiEgzersizle düzelme	<ul style="list-style-type: none">Sabah sertliği>30dkEgzersizle düzelme, istirahatle düzelmemeAğrı nedeniyle gecenin 2. yarısında uyanmaGezici gluteal ağrı	<ul style="list-style-type: none">Başlama yaşı <40 yaşSinsi başlangıçEgzersizle düzelmeİstirahatle düzelme olmamasıGece ağrısı(kalkmakla düzelmesi)
İBA 4/5 karşılıyor ise mevcuttur.	< 45 yaş başlayan ve >=3ay İBA 2/4 karşılıyorsa mevcuttur.	>3ay İBA 4/5 karşılıyor ise mevcuttur.

Aksiyel SpA için Sınıflandırma Kriterleri

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay olan ve başlangıç yaşı <45yaş olan hastalarda



SpA Bulguları

- İnflamatuvar bel ağrısı
- artrit
- entezit(topuk)
- üveit
- daktilit
- psöriyazis
- Crohn/kolit
- NSAİİ iyi yanıt
- SpA için aile öyküsü
- HLA-B27
- Artmış CRP

Görüntülemelerde Sakroiliit

- MRI'da aktif(akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça fazla fikir vericidir.
- Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

n=649 bel ağrılı hasta; Duyarlılık:%82,9,
Özgünlük:%84,4
Sadece görüntüleme duyarlılık:%66,2 , özgünlük:%97,3

Şekil 4. Aksiyel SpA için sınıflandırma kriterleri¹⁵⁸

2.3.5.Ankilozan Spondilit'te Klinik Tutulum

AS'in klinik bulguları gelişme çalıgının sonlarına doğru veya erken erişkin yaşlarda başlar(15-30 yaşlar arasında) nadiren akut başlayabilir. Daha sıklıkla sinsi

olarak başlayan AS'in en sık görülen semptomlar özellikle bel de, gluteal bölgede derinde, sakroiliak bölgede olmak üzere çeşitli yerlerde görülen ağrılar ve hareket kısıtlanmalarıdır. Ağrı sabaha karşı artar, sıcak ve egzersizle azalır. Sakroiliite bağlı sadece bel bölgesinde devamlı bir ağrı olabilir. Bazı hastalar da ise yaygın ve ilerleyici olur. Sabah tutukluğu mevcuttur, uyandıktan sonra en şiddetlidir. AS çoğunlukla kas ve iskelet sistemini tutsada birçok sistemi etkileyebilen bir hastalıktır. Daha seyrek olarak halsizlik, zayıflama, göz şikayetleri ile de başlayabilir.^{91,122,160,161}

2.3.5.1.Kas iskelet sistemi tutulumu

Ligamentlerin ve tendonların kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu sonucu oluşan entezis AS' ye özgü bir bulgudur. Vertebralar boyunca kapsüller, ligamentöz bağlantı yerlerinde, kostovertebral-diskovertebral-kostotransvers eklemler de entezise bağlı ağrı ve tutukluk olur. Göğüs ağrısı, anjina pektoris ve perikardit ağrısını taklit edebilir. Kostovertebral ve kostosternal eklemlerin tutulumuyla rijid göğüs duvarı gelişebilir. Derin inspiryum sınırlanabilir genellikle solunum yetmezliğine yol açmaz. Entezis sakroiliak eklemlerin füzyonuna da neden olabilir. Kalkaneusta plantar fasyanın ve aşil tendonunun tutulumu sonucu topuk ağrısı ve omurga hareketlerinde kısıtlılık oluşur.¹⁶² Sakroileit otuzlu yaşlarda bel ve kalça ağrısı şeklinde ortaya çıkar. İstirahatte ve özellikle geceleri daha şiddetlidir. Ankiloz geliştikçe omurga hareket kısıtlılığı belirginleşir, postür bozukluğu oluşur, ağrı ve hareket kısıtlılığı artar. Lomber omurganın düzleşmesi, lordozun kaybı ile kifoz gelişir.⁹⁵

AS' de periferik eklem tutulumu hastalık aktivitesinin daha şiddetli olacağını düşündürür.¹⁶³ Omuz ve kalça eklemleri en sık tutulan periferik eklemlerdir. AS'li hastaların yaklaşık %25'inde periferik eklem tutulumu görülür. Bel ağrısı olmadan da ortaya çıkabilir. Metakarpofalangeal, metatarsfalangeal eklemlerde ve dirsek ekleminde asimetrik artrit görülebilir. Bazı hastalar da asimetrik poliartrit olarak görülebilir, bu durum RA ile karışabilir. Entesopatinin bulunması tanıya yönlendirir.¹²² Temporomandibüler eklem, daktilit gibi tutulumlar görülebilir.

2.3.5.2. Göz tutulumu

Hastaların %25-30'unda görülen akut anterior üveit, en sık rastlanan eklem dışı tutulumdur. AS'in ilk bulgusu olabilir. HLA-B27(+) hastalarda daha sıktır.^{114,122} Eklem tutulum şiddeti ile göz tutulumu şiddeti arasında bir ilişki yoktur.¹⁶⁴ Ani başlayan göz ağrısı, gözde kanlanma, ışığa duyarlılık, göz yaşında artma, bulanık görme semptom ve bulgularıdır. Genellikle tek taraflıdır. Tekrarlayıcı özelliktedir. Sekel bırakmadan iyileşir.¹²²

2.3.5.3. Kardiyovasküler Tutulum

AS'de kardiyovasküler tutulum nadir görülür. Asendan aortit, aort dilatasyonu, aort kapak yetmezliği, iletim defektleri, myokardiyal disfonksiyon ve perikardit olabilir. HLA-B27 pozitif olanlar da daha sık görülür. İletim bozuklukları hastalığın süresi ile ilişkilidir.¹⁶⁵

2.3.5.4. Pulmoner Tutulum

Daha çok akciğer parankimi ve torasik kafes tutulumu ile seyreder. Tutulum sıklıkla asemptomatiktir. İleri dönemde, AS'nin en sık plevropulmoner tutulumu olan üst loblarında genellikle apikal yerleşimli fibrozis diğer bir tutulum şekli olarak karşımıza çıkabilir. Krikoaritenoid eklem tutulumu sonucu ses kısıklığı oluşabilir.

2.3.5.5. Renal tutulum

AS'de en sık renal tutulum sekonder amiloidozdur. Hematüri ve proteinürisi olan hastalarda IgA nefropatisi akılda tutulması gereken bir diğer tutulum şeklidir, yükselmiş serum IgA düzeyleri görülür.¹⁶⁶ NSAİİ, Sülfasalazin ve hastalık modifiye edici ilaç kullanımına bağlı nefropati görülebilir.

2.3.5.6. Nörolojik Tutulum

İnflamasyon, kırıklar, spinal stenoz, disk lezyonları, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, omurgada instabilite gibi nedenlerle nörolojik bulgu ve semptomlar görülebilir. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede gelişir. Atlantoaksiyel sublüksasyon oluşabilir. Kauda equina sendromu AS'nin seyrek görülen ama ciddi bir geç dönem komplikasyonudur.

2.3.5.7. Gastrointestinal Tutulum

AS'li hastaların %60'ında terminal ileum ve kolonda, etyopatogenezle ilişkili olabileceği düşünülen asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir.¹⁶⁷ Bu lezyonlar genelde asemptomatiktir. Ancak saptandığında Crohn hastalığı açısından takibi gereklidir.¹⁶⁸

2.3.6. Ankilozan Spondilit'te Ayırıcı Tanı

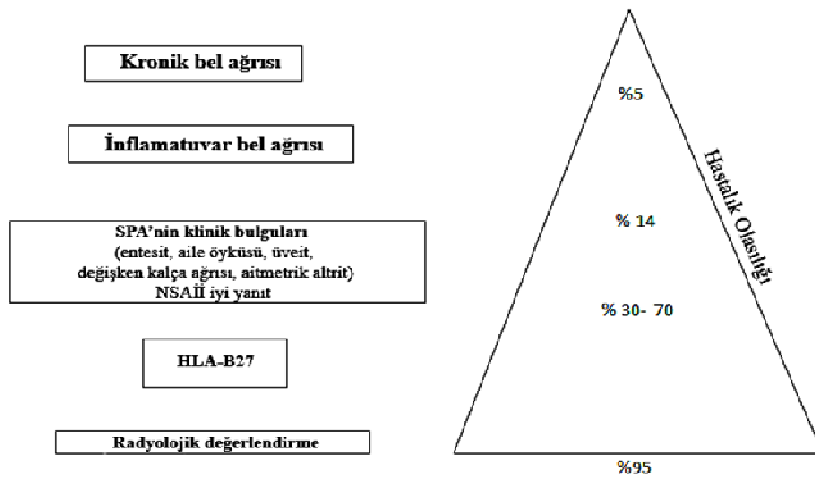
Ankilozan spondilitin erken tanısı inflamatuvar bel hastalığı belirtilerinin varlığına dayanır. Öykü ve fizik muayene en önemli tanı araçlarıdır. Tanı spesifik patolojilerin ekarte edilmesiyle konur.¹⁶⁹ Erken dönemde fizik bulgular vurgulayıcı değildir. Spesifik bel ağrısı ile ilişkili olan tipik semptom ve bulguların varlığı araştırılmalı ve gerekli durumlarda uygun laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır.

Yaş ilk önemli parametredir. AS sıklıkla 40 yaşın altındaki hastalarda düşünülmelidir. 20 yaşın altındaki hastalarda travma, 50 yaşın üzerindeki hastalarda malignite, spinal stenoz, osteoporotik kırıklar daha sık görülür. Bununla birlikte metabolik kemik hastalıkları, infeksiyöz spondilitlerin ayırıcı tanısı için laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine başvurulmalıdır. Ek olarak hasta; Paget hastalığı, gut hastalığı, osteoplastik kemik metastazları yönünden de incelenmelidir.

Ağrının nasıl başladığı, lokalizasyonu, niteliği, şiddeti, süresi, postür ve aktivite ile ilişkisi (ayakta, uzun süre oturmakla veya yatariken ağrı, yürümekle ortaya çıkan ağrı, aktivite ile artan ya da azalan ağrı), yayılıp yayılmadığı, yayılım alanı, gün içindeki seyri, arttıran ve azaltan faktörler kaydedilmelidir. AS genellikle, sinsi başlar, bel ağrısı

üç aydan daha fazla bulunmaktadır. Ağrı, geceleri daha belirgindir, istirahat ve egzersizle düzelir. Ağrıya eşlik eden ateş, taşıkardi, gece terlemesi, halsizlik, kilo kaybı, sabah tutukluğu, istirahat sonrası katılık, idrar retansiyonu, dışkı inkontinansı, bulantı, kusma, kuvvet kaybı, duyu bozukluğu gibi semptomlar sorgulanmalıdır. Kuvvet kaybı ve duyu bozukluğu olan hastalarda semptomların ilerleyici olup olmadığı öğrenilmelidir. Travma öyküsü, sigara kullanımı, mesleki risk faktörleri ve hastanın özgeçmişinde kortikosteroid ve immünsüpresif ilaç kullanımı, kırık öyküsü, kanser tanısı, diyabet, osteoporoz, üveit, artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, diğer sistemik hastalıkların varlığı ayırıcı tanıda önemlidir.^{170,171} Fizik muayenede Schober testi intervertebral eklem hareketlerinin sınırlandığını göstermek için uygulanır. Lomber vertebra'nın lateral fleksiyonun kısıtlanması, AS'i lomber disk hernisinden ayıran önemli bir bulgudur.¹²²

Görüntüleme yöntemleri hastanın klinik ve semptomlarına bakılarak endikasyon varsa yapılmalıdır..Radyolojik olarak AS'nin kesin tanısı sakroileit varlığıyla konur. Sakroileit eklemlerde skleroz kenar düzensizliği, erozyon ve füzyon geliştiği görülür. Erken AS düşünülen olgularda CT ve MR çok yararlıdır. Direk radyografide sakroileit düşünülen minimal değişikliklerin olduğu hastalarda akut sakroiliak enflamasyonunu göstermede yardımcı olur. Vertebra grafilinde korpus çevresinde periostite bağlı kareleşme, skleroze erozyonlar ve sindesmofitlere bağlı bambu kamışı görünümü saptanabilir.¹²²



Şekil 5. İnflamatuvar bel ağrısı bulunan aksiyel tutulumlu erken AS'de tanı akım şeması¹²²

2.3.7. Ankilozan Spondilit'in Tedavisi

SPA tedavisinde en önemli unsurlardan biri eğitimidir. Hastalık genç yaşta görülmesi nedeniyle hastalar akut artrit'in kronikleşerek fonksiyonel kapasitelerinin ve hayat kalitelerinin anlamlı derecede bozulması endişesiyle korku ve depresyon yaşayabilirler. AS tanısı konar konmaz hastaya spondilitin yapısı hakkında bilgi verilmeli ve uygun yaşam şekli geliştirilmelidir. Hastanın uyumu uzun dönem tedavide başarı için en gerekli ve en önemli faktördür Tedavideki başlıca amaçlar; ağrı ve sabah sertliği semptomlarını azaltmak, çeşitli fonksiyonları yeniden kazandırmak, normal postürü, kas kuvvetini korumak, artırmak, kontraktürleri, deformateleri ve osteoporozu önlemek, göğüs genliğini koruyup solunum kapasitesini artırmaktır.¹⁷² Bununla birlikte eklemle ilgili ve sistemik komplikasyonların erken tanısı ve tedavisi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çeşitli fizyoterapi ve fiziksel tedavi yöntemleri (derin ısıtıcılar, ultrason, diadinamik akımlar, tens, interferans akımlar ve çeşitli egzersiz yöntemleri) hastaların bir spor dalıyla uğraşmaları önerilmelidir. Yüzmek, hızlı yürümek, düz ve yüksek seleli bisiklete binmek, kürek çekme, masa tenisi, voleybol oynamak gibi dayanıklılık egzersizleri olabilir. Bununla birlikte yoğun efor gerektiren sporlardan kaçınılmalıdır. Kum, güneş ve kaplıca tedavileride kullanılan diğer tedavilerdir. Ek olarak uyku pozisyonu bir tarafa kıvrılmaktan ziyade düzgün bir şekilde sırt üstü yatmak şeklinde olmalıdır.

2.3.7.1 Medikal Tedaviler

AS tedavisinde kullanılan ilaçlar iki gruba ayrılabilir. Bu ilaçlar; semptomları kontrol eden antiromatizmal ilaçlar ve hastalığı kontrol eden antiromatizmal ilaçlardır. NSAİİ'ler sabah tutukluğu ve ağrısını azaltmak için kullanılırlar. En sık parasetamol, indometazin, diklofenak, naproksen en sık kullanılanlardır. Ek olarak siklooksijenaz-2 enzim inhibitörleri halen kullanılan diğer NSAİİ'dir. Hastalığı kontrol eden ilaçlar ise salazoprin, metotreksat, anti-TNF- α grubudur.

Salazoprin: aksiyel tutulumu olan hastalardan çok periferik tutulumu olan hastalarda daha etkindir. Yalnızca aksiyel tutulumu olanlarda tercih edilmez. Etkinliğini aktif metaboliti olan sülfatpridin ve 5-aminosalisilik asit'e dönüşerek gösterir. 2-3

gram/gün ve genellikle bölünmüş dozlar şeklinde önerilir. Düşük dozlarla başlanır ve doz kademeli olarak yükseltilir.¹⁷³

Metotreksat: Hem aksiyal hemde periferik tutulumu olan hastalarda kullanılabilir. 7,5-15 mg hafta dozunda kullanılır. Ancak MTX kullanan hastalarda tutulan eklem sayısında bir azalma olmakla birlikte radyografik progresyonun yavaşlatıldığına dair bir kanıt elde edilememiştir.¹²³

Anti-TNF ilaçlar: İnfiliksımab, etanercept, adalimumab anti-TNF ilaçlardır. PSA'nın kısa süreli çalışmalarında üç anti-TNF ajanında etkin olduğu gösterilmiştir; inflamasyonun laboratuvar bulgularının, MR ile sakroiliak ve spinal eklemlerdeki lokal inflamasyonun düzeldiği, bununla birlikte hastalığın klinik aktivasyonunda hızlı bir azalma olduğu görülmüştür. Anti-TNF ajanlar yapılan çalışmalarda iyi tolere edilmiş ve ciddi yan etkileri olmamıştır. Ancak tedavinin kesilmesiyle hastalık nükslerinin olduğu izlenmiştir. MR'da görülen önemli düzelmeler bu ajanların AS'in yapısal ve fonksiyonel uzun dönem sonuçları değiştirebileceği konusunda umut vericidir.¹²³

Steroidler: Uzun dönem kullanılmaları önerilmez ancak hastalığın alevlenme dönemlerinde kontrolü sağlamak amacıyla kısa süreli kullanılmaktadır. Ek olarak sakroiliak eklemlere intraartiküler enjeksiyon şeklinde kullanımı da mevcuttur.

Diğer modifiye edici ilaçlar: Klorokin, altın, siklosporin, leflunomid, talidomid kullanılan ajanlar arasındadır.

2.3.7.2. Cerrahi Tedaviler

Cerrahi özellikle spinal deformite ve hasarlı periferik eklem düzeltilmesi için kullanılır. Kalça artroplastisi, Total kalça replasmanı, osteotomiler uygulanmaktadır.

2.3.8. Ankilozan Spondilit'te Değerlendirme

AS'de tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla ASAS Çalışma Grubu (Assessments in Ankylosing Spondylitis-ASAS Working Group) tarafından beş ana bölüm tanımlanmıştır. Bunlar; fiziksel işlev, ağrı, spinal mobilite, spinal katılık / inflamasyon ve hastanın global değerlendirilmesidir.¹⁷⁴ Spinal mobilite dışında kalan 4 bölümün 3'ünde en az % 20 ve 10 puanlık düzelme olması (kalan bölümde % 20'den

daha fazla kötüleşme olmaması) tedaviye yanıt, 4 bölümün tümünde değerlerin 20'den az (0-100 mm arasındaki ölçek) olması ise kısmi remisyon ölçütleri olarak kabul edilmiştir.^{175,176} ASAS-40 (% 40 düzelme) iyi yanıt, ASAS-70 (% 70 düzelme) ise belirgin yanıt tanımlamada kullanılmak üzere önerilmiştir.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için BASDAI, işlevsel (fonksiyonel) değerlendirme için BASFI, ya da DFI kullanılır.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ Bu indekslerin Türkçe çevirilerinin geçerlilikleri ve güvenilirlikleri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.¹⁸⁰⁻¹⁸³

2.3.9. Prognoz

AS'li hastalarda prognoz genelde iyidir. Hastaların yaklaşık yarısında omurgada kısıtlılık olmasına rağmen sadece %10'unda ciddi sakatlık gelişir. Erken yaşta başlangıç, periferik eklem tutulumu, iritis, pulmoner fibrozis, persistan ESH ve CRP yüksekliği, NSAİİ'a ve salazoprine yanıtızsızlık kötü pronoz göstergeleridir.¹⁸⁴ AS'li hastalarda ölüm nedeni servikal dislokasyon, kırıklar, spondilitik kalp hastalığı ve amiloid nefropatidir.

2.4. Vitamin D

2.4.1 Vitamin D Metabolizması ve Fizyolojisi

Vitamin D ciltte sentezlenen ve diyetle alınan steroid bir hormondur. İnsanlar D vitamini ihtiyacı için güneş ışığına bağımlıdır.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ Çocuklarda ve yetişkinlerde D vitamininin en önemli kaynağı cildin UVB etkisiyle (290-315nm) 7-Dehidrokolesterol'den previtamin D₃'e (kalsiferol) fotolitik konversiyon ile dönüştürülür. Yetişkinlerde ciltte hafif bir pembelik oluşturacak kadar güneş ışığı banyosu 24 saat sonra 20.000 IU vitamin D oral alımına eşdeğer bulunmuştur.¹⁸⁷ Ek olarak D vitamini yağlı somon balığı, ringa balığı ve uskumruda oldukça zengindir. Ancak yağda çözünebilir olduğundan bu balıkların etinden ziyade yağlı dokuları ve karaciğerlerinde çok daha zengindir. Maya ve mantarlar güneş ışığına UV ye maruz kaldıklarından büyük miktarlarda ergosterol sentezlerler ve D vitamini için mükemmel kaynaklardır.¹⁸⁸ Ergosterol D₂ vitamininin provitaminidir ve sadece bitkilerde bulunur.

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada’da süt ve bazı süt ürünleri D vitamini ile güçlendirilmiştir. Kalsiyum ve D vitamini ile güçlendirilmiş portakal sularıda vardır.¹⁸⁹

UVB etkisiyle previtamin D₃’e dönüştükten sonra termal izomerizasyon ile vitamin D₃’ e (kalsiferol) dönüştürülür. Oral olarak alınan D₂ ve D₃ vitaminleri ince bağırsaktan safra yardımıyla emilir. Vitamin D₃ emilimi daha efektiftir. Şilomikronlarla beraber önce lenfatik dolaşıma ve kan dolaşımına geçer. Ana atılım yolu safradır. Sadece küçük bir kısmı idrarda bulunur. Bununla birlikte intestinal bypass cerrahisi geçiren, ince bağırsakta ciddi kısıalma veya inflamasyon mevcut olan, karaciğer ve safra yolları fonksiyon bozukluğu olan hastalarda D vitamini emilimi ciddi şekilde bozulabilir. Emilen D vitamini dolaşımında spesifik bir α -globulin olan D vitamini bağlayan protein ile birlikte bulunur. D vitamini yarılanma ömrü 19-25 saattir. Ancak yağ depolarında uzun süre saklanır.¹⁹⁰

Vitamin D₂ ve D₃ aktivasyon için öncelikle karaciğerde 25-Hidroksilaz basamağından geçmelidir. Oluşan 25-(OH) D₃, vitaminin vücutta ki ana formudur. 19 günlük biyolojik yarılanma ömrü vardır. 25-Hidroksilasyon, 25-(OH) D₃ miktarıyla orantılı, diyet ile alınan vitamin D ve ciltten üretilen vitamin D ye bağlı, zayıf olarak regüle edilir.¹⁹¹ Serum 25-(OH) Vitamin D düzeyleri vitamin D için marker olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte serum 25(OH) vitamin D düzeyleri genellikle 25(OH) vitamin D₂, 25(OH) vitamin D₃ düzeylerinin ikisini de yansıtmaktadır. 25-(OH) D₃, ekstraselüler kalsiyum seviyelerinin azalması böbrekte 1- α -Hidroksilasyon’u uyarır. Böylece karaciğerde üretildikten sonra 25-(OH) D₃, D vitamini bağlayan globulinle dolaşım sistemiyle böbreğe taşınır ve böbrekte 1- α -Hidroksilaz yardımıyla 1-25-(OH)₂ vitamin D₃’e (kalsitriol) dönüştürülür. 1-25-(OH)₂ D₃ vitamin D’nin aktif formudur ve vücutta fizyolojik görevleri üstlenen formudur. Vitamin D’nin kalsiyum hemostazındaki görevlerinin yanısıra pleotropik, immünmodülatör etkileri, kan basıncı regülasyonu, insülin sekresyonunun kontrolü gibi görevleri mevcuttur.¹⁹² 1- α -Hidroksilasyon basamağı optimal kalsiyum hemostazının sağlanması için sıkı regulatuar kontrol mekanizmalarının etkisi altındadır. Kalsiyum veya fosfatın diyetle bağlı eksikliği enzim aktivitesini artırır. PTH (paratiroid hormon) 1- α - Hidroksilaz’ın potent bir uyarıcısıdır. Bununla birlikte prolaktin ve östrojen de 1- α -Hidroksilaz’ı uyarır. Tersine yüksek kalsiyum fosfat ve D vitamini alınımı 1- α -Hidroksilaz aktivitesini baskılar. Hipokalsemi hidroksilazı, PTH üzerinden dolaylı olarak etkileyebildiği gibi doğrudan

da aktive edebilir.¹⁹³ Kalsitriol PTH sekresyonunu inhibe edebildiği gibi böbrek üzerine doğrudan etkili bir negatif feedback mekanizmasıyla da 1- α -hidroksilaz aktivitesini kontrol eder. Yarılanma ömrü 3-5 gün olarak tahmin edilmektedir.¹⁸⁶ 24-Hidroksilaz enzimi 1-25-(OH) vitamin D₃ e göre daha az aktif olan 1-24-25 (OH) e ve 24-25 (OH)₂ metabolitlerine dönüşümü sağlar. Aynı zamanda kalsitriol oluşumunu inhibe ederler. Bu özelliğiyle negatif feedback kontrol mekanizmalarından biri olabilir.

Kalsitriol'ün etki mekanizması VDR (Vitamin D Reseptörü) üzerinden gerçekleşir. VDR steroid ve tiroid hormon reseptörü süpergen ailesinin bir üyesidir. Kalsitriol aynı zamanda fonksiyonel VDR ye gerek duyan nongenomik etkiler de gerçekleştirir.^{191,194,195}

Kalsitriol kalsiyumun duodenumun mukozal yüzeyinden serozal yüzeyine transelüler hareketini artırır. Bu hareket üç aşamalıdır: Mukozal yüzeyden kalsiyum girişi hücre boyunca difüzyonu ve serozal membrandan enerji bağımlı ekstrüzyonunu kapsar. Kalsiyum aynı zamanda serozal kompartmanlardan mukozal kompartmanlara sekrete edilebilir. Sonuç olarak net kalsiyum emilimi bu iki ters yönlü vektöriyel işlemin farkıdır. Kanıtlar TRPV6 kalsiyum kanallarının bağırsakta ki mukozal kalsiyum girişimini yönettiğini göstermektedir.¹⁹⁶ Kalsitriol kalsiyum emiliminin üç basamağını da muhtemelen artırır. İntestinal kalsiyum emiliminin artması dolaylı olarak kemik mineralizasyonunu uyarır. Bunun kanıtı VDR mutasyonu bulunan riketsli çocuklar intravenöz kalsiyum ve fosfat infüzyonlarıyla başarıyla tedavi edilmiştir. Tersine fizyolojik dozlarda D vitamini kemikten kalsiyum mobilizasyonunu artırır ve yüksek dozlarda aşırı kemik turnoverına yol açar. Böylece PTH ve kalsitriol kemik rezorpsiyonunu birbirinden bağımsız olarak artırmaktadır. Olgun osteoklastlar görüldüğü kadarıyla VDR den muhafızlar. Kalsitriol VDR dışı mekanizmayla osteoklast öncül hücrelerinin rezorpsiyon sahasına gelmelerini tetikler. Sonuç olarak kalsitriolün kemik şekillendirici değil, mobilize edici bir hormon olduğu ağır basmaktadır.¹⁹⁰

Ekstrarenal 1- α -Hidroksilasyon birçok dokuda gösterilmiştir. Bu vitamin D etkilerini göstermede büyük bir gelişmedir.¹⁹² Ekstrarenal 1-25 (OH) vitamin D₃ üretimi otokrin ve parakrin etkiler yanı sıra hücre spesifik fonksiyonlar hücre proliferasyonunun inhibisyonu, hücre diferansiyasyonunun ve immün sistem regülasyonu gibi etkiler de gösterir. Renal ve ekstrarenal 1- α -Hidroksilaz aktivitesinde 25 (OH) D₃ düzeyleri farklı rol oynar. Renal hidroksilasyon daha çok diyetle alınan kalsiyum, fosfat, PTH ve 1-25-

(OH)₂ D₃ ün metabolitleri tarafından kontrol edilir. Bundan dolayı 1-25 (OH)₂ vitamin D₃ düzeyleri 25 (OH) D'nin çok düşük serum düzeyleri dışında göreceli olarak sabittir.^{191,197,198}. Eksrarenal 1- α -Hidroksilaz aktivitesi ise 25 (OH) vitamin D düzeylerine bağımlıdır.¹⁹⁷ 25(OH) vitamin D eksikliği ekstrarenal 1- α -hidroksilaz aktivitelerini (substrat eksikliği) azaltır.Hakim hipotez; kronik vitamin D eksikliği, kronik doku ve serum 1-25-(OH)₂ D₃ eksikliğine yol açar. Bu da iskelet sistemi dışı hastalıklarda artışa neden olur. ^{187,199} Bununla birlikte ekstrarenal 1- α -hidroksilaz sistemik hormonlardan da etkilenmez..Sistemik feedback mekanizmalarının olmamasının nedeni 25 (OH) D nin kısmi eksikliğinde bile iskelet dışı etkilerinin kompanse edilmesi gerekliliğidir.(Şekil 7)

2.4.2 Vitamin D Düzeyini Etkileyen Faktörler

Etnik köken: Yüksek melanin düzeyleri D vitamin sentezini azaltır, bu nedenle Afrikan Amerikalılarda Vit-D eksikliği riski artmıştır.

Vücut kitle indeksi: Obesite düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkilidir.

Coğrafik ve mevsimsel faktörler: 37° kuzeyin üzerinde ve ya 35° güneyin aşağısında yaşayan bireylerde, kış süresince azalmış UVB alanlarda Vit-D eksikliği için risk artar. Vit-D düzeyleri genellikle yazın ileri dönemlerinde ve sonbaharın başında yüksek düzeydedir.

Yaş: İleri yaşlarda ciltte Vit-D sentezi azalır. Bunun nedeni 7-Dehidrokolesterol içeriğinin azalmasıdır.

Kullanılan çeşitli ilaçlardan: Tiazid diüretikler D vitamini düzeyini artırırken, antikonvülzanlar, kortikosteroidler, simetidin, anti tbc ajanlar, teofilin ve orlistat Dvitamini düzeylerini azaltır.²⁰⁰

Tablo 15. Vitamin D eksikliği taranması gereken adaylar²⁰¹

Kemik hastalıkları	Granüloamatöz hastalıklar	Diğer (durum/ şartlar)
<ul style="list-style-type: none">✓ Rikets✓ Osteomalazi✓ Osteoporoz✓ Hiperparatiroidizm	<ul style="list-style-type: none">✓ Sarkoidoz✓ Tüberküloz✓ Histoplazmoz✓ Koksidiomikoz✓ Berilyoz	<ul style="list-style-type: none">✓ Afrikan Amerikalılar ve Hispanikler✓ Gebe ve emziren kadınlar✓ Nontravmatik fraktür öyküsü olan yaşlılar✓ Düşme öyküsü olan yaşlılar
Kronik hastalıklar <ul style="list-style-type: none">✓ KBY✓ Karaciğer yetmezliği✓ Malabsorbsiyon sendromları✓ Kistik fibrozis✓ İnflamatuvar Barsak Hastalıkları✓ Crohn Hastalığı✓ Bariatrik cerrahi✓ Radyasyon enteriti	Obezite İlaçlar <ul style="list-style-type: none">✓ Antiepileptikler✓ Glukokortikoidler✓ AIDS tedavisi✓ Antifungaller✓ Kolestimamin	

2.4.3. Vitamin D Durumunun Belirlenmesi

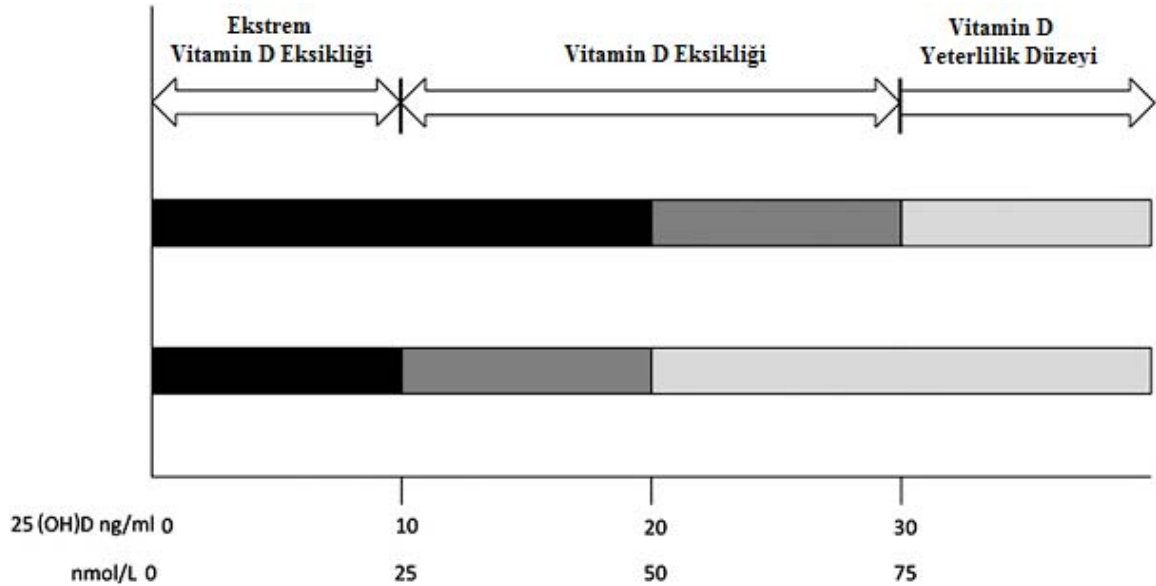
Total 25 OH vitamin D'nin dolaşımdaki düzeyleri vitamin D durumunu göstermektedir. Dolaşımdaki total 25 OH vitamin D; 25 (OH) D₂ ve 25 (OH) D₃'ü içerir. Bunlar 1,25 (OH)₂ D₂ ve 1,25 (OH)₂ D₃ gibi aktif metabolitlerin direk prekürsörleridir.¹⁸⁷

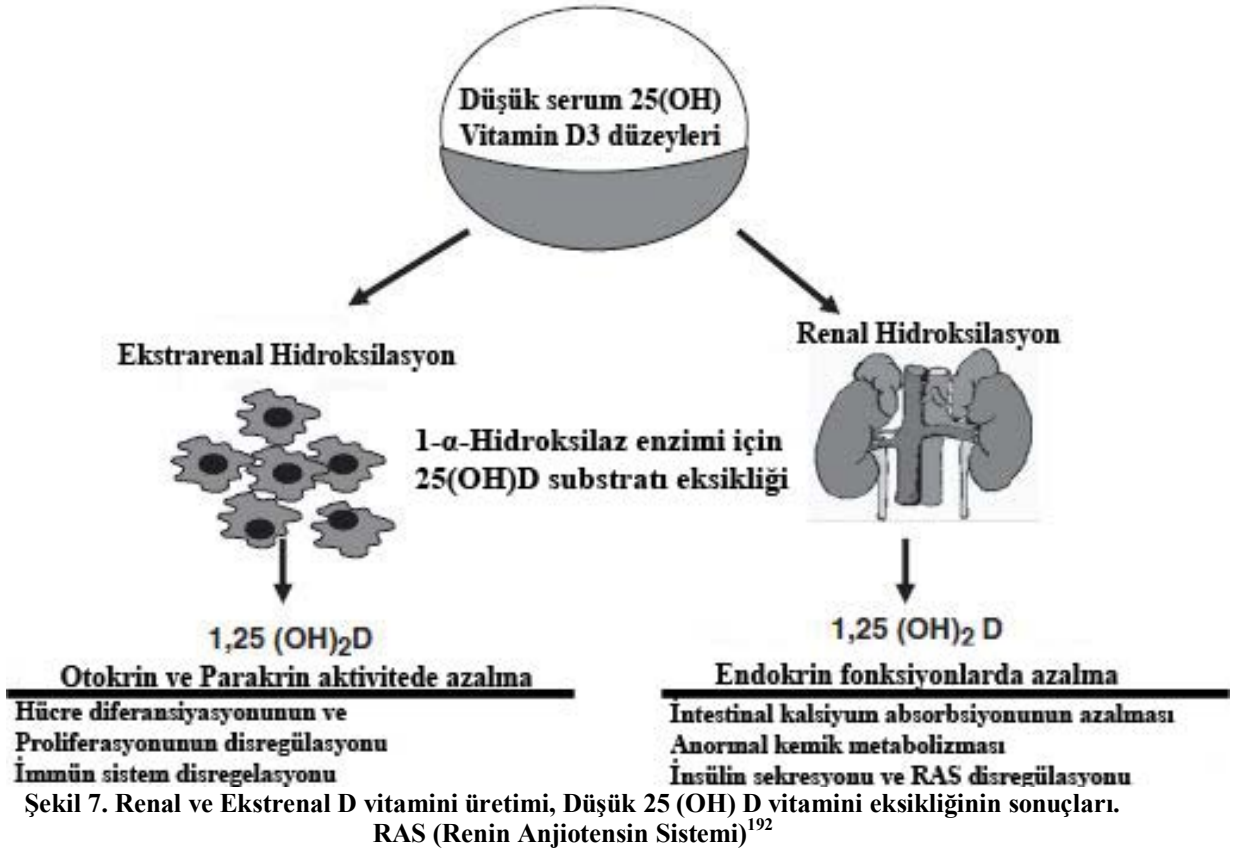
Serum kalsitriol düzeyleri; vitamin D durumunu göstermede kullanışlı değildir. Çünkü serum da 25 OH D vitamininden 1000 kez daha konsantre halde bulunur. Serum kalsiyum, fosfat ve PTH düzeylerinden etkilenir. Bununla birlikte kalsitriol, 25OH D vitamini düzeyleri düşük olmasına rağmen normal sınırlarda olabilir veya sentezi hiperparatiroidi nedeniyle artmış olabilir.²⁰²

D vitamininin yeterli olduğunu söyleyebilmek için mineral hemeostazı kadar minimum serum 25 OH D düzeylerinde 1,25 (OH)₂ D' nin normal olması sekonder hiperparatiroidizmin olmaması, optimize intestinal kalsiyum absorpsiyonu varlığı ve kemik anormalliklerinin olmaması gereklidir. Bu kriterlere istinaden birçok uzman vitamin D yetersizliğini 25 (OH) D düzeylerinin en az 20-30ng/ml (50-75nmol/L) arasında olması, vitamin D yetersizliğini 25 (OH) D düzeyinin 20ng/ml.(50nmol/L)'

den daha düşük olması, ciddi i eksikliğini ise 10ng/ml(25nmol/L)'nin altında olması şeklinde tarif etmişlerdir.^{187,203-205}

Uzun süre ciddi vitamin D eksikliği hemen daima osteomalazi gelişimi ile bağlantılıdır. Orta düzeyde vitamin D eksikliği (10-20ng/ml(25-50nmol/L) arası) bazı otörler tarafından yetersizliği gibi tanımlanmıştır.^{202,206,207,208} Ancak 25 (OH) D düzeyinin kemik sağlığı için en az 20ng/ml(50nmol/L) olması gerektiğine herkes katılmıştır.²⁰⁷ Bununla birlikte başka otörler serum 25 (OH) D düzeylerinin 30ng/ml(75nmol/L) veya daha üzerinde olması sağlandığında yalnızca mineral hemeostazı ve iskelet sistemi için değil, iskelet sistemi dışındaki diğer etkilerinin de daha iyi olduğunu kanıtladılar.^{187,203-205} Bununla birlikte serum düzeyleri 50-75nmol/ml arasında olan histolojik ve histomorfometrik kemik bilgilerini içeren yöntemlerle incelenen bazı olguların, vitamin D eksikliği bulgularını taşıdıklarına yönelik kanıtlar bulunmuştur. Buna istinaden kemik metabolizması için, vitamin 25 (OH) D'nin 50-75nmol/ml serum düzeylerinin bile hala optimal olmadığı düşünülmektedir.²⁰⁹ Önveriler 25 (OH) Vitamin D düzeyinin 75 nmol/L'den daha yüksek düzeylerinin iskelet dışı etkileri ve vitamin D ilişkili hastalıklardan korunmak için gerekli olduğunu göstermiştir.^{210,211}





2.4.4. Vitamin D ve Bağışıklık Sistemi

İlk kez 30 yıl önce aktif kalsitriol için reseptörlerin çeşitli neoplastik hücre şeritleride buldukları fark edildi. Bunu takip eden çalışmalar kalsitriolün vitamin D reseptörüne bağlanmasıyla antiproliferatif etkinliğinin harekete geçtiğini ve kanser hücrelerinde değişik yanıtlara sebep olduğunu gösterdi.²¹² Kalsitriolün VDR reseptörüne tutunması ile İmmün sistem hücrelerinde VDR nin keşfi ve aktive dendritik hücrelerde (DCS) vitamin D üretiminin gösterilmesi ile D vitamininin immünitede regülatuar rol oynadığı iddasını gündeme getirmiştir.²¹³

2.4.4.1. Vitamin D ve Doğal İmmünite

Monosit makrofaj: Sarkoidozlu hastalarda makrofaj kaynaklı 1- α -Hidroksilaz aktivitesinin saptanması immün cevabın düzenlenmesinde vitamin D nin etkisinin

gösterilmesini sağlamıştır. Vitamin D'nin makrofajlar üzerindeki anahtar rolü öncül monositlerin daha olgun fagositik makrofajlara dönüşmesinde yardımcı olmaktadır görüşü yıllardır oldukça yaygındır.²¹⁴⁻²¹⁷ Bu görüş monosit makrofaj farklılaşmasında VDR ve 1- α –Hidroksilaz enzim ekspresyonunun saptanması ile desteklenmiştir.²¹⁸ 1- α –Hidroksilaz etkinliği makrofajların interferon- γ ile uyarıldığında kalsitriol sentezleyebilmesi ile daha da vurgulanmıştır.²¹⁹ Vitamin D nin otokrin ve intakrin etkilerinin gösterilmesi; 2006 yılında Liu ve arkadaşlarının mikobakterium tüberkulozis monositlerde doğal immünite genlerinin spesifik olarak göstermeleriyle olmuştur. Bu çalışmada hem vitamin D hemde 1- α –Hidroksilaz gen sentezi, mikobakterium tüberkulozis ve tall like reseptörlerinin (TLR) uyarılmasıyla artmıştır.²²⁰ Özellikle TLR 2/1 – 25 (OH) D₃ kombinasyonu antibakteriyel protein olan cathelisidin sentezini uyarır. Bundan dolayı vitamin D monositleri mikobakterium tüberkulozisi öldürmek için uyarır.²²⁰ Son zamanlarda ki raporlar cathelisidinin vitamin D nin hedefi olduğunu altını çizmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalar TLR 2/1 in 1- α –Hidroksilaz aktivitesini potent olarak indükleyen IL15 aktivasyonu ile indirekt olarak uyardığını göstermektedir.²²¹ Benzer şekilde IL17A nın kalsitriol aracılı cathelisidin sentezini artırdığı bilinmektedir.²²² 1-25-(OH) D₃ tarafından antibakteriyel proteinlerin düzenlenmesi keratinositler akciğer epitelial hücreleri myeloid hücre serisi plental trofoblastlarında içeren hücreler olmak üzere makrofaj dışı hücrelerde de gösterilmiştir.²²³⁻²²⁸

Polisiklik, aromatik, hidrokarbonlar, benzopiren, sigaranın ana ürünü 24-Hidroksilazın ekspresyonunun stimilasyonunu ve vitamin D katabolizmasını artırarak makrofajlarda vitamin D aracılı cathelisidin sentezini azaltır.²²⁹ Daha önceki gözlemler ve bu bulgular göstermektedir ki vitamin D patajonlerin eliminasyon mekanizmasında güçlü bir uyarıcıdır. Bununla beraber vitamin D immün aktivasyonu feedback kontrolüne sahiptir ve kalsitriol monosit TLR2 ve TLR4 ü baskılayarak normalde bu reseptörler tarafından aktive edilen immün cevabı baskılar.²³⁰ Böylece vitamin D otoimmünite gelişimini baskılayabilir.

Dendritik Hücreler :

En iyi bilinen profesyonel antijen sunucu hücreler DCS(dendritik hücre) dir. Dendritik hücrelerde vitamin D reseptör ekspresyonu ilk kez 1987 yılında gösterilmiştir.²³¹ 2000 yılında Adorini ve Kumar grupları kalsitriol ve sentetik

analoglarının monosit kökenli dendritik hücrelerinin matürasyonu dolayısıyla T lenfositlerine antijen sunumunu baskıladıklarını gösterdiler.^{232,233} Bu gözlemler temel alınarak kalsitriol ve analogları ile tedavi edilen farelerde pankreatik islet naklinde daha az rejeksiyon olması ile bu bulgu desteklenmiştir.²³⁴ Kalsitriolün oluşturduğu bu etkinin dendritik hücrelerin oluşmasındaki azalmayla beraber süpresör- regülatuar T lenfositlerde (Treg) artış nedeniyle olduğu düşünülmektedir.²³⁴ Olgun dendritik hücrelerde monosit ve immatür dendritik hücrelere oranla daha az vitamin D reseptörü vardır. 25 (OH) D₃ tedavisinin dendritik hücrelerin olgunlaşmasını ve T lenfositlerinin proliferasyonunu baskıladığını göstermiştir.²³⁵ Monosit kökenli dendritik hücrelerinden elde edilen bilgiler 1- α -hidroksilazın dendritik hücreleri daha olgun fenotipe dönüştürdüğünü göstermiştir.²³⁵ Bu ters 1- α -hidroksilaz ve vitamin D reseptör organizasyonu kalsitriol duyarsız olan matür dendritik hücrelerde bir avantaj olabilir. Çünkü bu durum başlangıçtaki T lenfosit cevabına olanak sağlar. Bununla beraber bu hücreler tarafından sentezlenen yüksek miktarda kalsitriol immatür dendritik hücrelerde ki vitamin D reseptörüyle etkileşerek onların daha fazla gelişmesini engelleyebilir.²³⁶ Bu yolla; lokal olarak üretilen kalsitriolün parakrin etkisi başlangıçta T lenfositlere antijen sunumuna izin verirken DCS nin daha fazla matürasyonu ve T lenfositlerin daha fazla uyarılmasını engeller.

DCS ler lokalizasyon, fenotip ve fonksiyonlarına göre değişkenlik göstermesine rağmen. Kökenlerine göre 2 ye ayrılabilir. Myeloid DCS (MDCS) ve plazmosit DCS (PDCS). MDCS en etkin antijen sunucu hücrelerdir. PDCS ise immün toleransta önemlidir.^{237,238}

2.4.4.2. Vitamin D ve Edinsel İmmünite

T Lenfosit Fonksiyonları :

İstirahat halinde ki T lenfositler saptanamayacak düzeyde VDR sentezlerler. Fakat antijenik uyarı sonrasında T lenfositler proliferasyon oldukça VDR sentezi artar.²³⁹⁻²⁴¹ Vitamin D nin T lenfositler üzerindeki etkisini inceleyen ilk çalışmalar kalsitriolün T lenfosit proliferasyonunu baskılayabileceğine odaklanmıştır²³⁹⁻²⁴¹ Daha sonraki çalışmalarda Lemire ve ark. kalsitriolün T helper 1 (TH₁) i inhibe edebileceğini bildirmişlerdir.²⁴² Kalsitriol ile tedavi edilen T hücrelerin sitokin profillerinin humoral

immüniteyle ilişkili olan CD₄⁺ T lenfositlerin alt grubu olan TH₂ lenfositlerle tutarlı olduğunu gösterildi.^{243,244} Sonuç olarak D vitamininin T lenfositleri TH₁ yolağından TH₂ ye doğru kaydırdığı gösterildi. Ancak vitamin D verilen fare lenfositlerinde bir TH₂ ürünü olan IL₄ ün inhibe edilmesi soru işaretleri doğurmuştur. Bununla birlikte vitamin D nin T lenfositlerde in vivo etkisi daha karmaşıktır.

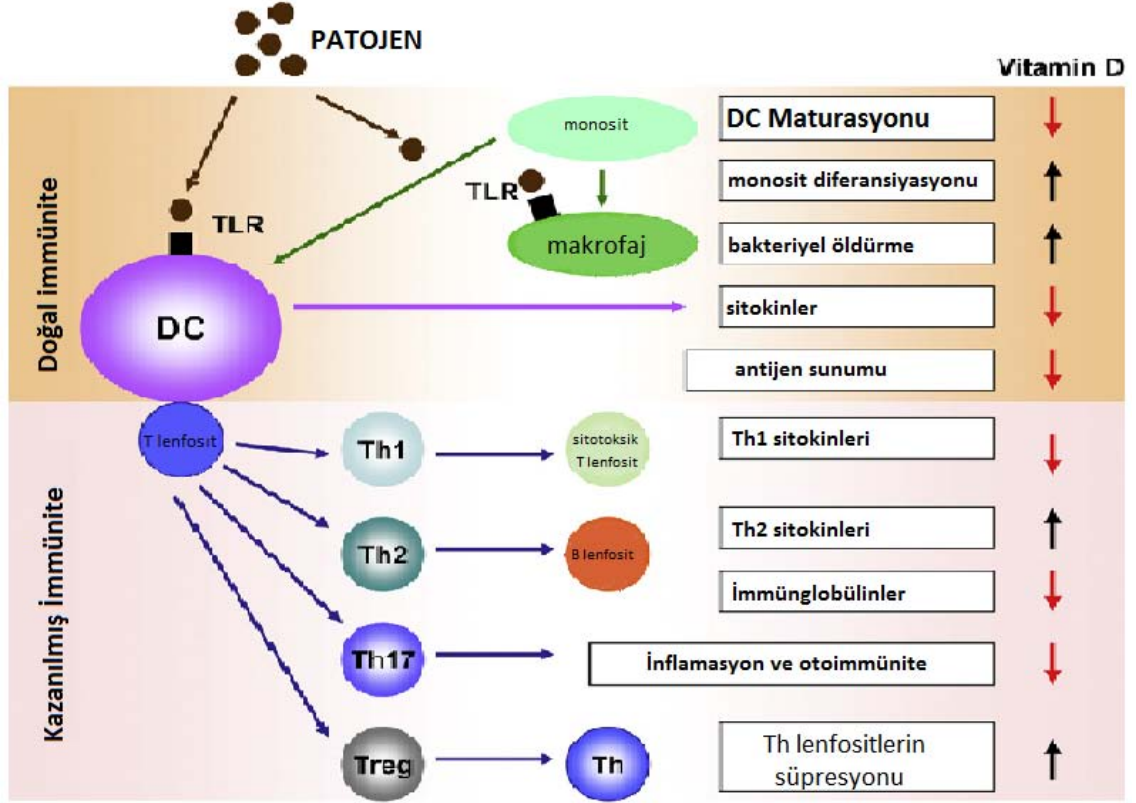
TH₁ ve TH₂ hücrelerinden farklı bir T lenfosit grubu olan IL₁₇ sentezleyebilme yeteneği bulunan TH₁₇ hücreleri belirli patojenlerle mücadelede önemli görevler alır, inflamasyon ve doku hasarlanmasında önemlidir.²⁴⁵⁻²⁴⁸ Gastrointestinal sistemin inflamatuvar hastalıklarını inceleyen hayvan çalışmalarında kalsitriol tedavisi IL₁₇ sentezini azaltır.²⁴⁹

Tregs, baskılayıcı etkileri olan T lenfositlerdir. Barrat ve ark. 2002 yılında glukokortikoidlerle beraber kalsitriolün CD₄⁺ ve CD₂₅⁺ Tregs lerden IL₁₀ sentezini artırdıklarını göstermişlerdir.²⁵⁰ Sonraki çalışmalarda kalsitriolün tek başına Tregsleri uyardığı, greft rejeksiyonu ve otoimmün hastalıklarda kalsitriolün Tregslerde diferansiyasyona yol açtığı görüldü. Dolayısıyla vitamin D nin edinsel immünitede olumlu etkileri olduğu söylenebilir.²⁵¹⁻²⁵⁴

CD₈⁺ hücrelerde VDR fazla miktarda bulunur. Bu durum CD₈⁺ hücrelerin kalsitriol için potansiyel bir hedef olduğunu düşündürür. CD₈⁺ hücreler CD₄⁺ hücrelerin aksine kalsitriole karşı düşük antiproliferatif yanıt gösterirler.^{241,255,256} Sonraki çalışmalar kalsitriolün CD₈⁺ hücrelerinde aktif olarak sitokin üretimini düzenlediğini göstermiştir.²⁵⁷ Aynı zamanda kalsitriolün CD₈⁺ hücrelerinin proliferasyonunu düzenlediği anlaşılmıştır.²⁵⁸ Son çalışmalar vitamin D nin lenfositlerin spesifik dokulara yönlendirmede güçlü etkileri olduğunu göstermiştir.²⁵⁹ Daha yeni çalışmalarda epidermal keratinositlerden sentezlenen CCL2 α için ligand olan kemokin reseptör 10 (CCR₁₀) aracılığı ile T lenfositlerin cilde yönlendirmede vitamin D nin önemli rol oynadığı gösterilmiştir.²⁶⁰

B Hücre Fonksiyonu: Aktif B hücreler VDR sentezlerler.(İnaktif B hücrelerinde VDR sentezlenmez.)²⁶¹ Son çalışmalar kalsitriolün B hücre hemostazisi üzerinde direkt etkilerini göstermiştir, B hücre proliferasyonu ve immünglobulin üretimi üzerinde ki VDR aracılı direkt etkilerine ek olarak kalsitriolün plazma hücre farklılaşmasını inhibe ettiğini ve SLE gibi B hücre ilişkili hastalarda önemli olabileceğinin altını çizmiştir. B hücrelerde CYP27B1B sentezi saptanmıştır. Bu da B

hücrelerinin vitamin D ye otokrin ve parakrin cevap verebileceğini düşündürmektedir.²⁶² (Şekil 8)



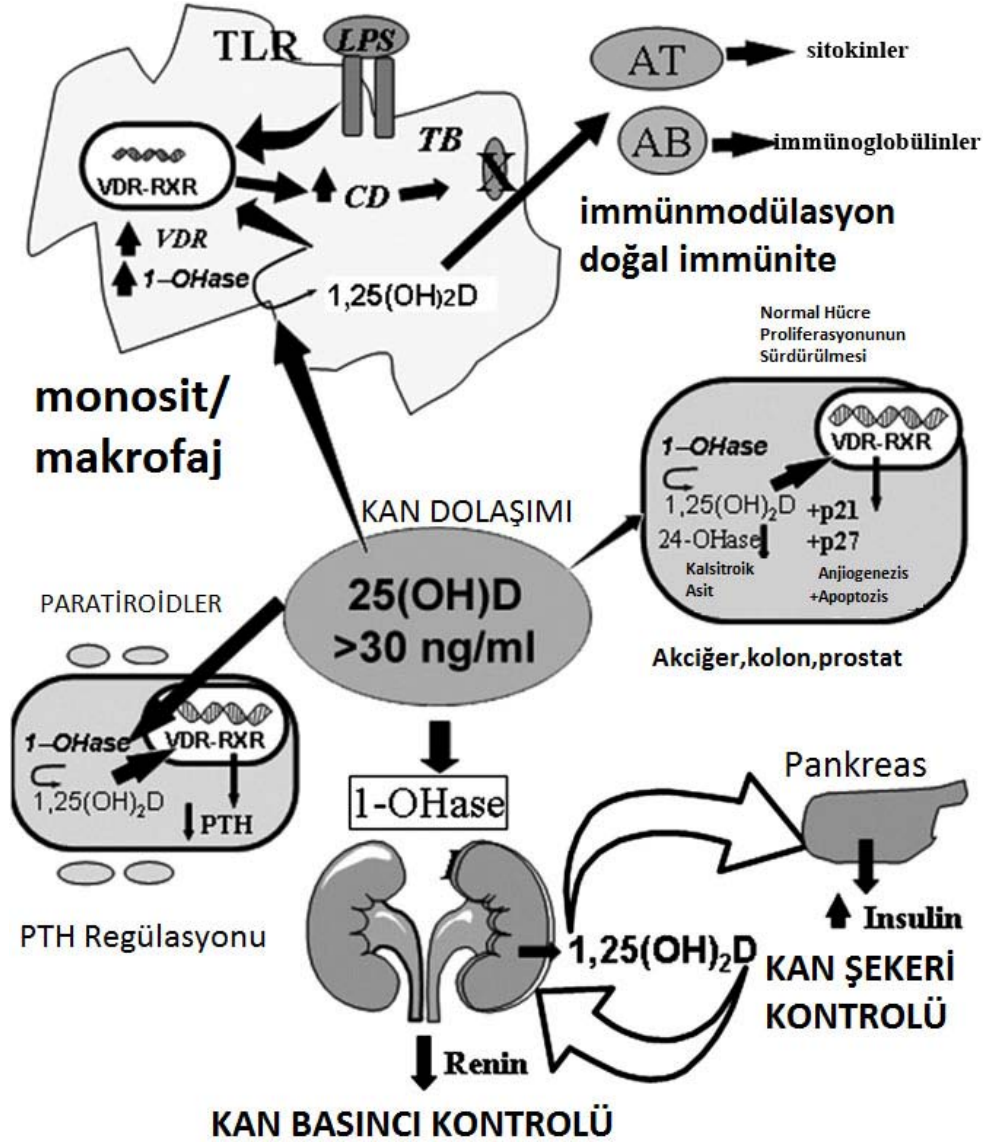
Şekil 8. D vitaminin immün sistem üzerine etkileri²¹²

2.4.5. Vitamin D, İmmünite ve Hastalıklar

2.4.5.1. Tüberkülozis

“Güneş girmeyen eve doktor girer” atasözü galiba en iyi tüberküloz ile açıklanabilir. Birkaç dekad öncesinde ultraviyole güneş ışınlarının tüberküloz üzerinde ki olumlu etkisi fark edilmiştir. Bugüne kadar vitamin D ve doğal immünite arasında ki ilişki oldukça iyi çalışılmıştır.²⁶³ Tüberküloz tedavisinde klasik ilaçlara 0,25mg vitamin D eklenmesi balgamda ARB(+) bakteriyi daha kısa sürede negatifleştirmiştir.²⁶⁴ 2009 yılında yapılan placebo kontrolü çift kör randomize bir çalışmada vitamin D nin tüberküloz tedavisine eklenmesinin olumlu klinik bir etkisi gözlenmemiştir. Ancak bu

çalışmada vurgulanması gereken en önemli nokta hiçbir hastanın serum vitamin D düzeyinde artış olmamasıdır.²⁶⁵



Vitamin D nin iskelet sistemi dışında ki fonksiyonları için 25-(OH) Vit-D3 ün 1-25(OH)₂ Vit-D ye dönüşümü gereklidir. Mikobakterium tüberkülozis gibi infektif ajan tarafından TLR 1/2 nin uyarılmasıyla monosit/makrofaj stimüle edildiğinde ve ya bakterinin lipopolisakaritleri ile upregülasyonu, 1- α -Hidroksilaz aktivasyonu gerçekleşir. 30 ng/ml nin üzerinde ki 25(OH) Vit-D3 serum düzeyleri 1- α -Hidroksilaz

için kalsitriole dönüşmek üzere yeterli substratı sağlar. Kalsitriol doğal immün yanıtın tetiklenmesinde ve örneğin TBC gibi infeksiyöz ajanların imha edilmesini indüklemeye yeteneğine sahip bir peptit olan cathelicidin ekspresyonunu artırarak nükleusa döner. Monosit ve makrofajlarda üretilen kalsitriol sitokin sentez ve salınımını yapan T lenfositlerin, immünglobulin sentezini yapan B lenfositlerin aktivasyonuna neden olur. Ayrıca 30ng/ml düzeyinin üzerinde ki 25(OH) Vit-D3 birçok yaygın kanser riskini azaltır. Akciğer, kolon, prostat ve diğer hücrelerde ki lokal kalsitriol üretimi apoptozu indükleyen ve anjiogenezi inhibe eden P1 ve P27 yi içeren proliferasyonu kontrol eden çeşitli genlerin regülasyonunda rol oynamaktadır. Özellikle 1-25(OH) Vit-D3 normal hücrel proliferasyonun ve diferansiyasyonun sürdürülmesi görevini tamamlar. 24-Hidroksilaz ı indükler. 24-Hidroksilaz kalsitriolün inaktif olarak kalsitroik asite dönüşümünü sağlar. Böylece lokal olarak üretilen 1-25-(OH) Vir-D3 dolaşıma girmez ve kalsiyum üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Paratroid bezlerinde lokal olarak üretilen 1-25(OH) Vit-D3 PTH hormonunun sentez ve ekspresyonunu inhibe eder. Böbrekte üretilen 1-25-(OH)₂ D3 dolaşıma girer, renin üretiminin azaltılmasında, pankreastan β islet hücrelerinde insülin sekresyonunun stimilasyonunda rol oynar.¹⁸⁷

2.4.5.2. Multiple Skleroz (MS)

Birkaç epidemiyolojik çalışma Vit-D eksikliği ile otoimmün hastalık olan MS insidansı ve şiddeti arasında ilişkiyi bildirmiştir.²⁶⁶ 2008 yılında yapılan bir çalışmada 25-(OH) D düzeyleri ve hastalık parametreleri arasında korelasyon bulunmuştur.²⁶⁷ 2009 yılında İsveçli popülasyonu ve daha öncesinde Avustralya ve Yeni Zellanda'lılarda 12p13-14 kromozumunda SNPS için bir bölge (ANZ-GEN 2009) tespit edilmiştir. Bu bölge CYP27B'nin (1-α-Hidroksilaz) olduğu gen bölgesidir.²⁶⁸ Bununla birlikte MS yatkınlık geni HLA-DRB1 15 geninin promotör bölgesinde VDR yanıt elemanı olduğu varsayılan bir bölge bulunmuştur.²⁶⁹ 2010 yılında yayımlanan bir çalışma D vitamininden bağımsız olarak UV ışığının hastalık üzerinde iyileştirici etkilerinin olabileceğini göstermiştir.²⁷⁰ Deneysel otoimmün ensefalit oluşturulan farelerde kalsitriol takviyesinin koruyucu etkileri görülmüştür.^{271,272} Ancak oral vitamin

D takviyesinin MS li hastalarda faydalı olacağına dair çok az kanıt vardır, bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.²⁷³

2.4.5.3. Tip 1 Diyabet

Tip 1 DM te VDR polimorfizminin araştırıldığı büyük bir çalışmada çelişkili sonuçlar alınmıştır.²⁷⁴ 2009 yılında yayımlanan bir çalışmada VDR polimorfizmi ve β hücre otoimmüitesi arasında bir bağlantı bulunmadığı saptanmıştır.²⁷⁵ Bununla birlikte Tip 1 DM ile VDR polimorfizmi arasında bağlantılı olan Vit-D metabolizmasında enzimleri kodlayan genler (CYP27B,DHCR7 ve CYP2R1) gösterilmiştir.^{276,277} Farelerde yapılan çalışmalarda kalsitriol ve analoglarının Tip 1 DM i geciktirdiği veya engellediği uzun zaman önce gösterilmiştir.²⁷⁸ Ek olarak β hücre transplantasyonu sonrasında kalsitriole siklosporin gibi bir immün süpresan kombine edildiğinde otoimmün DM rekürensini önlediğine dair veriler mevcuttur.^{279,280}

2.4.5.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (IBH)

IBH ya yakınlıkla VDR gen polimorfizmi arasında bağlantı olduğu saptanmıştır. Fakat bu bağlantı etnik farklılıklar gösterilmiştir. Avrupalılarda VDR geninde TAP 1 polimorfizmi crohn hastalığına, iran da FSK 1 polimorfizmi crohn hastalığına, Çinlilerde BSM 1 polimorfizmi ülseratif kolite yakınlıkla bağlantılı bulunmuştur.²⁸¹⁻²⁸³

IBH prevalansı güneş ışığı maruziyetinin azaldığı bölgelerde daha yüksek bulunmuştur. Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa da IBH li hastalar düşük serum 25(OH) D düzeylerine sahiptir.^{284,285} Çeşitli fare deneyleri olmasına rağmen insanlarda VDR agonistlerine yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2.4.5.5. Astım

İlk genetik bağlantılı çalışma VDR polimorfizmi ve astım arasında ki bağlantıya yönelik olarak Kuzey Amerika da yayınlanmıştır.^{286,287} Vitamin D, astım gelişimiyle enfeksiyonlara yakınlıkla bağlantılı olabileceğinden dolayı indirekt olarak bağlantılı

olabileceği düşünülmektedir. 25-(OH) D₃ kord kan düzeyleri çocukluk çağı wheezing ve respiratuvar enfeksiyonlar ile zıt ilişkili bulunmuş fakat astım insidansı ile ilişki saptanamamıştır.²⁸⁸ Astım-vitamin D ilişkisinin gösterilebilmesi için gelecekte ki çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4.5.6. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Asyalılarda VDR gen BSML polimorfizmi ile SLE ve lupus nefriti arasında bir bağlantı bulunmuştur.^{289,290} Amerikada, Afrikan Amerikalılarda morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu genç yaşta SLE insidansı artışı beyaz ırktan 3 kat daha yüksektir. Afrikan Amerikalılarda daha yüksek olan anlamlı SLE prevalansı yalnızca genetik faktörlerle açıklanamaz. Bu prevalans batı Afrikada yaşayan Afrikalılarla benzer değildir. SLE hastalarında D vitamini eksikliği prevalansı artmaktadır. Vitamin D eksikliğinin nedeni SLE dir ve karmaşıktır. Otoantrikorlara bağlı değildir.²⁹¹ Fotosensiviteden yakınan hastalarda güneş ışığından sakınmakla Vit-D eksikliği oluşabilir. Bununla birlikte günümüzde henüz SLE tedavisinde vitamin D kullanımıyla ilgili yayınlanmış bir çalışma yoktur.

2.4.5.7. Romatoid Artrit (RA)

VDR geninde BSML polimorfizmi RA'da osteoporoz patogenezinde kolay anlaşılabilen şekilde rol oynamaktadır.²⁹² F ve F/F aleli, VDR Faktör 1 polimorfizmi Avrupalılarda RA ile bağlantılı bulunmuştur.^{293,294} RA'lı hastalarda Vit-D eksikliği oldukça yaygındır.²⁹⁵ HAQ skorunda (*Health Assessment Questionnaire*) gösterildiği gibi erken RA'lı hastalarda 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile hastalık aktivitesi, şiddeti ve fonksiyonel kısıtlılıkla zıt bir bağlantı vardır.²⁹⁶ 29368 kadının olduğu prospektif bir cohort çalışmasında daha fazla Vit-D alımı RA gelişim riskiyle ters ilişkili olarak bulunmuştur. Hastalık daha çok 35-40 yaşlarında görülmesine rağmen yüksek dozda Vit-D alınımının faydaları 50 yaşından sonra görülmüştür. Bu da orta ve ileri yaşlarda yüksek serum Vit-D düzeylerinin faydalı olabileceğini gösterir. Hakikaten VDR agonisleri, RA tedavisinde potansiyel ilaç olarak görülmektedir.²⁹⁷ 19 RA 'li hastada yapılan çalışmada α kalsidiolün (1-(OH) D₃ ün) faydalı etkileri gösterilmiştir.²⁹⁸ RA'da fare modellerinde bu doğrulanmıştır. Örneğin kalsitriol ile tedavi edilen kollojen

bağımlı artrit bulguları gerilemekte, Erken artrit şiddetinde azalma olmakta ve progresyon önlenmektedir.²⁹⁹ RA'da D vitamini kullanımıyla ilgili ümit verici genetik epidemiyolojik ve prelinik veriler mevcuttur. Ancak daha ileride yapılacak çalışmaların bunu desteklemesine ihtiyaç vardır.

2.4.5.8. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı, kas-iskelet sistemini, vasküler sistemi, santral sinir sistemini, gastrointestinal sistemi, göz, cilt ve mukozaları etkileyen tekrarlayan ataklarla karakterize, kronik, multisistemik bir hastalıktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 25 (OH) Vitamin D₃ düzeylerinin aktive Behçet hastalarında düşük olduğuna dair veriler elde edilmiştir.^{300,301}

2.4.5.9. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Yakın zaman önce genel popülasyonda 25 (OH) VitaminD eksikliğinin kardiyovasküler hastalık riskinde bir artışa sebep olduğu yayınlanmıştır.³⁰² RAS sisteminin upregülasyonu bunun vasküler endotelial, düz kas fonksiyonları üzerine olan etkileri, 25 (OH) Vitamin D eksikliğinde bozulmuş glukoz toleransı kardiyovasküler risk artışının nedenlerindedir.^{303,304} Ek olarak 25 (OH) Vitamin D eksikliği dislipidemi ve metabolik sendromla bağlantılı bulunmuştur.^{305,306}

25 (OH) Vitamin D eksikliğinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile bağlantılı sublinik plak gelişiminden sorumlu olan ateroskleroz ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^{307,308} Bir prospektif çalışmada 25 (OH) Vitamin D düzeyi 15ng/ml nin altında olan erkeklerde miyokard infarktüsü riskinde artış bulunmuştur. Bunun nedeninin 25 (OH) Vitamin D eksikliği ile artan nabız hızı, arteriel sertlik, sol ventikül hipertropisi olabileceği iddia edilmektedir. Ek olarak kan basıncı düşük 25 (OH) Vitamin D düzeyleriyle RAS ın aktivasyonu sonucu hipertansiyon oluşabileceği düşünülmektedir.³⁰⁹

2.4.5.10. Vitamin D ve Kanser

Bazı retrospektif ve prospektif epidemiyolojik çalışmalarda 25(OH) Vitamin D <20ng/ml olduğu zaman kolorektal, prostat, akciğer, pankreas, özefagus kanserlerinde %30-50 artış olduğuna dair bilgiler mevcuttur.³¹⁰⁻³¹³ Kanada'da yapılan bir çalışmada; meme kanseri öyküsü olan 972 kadınla meme kanseri olmayan 1135 kadının 15-20'li yaşlarda güneş ışığı alım hikayeleri sorgulandığında meme kanseri olan kadınların daha az güneş ışığı aldıkları tespit edilmiş. Gençlik döneminde daha fazla güneş ışığı alan kadınlarda meme kanseri riskinin %69, orta yaşta daha fazla güneş ışığı alanlarda meme kanseri riskinde %51 oranında azalma olduğu gösterilmiştir.³¹⁴

Garland ve ark.'nın yaptığı daha önceden verileri toplanan yüksek doz D vitamini tüketimi olan, 25(OH) Vitamin D ortalamaları 48ng/ml olan kadınlarda yapılan bir çalışmada vitamin D tüketimi meme kanseri riskinde %50 oranında azalma ile korele bulunmuştur.³¹²

Loppe ve ark. 4 yıl boyunca 1100 IU D vitamini ve 1500mg kalsiyum kombinasyonu kullanan 1179 postmenopozal kadında tüm kanserlerin gelişim riskinde %60'dan fazla azalma olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte D vitamini ve plasebo kullanan kadınlar karşılaştırıldığında kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu kullanan kadınlarda kanser gelişim riskinde %77 oranında azalma görülmüştür.³¹⁵

Hekim sağlık çalışmasında yüksek 25(OH) Vitamin D₃ seviyeleri bulunan erkeklerde çeşitli kanserlerin (kolorektal, özefagus, pankreas kanserleri ve lösemilerin) gelişim risklerinde azalma olduğu tespit edilmiştir.³¹³

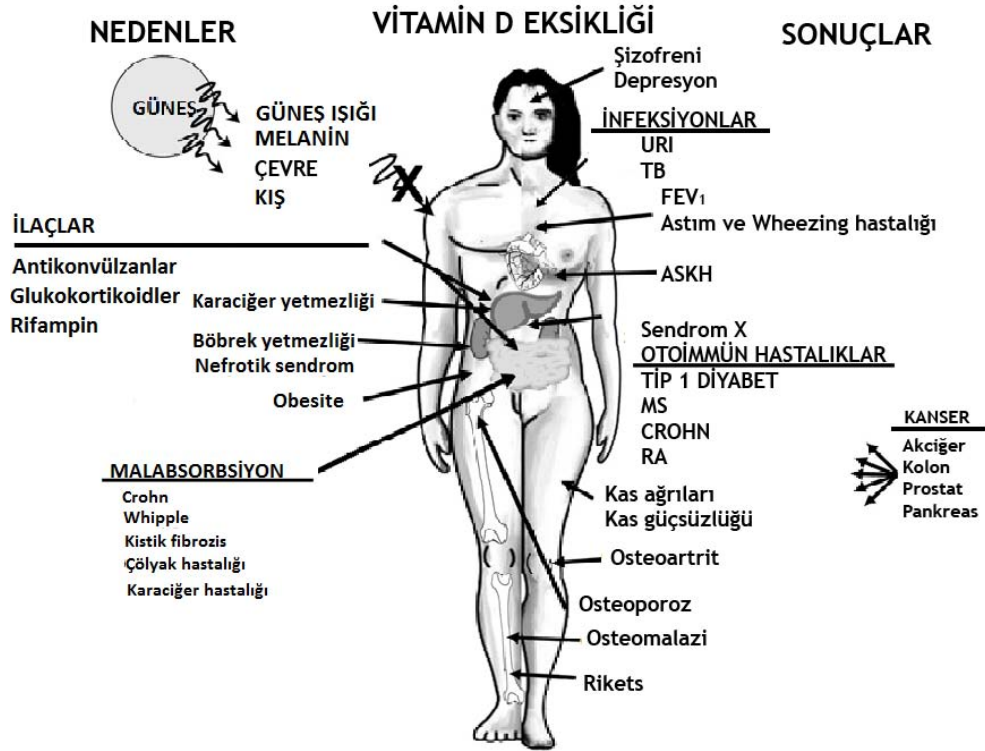
Vitamin D eksikliğinin kanser gelişim riskini artırmasıyla birlikte daha agresif ve tedavisi daha zor kanser gelişimi ile ilgili olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur.^{316,317}

Nappol ve ark. 1,25(OH)₂ Vitamin D₃'ün transkripsiyonel aktivitesi ile doğrudan veya dolaylı olarak en az en az 200 geni düzenleme yeteneğine sahip olduğunu yayınladılar.³¹⁸ Proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptoz ve anjiogenezi kontrol eden genler bu genlerdendir.^{187,318}

1,25(OH)₂ D₃ hücre döngüsü inhibitörlerinin ekspresyonunu artırır. Siklin ve siklin bağımlı kinaz kompleks aktivatörlerini azaltır. Ek olarak DNA sentezi ve hücre büyümesini önleyerek G₁/S fazında hücre döngüsünü tutmasıyla bilinen siklin ve siklin

bağımlı kinaz inhibitörlerini Cip/Kip proteinleri (P₂₁, P₂₇) artırır. Hücre adezyon moleküllerinden E cadherin ekspresyonunu artırırken β catenin ekspresyonunu inhibe eder.^{319,320}

Hiperkalsemi, D vitamini analoglarının önemli yan etkilerinden biridir. D vitamini analogları hiperkalsemik ve antiproliferatif etkileri açısından incelendiğinde, analogların çoğunun 100-1000 kat arasında daha güçlü antiproliferatif etkileri vardır. Spina ve ark. farelerde yapılan bir araştırmada D vitamini analoglarının MC-26 tümör hücrelerinin progresyonunu efektif olarak inhibe ederken minimum bir hiperkalsemik etki oluştuğunu gösterdiler.³²¹ Metastatik prostat kansinomu olan erkeklere 21 ay, günde 2000IU vitamin D₃ verilen bir çalışmada, vitamin D₃ verilmeden önceki ve verildikten 21 ay sonra ölçülen PSA düzeyleri karşılaştırıldığında vitamin D₃ verildikten 21 ay sonraki PSA değerlerinin %50' den fazla azalma gösterdiği saptanmıştır.³²² Bir başka çalışma da vitamin D₃ verilen grup plasebo alan grupla karşılaştırıldığında D vitamini alan grubun PSA değerleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.³²³



Şekil 10. Vitamin D eksikliği nedenleri ve potansiyel sonuçları¹⁸⁷

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji-İmmünoloji Bilim dalınca takip edilen 1980 yılında Amerikan Romatizma Birliği (ACR) Kriterlerini karşılayan 62 sklerodermalı hasta, 2010 Romatoid Artrit ACR/EULAR Sınıflama Kriterlerini karşılayan 49 romatoid artritli hasta, 1984 Modifiye NewYork kriterlerini karşılayan 43 ankilozan spondilitli hasta ve 52 sağlıklı katılımcı alındı. Toplam 206 katılımcı değerlendirildi. Çalışma prospektif, grup kontrollü olarak planlandı.

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 04.10.2012 tarih ve 6 nolu karar ile onay alındı.

Ailesinde ve kendisinde bilinen romatolojik hastalığı bulunanlar, hipertiroidi, hiperparatiroidi, osteomalazi gibi metabolik kemik hastalığı bulunanlar, D vitamini düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı olanlar kontrol grubuna alınmadı.

Romatoid Artrit’li hastalarda aktivasyon kriteri olarak DAS28, AS’li hastalarda BASDAİ, Skleroderma’lı hastalarda Valentini Kriterleri esas alındı.

1.1.DAS 28 (Hastalık Aktivasyon Skoru)

Romatoid Artrit’te hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Nijmegen formülü olarak isimlendirilen bir formülle hesaplanır:

DAS 28=(0,56 x HES ½) +(0,28 x ŞES½) +(0,7 x ln[ESR]) + (0,014 x HGD [VAS-mm]).

Bu formülde ESR veya CRP, 28 eklemde şiş (ŞES) ve hassas (HES) eklem sayısı, ve hastanın global durumu (HGD) (görsel analog skala: VAS) değerlendirilir. Yaptığımız çalışmada DAS28 skorları aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir. (Tablo 16)

Tablo 16. Hastalık aktivite durumuna göre DAS28 skorları³²⁴

DAS28 ≤ 3,2	Düşük Aktivite
3,2 < DAS28 ≤ 5	Orta Aktivite
DAS28 > 5.1	Yüksek Aktivite

1.2. BAS DAİ (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi) (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

BASDAİ, AS'li hastalarda hastalık aktivasyonunu değerlendirme de yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁷⁷ Altı adet sorudan oluşur. Verilen altı yanıt sonrası ilk dördü kendi aralarında toplanır, son iki sorunun ortalamaları alınır. Bu ortalama ilk dört sorudan elde edilen sayıya eklenir ve beşe bölünür. Bu testin Türkçe geçerliliği yapılmıştır.¹⁸⁰ Yaptığımız çalışmada BASDAİ < 4 ise düşük aktivite, > 4 ise yüksek aktivite olarak değerlendirildi.³²⁵ (Tablo 17)

Tablo 17. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ)¹⁸⁰

1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0-----10 Yok Çok Şiddetli
2. Ankilozan Spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0-----10 Yok Çok Şiddetli
3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0-----10 Yok Çok Şiddetli
4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini nasıl tanımlarsınız? 0-----10 Yok Çok Şiddetli
5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini nasıl tanımlarsınız? 0-----10 Yok Çok Şiddetli
6. Uyandıktan sonra sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor? 0-----5-----10 Yok 1 saat 2 saat veya daha fazla

$$\text{BASDAİ} = \frac{1 + 2 + 3 + 4 + \frac{5 + 6}{2}}{5}$$

1.3.Valentini Kriterleri

Sklerodermada hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılır. Toplam on parametreden oluşur. On puan üzerinden ≥ 3 hastalığın aktif olduğunu gösterir.^{326,327}

Tablo 18. Skleroderma'da Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi - Valentini Kriterleri

Modifiye Rodnan Deri Skoru>14	1	Cilt kalınlaşmasının 17 anatomik bölgede 0(normal) ve 3+(belirgin kalınlaşma) arasında değerlendirilmesi(0-51 arası puanlama)
Skleroderma	0,5	Dermal sızıntılar ve cilt kontur ve kıvrımlarının bozulması sonucu yumuşak doku kütlelerinde artış (özellikle parmaklarda)
Deri	2	Aşağıdaki soruya cevabın “daha kötü” olması durumunda: “Geçen bir ay içinde derinizin durumu nasıl değişti?” Daha kötü/ Aynı / Daha iyi
Dijital Nekroz	0,5	Küçük infarktlerden dijital gangrene kadar değişen aktif dijital ülser
Vasküler	0,5	Aşağıdaki soruya cevabın “daha kötü” olması durumunda: “Geçen bir ay içinde parmaklarınızın durumu nasıl değişti?” Daha kötü/ Aynı / Daha iyi
Artrit	0,5	Periferik eklemlerde simetrik şişlik ve hassasiyet
DLCO	0,5	Tek nefes yöntemi ile ölçülen DLCO değerinin beklenenin %80'inden az olması
Kalp/Akciğer	2	Aşağıdaki soruya cevabın “daha kötü” olması durumunda: “Geçen bir ay içinde nefes darlığınız nasıl değişti?” Daha kötü/ Aynı / Daha iyi
ESR>30	1,5	Westergreen Yöntemiyle
Hipokomplementemi	1	Herhangi bir yöntemle düşük C3 veya C4 saptanması

Aktif hastalık= skor ≥ 3

2.Laboratuvar

25 (OH) Vitamin D

Serum 25(OH) vitamin D düzeyi tüm hasta grupları ve kontrol grubunda ImmuChrom HPLC (high-pressure liquid chromatography) yöntemiyle değerlendirildi. HPLC yöntemi 25 (OH) D₃ vitamini serum düzeylerinin ölçümünde hassas, kolay uygulanabilir ve hızlı bir yöntem olarak bilinmektedir.³²⁸⁻³³⁰ Çalışmamızda D vitamini düzeyleri tüm gruplarda <10 ng/ml ciddi D vitamini eksikliği, 10-30 ng/ml D vitamini yetersizliği, >30 ng/ml yeterli serum 25 (OH) D₃ düzeyi olarak tanımlanmıştır.^{187,202-208}

ESR (Sedimentasyon) ve CRP(C Reaktif Protein)

ESR Alifax test1 sedimentasyon cihazıyla fotometrik, CRP Bechman coulter synchron sistemleri (unicel DxC 600/800 sistemleri) ile türbidimetrik yöntemle çalışıldı. Hastaların rutin biyokimyasal tetkikleri incelendi.

Scl-70 ,ANA ve ACA

Sklerodermalı hastalarda daha önceden Mosaic Hep-20-10/liver (Monkey) substratı içeren ticari kit ile immunofloresan (Euroimmun) yöntemiyle bakılan ANA, immünometrik ELISA yöntemiyle kantitatif olarak Scl-70 substratı içeren ticari kit ve anti-centromere B substratı içeren ticari kit (Organtec Diagnostika GmbH) ile bakılan anti Scl-70 ve ACA değerleri de çalışmaya alındı.

Diğer Tetkikler

Sklerodermalı hastaların dosyalarında mevcut olan son bir yıl içinde Siemens marka somatom spirit model ve Toshiba marka Asteion super-4 model tomografi cihazlarıyla çekilen HRCT'leri; rutin olarak bakılan Jaeger marka MS/ PFT Analyzer Unit cihazıyla ölçülen SFT ve DLCO değerleri, Siemens marka acuson Sequoia C256 model ultrasound cihazıyla bakılan EKO'ları da çalışmaya eklendi. Ek olarak hastaların klinik bulguları göz önünde bulunduruldu ve daha önceden yapılan endoskopi raporları da GİS tutulum varlığı açısından değerlendirildi. Klinik endikasyonu olan hastalarda yeni incelemeler yapıldı.

3.2. İstatistiksel Metod

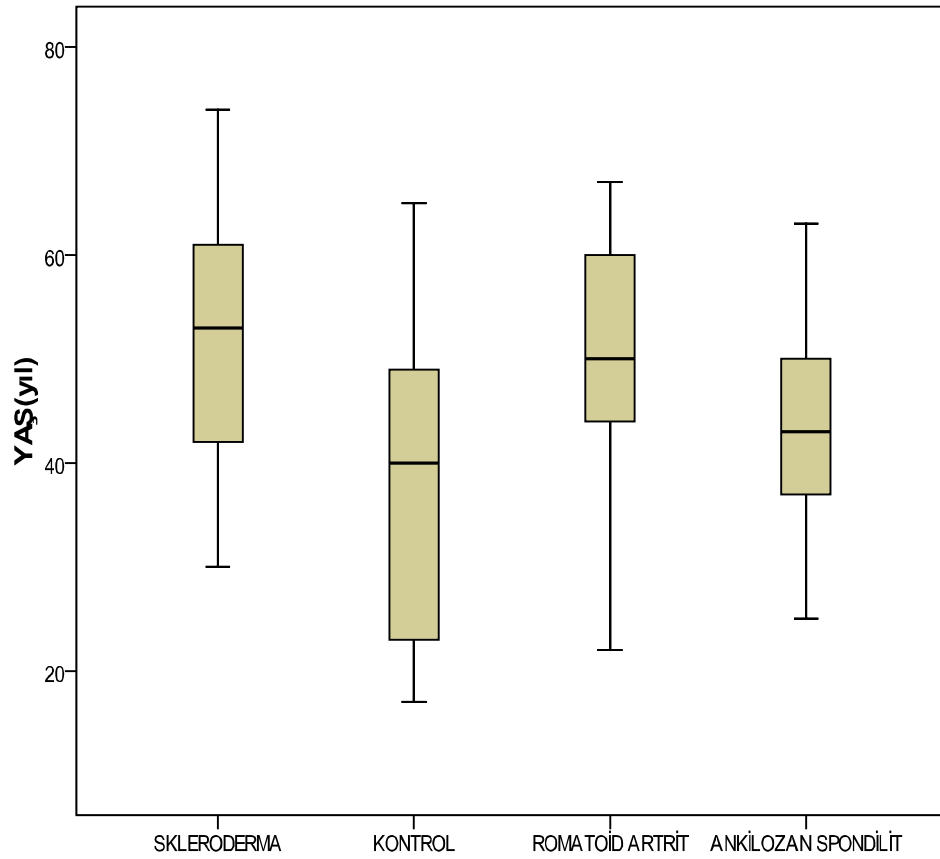
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, değişken sayısına göre normal dağılım gösteren parametreler için Student T test ve ANOVA; değişken sayısına göre normal dağılım göstermeyen parametrelere de Mann Whitney U testi ya da Kruscal

Wallis testi kullanıldı. Korelasyon analizleri olarak Spearman ve Pearson analizleri kullanıldı. 0 - 0,24 arası zayıf düzeyde korelasyon, 0,25 – 0,49 arası orta düzeyde korelasyon, 0,50 – 0,74 arası güçlü düzeyde korelasyon, 0,75 – 1,00 arası çok güçlü düzeyde korelasyon olarak tanımlandı.³³¹ Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 62 sklerodermalı, 49 RA'lı, 43 AS'li hasta, kontrol grubu olarak sağlıklı bireylerden oluşan, ailesinde ve kendisinde herhangi bir, romatolojik veya metabolik kemik hastalığı bulunmayan 52 sağlıklı katılımcı alındı. (Tablo 19)

Sklerodermalı hastaların yaş ortalamaları $51,4 \pm 11,2$, RA'lı hastaların yaş ortalamaları: $50,4 \pm 11,2$, AS'li hastaların yaş ortalamaları $43,7 \pm 9,6$ ve kontrol grubunun yaş ortalamaları: $38,1 \pm 13,8$ saptandı Tüm grubun yaş ortalaması ise $46,2 \pm 12,8$ olarak saptandı. (Tablo 22, şekil 11)

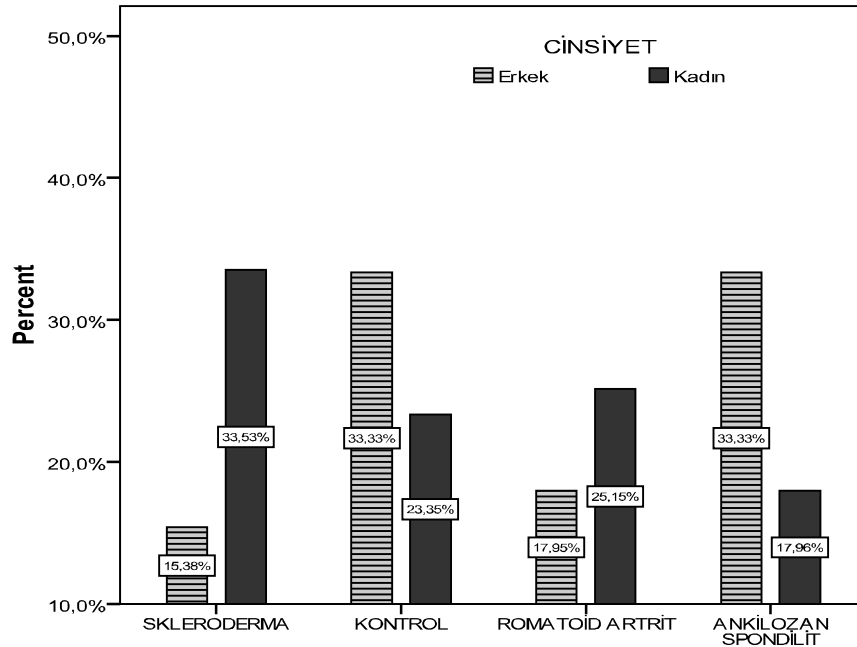


Şekil 11. Hasta ve kontrol gruplarının yaşa göre dağılımı

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde sklerodermalı hastalar 6 erkek (%9,7), 56 kadın (%90,3), RA'lı hastalar 7 erkek (%14,3), 42 kadın (%85,7), AS'li hastalar 13 erkek (%30,2), 30 kadın (%69,8), kontrol grubu 13 erkek (%25,0), 39 kadın (%75,0)'dan oluşmaktaydı. Çalışmamız toplamda 39 erkek (%18,9), 167 kadın (%81,1)'den oluşmaktaydı. Anlamlı farkı oluşturan grubun Sklerodermalı hasta grubu olduğu saptandı($p= 0,026$). (Tablo 19, şekil 12)

Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

	CİNSİYET		P^*
	E n(%)	K n(%)	
KONTROL	13(25,0)	39(75,0)	<i>Ref.</i>
SKLERODERMA	6(9,7)	56(90,3)	0,026
ROMATOİD ARTRİT	7(14,3)	42(85,7)	0,135
ANKİLOZAN SPONDİLİT	13(30,2)	30(69,8)	0,367
Toplam	39(18,9)	167(81,1)	



Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Yapılan varyans analizinde (ANOVA) 3 gruptaki hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (F=7,291, p=0,001). (Tablo 20) Bu farkı oluşturan; AS'li hastaların yaş ortalaması skleroderma ve RA'lı hastaların yaş ortalamalarına göre daha düşüktür (sırasıyla p=0,001, p=0,010). (Tablo 21)

Tablo 20. Yaş için ANOVA

YAŞ(yıl)	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Between Groups	1699,004	2	849,502	7,291	,001
Within Groups	17592,762	151	116,508		
Total	19291,766	153			

Tablo 21. Yaşa göre çoklu karşılaştırmalar

Bağımlı Değişken: YAŞ(yıl)		Bonferroni				
(I) GRUP	(J) GRUP	Mean Difference (I-J)	Std. hata	p	95% Güven Aralığı	
					Alt Limit	Üst Limit
Skleroderma	RA	1,08	2,063	1,000	-3,92	6,07
	AS	7,81(*)	2,142	,001	2,62	13,00
RA	Skleroderma	-1,08	2,063	1,000	-6,07	3,92
	AS	6,73(*)	2,255	,010	1,27	12,19
AS	Skleroderma	-7,81(*)	2,142	,001	-13,00	-2,62
	RA	-6,73(*)	2,255	,010	-12,19	-1,27

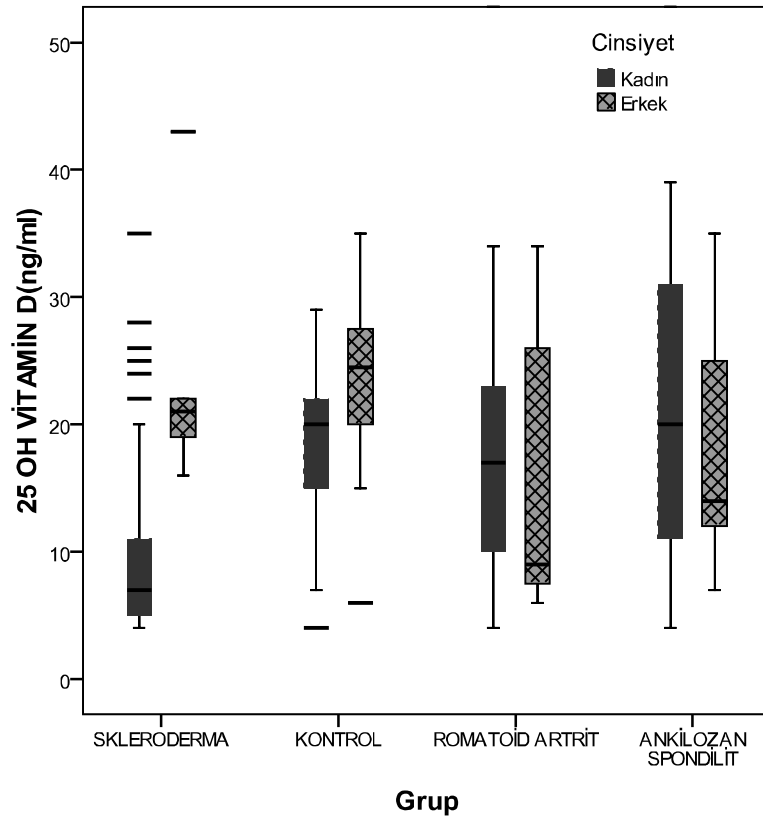
Sklerodermalı hastaların 25 (OH) D vitamini ortalamaları 12,1±8,6, RA'lı hastaların 25(OH) D vitamini ortalamaları 18,6±12,7, AS'li hastaların 25 (OH) D vitamini ortalamaları 22,6±16,2 ve kontrol grubunun 19,5±6,4 olarak saptandı. Tüm grubun 25(OH) vitamin D ortalaması ise 17,7±11,8 olarak saptandı. (Tablo 22, şekil 13, şekil 14)

Skleroderma ve kontrol grubu yaş, 25 (OH) D₃ vitamini ve kalsiyum düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında sklerodermalı hasta grubunda kontrol grubuna göre yaş ortalamaları anlamlı olarak daha yüksek (p<0,0001), 25 (OH) D₃ vitamin düzey ortalamaları (p=0,003) ve kalsiyum (p=0,009) düzey ortalamaları anlamlı olarak daha

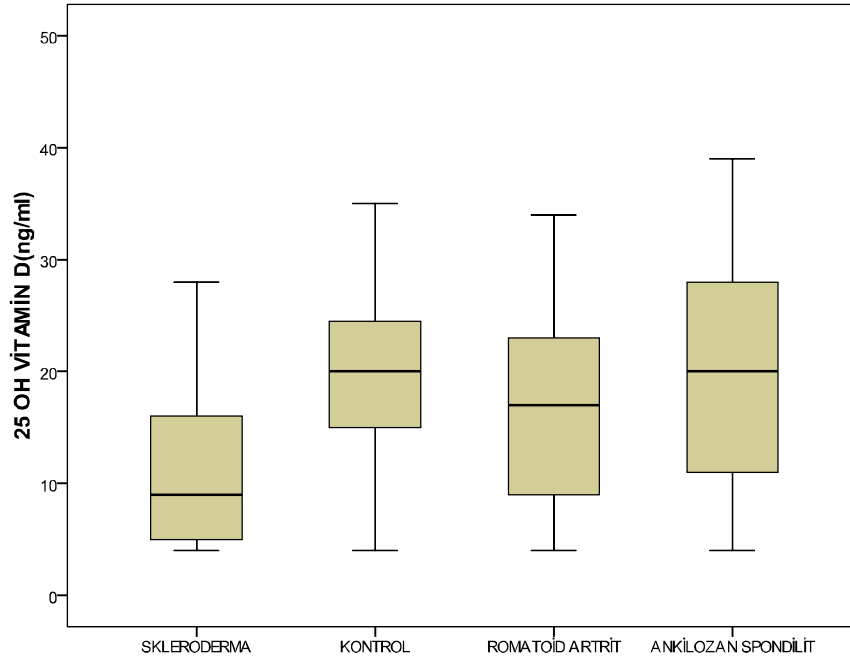
düşük saptandı. Skleroderma ve kontrol grubu fosfor düzey ortalamaları yönünden karşılaştırıldığında ise sklerodermalı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmadı.

RA ve kontrol grubu yaş yönünden karşılaştırıldığında RA'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre yaş ortalamaları ($p < 0,0001$) anlamlı olarak daha yüksek saptandı. 25(OH)D₃ vitamin düzey ortalamaları, kalsiyum ve fosfor ortalamaları yönünden karşılaştırıldığında RA'lı hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

AS ve kontrol grubu yaş, 25 (OH) D₃ vitamini düzey ortalamaları, kalsiyum ve fosfor düzey ortalamaları yönünden karşılaştırıldığında AS'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı.(Tablo 22, şekil 14)



Şekil 13. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre serum 25 (OH) D Vitamin dağılımı



Şekil 14. Hasta ve kontrol gruplarında serum 25 (OH) Vitamin D dağılımı

Tablo 22. Kontrol grubu ile hastalık gruplarının yaş, serum, 25 (OH) Vitamin D, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin karşılaştırılması

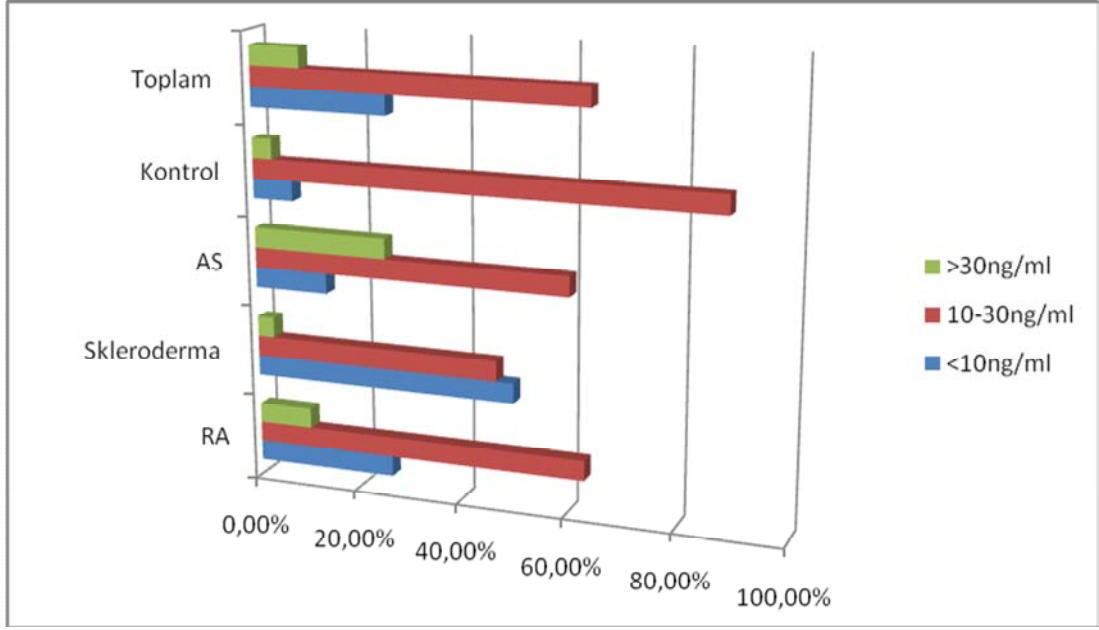
Grup		YAŞ (yıl)	25 OH VİTAMİN D (ng/ml)	KALSIYUM (mg/dl)	FOSFOR (mg/dl)
Skleroderma	N	62	62	62	62
	Ort±SS	51,4±11,2	12,1±8,6	8,8±0,5	3,2±0,6
	Med(Min-Maks)	53(30-74)	9,5(4-43)	9(7-10)	3(2-5)
Romatoid Artrit	N	49	49	49	49
	Ort±SS	50,4±11,2	18,6±12,7	8,9±0,3	2,9±0,7
	Med(Min-Maks)	50(22-67)	17(4-69)	9(8-10)	3(1-5)
Ankilozan Spondilit	N	43	43	43	43
	Ort±SS	43,7±9,6	22,6±16,2	8,9±0,4	3,1±0,6
	Med(Min-Maks)	43(25-63)	20(4-94)	9(8-10)	3(2-5)
Kontrol	N	52	52	52	52
	Ort±SS	38,1±13,8	19,5±6,4	9,1±0,4	3,1±0,6
	Med(Min-Maks)	40(17-65)	20(4-35)	9(8-10)	3(2-4)
Toplam	N	206	206	206	206
	Ort±SS	46,2±12,8	17,7±11,8	8,9±0,4	3,1±0,6
	Med(Min-Maks)	47(17-74)	16(4-94)	9(7-10)	3(1-5)
<i>p</i>		0,0001	0,0001	0,012	0,144
<i>p</i>Skleroderma*kontrol		0,0001	0,003	0,009	0,628
<i>p</i>Romatoid Artrit*kontrol		0,0001	0,976	0,765	0,401
<i>p</i>Ankilozan S.*kontrol		0,093	0,517	0,079	0,952

N: hasta sayısı, Ort:ortalama, SS: standart sapma, Med: medyan

RA'lı hastaların %26,5'inde 25 (OH) Vitamin D düzeyi <10ng/ml , %63,3'ünde 25 (OH) Vitamin D düzeyi 10-30 ng/ml arasında, %10,2'sinde 25 (OH) Vitamin D düzeyi >30ng/ml olarak saptandı. Sklerodermalı hastaların %50'sinde 25 (OH) Vitamin D düzeyi <10ng/ml, %46,8'inde 25 (OH) Vitamin D düzeyi 10-30ng/ml arasında, %3,2'sinde 25 (OH) Vitamin D düzeyi >30ng/ml olarak saptandı. AS'li hastaların %14'ünde 25 (OH) Vitamin D düzeyi <10ng/ml , %60,4'ünde 25 (OH) Vitamin D düzeyi 10-30ng/ml arasında, %25,6'sında 25 (OH) Vitamin D düzeyi >30ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubunun %7,7'sinde 25 (OH) Vitamin D düzeyi <10ng/ml, %88,5'inde 25 (OH) Vitamin D düzeyi 10-30ng/ml arasında, %3,8'inde 25 (OH) Vitamin D düzeyi >30ng/ml olarak saptandı. Tüm grupların değerlendirilmesinde 25 (OH) Vitamin D düzeyi <10ng/ml olanlar %26,2 , 25 (OH) Vitamin D düzeyi 10-30ng/ml arasında olanlar %64,1 , 25 (OH) Vitamin D düzeyi >30ng/ml olanlar %9,7 olarak saptandı.(Tablo 23, Şekil 15)

Tablo 23. Tüm Grupların Vitamin D Eksikliği, yetersizliği, Yeterliliği Yüzdeleri

	25 OH VİTAMİN D (ng/ml)		
	<10(%)	10-30(%)	>30(%)
	n	n	n
RA	26,5	63,3	10,2
	13	31	5
Skleroderma	50	46,8	3,2
	31	29	2
AS	14	60,4	25,6
	6	26	11
Kontrol grubu	7,7	88,5	3,8
	4	46	2
Toplam	26,2	64,1	9,7
	54	132	20



Şekil 15. Çalışma Gruplarının Vitamin D Eksikliği, Yetersizliği ve Yeterliliği Dağılımı

Yapılan varyans analizinde (ANOVA) tüm gruptaki katılımcıların 25 (OH) Vitamin D düzey ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($F=8,471$, $p=0,000$). (Tablo 24) Bu farkı oluşturan sklerodermalı hastaların 25 (OH) Vitamin D düzey ortalamaları kontrol grubunun, RA'lı ve AS'li hastaların 25 (OH) Vitamin D ortalamalarına göre daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,018$, $p=0,000$). (Tablo 25)

Tablo 24. Tüm gruplarda serum 25 (OH) Vitamin D ortalamaları için ANOVA

25 OH VİTAMİN D(ng/ml)	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3193,819	3	1064,606	8,471	,000
Within Groups	25387,410	202	125,680		
Total	28581,228	205			

Tablo 25. Tüm gruplarda serum 25 (OH) Vitamin D ortalamalarının çoklu karşılaştırmaları

Bağımlı Değişken : 25 OH VİTAMİN D(ng/ml)		Bonferroni				
(I) GRUP	(J) GRUP	Mean Difference (I-J)	Std. hata	p	95% Güven Aralığı	
					Alt Limit	Üst Limit
Skleroderma	Kontrol	-7,37(*)	2,108	,003	-12,99	-1,75
	RA	-6,44(*)	2,143	,018	-12,15	-,73
	AS	-10,55(*)	2,225	,000	-16,47	-4,62

(Tablo 25 devamı)

Kontrol	Skleroderma	7,37(*)	2,108	,003	1,75	12,99
	RA	,93	2,232	1,000	-5,02	6,88
	AS	-3,17	2,311	1,000	-9,33	2,98
RA	Skleroderma	6,44(*)	2,143	,018	,73	12,15
	Kontrol	-,93	2,232	1,000	-6,88	5,02
	AS	-4,10	2,343	,488	-10,34	2,14
AS	Skleroderma	10,55(*)	2,225	,000	4,62	16,47
	Kontrol	3,17	2,311	1,000	-2,98	9,33
	RA	4,10	2,343	,488	-2,14	10,34

Yapılan varyans analizinde (ANOVA) hasta gruplarındaki katılımcıların 25 (OH) Vitamin D düzey ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (F=9,638, p=0,000). (Tablo 26) Bu farkı oluşturan sklerodermalı hastaların 25 (OH) Vitamin D düzey ortalamaları, RA'lı ve AS'li hastaların 25 (OH) Vitamin D ortalamalarına göre daha düşük bulundu (sırasıyla p=0,022, p=0,000). (Tablo 27)

Tablo 26. Hasta gruplarında Serum 25 (OH) Vitamin D ortalamalarının varyans analizi (ANOVA)

25 OH VİTAMİN D(ng/ml)	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Between Groups	2974,246	2	1487,123	9,638	,000
Within Groups	23298,410	151	154,294		
Total	26272,656	153			

Tablo 27. Hasta gruplarında serum 25 (OH) Vitamin D ortalamalarının çoklu karşılaştırmaları

Bağımlı Değişken: 25 OH VİTAMİN D(ng/ml)						
Bonferroni						
(I) GRUP	(J) GRUP	Mean Difference (I-J)	Std. hata	p	95% Güven Aralığı	
					Alt Limit	Üst Limit
Skleroderma	RA	-6,44(*)	2,374	,022	-12,19	-,69
	AS	-10,55(*)	2,465	,000	-16,51	-4,58
RA	Skleroderma	6,44(*)	2,374	,022	,69	12,19
	AS	-4,10	2,596	,348	-10,39	2,18
AS	Skleroderma	10,55(*)	2,465	,000	4,58	16,51
	RA	4,10	2,596	,348	-2,18	10,39

4.1. Romatoid Artrit'te Bulgular

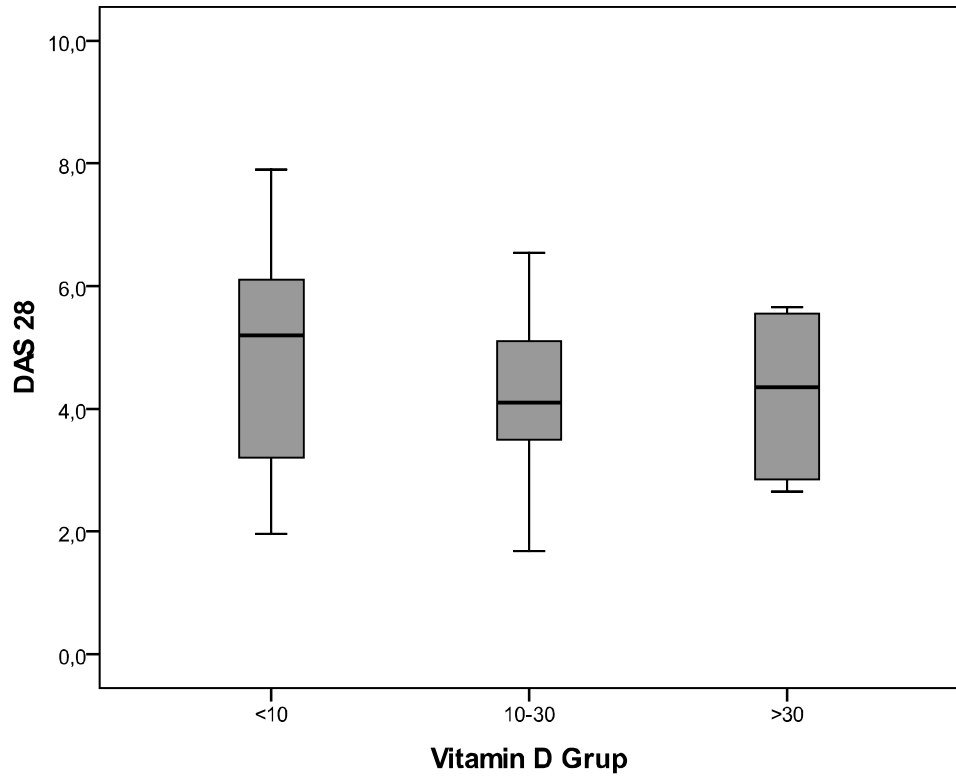
Çalışmamızda D vitamini düzeyleri tüm gruplarda: 1. Grup: 25 (OH) vitamin D düzeyi < 10 ng/ml olanlarda ciddi D vitamini eksikliği, 2. Grup: 25 (OH) vitamin D düzeyi=10-30 ng/ml olanlarda D vitamini yetersizliği, 3.grup: 25 (OH) vitamin D düzeyi > 30ng/ml olanlarda yeterli serum 25 (OH) D₃ düzeyi olarak üç grupta değerlendirildi.^{189,302-306,308,309}, Romatoid artritli hastalar DAS28 değerlerine (hastalık aktivasyonuna) göre gruplara ayrıldı. (Tablo 28)

DAS28 ve 25(OH) vitamin D grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,057). (Tablo 28, Şekil 16,17)

DAS28 grupları ve 25 (OH) vitamin D ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,452, p=0,671, p=0,422). (Tablo:29)

Tablo 28. RA'lı hastalarda DAS28 gruplarının 25 (OH) Vitamin D gruplarındaki hasta sayılarıyla karşılaştırılması

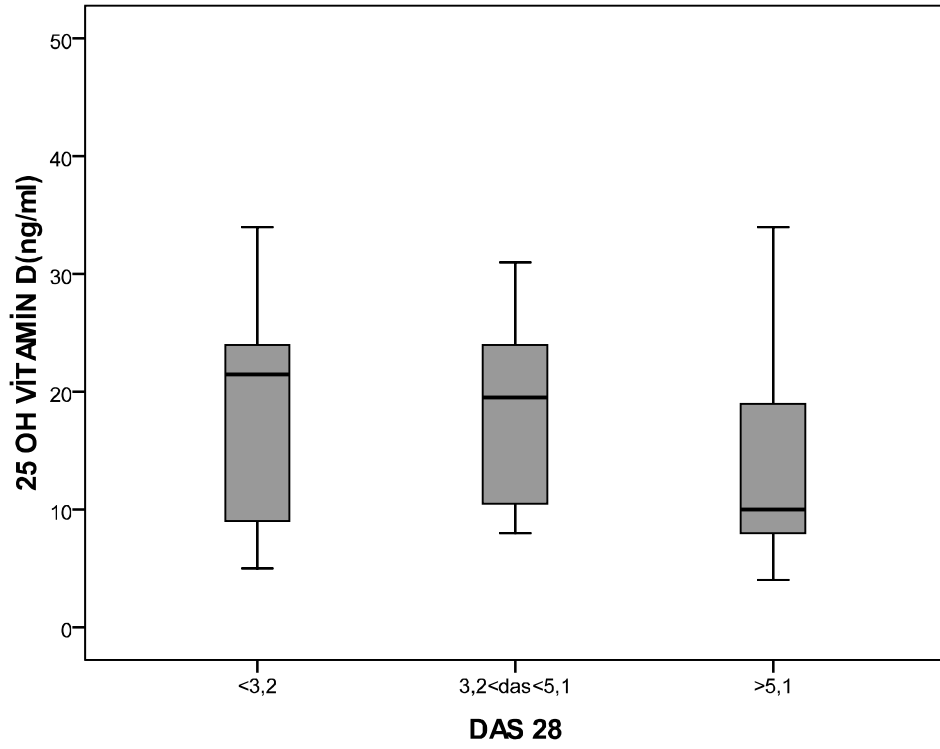
	25 OH VİTAMİN D (ng/ml)			Toplam n(%)	p
	<10 n(%)	10-30 n(%)	>30 n(%)		
DAS 28					
≤3,2	3(23,1)	5(16,1)	2(40,0)	10(20,4)	0,057
3,2<DAS 28 ≤5,1	3(23,1)	20(64,5)	1(20,0)	24(49,0)	
>5,1	7(53,8)	6(19,4)	2(40,0)	15(30,6)	
DAS 28					
≤3,2	3(23,1)	5(16,1)	2(40,0)	10(20,4)	0,452
>3,2	10(76,9)	26(83,9)	3(60,0)	39(79,6)	



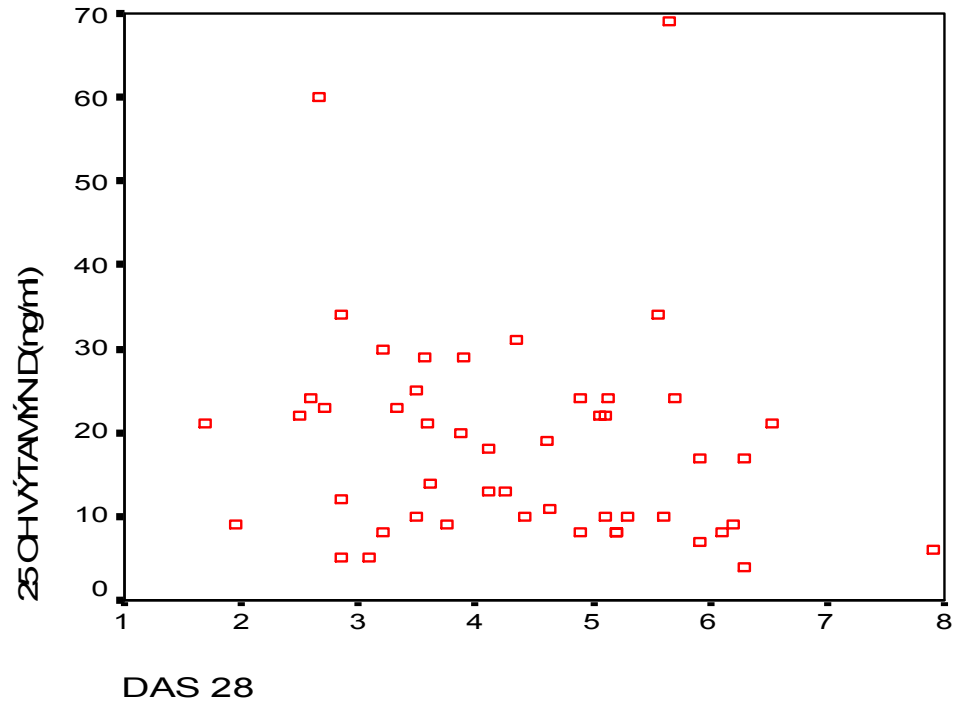
Şekil 16. RA' da 25 (OH) Vitamin D gruplarına göre DAS28

Tablo 29. RA'da DAS28 gruplarıyla 25 (OH) Vitamin D ortalamaları ve ortanca değerlerinin karşılaştırılması

25 OH VİTAMİN D (ng/ml)				
	N	Ort±SS	Med (min-Maks)	p
DAS 28				
≤3,2	10	21,5±16,5	21,5 (5-60)	0,422
>3,2	39	17,8±11,7	17,0 (8-69)	
25 OH VİTAMİN D (ng/ml)				
≤3,2	10	21,5±16,5	21,5(5-60)	0,671
3,2<DAS≤5,1	24	18,4±7,6	19,5(8-31)	
>5,1	15	16,8±15,6	10,0(4-69)	



Şekil 17. RA'da DAS28 gruplarına göre 25 (OH) Vitamin D düzeyleri



Şekil 18. DAS 28'e göre Vitamin D dağılımı

DAS28 ile 25(OH) vitamin D arasında negatif yönde fakat anlamlı olmayan bir korelasyon saptandı($r = -0,246$, $p=0,088$). (Tablo 30)

RA'da 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile CRP düzeylerini karşılaştırdığımızda negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = -0,334$, $p=0,019$).

CRP ve ESR arasında pozitif yönde, orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,499$, $p<0,001$). (Tablo 30)

Tablo 30. RA'da sürekli değişkenlerin korelasyonları

ROMATOİD ARTRİT	n=49	25 OH VİTAMİN D (ng/ml)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	DAS 28
YAŞ (yıl)	r	-,060	,256	,139	-,171
	p	,681	,076	,340	,240
25 OH VİTAMİN D (ng/ml)	r		-,334	-,129	-,246
	p		,019	,379	,088
CRP (mg/dl)	r			,499**	,093
	p			,000	,524
ESR (mm/h)	r				,072
	p				,623

RA'da DAS 28 ile serum 25 (OH) Vitamin D subgruplarının korelasyonlarına bakıldı. Serum 25 (OH) Vitamin D <10ng/ml olan grupla DAS 28 skorları arasında negatif yönde fakat anlamlı olmayan bir korelasyon saptandı ($n=13$, $r = -0,180$, $p=0,557$)

Serum 25 (OH) Vitamin D 10-30 ng/ml olan grupla DAS 28 skorları arasında negatif yönde fakat anlamlı olmayan bir korelasyon saptandı ($n=31$, $r = -0,237$, $p=0,199$)

Serum 25 (OH) Vitamin >30ng/ml olan grupla DAS 28 skorları arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı değildi ($n=5$, $r = 0,205$, $p= 0,741$). (Tablo 31)

Tablo 31. RA'da serum 25 (OH) Vitamin D subgruplarının DAS 28 ile korelasyonları

Korelasyon			25 OH VİTAMİN D(ng/ml)	DAS 28
<i>Spearman</i>	25 OH VİTAMİN D(ng/ml) <10	r	1,000	-,180
		p	.	,557
		n	13	13
	DAS 28	r	-,180	1,000
		p	,557	.
		n	13	13
Correlations			25 OH VİTAMİN D(ng/ml)	DAS 28
<i>Pearson</i>	25 OH VİTAMİN D(ng/ml) 10-30	r	1,000	-,237
		p	.	,199
		n	31	31
	DAS 28	r	-,237	1,000
		p	,199	.
		n	31	31
Correlations			25 OH VİTAMİN D(ng/ml)	DAS 28
<i>Spearman</i>	25 OH VİTAMİN D(ng/ml) > 30	r	1,000	,205
		p	.	,741
		n	5	5
	DAS 28	r	,205	1,000
		p	,741	.
		n	5	5

Regresyon analizinde serum 25 (OH) Vitamin D grupları ile DAS 28 skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (F= 1,360, p=0,249). (Tablo 32)

Tablo 32. Serum 25 (OH) Vitamin D grupları ve DAS 28 skorlarının regresyon analizi

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
1	<i>Regression</i>	,470	1	,470	1,360	,249(a)
	<i>Residual</i>	16,224	47	,345		
	<i>Total</i>	16,694	48			

a sabit : DAS 28

b Bağımlı Değişken : VIT_D3

4.2. Skleroderma'da Bulgular

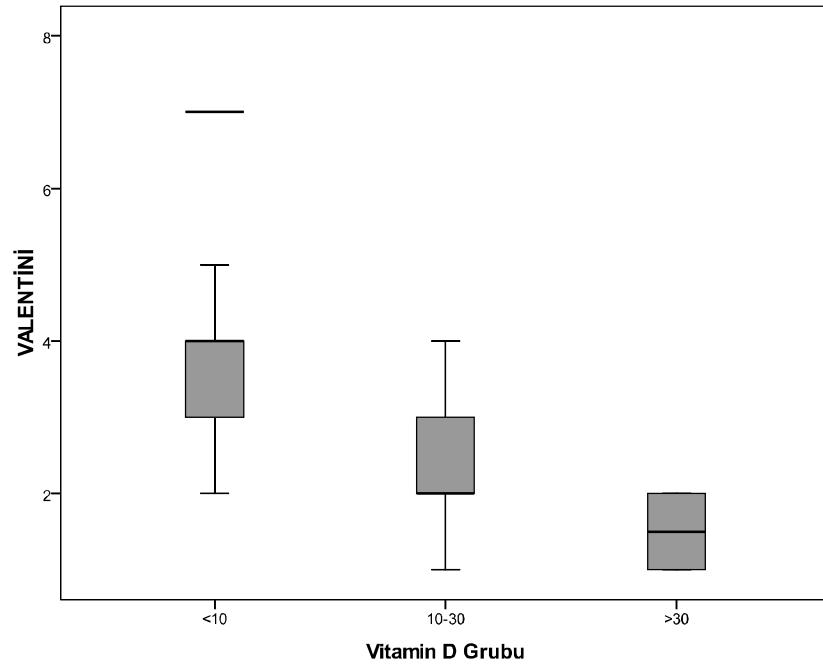
Skleroderma hastalarına ait sürekli değişkenleri ortanca değerlerine göre 25 (OH) vitamin D gruplarıyla karşılaştırdık. Bu karşılaştırma sonucunda skleroderma hastalarında valentini skorlarının($p < 0,0001$) ve ESR değerlerinin ($p = 0,046$) 25 (OH) D vitamini gruplarına göre istatistik olarak farklı olduğu saptandı.

25 (OH) Vitamin D gruplarına göre valentini skorlarının ortanca (min-Maks) değerleri incelendiğinde 25 (OH) vitamin D düzeyi < 10 olan grubun ortanca valentini skoru 4 (1-7), 25 (OH) vitamin D 10 - 30 olan grubun valentini skoru ortanca 2 (1-6) ve 25 (OH) vitamin D > 30 olan grubun valentini skorları ortanca 1,5 (1-2) olduğu gözlenmiştir. 25 (OH) vitamin D değeri < 10 olan grupla 10-30 olan grubun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,001$). 25 (OH) vitamin D değeri < 10 olan grupla, 25 (OH) vitamin D değeri > 30 olan grubun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptandı ($p = 0,024$). Bu farklar istatistik olarak incelendiğinde vitamin D değeri < 10 olan grubun valentini skorlarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,0001$). (Şekil 19, Tablo 33)

25 (OH) Vitamin D grupları ile ESR düzeylerinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı($p = 0,046$). 25 (OH) vitamin D değeri < 10 olan grupla 10-30 olan grubun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptandı($p = 0,042$). 25 (OH) vitamin D değeri < 10 olan grupla, 25 (OH) vitamin D değeri > 30 olan grubun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptandı ($p = 0,047$). Bu farklar göz önüne alındığında 25 (OH) Vitamin D eksikliği olan grupta ESR düzeylerinin diğer 25 (OH) Vitamin D gruplarına göre daha yüksek olduğu görüldü. (Tablo 33)

Tablo 33. Skleroderma'da sürekli değişkenlerin ortanca değerleri ile 25 (OH) Vitamin D gruplarının karşılaştırılması

	25 (OH) Vitamin D			p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	<10 (n=31)	10-30 (n=29)	>30 (n=2)				
	Med (Min Maks)	Med (Min Maks)	Med (Min Maks)				
Yaş (Yıl)	54 (30-74)	53 (31-73)	45 (40-51)	0,738			
Hastalık Süresi (Yıl)	8 (0,5-120)	8 (1-20)	10,5 (2-19)	0,929			
Valentini	4 (1-7)	2 (1-6)	1,5 (1-2)	0,0001	0,0001	0,024	0,381
Modifiye Rodnan	19 (6-29)	11 (7-27)	15,5 (13-18)	0,167			
FEV 1 (%)	74 (24-1039)	81 (29-117)	73,5 (50-97)	0,120			
FVC (%)	79 (25-119)	82 (44-123)	79,5 (66-93)	0,295			
DLCO-SB (%)	57 (1-92)	63 (15-96)	69,5 (61-78)	0,100			
DLCO-VA (%)	67 (13-1449)	73 (40-107)	72,5 (64-81)	0,675			
EF (%)	64 (45-75)	65 (55-70)	62,5 (60-65)	0,873			
PAB (mmhg)	20 (20-74)	20 (20-56)	27,5 (20-35)	0,949			
KREATİNİN (mg/dl)	0,64 (0,4-0,99)	0,68 (0,28-1,19)	0,58 (0,52-0,65)	0,439			
CRP (mg/dl)	0,60 (0,1-14,4)	0,60 (0,12-3,5)	0,51 (0,19-0,82)	0,832			
ESR (mm/h)	37 (2-111)	15 (2-120)	20,5 (2-39)	0,046	0,042	0,047	0,899
KALSİYUM (mg/dl)	9 (8-10)	9 (7-10)	9 (9-9)	0,827			
FOSFOR (mg/dl)	3 (2-5)	3 (2-4)	3 (3-3)	0,211			
ALP (u/l)	62 (32-141)	61 (30-128)	78,5 (65-92)	0,426			
CK (u/l)	57 (18-969)	69 (22-1783)	91,5 (65-118)	0,422			



Şekil 19. Skleroderma'da 25 (OH) Vitamin D gruplarına göre valentini skorları

Sklerodermalı hastalarda cinsiyet, sklerodermaya özgün antikorlar, organ tutulumları ile 25(OH) Vitamin D gruplarındaki hasta sayılarını karşılaştırdık. Bu karşılaştırma sonucunda kadınlarla, erkekler arasında, hastalık aktivasyonu, GİS tutulumu varlığıyla, anti Scl -70 pozitifliğiyle, (her biriyle ayrı ayrı) Vitamin D gruplarındaki hasta sayıları ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı. Sklerodermalı kadın ve erkek hastalar 25 (OH) Vitamin D gruplarındaki hasta sayıları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,007). Cinsiyet ile 25 (OH) Vitamin D gruplarındaki hasta sayıları ile karşılaştırıldı. Serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri <10 olan grupta 10-30 olan grup arasında anlamlı bir fark saptandı (p=0,022). 25 (OH) vitamin D düzeyi <10 olan grup ile >30 olan grup arasında da anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,041).

Valentini skorlarına göre Sklerodermalı hastalar aktif hastalık ve remisyonda hastalık olarak 2'ye ayrılıp (Valentini ≥ 3 aktif hastalık, Valentini < 3 remisyonda hastalık) Vitamin D gruplarındaki hasta sayıları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p< 0,0001). 1. Grup'ta aktif hastalığı bulunan 29 hasta (%93,5), remisyonda hastalığı bulunan 2 hasta (%6,5), 2. Grup'ta aktif hastalığı bulunan 13 hasta (%44,8), remisyonda hastalığı bulunan 16 hasta (55,2) ve 3. Grup'ta aktif hastalığı bulunan 0 hasta, remisyonda hastalığı bulunan 2 hasta saptandı. Aktif ve remisyonda hastalık bulunması açısından 25 (OH) Vitamin D gruplarındaki hasta sayıları kendi aralarında karşılaştırıldığında, grup 1-2 (p<0,0001) ve grup 1-3 (p= 0,011) arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı.

Anti-Scl 70 ile 25(OH) Vitamin D gruplarındaki hasta sayıları karşılaştırıldığında 1.Grupta anti Scl70 (-) 7 hasta (%22,6), (+) 24 hasta (77,4), 2.Grup'ta anti Scl70 (-) 17 hasta (%58,6), (+) 12 hasta (41,4), 3.Grup'ta anti Scl70 (-) ve (+) 1'er hasta saptandı. Bizim grubumuzda Sklerodermalı hastaların tamamında anti Scl70 (+)'liği (%59,7) olarak saptandı. Anti Scl70, 25 (OH) Vitamin D gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı (p=0,017). Bu farkın hangi gruptan olduğunu saptayabilmek amacıyla yapılan 25(OH) Vitamin D gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmasında 1.ve 2. Grubun karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0,008). 1. - 3. Grupların, 2. - 3. Grupların karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Anti Scl70 (+) olan hastaların anlamlı olarak

serum 25 (OH) Vitamin D düzeyinin 10ng/ml'den küçük olduğu grupta yoğunlaştığı saptandı. (Tablo 34)

GİS tutulumu varlığıyla 25 (OH) Vitamin D gruplarındaki hasta sayıları karşılaştırıldığında 1.Grupta GİS tulumu olan 21 hasta (% 67,7) , GİS tulumu olmayan 10 hasta (% 32,3), 2.Grup'ta GİS tulumu olan 12 hasta (% 41,4) GİS tulumu olmayan 17 hasta (%58,6), 3. Grup'ta GİS tulumu olan 0 hasta, GİS tulumu olmayan 2 hasta (%100) saptandı. Bizim grubumuzda GİS tutulumu, sklerodermalı tüm hastaların 33'ünde (%53,2) saptandı. GİS tutulum varlığı 25 (OH) Vitamin D gruplarındaki hasta sayılarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0,038). Bu farkın hangi gruptan kaynaklandığını saptayabilmek amacıyla yapılan 25 (OH) Vitamin D gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmasında 1. – 2. Grubun karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,036). 1.- 3. Grupların, 2.- 3. Grupların karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. GİS tutulumu (+) olan hastaların Tablo 26'de görüldüğü gibi 25 (OH) Vitamin D'nin serum düzeyinin 10ng/ml'den küçük olduğu grupta yoğunlaştığı saptandı. (Tablo: 34)

Tablo 34. Skleroderma hastalarının cinsiyet ve sürekli değişkenlerin Vitamin D gruplarındaki hasta sayıları ile karşılaştırılması

	VİT – D Grup			Total n(%)	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	<10 n(%)	10-30 n(%)	>30 n(%)					
Cinsiyet								
E	0(0,0)	5(17,2)	1(50,0)	6(9,7)	0,007	0,022	0,041	0,355
K	31(100,0)	24(82,8)	1(50,0)	56(90,3)				
Valentini skoru								
Aktif hastalık	29(93,5)	13(44,8)	0(0,0)	42(67,7)	0,0001	0,0001	0,011	0,467
Remisyonda hastalık	2(6,5)	16(55,2)	2(100,0)	20(32,3)				
PAB (mm/Hg)								
<25	17(54,8)	15(51,7)	1(50,0)	33(53,2)	0,967			
>25	14(45,2)	14(48,3)	1(50,0)	29(46,8)				
ANA								
-	0(0,0)	5(17,2)	0(0,0)	5(8,1)	0,073			
+	2(6,5)	1(3,4)	0(0,0)	3(4,8)				
++	6(19,4)	7(24,1)	2(100,0)	15(24,2)				
+++	12(38,7)	11(37,9)	0(0,0)	23(37,1)				
++++	11(35,5)	5(17,2)	0(0,0)	16(25,8)				
ANTİ SCL-70								
-	7(22,6)	17(58,6)	1(50,0)	25(40,3)	0,017	0,008	0,432	0,999
+	24(77,4)	12(41,4)	1(50,0)	37(59,7)				

ANA: Anti nükleer antikor, PAB: Pulmoner arter basıncı

(Tablo 34 devamı)

Anti Sentromer Antikor								
-	30(96,8)	27(93,1)	2(100,0)	59(95,2)	0,762			
+	1(3,2)	2(6,9)	0(0,0)	3(4,8)				
Akciğer Tutulumu								
-	3(9,7)	8(27,6)	1(50,0)	12(19,4)	0,115			
+	28(90,3)	21(72,4)	1(50,0)	50(80,6)				
GİS Tutulumu								
-	10(32,3)	17(58,6)	2(100,0)	29(46,8)	0,038	0,036	0,125	0,510
+	21(67,7)	12(41,4)	0(0,0)	33(53,2)				
Kas Tutulumu								
-	28(90,3)	27(93,1)	2(100,0)	57(91,9)	0,845			
+	3(9,7)	2(6,9)	0(0,0)	5(8,1)				

Aynı parametreler 25 (OH) Vitamin D ortalamaları ile karşılaştırıldığında aktif hastalık ve GİS tutulumu ile 25 (OH) Vitamin D ortalaması arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

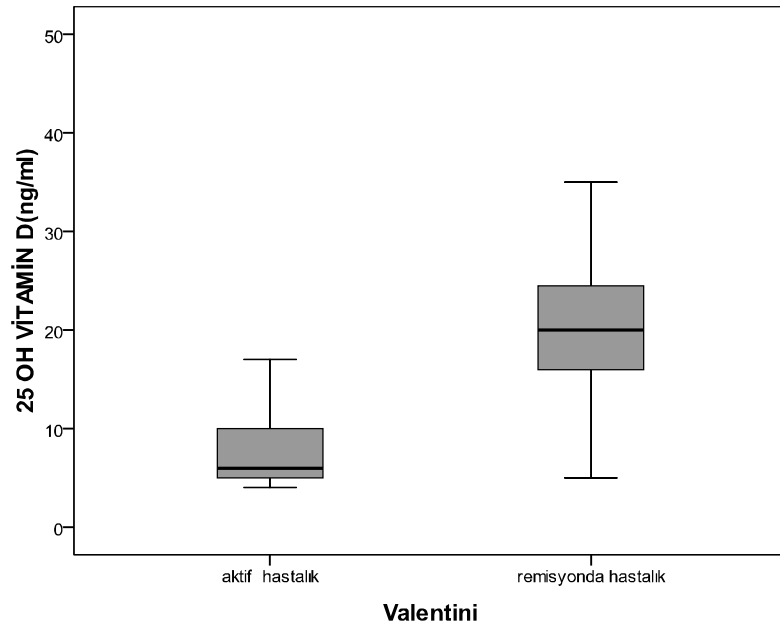
Aktif hastalığı olan sklerodermalı hastaların 25 (OH) Vitamin D ortalamaları: $7,9 \pm 4,2$, remisyonda hastalığı bulunanların: $21 \pm 8,7$ olarak saptandı. Valentini skorları aktif ve remisyonda hastalık şeklinde gruplara ayrılıp her iki grup 25 (OH) Vitamin D ortalamaları yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,0001$). Bu karşılaştırma sonucunda aktif hastalığı bulunan 42 hastanın Vitamin D ortalamaları ve ortanca değerleri remisyonda hastalığı bulunanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü.

GİS tutulumu bulunan sklerodermalı hastaların 25 (OH) Vitamin D ortalamaları: $9,4 \pm 6,3$, bulunmayan hastaların 25 (OH) Vitamin D ortalamaları: $15,2 \pm 9,8$ olarak saptandı. GİS tutulum varlığına göre sklerodermalı hastalar iki gruba ayrılıp 25 (OH) Vitamin D ortalamaları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p = 0,006$). Buna göre GIS tutulumu olan 33 hastanın, GIS tutulumu olmayan 29 hastaya göre Vitamin D ortalamaları ve ortanca değerleri anlamlı olarak daha düşüktü. (Tablo 35)

Tablo 35. Skleroderma parametrelerin 25(OH) Vitamin D düzeylerinin ortalama ve ortanca değerleri ile karşılaştırılması

	25 OH VİTAMİN D (ng/ml)			p
	N	Ort±SS	Med(Min-Maks)	
Valentini skoru				
Aktif Hastalık	42	7,9±4,2	6,5(4-22)	0,0001
Remisyonda Hastalık	20	21,0±8,7	20,5(5-43)	
PAB (mm/Hg)				
<25	33	12,3±8,8	9 (4-43)	0,843
>25	29	11,9±8,4	10 (4-35)	
ANA				
-	5	12,60±2,4	12(10-16)	0,310
+	3	10,33±10,1	5(4-22)	
++	15	15,47±11,5	11(5-43)	
+++	23	12,39±8,3	9(4-28)	
++++	16	8,81±5,8	6,5(4-22)	
ANTİ SCL-70				
-	25	13,8±8,5	12(5-43)	0,189
+	37	10,9±8,5	7(4-35)	
Anti Sentromer Antikor				
-	59	12±8,7	9(4-43)	0,713
+	3	103±5,5	10(5-16)	
Akciğer Tutulumu				
-	12	15,3±10,2	13(5-43)	0,151
+	50	11,3±8,1	8,5(4-35)	
Gis Tutulumu				
-	29	15,2±9,8	12(4-43)	0,006
+	33	9,4±6,3	7(4-26)	
Kas Tutulumu				
-	57	12,3±8,7	10(4-43)	0,531
+	5	9,8±6,7	6(4-19)	

ANA: Anti nükleer antikor, PAB: Pulmoner arter basıncı



Şekil 20. Hastalık aktivasyon kriterlerine göre Vitamin D düzeyleri

Tablo 36. HRCT'de görülen patolojik değişikliklerin Vitamin D gruplarıyla karşılaştırılması

	vit_d2			Total
	<10 n(%)	10-30 n(%)	>30 n(%)	
HRCT				
BC (Buzlu Cam)	9(29,0)	8(27,6)	0(0,0)	17(27,4)
BC+BP (Bal Peteği)	1(3,2)	0(0,0)	0(0,0)	1(1,6)
BC+F (Fibrozis)	4(12,9)	0(0,0)	0(0,0)	4(6,5)
BC+F+BP	1(3,2)	0(0,0)	0(0,0)	1(1,6)
BC+PE (Pulmoner Effüzyon)	1(3,2)	0(0,0)	0(0,0)	1(1,6)
BP	1(3,2)	4(13,8)	0(0,0)	5(8,1)
BP+F	1(3,2)	1(3,4)	0(0,0)	2(3,2)
F	8(25,8)	7(24,1)	0(0,0)	15(24,2)
F+BC	2(6,5)	1(3,4)	1(50,0)	4(6,5)
N (Normal)	3(9,7)	6(20,7)	1(50,0)	10(16,1)
P (Plevral Tutulum) + İNTT (İnterstisyel Tutulum)	0(0,0)	1(3,4)	0(0,0)	1(1,6)
YOK	0(0,0)	1(3,4)	0(0,0)	1(1,6)

Sklerodermalı hastalarda sürekli değişkenlerin birbiriyle korelasyonuna bakıldı. 25 (OH) vitamin D düzeyleriyle valentini skoru karşılaştırıldığında aralarında negatif yönde güçlü düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı (n=62, r = -0,676, p < 0,001). 25 (OH) vitamin D düzeyleriyle Modifiye Rodnan skorları karşılaştırıldığında aralarında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı (n=62, r = -0,313, p=0,013). 25 (OH) vitamin D düzeyleriyle ESR arasında da negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı (n=62, r = -0,316, p=0,016). Valentini Skorları ile FEV 1 (n=62, r = -0,343, p=0,006), FVC (n=62, r = -0,279, p=0,028) ve DLCO-SB (n=62, r = -0,312, p=0,014) karşılaştırıldığında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyonlar saptandı. Modifiye Rodnan ile FEV1 arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı(n=62, r = -0,279, p = 0,028). FEV1 ile ESR arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı(n=62, r = -0,294, p=0,020). FVC ile ESR arasında FEV1' e göre biraz daha anlamlı olmak üzere negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptandı(n=62, r = -0,305, p=0,016). DLCO-SB ile ESR arasında FEV1 ve FVC'ye göre daha anlamlı olmak üzere negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptandı(r = -0,340, p=0,007). PAB ile ESR arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı(r = 0,337, p=0,007). (Tablo 37)

Tablo 37. Skleroderma'da sürekli değişkenlerin korelasyonu

SKLERODERMA		HASTALIK SÜRESİ (yıl)	VALENTİNİ	MODİFİYE RODNAN	FEV 1 (%)	FVC (%)	DLCO-SB(%)	DLCO-VA(%)	EF (%)	PAB (mmhg)	CRP (mg/dl)	ESR(mm/h)
25 OH VİTAMİN D(ng/ml)	r	-,029	-,676	-,313	,268	,205	,242	,165	-,093	-,081	-,020	-,306
	p	,821	,000	,013	,035	,110	,059	,201	,473	,533	,875	,016
HASTALIK SÜRESİ(yıl)	r		,078	,072	-,080	-,082	-,102	-,267	-,062	,103	,135	,165
	p		,550	,581	,541	,527	,435	,037	,634	,432	,299	,202
VALENTİNİ SKORU	r			,534**	-,343	-,279	-,312	-,320	,062	-,069	,065	,319
	p			,000	,006	,028	,014	,011	,631	,596	,616	,012
MODİFİYE RODNAN	r				-,279	-,218	-,076	-,025	,021	-,009	,059	,201
	p				,028	,088	,556	,849	,871	,943	,647	,118
FEV 1 (%)	r					,914**	,571**	,418**	,078	-,368**	-,112	-,294
	p					,000	,000	,001	,546	,003	,387	,020
FVC (%)	r						,558*	,375*	,067	-,343*	-,199	-,305
	p						,000	,003	,607	,006	,120	,016
DLCO-SB (%)	r							,726**	-,078	-,168	,026	-,340**
	p							,000	,546	,191	,840	,007
DLCO-VA (%)	r								-,124	-,125	-,041	-,321
	p								,338	,333	,751	,011
EF (%)	r									-,340**	-,098	-,148
	p									,007	,450	,251
PAB (mmhg)	r										,156	,337
	p										,226	,007
CRP (mg/dl)	r											,434
	p											,000

Sklerodermalı hastalarda serum 25 (OH) Vitamin D subgrupları ile Valentini skorları arasında korelasyon bakıldı. Serum 25 (OH) Vitamin D <10ng/ml olan grupla Valentini skorları arasında negatif yönlü orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı (n=31, r = -0,482, p= 0,006)

Serum 25 (OH) Vitamin D 10-30ng/ml olan grupla Valentini skorları arasında negatif yönlü güçlü düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı (n=29, r = -0,634, p= 0,000).

Serum 25 (OH) Vitamin >30ng/ml olan grupla Valentini skorları arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı değildi. (Tablo 38)

Tablo 38. Sklerodermada serum 25 (OH) Vitamin D subgruplarının Valentini skorları ile korelasyonları

			25 OH VİTAMİN D(ng/ml)	VALENTİNİ
Pearson	25 OH VİTAMİN D (ng/ml) <10	r	1	-,482(**)
		p	.	,006
		n	31	31
	VALENTİNİ	r	-,482(**)	1
		p	,006	.
		n	31	31
			25 OH VİTAMİN D(ng/ml)	VALENTİNİ
Spearman	25 OH VİTAMİN D (ng/ml) 10-30	r	1,000	-,634(**)
		p	.	,000
		n	29	29
	VALENTİNİ	r	-,634(**)	1,000
		p	,000	.
		n	29	29
			25 OH VİTAMİN D(ng/ml)	VALENTİNİ
Spearman	25 OH VİTAMİN D (ng/ml) >30	r	1,000	-1,000
		p	.	1,000
		n	2	2
	VALENTİNİ	r	-1,000	1,000
		p	1,000	.
		n	2	2

Skleroderma hasta grubunda D vitamini düzeyini etkileyebilecek olan parametreler lineer regresyon analizi modeline girildi ve sadece valentini ($p < 0,0001$) ve cinsiyet ($p = 0,006$) yönünden anlamlı bir ilişki bulundu. Valentini değeri yükseldikçe D vitamini düzeyi anlamlı şekilde düşük saptandı. (%95 CI -5,110- -2,112, $t = -4,852$, $p < 0,0001$) Cinsiyet yönünden ise kadınlarda, D vitamini değeri anlamlı olarak daha düşük saptandı (%95 CI 2,609-14,855, $t = 2,859$, $p = 0,006$). (Tablo 39)

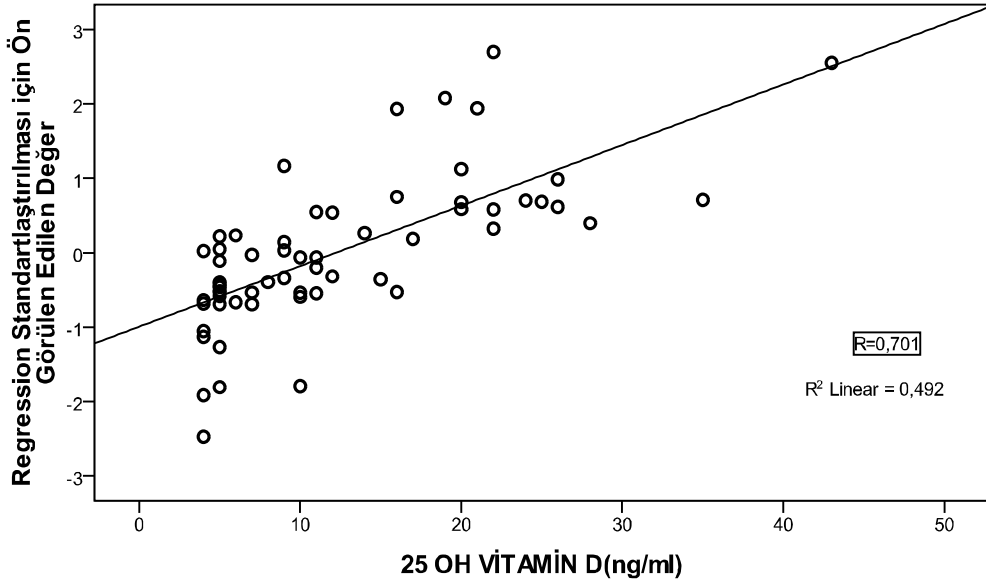
Tablo 39. Skleroderma hasta grubunda D vitamini düzeylerine göre lineer regresyon analizi

	Standartlaştırılmamış		Standartlaştırılmış	t	p	B için 95,0% Güven	
	Katsayı		Katsayı			Aralığı	
	B	Std. Hata	Beta			Alt Limit	Üst Limit
	24,660	5,291		4,660	,000	14,051	35,268
HASTALIK SÜRESİ(yıl)	-,064	,058	-,115	-1,113	,271	-,180	,052
YAŞ(yıl)	-,037	,080	-,048	-,457	,650	-,197	,124
MODİFİYE RODNAN	,028	,160	,020	,175	,861	-,293	,349
VALENTİNİ	-3,616	,745	-,583	-4,852	,0001	-5,110	-2,122
ESR(mm/h)	,018	,033	,059	,544	,589	-,049	,085
Cinsiyet	8,732	3,054	,304	2,859	,006	2,609	14,855

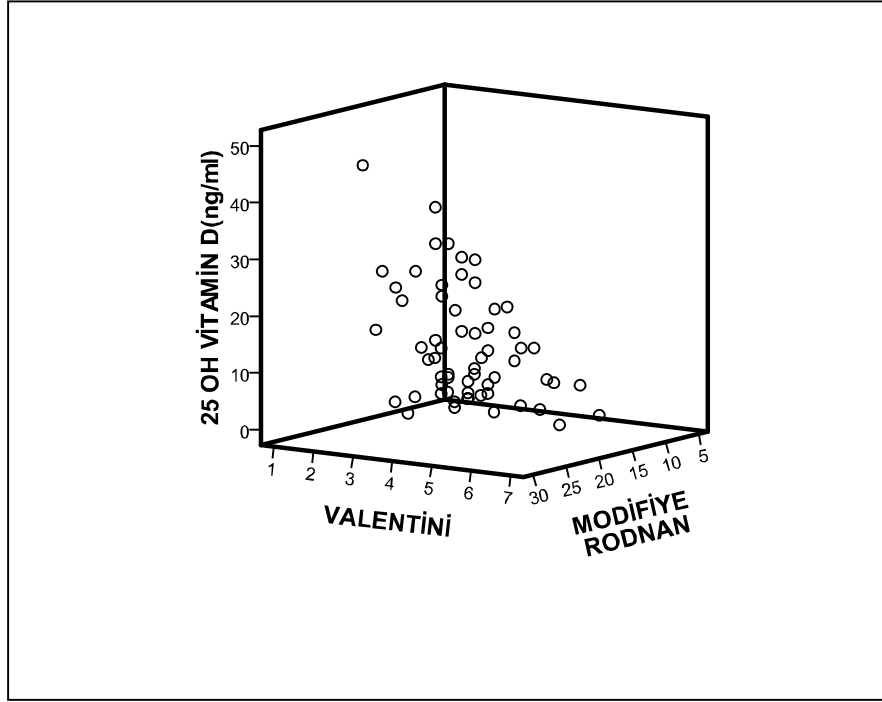
Bağımlı Değişken: 25 OH VİTAMİN D(ng/ml)

Scatterplot

Bağımlı Değişken: 25 OH VİTAMİN D(ng/ml)



Şekil 21. Skleroderma'da regresyon analizinde 25 (OH) D vitamini dağılımı



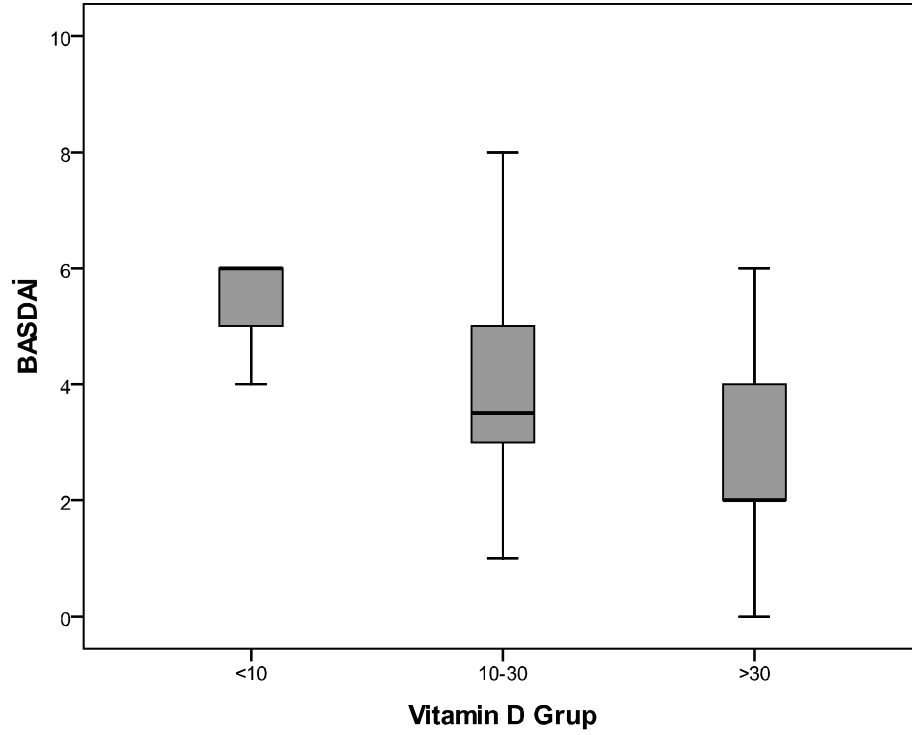
Şekil 22. Vitamin D'ye göre Valentini, Modifiye Rodnan Skorlarının Dağılımı

4.3. Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilitli hastalarda yaş, CRP, ESR, BASDAİ, ortalamaları ile 25 (OH) Vitamin D grupları karşılaştırıldı. Ankilozan spondilitli hastaların yaş ortalaması Med (min – Maks) 1.Grupta: 42 (32-58), 2.Grupta 43 (25-59), 3. Grupta 47 (34-63) olarak saptandı. Yalnızca BASDAİ ortalamaları ile 25 (OH) Vitamin D grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptandı (p=0,010). Grup 1'de BASDAİ ortalamaları Med (min – Maks) = 6 (4-6), 2. Grupta Med (min – Maks) = 3 (1-8), 3.Grupta Med (min – Maks) = 2 (0-6) olarak saptandı. Gruplar arasında yapılan analizde 1-2. Grup karşılaştırıldığında (p= 0,038), 1-3. Grup karşılaştırıldığında (p=0,003) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. 25 (OH) Vitamin D düzeyi <10 ng/ml olan grupta BASDAİ skoru anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonucuna varıldı. CRP ve ESR 25 (OH) Vitamin D gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo 40, şekil 23)

Tablo 40. AS'de yaş, CRP, ESR, BASDAİ ortanca değerleri ile Vitamin D gruplarının karşılaştırılması

	25 (OH) VİT D			p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	<10 n:6	10-30 n:26	>30 n:11				
	Med (min-Maks)	Med (min-Maks)	Med (min-Maks)				
YAŞ (yıl)	42 (32-58)	43 (25-59)	47 (34-63)	0,439			
CRP (mg/dl)	1,79 (0,60-15,3)	0,79(0,10-21,9)	0,70 (0,39-4,6)	0,234			
ESR (mm/h)	36,5 (6-79)	26,5(2-73)	28(10-67)	0,846			
BASDAİ	6 (4-6)	3(1-8)	2 (0-6)	0,010	0,038	0,003	0,075



Şekil 23. Vitamin D gruplarına göre BASDAİ skorları

Cinsiyet ve hastalık aktivasyonu (BASDAİ) ile direkt serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile karşılaştırıldığında hastalık aktivasyonu (BASDAİ) ve 25(OH) Vitamin D grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p = 0,010). Vitamin D grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında 1.ve 3. Grup arasında anlamlı bir fark saptandı (p =0,005). (Tablo 41)

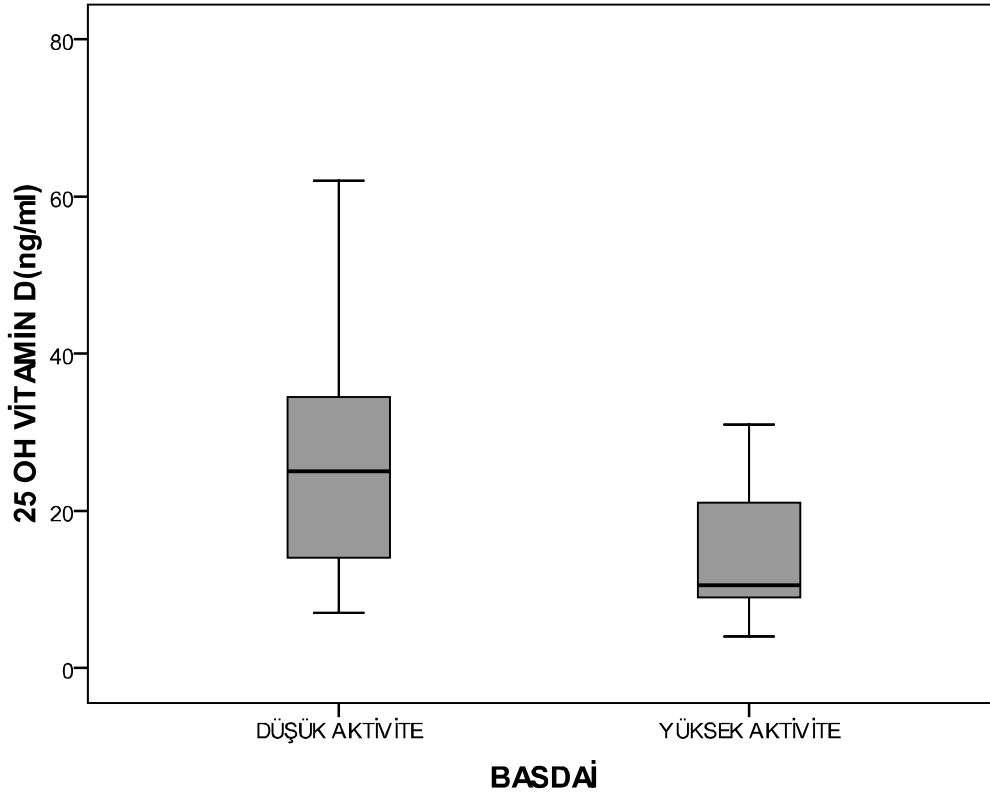
Tablo 41. AS'de cinsiyet ve hastalık aktivasyonu(BASDAİ) ile Vitamin D gruplarındaki hasta sayılarının karşılaştırılması

	25 (OH) vit D			Toplam n(%)	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	<10 n(%)	10-30 n(%)	>30 n(%)					
CİNSİYET								
E	1(16,7)	11(42,3)	1(9,1)	13(30,2)	0,098			
K	5(83,3)	15(57,7)	10(90,9)	30(69,8)				
BASDAİ								
Düşük Aktivite	1(16,7)	16(61,5)	10(90,9)	27(62,8)	0,010	0,076	0,005	0,119
Yüksek Aktivite	5(83,3)	10(38,5)	1(9,1)	16(37,2)				

Hastalık aktivitesiyle (BASDAİ) 25 (OH) Vitamin D ortalamaları karşılaştırıldı. Düşük aktiviteli 27 hastanın 25 (OH) Vitamin D ortalamaları = $27,6 \pm 17,8$ Med (min-Maks) = 25 (7-94) ve yüksek aktiviteli 16 hastanın 25 (OH) Vitamin D ortalamaları Med (min-Maks) = 10 (4 -31) olarak saptandı. BASDAİ ve 25 (OH) Vitamin D ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,008). Yüksek aktiviteli grubun 25 (OH) Vitamin D düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptandı.(Tablo 42, şekil 24)

Tablo 42. AS'de hastalık aktivasyonu ile Vitamin D düzeylerinin ortanca ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	25 OH VİTAMİN D (ng/ml)			p
	N	Ort±SS	Med (min-Maks)	
BASDAİ				
Düşük Aktivite	27	27,6±17,8	25 (7-94)	0,008
Yüksek Aktivite	16	14,4±8,3	10 (4-31)	



Şekil 24. AS'de hastalık aktivasyonuna göre D vitamin düzeyleri

Ankilozan spondilitli hastalarda korelasyon analizi yapıldı. Yapılan analize göre 25(OH) Vitamin D düzeyleri ile BASDAİ arasında negatif yönde güçlü düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = -0,507$, $p < 0,001$). (Tablo 43)

Tablo 43. AS'de korelasyon analizi

ANKİLOZAN SPONDİLİT		25 OH VİTAMİN D (ng/ml)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	BASDAİ
YAŞ (yıl)	r	,216	,165	,215	-,114
	p	,164	,291	,166	,467
25 OH VİTAMİN D (ng/ml)	r		-,100	,001	-,507**
	p		,523	,996	,001
CRP (mg/dl)	r			,349*	,061
	p			,022	,698
ESR (mm/h)	r				-,011
	p				,944

AS'de BAS DAİ ile serum 25 (OH) Vitamin D subgruplarının korelasyonlarına bakıldı. Serum 25 (OH) Vitamin D <10ng/ml olan grupla BAS DAİ skorları arasında negatif yönde fakat anlamlı olmayan bir korelasyon saptandı (n=6, r = -0,104, p= 0,844)

Serum 25 (OH) Vitamin D 10-30 ng/ml olan grupla BAS DAİ skorları arasında negatif yönde fakat anlamlı olmayan bir korelasyon saptandı (n=26, r = -0,211, p= 0,301)

Serum 25 (OH) Vitamin >30ng/ml olan grupla BAS DAİ skorları arasında negatif yönde fakat anlamlı olmayan bir korelasyon saptandı (n=11, r = -0,495, p= 0,121). (Tablo 44)

Tablo 44. Serum 25 (OH) vitamin D subgruplarının BAS DAİ ile korelasyonları

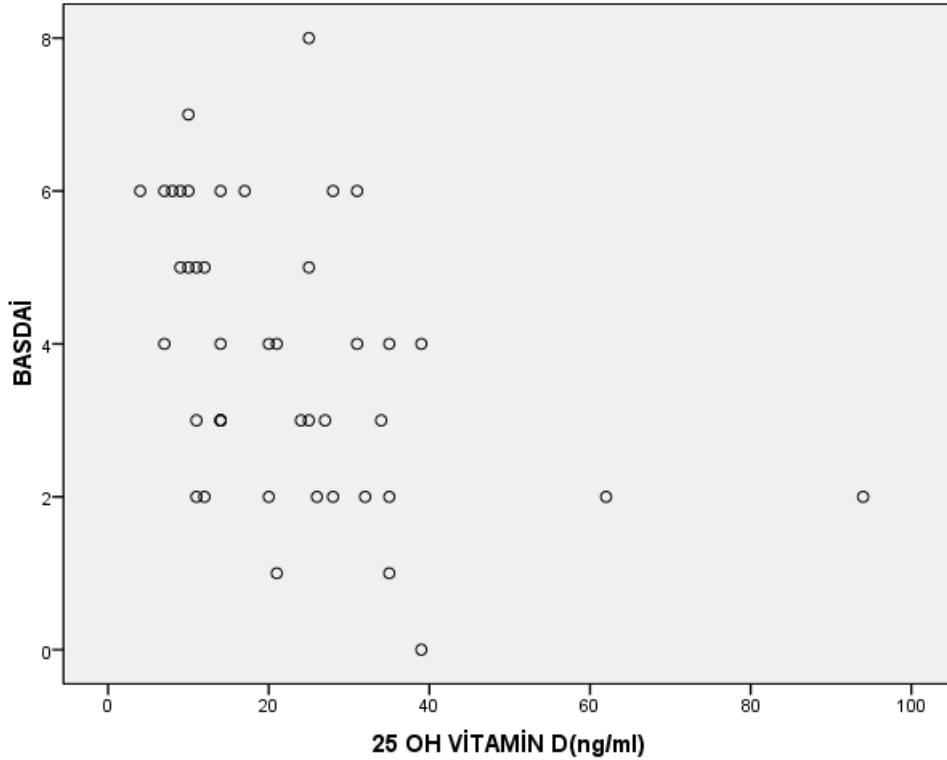
			25 OH VİTAMİN D(ng/ml)	BAS DAİ
Spearman	25 OH VİTAMİN D (ng/ml) <10	r	1,000	-,104
		p	.	,844
		n	6	6
	BAS DAİ	r	-,104	1,000
		p	,844	.
		n	6	6
			25 OH VİTAMİN D(ng/ml)	BAS DAİ
Spearman	25 OH VİTAMİN D (ng/ml) 10-30	r	1,000	-,211
		p	.	,301
		n	26	26
	BAS DAİ	r	-,211	1,000
		p	,301	.
		n	26	26
			25 OH VİTAMİN D(ng/ml)	BAS DAİ
Spearman	25 OH VİTAMİN D (ng/ml) >30	r	1,000	-,495
		p	.	,121
		n	11	11
	BAS DAİ	r	-,495	1,000
		p	,121	.
		n	11	11

AS hasta grubunda D vitamini düzeyini etkileyebilecek olan parametreler lineer regresyon analizi modeline girildi ve sadece BASDAİ (p=0,023) yönünden anlamlı bir ilişki bulundu. BASDAİ değeri yükseldikçe D vitamini düzeyinin anlamlı şekilde düştüğü saptandı(%95 CI -4,635- -0,371,t= -2,374 p=0,023). (Tablo 45).

Tablo 45. AS'de lineer regresyon analizi

	Standartlaştırılmamış Katsayı		Standartlaştırılmış Katsayı	t	p	B için 95,0% Güven Aralığı	
	B	Std. Hata	Beta			Alt Limit	Üst Limit
	18,974	10,136		1,872	,069	-1,529	39,477
YAŞ(yıl)	,222	,201	,131	1,105	,276	-,184	,629
BASDAİ	-2,503	1,054	-,285	-2,374	,023	-4,635	-,371

Bağımlı Değişken: 25 OH Vitamin D(ng/ml)



Şekil 25. AS'de 25(OH) Vitamin D düzeylerine göre BASDAİ skorları

5. TARTIŞMA

1998 yılında Tetlow LC ve ark. VDR'yi; RA' lı hastaların erozyona uğramış kartilaj dokusundaki makrofajlarında, kondrositlerinde, sinovisitlerinde ve sinovial dokularında göstermiştir.³³² VDR'nin immün sistem hücrelerinde, öncelikle dendritik hücrelerde keşfi ve immün sistem hücrelerinin 1-25 (OH)₂ Vitamin D₃ sentezlediğinin gösterilmesi ile Vitamin D'nin immünoregülatuar etkilerinin olabileceği öne sürülmüştür.³³³ Son zamanlarda D vitamininin immünoregülatuar etkisinin gösterilmesiyle popülaritesi oldukça artmıştır.³³⁴ Vitamin D eksikliğinin Tip-1 DM, RA, Behçet hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, MS gibi otoimmün hastalıkların yanı sıra enfeksiyonlar (tbc), nörodejeneratif hastalıklar, ASKH, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, prostat, akciğer, meme, pankreas, kolorektal neoplazileri risklerinde artış ile ilişkili olabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır.^{310-315,322,323} Bununla birlikte yeterli serum 25 (OH) Vitamin D düzeylerinin farklı hastalıkların oluşumuna ve progresyonuna karşı koruma sağladığını gösteren çalışmalar da vardır.²¹⁰⁻²¹¹ D vitamininin immün sistemde oluşturduğu net etki immünsüpresyondur.³³⁵ Bu etki D vitamininin bir steroid hormon olduğu göz önüne alınırsa pek şaşırtıcı değildir. Vitamin D'nin aktif formu olan kalsitriol (1-25 (OH)₂ D₃) immün sistemde en belirgin etkilerini CD4(+) Th₁'in proliferasyonu ve Th₁'in oluşturduğu sitokin üretimini inhibe ederek gerçekleştirdiği öne sürülmüştür.³³⁶ Buna ek olarak dendritik hücrelerde maturasyonu dolayısıyla antijen sunumunu, otoimmünite ve inflamasyonda rol oynayan Th₁₇ proliferasyonunu, B lenfositlerin antikör üretimini ve sekresyonunu azaltırken; monositlerin makrofajlara differansiyasyonunu, bakteriyel öldürme işlevini, Th₂'nin sentezlediği sitokinleri (IL-4 ihtilaflıdır ^{337,338}), Treg differansiyasyonunu da artırdığı (Şekil 8) ek olarak hücre yüzeyinde MHC-2 ekspresyonunu azaltarak makrofajların lenfositlere antijen prezentasyonunu azaltabileceği bildirilmiştir.³³⁹ 1-25 (OH)₂ D₃ tedavisinin, Th₁ lenfositlerin proliferasyonunu ve sitokin sentezini inhibe ederek İFN γ ve IL-2 sekresyonunu azalttığı, T hücre yanıtının Th₂ yönüne kaydığı ve IL-5,10 salınımı artırdığı gösterilmiştir.³⁴⁰

Vitamin D nin otoimmün hastalıklar ile ilişkisi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bu nedenle bizde Sklerodermalı, RA'lı ve AS'li hastalarda serum 25 (OH)

Vitamin D düzeyinin belirlenen kriterlere göre hastalık aktivasyonu ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı yaptık.

Serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi açısından gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında sklerodermalı hastaların RA'lı, AS'li hastalara ve kontrol grubundaki katılımcılara göre D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu saptandı. Bunun nedeninin sklerodermalı hastalarda hiperpigmentasyon ve fibrozise bağlı ciltte D vitamini sentezinin bozulması, GİS tutulumuna bağlı D vitamini malabsorbsiyonu olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda RA'lı hastalarda yapılan istatistik analizler sonucunda serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ve hastalık aktivasyon kriteri olarak belirlenen DAS28 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı. Bununla birlikte DAS28 skorları yükseldikçe serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni RA'lı hasta grubumuzdaki katılımcı sayısının yeterli olmaması olabilir. Ek olarak RA'lı hastalarda serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile CRP arasında negatif orta düzeyde bir korelasyon saptandı. İnflamatuvar bir eklem hastalığı olması nedeniyle RA da ESR, CRP, fibrinojen, serum amiloid protein, haptoglobülin gibi akut faz reaktanlarının yükselmesi beklenir. ESR genellikle hastalık aktivitesi ile paralel olarak yükseldiği, tedaviye yanıtın oldukça iyi bir göstergesi olduğu, ek olarak CRP ve diğer akut faz reaktanlarının da hastalık aktivitesine paralel olarak yükseldiği bilinmektedir.^{12,13,15,25}

Çalışmamızda sklerodermalı ve AS'li hastalarda ise hastalık aktivasyon kriterleri olarak belirlenen sırasıyla Valentini ve BASDAI arasında ters korelasyon saptandı. Bu nedenle bizim çalışmamız skleroderma ve AS'li hastalarda D vitamini düzeylerinin hastalık aktivitesine katkısı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda GİS tutulumu olan veya anti Scl-70 pozitif olan sklerodermalı hastalar vitamin D eksikliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı. Bazı çalışmalarda anti Scl-70 düzeyi hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur.^{28,68} Bizim çalışmamızda anti Scl-70 düzeyi olarak değil var/yok şeklinde değerlendirilmiştir. Sklerodermalı hastalarda ek olarak serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi ile FEV1 arasında pozitif yönde orta derecede, modifiye Rodnan skoru ile FEV1 arasında negatif yönde orta derecede, Valentini skorları ile FEV1 ve FVC arasında

negatif yönde orta derecede korelasyonlar saptandı. PAH ile Valentini skorları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sklerodermalı hastalarda hastalık aktivasyon kriteri Valentini ile vitamin D subgrupları arasındaki korelasyona bakıldığında serum 25 (OH) Vitamin D <10ng/ml olan subgrupla Valentini skoru arasında negatif yönde orta düzeyde, serum 25 (OH) Vitamin D 10-30ng/ml olan grupla negatif yönde güçlü düzeyde anlamlı korelasyonlar saptadık. Serum 25 (OH) Vitamin D>30ng/ml olan subgrupta ise sadece 2 hasta bulunmaktaydı. Bu nedenle, bu subgrupta korelasyon bakılamadı.

Yakın zaman önce yapılan çalışmalar vitamin D eksikliği prevalansının dünya çapında arttığını göstermektedir.^{187,341} Bunun nedenleri arasında dünya çapında artış gösteren obezite önemli bir nedendir. D vitamini yağda depolandığı için obez hastalarda biyoyararlanımı azalmaktadır. Çevresel faktörler, mevsimsel değişim, etnik köken, cilt hiperpigmentasyonu, örtünme, güneş ışığından az faydalanma, Vitamin D'den fakir beslenme, ilaç kullanımı gibi faktörler vitamin D eksikliğinin nedenleri arasında sayılabilir. Amerika'da Vitamin D eksikliği prevalansının arttığına dair iki büyük çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar NHANES III (1988-1994)'te yapılan çalışmada Vitamin D eksikliği (25 (OH) Vitamin D düzeyi <20ng/ml olarak değerlendirilmiş) ve Vitamin D yetersizliği (25 (OH) Vitamin D düzeyi 20-30ng/ml arasında değerlendirilmiş) prevalansları sırasıyla %22 ve %33 olarak tespit edilmiştir. NHANES 2001-2004'te yapılan çalışmada ise Vitamin D eksikliği ve Vitamin D yetersizliği prevalansları sırasıyla %36 ve %41 olarak saptanmıştır.^{342,343} Bununla birlikte Vitamin D düzeylerinin 10-30ng/ml arası Vitamin D yetersizliği olarak değerlendirildiğinde NHANES III (1988-1994) 'de prevalans %53 iken NHANES (2001-2004)' teki prevalansın %71'e yükseldiği gözlenmiştir.¹⁸⁷ Holick ve ark. Amerika'da sağlıklı gençlerde D vitamini eksikliğinin %36, genel popülasyonda ise yaklaşık %57 ve Avrupa'da bunun daha yaygın olduğuna dair bir makale yayınladı.³⁴⁴ Rossini ve ark. Vitamin D eksikliği prevalansını 25 (OH) Vitamin D düzeyinin <20ng/ml olarak değerlendirildiği farklı çalışmalarda %30-63 arasında değiştiğini yayınladılar.³⁴⁵ Erkal ve ark. 25 (OH) Vitamin D eksikliği prevalansını araştırdıkları çalışmada yaşları 16-69 arasında olan 101 Alman, 327 Türkiye'de yaşayan Türk, 566 Almanya'da yaşayan Türk göçmen toplam 994 katılımcının bulunduğu bir çalışma yayınlamış. Bu çalışmada Türkiye'de veya Almanya'da yaşayan Türk uyruklularda D

Vitamini eksikliği açısından bir fark bulunamamış. Tüm gurubun %75 'inde serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi ≤ 50 nmol/l olarak saptanmış. Türk kadınlarda vitamin D eksikliği prevalansı erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Almanya'da yaşayan Türk kadınlarda D vitamini eksikliği prevalansı (< 25 nmol/l) %30, Türkiye'de yaşayan Türk kadınlarda %19, Almanya'da yaşayan Türk erkeklerde %8, Türkiye'de yaşayan Türk erkeklerde %6 olarak saptanmış. Aynı çalışmada üçün üzerinde doğum yapmış olmanın vitamin D eksikliği için bağımsız bir risk faktörü olduğunda bahsedilmiştir.³⁷⁰ Atlı ve arkadaşlarının İç Anadolu'da yaşlı hastalarda yaptıkları bir çalışmada vitamin D eksikliği prevalansını %33.4 olarak saptamışlar.³⁷¹ Sonuç olarak bir çok çalışmada Vitamin D eksikliği prevalansı birbirinden farklı olmakla birlikte %12,5-%76 arasında saptanmıştır.³⁴⁶ Çalışmamızda tüm gruplarda Vitamin D eksikliğini oldukça yüksek oranda saptadık. Kontrol grubumuzda Vitamin D eksikliği %7,7, Vitamin D yetersizliği % 88,5; RA'lı hastalarda sırasıyla %26,5, %63,3; sklerodermalı hastalarda sırasıyla %50, %46,8; AS'li hastalarda sırasıyla %14, %60,4; tüm grupta ise sırasıyla %26,2, %64,1 olduğunu tespit ettik. Bizim çalışmamızda Vitamin D eksikliği ve yetersizliği sıklıkları literatür ile karşılaştırıldığında benzer oranlarda olmakla birlikte sağlıklı kontrol grubumuzda Vitamin D eksikliği sıklığı daha düşük oranlardayken Vitamin D yetersizlik oranları literatüre göre daha yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni çalışmamızın Çukurova gibi yılın uzun bir bölümünde güneş alan bir bölgede yapılmış olması olabilir. Vitamin D eksikliği olan katılımcılar yetersizlik grubuna kaymış olabilir.

Serum Vitamin D düzeyinin mevsimsel olarak değiştiğine dair yayınlar bulunmaktadır. Sonbaharda en yüksek seviyelerdeyken, kış aylarında ve ilkbaharın başlarında en düşük seviyelerdedir.¹⁹² H. Kroger ve arkadaşları 1993 yılında 143 kadın RA'lı hastada kalsiyum ve Vitamin D metabolizmasını çalışmışlar. Hastaların %29'unda ALP'nin arttığını, %16'sında 25(OH) Vitamin D'nin 12,5 nmol/l'nin altında olduğunu %73'ünde özellikle kış aylarında 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃'ün normal standartlarının altında olduğunu ve bu düşük değerlerin yüksek hastalık aktivitesiyle ilişki olduğunu saptamışlar. Aynı çalışmada ESR ile Serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri arasında korelasyon bulunamamış.²⁹⁵ Cutolo ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı bir çalışmada 54 RA'lı İtalyalı (güney Avrupalı), 64 RA'lı Estonyalı (kuzey Avrupalı) kadın hasta ve aynı yaşlarda sağlıklı 35 İtalyan ve 30 Estonyalı kontrol grubu yaz ve kış

aylarında D vitamini düzeyleri ve DAS28 karşılaştırılmış. İtalyalı RA'lıların yaz ve kış döneminde yapılan serum 25 (OH) Vitamin D ölçümleri anlamlı olarak Estonyalı RA'lılardan daha yüksek bulunmuş. Hem Estonya'lı hem de İtalyalılarda yaz ve kış aylarındaki serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmış. Ancak İtalyalı, Estonyalı RA'lı hasta ve kontrol grupları arasında serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmış. 25 (OH) Vitamin D'nin serum düzeyleri ile DAS28 karşılaştırıldığında İtalyan RA'lılarda yaz aylarında, Estonyalı RA'lılarda kış aylarında anlamlı negatif bir korelasyon saptanmış. Ek olarak Estonyalılarda İtalyalılara göre DAS28 skorları daha yüksek bulunmuş ve bu farklılığın kışın daha anlamlı olduğu saptanmış.³⁴⁷ 2007 yılında Likuni ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RA hastalık aktivasyonu, Vitamin D'nin mevsimsel değişikliğine zıt bir şekilde ilkbahar aylarında daha yüksek, sonbahar aylarında daha düşük saptanmış. Bu çalışmada DAS28 ilkbaharda 3,80, sonbaharda 3,68 olarak saptanmış. Bu fark istatistiksel olarak çok az anlamlı bulunmuş.³⁴⁸ Bununla birlikte bu çalışmada Vitamin D metabolitleri ölçülmediği için mekanizmanın açık olmadığından bahsedilmiştir. Craig ve ark. 2010 yılında Amerika'da 266 Afrika kökenli erken RA'lı hastada 25 (OH) Vitamin D'nin hastalık aktivitesi ve şiddetiyle ilişkisini saptayabilmek amacıyla bir çalışma yayınlamış. Bu çalışmaya göre Vitamin D eksikliği en fazla kış aylarında saptanmış. Fakat Afrika kökenli erken RA'lı hastalarda serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış.³⁴⁹ Bizim çalışmamızda grupların serum 25 OH Vitamin D düzeyleri yıl boyunca toplanması nedeniyle mevsimsel değişim göz önünde bulundurulmadı.

1986 yılında başlatılan *Iowa Women's Health Study* (Iowa kadınlarının sağlık çalışması) yaşları 55 – 69 arasında olan ve RA hikayesi bulunmayan 29368 kadının bilgileri prospektif bir çalışmada incelenmiş. 152 olguda 11 yıl içerisinde RA gelişmiş. Bu çalışmada yüksek ve düşük doz Vitamin D alımı RA riski açısından değerlendirildiğinde; yüksek doz Vitamin D alanlarda RA riskinin azaldığı, düşük doz Vitamin D alanlarda ise RA riskinin arttığı saptanmış. Bununla birlikte, sonradan RA gelişen hastalar ile kontrol grubunun serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında fark saptanamamış.³⁵⁰ Anđeljelkovic ve ark.'nın 1999 yılında yayınladığı MTX tedavisi alan 19 RA'lı hastaya 3 ay 1 α kalsidiol 2 μ g /gün eklenmesiyle 3 ay sonra hastaların %89'unda hastalık aktivitesinde belirgin iyileşme ve

%45'inde remisyon geliştiği gözlenmiş.²⁹⁸ RA'da fare modellerinde kalsitriol ile tedavi edilen kollojen bağımlı artrit bulguları gerilemekte, erken artrit şiddetinde azalma olmakta ve progresyon önlenmektedir.²⁹⁹ Patel ve ark. 2007 yılında erken poliartritli hastalarda serumda D Vitamini metabolit konsantrasyonları ile hastalık aktivitesi arasında zıt bir ilişki bulunduğuna dair bir çalışma yayınladılar. Bu çalışma RA hastalık aktivitesinin D Vitamini kullanan hastalarda daha düşük olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte aynı çalışma da 25 (OH) Vitamin D 'de her 10ng/ml'lik artışın DAS28'de 0,3 ve CRP 'de %25'lik azalma ile ilişkili olduğu yayınlanmıştır.²⁹⁶ Bizim çalışmamızda da serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ve CRP arasında negatif korelasyon saptandı.

Oelzner ve ark. 1998 yılında RA, hastalık aktivitesi ve D Vitamini metabolitlerinin, PTH' nin ve kemik turnoverinin parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışma yapmışlar. Bu çalışmada 83 kadın ve 13 erkekte oluşan hasta grubunun hastalık aktiviteleri CRP düzeyine göre değerlendirilmiş. Tüm grupta 1-25 (OH)₂ D₃ düzeyi CRP karşılaştırıldığında aralarında negatif bir korelasyon saptanmış; fakat 25 (OH) Vitamin D ile CRP arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamış.³⁵¹

Nielen ve ark. sonradan RA gelişen kan vericisi olan 79 hastanın katıldığı, RA oluşmadan önce bakılan 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile 159 katılımcıdan oluşan kontrol grubunun 25 (OH) Vitamin D düzeylerini karşılaştırmışlar ve anlamlı bir fark bulamamışlar.³⁵²

Turhanoğlu ve ark. 2009 yılında RA' da serum Vitamin D düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve sağlık durumu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla bir çalışma yayınladı. 65 RA'lı hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubunun katıldığı bu çalışmada DAS28 skorları 3 grupta değerlendirilmiş. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında D Vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamış. DAS28 grupları, serum 25 (OH) Vitamin D açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında DAS28 skoru >5,1 olan grupta 25(OH) Vitamin D düzeyi diğer iki grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulunmuş. DAS28 skoru >3,2 ile ≤ 5,1 arasında olan grupta birinci gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış. Serum 25(OH) Vitamin D düzeyleri ile CRP ve DAS28 skorları arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmış.³⁵³ Bizim çalışmamızda gruplar arasında serum 25(OH) Vitamin D düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Rossini ve ark. 2010 yılında yayınlanan İtalya’da 22 romatoloji merkezinde tedavi gören 1191 (1014 kadın ve 177 erkek) RA’ lı hasta grubu ve toplam 1019 kadından oluşan kontrol grubuyla, RA’ lı hastalarda D Vitamini prevalansının tahmin edilmesi ve 25 (OH) Vitamin D’ nin hastalık aktivitesi ile ilişkisini saptayabilmek amacıyla bir çalışma yapmışlar. Bu çalışmada D vitamini eksikliği RA’ lı hastalar ve kontrol grubunda benzer oranlarda görülürken 25 (OH) Vitamin D düzeyi ile DAS28 skoru arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğunu saptamışlar. Vitamin D eksikliğinin remisyondaki hastalarda, tedaviye daha iyi yanıt verenlerde ve DAS28 skoru <3,1 olanlarda %30 oranında daha az görüldüğünü tespit etmişler.³⁴⁵ Welsh ve ark. 2011 yılında yayınlanan bir araştırmada 170 RA’ lı hastanın serum 25(OH) Vitamin D düzeyleri ile ESR arasında korelasyon saptamışlar. Ancak CRP, DAS28 ile 25 (OH) Vitamin D düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir korelasyon saptayamamışlar. Adalimumab tedavisi sonrasında ESR, CRP ve DAS28’deki iyileşme 25(OH) Vitamin D düzey artışıyla ilişkili bulunamamış.³⁵⁴

Kerr ve ark. 2011 yılında yayınlanan bir araştırmada “ *Veterans Administration*”dan 850 hasta toplamış. Bu hastalarda serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi ile CRP ve hassas eklem sayıları karşılaştırıldığında 25 (OH) Vitamin D düzeyi ile CRP ve hassas eklem sayısı arasında anlamlı bir korelasyon saptamış. Ancak bu ilişki yalnızca 25 (OH) Vitamin D düzeyi <20ng/ml olan hastalarda bulunurken, 20-30 ng/ml olanlarda anlamlı bir korelasyon saptanamamış.³⁵⁵

Reid ve ark. 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada artroplastisi ameliyatından 2 gün sonra serum 25 (OH) Vitamin D seviyelerinin %40 oranında azaldığını ve CRP’nin bariz şekilde yükseldiğini göstermişler.³⁵⁶

Braun ve ark. 2009 yılında 85 RA, 14 AS ve 22 PsA’ lı 43 Arap ve 78 Yahudinin katıldığı bir çalışma yayınladı. Bu çalışmada 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile hastalık aktiviteleri (RA’ da DAS28, AS’ de BASDAİ) karşılaştırılmış. Ancak aralarında anlamlı bir korelasyon saptanamamış. Bununla birlikte Arap hastaların %77’sinde, Yahudilerin %23’ünde Vitamin D eksikliği saptanmış. Bu çalışmada özellikle Doğu Akdeniz ülkelerinde bile D vitamini eksikliği prevalansının yüksek olduğu vurgulanmıştır.³⁴⁶

Vacca ve ark. 2009 yılında Fransa ve İtalya’dan sırasıyla 90 ve 66 Sklerodermalı toplam 156 hastanın katıldığı bir çalışma yayınlanmış. Bu çalışmada da

bizim çalışmamıza benzer şekilde Vitamin D konsantrasyonu <30ng/ml olanlar D vitamini yetersizliği, <10ng/ml olanlar D vitamini eksikliği olarak değerlendirilmiş. Fransalı hastaların %82, İtalyalı hastaların %86'sında D vitamini yetersizliği bulunurken Fransız hastaların %32 ve İtalyan hastaların %66'sında D vitamini eksikliği saptanmış. Bizim çalışmamızda sklerodermalı hastalarda, benzer şekilde değerlendirildiğinde D vitamini eksikliği %50, D vitamini yetersizliği %96,8 oldukça yüksek oranlarda saptanmıştır. Aynı çalışmada tüm grubun 25(OH) Vitamin D düzeyleri Avrupa hastalık Aktivite Skoru ile karşılaştırıldığında aralarında negatif bir korelasyon saptanmış. Düşük vitamin D düzeyleri ve ESR arasında daha anlamlı negatif bir korelasyon saptanmış. Ek olarak 25(OH) Vitamin D'nin düşük serum düzeyleri ile sistolik pulmoner arter basıncı karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmış. Vitamin D takviyesi alan hastalarda da 25(OH) Vitamin D düzeyi düşük bulunmuş. Bu nedenle sistemik sklerozlu hastalarda daha yüksek doz D vitamini takviyesinin gerekli olduğu sonucuna varılmış.³⁵⁷ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalık aktivasyonu yükseldikçe serum 25 (OH) Vitamin D düzeylerinin azaldığı saptandı. Ancak PAB ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Caramaschi ve ark. 2010 yılında 52 kadın, 13 erkek toplam 65 sklerodermalı hastanın katıldığı bir çalışma yayınladı. Bu çalışmada 25(OH) Vitamin D düzeyi <10ng/ml Vitamin D eksikliği, 10-30 ng/ml arası Vitamin D yetersizliği olarak değerlendirilmiş. 25(OH) Vitamin D>30 olan hasta sayısı az olduğu için çalışmaya alınmamış. Hastalık aktivasyonunu değerlendirmek amacıyla Valentini kriterleri çalışılmış. 43 hastada D vitamini yetersizliği bulunurken, 19 hastada Vitamin D eksikliği saptanmış. Vitamin D konsantrasyonu ile cinsiyet, yaş, skleroderma antikor profili, dijital ülser, modifiye Rodnan skoru arasında korelasyon saptanamamış. Hastaların hastalık aktiviteleri açısından farklı dağılımı nedeniyle hastalık aktivitesi ve 25(OH) Vitamin D düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanamamış (p=0,051). DLCO değerleri düşük, pulmoner tutulumu, pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda 25(OH) Vitamin D düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuş.³⁵⁸ Biz de çalışmamızda DLCO ile serum 25(OH) Vitamin D düzeyleri arasında pozitif yönde fakat anlamlı olmayan bir korelasyon saptadık. (n=62, r=0,242, p=0,059)

Skleroderma'da Vitamin D ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, hastalık aktivasyonu ile ilişkili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Fare hücreleri üzerinde

yapılan çalışmalar Vitamin D'nin antifibrotik etkilerini açık bir şekilde göstermiştir. TGF- β 1, sistemik skleroz ve fibrotik hastalıklardaki anahtar sitokindir. Mezenşimal multipotent hücrelerin Vitamin D ile inkübasyonu TGF- β 1 ve eş zamanlı kollajen I ve kollajen III ekspresyonlarında azalma gözlenmektedir. Dahası Vitamin D bazı anti-fibrotik faktörlerin ekspresyonunu artırmaktadır. Bunlar kollajen yıkımının indükleyicisi matriks metalloproteinaz-8, TGF- β 1 tarafından stimüle edilen renal fibrozisin antagonisti kemik morfojenik protein-7 ve profibrotik faktör myostatini inhibe eden folistatindir. Fonksiyonel Vitamin D reseptörleri eksprese eden fare akciğeri fibroblastları üzerinde Vitamin D'nin pek çok ilgi çekici etkisi gösterilmiştir. Vitamin D, TGF- β 1'in oluşturduğu fibroblast proliferasyonu ve miyofibroblast transdiferansiyasyonu etkilerinin tersi yönünde etki etmektedir. Dahası, Vitamin D TGF- β 1'in indüklediği kollajen ekspresyonunu ve miyofibroblastlar üzerindeki fibronektin miktarını azaltmaktadır. Vitamin D ayrıca akciğer epitel hücrelerinin miyofibroblastlara transdiferansiyasyonuna etki etmektedir. Bu durum akciğer fibrozisi oluşumu üzerine muhtemel potansiyel mekanizmadır. Bu çalışmada fare çalışmalarının sistemik skleroz hastalarında D Vitamini düşüklüğünün fibrozis ile ilişkisi arasında mantıklı bir açıklama sunduğu belirtilmiştir.³⁵⁸

Lange ve ark. 2001 yılında 70 AS'li hastanın değerlendirildiği hastalık aktivitesi ile kemik turnoverı ve kalsiyotropik hormonlar arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlayan bir çalışma yayınlamış. Çalışmaya 22 premenopozal kadın ve 48 erkek, cinsiyet ve yaş olarak hastalık grubu ile eş 45 sağlıklı kontrol grubu katılmış. CRP ve ESR açısından hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda CRP ve ESR değerleri daha yüksek saptanmış. ESR, CRP ve BASDAİ ile 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃ karşılaştırıldığında aralarında negatif anlamlı bir korelasyon saptanmış.³⁵⁹ Bu çalışma da hastalık aktivitesi ile Vitamin D metabolizmasındaki ve kemik rezorpsiyonundaki artış arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Lange ve ark. 2005 yılında 58 AS'li (20 kadın -38 erkek) hasta, cinsiyet ve yaş olarak hasta grubuna denk sağlıklı 58 katılımcının karşılaştırıldığı Vitamin D metabolizmasının ve inflamatuvar aktivitenin AS'de kemik kütesinin azalmasında bir rolü olup olmadığını araştırmak amacıyla bir çalışma yayınladı. Hastaların %39,6'sında erken progresif hastalık döneminde osteoporoz saptanmış. 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃ ve PTH, hastalık aktivasyonu ve TNF ile karşılaştırıldığında negatif anlamlı bir korelasyon

saptanmış. TNF α hastalık aktivasyonu ile karşılaştırıldığında (BASDAİ) pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmış. CRP ve ESR, BASDAİ ile karşılaştırıldığında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmış. Osteoporozlu hastalarda ESR, CRP, BASDAİ skorları osteoporozlu olmayan hastalarla ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında osteoporozlu hastalarda ESR, CRP düzeyleri ve BASDAİ skorları daha yüksek saptanmış.³⁶⁰

Mermerci ve ark. 2010 yılında 100 AS'li hasta (75 erkek , 25 kadın) ve 58 sağlıklı kontrol grubunun katıldığı bir çalışmada AS'li hastalarda osteoporoz, hastalık aktivitesi ve D vitamini ilişkisini araştırmak üzere bir çalışma yayınladılar. Bu çalışmada kemik mineral dansitesi ve 25 (OH) Vitamin D serum düzeyleri AS'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış. Kemik mineral dansitesi ile ESR, CRP ve BASDAİ arasında negatif anlamlı bir çalışma saptanmış bununla birlikte 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile ESR, CRP ve BASDAİ arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamış.³⁶¹ Biz çalışmamızda D vitamini düzeyleri azaldıkça BASDAİ skorlarının anlamlı olarak yükseldiğini saptadık. Ancak CRP, ESR ile 25(OH) Vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık.

AS'de kemik kitle kaybının erken dönemde vertebral mobilite ve günlük aktiviteden bağımsız olarak meydana geldiği daha önceden gösterilmişti.^{362,363} AS'de erken kemik kaybının oluşumunda hastalığın inflamatuvar aktivitesi önemli bir yere sahiptir. IL-1 ve TNF α osteoblastların apoptozunu ve osteoklastogenezi aktive ederek kemik yıkımını artırır. Aktive AS'li hastalarda serumda yüksek TNF α seviyelerinin bulunduğu gösterilmiştir.³⁶⁰ TNF α , Vitamin D'nin etkilerinin oluşmasını sağlayan osteokalsin geninin VDRE'ye (*Vitamin D Responsive element*) VDR'nin bağlanmasını inhibe etmektedir. Bununla birlikte D Vitamini, TNF α 'nın m-RNA ekspresyonunu ve protein sentezini inhibe ettiği de yayınlanmıştır.³⁶⁰

Otoimmün hastalık gelişme riski yüksek olan bireylerde Vitamin D ile koruyucu tedavi tartışılmaktadır.³⁶⁴ Bununla birlikte SLE, RA gibi hastalık riski taşıyan bireylere Vitamin D verilmesi ile bu hastalıkların gelişim risklerinin azaltılmasına ilişkin bir bulgu bulunamamıştır.³⁶⁵

Vitamin D₂ ve D₃ gıdalarda çok az miktarda bulunmaktadır. Bu nedenle beslenme tavsiyeleri Vitamin D eksikliği olan bireylerde yeterli düzeylere ulaşabilmek için kafi gelmeyebilir. Bu süt, portakal suyu ve benzeri gıdalara Vitamin D takviyesini gündeme getirmiştir. Kullanılan bu ürünler ile 25 (OH) Vitamin D düzeylerinde anlamlı

artış saptanmıştır.³⁶⁶ Bununla birlikte hedeflenen değerlere ulaşmak maksadıyla Vitamin D takviyesi gerekli olabilir. Hedeflenen serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri bazı yayınlarda 50-80nmol/L ve bazılarında 75-125nmol/L(30-50ng/ml) olarak belirtilmiştir.^{367,368} Rossini ve ark. RA'lı hastalarda Optimal serum 25 (OH) Vitamin D düzeyinin 36-40 ng/ml olması gerektiğini iddia etmişler. Bununla birlikte 400 IU/gün D vitamini desteği alan RA'lı hastalarda %33, 800 IU/gün D vitamini desteği alanlarda %31 oranında D vitamini eksikliği olduğunu saptamışlar. RA'lı hastaların günde en az 800 IU D vitamini almasını önermişler.³⁴⁵ Leventis, Patel ve ark. RA'lı hastalarda hedeflenen serum 25 (OH) Vitamin D düzeylerini 50 nmol/l 'nin, tercihen 80 nmol/l'nin üzeri olarak belirtmişler.¹⁹² Gerekli olan eksojen Vitamin D düzeyi yaş, etnik köken, obezite varlığı, gebelik, laktasyon gibi durumlara bağlı olarak değişebilir. Buna yönelik 2011 yılında IOM (*Institute of Medicine*) daha önceki günlük Vitamin D gereksinimleri ile ilgili önerilerini daha iyi Vitamin D düzeylerini elde edebilmek amacıyla güncelledi. RDA "*Recommended Daily Allowance*" (günlük önerilen miktar) belirlendi. RDA genel popülasyonun sağlığını korumak için gerekli olan günlük Vitamin D miktarlarıdır. IOM tarafından belirlenen bu düzey yetişkinlerde tüm yaş gruplarında 600 IU/gün, 70 yaşın üzerinde istisna olarak 800 IU/gün olmalıdır. IOM yetişkinlerde Vitamin D düzeylerinin üst limitini 4000 IU/gün olarak tespit etmiştir.²⁰⁶ Bununla birlikte 2011 yılında Endokrin Derneği tarafından Vitamin D eksikliğinin değerlendirilmesi, önlenmesi ve tedavi edilmesine yönelik kılavuz yayınlandı. Bu kılavuzda yalnızca Vitamin D eksikliği için risk faktörü bulunan bireylerin Vitamin D eksikliği açısından taranması vurgulanmıştır. (Tablo 15) Risk altında olmayan bireylerin taranması önerilmemiştir. Yetişkinlerde tüm yaş gruplarında (gebelik ve laktasyon durumları da dahil olmak üzere) günlük alım 1500-2000 IU/gün üst limit 10000 IU/gün olarak belirlenmiştir.²⁰⁴

Tedavi amacıyla Vitamin D₃, Vitamin D₂'ye göre daha yüksek serum 25 (OH) Vitamin D düzeylerini sağlamada ve sürdürmede daha potent olmasına rağmen her iki preparatın analogları da kullanılabilir. Vitamin D preparatları tercihen oral yolla kullanılır. Malabsorbsiyonu olan hastalarda intramuskuler yolla kullanılmalıdır. Günlük, haftalık, aylık ya da 4 aylık aralarla kullanılabilir.²⁰⁴ Ciddi Vitamin D eksikliği olan hastalarda bolus şeklinde verildikten sonra idame tedavide günlük düşük doz tekrarı önerilmektedir. Ek olarak 1µg/gün Vitamin D alımı ile 25 (OH) Vitamin D₃ düzeyi

0,4ng/ml, diğer bir ifadeyle 100 IU Vitamin D alımı ile 25 (OH) Vitamin D₃ düzeyi 1 ng/ml artmaktadır.²⁰⁴

Serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi <150ng/ml olduğunda Vitamin D intoksikasyonu görülmediğine dair genel bir kanat vardır.¹⁸⁷ Ancak bazı otörler 100ng/ml düzeylerinde toksisite görüldüğüne dair çalışmalar yayınlamışlardır.³⁶⁹

RA, Skleroderma, AS gibi hastalıklarda hastalık süresinin uzun olması modifiye edici ilaç kullanımı gibi faktörler Vitamin D düzeylerini etkilemektedir. Dahası mevsimsel değişiklikler, sedanter yaşam, güneş ışığından az faydalanma, obezite, etnik köken, ilaç kullanımı ve benzeri birçok faktöre bağlı olarak serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi azalabilir. Vitamin D'nin etyolojide otoimmün komponenti bulunan hastalıklarda hatta tüm kronik hastalıklarda vücutta aşırı tüketimini destekleyen çok bulgu olmasına rağmen bilgiler hala yeterli düzeyde değildir. Çok yönlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Vitamin D eksikliği olan sklerodermalı hastaların hastalık aktivasyon skoru Vitamin D yetersizliği olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (n=62, P<0,0001).
2. 25 (OH) vitamin D düzeyleriyle Valentini skoru karşılaştırıldığında aralarında negatif yönde güçlü düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı (n=62, r = -0,676, p < 0,001).
3. Regresyon analizinde Valentini değeri yükseldikçe D vitamini düzeyi anlamlı şekilde düşük saptandı.(%95 CI [-5,110- -2,112], t= -4,852, p<0,0001)
4. Vitamin D eksikliği olan AS'li hastaların hastalık aktivasyon skoru anlamlı olarak daha yüksek bulundu (n=43, p < 0,01)
5. 25(OH) Vitamin D düzeyleri ile BASDAİ arasında negatif yönde güçlü düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı (n=43, r = -0,507, p<0,001).
6. RA'da hastalık aktivasyonu ile Vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (n=49, p = 0,057).
7. RA'lı hastalarda hastalık aktivasyonu ile Vitamin D düzeyleri arasında ters korelasyon olmasına rağmen anlamlı bulunmadı (n=49, r = - 0,246, p=0,088).
8. RA'lı hastalarda Vitamin D düzeyleri ile CRP düzeyleri karşılaştırıldığında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı (r = -0,334, p = 0,019).

Öneriler

Hasta, kontrol grubu ve Vitamin D düzeyleri normal olan hasta sayılarının az olması çalışmanın kısıtlılığı olmuştur. D vitamini düzeylerini etkileyen faktörler göz önünde bulundurularak hasta ve kontrol grubunun daha yüksek sayılarıyla çok merkezli çalışmalar yapılabilir. Bununla birlikte yeterli D vitamini replasmanı ile yeterli serum düzeylerine ulaştıktan sonra hastalık aktivasyonunun değişimini değerlendirmek daha efektif bir çalışma olabilir. Bu D vitamininin etkilerini daha net bir şekilde ortaya

ıkarabilir. D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D₃ serum düzeylerinin de çalışmalara eklenmesi daha faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. **Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C.** The clinical features of rheumatoid arthritis. Eur J Radiol **1998**;supply1: 18-24
2. **Kumar V, Abbas K, Fausto N, Michell RN.** Rheumatoid Arthritis and scleroderma in Robins and Cotran Patologic Basis of Disease by Saunders, an imprint of Elsevier Inc **2010**;3121-5
3. **Dedhia HV, DiBartolomeo A.** Rheumatoid arthritis. Crit Care Clin **2002**;18(4) :841-54
4. **Emery P, Suarez-Almazor ME.** Rheumatoid arthritis. Am Fam Physician **2003**;68(9):1821-3
5. **Vogt T.** Rheumatoid arthritis: clinical picture and important differential diagnoses. Ther Umsch **2005**;62(5): 265-8
6. **Derk CT.** Rheumatoid arthritis: an update. Del Med J **2005**;77(2): 59-63
7. **Kelley WN; Harris ED, Ruddy S, Sledge CB.** Text book of rheumatology. Fifth edition. United States of America, WB Saunders Company, **1997**;851-951
8. **Scutellari PN, Orzincolo C.** Rheumatoid arthritis: sequences. Eur J Radiol **1998**;27 Suppl 1: S31-8
9. **Alamanos Y, Drosos AA.** Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev **2005**;4(3):130-6
10. **Bendixen M, Frisch M.** Risk factors of rheumatoid arthritis. Ugeskr Laeger **2003**;165(10):1020-3
11. **Minnock P, FitzGerald O, Bresnihan B.** Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. Rheumatology (Oxford) **2003**;42(8):995-1000
12. **Hamuryudan V:** Romatoid Artrit in İliçin G. Biberoglu K. Süleymanlar G. Ünal S. İç Hastalıkları **2012**; 419-3:2497-2505.
13. **O'Dell J.R.:** Romatoid Artrit in L. Goldman, D. Ausiello, S. Ünal Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders; **2011**;341-7:2003-2014.

14. **Symmons DP.** Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **2002**; 16(5) :707-22
15. **Dilşen N.** Romatoid Artrit in Büyüköztürk K. Atamer T. Dilmener M. Erzenin F. Kaysı A. Ökten A. İç hastalıkları **2007**;581-7:2709-2724.
16. **Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, Tirpan K, Demir T, et al.** The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. **2004**; 22(4): 416-20.002;60(6):465-73
17. **Silman AJ, Pearson JE.** Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* **2002**; 4 Suppl 3: 265-72
18. **Harney S, Wordsworth BP.** Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* **2002**;60(6):465-73
19. **Gabriel SE.** The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* **2001**; 27(2): 269-81
20. **Cutolo M, Villaggio B, Craviotto C, Pizzorni C ve ark.** Sex hormones and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* **2002**;1(5):284-9
21. **Atsu SS, Ayhan-Ardic F.** Temporomandibular disorders seen in rheumatology practices: a review. *Rheumatol Int* **2006**;26(9):781-787
22. **Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE ve ark.** Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* **2003**;62(8):722-7
23. **Wu CC, Yu HC, Yen JH, Tsai WC ve ark.** Rare extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis: scleromalacia perforans. *Kaohsiung J Med Sci*. **2005**;21(5):233-5.
24. **Shaw C, Banik S, Islam MN, Biswas MC. ve ark** Rheumatoid arthritis and ocular involvement. *J Indian Med Assoc* **2003**;101(9):537-8
25. **Matthias Schneider, PhD, Martina Blumenroth, and Rebecca Fischer-Betz, MD** The New ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Will They Change Our Trials and Clinical Management? *Int J Adv Rheumatol* **2011**;9(2):56–61.
26. **Welsing PM, Fransen J, van Riel PL.** Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2005**;52(9):2616-24
27. **Curkovic B, Babic-Nagic D, Durrigl T, Ivanisevic G.** The prognosis of rheumatoid arthritis. *Reumatizam* **1996**;43(1):10-5

28. **Koniçe M:**Skleroderma:in Büyüköztürk K, Atamer T,Dilmener M,Erzengin F,Kaysı A,Ökten A. İç hastalıkları **2007**;581-7:2849-2856
29. **Wigley FM:** Scleroderma(systemic sclerosis) in L. Goldman, D, Ausiello, S. Ünal Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders; **2011**;341-7:2032-2041
30. **Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA, Harper FE, Nussbaum AI, LeRoy EC, McGregor AR, Diat F, Rosal EJ.** Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* **1989**; 32:998-1006.
31. **Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, Schottenfeld D** Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* **2003**; 48:2246-55
32. **Keng Chen, Adrian See and Stephen Shumack** Epidemiology and pathogenesis of scleroderma *Australasian Journal of Dermatology* **2003**; 44:1-9
33. **Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J, Fritzler MJ, Ahn C, Arnett FC; GENISOS Study Group.** Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum* **2001**; 30:332-46
34. **Roberts-Thomson PJ, Jones M, Hakendorf P, Kencana Dharmapatni AA, Walker JG, MacFarlane JG, Smith MD, Ahern MJ.** Scleroderma in South Australia: epidemiological observations of possible pathogenic significance. *Intern Med J* 2001; 31:220-9.
35. **De Keyser F, Peene I, Joos R, Naeyaert JM, Messiaen L, Veys EM.** Occurrence of scleroderma in monozygotic twins. *J Rheumatol* **2000**; 27:2267-9.
36. **Englert H, Small-McMahon J, Davis K, O'Connor H, Chambers P, Brooks P .** Male systemic sclerosis and occupational silica exposure-a population-based study. *Aust N Z J Med* **2000**; 30:215-20.
37. **Haustein UF, Andereg U.** Silica induced scleroderma: Clinical and experimental aspects. *J Rheumatol* **1998**; 25:1917-26.
38. **Nietert PJ, Silver RM.** Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* **2000**; 12: 520-526.
39. **Black, CM.** The aetiopathogenesis of systemic sclerosis: Thick skin-thin hypotheses. The Parkes Weber Lecture. *J R Coll Physicians Lond* **1995**; 29:119-30.
40. **Sollberg, S, Mauch, C, Eches, B, Krieg, T.** The fibroblast in systemic sclerosis. *Clin Dermatol* **1994**; 12:379.

41. **Turgay M**: Sistemik skleroz: in İliçin G, Biberoglu, K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları **2012**; 419-3:2536-2544
42. **Levin, ER**. Endothelins. *N Engl J Med* **1995**; 333:356. 75
43. **Vancheeswaran, R, Magoulas, T, Efrat, G, et al**. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis (SSc) subsets — A marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* **1994**; 21:1838-44.
44. **Kahaleh MB, LeRoy EC**. Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmunity* **1999**; 31:195-214.
45. **Takagi K, Kawaguchi Y, Hara M, Sugiura T, Harigai M, Kamatani N**. Serum nitric oxide (NO) levels in systemic sclerosis patients: correlation between NO levels and clinical features. *Clin Exp Immunol* **2003**;134(3):538-44
46. **Andersen GN, Caidahl K, Kazzam E, Petersson AS, Waldenström A, Mincheva-Nilsson L, Rantapää-Dahlqvist S**. Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis: findings with the soluble adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1. *Arthritis Rheum* **2000**; 43:1085-93.
47. **Blake DR, Winyard P, Scott DG, Brailsford S, Blann A, Lunec J**. Endothelial cell cytotoxicity in inflammatory vascular diseases — the possible role of oxidised lipoproteins. *Ann Rheum Dis* **1985**; 44:176.
48. **Dooley A, Gao B, Bradley N, abraham DJ, Black CM, Jcops M, Bruckdorfer KR**. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. *Rheumatology (Oxford)* **2006**; 45:676.
49. **Worda M, Sgonc R, Dietrich H, Niederegger H, Sundick RS, Gershwin ME, Wick G**. In vivo analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorionallantoic membrane assay. *Arthritis Rheum* **2003**; 48:2605.
50. **Sollberg S, Peltonen J, Uitto J, Jimenez SA**. Elevated expression of beta 1 and beta 2 integrins, intercellular adhesion molecule 1, and endothelial leukocyte adhesion molecule 1 in the skin of patients with systemic sclerosis of recent onset. *Arthritis Rheum* **1992**; 35:290-8.
51. **Sprott H, Muller-Ladner U, Distler O, Gay RE, Barnum SR, Landhaler M, Scholmerich J, Lang B, Gay S**. Detection of activated complement complex C5b-9 and complement receptor C5a in skin biopsies of patients with systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* **2000**; 27:402.
52. **Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y**. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* **2004**; 364:603.

- 53. Rudnicka L, Majewski S, Blaszczyk M, Skiendzielewska A, Makiela B, Skopinska M, Jablonska S.** Adhesion of peripheral blood mononuclear cells to vascular endothelium in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* **1992**; 35:771-5.
- 54. Sakas LI, Platsoucas CD:** Is systemic sclerosis an antigen-driven T cell disease? *Arthritis Rheum* **2004**;50:1721-1733 a review of the evidence supporting the role of T cells in scleroderma.
- 55. Sakas LI.** New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* **2005**; 38: 113-116.
- 56. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P.** Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* **1992**; 166: 255-263.
- 57. Ihn H.** Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* **2008**; 49: 103-113.
- 58. Varga J, Abraham D.** Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* **2007**; 117: 557-567.
- 59. Tamby MC, Chansaoud Y, Guillevin L, Mouthon L.** New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* **2003**; 2: 152-157
- 60. Santiago B, Galindo M, Rivero M, Pablos JL.** Decreased susceptibility to Fas-induced apoptosis of systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* **2001**; 44: 1667-1676
- 61. Cipriani P, Fulminis A, Pingiotti E, et al.** Resistance to apoptosis in circulating alpha/beta and gamma/delta T lymphocytes from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* **2006**; 33: 2003-2014.
- 62. Young-Min SA, Beeton C, Laughton R, et al.** Serum TIMP-1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. *Ann Rheum Dis* **2001**; 60: 846-851.
- 63. Toubi E, Kessel A, Grushko G, et al.** The association of serum matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor levels with scleroderma disease severity. *Clin Exp Rheumatol* **2002**; 20: 221-224.
- 64. Jimenez SA, Artlett CM.** Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* **2005**; 17: 86-90.
- 65. Reveille JD, Solomon DH.** American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines: Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* **2003**; 49:399-412.

66. **Tan FK, Arnett FC, Antohi S.** Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases. *J Immunol* **1999**; 163:1066-72.
67. **Bunn CC, Black CM.** Systemic sclerosis: an autoantibody mosaic. *Clin Exp Immunol* **1999**; 117:207-8.
68. **Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM.** Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* **2003**; 48:1363-73.
69. **Lunardi C, Bason C, Navone R, Millo E, Damonte G, Corrocher R, Puccetti A.** Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat Med* **2000**; 6:1183-6
70. **Pandey JP, LeRoy EC.** Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis Rheum* **1998**; 41: 10-15.
71. **Casciola-Rosen L, Wigley F, Rosen, A.** Scleroderma autoantigens are uniquely fragmented by metal-catalyzed oxidation reactions: Implications for pathogenesis. *J Exp Med* **1997**; 185:71-9.
72. **LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al.** Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* **1988**; 15: 202-205.
73. **Peterson LS, Nelson M, Su WP.** Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc* **1995**; 70: 1068- 1076.
74. **O’Keeffe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP-Jr.** Color chart assisted diagnosis of Raynaud Phenomenon in an unselected hospital employee population *J Rheumatol* **1992**;19(9)1415-1417
75. **Highland KB, Silver RM.** New developments in scleroderma interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* **2005**;17:737-45.
76. **Allanore Y, Meune C, Kahan A.** Systemic sclerosis and cardiac dysfunction: evolving concepts and diagnostic methodologies. *Curr Opin Rheumatol, in pres* **2008**; 20: 697-702
77. **Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE.** Calcium-channel blockers for Raynaud’s phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* **2001**; 44:1841–1847.
78. **Dziazio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E.** Losartan therapy for Raynaud’s phenomenon and scleroderma: Clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* **1999**; 42:2646–2655
79. **Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G.** Prazosin for Raynaud’s phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* **2002**; CD000956.

- 80. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al.** Iloprost and cisaprost for Raynaud's Phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* **2000**;2:CD000953.
- 81. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al.** Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine *Rheumatology (Oxford)* **2001**;40:1038-43
- 82. Flatt AE.** Digital artery sympathectomy. *J Hand Surg [Am]* **1980**;5:550-6.
- 83. O'Brien BM, Kumar PA, Mellow CG, Oliver TV.** Radical microarteriolytic in the treatment of vasospastic disorders of the hand, especially scleroderma. *J Hand Surg [Br]* **1992**;17:447-52.
- 84. Elin C, Ebert. MD.** Esophageal disease in progressive systemic sclerosis in current treatment options in gastroenterology **2008**,11:64-69
- 85. Tashkin DP, Elashof R, Celements PJ, et all.** Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* **2006**;22:2655-2666.
- 86. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al.** Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **2000**; 21:425-434
- 87. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Hoper MM.** Inhaled Iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* **2000**; 132:435-443.
- 88. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N.** Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2005**; 25:244-249
- 89. Lee AJ, Chiao TB, Tsang MP.** Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother.* **2005**; 39:869-884.
- 90. Rosas V, Conte JV, Yang SC, Gaine SP, Borja M, Wigley FM.** Lung transplantation and systemic sclerosis. *Ann Transplant* **2002**; 5:38-43
- 91. Dilşen N.** Spondiloartropatiler in Büyüköztürk K. Atamer T. Dilmener M. Erzenin F. Kaysı A. Ökten A. İç hastalıkları **2007**;581-7:2731-2739
- 92. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA.** Sacroilitis in eight populations. *Ann Rheum Dis* **1966**; 25:528-33.
- 93. Bennett PH, Burc TA.** Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam, Netherlands: Excerpta Medica **1968**; 456-57.

94. **Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A.** Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* **1984**; 27:361–8.
95. **Khan MA.** Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M. Et al. eds. *Rheumatology. Section 9: Spondyloarthropathies.* Spine: Elsevier **2003**; 1161-81
96. **Van Der Linden S, Van Der Heijde D.** Classification of spondyloarthropathies. In: Hochberg M. Et al., eds. *Rheumatology. Section 9: Spondyloarthropathies.* Spine: Elsevier **2003**; 1149-51
97. **Carter ET, McKenna CH, Brian DD, Kurland LT.** Epidemiology of Ankylosing Spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1973. *Arthritis Rheum* **1979**; 22:365-70.
98. **Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton L.** Ankylosing Spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935–1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* **1992**; 35:1476–82.
99. **Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Heliövaara M.** Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* **1997**; 24:496–99
100. **Kaipiainen-Seppänen O, Aho K.** Incidence chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol* **2000**; 27:94–100.
101. **Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Krogger L, Lousojarvi R.** Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in defined population: result from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* **2003**; 30:2460-68.
102. **Alamanos Y, Papadopoulos YG, Voulgari PV.** Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest in Greece, 1983-2000. *Rheumatology (Oxford)* **2004**; 43:615-18.
103. **Hukuda S, Minami M, Saito T.** Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol* **2001**; 28:554-9.
104. **Khan MA.** A worldwide overview: the epidemiology of HLA-B27 an associated spondyloarthritides. In: Calin A, Taurog JD, eds. *Spondyloarthritides.* New York, NY: Oxford University Press **1998**:17-26.
105. **Nasution AR, Mardjandi A, Kunmartini S.** HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthropathy. *J Rheumatol* **1997**; 24:1111-14.
106. **Lopez-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK.** HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations tissue antigens. **1995**; 45:169-76.

- 107. Bhatia K, Prasad ML, Barnish G, Koki G.** Antigen and haplotype frequencies at three human leucocyte antigen loci(HLA-A, -B, -C) in the Pawaia of Papua New Guinea. *Am J Phys Anthropol* **1988**; 75:329-40.
- 108. Krylov M, Etdexa S, Alexeeva L, Benevolenskaya L, Arnet FC, Reville JD.** HLA Class II and HLA-B27 oligotyping in two Siberian native population groups tissue antigens. **1995**; 46:382-86.
- 109. Alexeeva L, Krylov M, Vturin V, Mylov N, Erdesz S, Benevolenskaya L.** Prevalence of spondyloarthropathies and HLA-B27 in the native population of Chukotka, Russia. *J Rheumatol* **1994**; 21:2298-300.
- 110. Önen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gürler O, Ergor A, Manisali M, Akkoç N.** Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* **2008**; 35(2):305-09.
- 111. Jhonsen K, Gran JT, Dale K, Husby G.** The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Laps). *J Rheumatol* **1992**; 19:1591-94.
- 112. Gomor B, Gyodi E, Bakos L.** Distribution of HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population. *J Rheumatol Suppl* **1997**; 3:33-35.
- 113. Khan MA.** Spondyloarthropathies in non Caucasian population of the world. *Adv Inflamm Res* **1985**; 9:91-99.
- 114. Khan MA, Kushner I, Braun WE.** Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* **1997**; 20:900-12.
- 115. Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H.** Managing seronegative spondyloarthritis. *Rheumatology* **2000**; 39:360-68.
- 116. Schlosstein L, Terasaki PI, Blustone R, Pearson CM.** High association of an HLA antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* **1973**; 288:704-06.
- 117. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD.** Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet* **1973**; 1:904-07.
- 118. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A.** The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* **1984**; 27:241-49.
- 119. Van der Linden SJ, van de Heijde D.** Spondyloarthropathies. Ankylosing spondylitis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Saunders **2000**; 1039-53.

- 120. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M.** Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* **1991**; 18:1542-51.
- 121. Maksymowych WP.** Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 3 ed. Philadelphia: Elsevier Limited **2003**; 1183–92
- 122. Kınıklı G.** Spondiloartropatiler in İliçin G. Biberoğlu, K. Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları **2012**; 419-3:2588-2593.
- 123. Inman RD.** Spondiloartropatiler in L. Goldman, D, Ausiello, S. Ünal Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders; **2011**;341-7:2014-2019
- 124. Reveille JD, Arnett FC.** Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med* **2005**; 118(6):592–603.
- 125. Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA.** HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum* **1989**; 32:1135–41.
- 126. Rubin LA, Amos CI, Wade JA.** Investigating the genetic basis for ankylosing spondylitis. Linkage studies with the major histocompatibility complex region. *Arthritis Rheum* **1994**; 37:212–20.
- 127. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG.** HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis* **1996**; 55:268–70
- 128. Wei JC, Tsai WC, Lin HS.** HLA-B60 and B61 are strongly associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-negative Taiwan Chinese patients. *Rheumatology (Oxford)* **2004**; 43:839–42.
- 129. Singal DP, Li J, Zhang G.** Microsatellite polymorphism of the MICA gene and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* **2001**; 19:451–52.
- 130. Brown MA, Kennedy LG, Darke C.** The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* **1998**; 41:460–65.
- 131. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Gautreau C.** The role of HLA genes in familial spondyloarthropathy: a comprehensive study of 70 multiplex families. *Ann Rheum Dis* **2002**; 61:201–06.
- 132. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z.** Low T cell production of TNF alpha and IFN gamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* **2001**; 60:36–42.

133. **McGarry F, Walker R, Sturrock R, Field M.** The -308.1 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor gene is associated with ankylosing spondylitis independent of HLA-B27. *J Rheumatol* **1999**; 26:1110–16.
134. **Vargas-Alarcon G, Londono JD, Hernandez-Pacheco G.** Heat shock protein 70 gene polymorphisms in Mexican patients with spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* **2002**; 61:48–51.
135. **Paulsson KM.** Evolutionary and functional perspectives of the major histocompatibility complex class I antigen-processing machinery. *Cell Mol Life Sci* **2004**; 61:2446–60.
136. **Vargas-Alarcon G, Gamboa R, Zuniga J.** Association study of LMP gene polymorphisms in Mexican patients with spondyloarthritis. *Hum Immunol* **2004**; 65:1437–42.
137. **Beyeler C, Armstrong M, Bird HA.** Relationship between genotype for the cytochrome P450 CYP2D6 and susceptibility to ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **1996**; 55:66–68.
138. **Brown MA, Edwards S, Hoyle E.** Polymorphisms of the CYP2D6 gen increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet* **2000**; 9:1563–66.
139. **Timms AE, Crane AM, Sims AM.** The interleukin 1 gene cluster contains a major susceptibility locus for ankylosing spondylitis. *Am J Hum Genet* **2004**; 75:587–95.
140. **Tsui FW, Tsui HW, Cheng EY.** Novel genetic markers in the 50-flanking region of ANKH are associated with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* **2003**; 48:791–97.
141. **Kennedy LG, Will R, Calin A.** Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *J Rheumatol* **1993**; 20:1900-04.
142. **Hoyle E, Laval SH, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA.** The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* **2000**; 43(6):1353-55.
143. **Calin A, Brophy S, Blake D.** Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. *Lancet* **1999**; 354:1687-90.
144. **Miceli-Richard C, Said-Nahal R, Breban M.** Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis. *Lancet* **2000**; 355:1097-8.
145. **Brophy S, Taylor G, Blake D, Calin A.** The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *J Rheumatol* **2003**; 30(9):2054-8.
146. **Brophy S, Hickey S, Menon A, Taylor G, Bradbury L, Hamersma J.** Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* **2004**; 31:1775-8.

- 147. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL.** Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* **1997**; 40(10):1823-28.
- 148. Calin A, Marder A, Becks E, Burns T.** Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls. *Arthritis Rheum* **1983**; 26(12):1460-64.
- 149. Kuon W, Holzhütter HG, Appel H.** Identification of HLA-B27-restricted peptides from the *Chlamydia trachomatis* proteome with possible relevance to HLA-B27-associated diseases. *J Immunol* **2001**; 167:4738-46.
- 150. Bird LA, Peh CA, Kollnberger S, Elliott T, McMichael AJ, Bowness P.** Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling. *Eur J Immunol* **2003**; 33:748-59.
- 151. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, Retiere C, Braud VM, McMichael A, Bowness P.** Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum* **2002** ; 46:2972-82.
- 152. Ekman P, Saarinen M, He Q, Gripenberg-Lerche C, Grönberg A, Arvilommi H, Granfors K.** HLA-B27-transfected (*Salmonella* permissive) and HLA-A2-transfected (*Salmonella* nonpermissive) human monocytic U937 cells differ in their production of cytokines. *Infect Immun* **2002**; 70:1609-14
- 153. Ekman P, Kirveskari J, Granfors K.** Modification of disease outcome in *Salmonella*-infected patients by HLA-B27. *Arthritis Rheum* **2000**; 43:1527-34.
- 154. Dougados M.** Diagnostic features of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* **1995**; 34:301–03.
- 155. Rigby AS, Wood PH.** Observations on diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* **1993**; 11:5-12.
- 156. Moll JM, Wright V.** New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann Rheum Dis* **1973**; 3:354-63.
- 157. Calin A, Porta J, Fries JF, et al.** Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. **1977**;237:2613-2614
- 158. Rudwaleit M. et al.** The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection *Ann Rheum Dis* **2009**;68:777-783
- 159. Sieper J et al.** New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) *Ann Rheum Dis* **2009**;68:784-788

- 160. Underwood MR, Dawes P.** Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol* **1995**; 34:1074-77.
- 161. Yu DT, Wisenhutter CW.** Clinical manifestation of ankylosing spondylitis. *Uptodate* **2004**; 12.1.
- 162. Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyland CM.** Seronegative spondyloarthropathies. In: Klippel JH ed. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12 th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation **2001**; 251-2.
- 163. Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D.** The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* **2004**; 51:154-9.
- 164. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS.** Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* **1995**; 54:128-30.
- 165. Arasil T.** Ankilozan Spondilit; Beyazova M, Kutsal Y.G. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi **2000**: 1571-91.
- 166. Lai KN, Li PK, Hawkins B, Lai FM.** IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis* **1989**; 48:435-7.
- 167. Khan MA.** Ankilosing spondylitis. In. Klippel JH, ed. *Primer on rheumatic diseases*. Arthritis Foundation, Atlanta **1997**; 189-93.
- 168. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M.** Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol* **1996**; 10:147-64.
- 169. Koes BW, van Tulder MW, Thomas S.** Diagnosis and treatment of low back pain. *British Medical of J* **2006**; 332:1430-4.
- 170. Indahl A.** Low back pain: diagnosis, treatment, and prognosis. *Scand J Rheumatol* **2004**; 33:199-209.
- 171. Carragee EJ, Hannibal M.** Diagnostic evaluation of low back. pain. *Orthop Clin North Am* **2004**; 35:7-16.
- 172. Haslock I.** Ankylosing spondylitis: Management. In: Klippel JH, Dippe PA (Eds.). *Rheumatology* 2 th edit vol.1 London: Mosby, **1998** ch 6.19,1-10.
- 173. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M:** Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum* **1999**; 42:2325-2329.

- 174. Van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S.** Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* **1997**; 24:2225-9
- 175. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S.** Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in Ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* **1999**; 26:951-4.
- 176. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M.** Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* **2001**; 44:1876-86.
- 177. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A.** A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21:2286-91
- 178. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P.** A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* **1994**; 21:2281-5.
- 179. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amor B.** Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* **1988**; 15:302
- 180. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N.** A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* **2005**; 25:280-4
- 181. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N.** The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005; 25:612-8.
- 182. Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH.** Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* **2005**; 24(1):41-7.
- 183. Özer HT, Sarpel T, Gülek B, Alparslan ZN, Erken E.** The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. *Clin Rheumatol* **2005** ; 24:2:123-28.
- 184. Khan MA.** Ankylosing Spondylitis: Clinical features. In: Klippel JH, Dippe PA (eds) *Rheumatology* 2 th edition. Vol 1. London: Mosby, **1998**; ch6.16,1-10.
- 185. Holick MF.** Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans. In: Pang PK, Schreibman MP, editors. *Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications*, vol. 3. Orlando (FL): Academic Press, Inc. (Harcourt Brace Jovanovich); **1989**. p. 7-43.

- 186. Holick MF.** Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* **2003**;88: 296–307.
- 187. Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* **2007**;357:266–81.
- 188. Michael F. Holick, MD.** in *Vitamin D: Extraskelatal Health in Endocrinology and Metabolism Clinics of North America Volume 39, Issue 2, June 2010. Rheum Dis Clin N Am* **38 (2012)** 141–160
- 189. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, et al.** Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach to enhance vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* **2003**;77:1478–83.
- 190. Friedman PA, Sabırlı S, Üresin AY.** Kemik Oluşumu ve Mineral hemeostazına Etki eden ilaçlar, Brunton LL. Lazo JS. Parker KL. Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli **2009**;658-6:1647-1678
- 191. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E.** Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* **2005**;289:F8–28.
- 192. Leventis P and Patel S.** in. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2008**;47: 1617–1621
- 193. Bland, R., Walker, E.A., Hughes, S.V., Stewart P.M., and Hewison, M.** Constitutive expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in a transformed human proximal tubule cell line: Evidence for direct regulation of vitamin D metabolism by calcium. *Endocrinology* **1999**, 140:2027-2034.
- 194. Farach-Carson, M.C., and Nemere, I.** Membrane receptors for vitamin D steroid hormones: Potential new drug targets. *Curr: Drugs Targets*, **2003**, 4:67-76.
- 195. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP.** Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* **2004**;338:143–56.
- 196. Nijenhuis, T, Hoenderop, J.G, Nilius B, and Bindels R.J.** Pathophysiological Implications of the novelethelial Ca⁺² channels TRPV5 and TRPV6. *Pflugels arch*, **2003**, 446:401-409.
- 197. Mawer BE, Hayes ME, Still PE et al.** Evidence of nonrenal synthesis of 1,25- dihydroxyvitamin D in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* **1991**;6:733–9.
- 198. Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, Pelemans WK.** Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* **1987**;45:755–63.
- 199. Peterlik M, Cross HS.** Dysfunction of the vitamin D endocrine system as common cause for multiple malignant and chronic diseases. *Anticancer Res* **2006**;26:2581–8.

- 200. Pelajo F.C., Lopez-Benitez J.M., Millet C.L.,** Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmunity reviews* 9(2010); 507:510.
- 201. Cianferotti L, Marcocci C.** Subclinical vitamin D deficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26 (2012) 523–537
- 202. Bouillon R.** Why modest but widespread improvement of the vitamin D status is the best strategy? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25: 693–702.
- 203. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al.** Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International* 2005; 16:713–716.
- 204. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96: 1911–1930.
- 205. Vieth R.** Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25: 681–691.
- 206. Institute of Medicine.** Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
- 207. Henry HL, Bouillon R, Norman AW et al.** 14th vitamin D workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010; 121: 4–6.
- 208. Rosen CJ.** Clinical practice. vitamin D insufficiency. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364: 248–254.
- 209. Priemel M, von Dörmann C, Klatte TO et al.** Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25: 305–312.
- 210. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al.** Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84: 18–28.
- 211. Holick MF.** Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2010; 39: 381–400.
- 212. Martin Hewison, PhD.** In. *Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme* *Rheum Dis Clin N Am* 38 (2012) 125–139.
- 213. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B.** in *Vitamin D in rheumatoid arthritis, Autoimmunity Reviews* 7 (2007) 59–64

214. **Abe E, Miyaura C, Sakagami H, et al.** Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1981**;78:4990.
215. **Abe E, Miyaura C, Tanaka H, et al.** 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ promotes fusion of mouse alveolar macrophages both by a direct mechanism and by a spleen cell-mediated indirect mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1983**; 80:5583.
216. **Koeffler HP, Amatruda T, Ikekawa N, et al.** Induction of macrophage differentiation of human normal and leukemic myeloid stem cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its fluorinated analogues. *Cancer Res* **1984**;44:5624.
217. **Tanaka H, Abe E, Miyaura C, et al.** 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces differentiation of human promyelocytic leukemia cells (HL-60) into monocytemacrophages, but not into granulocytes. *Biochem Biophys Res Commun* **1983**;117:86.
218. **Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ production and vitamin D₃ receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood* **1993**;82:1300.
219. **Koeffler HP, Reichel H, Bishop JE, et al.** Gamma-interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by normal human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* **1985**;127:596
220. **Liu PT, Stenger S, Li H, et al.** Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770.
221. **Krutzik SR, Hewison M, Liu PT, et al.** IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol* **2008**;181:7115.
222. **Peric M, Koglin S, Kim SM, et al.** IL-17A enhances vitamin D₃-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes. *J Immunol* **2008**;181:8504.
223. **Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP.** Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J* **2005**;19: 1067.
224. **Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al.** Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004; 173:2909.
225. **Schauber J, Dorschner RA, Coda AB, et al.** Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* **2007**;117:803.
226. **Schauber J, Dorschner RA, Yamasaki K, et al.** Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. *Immunology* **2006**;118:509.

227. **Yim S, Dhawan P, Ragunath C, et al.** Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J Cyst Fibros* **2007**;6: 403.
228. **Liu N, Kaplan AT, Low J, et al.** Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. *Biol Reprod* **2009**;80:398.
229. **Matsunawa M, Amano Y, Endo K, et al.** The aryl hydrocarbon receptor activator benzo[a]pyrene enhances vitamin D3 catabolism in macrophages. *Toxicol Sci* **2009**;109:50–8.
230. **Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al.** Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* **2006**;36:361.
231. **Brennan A, Katz DR, Nunn JD, et al.** Dendritic cells from human tissues Express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology* **1987**;61:457.
232. **Penna G, Adorini L.** 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164:2405.
233. **Griffin MD, Lutz WH, Phan VA, et al.** Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun* **2000**;270:701.
234. **Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, et al.** Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 1945;167:2001.
235. **Hewison M, Freeman L, Hughes SV, et al.** Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* **2003**;170:5382.
236. **Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, et al.** Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* **2004**;215:31.
237. **Liu YJ.** IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol* **2005**;23:275.
238. **Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC.** Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* **2003**;21:685.
239. **Karmali R, Hewison M, Rayment N, et al.** 1,25(OH)2D3 regulates c-myc mRNA levels in tonsillar T lymphocytes. *Immunology* **1991**;74:589.
240. **Nunn JD, Katz DR, Barker S, et al.** Regulation of human tonsillar T-cell proliferation by the active metabolite of vitamin D3. *Immunology* **1986**;59:479.

- 241. Provvedini DM, Manolagas SC.** 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 receptor distribution and effects in subpopulations of normal human T lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab* **1989**;68:774.
- 242. Lemire JM, Archer DC, Beck L, et al.** Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* **1995**;125:1704S.
- 243. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, et al.** 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(1) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* **2001**;167:4974.
- 244. Overbergh L, Decallonne B, Waer M, et al.** 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524-543). *Diabetes* **2000**;49:1301.
- 245. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT.** Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol* **2006**;18:349.
- 246. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al.** IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* **2007**;25:821.
- 247. Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK.** Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol* **2007**;19:652.
- 248. Korn T, Oukka M, Kuchroo V, et al.** Th17 cells: effector T cells with inflammatory properties. *Semin Immunol* **2007**;19:362.
- 249. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, et al.** Immune modulatory treatment of TNBS colitis with calcitriol is associated with a change of a Th1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* **2007**;323:23–33.
- 250. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, et al.** In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(1) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med* **2002**;195:603.
- 251. Gorman S, Kuritzky LA, Judge MA, et al.** Topically applied 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances the suppressive activity of CD41CD251 cells in the draining lymph nodes. *J Immunol* **2007**;179:6273.
- 252. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, et al.** A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* **2002**;51:1367.
- 253. Mathieu C, Badenhoop K.** Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab* **2005**;16:261.

- 254. Spach KM, Nashold FE, Dittel BN, et al.** IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* **2006**;177:6030.
- 255. Vanham G, Ceuppens JL, Bouillon R.** T lymphocytes and their CD4 subset are direct targets for the inhibitory effect of calcitriol. *Cell Immunol* 1989; 124:320.
- 256. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF.** Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* **2000**;374:334.
- 257. Willheim M, Thien R, Schratlbauer K, et al.** Regulatory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab* **1999**;84:3739.
- 258. Iho S, Iwamoto K, Kura F, et al.** Mechanism in 1,25(OH)2D3-induced suppression of helper/suppressor function of CD4/CD8 cells to immunoglobulin production in B cells. *Cell Immunol* 1990;127:12.
- 259. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, et al.** The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol* **2004**;34:1068.
- 260. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, et al.** DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol* **2007**;8:285.
- 261. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, et al.** 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J Immunol* **1986**;136:2734.
- 262. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al.** Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin d3 on human B cell differentiation. *J Immunol* **2007**;179:1634.
- 263. Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, et al.** Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2007**;103:793.
- 264. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM.** The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones* **2006**;38:3.
- 265. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, et al.** Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2009**;179:843.
- 266. Raghuvanshi A, Joshi SS, Christakos S.** Vitamin D and multiple sclerosis. *J Cell Biochem* **2008**;105:338.

- 267. Smolders J, Menheere P, Kessels A et al.** Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* **2008**; 14(9): 1220–1224.
- 268. Australia New Zealand multiple sclerosis genetics C.** Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. *Nature Genetics* **2009**; 41(7): 824–828.
- 269. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L et al.** Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genetics* **2009**; 5(2): e1000369.
- 270. Becklund BR, Severson KS, Vang SV et al.** UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A* **2010**; 107(14): 6418–6423.
- 271. Mayne CG, Spanier JA, Relland LM et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis. *European Journal of Immunology* **2011**; 41(3): 822–832.
- 272. Chang JH, Cha HR, Lee DS et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the differentiation and migration of T(H)17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One* **2010**; 5(9): e12925.
- 273. Meuth SG, Bittner S, Ulzheimer JC et al.** Therapeutic approaches to multiple sclerosis: an update on failed, interrupted, or inconclusive trials of neuroprotective and alternative treatment strategies. *BioDrugs* **2010**; 24(5): 317–330.
- 274. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A et al.** Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* **2005**; 48(7): 1247–1257.
- 275. Mory DB, Rocco ER, Miranda WL et al.** Prevalence of vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI in Brazilian individuals with type 1 diabetes and their relation to beta-cell autoimmunity and to remaining beta-cell function. *Human Immunology* **2009**; 70(6): 447–451.
- 276. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L et al.** Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes* **2007**; 56(10): 2616–2621.
- 277. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM et al.** Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease Type 1 diabetes. *Diabetes* **2011** (ePub Mar 25).
- 278. Mathieu C, Waer M, Casteels K et al.** Prevention of type I diabetes in NOD mice by nonhypercalcemic doses of a new structural analog of 1,25-dihydroxyvitamin D3, KH1060. *Endocrinology* **1995**; 136(3): 866–872.

- 279. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S et al.** 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* **2002**; 51(5): 1367–1374.
- 280. Casteels K, Waer M, Bouillon R et al.** Prevention of type I diabetes by late intervention with nonhypercalcemic analogues of vitamin D3 in combination with cyclosporin A. *Transplantation Proceedings* **1996**; 28(6): 3095.
- 281. Simmons JD, Mullighan C, Welsh KI et al.** Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. *Gut* **2000**; 47(2): 211–214.
- 282. Naderi N, Farnood A, Habibi M et al.** Association of vitamin D receptor gene polymorphisms in Iranian patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **2008**; 23(12): 1816–1822.
- 283. Pei FH, Wang YJ, Gao SL et al.** Vitamin D receptor gene polymorphism and ulcerative colitis susceptibility in Han Chinese. *Journal of Digestive Diseases* **2011**; 12(2): 90–98.
- 284. Cantorna MT.** Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* **2006**; 92(1): 60–64.
- 285. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ et al.** A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* **2005**; 27(2): 189–200.
- 286. Raby BA, Lazarus R, Silverman EK et al.** Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **2004**; 170(10): 1057–1065.
- 287. Poon AH, Laprise C, Lemire M et al.** Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **2004**; 170(9): 967–973.
- 288. Camargo Jr. CA, Ingham T, Wickens K et al.** Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* **2011**; 127(1): e180–e187.
- 289. Lee YH, Bae SC, Choi SJ et al.** Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports* **2010**; doi:10.1007/s11033-010-0477-4.
- 290. Huang CM, Wu MC, Wu JY et al.** Association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2002**; 11(1): 31–34.
- 291. Carvalho JF, Blank M, Kiss E et al.** Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2007**; 1109: 550–557.

- 292. Gomez-Vaquero C, Fiter J, Enjuanes A et al.** Influence of the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity. *Journal of Rheumatology* **2007**; 34(9): 1823–1826.
- 293. Lee YH, Bae SC, Choi SJ et al.** Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports* **2010**; doi:10.1007/s11033-010-0477-4.
- 294. Maalej A, Petit-Teixeira E, Michou L et al.** Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the France population. *Genes and Immunity* 2005; 6(8): 707–711.
- 295. Kroger H, Penttila IM & Alhava EM.** Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* **1993**; 22(4): 172–177.
- 296. Patel S, Farragher T, Berry J et al.** Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis & Rheumatism* **2007**; 56(7): 2143–2149.
- 297. Cutolo M, Otsa K, Uprus M et al.** Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* **2007**; 7(1): 59–64.
- 298. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N et al.** Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* **1999**; 17(4): 453–456.
- 299. Cantorna MT, Hayes CE & DeLuca HF.** 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *Journal of Nutrition* **1998**; 128(1): 68–72.
- 300. Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES.** Effects of vitamin D on expression of toll-like receptors of monocytes from patients with Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* **2008**;840-8
- 301. Can M, Güneş M, Haliloğlu O.A, Haklar G, İnanç N, Yavuz D.G, Direskeneli H.** Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial functions in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* vol 30 no: 3; **2012**: 57 - 61
- 302. Judd SE, Tangpricha V.** Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci.* **2009**;338(1):40-44.
- 303. Tare M, Emmett SJ, Coleman HA, et al.** Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats. *J Physiol.* **2011**;589:4777-4786.
- 304. Pinelli NR, Jaber LA, Brown MB, Herman WH.** Serum 25-hydroxy vitamin d and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among Arab Americans. *Diabetes Care.* **2010**;33(6):1373-1375.

- 305. Brenner DR, Arora P, Garcia-Bailo B, et al.** Plasma vitamin D levels and risk of metabolic syndrome in Canadians. *Clin Invest Med.* **2011**; 34(6):E377.
- 306. Ganji V, Zhang X, Shaikh N, Tangpricha V.** Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006. *Am J Clin Nutr.* **2011**;94(1):225-233.
- 307. Oh J, Weng S, Felton SK, et al.** 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* **2009**;120(8):687-698.
- 308. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al.** Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* **2010**;106(7): 963-968.
- 309. Cozzolino M.** Vitamin D: Something new under the sun. *Clin Kidney J* (2012)5:285-287
- 310. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al.** Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* **2007**; 32(3):210–6.
- 311. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, et al.** Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci USA* **2008**;105(2):668–73.
- 312. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al.** Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3–5):708–11.
- 313. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al.** Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* **2006**; 98(7):451–9.
- 314. Knight JA, Lesosky M, Barnett H, et al.** Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2007**;16(3):422–99.
- 315. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al.** Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* **2007**;85(6):1586–91.
- 316. Giovannucci E, Liu Y, Willett WC.** Cancer incidence and mortality and vitamin D in black and white male health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2467–72.
- 317. Bibuld D.** Health disparities and vitamin D. Humana Press Inc **2009**;7(1):63–76.
- 318. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R.** Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* **2005**;26:662–87.

- 319. Palmer HG, Larriba MJ, Garcia JM, et al.** The transcription factor SNAIL represses vitamin D receptor expression and responsiveness in human colon cancer. *Nat Med* **2004**;10:917–9.
- 320. Bikle DD.** Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1): 26–34.
- 321. Spina CS, Tangpricha V, Uskokovic M, et al.** Vitamin D and cancer. *Anticancer Res* **2006**;26(4a):2515–24.
- 322. Woo TCS, Choo R, Jamieson M, et al.** Pilot study: potential role of vitamin D (cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy. *Nutr Cancer* **2005**;51(1):32–6.
- 323. Gross C, Stamey T, Hancock S, et al.** Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *J Urol* **1998**;159:2035–40.
- 324. Schipper LG, van Hulst LTC, Grol R, van Riel PLCM, Hulscher ME,** Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Fransen J.Rheumatology* **2010**;49(11):2154-64
- 325. Yolanda Braun – Moscovici, K. Toledano, D.Markovits, A.Rozin, A.M.Nahir, A.Balbir-Gurman.** In Vitamin D level : is it related to disease activity in inflammatory joint disease ? *Rheumatol Int* (**2011**) 31:493-499
- 326. Valentini G, Silman AJ, Veale D.** Assessment of disease activity. *Clin Exp Rheumatol* **2003**;21(3 Suppl 29):S39-41
- 327. Bombardieri S, Medsger TA Jr, Silman AJ, Valentini G.** Theassessment of the patient with systemic sclerosis. Introduction.*Clin Exp Rheumatol* **2003**;21(3 Suppl 29):S2-4
- 328. Merke et al.** *Med. Wochehenschr*,**1986**;9:345-349.
- 329. Reichel et al.** *New Engl. J. Med.* **1989**;320:980-991.
- 330. Schmidt-Gayk et al.** *Clin. Lab.* **1991**: 37;219.
- 331. Aksakoğlu G.** Sağlıkta Araştırma Teknikleri ve Araştırma Yöntemleri,D.E.Ü: Rektörlük Matbaası.İzmir,**2001**;93363-0-8
- 332. Tetlow LC, Smith SJ, Mawer EB, Woolley DE.** Vitamin D receptors in therheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages and synoviocytes.*Ann Rheum Dis* **1999**;58:11821.
- 333. Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A, et al.** Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha hydroxylase and production of 1 alpha 25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood* **2003**;102:3314–6.

334. **Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y.** Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutical considerations. *Ann Rheum Dis* **2007**;66:1137–42.
335. **Cantorna MT, Yu S, Bruce D.** The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med* **2008**;29:369-75.
336. **Mattner F, Smiroldo S, Galbiati F, et al.** Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol* **2000**;30:498–508.
337. **Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, et al.** 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF-beta 1 and IL-4. *J Immunol* **1998**;160:5314–9.
338. **Staeva-Vieira TP, Freedman LP.** 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. *J Immunol* **2002**;168:1181–9.
339. **Lemire JM.** Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cell Biochem* **1992**;49:26–31.
340. **Van EE, Mathieu C.** Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2005**;97:93–101.
341. **Van Schoor NM & Lips P.** Worldwide vitamin D status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **2011**; 25: 671–680.
342. **Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA et al.** Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *American Journal of Clinical Nutrition* **2008**; 88: 1519–1527.
343. **Ginde AA, Liu MC & Camargo Jr. CA.** Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169: 626–632.
344. **Holick MF.** High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* **2006** Mar;81(3):353-73.
345. **Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, Minisola G, Malavola N, Bernini L, Cacace E, Sinigaglia L, Munno O, Adami S.** Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 12(6):R216, **2010**.
346. **Braun M.Y, Toledano K, Markovits T, Rozin A, Nahir A.M, Balbir A.G.** Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? *Rheumatol Int* (**2011**) 31 :493-499

- 347. Cutolo M, Otsa K, Laas KM, Lehtme R, Secchi M, Sulli A, Paolina S, Serio B.** Circulating vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol* 24(6):702-704, **2006**.
- 348. Likuni N, Nakajima A, Inoue E et al.** What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. *Rheumatology* **2007**;46:846–8.
- 349. Craig S, Yu F, Curtis J, Alarcon G, Conn D, Jonas B, Callahan L, Smith E, Moreland L, Bridges S, Mikuls T.** Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent onset RA. *J Rheumatol* 37(2):275-281, **2010**.
- 350. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al.** Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* **2004**;50:72–7.
- 351. Oelzner P, Müller A, Deschner F, Hüller M, Abendroth K, Hein G, Stein G.** Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int.* **1998** Mar;62(3):193-8
- 352. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ et al.** Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2006**;11:3719–24.
- 353. Turhanoglu AD, Güler H, Yönden Z, Aslan F, Mansuroğlu A, Ozer C.** The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis *Rheumatol Int.* 2011 Jul;31(7):911-4. doi: 10.1007/s00296-010-1393-6. Epub **2010 Mar 19**.
- 354. Welsh P, Peters MJ, McInnes IB, Lens WF, Lips PT, McKellar G, Knox S, Wallace M, Dijkmans B, Nurmohamed M, Sattar N.** Vitamin D deficiency is common in patients with RA and linked to disease activity, but circulating levels are unaffected by TNF alpha blockade: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 70(6):1165-1167, **2011**.
- 355. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon G, Reimold A, Thiele G, Johnson D, Mikuls T.** Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol* 38(1):53-59, **2011**
- 356. Reid D, Toole B, Knox S, Talwar D, O'Reilly DJ, Blackwell S, Kinsella J, McMillan DC, Wallace AM.** The relationship between acute changes in systemic inflammatory response and plasma 25 (OH) D after elective knee arthroplasty. *Am J Clin Nutr* 93(5):1006-1011, **2011**.
- 357. Vacca A, Cormier C, Piras M, Mathieu A, Kahan A, Allanore Y.** Vitamin D deficiency and insufficiency in 2 independent cohorts of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* **2009** Sep;36(9):1924-1929.
- 358. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzenente O, Volpe A, Ravagnani V, Tinazzi I, Barausse G, Barbara LM, Biasi D.** Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol* (**2010**) 29 (12):1419-25

- 359. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G** Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* **2001**; 12:1031–1035
- 360. Lange U, Teichmann J, Strunk J, Müller-Ladner U, Schmidt KL:** Association of 1.25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int*. **2005**, 16(12)
- 361. Mermerci Baskan B, Pekin Dogan Y, Sivas F, Bodur H, Ozoran K.** The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. **2010**, 30(3):375-81
- 362. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A.** Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet* **1989**;ii:1483-5.
- 363. Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, et al.** Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* **1999**;42:2319-24
- 364. Harel M, Shoenfeld Y** Predicting and preventing autoimmunity, myth or reality? *Ann NY Acad Sci* (**2006**) 1069:322-345
- 365. Costenbader KH, Feskanich D, Benito-Garcia E, Holmas M, Karlson E,** Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* **2007** 31:446-447
- 366. O'Donnell S, Cranney A, Horsley T et al.** Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition* **2008**; 88: 1528–1534.
- 367. Chatfield SM, Brand C, Ebeling PR, et al.** Vitamin D deficiency in general medical in patients in summer and winter. *Intern Med J* **2007**;37:377–82..
- 368. Holick MF.** Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* **2004**;6:1678S–88S.
- 369. Hathcock JN, Shao A, Vieth R et al.** Risk assessment for vitamin D. *American Journal of Clinical Nutrition* **2007**; 85: 6–18.
- 370. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bodeker RH, Mann M, Bretzel RG, Stracke H, Holick MF.** High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int*. **2006**;17:1133–1140. doi: 10.1007/s00198-006-0069-2
- 371. Atli T, Gullu S, Uysal AR et al.** The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. *Archives of Gerontology and Geriatrics* **2005**; 40: 53–60.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Özgür İhsan VAROL
Doğum Tarih ve Yeri : 19.11.1976 – KIRIKKALE
Medeni Durum : Evli
Adres : Huzurevleri Mahallesi 77835. Sokak Nazlıcan
Apartmanı Kat 4 Daire 7 Çukurova / ADANA
Telefon : 0 (532) 343 46 10
E-posta : droiv@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Tıp Fakültesi
(2004)
Görev Yerleri : Özler Sağlık Ocağı (2004-2006), Çukurova
Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2012)
Yabancı Dil : İngilizce