

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SKLERODERMALİ HASTALARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN SIKLIĞI VE
RODNAN CİLT SKORU İLE İLİŞKİSİ**

DR. ECE SEVİM

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2019

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SKLERODERMALİ HASTALARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN SIKLIĞI VE
RODNAN CİLT SKORU İLE İLİŞKİSİ**

DR. ECE SEVİM

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. AYTEN YAZICI

KÜ GOKAEK 2019/24.07 2019/216

2019

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ihtisasım süresince bilgi ve tecrübelerini her daim paylaşan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Saadettin Hülagü ve diğer öğretim üyesi hocalarıma,

Tez yazımı süresince konu seçiminden çalışmanın sonuçlandırılmasına kadar her aşamada destek veren, tüm yoğunluğunun ve sıkıntılarının arasında zaman ayırıp, yardımcı olduğu her dakika bir şeyler öğreten; adeta bir abla, bir anne gibi ilgilenen değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Ayten Yazıcı'ya,

İstatistiksel değerlendirme aşamasında yardımlarını gördüğüm Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Canan Baydemir ve Dr. Öğr. Üyesi Sibel Hoca'ya,

Tez çalışması hazırlık aşamasında desteğini ve yardımı esirgemeyen Romatoloji poliklinik sekreteri Aysun Acar'a,

İç Hastalıkları asistanlık süresince her koşulda yanımda olan, bilgilerini paylaşan arkadaşlarıma; özellikle Uzm. Dr. Burçin Gönül İremli, Uzm. Dr. Nilay Erdik ve Dr. Özge Özgün'e,

Yaşamım boyunca emeklerini esirgemeyen, her zaman beni destekleyen ve bana inanan, yanımda olan, her koşulda sevgilerini ve fedakarlıklarını sonuna kadar hissettiğim, beni bu günlere getiren ailem; canım babam Şükret Tuksal, canım annem Ayben Tuksal ve canım kardeşim Hakan Tuksal'a,

Asistanlık eğitimim sırasında hayatıma dahil olan, her adımda yanımda olup bu hayattaki en büyük destek çim haline gelen; kendinden önce beni düşünen, sevgisini ve verdiği değeri sonuna kadar hissettiren hayat arkadaşım, biricik eşim Dr. Mikdat Sevim'e, Sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1. SKLERODERMA	12
2.1.1. TANIMI	12
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	12
2.1.3. PATOGENEZ	12
2.1.4. SINIFLANDIRMA	16
2.1.5. KLİNİK BULGULAR	19
2.1.6. AYIRICI TANI	24
2.1.7. TEDAVİ	24
2.2. MODİFİYE RODNAN CİLT SKORU	26
2.3. ROMATOİD ARTRİT	27
2.3.1. TANIM	27
2.3.2. EPİDEMİYOLOJİ	27
2.2.3. PATOGENEZ	28
2.2.4. KLİNİK BULGULAR	29
2.2.5. LABORATUVAR	35
2.2.6. GÖRÜNTÜLEME	36
2.2.7. TANI VE AYIRICI TANI	36
2.2.8. TEDAVİ	37
2.4. D VİTAMİNİ	42
2.4.1. D VİTAMİNİ KAYNAKLARI	42

2.4.2. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI VE FİZYOLOJİSİ.....	43
2.4.3. D VİTAMİNİ DURUMUNUN BELİRLENMESİ	47
2.4.4. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ.....	47
2.4.5. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ.....	49
2.4.6. SKLERODERMA VE ROMATOİD ARTRİTTE D VİTAMİNİ	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
ÖZET	70
ABSTRACT	71
KAYNAKÇA	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: ACR / EULAR Skleroderma Klasifikasyon Kriterleri 2013.....	17
Tablo 2: Sklerodermanın klinik sınıflaması	17
Tablo 3: lcSSc ve dsSSc klinik ve laboratuvar özellikleri	19
Tablo 4: Sklerodermada ayırıcı tanı.	23
Tablo 5: RA için Karakteristik Klinik Bulguları.	30
Tablo 6: 2010 ACR/EULAR Romatoid artrit sınıflandırma kriterleri	37
Tablo 7: D vitamini eksikliği nedenleri	48
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik verileri	54
Tablo 9: Skleroderma ve RA'lı hastaların D vitamini düzeyleri.....	56
Tablo 10: Skleroderma alt gruplarının demografik ve laboratuvar verileri.....	57
Tablo 11: Skleroderma alt gruplarının D vitamini düzeyleri.....	59
Tablo 12: Sklerodermada klinik sınıflamaya göre otoantikörlerin dağılımı	59
Tablo 13: Skleroderma alt gruplarının klinik verilerinin karşılaştırılması	60
Tablo 14: Sklerodermalı hastalarda MRCS'nin sistemik tutulumlar ile ilişkisi.....	61
Tablo 15: Sklerodermalı hastalarda demografik özelliklere göre D vitamini eksikliği.....	62
Tablo 16: Sklerodermalı hastalarda D vitamini değerlerinin sistemik tutulumlar ile ilişkisi	62

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Skleroderma patogenezindeki muhtemel yollar	13
Şekil 2: Skleroderma patogenezinde oksidatif stresin rolü	15
Şekil 3: Vitamin D3'ün 1,25-dihidrokokalekalsiferol'e metabolik aktivasyonu ile bunun plazma kalsiyum ve fosfat homeostazına etkisi	44
Şekil 4: Modifiye Rodnan Cilt Skorlaması şekli	52



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği

AECA: Anti-endotelyal hücre antikor

AGS: Amerikan Geriatri Derneği

ALP: Alkalen fosfataz

AMA: Anti mitokondriyal antikor

ANA: Antinükleer antikor

APC: Antijen sunan hücre

ASMA: Anti d i ş kas antikor

BAL: Bronkoalveolar lavaj

CCP: Antisiklik sitr üline antikor

CMV: Sitomegalovir üs

CRP: C-reaktif protein

CTGF: Kollajen doku b üy üme fakt ö r ü

dcSSc: Diff üz kutan öz skleroderma

DIF: Distal interfalangeal

DLCO: Karbonmonoksit dif üzyon kapasitesi

DMARD: Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ila ç

EPO: Eritropoetin

ESM: Ekstrasel üler matriks

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

EULAR: Avrupa Romatizma Birliği

FGF23: Fibroblast büyüme faktörü 23

FVC: Zorlu vital kapasite

G6PD: Glukoz-6- fosfat dehidrogenaz

GIS: Gastrointestinal sistem

HCQ: Hidroksiklorokin

HIF: Hipoksi ile indüklenebilir faktör

HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

HRCT: Yüksek rezolüsyonlu ince-kesit göğüs tomografisi

ICAM-1: Hücreler arası adezyon molekülü-1

IgG: İmmünglobulin G

IgM: İmmünglobulin M

IL: İnterlökin

IOF: Uluslararası Osteoporoz Vakfı

IOM: Tıp Enstitüsü

IPF: İnterstisyel pulmoner fibrozis

LC/MS: Sıvı kromatografi/tandem mass spectrometry

lcSSc: Lokalize kutanöz skleroderma

LEF: Leflunomid

LKM: Karaciğer-böbrek mikrozomal antikor

MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1

MED: Minimal eritem dozu

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

MKF: Metokarpofalangeal

MMP: Matriks metalloproteinaz

MRCs: Modifiye Rodnan cilt skoru

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MTF: Metatarso falangeal

MTX: Metotreksat

Na: Sodyum

NHANES III: Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi

NO: Nitrik oksit

NOF: Ulusal Osteoporoz Vakfı

NSAİ: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaç

PAH: Pulmoner arteriyal hipertansiyon

PDE-5: Fosfodiesteraz-5

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PGE-2: Prostaglandin E2

PIF: Proksimal interfalangeal

PO4: Fosfat

RA: Romatoid artrit

RANK: Reseptör aktivatör nükleer kapa-B

RANKL: Reseptör aktivatör nükleer kapa-B ligand

RF: Romatoid faktör

RP: Raynaud fenomeni

RV: Romatoid vaskülit

SAA: Serum amiloid A

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SOR: Serbest oksijen radikalleri

SSZ: Sülfasalazin

TGF- β 1: Transforme edici büyüme faktörü- β 1

TIMP: Doku metalloproteinaz inhibitörleri

TLR: Toll-like reseptör

TNF: Tümör nekrozis faktörü

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Skleroderma; nadir görülen çoklu sistem tutulumunun olduğu, heterojen klinik belirtiler ile karakterize, kronik ve sıklıkla progresif seyirli bir bağ dokusu hastalığı olup önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalığın yatkınlığına birden fazla gen katkıda bulunur; bununla birlikte çevresel etkenlerin skleroderma etiyojisinde majör rol oynaması muhtemeldir. Hastalığın erken evresi, belirgin inflamatuvar özellikler ile ilişkilidir. Zamanla, birçok vasküler yataktaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ve fibrozis nedeni ile progresif visseral organ disfonksiyonu tabloya hakim olur ⁽¹⁾. Cilt tutulumunun derecesi ve eşlik eden iç organ tutulum paterni skleroderma sınıflandırılması için temel oluşturur ⁽²⁾. Skleroderma klinik prezentasyonuna göre lokalize ve sistemik skleroderma olarak ikiye ayrılır. Lokalize formlarda sistemik sklerodermadan farklı olarak Raynaud fenomeni, yapısal vaskülopatiler [dijital ülserler, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) vb.], otoimmün belirti çerde pozitiflik ve iç organ tutulumları görülmemektedir. Sistemik formlarda ise deri tutulumuna vaskülopati, otoimmün belirti çer veya iç organ tutulumlarına ilişkin klinik bulgular eşlik etmektedir ^(3,4).

Cilt sklerozunun ölçümü, alt tiplerin sınıflandırılmasında yardımcı olur. Modifiye Rodnan Cilt Skoru (MRCS) yaygın kullanılan bir skorlama sistemi olup skleroderma cilt değişiminin derecesini ve ciddiyetini klinik palpasyon ile semi- kantitatif tahmin eder. Toplam cilt alanı on yedi farklı bölgeye ayrılır ve her bir alanda skor manüel palpasyon ile hesaplanır. Toplam cilt skoru, her bir bölgenin cilt skorunun toplamı ile elde edilir. Bu skordaki artış oranı ve maksimum cilt skoru, özellikle diffüz kutanöz sklerodermalı hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi yansıtabilir ⁽⁵⁾.

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan bir vitamindir. D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı üzerinedir ⁽⁶⁾. Cilt sentezi D vitamininin majör doğal kaynağıdır. Diyet veya ciltte sentezlenerek elde edilen D vitamini biyolojik olarak aktif değildir ve enzimatik yolla aktif metabolitlerine dönüşümü gereklidir. D vitamini karaciğerde enzimatik olarak D vitamininin majör dolaşım şekli olan 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D]'ye sonra da böbrekte, aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH)₂D]'ye dönüştürülür ⁽⁷⁾. 1,25(OH)₂D'nin görevleri arasında kemik rezorpsiyonunu arttırmak, parathormon (PTH) sentez ve salınımını azaltmak, insülin yapımını arttırmak, renin sentezini azaltmak, miyokardiyal kontraktileti arttırmak

bulunur. Aynı zamanda 1,25(OH)₂D imm ünmod ülat ör olarak da fonksiyon görür (6). İnsanda D vitamini düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. 25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml D'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi olarak belirlenmiştir (8). Dünyada ve ülkemizde D vitamini eksikliği ve yetersizliği sık görülmektedir. Günümüzde de birçok nedenle güneş ışınlarından yeterince faydalanılmadığı bariz olup, bu durumda D vitamininden zenginleştirilmiş yiyecekler veya D vitamini destek tedavisinin önemi artmaktadır (9).

Yapılan çalışmalarda, sklerodermalı hastalarda yaygın D vitamini eksikliği saptanmıştır (10-12). Sklerodermalı hastalarda D vitamini eksikliği; kanda artmış 25(OH)D antikoru, kapiller hasarlı dermal fibrozise bağlı epidermiste D vitamini sentezinin azalması, deri hiperpigmentasyonu, düşük güneş ışığına maruz kalma, diyetle yetersiz alım veya gastrointestinal tutulum nedeni ile D vitamini malabsorbsiyonu gibi nedenlere bağlanmıştır (11,13). Park ve ark.'ları ile Giuggioli ve ark.'larının yaptığı çalışmalarda, skleroderma hastalarında D vitamini eksikliğinin en önemli nedeni olarak aktif D vitamini sentezine katkıda bulunan cildin fibrozisi olduğu ileri sürülmüştür (14,15). Bu çalışmadaki amacımız, sklerodermalı hastalarda D vitamini eksikliğinin sıklığını belirlemek ve bunun ciltteki fibrozis derecesi ile ilişkisini araştırmaktır. Gruplar arasında demografik verilerin benzerliğini sağlayabilmek adına sayıca daha sık görülen ve belirgin bir cilt tutulumu olmayan diğer bir bağ dokusu hastalığı olan romatoid artrit kontrol grubu olarak seçilmiştir. Nitekim yapılan çalışmalarda RA ile kontrol grubu arasında D vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (16,17).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SKLERODERMA

2.1.1. TANIMI

Skleroderma; cildin ve iç organların yaygın fibrozisi ile karakterize, nadir görülen kronik bir hastalıktır (18). Skleroderma, Yunanca kalın anlamındaki scleros ve deri anlamındaki derma kelimelerinden oluşmaktadır (19). Klinikte ayırt edici özelliği cildin fibrozisi olmasına karşın; fibrotik, vasküler ve inflamatuvar değişimlerin gastrointestinal sistem, akciğer, böbrek ve kalp gibi viseral organlarda da görülebilmesi nedeni ile “sistemik skleroz” olarak da adlandırılır (20). Skleroderma, benign seyredeceği gibi ciddi morbidite veya hızlı progresif seyirli mortal bir hastalık da olabilir. En sık gözlenen klinik bulgu cilt tutulumu olmasına karşın, ağır derecede iç organların tutulumlarına bağlı fonksiyon kayıplarına yol açabilir. Erken tanı ve tedavi morbidite ve mortaliteyi azaltabileceğinden dolayı olası organ tutulumlarından korunmak için izlem zorunludur (19).

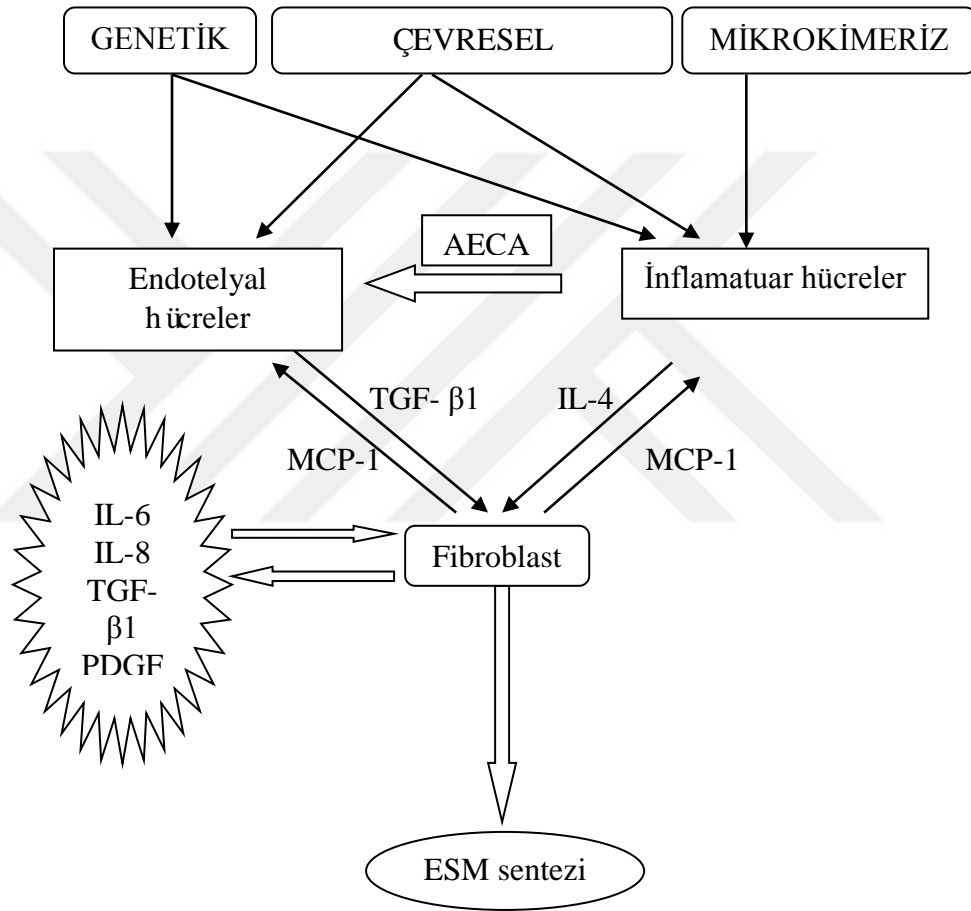
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Skleroderma, dünyanın her yerinde görülebilen ve tüm ırkları etkileyebilen edinsel sporadik bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde yıllık insidansı yaklaşık olarak milyonda 9-19 arasındadır. İngiltere, Avustralya ve Japonya’da sklerodermanın görülme oranı daha düşüktür (1). Dünyanın her yerinde değişkenlik gösteren insidans ve prevalans tipik olarak Avrupa ve Asya’da daha düşüktür. Skleroderma, kadınları erkeklerden daha sık etkilemekte olup kadınlarda erkeklerden 2-3 kat fazla görülür. Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte en sık 40 ile 60 yaş arasında rastlanır (19). Siyah ırkta, beyaz ırktan daha siktir ve hastalığın başlangıcı daha erken yaşlarda görülür (1). Skleroderma sporadik bir hastalık olmasına rağmen monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan çalışmalarda %5 konkordans görülmüştür. Bu da hastalığın oluşumunda çevresel faktörlerin önemini altını çizmektedir (19). Çevresel faktörlerden silika, vinil klorid, pudra, formaldehit gibi kimyasal maddeler ile seramik hammaddeleri skleroderma ile ilişkilendirilmektedir (21,22).

2.1.3. PATOGENEZ

Sklerodermanın patogenezi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Buna karşın, patogenezin temelde immün aktivasyon, vaskülopati kaynaklı endotelial ve vasküler hasar

ile kollajen ve ekstraselüler matris (ESM) proteinlerinin aşırı üretimi ile beraber fibrozisten oluştuğu bilinmektedir (19). Patogenezde yer alan endotelial hücre hasarı ve immün aktivasyonda genetik, çevresel faktörler ve mikrokimerizmin tetikleyici faktörler olduğu düşünülmektedir (Şekil 1). Bu faktörler arasındaki etkileşim olayı tetiklemekte ve sonrasında da fibrozisi arttırmaktadır (23).

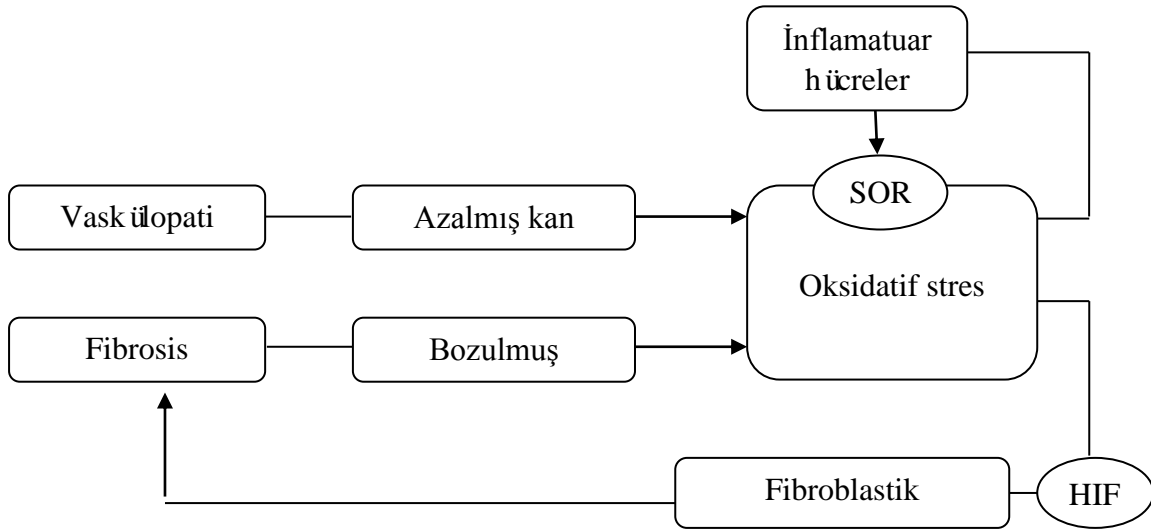


Şekil 1: Skleroderma patogenezindeki muhtemel yollar (23). (**AECA:** anti-endotelial hücre antikoru; **MCP-1:** monosit kemoatraktan protein-1; **TGF-β1:** transforme edici büyüme faktörü-β1; **IL:** interleükin; **PDGF:** trombosit kaynaklı büyüme faktörü; **CTGF:** kollojen doku büyüme faktörü; **ESM:** ekstraselüler matris)

2.1.3.1 VASKÜLOPATİ

Vaskülopati kaynaklı, prelinik dönemde bile görülebilen Raynaud Fenomeni (RP)

ve kapilleroskopik farklılaşmalar, sklerodermanın öncü bulgularındandır (24). Bu geri dönüşümlü olabilen vasküler anormallik, periferik ve otonom sinir sistemlerindeki değişikliklerle ilişkilidir. Duyusal afferent sinirlerde kalsitonin geni-ilişkili nöropeptid gibi peptidlerin üretimi etkilenmiş ve vasküler düz kas hücreleri üzerindeki $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörlerin duyarlılığı artmıştır. İzole RP görece benign ve ilerleyici değil iken, sklerodermada görülen RP kalıcı morfolojik ve fonksiyonel değişimlerle seyreder. Sklerodermanın erken döneminde virüsler, süperoksit radikalleri ile serum proteazları, kompleman ve dolaşan anti-endotelial hücre antikoru (AECA) gibi vasküler sitotoksik faktörler endotelial hücre hasarına katılabilmektedir. Bu hasar, endotelial kaynaklı vazodilatatör olan nitrik oksit (NO) ve prostosiklin ile vazokonstriktör olan endotelial-1'in dengesiz üretilmesine; hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile diğer yüzey adezyon moleküllerinin artışına yol açar. Düz kas hücresi benzeri miyointimal hücreler proliferasyona uğrar, bazal membran kalınlaşır ve adventisyal tabakalarda fibrozis oluşur (25). Vasküler farklılaşmalar deride olmakla beraber pulmoner, kardiyak ve renal damarlarda (arter, arteriyol ve kapillerlerde) da oluşabilir. Fakat gerçek anlamda vaskülit yoktur (19). Hasar görmüş endotel, granüllerindeki tromboksan gibi güçlü vazokonstriktörler ile trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) salınmasına ve trombosit agregasyonuna yol açar. Kusurlu fibrinoliz sonucu vasküler yetersizlik daha kötüleşir. İskemiye takip eden reperfüzyon döngüsü sonucu oluşan oksidatif stres, serbest radikallerin üretimine yol açar. Oluşan serbest radikaller, membran lipitlerinin peroksidasyonuna neden olarak endotelial hasarını daha da şiddetlendirir (Şekil 2). Paradoksal olarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve diğer anjiyogenik faktörlerin serumdaki yüksek değerlerine rağmen vaskülogenez iflas etmiştir ve iskemik dokularda normal kan akımının tekrar sağlanması olan revaskülarizasyon süreci bozulmuştur (25). Vasküler aktivasyon, interleükin (IL) aracılı mekanizmalarla fibrozisi indükleyebilir (19). Obliteratif, diffüz bir vaskülopatinin görülmesi ve hasar görmüş damarların tamirindeki yetersizlik, sklerodermanın en önemli özelliklerindedir (25).



Şekil 2: Skleroderma patogenezinde oksidatif stresin rolü ^(24,26). (**SOR:** serbest oksijen radikalleri; **HIF:** hipoksi ile indüklenebilir faktör)

2.1.3.2. İMMÜN SİSTEM AKTİVASYONU

Sklerodermanın erken dönemlerinde monosit/makrofaj ve aktive T lenfositler hasarlı deride, akciğerlerde ve etkilenen başka organlarda birikirler. Dolaşan CD4+ T hücrelerinde, kemokin reseptör ve $\alpha 1$ integrin adezyon moleküllü seviyelerinde artışa bağlı olarak endotel ve fibroblastlara bağlanma yeteneği artmıştır ⁽²⁵⁾. Sklerodermada IL-4, TGF- β ve IL-17 gibi T lenfosit aracılı sitokinler ile T lenfosit aktivasyon belirteçlerinden olan IL-2 reseptör aktivasyonunun arttığı bilinmektedir. Aktifleşen T lenfositler CD154/CD40 ligandı ile fibroblastlara bağlanarak doğrudan veya IL-4 ve TGF- β gibi profibrotik sitokinler aracılığı ile dolaylı yoldan fibroblastik aktivasyona ve sonuçta ESM yapıtaşlarının sentezinde artışa sebep olur ^(27,28). IL-17, endotelial hücrelerden ICAM-1 ve vasküler hücre adezyon moleküllü-1 (VCAM-1) üretimini arttırarak, inflammatuar hücre infiltrasyonuna katkıda bulunmaktadır ^(27,28). Sklerodermada B lenfosit homeostazında değişiklik, poliklonal hiperaktivasyon, duyarlı B lenfositlerde artış ve hafıza B lenfositlerde azalma gösterilmiştir ^(28,29). Hastalığa özgü otoantikorların saptanması, otoantikor ile hastalık fenotipleri arasındaki ilişki ve hipergamaglobulinemi, B lenfositlerin skleroderma patogenezindeki rolüne işaret etmektedir ⁽²⁸⁻³⁰⁾. ESM elamanlarının yapımı ve yıkımı dinamik bir dengede olup, bu dengenin yapım lehine bozulması fibrozis ile sonuçlanmaktadır ^(31,32). ESM degradasyonu matris metalloproteinaz (MMP)'lar ile sağlanmaktayken, doku MMP inhibitörleri (TIMP) bu dengeyi fibrojeniz lehine

kaydırmaktadır (31,33). Sklerodermada MMP-1, 3 ve 13 düzeylerinin ve aktivitelerinin azaldığı, TIMP-1, 2 ve 3 üretiminin ise arttığı gösterilmiş ve MMP/TIMP dengesinin bozulduğu ileri sürülmüştür (31,32).

2.1.3.3. OTOANTİKORLAR

Sklerodermanın başlangıç aşamasında bile, kanda yüksek spesifitede otoantikoklar saptanabilmektedir. Sklerodermaya özgü olan bu otoantikokların hepsi farklı klinik tip ve prognoz ile ilişkilidir (34). Sklerodermaya özgü antikoklar; antisentromer, antitopoizomreaz-I (anti-Scl-70), anti-RNapolimeraz ve U3RNP antikoklarıdır (35-37). Sklerodermalı hastaların %90'ından fazlasında anti-nükleer antikok (ANA) pozitif saptanmaktadır (20). Antisentromer antikoku olan hastaların %95'i lokalize kutanöz sklerodermadır ve takiplerde PAH gelişme açısından risk altındadırlar. Anti-Scl-70 veya anti-RNA polimeraz III antikoku pozitif olanlarda renal kriz riski artmıştır; ayrıca anti-Scl-70 pozitif olanlarda interstisyel akciğer hastalığı sıklığı daha fazla görülmektedir (19).

Yapılan çalışmalarda, skleroderma ile bağlantılı yeni otoantikoklar tanımlanmıştır. Anti RNA polimeraz I ve II antikoklarının sklerodermalı hastalarda deri ve renal tutulumla ilişkili olduğu düşünülmüştür (35). Anti RNA polimeraz II antikoku sklerodermalı hastaların yanı sıra sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda da bulunurken, U3-RNP antikoku özellikle PAH'lı skleroderma hastalarında saptanmaktadır (36,37). Mitokondriyal M2 antikoku da %25 oranında CREST sendromunda pozitif saptanmıştır. Sklerodermalı hastaların yaklaşık %25'inde Romatoid faktör (RF) de pozitif olabilir (20).

2.1.4. SINIFLANDIRMA

2.1.4.1 SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ

Skleroderma sınıflandırması konusunda Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR)'ın ortak çalışmaları sonucu 2013 yılında oluşturulan yeni kriter seti yayınlanmıştır. Skleroderma sınıflandırılması için bir yeterli kriter [metokarpofalangeal (MKF) eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması] ve bu kriterin sağlanmadığı durumda kullanılmak üzere puanlandırılan 7 ayrı başlıkta kriterler oluşturulmuştur. Bu kriterlere göre en yüksek skor 19 olup 9 ve üzeri puan alan hastalar skleroderma olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1) (38).

Tablo 1: ACR / EULAR Skleroderma Klasifikasyon Kriterleri 2013 (38).

BULGULAR		Puan
Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması (Yeterli Kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (Her ikisi de varsa yalnızca yüksek olanı skorlayın)	Şiş (puffy) parmaklar Sklerodaktili	2 4
Parmak ucu lezyonları (Her ikisi de varsa yalnızca yüksek olanı skorlayın)	Parmak ucu ülserleri Pitting skar	2 3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapillerleri		2
PAH ve/veya interstisyel akciğer hastalığı (Maksimum skor 2)	PAH İnterstisyel akciğer hastalığı	2 2
Reynaud Fenomeni		3
Skleroderma ilişkili otoantikolar (Maksimum skor 3)	Anti-sentromer antikor Anti-Scl 70 antikor Anti-RNA polimeraz III antikor	3

Skleroderma klasifikasyonu için toplam skor ≥ 9 olmalı (Sensitivite %91, Spesifite %92).
(**ACR**: Amerikan Romatoloji Derneği, **EULAR**: Avrupa Romatizma Birliği, **PAH**: pulmoner arteriyel hipertansiyon)

2.1.4.2. KLİNİK SINIFLAMA

Skleroderma, lokalize ve sistemik skleroderma olmak üzere iki gruba ayrılır (Tablo 2) (39,40).

Tablo 2: Sklerodermanın klinik sınıflaması (39,40)

Lokalize Skleroderma	Sistemik Skleroderma
<ol style="list-style-type: none">1. Plak Morfea<ol style="list-style-type: none">a. Plak morfeab. Guttat morfeac. Pasini ve Perini atrofodermasıd. Keloid morfea2. Yaygın Morfea3. B ill öz Morfea4. Derin Morfea<ol style="list-style-type: none">a. Subkutan öz morfeab. Eozinofilik fasitc. Morfea profunda5. Lineer Skleroderma<ol style="list-style-type: none">a. Lineer morfeab. En coup de sabre skleroderma	<ol style="list-style-type: none">1. Preskleroderma2. Sınırlı kutanöz skleroderma (lcSSc)3. Diffüz kutanöz skleroderma (dcSSc)4. Sklerodermasız skleroderma5. Çakışma sendromları (Overlap)

2.1.4.2.1. LOKALİZE SKLERODERMA

Lokalizasyon formlarında, sistemik formdan farklı olarak RP, yapısal vasküler zedelenmeler (dijital ülser, PAH vb.), otoantikor pozitifliği ve viseral tutulum bulunmamaktadır. Lokalize sklerodermanın en sık görülen formu olan morfea, tutulan deri alanının büyüklüğü ve morfolojik paternine göre alt gruplara ayrılır^(39,40). Lokalize skleroderma, primer olarak genç yetişkinler ile çocukları tutar ve bayanlarda daha sık görülür⁽²⁰⁾. En sık görüleni plak morfea, izole sirküler kalın bir cilt bölgesidir. Fazla sayıda olması durumuna yaygın morfea denir. Lineer patern, lineer morfeada sık görülür. Morfeanın 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⁽⁴¹⁾. Laboratuvar bulguları olarak, periferik eozinofili ve poliklonal hipergammaglobulinemi görülebilir. Tutulum olan deriden alınan biyopside, dermis ve subkutanöz alanlarda fibrozis ile lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu tespit edilir⁽²⁰⁾.

2.1.4.2.2. SİSTEMİK SKLERODERMA (SİSTEMİK SKLEROZ)

Sistemik formlarda deri tutumuna vaskülopati, viseral tutulumu ait klinik bulgular veya otoimmün belirteçler de eşlik etmektedir. İlk yakınmalar ve klinik bulgular çoğunlukla spesifik değildir. RP, halsizlik, yorgunluk ve kas iskelet sistemi yakınmaları başlıca klinik bulgulardır. İlk spesifik klinik bulgu, el ve parmakların derisindeki sertleşme ile şişmedir. Klinikte en sık karşılaşılan sistemik formlar olan sınırlı kutanöz skleroderma (lcSSc) ve diffüz kutanöz skleroderma (dcSSc) temelde cilt tutulumunun lokalizasyon ve genişliğine göre sınıflandırılrsa da bazı klinik ve laboratuvar özelliklerinde de farklılıklar mevcuttur⁽⁴⁰⁾. Bu iki tipin klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 3’te gösterilmiştir⁽²⁰⁾. lcSSc’li hastalarda distal ekstremitelerde (el bileği ve dizlerin altı) sınırlı deri kalınlaşması mevcutken, dcSSc’li hastalarda benzer bulgulara ilaveten hastalığın herhangi bir döneminde üst kol, uyluk ve gövdenin tutulumunu da içerir. Kalsinozis, RP, özofagus dismotilitesi, sklerodaktili ve telenjektaziden oluşan CREST sendromu sınırlı kutanöz skleroderma alt grubunda yer alır⁽²⁰⁾. Skleroderma, polimiyozit/dermatomyozit başta olmak üzere diğer kollajen doku hastalıkları ile “overlap”(çakışma) yapabilir⁽²⁰⁾. Preskleroderma, tipik deri tutulumu olmaksızın, RP’ye sklerodermaya spesifik

otoantikörlerin pozitifliği veya tırnak yatağı kapilleroskopik anormalliklerin eşlik ettiği klinik bir formdur. Sklerodermasız sklerodermada (skleroderma sine skleroderma) deri tutulumu bulunmaksızın, viseral tutulum gözlenmektedir⁽⁴⁰⁾. Sklerodermasız skleroderma, sklerodermalı hastaların %5'inden daha azında görülür. Kapilleroskopide tırnak yatağı kapillerlerinde genişleme ve sklerodermaya spesifik otoantikör pozitifliği tanıda yardımcıdır⁽²⁰⁾.

Tablo 3: lcSSc ve dsSSc klinik ve laboratuvar özellikleri⁽²⁰⁾.

	Diffüz Kutanöz	Sınırlı Kutanöz
Cilt	Ekstremitte, yüz, gövde	Ekstremitte, yüz
RP	Cilt tutulumunun ilk yılında	Yıllar öncesinde
Akciğer	Pulmoner fibrozis	PAH
Böbrek	Skleroderma renal kriz	Nadir
GIS	Özofagus, ince barsak ve kolon	Özofagus
Kalp	Miyokardın primer tutulumu	PAH'a sekonder
Otoantikör	Anti-Sc1 70 (%30-40)	Antisentromer (%70-80)
Tırnak yatağı kapillerlerinde	Dilatasyon, kaybolma	Dilatasyon
10 yıllık yaşam	%45	%70

(**RP:** Raynaud fenomeni; **GIS:** gastrointestinal sistem)

2.1.5. KLİNİK BULGULAR

Sklerodermalı hastalar, bir çok klinik belirti gösterebilir, RP görülen en yaygın semptomdur. Birçok iç organ bulgusu olabilir ve farklı klinik oluşumlar gösterebilir⁽¹⁹⁾.

2.1.5.1. RAYNAUD FENOMENİ

Raynaud Fenomeni (RP), soğuğa maruziyet ve emosyonel stres ile tetiklenen, el ve ayak parmak uçlarında epizodik iskemi sonucu oluşan trifazik renk değişiklikleridir⁽²⁰⁾. Klasik trifazik cevapta; parmaklarda ilk olarak iskemiye bağlı soluklaşma-beyazlaşma, ardından hipoksiye bağlı mavileşme-morarma ve en sonunda reperfüzyona bağlı kızarma-hiperemi değişiklikleri görülür⁽⁴²⁾. Bu değişikliklere ağrı, uyuşma, yanma hissi eşlik edebilir. RP, el ve ayak parmaklarında olmakla beraber kulaklar, burun ve dilde de oluşabilir. RP, sklerodermada görülen ilk bulgulardan biridir ve hastaların %95'inde

mevcuttur⁽²⁰⁾. Dijital iskemi, ülserasyonlara ve ciddi vakalarda geniş gangrenlere sebep olabilir⁽²⁰⁾. RP'nin patogenezi tam aydınlatılamamıştır. Epizodik vazospazmın vazokonstriksiyon ve vazodilasyon arasındaki dengenin düzensizliğinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür ve bu otonomik sinir sistem yanıtının düzensizliğinin RP patogeneziinde rol oynadığı düşünülmüştür. Ayrıca soğuk veya stres sonucu artan noradrenalinin perisitler ve vasküler düs kas hücrelerindeki α -adrenerjik reseptörleri uyararak vazokonstriksiyona yol açtığı da öne sürülmüştür. Ek olarak, sklerodermalı hastalarda dijital arterlerdeki α -adrenerjik reseptörlerde artış olduğu görülmüştür ki bu da noradrenalinin, sklerodermadaki RP patogeneziinde rol oynayabileceğini öne sürmüştür⁽⁴³⁾. Sklerodermadaki RP, yapısal olarak anormal damarların vazospazmı sonucu gerçekleştiği için, küçük arterlerdeki lümen daralmasının fazlalığına bağlı, tetikleyici bir unsur olmadan da RP gelişebilir⁽²⁰⁾.

2.1.5.2. CİLT TUTULUMU

Skleroderma için en önemli tanısal bulgu cildin sklerozudur. Cilt bulguları ödematöz, indürasyon ve atrofi olmak üzere üç aşamada oluşur. Ödematöz aşamada, deride ağrısız, yumuşak şişkinlik ve gerginlik hissi mevcuttur. İndürasyon aşamasında hastalığın kolay tanınmasını sağlayan klinik bulgular ortaya çıkar. Haftalar içerisinde tutulan cilt kalınlaşır. dcSSc'de cilt bulguları daha şiddetli ve hızlı seyreder. Göğüs derisi sertliği, iç organ tutulumunu işaret edebilmesi açısından önemlidir. Tutulan cilt zamanla parlak, gergin, kalın ve epidermise yapışık hale gelir. El parmaklarında fleksiyon kontraktürleri gelişir. Yüzde alın derisindeki pililer kaybolur, burun ve dudaklar incelerek dudaklarda dikine çizgiler oluşur, ağız açıklığı azalır ve “maske yüz” görünümü alır. Tüm bunlara tırnak, yağ bezi, ter bezi, kıl gibi deri eklerinin kaybı, ödem ve pigmentasyon değişiklikleri eşlik eder. Cilt tutulumunun son aşaması olan atrofi aşamasında derideki sertlik ile kalınlaşma azalır ve hasta fonksiyonel olarak daha iyi duruma gelir.

Yüz ve ellerde görülen telenjektaziler; el, el bileği, diz ve dirseklerde görülebilen subkutanöz kalsinozis, dijital ülserler ve pulpa atrofisi sklerodermada görülen diğer cilt bulgularındandır⁽²⁰⁾.

2.1.5.3. GİS TUTULUMU

Skleroderma hastalarının %80 veya daha fazlasında en az bir GIS bulgusu bulunur

ve GIS'in tüm alanları etkilenebilir (19). Yapılan çalışmaların birçoğunda klinik semptom olmadan skleroderma hastalarının %75-90'ında patolojik özofageal dismotilite saptanmıştır. Özofagustan sonra en sık tutulan GIS bölümleri sırası ile anorektal (%50-70), ince barsak (%40-70), mide (%50), ve kolon (%20-50)'dur (44). GIS tutulumunun en sık bulgusu, distal özofagus tutulumuna bağlı disfaji yakınmalarıdır. Alt özofagus sfinkter fonksiyon bozukluğu ve gastrik içeriğin reflüsü, peptik özofajit veya ülserasyonlara sebep olabilir. Distal özofagus mukozasındaki metaplazik değişiklikler, adenokarsinom gelişimi için predispozandır. Anorektal tutulumda nadiren inkontinans ve prolapsus görülebilir (20). İnce barsak ve mide tutulumunda dispeptik yakınmalar, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, malabsorbsiyon ve kilo kaybı olur (45). Kolon tutulumunda motilite bozukluğuna bağlı olarak konstipasyon ve psödoobstrüksiyon gelişebilir (20,46).

2.1.5.4. PULMONER TUTULUM

Pulmoner tutulum genelde sklerodermanın geç dönemlerinde ortaya çıkar; çoğunlukla progresif seyirlidir ve morbidite ile mortaliteyi önemli derecede etkiler. İnterstisyel pulmoner fibrozis (IPF), en sık görülen pulmoner tutulum tipidir (20). En ciddi komplikasyonlardan biridir ve rutin takip edilmelidir (19). Başlangıç prezentasyonu non-produktif öksürük şeklindedir ve zaman içerisinde yavaş başlangıçlı efor dispnesi gelişebilir. Fonksiyonel kapasite iyice azalırsa istirahat dispnesi de oluşur. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografisi (HRCT), IPF'nin görüntülemesinde spesifik bir radyolojik yöntemdir (19,20). IPF'nin ileri evresinde, HRCT ile her iki akciğerde geri dönüşümsüz fibrozisi yansıtan "bal peteği" görüntüsü saptanır (47). dcSSc ve anti-Scl-70 pozitifliği olan hastalarda IPF daha erken ve sık görülürken, antisentromer antikor pozitifliği olan hastalarda IPF gelişme riski daha düşüktür (47). Bronkoalveolar lavajda (BAL) başta alveolar makrofajlar olmak üzere nötrofil ve eozinofil sayısındaki artış alveoliti gösterir. Alveolitin erken dönemde saptanması durumunda, immünsupresif tedaviyle IPF progresyonu yavaşlatılabilir. Uzun süreli IPF bulunan sklerodermalı hastalarda bronkoalveolar karsinom, adenokarsinom gibi akciğer malignitelerinin sık rastlandığı belirtilmiştir (20).

2.1.5.5. PULMONER HİPERTANSİYON

Skleroderma hastalarında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pulmoner hipertansiyon sınıflamasında tanımlanan üç farklı tipte pulmoner hipertansiyon görülebilir:

-Grup 1: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

-Grup 2: Sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon

-Grup 3: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon.

PAH (Grup 1) en sık rastlanılan olup daha çok lcSSc hastalarında görülür. Klinik olarak birkaç ay içerisinde ortaya çıkan hızlı progresif dispne ile kendini gösterir. Solunum fonksiyon testlerinde zorlu vital kapasitede (FVC) eş zamanlı azalma ile orantısız olarak karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) azaldığı görülür. Sklerodermalı hastalarda daha az sıklıkla IPF ile ilişkili pulmoner hipertansiyon (Grup 3) ve miyokardiyal fibrozis veya sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ile ilişkili pulmoner hipertansiyon (Grup 2) görülebilir. Pulmoner hipertansiyonun tarama ve takibi ekokardiyografi ile yapılır (19). Pulmoner hipertansiyon kötü prognostik faktördür ve vazodilatatör tedaviye rağmen, hastaların büyük kısmı 2 yıl içerisinde kaybedilir (20).

2.1.5.6. KALP TUTULUMU

Sklerodermada üçtip kardiyak tutulum olabilir: Perikardit, miyokardit ve miyokardiyal fibrozis. Miyokardit, ileti sisteminin fibrozisine bağlı geç dönemde konjestif kalp yetmezliğine ve aritmilere neden olabilir (19). Postmortem çalışmalarda hastaların çoğunda miyokardiyal fibrozis görülmeye rağmen, klinikte hastaların sadece %10'unda konjestif kalp yetmezliği bulgusu görülür. Miyokardiyumun histopatolojik incelemesinde, reversible vazospazm sonucu geliştiği bilinen band nekrozu görülebilir (20). Miyokardiyal tutulumun, hastaların yaşam beklentisinde önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (48). Perikardit prevalansı, otopsilerde %50'nin üzerinde olmasına rağmen, klinik olarak akut perikardit tablosu nadirdir (20). Aritmiler çoğunlukla subklinik seyretmekle beraber ani ölümlere yol açabilmektedir (49).

2.1.5.7. BÖBREK TUTULUMU

Sklerodermada, ilerleyici olmayan orta derecede glomerüler filtrasyon hızında azalma (%20-30) ve skleroderma renal krizi olmak üzere iki şekilde böbrek tutulumu görülebilir (20). Skleroderma renal krizi, serum kreatinin düzeylerinde artma, mikroskopik hematüri ve proteinürinin eşlik ettiği ani başlangıçlı hipertansiyon şeklinde gözlenir (19). dcSSc'li hastalarda prognozu etkileyen en önemli nedendir (20). Sklerodermanın en önemli komplikasyonlardan biri olan renal kriz ciddi derecede mortal seyrederek ve 1 yıllık sağkalım

oranı %15, 5 yıllık sağ kalım oranı ise %10 olarak bildirilmiştir (⁵⁰). Deri kalınlaşmasında ani artış, erken dcSSc ve anti RNA polimeraz III antikor pozitifliği skleroderma renal kriz için belirgin risk faktörleridir (¹⁹). Ayrıca Modifiye Rodnan Cilt Skorunun (MRCS) ≥ 20 'den olması, eklem kontraktürlerinin olması ve kortikosteroid kullanımı da renal kriz gelişimi için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (⁵¹). Skleroderma renal krizi sklerodermada mortalitenin ana nedenlerinden biri olmasına rağmen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile agresif kan basıncı kontrolü ile tedavi edilebilmektedir (¹⁹).

2.1.5.8. KAS-EKLEM-TENDON TUTULUMU

İnflamatuar miyozit, skleroderma ile birlikte olabilir. Olguda miyokardit bulunması, inflammatuar miyozit varlığına eşlik edebilir (²⁰). Erken dcSSc'de tendonlar inflame ve fibrotik olabilir. Palpe edilebilen tendon ve bursal sürtünme sesleri skleroderma için patognomoniktir ve kötü prognoz işaretidir. Parmak eklemi fleksiyon kontraktürleri sıklıkla sklerodermanın ilk 2 yılı içerisinde görülür (¹⁹).

Tablo 4: Sklerodermada ayırıcı tanı (^{20,52}).

<p>I- RP ile beraber seyreden hastalıklar</p> <p><u>a. İmmün Aracılı Hastalıklar</u> Sjögren Sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus, Polimiyozit, Dermatomyozit, Romatoid Artrit</p> <p><u>b. Obstrüktif Vasküler Hastalıklar</u> Ateroskleroz, mikroemboli, Tromboanjitis obliterans, Torasik outlet Sendromu</p> <p><u>c. Metabolik Hastalıklar</u> Karsinoid Sendrom, Hipotiroidizm</p> <p><u>d. İlaçlar</u> Non-selektif beta bloker, siklosporin, bromokriptin, sülfasalazin, kokain kullanımı</p> <p><u>e. Enfeksiyöz hastalıklar</u> Hepatit B, Hepatit C, Sitomegalovir üs, Parvovir üs B19</p> <p><u>f. Diğer nedenler</u> Fibromyalji, Arteriyovenöz fistül, Polistemi, paraproteinemi, Neoplazm</p>	<p>II- Ciltte sertleşme ile beraber olan hastalıklar</p> <p><u>a. El ve parmakları tutanlar</u> Mikst tip konnektif doku hastalığı Diyabetik parmak sklerozu Vinil klorür hastalığı Bleomisine bağlı skleroderma Primer amiloidoz Mikozis fungoides Erişkin çölyak hastalığı Kronik refleks sempatik</p>	<p><u>b. El ve parmakları tutmayanlar</u> Skleromiks ödem Eozinofilik fasit Eozinofili myalji sendromu Yaygın morfea Primer amiloidoz Karsinoid sendrom</p> <p><u>c. Viseral tutulum yapan hastalıklar</u> Primer pulmoner hipertansiyon Primer biliyer siroz İdiyopatik interstisyel akciğer fibrozisi İnfiltratif kardiyomyopati Kolajen kolit</p>
--	--	--

2.1.5.9. DİĞER TUTULUMLAR

Sklerodermalı hastaların %20-25'ine Sjögren Sendromu eşlik eder. Hashimoto tiroiditi, trigeminal nöropati ve primer biliyer sirozla olan beraberlikleri de bilinmektedir (20).

Sklerodermada gebelik sırasında, artmış fetal bozukluklar ve kayıplar gözlenebilir. Erektile disfonksiyon sık olup, hastalığın ilk semptomu olabilir (25).

2.1.6. AYIRICI TANI

Skleroderma tanısı klinik bulgulara dayanarak konulur, laboratuvar bulgular tanıyı destekler. Tanıda deri biyopsisinin yeri yoktur. Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar Tablo 4'te gösterilmiştir (20,52).

2.1.7. TEDAVİ

Skleroderma, tedavisinde en az başarılı olunan kollajen doku hastalığıdır. Skleroderma için tek bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavide en faydalı olunan olgular, deri bulguları henüz ödematöz dönemde olup hastalığı ilerlememiş olanlardır. Tedavi, spesifik organ komplikasyonlarına göre hedeflendirilir (19,20).

Cilt tutulumu için yapılan çalışmalarda metotreksatin erken dönem dcSSc'de cilt skorunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Benzer şekilde siklofosfamid de sklerodermada cilt bulgularını iyileştirdiğini gösteren çalışmalar vardır. Mikofenolat mofetil, azotiyoprin veya siklosporin A gibi diğer ajanların da, etkileri yaygın olarak çalışılmamış olsa da, cilt tedavisinde kullanılmaktadır (4). Yine de günümüzde, yerleşmiş fibrozis tedavisinde kullanılabilecek, onay almış herhangi bir temel etkili ilaç bulunmamaktadır (3).

Sklerodermalı hastalarda RP tedavisi, damar endotel hasarı da söz konusu olduğu için, primer RP tedavisine göre daha zordur. Hastalar soğuktan korunmalı, nikotin ve ergot alkaloidleri gibi vazokonstriktör ajanlardan ve selektif beta-bloker kullanımından kaçınmalıdır. Nifedipin, vazospastik epizotların sıklığını azaltabilir. Dijital iskemilerde prazosinin etkinliği gösterilmiştir (20). İntravenöz iloprost kullanımının, sklerodermalı hastalardaki RP görülmeye sıklığında, şiddetinde ve parmak ülserlerinde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir (53). Bosentan tedavisinin yeni dijital ülser gelişmesini azalttığı bildirilmiştir (20).

Sklerodermalı hastalarda gastroözefageal reflü çok sık görüldüğünden, tüm hastalar bu komplikasyon için tedavi edilmelidir. Yatak başlarının kaldırılması ile az ve sık yemek

yeme gibi yaşam tarzı değişiklikleri, proton pompa inhibitörleri ve H₂ reseptör blokerleri tedavide etkilidir (25). Metoklopramid ve eritromisin gibi prokinetik ilaçlar, üst gastrointestinal sistem motilitesini artırmak için kullanılabilir. Özofagusta darlıkları olan hastalarda, periyodik endoskopik dilatasyonlar yapılabilir (4). İnce barsağın kronik hipomotilitesi, oktireotid enjeksiyonlarına cevap verebilir (25).

Sklerodermada pulmoner tutulum tedavisi, IPF ve PAH tedavisi şeklinde ikiye ayrılmaktadır (54). Alveolitin erken saptanması durumunda siklofosamid gibi immünsupresifler kullanılır. Siklofosamid ile akciğerdeki fibrotik gidişat yavaşlatılabilir (55). Fakat siklofosamidin lökopeni, hemorajik sistit, infertilite ve enfeksiyona yatkınlık gibi yan etkilerinin olması klinik kullanımını zorlaştırmaktadır. Siklofosamid ayrıca, mesane kanseri gibi malignitelerle ilişkilendirilmiştir (55). PAH'ın olduğu vakalarda öncelikli olarak hastaların fonksiyonel durumunun belirlenmesi ve vazoreaktivite testi yapılması gerekmektedir. Vazoreaktivite testinde, inhale iloprost, inhale NO, intravenöz adenozin veya intravenöz epoprostenol gibi kısa etkili bir vazodilatör ajan kullanıldığında, kardiyak debide fark olmaksızın, ortalama pulmoner arter basıncında ≥ 10 mmHg düşüş olursa test pozitif olarak yorumlanır. Vazoreaktivite testi pozitif hastaların oral kalsiyum kanal blokörü (KKB) ajanlara duyarlı olduğu bildirilmiştir. Vazoreaktivite testi negatif olan veya 3-6 aylık KKB tedavisine cevapsız hastalarda prostasiklin analogları, endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleri kullanılabilir (56). Vasküler endotelyum tarafından sentezlenen endotelin (ET)-1'in güçlü bir vazokonstriktör etkisi vardır. Endotelin reseptör antagonisti olan bosentanın, PAH hastalarında olumlu etkisi gösterilmiştir (20). Bosentan, hastalarda egzersiz kapasitesi, pulmoner vasküler direnç ve pulmoner arter basıncı üzerine olumlu etkiler göstermektedir. En sık gözlenen yan etkisi hepatotoksisitedir ve yaklaşık olarak %5-10 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde normalin 3 katı veya daha fazla artışa neden olabilmektedir (56). Bununla birlikte tedaviye yanıt vermeyen şiddetli ve ilerleyici PAH'ı bulunan hastalarda ve son dönem IPF'li hastalarda akciğer transplantasyonu gerekli olabilir (19,57).

Skleroderma hastalarında renal kriz, malign hipertansiyon ve hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği bulguları ile seyreder. Renal kriz riski yüksek hastalar, kan basıncı ve renal fonksiyonlar açısından daha yakından takip edilmelidir (4). Sklerodermalı bir hastanın mutlak değeri ne olursa olsun, sistolik kan basıncı 30mmHg'den ve diyastolik kan basıncı 15mmHg'den daha fazla yükselirse, kreatinin klirensi 60 ml/dk'nın altına düşerse

antihipertansif tedavi başlanmalıdır (20). Renal kriz tedavisinde ACE inhibitörleri ilk tercih edilecek ajanlardır. ACE inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla, tedavi grubunda %76 ve %66, plasebo grubunda ise %15 ve %10 olarak bildirilmiştir (50).

Artrit ve artralji gibi iskelet-kas sistem komplikasyonları, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara iyi yanıtlıdır (20). Ilımlı miyopati genelde ilerleyici değildir ve fizik tedavi ile iyileşir (19).

2.2. MODİFİYE RODNAN CİLT SKORU

Cildin sklerozu, sklerodermanın genel bir özelliğidir. Dr. Gerald Rodnan, artmış kollajen içeriğini yansıtan cilt biyopsi örnekleri ile korele edilmiş, palpasyonla cilt kalınlığının ölçüldüğü yarı kantitatif bir cilt skorunun kullanılmasına öncülük etmiştir (58). Rodnan'ın bu ölçüm metodunun ilk olarak 1982'de yayınlanan SSc'deki D-penisillaminin kontrollü çalışmasında kullanıldı (59). Bu skorlama sonrasında basitleştirilerek modifiye edildi (MRCS). MRCS'nin değişime karşı duyarlı ve güvenilir olduğu sonraki çalışmalarda gösterilmiştir (60). MRCS ölçümünde bütün cilt alanı toplam 17 farklı bölgeye ayrılır (parmaklar, eller, ön kollar, üst kollar, yüz, göğüs, karın, üst bacaklar, alt bacaklar ve ayaklar) ve her bir alanın skoru manüel palpasyon ile hesaplanır (5). Palpasyonda cilt işaret parmağı ve başparmak arasında hafifçe sıkılır veya yuvarlanır (61). Puanlama 0 ila 3 arası bir puan verilerek yapılır. Cilt, kalınlığın derecesine göre 0=Normal, 1=Hafif kalınlaşma, 2=Ilımlı kalınlaşma ve 3=Şiddetli kalınlaşma şeklinde puanlanır ve maksimum puan 51'dir. Toplam cilt skoru, her bir bölgenin cilt skorunun toplamı ile elde edilir (5).

Skleroderma hastalarında global cilt tutulumunu değerlendirmek için MRCS'nin yanı sıra başka skorlama yöntemleri de geliştirilmeye çalışılmış olsa da MRCS'nin sklerodermadaki cilt kalınlığını ölçmek için altın standart yöntem olduğu konusunda uzlaşmaya varılmıştır (59,62,63). Yapılan çalışmalarda erken dönem dcSSc hastalarında yüksek MRCS skorlarının skleroderma renal krizi riski, kalp tutulumu ve dört yıllık mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51,59). Ayrıca Steen ve ark.'larının çalışmasında, cilt skorunda başlangıca göre %25'lik iyileşme sağlanan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranlarının %90, iyileşme sağlanmayan hastalarda ise bu oranın %77 olduğu bildirilmiştir (64).

2.3. ROMATOİD ARTRİT

2.3.1. TANIM

Romatoid artrit (RA), küçük eklemleri simetrik tutan poliartik üler, kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalık olup sabah tutukluğu, ağrı ve şişlik ile karakterizedir ⁽⁶⁵⁾. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen RA, erişkinde en sık görülen romatizmal hastalıktır. El bilekleri, el ve ayak parmakları, diz ve dirsekler en çok tutulan eklemlerdir ⁽⁶⁶⁾. Çeşitli eklem dışı bulguları vardır. Eklemlerde yaptığı deformiteler sonucu iş gücü kaybı ve sakatlıklara yol açar. Antisiklik sitr üline peptid (CCP) antikoru, erken RA tanısında yardımcıdır. Erken tanı ve tedavi RA'nın uzun dönem prognozunu olumlu etkiler. Klinik seyir, hastadan hastaya çok büyük farklılıklar gösterebilir. Bazı hastalarda az sayıda ve hafif eklem tutulumu gözlenirken, bazılarında çok sayıda eklem tutulduğu progresif bir seyir görülebilir ⁽⁶⁶⁾.

2.3.2. EPİDEMİYOLOJİ

RA'nın tüm dünyada yetişkinlerdeki prevalansı %0.5-%1, insidansı ise yılda %0.03 civarındadır ⁽⁶⁵⁾. Amerika'da bazı yerlilerde çok yüksek bir prevalans görülürken, Güney Afrika ve Güneydoğu Asya'da prevalans oldukça düşük saptanmıştır ⁽⁶⁷⁾. Yapılan çalışmalarda ülkemizdeki RA prevalansı %0.36 olarak saptanmıştır ⁽⁶⁸⁾. RA'da kadınlar, erkeklere göre 3 kat fazla etkilenir. Sıklığı yaşla artıp, ileri yaşlarda cinsiyet arası fark azalır. Hastalık en sık 4.-5. dekatlarda görülür ⁽⁶⁹⁾. Ailede RA öyküsünün olması, riski 3-4 kat artırır; ikizlerde saptanan artmış konkordans patogenezdaki genetik faktörlerin önemini desteklemektedir ^(67,70). RA'da kalıtım seropozitif RA için %40-65 iken, seronegatif hastalıkta daha düşüktür (%20) ^(71,72). RA'nın altında yatan nedenler belirsizdir. Çoğu otoimmün hastalıkta olduğu gibi RA'nın da genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Sigara içimi, obezite, silika maruziyeti, mineral yağlar ve organik çözücüler RA gelişiminde risk faktörleri olarak kabul edilmektedirler. Sigara, özellikle anti-CCP antikor pozitifliğinde en etkili olandır ⁽⁶⁵⁾.

Cinsiyet ile ilişkili faktörler, RA'ya olan duyarlılığı net olarak anlaşılamamış bir şekilde etkilemektedir. Kadınlarda, erkeklerden 2-3 kat fazla RA gelişmesinin nedeni, muhtemelen östrojenin immün sistem üzerindeki kısmi uyarıcı etkisinden dolayıdır. Östrojen, T-s üpresör hücre fonksiyonunu inhibe eder ve T-helper hücre fonksiyonunu

arttırır (73). Hiç doğum yapmamış kadınlarda RA riski artmıştır. Gebelik genellikle son trimesterde hastalığın remisyonuyla ilişkilidir, ancak doğum sonrası hastalık alevlenmesi sık görülür (74). RA'lı erkeklerin çoğunun düşük testosteron düzeyine sahip olduğunu gösteren testosteron biyoyararlanım çalışmasında 104 RA hastasının %32'sinde, 99 kontrol hastasının ise %7'sinde hipogonadal testosteronun mevcut olduğu saptanmıştır (75).

RA duyarlılığına genetik katkı yaklaşık %60 olarak tahmin edilmektedir (76). RA için en yüksek konkordans riskinin, hastalık ile ilişkili olduğu bilinen iki HLA-DRB1 alleline sahip ikizler arasında bulunmuş olması dikkat çekicidir. Sınıf II major histokompatibilite kompleks (MHC) alleli HLA-DR4 ve ilişkili alleller RA için bilinen başlıca genetik risk faktörleridir. Erken dönem çalışmalarda %70 kadar RA hastasının HLA-DR4 eksprese ettikleri gösterilmiştir. Aynı oran kontrollerde %28 olarak bulunmuştur (69). İsraili Yahudiler ve Asyalı Hintliler gibi bazı toplumlarda ise HLA-DR4 değil HLA-DR1 hastalık ile ilişkili bulunmuştur (69). RA ile ilişkili en güçlü bağlantı “ortak epitop” olarak bilinen HLA-DR beta zincirlerinin üçüncü bölgesindeki özel aminoasit dizilimine sahip olanlarda saptanmıştır. Bu epitop taşıyanlar diğerlerinden çok daha yüksek RA insidansı ve prevalansına sahiptir (77). HLA-DR haplotipindeki bu özel dizilim, antijenin tanınmasını kolaylaştırır. Beyaz ırkta “ortak epitop” sıklığı sadece %25-30 civarındadır ve “ortak epitop” şiddetli tutulumla, eklem dışı bulgularla güçlü bir birliktelik gösterse de RA'yı tamamen açıklamamaktadır (65).

2.2.3. PATOGENEZ

RA, karışık patogenezi olan heterojen, otoimmün bir hastalıktır. Birçok sinyal yolları, aynı klinik görünüme neden olabilir. RA'yı başlatan sebepler hala tam olarak bilinmemektedir. Primer olarak sinovyal dokuları etkiler. Sinovyal inflamasyon, tolerans kaybı, otoantikor üretimi, kemiklerde bozulma ve sistemik inflamasyonun hepsi olaya eşlik eder. Sinovyal inflamasyon ve proliferasyon süreci; makrofaj, dendritik hücre, tip A sinovyal hücreler, B lenfositler gibi antijen sunan hücreler (APC) ve CD4⁺ T lenfositlerin etkileşimi sonucu başlar. APC'ler, T lenfositlerinin belli reseptörlerine bağlanan sınıf II MHC molekül komplekslerini ve peptit antijenlerini sunar ve sinovyal dokularda aktive olmuş T-helper 1 ve 17 hücreleri baskın hale gelir. Bu hücreler, sinovyal makrofajları uyarıp IL-1, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Aktive olmuş makrofajlar, plazma hücreleri, B lenfositler ve lökositler ile bunların sentezledikleri

sitokinler, büyüme faktörleri, prostoglandin E2 (PGE2), elastaz, kollajenazlar, sitromelisin gibi proteazlar ve diğer enzimler eklem hasarına sebep olur. Fibroblastlar, kondrositler ve sinovyal hücreler proliferasyona uğrar. Bu da kemik ve kıkırdak dekstrüksiyonu, fibrozis ve ankiloza kadar ilerleyebilen sonuçları doğurur. Sinovyal zar ve eklem kıkırdağının birleşme yerinde; sinovyal proliferasyon ve iltihabi infiltrasyon, granülasyon dokusu ve fibröz bağ doku ile klasik pannus oluşturur. Pannus, RA'daki eklem hasarlarından, komşu kemik ve kıkırdak dekstrüksiyonundan sorumludur. RA patogeneğinde, humoral immün sistem de yer alır. RA'lı hastalarda en fazla bulunan otoantikor; immünglobulin M (IgM) romatoid faktör (RF) ve anti-CCP'dir. RF ve anti-CCP, agresif seyir ve eroziv RA'dan sorumludur. Klinik gelişmeden önce serumda tespit edilebilir. (65,69).

2.2.4. KLİNİK BULGULAR

Hastaların büyük çoğunluğunda RA birkaç hafta ile aylar arası değişen bir sürede insi başlar ve seyredir. Hafif ateş, halsizlik, kilo kaybı ve birkaç küçük eklemdede ağrı gibi spesifik olmayan semptomlar vardır. Klinik tablo, özellikle el ve ayaklar olmak üzere bir çok eklemdede simetrik artrit gelişmesi ile tamamlanır. Daha az görülen diğer başlangıç şekilleri:

-Akut poliartiküler başlangıç: Bir gün önce asemptomatik olan hastada, ertesi gün yaygın eklem ağrıları, şişlik ve sabah tutukluğu görülür.

-Sistemik başlangıç: Ekstraartiküler belirtiler ön plandadır. Ateş, kilo kaybı, halsizlik, kas ağrıları, plörezi, perikardit, döküntü, organomegaliler görülür. Tanı, poliartritin yerleşmesi ve diğer tanılarının ekarte edilmesi ile konulur.

-Palindromik başlangıç: Ortalama 2-3 gün süren, düzensiz aralıklarla tekrarlayan, akut mono veya oligoartiküler artrit ile karakterizedir. Bu tür başlangıçlı hastaların yaklaşık %50'sinde birkaç ay ile 20 yıl arasında değişen bir sürede klasik RA tablosunun oturduğu bilinmektedir.

-Polimyaljik başlangıç: İleri yaşta görülür. Sabah tutukluğu ile omuz ve kalça çevrelerinde ağrı ön plandadır. Zamanla eklem bulgularının oluşması ile tanı konur (66).

2.2.4.1. EKLEM BULGULARI

RA, tüm diartrodiyal (oynar) eklemleri tutabilmekle beraber, en sık proksimal interfalangeal (PIF), metakarpofalangeal (MKF) eklemleri tutan simetrik artrit yapar.

Distal interfalangeal (DIF), vertebral kolon ve sakroiliak eklemleri genelde tutmaz. Eklemlerde ağrı, şişlik, ısı artışı olabilir; fakat inflamasyonun diğer belirtisi olan kızarıklık yoktur. RA'lı hastaların çoğunun en sık şikayeti, uyku sonrası veya uzun süreli bir istirahat sonrası eklemler ve çevrelerinde oluşan tutukluk, katılık hissidir. Sabah tutukluğu olarak tanımlanan bu bulgu, ağrının inflamatuvar karakterde olduğunu gösterir. Sabah tutukluğu istirahatle artar, hareketle azalır. Genelde bir saatten fazla süren sabah tutukluğu, RA'nın klasik bir tablosudur (Tablo 5).

Tablo 5: RA için Karakteristik Klinik Bulguları ⁽⁶⁵⁾.

<i>ARTİKÜLER ÖZELLİKLER</i>	<i>EKSTRA-ARTİKÜLER ÖZELLİKLER</i>
Sabah tutukluğu	Romatoid nodüller (Subkutan, pulmoner ve sklera)
Simetrik eklem şişliği	Akciğer hastalığı
El bilekleri, PIF, MKF ve MTF eklem tutulumu	Vaskülit
Kemik ve kırıldak erozyonu	Plöroperikardit
Eklemde subluksasyon ve ulnar deviasyon	Sklerit ve episklerit
İnflamatuvar eklem sıvısı	Bacak ülserleri
Karpal tünel sendromu	Felty Sendromu
Baker kisti	

(**PIF:** proksimal interfalangeal eklem; **MKF:** metakarpofalangeal eklem; **MTF:** metatarsofalangeal eklem)

Erken dönemde el tendonlarında tenosinovit adı verilen ağrılı şişlikler, MKF ve PIF eklemlerin şişmeleri saptanır. El bileğinde sinovite bağlı medyan sinirin sıkışması sonucu, parmaklarda yanma, karıncalanma şeklinde prezente olan karpal tünel sendromu görülebilir. Hastalığın ilerlemesi ile MKF'lerde subluksasyon, ulnar deviasyon (%45), DIF'de fleksiyon kontraktürü ve PIF'de hiperekstansiyon ile oluşan kuğu boynu deformitesi (%20), PIF'de fleksiyon kontraktürü ve DIF'de hiperekstansiyon ile oluşan düğme iliği deformitesi (%10) ve başparmakta Z deformitesi (%40) gibi klasik geç dönem deformiteleri gelişir. Romatoid nodüller en sık direseklerde görülür.

Hastaların %15'inde ilk tutulum yeri dizlerdir. RA, dizlerin her iki kompartmanını da tutarak, sadece medial bölümü tutan osteoartritten ayrılır. Diz içindeki sinovyal sıvı popliteal fossaya uzanım göstererek bu bölgede şişlik geliştirebilir. Baker kisti adı verilen

bu kist diz içi basınç artışı sonucu rüptüre olabilir ve sıvı dizden baldıra yayılarak bacakta ağrı ve şişlik yapabilir.

Ayıklarda en sık metotarsofalangeal (MTF), daha sonra subtalar ve en az da tibiotalar eklemler tutulur. Posterior tibial sinirin geçtiği, medial malleolun arkasında bulunan tarsal tünelin sinovit sonucu sıkışmasıyla ayak tabanında yanma ve uyuşmalar görülebilir. Metotarsal eklemin tutulumuna bağlı ayak ön kısmında genişleme, halluks valgus ve çeki çermak deformiteleri ge ç d önemde g ö r ü l ü r.

RA, genellikle sadece 1. ve 2. servikal (C1 ve C2) vertebralarda tutulum yapar. C1-C2 subluksasyonunda servikal kord basısına bağlı oksipital bölgeye yayılan, boyun hareketleri ile değişen ağrı, üst ekstremitelerde parestezi, pozisyon hissi kaybı, reflekslerde artış ile mesane ve barsak fonksiyon bozukluğu görülebilir. RA, dorsal ve lomber vertebraları tutmaz (65,66,69).

2.2.4.2. EKLEM DIŞI BULGULAR

Eklem dışı bulgular, seropozitif hastalarda daha sıktır ve hastalık prognozunun daha ciddi olacağının habercisidir. Bazıları hastalığın herhangi bir döneminde oluŐurken bazıları ge ç belirtilerdir. Erken dönemde ortaya çıkan eklem dışı bulgular, kötü prognoz g ö ster gesidir (66).

2.2.4.2.1. ROMATOİD NODÜL

Subkutan veya visseral yerleşimli olabilirler. Subkutan nod üller, seropozitif RA hastalarının yaklaşık %20'sinde görülüp, seronegatif hastalarda seyrek görülür. Büyüklükleri hastalık aktivitesiyle ilgilidir. Dirsek ekstans ör yüzeyi, el dorsumu, oksipital bölge, sakrum, aŐıl tendonu gibi bası noktalarında daha sık bulunurlar. Tedaviyle hastalık aktivitesi gerilediğinde ufalıp kaybolabilirler. İstisna olarak, metotreksat tedavisi ile hastalık aktivasyonunda gerileme olsa bile bilinmeyen bir nedenden ö t ü r ü romatoid nodüllerde büyüme ve sayıca artış olabilir.

Visseral romatoid nodüller, başta akciğer ve skleralar olmak üzere, meninksler, larinks, kalp gibi birçok organda gelişebilir. Akciğerdeki nodüller genelde asemptomatik seyreder. Larinksteki nodüller ses kısıklığı, kalpteki nodüller ritm bozukluğu yapabilirler (65,66).

2.2.4.2.2. KALP TUTULUMU

En sık perikardit şeklinde görülür. Semptomatik perikardit sıklığı %1 olsa da çoğunlukla asemptomatiktir. Tarama amaçlı yapılan ekokardiyografik incelemelerde %30, postmortem yapılan incelemelerde ise %50 oranında saptanmıştır. Klinik seyri iyi olup, düşük doz steroid tedavisine yanıt verir. %15 oranında nüks görülebilir. Kalp tamponadı veya konstrüktif perikardit nadirdir. Myokard tutulumu daha seyrek ve genellikle asemptomatiktir ⁽⁶⁶⁾.

2.2.4.2.3. AKCİĞER TUTULUMU

Plörit, plevral efüzyon, ampiyem, pnömotoraks şeklinde görülebilen plevral tutulum, RA ile ilişkili akciğer tutulumunun en sık görülenidir ⁽⁷⁸⁾. Romatoid plörit geçici, kronik veya tekrarlayıcı olabilir; spontan gerileyebilir. Hastalık süresi uzun, RF titresi yüksek ve romatoid nodülü olan erkek hastalarda sık görülür ⁽⁷⁹⁾. Parankimal tutulum için en klasik örnek diffüz interstisyel fibrozistir. Plözinin aksine geç ortaya çıkar. Kliniği idiopatik akciğer fibrozisi ile aynıdır. Hızlı ilerleyen obliteratif bronşiolit ve pulmoner arterit nadir görülen diğer akciğer tutulumlarıdır. RA tedavisinde kullanılan ilaçların da akciğer komplikasyonlarına yol açabileceği unutulmamalıdır ⁽⁶⁶⁾.

2.2.4.2.4. GÖZ TUTULUMU

RA hastaların %1'inden azında göz tutulumu olur. Etkilenen bireyler genelde uzun süreli hastalık ve romatoid nodüllere sahiptir. Kuru göz şeklinde ortaya çıkan keratokonjonktivitis sikka, en sık görülen göz bulgusudur (%10-35). Tedavisi semptomatiktir.

Gözde kızarma ve ağrı yapan episklerit, benign seyreder. Daha nadir görülen sklerit, kötü seyreder ve görmeyi etkiler. Skleritin; romatoid vaskülit, subkutan nodül, perikardit, ilerlemiş ve aktif hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tedaviye dirençlidir ve bir süre sonra skleromalazi (mavi sklera) ile sonuçlanır. Özellikle steroid ve antimalaryal ilaçlar başta olmak üzere, RA tedavisinde kullanılan ilaçlar da göz komplikasyonlarına yol açabilir ^(66,69).

2.2.4.2.5. NÖROLOJİK TUTULUM

RA, santral sinir sistemini doğrudan etkilemez. C1- C2 vertebraların sinoviti

sonucu subluksasyon gelişimi nörolojik belirtilere yol açabilir. En sık, el ve ayak paretezileri ve motor kusur görülür. Oksipital bölgeye yayılan ağrı eşlik edebilir. En sık görülen nörolojik tutulum tuzak nöropatilerdir. Tuzak nöropatinin en klasik örneği, median sinirin el bileğinde sıkışması sonucu gelişen karpal tünel sendromudur. Geceleri belirgin olmak üzere el parmaklarında uyuşma, yanma, ağrı ve ileri dönemlerde motor bulgular ve tenar kas atrofisi görülebilir. Periferik nöropati, mononöritis multipleks görülebilen diğer nörolojik tutulumlardır (^{66,69}).

2.2.4.2.6. ROMATOİD VASKÜLİT

Romatoid vaskülit (RV), romatoid artritli hastalarda doğrudan kan damarlarını etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. Tipik olarak, etkilenen damarlarda ciddi zedelenmelere neden olur ve sıklıkla küçük damarları etkilemekle beraber, aynı zamanda orta ve büyük damarları da etkileyebilir (⁸⁰). RA seyriinde görülebilen komplikasyonlardan biri olmasına karşı, son senelerde hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçların (DMARD) ve biyolojik ajanların artan kullanımı ile görülme sıklığı azalmıştır. RA'da mononöritis multipleks ve distal sensörimotor nöropati vaskülitte birlikte görülebilir (⁸¹). RV, genelde geç dönemde ortaya çıkar; erken dönemde ortaya çıkması kötü prognoz belirtisidir. Seropozitif, romatoid nodül ve eklem harabiyeti olan RA'lı hastalarda daha sık gelişir. En sık tırnak dibi kapillerlerinde tromboz, parmak uçlarında infarktlar ve bacak ülserleri görülebilir. RV'nin daha ağır formları polinöropati, mononöritis multipleks, cilt ülserleri, cilt nekrozu, parmak gangreni, ve iç organlarda infarktlara sebep olur (^{66,69}). Tanı sural sinir biyopsisinde vaskülit bulgularının saptanmasıyla koyulur (⁸¹). Laboratuvar bulgularından yüksek akut faz reaktanları, yüksek titrede RF, düşük kompleman düzeyleri (özellikle C4), trombositoz, anemi, hipoalbüminemi ve anti-CCP pozitifliği tanıyı destekler (^{66,80}).

2.2.4.2.7. FELTY SENDROMU

Felty Sendromu, RA'nın ciddi ve hayatı tehdit edici komplikasyonlarından biridir; %1'den az görülür (⁸²). Hastalık süresi uzun, eklemlerde deformite gelişmiş, RF pozitif hastalarda daha çok saptanır. Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar, subkutan nodüller, keratokonjunktivitis sikka, hepatomegali, lenfadenopati, deri pigmentasyonu ve bacak ülserleri Felty Sendromu'na eşlik edebilecek önde gelen semptomlardır. Splenomegali ve tekrarlayan üç kan sayımında lökosit sayısının

2000/mm³'ün altında saptanması tanı koydurur (83). Felty sendromlu kişilerde nonHodgkin lenfoma sıklığı artmıştır (66).

2.2.4.2.8. OSTEOPOROZ

Hastalık aktivasyonu, inaktivasyon ve glukokortikoid kullanımına bağlı gelişebilen komplikasyondur (66). RA'ya ikincil gelişen osteoporoz sıktır ve steroid tedavisi ile kötüleşebilir. Hastalık, hem eklemlerin çevresinde hem de genel osteoporoz yapmaktadır. En az altı ay günde 5 mg prednizolon kullanmak osteoporozu neden olabilir; fakat ilacın kesilmesi ile geri dönüşümlü olabilir (66,69).

2.2.4.2.9. AMİLOİDOZ

RA'nın ileri döneminde görülebilen bir komplikasyon olup sıklıkla sekonder amiloidoz şeklindedir; primer amiloidoz nadirdir. Sekonder amiloidoz; böbrek, barsak, karaciğer, kalp ve cilt gibi tüm organları tutabilir. Kötü prognozludur (66).

2.2.4.2.10. BÖBREK TUTULUMU

RA'in böbrek üzerindeki doğrudan etkisi nadirdir. Genellikle hızlı seyirli olmayan mezengioproliferatif glomerülonefrit olmak üzere, membranöz nefropati veya romatoid vaskülitin sebep olduğu bir fokal glomerülonefrit şeklinde oluşur (84-86). Böbrekleri etkileyen ilaç toksisitesi daha yaygındır, çünkü nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII'ler) ve siklosporin dahil olmak üzere, RA'da kullanılan bazı ilaçlar böbrek hastalığına neden olabilirler. RA tedavisinde kullanılan tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri ile bildirilmiş az sayıda glomerülonefrit olguları vardır (87). Amiloidoz sonucu nefrotik sendrom ve kronik böbrek yetmezliği de gelişebilir (66).

2.2.4.2.11. DİĞER TUTULUMLAR

Eklem tutulumu nedeni ile kasların az kullanımına bağlı atrofiler sıktır. Steroid ve hidroklorokin kullanımına bağlı miyopati, D-penisilamine bağlı polimiyozit görülebilir. RA'nın aktif olduğu dönemlerde transaminazlar ve alkalen fosfataz (ALP) yükselebilir. Metotreksat kullanımına bağlı karaciğer patolojileri daha sık olup klinik olarak daha önemlidir.

RA'lı hastalarda, özellikle B hücreli lenfoma olmak üzere, lenfoma sıklığında artış mevcuttur. Lenfoma riski, hastalık şiddeti ile bağlantılıdır (^{65,66}).

2.2.5. LABORATUVAR

RA tanısının spesifik laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Laboratuvar bulguları, klinik belirti ve bulgular ışığında konulan tanıyı destekleme ve prognoz hakkında değerlendirmede kullanılır.

Anti-CCP antikorları ve IgG'nin fc fragmanına karşı oluşan IgM yapısındaki RF, yerleşmiş RA'lı hastaların %70-80'inde bulunur; fakat RA'nın erken döneminde sensitiviteyi yaklaşık %50'dir. Sistemik lupus eritematosus (SLE), skleroderma gibi RA dışında diğer romatolojik hastalıklarda, subakut bakteriyel endokardit, tüberküloz, sifiliz gibi kronik bakteriyel enfeksiyonlarda, sitomegalovirüs (CMV) ve rubella gibi viral enfeksiyonlarda, kronik karaciğer hastalıklarında, sarkoidozda pozitif saptanabileceği gibi, sağlıklı insanların yaklaşık %5'inde bulunabilen RF, RA için spesifik değildir. RF, tarama yöntemi olarak kullanılamaz. Bunlarla beraber, RF'nin yüksek titrede pozitif saptandığı hastalarda eklem dışı bulguların daha sık olması, daha şiddetli ve ilerleyici seyir göstermeye yatkın olmalarından ötürü RF pozitifliği prognostik önem taşır. Anti-CCP antikorları RA için en spesifik kan testidir; spesifitesi %95'tir. RF ile beraberliği çok sık olsa da bazen RF negatif hastalarda anti-CCP pozitif saptanabilir (^{66,69,88}). Anti-CCP, RA için nispeten yüksek özgüllüğe sahip olması nedeni ile erken poliartritin ayırıcı tanısında yararlıdır (^{89,90}). Anti-CCP pozitifliği de hastalığın ağır seyri ve eroziv olması ile ilişkili bulunmuştur. RA hastalarının yaklaşık %30'unda, sıklıkla düşük titrede, ANA pozitifliği saptanabilir (⁶⁶).

Aktif hastalıkta, karaciğer kaynaklı ALP yüksekliği, hipoalbuminemi ve akut faz reaktanlarından serum amiloid A (SAA) artışı görülebilir. Eritosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri, tipik olarak hastalık aktivitesi ile orantılı bir şekilde yüksektir. Yüksek seyreden CRP, kötü prognoz bulgusudur (^{66,88}).

İnfektif eritropoez, eritrosit yarı ömrünün kısalması, eritropoetin (EPO) seviyesinde ve kemik iliğinde EPO duyarlılığında azalma sonucu sıklıkla, orta şiddette hipokromik normositik anemi görülür. Tedavide kullanılan ilaçlar da anemiye sebep olabilir. Beyaz küre sayısı normal veya hafif yükselmiştir, fakat lökopeni sıklıkla

splenomegali varlığında ortaya çıkabilir. Trombosit sayısı sıklıkla yükselmiştir; trombositoz, genel eklem inflamasyonunun şiddetiyle orantılıdır (^{66,88}).

2.2.6. GÖRÜNTÜLEME

Bütün laboratuvar testleri içerisinde, radyografik değişiklikler romatoid artrit için en spesifik olanlardır. Ancak semptomların ilk 6 ayında çekilen düz radyografiler genelde normaldir. Erken dönemde, etkilenen eklemlerin radyografik değerlendirmesinde, fizik muayenede de saptanabilen, yumuşak doku şişliği ve eklem efüzyonu görülür (^{66,88}). El ve el bileklerinin düz radyografileri tanı koyma ve gidişatı göstermede önemlidir. Ayaklar da en az eller kadar tutulduğu ve %10 hastada ellerden önce belirti verdiği için, ayak ve ayak bileği düz radyografileri de tanıda faydalıdır. İlerleyen dönemde eklem aralığında daralma ve erozyonlar gibi tanısız değişiklikler oluşur. Daha sonra bazı bölgelerde eklem aralığının kaybolup ankiloz ve deformitelerin geliştiği görülür. Yeni kemik oluşumu (osteofit) gözlenmez (^{66,88}).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi, erozyonların erken tespitinde direkt grafilerden daha duyarlıdır. Kemik sintigrafisi hastalığın tanısı, dağılımı ve aktivitesini göstermede faydalıdır; fakat rutinde çok kullanılmamaktadır (⁶⁶).

2.2.7. TANI VE AYIRICI TANI

RA, öykü ve fizik muayeneye bağlı klinik bir tanıdır. Tek başına hiçbir test, kesin olarak RA tanısını koyamaz. Tanı, karakteristik semptomlarla beraber laboratuvar ve radyolojik bulgularla konur. Sınıflandırma kriterleri, RA'nın klinik tanısının yönlendirilmesinde yararlıdır (⁶⁵). RA için yeni sınıflandırma kriterleri, ACR ve EULAR üyeleri tarafından geliştirilmiştir ve 2010 yılında yayınlanmıştır. Bu kriterlere göre ≥ 6 puan alan hastalar RA olarak kabul edilmektedir (Tablo 6) (⁹¹).

Hastalığın ilk zamanlarında rubella, hepatit B gibi viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar RA ile karışabilir. Erken dönem artritli bir hastada yüksek titrede anti-CCP pozitifliğinin saptanması, RA tanısını güçlendirir. Poliartiküler gut, kalsiyum pirofosfat artropatisi ve osteoartrit ayırıcı tanıda sıklıkla karışabilecek hastalıklardır (⁶⁶). SLE, dermatomyozit, skleroderma, poliarteritis nodoza, septik artrit, psöriatik artrit, Reiter sendromu, polimyaljia romatika da ayırıcı tanıda düşünülmeye gereken diğer hastalıklardan bazılarıdır.

Tablo 6: 2010 ACR/EULAR Romatoid artrit sınıflandırma kriterleri ⁽⁹¹⁾

EKLEM TUTULUMU (0-5)	PUAN
1 B üy ük eklem	0
2-10 b üy ük eklemler	1
1-3 k üçük eklemler (B üy ük eklem tutulumu olmadan)	2
4-10 k üçük eklemler (B üy ük eklem tutulumu olmadan)	3
10'dan fazla eklem (En az 1 k üçük eklem tutulumu ile)	5
SEROLOJİ (0-3)	
Negatif RF <u>ve</u> negatif anti-CCP	0
Düşük pozitif RF <u>veya</u> düşük pozitif anti-CCP	2
Y üksek pozitif RF <u>veya</u> y üksek pozitif anti-CCP	3
SEMPTOMLARIN SÜRESİ (0-1)	
6 haftadan kısa	0
6 haftadan uzun	1
AKUT FAZ REAKTANLARI (0-1)	
Normal CRP <u>ve</u> normal ESH	0
Anormal CRP <u>veya</u> anormal ESH	1

(**ACR:** Amerikan Romatoloji Derneği; **EULAR:** Avrupa Romatizma Birliği; **RF:** romatoid faktör; **CCP:** siklik sitr üline protein; **CRP:** c-reaktif protein; **ESH:** eritrosit sedimentasyon hızı)

RA'nın klinik seyri hastadan hastaya farklılık gösterse de son zamanlarda RA tedavisindeki gelişmelerle daha olumlu sonuçlar alınmaktadır. Remisyon oranı yaklaşık %25'tir ve genelde ilk yılda remisyona ulaşılmaktadır. RA'da kötü prognoz kriterleri: 20'den fazla eklem tutulumu, yüksek ESH, yüksek titrede RF ve anti-CCP antikör pozitifliği, kadın cinsiyet, ileri yaş, eroziv tutulum, eklem dışı bulguların varlığı, düşük sosyoekonomik düzey ve "ortak epitop" varlığıdır ⁽⁶⁶⁾.

2.2.8. TEDAVİ

2.2.8.1. NON-FARMAKOLOJİK VE KORUYUCU TEDAVİLER

Antiromatizmal ilaç tedavilerine ek olarak, RA'nın kapsamlı tedavisi için, bazı farmakolojik olmayan önlemler ve diğer tıbbi müdahaleler önemlidir. Hastalık ve yönetimi ile ilgili konuları içeren hasta eğitimi, RA hastalarının tümü için endikedir.

Bu önlemler genel olarak:

- Hasta eğitimi,
- Psikososyal destek,
- Dinlenme, egzersiz, fiziksel ve mesleki terapi,
- Beslenme ve diyetisyen danışmanlığı,
- Sigarayı bırakma ve kan serum lipit kontrol ü dahil, kardiyovask üler hastalık risklerini azaltmaya yönelik müdahaleler,
- Osteoporoz taraması ve tedavisi,
- İmmünespresif tedavilerin enfeksiyöz komplikasyon riskini azaltmak için çeşitli immünizasyonları içerir (⁹²).

2.2.8.2. FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

RA tedavisinin hedefleri:

- 1- Ağrının hafifletilmesi,
- 2- İnflamasyonun azaltılması,
- 3- Eklem yapılarının korunması,
- 4- Fonksiyonların idame ettirilmesi ve
- 5- Sistemik tutulumun kontrol üdür.

Tedavide değişik etki mekanizmalarına sahip birçok ilaç, hastanın kliniği ve prognostik faktörleri düşünülerek tek başına veya kombine kullanılır. RA tedavisinde son dönemlerde büyük gelişmeler olmuş ve remisyon sağlanması hedef haline gelmiştir. Erken dönem hastalıkta yoğun ve kombine ilaç tedavisiyle remisyon ihtimali daha fazla olabilmektedir.

Farmakolojik tedavileri 4 ana grupta toplamak mümkündür: NSAII'lar ve basit analjezikler, kortikosteroidler, hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD)'lar ve biyolojik etkili DMARD'lar (^{65,66,69}).

2.2.8.2.1. NSAII

Hastalığı modifiye etmeyen NSAII'ler, semptomatik kontrol açısından hastalığın erken döneminde sık kullanılır. Eklem ağrısı ve sabah tutukluğunu azaltmada hızlı etkili olup, hastalığın seyri ve hasar gelişimine önlemede etkisizdirler. Dispepsi, mide ve barsakta ülser gelişimi, gastrointestinal kanama gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı

kısıtlıdır. Kortikosteroidlerle kullanımı, gastrointestinal yan etkilerinde artışa yol açabilir. Artmış miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler yan etkileri, böbrek kan akımını azaltmaları ve kan basıncını arttırmalarından dolayı kullanımında dikkatli olunmalı, kar-zarar oranı gözetilerek başlanmalıdır (65,66).

2.2.8.2.2. KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler, özellikle RA'nın akut alevlenmelerinin tedavisinde oldukça önemlidir. Düşük doz kortikosteroidler (günlük 5-7.5 mg prednizolon), belirti ve bulguları baskılamak için yaygın olarak kullanılsa da, son yapılan çalışmalar kemik erozyonu gelişim ve ilerlemesini de yavaşlatabildiklerini göstermektedir. Düşük doz kortikosteroidler; yaşlılarda, gebelerde, renal ve gastrointestinal sistem problemleri olan hasta grubunda, NSAİİ'lerden daha güvenli olabilir. Kortikosteroidler, RA tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır. Kortikosteroidler, sıklıkla etkisi geç ortaya çıkan DMARD'ların etkisi başlayana kadar hastalık aktivesini baskılayan bir köprü tedavisi olarak veya DMARD'lara rağmen devam eden aktif hastalık için yardımcı tedavi olarak kullanılır. Uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarda osteoporoz, avasküler nekroz, obezite, hipertansiyon, glikoz intoleransı gibi yan etkileri ortaya çıkabilmektedir (65,66,69,88).

2.2.8.2.3. KONVANSİYONEL DMARD'LAR

DMARD'lar, inflamasyonu kontrol altına alıp, hastalığın ilerleyişini engelleme amaçlı kullanılır. Erozyon gelişimini yavaşlatmazlar. Tüm konvansiyonel DMARD'ların etkisi geç başlar; bu süre 1-6 aya kadar uzar. Hastalar toksisite açısından yakın takip edilmelidir. Genelde ilk tercih edilen ilaç MTX'tir. Erken dönem ve kötü prognozda, DMARD'ların kombine kullanımı daha etkin olmaktadır.

Metotreksat (MTX): RA'da en çok kullanılan MTX; hızlı etki başlangıcı, sürdürülebilir iyileştirici etkisi ve yüksek oranda tedavi uyumu ile ilk seçenek ilaçtır. Folat antagonistidir. Başlama dozu 7.5-12.5 mg/hafta şeklindedir ve yeterli cevap alınana kadar aylık 2.5-5 mg civarı doz artımı yapılır. Maksimum dozu 30 mg/haftadır. Maksimum doza karşın yeterli cevap alınamıyorsa biyolojikler de dahil olmak üzere diğer DMARD'lar ile kombine edilebilir. Subkutan kullanımı da mevcuttur. Bulantı, oral ülserler, sitopeni, akciğer toksisitesi, karaciğer fibrozisi gibi yan etkileri mevcuttur. MTX kullanımında folat

eksikliğine bağlı yan etkileri önleme amacı ile folik asit takviyesi verilir. MTX teratojendir. Gebelikte ve kronik hepatitli hastalarda kontrendikedir (65,66,69,88).

Sülfasalazin (SSZ): SSZ genellikle "Üçlü Terapi" rejiminin bir parçası olarak hidroklorokin (HCQ) ve MTX ile birlikte kullanılır. Bu kombinasyonda kullanıldığında, yanıt oranları biyolojik DMARD'lardan az değildir. Gebelikte kullanılabilir. Erozyon progresyonunu geciktirir. Dozu ortalama 2 mg/gün'dür. Etkisi genelde 2 ayda başlar. Bulantı, karın ağrısı, baş ağrısı, döküntü genelde sık görülen yan etkileri olmakla beraber daha az oranda sitopeni, hemoliz ve oligospermi de görülür (65,66). SSZ, glukoz- fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olanlarda hemolize neden olur (88).

Hidroksiklorokin (HCQ): Eroziv olmayan, hafif seyirli RA'lı hastalarda tercih edilir. Diğer hastalarda, diğer konvansiyonel DMARD'lar ile kombine edilerek kullanılır. Günlük doz 200-400 mg olup 6.5 mg/kg/gün'den düşük dozlarda toksisite azdır. En sık yan etkisi döküntü ve karın ağrısı şeklinde tedavinin ilk zamanlarında ortaya çıkar. En önemli yan etkisi, görme kaybına neden olan pigmentli retinit, bu dozlarda nadir görülür. 6 yıldan fazla ve yüksek doz kullananlarda retinopati görülme riski daha yüksektir (66,88).

Leflunomid (LEF): Primidin sentez inhibitörüdür. Erozyon oluşumunu azaltır. Klinik çalışmalarda MTX ve SSZ ile aynı etkide olduğu gösterilmiştir. Günlük 20 mg ve tek doz şeklinde uygulanır. En sık yan etkileri ishal, karın ağrısı, karaciğer toksisitesi ve kemik iliği supresyonudur. Teratojen olup gebelikte kontrendikedir. İlaç bırakıldıktan 2 yıl sonra dahi LEF kanda kalır, bu yüzden gebelik istemi olan hastalarda tercih edilmemelidir (66,88).

Tofasitinib: Hedefe yönelik konvansiyonel DMARD olup janus kinaz 3 inhibitörüdür. 2012'de MTX'e dirençli ciddi RA'lılarda kullanımı onaylanmıştır. Erişkin dozu günde iki kez 5 mg şeklindedir. Monoterapi olarak veya MTX'le beraber kullanılabilir. Tofasitinib, fırsatçı ve diğer ciddi enfeksiyonların riskini artırır (88).

Diğer İlaçlar: Altın tuzları ve D-penisilamin günümüzde çok az kullanılmaktadır. Azatiyoprin, siklosporin A ve minosiklin dirençli vakalarda diğer seçeneklerdir.

2.2.6.2.4. BİYOLOJİK DMARD'LAR

RA patogenezinin daha iyi anlaşılması ile sitokin ve B hücrelere yönelik biyolojik ilaçlar geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır.

Anti TNF'ler

İnfliximab: Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α inhibitörüdür. Şimerik bir monoklonal antikordur. RA için tedavi dozu 3 mg/kg dozda intravenöz uygulanır; dozlar tedavinin 0, 2, 6. haftasında, sonrasında ise her 6–8 haftada bir infüzyonla verilir.

Etanercept: Hem TNF- α , hem de TNF- β 'yi inhibe eder. Etanercept'in erişkin dozu haftada bir 50 mg veya haftada iki kere 25 mg subkutan enjeksiyondur.

Adalimumab: Anti TNF- α monoklonal antikordur. Erişkin dozu 2 haftada bir 40 mg subkutan enjeksiyon şeklindedir.

Golimumab: RA, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde onay verilmiştir. TNF- α antikordur. Erişkin dozu ayda bir 50 mg subkutan enjeksiyondur.

Sertolizumab: Sertolizumab pegol, bir insan pegile monoklonal TNF- α antikordur. Erişkin dozu 0, 2 ve 4. haftada 400 mg ve sonra her iki haftada bir 200 mg subkutan enjeksiyondur.

TNF inhibitörü ajanların sık görülebilen yan etkileri enjeksiyon yeri reaksiyonları, infüzyon reaksiyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Mikobakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar, lenfoma ve malignite gibi daha az görülen diğer yan etkilere karşı da dikkatli olunmalıdır. SLE, hepatit B, aktif ve ciddi enfeksiyon, tedavi edilmemiş aktif veya latent mikobakteri enfeksiyonu da TNF inhibitörü ajan kullanımının relatif kontrendike olduğu durumlardır.

Diğer Biyolojik DMARD'lar

Tosilizumab: İnsan IL-6 reseptör antagonistidir. Erişkin dozu her dört haftada bir 8 mg/kg olup maksimum dozu 800 mg'dır. En sık yan etkileri üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı, transaminazlarda yükselme ve karın ağrısıdır. Gastrointestinal perforasyon, maligniteler, lipid düzeylerinde artış, infüzyon reaksiyonları da görülebilecek diğer yan etkilerdendir.

Rituksimab: B hücresi yüzeyindeki CD20 molekülüne bağlanan, CD20 monoklonal antikordur. Malignite nedeni ile anti-TNF tedavisi verilemeyen veya tüberküloza eğilimi olan RA olgularında ve RA'nın pulmoner tutulumunda rituksimab tercih edilmektedir. Klasik olarak 2 hafta arayla iki kez 1000 mg infüzyon şeklinde altı

ayda bir verilir. İnfüzyon reaksiyonları, enfeksiyon ve progresif multifokal lökoensefalit gibi yan etkileri görülebilir.

Abatacept: İnsan IgG'nin Fc bölümünün bir fragmanı ile T hücre inhibitör reseptörünün (CTLR-4) ekstraselüler bölümlerinin birleştirilmesiyle yapılan, rekombinant bir proteindir. T hücre ko-stimülasyonunu inhibe eder. Erişkin dozu; 60 kilodan zayıf hastalar için 500 mg, 60–100 kilo hastalar için 750 mg ve 100 kilodan ağır hastalar için 1000 mg olmak üzere 0, 2, 4. haftada ve sonra ayda bir infüzyon şeklindedir ^(66,88,93).

2.4. D VİTAMİNİ

D vitamini, yani kalsiferol yağda eriyen vitaminler arasında yer alan bir grup steroldür ^(9,6). D vitaminini ya ekzojen olarak besinlerle alınır veya endojen olarak güneş ışınlarının etkisi ile vücudumuzda sentezlenir ⁽⁹⁴⁾. D vitamininin başlıca etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir ⁽⁹⁾.

2.4.1. D VİTAMİNİ KAYNAKLARI

D vitamini diyetle dışarıdan alınır. Ayrıca cildimizde güneş ışığı etkisi ile de sentezlenir ⁽⁹⁴⁾. D vitamininin D2 (ergokalsiferol) ve D3 (kolekalsiferol) olmak üzere iki temel formu vardır. Diyetle bitkilerde bulunan vitamin D2 ve hayvan dokularında bulunan vitamin D3 şeklinde alınabilmektedir ⁽⁶⁾. D vitamini özellikle somon balığı, karides gibi yağlı balıklarda ve balık yağında bulunur. Yumurta sarısı, karaciğer, peynir, süt ve süt ürünleri ile bazı kültür mantarlarında da az miktarda mevcuttur ⁽⁹⁴⁾. Diyetle dışarıdan alınan vitamin D2 ve D3 ince barsaklarda emilip şilomikronlarla birleşerek lenfatik sisteme, oradan da venöz sisteme katılır. Yağ hücrelerinde depolanan D2 ve D3 ihtiyaç olduğunda dolaşıma salınır ⁽⁸⁾. Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, pankreas yetersizliği, kistik fibroz, kısa bağırsak sendromu ve kolestatik karaciğer hastalığı gibi yağ emilim bozukluğu ile ilişkili hastalıklar düşük serum 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D) seviyeleri ile ilişkilidir ⁽⁹⁵⁻⁹⁸⁾. Diyetle alınan D vitamini %10-20'lik bir kısmı karşılarken, yaklaşık %80-90'lık kısım ultraviyole B (UVB) ışınlarının etkisi ile endojen olarak cildimizde 7-dehidrokolesterol'den sentezlenir ⁽⁸⁾. Vücutta D vitamini sentezi için her gün yaklaşık 20 dakika güneşlenmek yeterlidir. D vitamini ihtiyacı 19-50 yaş arası 200 ünite/gün, 51-70 yaş arası 400 ünite/gün ve 70 yaş üstü 600 ünite/gün civarındadır ⁽⁹⁴⁾. Bununla birlikte, oral D vitamini takviyesinin eşdeğer güneş ışığını elde etmek için gereken günlük maruz kalma

süresinin bireysel olarak tahmin edilmesi zordur ve cilt tipine, enlem, mevsim ve günün saatine göre değişir^(99,100). Ülkemizin bulunduğu enlemde vitamin D sentezi Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Uygun ışın açısı saat 10.00-15.00 arasındadır ve D vitamini sentezi için bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir. Yazın uygun saatlerde tüm vücudun güneş ışığı ile minimal eritem dozu (MED) oluşturacak (ciltte hafif pembelik) şekilde karşılaşması (~1 MED) durumunda, deride, oral alınan yaklaşık 20000 IU vitamin D dozuna eşdeğer düzeyde vitamin D sentezi gerçekleşir. Sadece el, kol ve bacakların güneşe maruz kalması (~0.5 MED) durumu ise yaklaşık 3000 IU vitamin D sentezi sağlar. Cilt rengi açık olan bir insanlarda minimal eritem dozuna 15 dakikada ulaşılabilirken, koyu ciltli bir kişide bu süre 3-4 kat daha uzun olabilir. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki güneş koruyucu kremlerin kullanılması güneş ışınlarının deriye ulaşmasını önlemektedir. Cam ve tül arkasından güneşlenme de sentezi engeller⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁵⁾.

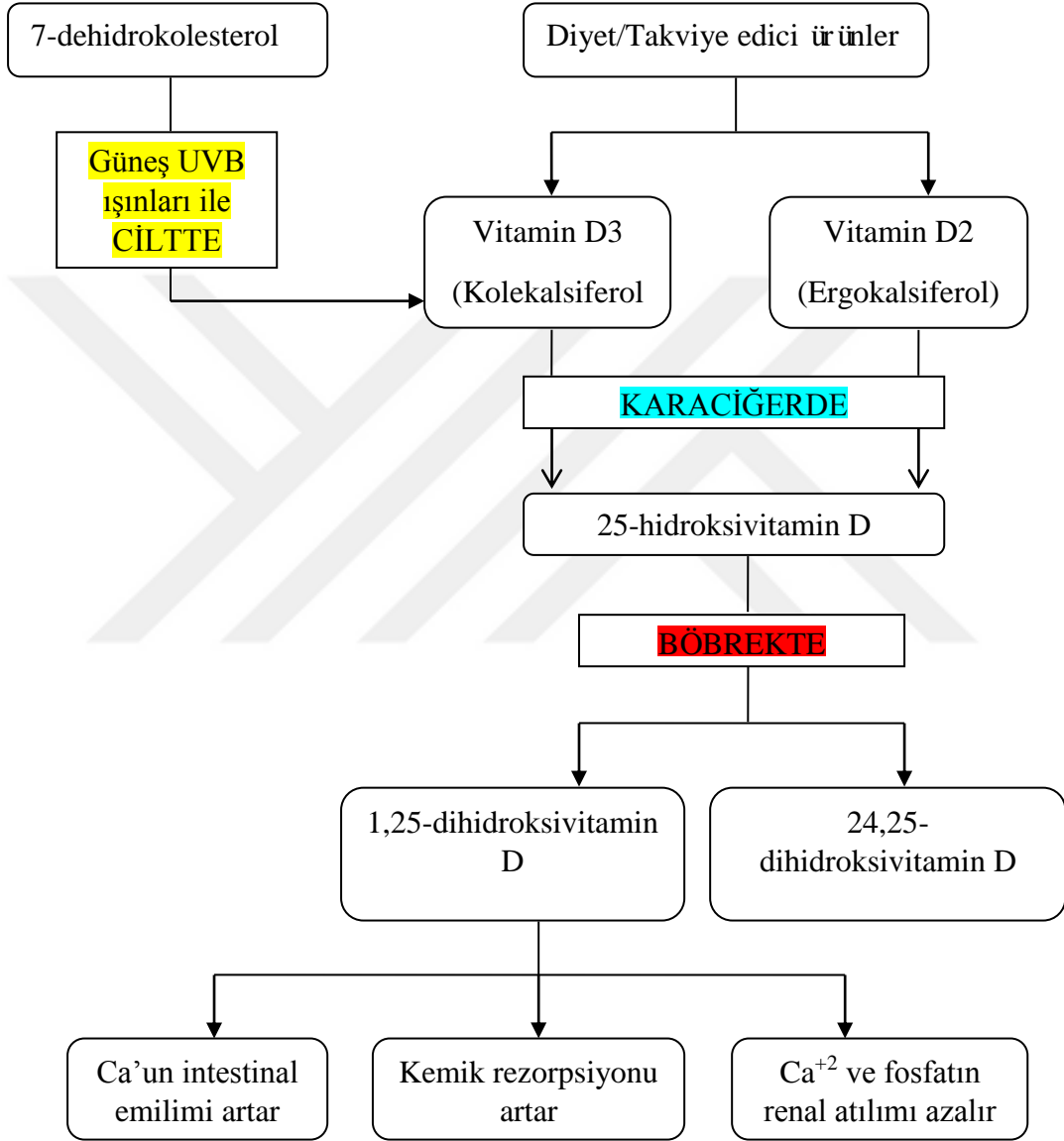
Cildin güneş ışığına uzun süreli maruziyeti durumunda üretebileceği D vitamini miktarı belirlidir. Fazlası inaktif metabolitlerine dönüştürüldüğü için D vitamini toksik düzeylere ulaşmaz^(106,107). Ayrıca güneş ışığı melanin üretimine neden olur ve bu da ciltteki D3 vitamini oluşumunu azaltır.

2.4.2. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI VE FİZYOLOJİSİ

D vitamini, barsaktan kalsiyum emilimini arttıran, kemik depolaması ve kemik rezorpsiyonu üzerine etkileri olan bir vitamindir. Fakat bu etkileri, karaciğer ve böbrekte bir takım reaksiyonlarla aktif metabolitine dönüşerek gösterebilir. D vitaminin aktif metaboliti 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25[OH]D₃)'dür⁽¹⁰⁸⁾. D vitamininin aktif metabolitinin oluşum aşamaları Şekil 3'te gösterilmiştir⁽¹⁰⁹⁾.

Vitamin D₃, büyük bir kısmı derideki 7-dehidrokolesterolün, güneşin UVB ışınlarının etkisi ile meydana gelir. Gıdalarla alınan D₃ vitamini bileşikleri, işlevi etkilemeyen birkaç atom dışında, ciltte sentezlenen D₃ vitamini ile aynıdır. Vitamin D₃ ve vitamin D₂, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak karaciğere taşınır. Hepatik bir enzim olan 25-hidroksilaz aktivitesi sonucu 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] oluşur. 25(OH)D, D vitamininin majör dolaşan ve depo formudur. Kandaki 25(OH)D'nin yaklaşık %88'i vitamin D-bağlayıcı proteine, %0,03 serbest ve geri kalan kısmı ise albümine bağlı dolaşır. 25(OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Nefrotik sendrom gibi durumlarda, idrarla protein kaybına bağlı olarak vitamin D bağlayıcı protein seviyesi azaldığından, bu süre

belirgin bir şekilde düşer ⁽¹¹⁰⁾. 25(OH)D₂'nin, vitamin D-bağlayıcı proteine afinitesi, 25(OH)D₃'ten fazladır. Bu nedenle 25(OH)D₂, 25(OH)D₃'ten daha kısa bir yarı ömre sahiptir ve serum 25(OH)D seviyelerini D₃ vitamini ile yapılan tedavi, D₂ vitamini ile yapılandan daha verimli bir şekilde arttırabilir.



Şekil 3: Vitamin D₃'ün 1,25-dihidroksivitamin D'ye metabolik aktivasyonu ile bunun plazma kalsiyum ve fosfat homeostazına etkisi ⁽¹⁰⁹⁾. (Ca: Kalsiyum; UVB: Ultraviyole B)

Karaciğerde üretilen 25(OH)D, tekrar vitamin D-bağlayıcı proteine bağlanarak dolaşıma girer ve böbreğe gider ⁽¹¹¹⁾. Renal tübülde, filtrelenmiş 25(OH)D- vitamin D bağlayıcı protein kompleksinin hücrelere girmesi, reseptör aracılı endositozla kolaylaştırılır

(¹¹²). Tübüller hücrede 25(OH)D, vitamin D bağlayıcı proteinden ayrılır. Renal tübüller hücreler iki enzim içerir. Bunlardan biri, D vitaminini en aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D]'ye dönüştüren 1-alfa hidroksilaz; diğeri inaktif bir metabolit olan 24,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştüren 24-alfa hidroksilaz'dır (¹¹³⁻¹¹⁵). 1,25(OH)₂D'nin yarı ömrü yaklaşık 6-8 saattir. 1,25(OH)₂D dönüşümü proksimal tübülde gerçekleşir. Buna karşılık, normal insan böbreğinde yapılan çalışmalar, distal nefronun, yeterli D vitamini durumunda 1-alfa-hidroksilaz ekspresyonunun baskın bölgesi olduğunu göstermektedir (¹¹⁵). 1-alfa hidroksilaz enzimi ayrıca gastrointestinal sistem, cilt, vasküler sistem, meme epitel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar dahil olmak üzere ekstrarenal bölgelerde de üretilir (^{116,117}). Renal 1-alfa-hidroksilaz enziminin aktivitesini birincil olarak düzenleyen faktörler PTH, serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23)'dür (^{118,119}). Çoğunlukla plazma kalsiyum seviyesindeki düşmeye bağlı olarak, PTH salgısı artar. Artan PTH salgısı ve hipofosfatemi, 1-alfa hidroksilaz enzimi uyararak 1,25(OH)₂D üretimini artırır (¹²⁰). 1,25(OH)₂D ise, PTH'nin sentezini ve salgılanmasını inhibe ederek, 1,25(OH)₂D üretiminin negatif geri bildirimini düzenlemesini sağlar. 1,25(OH)₂D sentezi ayrıca hücre yüzeyindeki D vitamini reseptörleri (VDR) tarafından da düzenlenebileceği için, bu reseptörlerin down-regülasyonu, D vitamini aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (¹²¹). FGF23, böbrek proksimal tübüllerde 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini sınırlandırıp aynı anda 24-alfa-hidroksilaz ekspresyonunu artırır. Böylelikle inaktif bir metabolit olan 24,25-dihidroksivitamin D'yi üreterek 1,25(OH)₂D'nin renal üretimini inhibe etmiş olur (¹²²). 1,25(OH)₂D, bir fosfat ürik hormon olan FGF23'ü uyararak bir feedback döngüsü oluşturur. FGF23, fosfatın homeostazını koruyarak 1,25(OH)₂D tarafından indüklenen gastrointestinal fosfatın reabsorpsiyonunu, dolayısı ile fosfatın emilimini azaltır (¹²³). Hem 1,25(OH)₂D hem de 25(OH)D, 24-alfa hidroksilaz enzimi ile parçalanırlar (^{114,118}). 24-alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu 1,25(OH)₂D ile artar, PTH ile azalır (¹¹⁴).

1,25(OH)₂D biyolojik etkisini, VDR'lerine bağlanarak gösterir. VDR, tiroid hormon reseptörleri, retinoid reseptörler ve peroksizom proliferatör- aktive reseptörleri de içeren bir alt gruba aittir (¹¹⁰). İntrasellüler bir reseptördür. Vasküler düz kas, endotel ve kardiyomyositleri içeren geniş bir doku dağılımı gösterir. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasının gerçekleştiği dokularda, beyin, prostat, akciğer, kolon, immün sistem gibi normal dokularda ve tümör hücrelerinde bulunur (⁶). VDR, retinoid reseptörleri ile

heterodimerler oluşturur (VDR-RXR). VDR-RXR, ekspresyonu 1,25(OH)₂D ile yönetilen genlerin regülatuar bölgelerinde, vitamin D yanıt birimi (VDRE) adı verilen özel bölgelere bağlanır; ko-aktivatör proteinleri çeker ve transkripsiyonu başlatır (¹⁰⁸). VDR'nin 1,25(OH)₂D'ye afinitesi, diğer D vitamini metabolitlerine göre yaklaşık 3 kat fazladır. 1,25(OH)₂D, ince bağırsakta bulunan bir kalsiyum bağlayıcı protein olan ve kalsiyumun enterositlerden aktif transportunda önemli rolü olan calbindin'in majör indükleyicisidir (¹¹⁰). Böylelikle duodenumdan kalsiyum Emilimi artar. Böbrekten kalsiyum kaybını da azaltır. 1,25(OH)₂D aynı zamanda ileumdan fosfor Emilimini de artırır. D vitamini olmadığında, diyetten fosforun %60'ı emilebilir. VDR aktivasyonu olduğunda ise fosfor Emilimi %80 oranında arttığı görülür (⁶).

1,25(OH)₂D ve PTH, reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) ekspresyonunu arttırmaktadır. RANKL, preosteoklastlarda RANK ile etkileşime girerek preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlamaktadır. Böylelikle kemik rezorpsiyonu artar (^{6,110}).

Paratiroid bezde VDR, paratiroid hücreler üzerinde antiproliferatif etkinlik göstererek PTH geninin transkripsiyonunu baskılar. Böylelikle 1,25(OH)₂D, PTH sentez ve salınımını azaltmış olur (¹¹⁰).

1,25(OH)₂D iyi bir immünomodülatördür. Monosit ve makrofajlar micobacterium tuberkulozis veya bakteri lipopolisakkaridleri ile karşılaştıklarında, Toll-like reseptör 2/1 (TLR2/1) reseptörleri aktive olmaktadır. Böylece VDR geni ve 1-alfa hidroksilaz up-regülasyona uğrar. Serum 25(OH)D düzeyi 30ng/ml'nin üzerinde olduğunda 1,25(OH)₂D yapımı artar. 1,25(OH)₂D nükleusa giderek katekolamin salınımını arttırmakta, katekolaminin ise T lenfositleri aktifleştirerek sitokin salınımını ve B lenfositleri aktifleştirerek immünglobulin sentezini arttırmaktadır (⁶).

1,25(OH)₂D ayrıca hormon üretimi ve salgısını da düzenler. Pankreastan insülin salgısı, hipofizden prolaktin salgısı, lenfositlerde sitokin üretimi ve IL-2 salgısı, monositlerden TNF salgısı bunlardan bazılarıdır (¹⁰⁸). Miyokardiyal kontraktilite ve karaciğer rejenerasyonu 1,25(OH)₂D tarafından düzenlenir. 1,25(OH)₂D keratinositler, fibroblastlar, lenfositler, timositler ve meme, iskelet, barsak, lenfatik ve miyeloid kaynaklı anormal hücreler gibi bazı hücre dizilerinin proliferasyon hızını azaltır. Bu yüzden D

vitamini analogları psöriyazis, üremik hiperparatiroidizm ve osteoporozda kullanılmakta olup bazı kanserlerin tedavisinde de denenmektedir (¹⁰⁸).

2.4.3. D VİTAMİNİ DURUMUNUN BELİRLENMESİ

D vitamini yeterliliğinin en iyi laboratuvar göstergesi, serum 25(OH)D konsantrasyonudur (¹²⁴). 25(OH)D dolaşımdaki majör form olup hem dışarıdan alımı hem de endojen yapımı gösterir (⁶). Yarı ömrü 2-3 haftadır. 1,25(OH)₂D'nin yarı ömrünün 6 saat gibi kısa olması, kan konsantrasyonunun çok düşük olması nedeniyle, vitamin D durumu hakkında çok iyi bilgi vermemektedir. Bu nedenle, D vitamini eksikliği tanısında kullanılması önerilmez. Kronik böbrek yetmezliği, kalıtsal fosfat kaybettiren hastalıklar, onkojenik osteomalazi, vitamin D dirençli raşitizm gibi durumlarda vitamin D eksikliğinin etiyolojik tanısı yönünden ve granümatöz hastalıklarda 1,25(OH)₂D ölçümü yapılması önerilir. 25(OH) D ölçümünde yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı kromatografi/tandem mass spectrometry (LC/MS) yöntemleri güvenilirdir (¹²⁵⁻¹²⁷).

25(OH)D seviyeleri için normal alt sınır, coğrafi konuma ve referans popülasyonun güneş ışığına maruz kalmasına bağlı olarak 8 ila 15ng/ml arasında değişir. Bununla birlikte, kemik veya diğer sistemlerin sağlığı için optimal 25(OH)D konsantrasyonu konusunda fikir birliği yoktur. Tıp Enstitüsü (IOM), 20ng/mL serum 25(OH)D konsantrasyonunun çoğu kişi için yeterli olduğu sonucuna varmıştır; fakat Endokrin Topluluğu, Ulusal Osteoporoz Vakfı [NOF], Uluslararası Osteoporoz Vakfı [IOF], Amerikan Geriatri Derneği [AGS] gibi diğer uzmanlar, yaşlı yetişkinlerde düşme ve kırılma riskini en aza indirmek için minimum 30ng/ml seviyesinin gerekli olduğunu önermektedir (¹²⁸⁻¹³¹). 25(OH)D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte, çoğu araştırmacı; 20ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29ng/ml arasındaysa D vitamini yetersizliği, 30ng/ml'den yüksekse normal D vitamini düzeyi, 150ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul etmektedir (⁸).

2.4.4. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

D vitamini eksikliği, günümüzde küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir (¹⁰²). Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir (¹³²). D vitamini eksikliği prevalansı farklılık göstermekle beraber, üçüncü Ulusal Sağlık ve

Beslenme İnceleme Anketi (NHANES III) sonuçlarına göre, tüm Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu görülmüştür (110).

Tablo 7: D vitamini eksikliği nedenleri (6,132).

*Yetersiz alım
Diyetle yetersiz alım Yetersiz güneş ışığı maruziyeti Kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı vb, deri grefti uygulananlar, 70 yaş üstü kişiler
*Biyoyararlanımın azalması
Obezite Malabsorbsiyon Yağ malabsorbsiyonu Gastrektomi İnce barsak hastalıkları Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları Pankreas yetersizliği
*Bozulmuş 25-hidroksilasyon
Kronik karaciğer hastalıkları Siroz
*D vitamininin inaktif metabolitlerine artmış yıkımı
Antikonvülzanlar Fenitoin, fenobarbital Antifungal ilaçlar Ketokonazol Antitüberküloz ilaçlar Rifampisin, izoniazid Anti-retroviral ilaçlar Glukokortikoidler
*Vitamin D-bağlayıcı protein kaybı
Nefrotik sendrom
*Bozulmuş 1-alfa hidroksilasyon
Hipoparatiroidi Böbrek yetmezliği 1-alfa hidroksilaz eksikliği (Vitamin D bağımlı rikets tip 1)
*D vitamini rezistansı (1,25(OH)₂D'ye hedef organ cevapsızlığı)
Hereditör vitamin D-bağımlı rikets (Vitamin D-bağımlı rikets tip 2)

İngiltere’de yapılan bir çalışmada; kış ve bahar dönemlerinde erişkin popülasyonun %50’sinden fazlasında D vitamini yetersizliği, %16’sında ise ciddi D vitamini eksikliği saptandığı bildirilmiştir (¹³³). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Ankara bölgesinde, oldukça yüksek oranda (%51,8) D vitamini eksikliği ve %20,7 oranında D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir (¹³⁴). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da yetişkinlerin yalnızca %11,3’ünde yeterli düzeylerde D vitamini olduğu görülmüştür (^{135,136}). D vitamini eksikliği nedenleri tablo 7’de gösterilmiştir (^{6,132}).

D vitamini eksikliği yaygın görülmesine rağmen, toplum taraması yapılması önerilmemektedir. 25(OH)D ölçümünün yaşlılar, koyu cilt rengine sahip olanlar, obezler, vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı olanlar, güneşe yetersiz maruz kalanlar, osteoporozlu hastalar, travmatik olmadan (spontan) kırığı oluşan hastalar, osteomalazili hastalar, malabsorbsiyon sendromları, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalıkları, hiperparatiroidik hastalar gibi D vitamini eksikliği riski yüksek olan hastalarda yapılması önerilir (¹³²).

2.4.5. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından, 19-70 yaş arasındaki erişkinlere kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, 70 yaş üzerinde 800 IU/gün olarak belirlenmiştir. D vitamin eksikliği yönünden riskli kişilerde takviye yapılmalıdır.

Verilen her 100 IU (2.5 mikrogram) D vitamini serum 25(OH)D düzeyini 0.7-1 ng/ml arttırır. Tedavi amacı, serum 25(OH) D düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. Vitamin D eksikliği olanlara 50000 IU/hafta, 6-8 hafta süresi ile vitamin D verilmeli ve serum 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflenmelidir. Tedavide vitamin D2 ve vitamin D3 kullanılabilir. Fakat emiliminin daha iyi olması açısından vitamin D3 tercih edilir. Kronik böbrek yetmezliği hastalığı olan kişilerde ise aktif D vitamini preparatları (kalsitriol) kullanılmalıdır. Malabsorbsiyon sendromu olan kişilerde daha yüksek dozlar verilmektedir (¹³²).

2.4.6. SKLERODERMA VE ROMATOİD ARTRİTTE D VİTAMİNİ

D vitamininin kalsiyum homeostazındaki görevinin yanı sıra immünomodülatuar

etkileri de mevcuttur. Birçok çalışmada D vitamini seviyelerindeki düşüklüğün pek çok otoimmün hastalık için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (137-140). Ayrıca D vitamini skleroderma gibi fibrozis ile seyreden hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (141). Yapılan çalışmalarda, sklerodermalı hastalarda yaygın D vitamini eksikliği saptanmıştır (10-12,142). Hax ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, daha fazla takviye kullanılmasına rağmen, sklerodermalı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bir D vitamini düşüklüğü prevalansı saptanmıştır (143). Sklerodermalı hastalarda D vitamini eksikliği; kanda artmış 25(OH)D antikorları, kapiller hasarlı dermal fibrozise bağlı epidermiste D vitamini sentezinin azalması, deri hiperpigmentasyonu, düşük güneş ışığına maruz kalma, diyetle yetersiz alım veya gastrointestinal tutulum nedeni ile D vitamini malabsorbsiyonu gibi nedenlere bağlanmıştır (11,13). Park ve ark.'ları ile Giuggioli ve ark.'larının yaptığı çalışmalarda, skleroderma hastalarında D vitamini eksikliğini en önemli nedeni olarak aktif D vitamini sentezine katkıda bulunan cildin fibrozisi olduğu ileri sürülmüştür (14,15). Sampaio-Barros ve ark.'larının yaptığı bir çalışma, düşük 25(OH)D seviyelerinin anti-Scl70 antikor oluşumu ile olan ilişkisini gösteren yeni kanıtlar sunmuştur (144). Bunun yanında çalışmada D vitamini serum düzeylerinin sklerodermada özellikle akciğer tutulumu olmak üzere, hastalık aktivitesi ile ters korelasyon gösterdiği saptanmıştır (145). dcSSc'li hastalarda, lcSSc'lilerden daha düşük serum D vitamini seviyelerine rastlandığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (146).

RA'lı hastalarda D vitamini düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalarda da yine D vitamini eksikliği saptanmıştır (16,17,147-152). D vitamini yetersizliği ve eksikliği Asya'daki bir RA popülasyonunda oldukça yaygın, ancak beklenenden daha az tespit edilmiştir. D vitamini eksikliği kapalı giyim tarzı ile yakından ilişkili bulunmuştur (17). Polasik ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada hasta grubu olan RA'daki serum 25(OH)D ile sağlıklı kontrol grubundaki serum 25(OH)D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (16). D vitamini eksikliği ile RA aktivasyonu ve RA'nın klinik manifestasyonları arasında pozitif korelasyon saptanmış olup (147,148), RA hastalarının tedavisinde D vitamini desteğinin etkisini ve optimal miktarını belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç olduğuna düşünülmektedir (147). Buna rağmen bazı çalışmalarda, D vitamini takviyesi almanın hastalık aktivasyonu ve progresyonunu önlemede etkili olabileceği savunulmuştur (148,149).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Sklerodermalı Hastalarda D Vitamini Eksikliğinin Sıklığı ve Rodnan Cilt Skoru ile İlişkisi” başlıklı bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 17.07.2019 tarih, KÜ GOKAEK 2019/12.03 sayılı ve 2019/216 proje numaralı kararı ile uygun bulunmuştur.

Çalışmaya 2004-2019 yılları ve Mayıs-Ağustos ayları arasında kontrole gelen, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji bilimdalı tarafından takip edilen, 18 yaş üzerinde, 2013 ACR/EULAR Skleroderma Klasifikasyon Kriterleri’ne ⁽³⁸⁾ uyan 59 sklerodermalı hasta ile 2010 ACR/EULAR Romatoid artrit Sınıflandırma Kriterleri’ne ⁽⁹¹⁾ uyan 52 romatoid artritli hasta dahil edildi. Toplam 111 hasta değerlendirildi. Çalışma retrospektif, grup kontrollü olarak planlandı.

Dışlama Kriterleri;

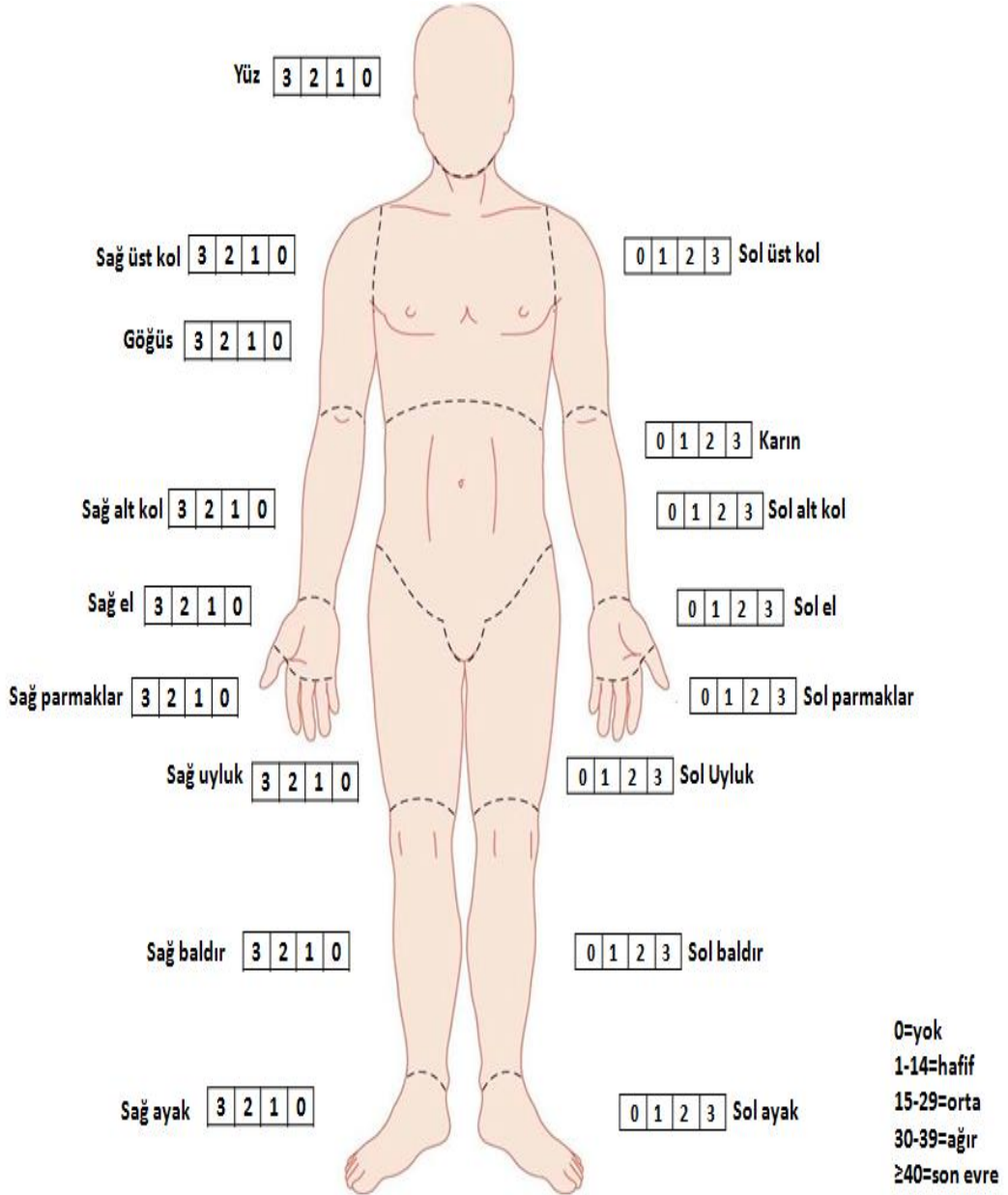
- a- 18 yaşın altında ve 85 yaşın üzerindeki hastalar
- b- Ampute uzvu bulunan hastalar
- c- Birden fazla romatolojik hastalığa sahip olan hastalar
- d- Böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı veya D vitamini metabolizmasını etkileyecek endokrinolojik hastalığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik ve klinik verileri kaydedildi. D vitamini, kalsiyum veya bifosfonat preparatı kullanımı, sigara kullanımı, kadın hastaların menopoz durumu ve giyim tarzı ayrıntılı sorgulandı. Bilgisayar sistemi üzerinden ve poliklinik dosya kayıtlarından Mayıs-Ağustos ayları arasında bakılmış olan tetkik sonuçlarından faydalandı; Ca, P, ALP, PTH ve 25(OH)D değerleri kaydedildi. Son bir sene içerisinde yapılmış olan tüm vücut kemik dansitometrisi sonuçlarına bakılarak ölçümleri kaydedildi.

Sklerodermalı hastalarda poliklinik dosya kayıtlarından faydalanılarak hastalık başlama yaşı, tanı yaşı, klinik sınıflaması, sistemik tutulumları kaydedildi. Daha önceden bakılmış olan ANA testinin boyanma paterni, ENA’da pozitif olan antikorlar ve karaciğer ile ilgili otoantikorlar; yani anti mitokondriyal (AMA), anti düz kas (ASMA) ve karaciğer-böbrek mikrozomal (LKM) antikorları kaydedildi.

Sklerodermalı hastaların Modifiye Rodnan Cilt Skor (MRCS)’ları ölçülüp kaydedildi ⁽⁵⁾. Ölçümler, hastalar rahatken ve ciltlerinde nemlendirici krem vb. gibi

kozmetik ürünler olmadan yapıldı. MRCS ölçümün için 17 farklı bölge (parmaklar, eller, ön kollar, üst kollar, yüz, göğüs, karın, üst bacaklar, alt bacaklar ve ayaklar) işaret parmağı ve başparmak arasında hafifçe sıkılarak puanlandırıldı. Cilt, kalınlığın derecesine göre 0=Normal, 1=Hafif kalınlaşma, 2=İlımlı kalınlaşma ve 3=Şiddetli kalınlaşma şeklinde puanlandı (Şekil 4)⁽⁵⁾.



Şekil 4: Modifiye Rodnan Cilt Skorlaması şekli ⁽⁵⁾.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. - 75. persentil), kategorik değişkenler frekans (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için Bağımsız gruplar T testi ile normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U testi ile, kategorik değişkenler için Fisher Kikare, Yates kikare ve Monte Carlo kikare testi ile test edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon Analizi ile belirlendi. D vitamininin risk faktörlerini belirlemek amacı ile Lojistik Regresyon Analizi uygulandı. İki yönlü hipotezlerin testi için $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza %81.1'i (90 hasta) kadın olan toplam 111 hasta dahil edildi. Bu hastaların 59'u sklerodermalı olup kontrol grubu olarak belirlenen romatoid artrit (RA) grubunda ise 52 hasta mevcuttu. Sklerodermalı hastaların %88.1'ini (52 hasta), RA'lı hastaların ise %73.1'ini (38 hasta) kadınlar oluşturmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.075) (Tablo 8).

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik verileri

n (%)	Skleroderma n:59	Romatoid artrit n:52	P
Yaş (Ort±SS)	55.02±11.55	52.19±12.11	0.212
Cinsiyet (K)	52 (88.1)	38 (73.1)	0.075
Sigara Kullanımı			
Kullanıyor	4 (6.8)	12 (23.1)	0.015*
Kullanıp bırakmış	10 (16.9)	9 (17.3)	0.961
Kullanmıyor	45 (76.3)	31 (59.6)	0.059
Ten rengi			
Koyu ten rengi	39 (66.1)	31 (59.6)	0.610
Kapalı giyim (Sadece kadınlar)	44/52 (84.6)	27/38 (71.1)	0.195
Menopoz (Sadece kadınlar)	39/52 (75)	21/38 (55.3)	0.083
Replasman alımı			
Sadece Ca	8 (13.6)	20 (38.5)	0.003*
Sadece D vit	9 (15.3)	3 (5.8)	0.108
Bifosfonat	6 (10.2)	1 (1.9)	0.074
Ca + D vit	3 (5.1)	6 (11.5)	0.214
Osteoporoz	15 (25.4)	6 (11.5)	0.105
Ca (mg/dl) [Med(25-75 pers.)]	9.5 (9.2-9.7)	9.6 (9.3-9.8)	0.533
Serum Ca düşüklüğü	2(3.4)	1(1.9)	1.000
P (mg/dl) (Ort±SS)	3.49±0.46	3.05±0.53	0.000*
Serum P düşüklüğü	1(1.7)	9(17.3)	0.006*
ALP (u/l) [Med(25-75 pers.)]	71(59-83)	69(57.2-86.7)	0.703
Serum ALP yüksekliği	4(6.8)	3(5.8)	1.000
PTH (pg/ml) [Med(25-75 pers.)]	61.6(47.8-80)	53.2(41.7-73.3)	0.087
Serum PTH yüksekliği	13(22)	6(11.5)	0.225
25(OH)D (ng/ml) (Ort±SS)	22.14±11.44	22.96±10.18	0.693
Serum 25(OH)D düşüklüğü	45(76.3)	41(78.8)	0.923

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı (n: hasta sayısı; Ort: ortalama; SS: standart sapma; Med: medyan; Ca: kalsiyum; P: fosfor; ALP: alkalen fosfat; PTH: parathormon)

Sklerodermalı hastaların yaş ortalamaları 55.02 ± 11.5 , RA'lı hastaların ise 52.19 ± 12.11 yıl olarak saptandı. Her iki grup yaş ortalamaları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.212$) (Tablo 8).

Sigara kullanımı açısından bakıldığında sklerodermalı hastaların %6.8'i (4 hasta), RA'lı hastaların %23.1'i (12 hasta) sigara kullanırken; sklerodermalı hastaların %16.9'unun (10 hasta), RA'lı hastaların %17.3'ünün (9 hasta) daha önce sigara kullanıp bırakmış olduğu tespit edildi. Sklerodermalı hastaların %76.3'ünün (45 hasta), RA'lı hastaların %59.6'sının (31 hasta) hiç sigara kullanmadığı görüldü. Sigara kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.048$); bu farkın sadece sigara kullananlardan kaynaklandığı görüldü (sklerodermalılarda %6.8, RA'lılarda %23.1, $p=0.015$) (Tablo 8).

Tüm hastaların %36.9'unun (41 hasta) açık ten rengine, %63.1'inin (70 hasta) koyu ten rengine sahip olduğu tespit edildi. Koyu ten rengi sklerodermalı hastaların %66.1'inde (39 hasta), RA'lı hastaların %59.6'sında (31 hasta) saptandı ve her iki grup arasında ten rengine göre anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.610$) (Tablo 8).

Giyim tarzlarına bakıldığında sklerodermalı kadın hastaların %84.6'sının (44 hasta), RA'lı kadın hastaların %71.1'nin (27 hasta) kapalı giyim tarzına sahip olduğu belirlendi. Giyim tarzı açısından da gruplar arasında anlamda fark izlenmedi ($p=0.195$). Yine sklerodermalı kadın hastaların %75'inin (39 hasta), RA'lı kadın hastaların %55.3'ünün (21 hasta) menopoz döneminde olduğu belirlendi. Gruplar arası istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.083$) (Tablo 8).

Replasman alımları incelendiğinde sklerodermalı hastaların %16.6'sının (8 hasta) sadece kalsiyum preparatı, %15.3'ünün (9 hasta) sadece D vitamini preparatı, %10.2'sinin (6 hasta) sadece bifosfonat preparatı ve %5.1'inin (3 hasta) kalsiyum ve D vitamini preparatlarını beraber kullandığı saptandı. RA'lı hastaların ise %38.5'i (20 hasta) sadece kalsiyum preparatı, %5.8'i (3 hasta) sadece D vitamini preparatı, %1.9 (1 hasta) sadece bifosfonat preparatı ve %11.5'i (6 hasta) kalsiyum ve D vitamini preparatlarını beraber kullanmakta idi. Hiçbir hastanın bifosfonat preparatını kombine şekilde kullanmadığı görüldü. Gruplar arası istatistiksel anlamda fark gözlendi ($p=0.005$); bu farkın sadece kalsiyum preparatı kullanımından kaynaklandığı saptandı (sklerodermalılarda %13.6, RA'lılarda %38.5, $p=0.003$) (Tablo 8).

Kemik mineral dansitometre sonuçlarına göre sklerodermalı hastaların %25.4'ünde (15 hasta), RA'lı hastaların ise %11.5'inde (6 hasta) osteoporoz olduğu görüldü. Gruplar arasında osteoporoz açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.105) (Tablo 8).

Her iki grup serum Ca, P ve ALP düzeylerine göre karşılaştırıldığında, serum P değeri dışındakilerde fark saptanmazken RA'lı hastalarda P değerindeki düşüklüğün (p=0.000) ve sıklığının (p=0.006) anlamlı olarak daha belirgin olduğu görüldü (Tablo 10). Sklerodermalı hastaların %22'sinde (13 hasta) PTH yüksekliği ve %76.3'ünde (45 hasta) D vitamini seviyelerinde düşüklük; RA'lı hastaların %11.5'inde (6 hasta) PTH yüksekliği ve %78.8'inde (41 hasta) D vitamini seviyelerinde düşüklük saptandı. Gruplar arasında her iki hormon açısından anlamlı fark bulunmadı (PTH için p=0.225; D vitamini için p=0.923) (Tablo 8).

Sklerodermalı hastalarının %45.8'inde (27 hasta) D vitamini eksikliği, %32.2'sinde (19 hasta) D vitamini yetersizliği saptanırken, %22'sinde (13 hasta) yeterli düzeyde D vitamini mevcuttu. RA'lı hastaların %46.2'sinde (24 hasta) D vitamini eksikliği, %32.7'sinde (17 hasta) D vitamini yetersizliği saptanırken, %21.2'sinde (11 hasta) yeterli düzeyde D vitamini mevcuttu. Gruplar arası serum D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=1.000) (Tablo 9).

Tablo 9: Skleroderma ve RA'lı hastaların D vitamini düzeyleri

n (%)	Skleroderma n: 59	Romatoid Artrit n: 52	P
25(OH)D <20 ng/ml	27 (45.8)	24 (46.2)	1.000
25(OH)D 20-30 ng/ml	19 (32.2)	17 (32.7)	
25(OH)D >30 ng/ml	13 (22)	11 (21.2)	

n: Hasta sayısı

Sklerodermada Bulgular

Sklerodermalı hastaların %50.8'i (30 hasta) sınırlı kutanöz skleroderma (lcSSC), %49.2'si (29 hasta) diffüz kutanöz skleroderma (dcSSc) hastasıydı. lcSSc'li hastaların %90'ını (27 hasta), dcSSc'li hastaların %86.2'sini (25 hasta) kadınlar

oluşturmaktaydı. Gruplar arası cinsiyet açısından istatistiksel anlamda fark izlenmedi (p=0.706) (Tablo 10).

lcSSc'li hastaların yaş ortalamaları 54.30±10.92, dcSSc'li hastaların yaş ortalamaları ise 55.76±12.31 yıl olarak saptandı. Her iki grup yaş ortalaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.632) (Tablo 10).

Tablo 10: Skleroderma alt gruplarının demografik ve laboratuvar verileri

n (%)	Lokelize Kutan öz Skleroderma (lcSSc) n:30	Diffüz kutan öz skleroderma (dcSSc) n:29	P
Yaş (Ort±SS)	54.30±10.92	55.76±12.31	0.632
Cinsiyet (K)	27(90)	25(86.2)	0.706
Sigara Kullanımı Kullanıyor Kullanıp bırakmış Kullanmıyor	2(6.7) 6(20) 22(73.3)	2(6.9) 4(13.8) 23(79.3)	0.893
Ten rengi Koyu ten rengi	20(66.7)	19(65.5)	1.000
Kapalı giyim (Sadece kadınlar)	21/27(77.8)	23/25(92)	0.252
Menopoz (Sadece kadınlar)	19/27(70.4)	20/25(80)	0.631
Replasman alımı Sadece Ca Sadece D vit Bifosfonat Ca + Dvit	3(10) 7(23.3) 2(6.7) 0	5(17.2) 2(6.9) 4(13.8) 3(10.3)	0.122
Osteoporoz	6(20)	9(31)	0.500
Ca (mg/dl) [Med(25-75 pers.)]	9.5(9.2-9.7)	9.5(9.3-9.9)	0.532
Serum Ca düşüklüğü	1(3.3)	1(3.4)	1.000
P (mg/dl) (Ort±SS)	3.52±0.47	3.46±0.46	0.625
Serum P düşüklüğü	1(3.3)	0(0)	1.000
ALP (u/l) [Med(25-75 pers.)]	70(49-83.2)	71(60-85.5)	0.710
Serum ALP yüksekliği	4(13.3)	0(0)	0.112
PTH (pg/ml) [Med(25-75 pers.)]	60.5(50-81.3)	61.6(45-86.7)	0.879
Serum PTH yüksekliği	6(20)	7(24.1)	0.945
25(OH)D (ng/ml) (Ort±SS)	21.96±9.93	22.33±13.01	0.903
Serum 25(OH)D düşüklüğü	22(73.3)	23(79.3)	0.815
MRC5 [Med(25-75 pers.)]	5(4-8.5)	9(6-14.5)	0.005*

***p<0.05** istatistiksel olarak anlamlı (**n**: hasta sayısı; **Ort**: ortalama; **SS**: standart sapma; **Med**: medyan; **MRCs**: Modifiye Rodnan Cilt Skoru; **Ca**: kalsiyum; **P**: fosfor; **ALP**: alkalen fosfataz; **PTH**: parathormon)

Sigara kullanımlarına bakıldığında lcSSc'li hastaların %6.7'sinin (2 hasta) sigara kullandığı, %20'sinin (6 hasta) daha önce kullanıp bırakmış olduğu ve %73.3'ünün (22 hasta) sigara kullanmadığı; dcSSc'li hastaların %6.9'sinin (2 hasta) sigara kullanmadığı, %13.8'inin (4 hasta) daha önce kullanıp bıraktığı ve %79.3'ünün (23 hasta) sigara kullanmadığı görüldü. Sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı saptandı (p=0.893) (Tablo 10).

Ten renkleri incelendiğinde lcSSc'li hastaların %66.7'sinin (20 hasta), dcSSc'li hastaların %65.5'inin (19 hasta) koyu ten rengine sahip olduğu görüldü. Ten rengi açısından karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı (p=1.000) (Tablo 10).

Giyim tarzlarına bakıldığında lcSSc'li kadın hastaların %77.8'inin (21 hasta), dcSSc'li kadın hastaların %92'sinin (23 hasta) kapalı giyim tarzına sahip olduğu belirlendi. lcSSc'li kadın hastaların %70.4'ünün (19 hasta), dcSSc'li kadın hastaların %80'inin (20 hasta) de menopoza döneminde olduğu saptandı. Hem giyim tarzı, hem de menopoza durumu açısından bakıldığında gruplar arası anlamlı fark izlenmedi (kapalı giyim tarzı için p=0.252, menopoza dönemi için p=0.631) (Tablo 10).

Hastaların replasman alımları incelendiğinde lcSSc'li hastaların %10'unun (3 hasta) sadece kalsiyum preparatı, %23.3'ünün (7 hasta) sadece D vitamini preparatı, %6.7'sinin (2 hasta) sadece bifosfonat preparatı kullandığı ve kalsiyum ile D vitamini preparatlarını beraber kullanan hasta olmadığı; dcSSc'li hastaların ise %17.2'sinin (5 hasta) sadece kalsiyum preparatı, %6.9'unun (2 hasta) sadece D vitamini preparatı, %13.8'inin (4 hasta) sadece bifosfonat preparatı ve %10.3'ünün (3 hasta) kalsiyum ile D vitamini preparatlarını beraber kullandığı gözlemlendi. Gruplar arası replasman alımı açısından istatistiksel anlamda fark görülmedi (p=0.122) (Tablo 10).

Kemik mineral dansitometre sonuçlarına göre lcSSc'li hastaların %20'sinde (6 hasta), dcSSc'li hastaların %31'inde (9 hasta) osteoporoz olduğu görüldü. Gruplar arasında osteoporoz açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p=0.500) (Tablo 10).

lcSSc'li ve dcSSc'li hastaların serum Ca, P ve ALP düzeylerine göre mukayese edildiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12). lcSSc'li

hastaların %20'sinde (6 hasta) PTH yüksekliği ve %73.3'ünde (22 hasta) D vitamini seviyelerinde düşüklük; dcSSc'li hastaların %24.1'inde (7 hasta) PTH yüksekliği ve %79.3'ünde (23 hasta) D vitamini seviyelerinde düşüklük belirlendi. Gruplar arasında her iki hormon açısından anlamlı fark bulunmadı (PTH için p=0.945; D vitamini için p=0.815) (Tablo 10).

Tablo 11: Skleroderma alt gruplarının D vitamini düzeyleri

n%	Lokale Kutanöz Skleroderma (lcSSc) n:30	Diffüz kutanöz skleroderma (dcSSc) n:29	P
25(OH)D <20 ng/ml	14 (46.7)	13 (44.8)	0.561
25(OH)D 20-30 ng/ml	8 (26.7)	11 (37.9)	
25(OH)D >30 ng/ml	8 (26.7)	5 (17.2)	

n: hasta sayısı

lcSSc'li hastaların %46.7'sinde (14 hasta) D vitamini eksikliği, %26.7'sinde (8 hasta) D vitamini yetersizliği ve %26.7'sinde (8 hasta) D vitamini düzeyi yeterli saptandı. dcSSc'li hastaların %44.8'inde (13 hasta) D vitamini eksikliği, %37.9'unda (11 hasta) D vitamini yetersizliği ve %17.2'sinde (5 hasta) D vitamini düzeyi yeterli saptandı. Gruplar arası serum D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.561) (Tablo 11).

Tablo 12: Sklerodermada klinik sınıflamaya göre otoantikorların dağılımı

n (%)	Lokale Kutanöz Skleroderma (lcSSc) n:30	Diffüz kutanöz skleroderma (dcSSc) n:29	P
Scl 70	2(6.7)	17(58.6)	0.000*
Anti sentromer antikor	15(50)	1(3.4)	0.000*
CENB	22(73.3)	4(13.8)	0.000*
SS-A	2(6.7)	3(10.3)	0.671
SS-B	0(0)	1(3.4)	0.492
ANA	27(90)	28(96.6)	0.612
Ro52	4(13.3)	6(20.7)	0.506
Histon	2(6.7)	1(3.4)	1.000
Nucleosom	1(3.3)	0(0)	1.000

PM	1(3.3)	1(3.4)	1.000
AMA	4(13.3)	3(10.3)	1.000
LKM	2(6.7)	0(0)	0.173

***p<0.05** istatistiksel olarak anlamlı (**n:** hasta sayısı)

Her iki grubun MRCS'lerine bakıldığında lcSSc'li hastalar için MRCS ortanca değeri 5 (25-75 per.= 4-8.5), dcSSc'li hastalar için ise 9 (25-75 pers.= 6-14.5) olarak saptandı. MRCS ortalamaları karşılaştırıldığında, beklenildiği üzere dcSSc'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (p=0.005) (Tablo 10).

Otoantikörler değerlendirildiğinde dcSSc'li hastaların %58.6'sında (17 hasta) anti scl-70 antikoru pozitif saptanırken, bu değer lcSSc'li hastalarda %6.7 (2 hasta) bulundu. dcSSc'li hastalarda anti scl-70 antikör beklendiği gibi anlamlı derecede yüksek oranda pozitif saptandı (p=0.000). lcSSc'li hastaların %50'sinde (15 hasta) anti sentromer, %73.3'ünde (22 hasta) CENB antikoru pozitif bulundu. dcSSc'li hastaların %3.4'ünde (1 hasta) anti sentromer, %13.8'inde (4 hasta) CENB antikoru pozitif görüldü. Anti sentromer ve CENB antikör pozitifliği lcSSc'li hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu (anti sentromer antikör için p=0.000, CENB için p=0.000). ANA, Anti SS-A, anti SS-B, anti Ro52, anti histon, anti nucleosom, anti PM, AMA ve LKM antikör pozitiflikleri açısından değerlendirildiğinde ise her iki grup arasında anlamlı fark görülmeydi (Tablo 12).

Tablo 13: Skleroderma alt gruplarının klinik verilerinin karşılaştırılması

n (%)	Lokalize Kutanöz Skleroderma (lcSSc) n:30	Diffüz kutanöz skleroderma (dcSSc) n:29	P
Hastalık Başlama Yaşı (Ort±SS)	43.26±11.20	43.82±11.00	0.847
Tanı Yaşı (Ort±SS)	48.50±11.03	47.20±10.59	0.648
Akciğer Tutulumu	9(30)	18(62.1)	0.027*
PAH	6(20)	4(13.8)	0.731
Kalp tutulumu	4(13.3)	5(17.2)	0.731

GIS tutulumu	10(33.3)	8(27.6)	0.844
Böbrek tutulumu	1(3.3)	0(0)	1.000
Eklemler-tendon tutulumu	9(30)	9(31)	1.000
Miyozit	0(0)	1(3.4)	0.492

***p**<0.05 istatistiksel olarak anlamlı (**n**: hasta sayısı; **Ort**: ortalama; **SS**: standart sapma; **PAH**: pulmoner arteriyel hipertansiyon; **GIS**: gastrointestinal sistem)

lcSSc'li hastaların hastalık başlama yaşı ortalama 43.26±11.20, dcSSc'li hastaların ise 43.82±11.00 yıl olarak belirlendi. lcSSc'li hastaların tanı yaşı ortalama 48.50±11.03, dcSSc'li hastaların ise 47.20±10.59 yıl olarak belirlendi. Her iki grup hastalık başlama yaşı ve tanı yaşı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (hastalık başlama yaşı için p=0.847, tanı yaşı için p=0.648) (Tablo 13).

Sistemik tutulumlarına bakıldığında, her iki grup arasında akciğer tutulumu dışında diğer organ tutulumları açısından anlamlı fark görülmedi. lcSSc'li hastalarının %30'unda (9 hasta) akciğer tutulumu saptanırken, dcSSc'li hastaların %62.1'inde (18 hasta) akciğer tutulumu olduğu görüldü (p=0.027) (Tablo 13).

Tablo 14: Sklerodermalı hastalarda MRCS'nin sistemik tutulumlar ile ilişkisi

		MRCS [Med(25-75 pers.)]	P
Akciğer Tutulumu	Var Yok	9 (6-15) 6 (4-9.5)	0.024*
PAH	Var Yok	5.5 (3.7-20.7) 7 (5-12)	0.855
Kalp tutulumu	Var Yok	8 (3.5-21.5) 7 (5-12)	0.933
GIS tutulumu	Var Yok	7.5 (4-14.7) 7 (5-12)	0.908
Böbrek tutulumu	Var Yok	14 (14-14) 7 (4.7-12)	0.289
Eklemler-tendon tutulumu	Var Yok	6 (4-14) 7 (5-12)	0.457
Miyozit	Var Yok	6 (6-6) 7 (4.7-12.2)	0.746

***p**<0.05 istatistiksel olarak anlamlı (**Med**: medyan; **PAH**: pulmoner arteriyel hipertansiyon; **GIS**: gastrointestinal sistem)

Tüm sklerodermalı hastalarda MRCS'nin sistemik tutulumlar ile ilişkisine bakıldığında, sadece akciğer tutulumu ile MRCS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. (p=0.024) (Tablo 14).

Sklerodermalı hastalarda MRCS ile D vitamini düşüklüğü arasında anlamlı ilişki bulunmadı (r=-0.021; p=0.877). D vitamini eksikliği (r=-0.331; p=0.092) veya D vitamini yetersizliğine (r=-0.173; p=0.478) göre sonuçta değişiklik saptanmadı.

Skleroderma alt gruplarına baktığımızda ise ne lcSSC'li hastalarda (r=-0.069, p=0.716), ne de dcSSc'li hastalarda (r=-0.019, p=0.921) MRSC ile serum D vitamini düşüklüğü arasında anlamlı ilişki görülmedi.

Tablo 15: Sklerodermalı hastalarda demografik özelliklere göre D vitamini eksikliği

n (%)	D vitamini düşük n:39	D vitamini normal n:20	P
Cinsiyet			
Kadın	40 (76.9)	12 (23.1)	0.748
Erkek	5 (71.4)	2 (28.6)	
Ten Rengi			
Açık ten rengi	12 (60)	8 (40)	0.035*
Koyu ten rengi	33 (84.6)	6 (15.4)	
Giyim Tarzı (kadınlar)			
Açık	5 (62.5)	3 (37.5)	0.293
Kapalı	35 (79.5)	9 (20.5)	
Sigara Kullanımı			
Kullanıyor	4 (100)	0 (0)	0.067
Kullanıp bırakmış	5 (50)	5 (50)	
Kullanmıyor	36 (80)	9 (20)	

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı (n: hasta sayısı)

Tablo 16: Sklerodermalı hastalarda D vitamini değerlerinin sistemik tutulumlar ile ilişkisi

		D vitamini (ng/ml) (Ort±SS)	P
Akciğer Tutulumu	Var	22.2±13.9	0.738
	Yok	22.1±9.1	
PAH	Var	15.1±10.2	0.016*
	Yok	23.6±11.2	
Kalp tutulumu	Var	18.6±19.5	0.037*
	Yok	22.8±9.5	

GIS tutulumu	Var Yok	20.3 ±8.0 23.0 ±12.7	0.553
Böbrek tutulumu	Var Yok	23.3 (Tek hasta) 22.1 ±11.5	0.847
Eklemler-tendon tutulumu	Var Yok	19.5 ±7.8 23.3 ±12.6	0.323
Miyozit	Var Yok	19.6 (Tek hasta) 22.2 ±11.5	0.915

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı (**Ort:** ortalama; **SS:** standart sapma; **PAH:** pulmoner arteriyel hipertansiyon; **GIS:** gastrointestinal sistem)

Sklerodermalı hastalarda D vitamini düşüklüğünün demografik verilere göre sıklığına bakıldığında sadece ten renginde anlamlı fark saptandı. Koyu ten renkli hastalarda D vitamini düşüklüğü anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.035$) (Tablo 15).

Sistemik tutulumlara göre D vitamini değerlerine bakıldığında, PAH ve kalp tutulumu dışında anlamlı fark saptanmadı. Klinik tutulumlara ve otoantikör varlığına göre, D vitamininin normal veya düşük olmasına bakıldığında ise, hiçbirinde anlamlı fark görülmedi (Tablo 16).

Sklerodermalı hastalarda D vitamini eksikliği veya yetersizliği için risk faktörleri (MRCS, giyim tarzı, ten rengi, sigara kullanımı, skleroderma klinik sınıflaması) araştırıldığında ten rengi dışında etkili bir faktör bulunmadı (Koyu ten rengi için $p=0.049$; MRCS için $p=0.716$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, sklerodermalı hastalardaki D vitamini eksikliğini belirlemek ve bunun ciltteki fibrozis derecesi ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır. Belirgin bir cilt tutulumu olmayan ve sayıca daha sık görülen RA'lı hastalar, gruplar arasında demografik verilerin benzerliğini sağlayabilmek adına kontrol grubu olarak seçilmiştir. Ayrıca çalışmalarda RA ile kontrol grubu arasında D vitamini eksikliği açısından istatistiksel fark saptanmamış olması da kontrol grubu olarak RA'lı hastaların bu çalışma için uygun bir kontrol grubu olduğunu düşündürmüştür (16,17).

Genel popülasyonda D vitamini eksikliği, oldukça yaygın olup %30-50 oranında görülmektedir (153). Yapılan birçok çalışmada skleroderma (%29.2-86) (10-13,142,144,154,155) ve RA (%28.9-55.2) (17,147,150,156,157) hastalarında da benzer şekilde D vitamini eksikliğini oldukça yaygın olduğu bildirilmektedir. Hindistan'dan bildirilen yayında 38 sklerodermalı hastanın %34.2'sinde D vitamini eksikliği bildirilmiştir (13). Aynı yıllarda Çin'den bildirilen yayında ise D vitamini eksikliği oranı %75 olarak bulunmuştur (142). İtalya'dan 2010 yılında 65 sklerodermalı hasta ile yapılan çalışmada ise bu oran %29.2 olarak belirtilmektedir (12). Vacca ve ark.'larının kuzey Fransa'dan 90, g üney İtalya'dan 66 sklerodermalı hastanın dahil edildiği çalışmasında ise hastaların %86'sında D vitamini eksikliği ve yetersizliği saptandığı görülmüştür (154). Benzer şekilde İsrail'den bildirilen yayınlarda da çelişkili sonuçlar mevcut olup erken dönem çalışmalarda (155) D vitamini eksikliği %46 oranında bildirilirken, 2015'te yapılan çalışmada bu oran %82.1 olarak bildirilmektedir (11). Daha düşük oran bildirilen çalışmalarda hasta sayıları daha düşük olup, buldukları konum itibari ile daha fazla miktarda dik açıda güneş ışığına maruz kalmaları söz konusudur. Bizim çalışmamızda sklerodermalı hastaların %76.3'ünde D vitamini eksikliği veya yetersizliği gözlemlendi ve enlem olarak benzer bölgelerden bildirilen oranlara yakın sonuçlar bulundu.

İtalya'da 1191 hastalık geniş bir RA grubunda yapılan bir çalışmada, kontrol grubu ile RA'lı hastalar arasında benzer oranda D vitamini eksikliği olduğu saptanmıştır (RA için %52, kontrol grubu için %59, p=0,319) (156). Bizim RA'lı hastalarda ise %78.8'inde D vitamini eksikliği ve yetersizliği belirlendi. RA'lı hastalarımızın literatürde bildirilenden daha yüksek oranda serum D vitamini düşüklüğü saptanmış olup bizim hasta sayımız diğer çalışmalardan oldukça düşüktü. Bu farkın örneklem büyüklüğünden kaynaklanmış

olabileceğini düşündük. D vitamini yetersizliği ve eksikliği açısından hem skleroderma ve RA arasında, hem de skleroderma alt grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi. Oysa ki, dcSSc'li hastalarda, lcSSc'lilerden daha düşük serum D vitamini seviyelerine rastlandığını bildiren çalışmalar mevcuttur. (146).

Koyu tenli bireyler, aynı güneş ışığına maruz kalan açık tenli bireylere göre daha az 25(OH)D üretmektedir (158-162). Tek bir çalışmada ten rengine göre D vitamini düşüklüğünün oranı bildirilmiş olup koyu tenlilerde %68, açık tenlilerde %17 oranında D vitamini eksikliği bildirilmiştir (p=0.001) (162). Yaptığımız çalışmada, koyu ten rengine sahip hastalarda benzer şekilde D vitamini eksikliği/yetersizliği daha fazla (skleroderma için %84.6, RA için %80.6) tespit edildi. Ayrıca koyu ten renginin sklerodermalı hastalarda D vitamini yetersizliği ve eksikliği için bir risk faktörü olduğu görüldü (p=0.049).

Yüz, baş ve kollar dahil olmak üzere, vücudun çoğu bölgesini kaplayan kıyafetler giyen veya çokça güneş kremi kullanan bireylerin cildi, güneş ışığına minimal düzeyde maruz kalmaktadır (158). Beyrut, Lübnan gibi dünyanın düşük enlemlili güneşli bölgelerinde bile vücudun çoğunu veya tamamını gizleyen geleneksel elbiseler giyen sağlıklı popülasyonda, kapalı giyim tarzı ile D vitamini eksikliği prevalansı arasında ilişki bildirilmiştir (163). Bizim çalışmamızda kapalı giyim tarzı açısından gruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı. D vitamini eksikliği ve yetersizliği için risk faktörleri analiz edildiğinde, kapalı giyim anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmadı. Adı geçen çalışmada hasta sayısı (316 sağlıklı katılımcı), bizim çalışmamızdan çok daha fazla olup aradaki farkın bundan ve bulunduğumuz enlemden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Replasman tedavisi alan sklerodermalı hastalarda, almayanlara göre D vitamini eksikliği açısından anlamlı fark saptandığını bildiren çalışmaların (p=0.001)(15) yanı sıra replasman tedavisi alan ve almayanlar arasında D vitamini eksikliği açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (10,164). Bizim çalışmamızda da replasman tedavisi ile D vitamini eksikliği arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda sklerodermalı hastalarla RA'lı hastalar arasında osteoporoz sıklığı açısından fark saptanmazken osteoporoz risk faktörleri açısından bakıldığında sadece sigara kullanımı açısından RA'lı hastalar lehine anlamlı fark bulunduğu görüldü. Türkiye'de Kılıç ve ark.'ları tarafından yapılan ve sklerodermalı kadın hastaların RA'lı

hastalarla kemik kitle kaybı açısından karşılaştırıldığı çalışmada sklerodermalı hastalarda daha belirgin osteoporoz saptandığı bildirilmiştir. Osteoporoz risk faktörleri açısından benzer olan gruplarla yapılan bu çalışmada MRCS ile kemik mineral dansitometresi arasında negatif bir korelasyon bulunduğu belirtilmiştir (165). ABD'deki bir çalışmada ise erişkinlerde D vitamini eksikliği prevalansı ve korelasyonlarına bakıldığında, sigara kullananlar veya önceden kullanıp bırakanlarda D vitamini eksikliği ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmadığı gözlenmiştir (7). Bizim çalışmamızda da MRCS ile osteoporoz arasında bir ilişki saptanmamış olup sigara kullanımı D vitamini eksikliği ve yetersizliği için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Corrado ve ark.'larının İtalya'da 64 sklerodermalı ve 35 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, 25(OH)D seviyeleri, antisentromer antikor ve anti-scl70 antikor varlığından bağımsız bulundu (166). Yine İtalya'da yapılan başka bir çalışmada 65 sklerodermalı hastada D vitamini düzeyleri ile anti-scl70 antikor ve antisentromer antikorlar arasında korelasyon bulunmamıştır (12). Buna rağmen, İbn Yacoub ve ark.'larının Fas'ta 60 sklerodermalı ve 60 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada ise düşük serum D vitamini düzeyleri ile anti-scl70 antikor pozitifliği arasında anlamlı ilişki tespit edildiği bildirilmiştir (167). Çalışmamızda beklendiği üzere anti scl-70 antikorlu dcSSc'lilerde; anti sentromer antikor ve CENB antikorları ise lcSSc'lilerde yüksek oranda pozitif saptandı. Bu antikorlarla D vitamini eksikliği arasında bir ilişki olup olmadığına bakıldığında ise bizimle benzer enlemde yer alan İtalya'dan bildirilen çalışmalara benzer şekilde bir ilişki olmadığı görüldü.

D vitamininin antifibroziste rol oynayabileceğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (141,168,169). Hatta, D vitamininin profibrotik sitokin olan TGF- β ile kollajen I ve kollajen III üretimini azaltabileceği, aynı zamanda metalloproteinaz-8 gibi antifibrotik faktörlerin üretimini arttırabileceği bildirilmiştir (148). Park ve ark.'ları ile Giuggioli ve ark.'larının yaptığı çalışmalarda, skleroderma hastalarında D vitamini eksikliğinin en önemli nedeni olarak aktif D vitamini sentezine katkıda bulunan cildin fibrozisi olduğu ileri sürülmüştür (14,15). Nitekim Corrado ve ark. (166) ile Arnson ve ark. (145)'lerinin çalışmalarında cilt fibrozu ve serum D vitamini seviyelerindeki düşüklük arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Buna karşın serum D vitamini düşüklüğü ile cilt fibrozunun derecesi arasındaki ilişkiyi araştıran diğer çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (11,142,165,170-172). Bu çalışmalardan biri Calzolari ve ark.'larının yaptığı çalışma olup, 60 sklerodermalı ve 60

sağlıklı kontrol grubunda serum 25(OH)D ile MRCS arasında korelasyon araştırılmış, fakat ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (¹⁷¹). Bizim çalışmamızda da beklendiği gibi dcSSc'lılarda MRCS anlamlı derecede yüksek bulundu. Tüm sklerodermalı hastalarda ve sklerodermalı hastaların alt gruplarında (dcSSc ve lcSSc) Calzolari ve ark.'larının sonuçlarına benzer şekilde D vitamini eksikliği veya yetersizliği ile MRCS arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Caramaschi ve ark.'larının çalışmasında başta akciğer tutulumu ve PAH olmak üzere klinik bulgularla D vitamini eksikliği arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (¹²). Benzer şekilde Vacca ve ark.'ları tarafından akciğer fibrozisi, PAH ve anti sentromer antikör pozitifliği ile benzer ilişki gösterilmiştir (¹³⁷). Sampaio-Barros ve ark.'larının yaptığı bir çalışma, düşük 25(OH)D seviyelerinin anti-Scl70 antikör oluşumu ile olan ilişkisini gösteren yeni kanıtlar sunmuştur (¹⁴⁴). Bizim çalışmamızda klinik tutulumlara göre D vitamini değerlerine bakıldığında, PAH ve kalp tutulumu dışında anlamlı fark saptanmazken klinik tutulumlar ve otoantikör varlığı ile D vitamini düşüklüğü arasında bir ilişki saptanmadı. Bu konu ile ilgili literatürde başka çalışmaya rastlanmamış olup, bu konu ile ilgili detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde MRCS ile sistemik tutulumu inceleyen bir tek yayına rastlanmış olup, bu çalışmada 134 sklerodermalı hastada MRCS ile sadece kalp ve eklem tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (kalp tutulumu için $p=0.025$; eklem tutulumu için $p=0.035$) (⁵⁹). Bizim çalışmamızda, tüm sklerodermalı hastalarda MRCS'nin sistemik tutulumlar ile ilişkisine bakıldığında, sadece akciğer tutulumu ile MRCS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.024$). Yukarıda adı geçen çalışmada ise akciğer tutulumu ile ilişki saptanmadığı belirtilmiştir ($p=0.195$) (⁵⁹). Bu konu ile ilgili fikir sahibi olmak için yeteri kadar çalışma yoktur. Yorum yapabilmek için bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Sklerodermalı hastalar (%76.3) ile RA'lı hastalar (%78.8) arasında serum D vitamini yetersizliği ve eksikliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.923$).
2. Sklerodermada klinik sınıflamaya göre dcSSc (%79.3) ve lcSSc (%73.3) arasında serum D vitamini yetersizliği ve eksikliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.815$).
3. Skleroderma klinik sınıflamasına göre otoantikor dağılımında anti scl70 antikor, dcSSc'li hastalarda anlamlı derecede yüksek pozitif saptanırken ($p=0.000$); anti sentromer antikor ve CENB antikor lcSSc'li hastalarda anlamlı derecede yüksek pozitif saptandı (her iki antikor için de $p=0.000$).
4. Sklerodermalı hasta alt gruplarında, sistemik tutulumlar içerisinde akciğer tutulumu beklendiği gibi dcSSc'li hastalarda lcSSc'li hastalardan anlamlı yüksek saptandı ($p=0.027$).
5. MRCS ortalamaları karşılaştırıldığında, beklenildiği üzere dcSSc'li hastalarda (ortanca= 9; 25-75 per.= 6-15.5) MRCS skoru lcSSc'li hastalardan (ortanca= 5; 25-75 per.= 4-8.5) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.005$).
6. Sklerodermalı hastalarda MRCS'nin sistemik tutulumlar ile ilişkisine baktığımızda, MRCS'nin akciğer tutulumu olan hastalarda daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.024$).
7. Sklerodermalı hastalarda MRCS ile D vitamini düşüklüğü arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($r=-0.021$; $p=0.877$).
8. Skleroderma alt gruplarına baktığımızda ise ne lcSSc'li hastalarda ($r=-0.069$, $p=0.716$), ne de dcSSc'li hastalarda ($r=-0.019$, $p=0.921$) MRSC ile serum D vitamini düşüklüğü arasında anlamlı ilişki görülmedi.
9. Sklerodermalı hastalarda D vitamini düşüklüğünün demografik verilere göre sıklığına bakıldığında koyu ten renkli hastalarda D vitamini düşüklüğü anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.035$). Cinsiyet ($p=0.748$), giyim tarzı ($p=0.293$) ve sigara kullanımının ($p=0.067$) serum D vitamini düşüklüğü açısından bir risk faktörü olmadığı görüldü.

10. Sklerodermalı hastalarda pulmoner arteryal hipertansiyon ($p=0.016$) ve kalp tutulumu ($p=0.037$) olanlarda serum D vitamini seviyelerinin düşük olduğu saptandı.

Sklerodermada D vitamini eksikliğinin MRCS ile ilişkisi yeterince aydınlatılamamıştır. Skleroderma, nadir görülen romatolojik bir hastalık olup, çalışmalardaki örneklem sayısının genelde 100 hastanın altında olduğu görüldü. Benzer Şekilde bizim polikliniğimizde de takip edilen hasta sayısı diğer romatolojik hasta gruplarına göre daha azdı. Bu nedenle sklerodermalı hastalarda D vitamini eksikliğinin MRCS ile sıklık ilişkisinin araştırılması için çok merkezli ve daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalarla desteklenmesi uygundur.

MRCS ve D vitamininin skleroderma sistemik tutulumları ile ilişkisini araştıran literatürde çok az çalışmaya rastlanmış olup bu durum çalışmamızın literatüre ek katkı sağlamak açısından önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Kontrol grubumuzun sağlıklı kişiler yerine RA'lı hasta grubundan seçilmesi, hasta seiminizin sosyoekonomik düzeyleri belirlenerek yapılmaması, çalışmaya dahil edilen hastaların replasman tedavisi alıyor olması (her ne kadar çalışmalarda replasman alan grupla almayan grup arasında fark olmadığı bildirilse de) alışmamızı sınırlandıran faktörler olmuştur. Bundan sonraki çalışmalarda bu kısıtlılıklara dikkat edilerek çalışmaların planlanması uygun olacaktır.

ÖZET

Giriş: Skleroderma; cildin ve iç organların yaygın fibrozisi ile karakterize, nadir görülen kronik bir hastalıktır. D vitamininin majör doğal kaynağı ciltteki sentezdir. Sklerodermada ciltteki fibrozis nedeni ile D vitamini eksikliği olabilmektedir. Modifiye Rodnan Cilt Skoru (MRCS) skleroderma için yaygın kullanılan bir skorlama sistemi olup, cilt değişiminin derecesini ve ciddiyetini klinik palpasyon ile semi-kantitatif tahmin eder. Amacımız, sklerodermalı hastalarda D vitamini eksikliğini sıklığını belirlemek ve bunun ciltteki fibrozis derecesi ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2004-2019 yılları ve Mayıs-Ağustos ayları arasında kontrole gelen, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji bilimdalı tarafından takip edilen, 18 yaş üzeri 59 skleroderma (%88 kadın) ve 52 romatoid artritli (%73 kadın) hasta dahil edildi. Çalışma retrospektif, grup kontrollü olarak yapıldı. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Sklerodermalı hastaların Modifiye Rodnan Cilt Skor (MRCS)'ları ölçülüp kaydedildi.

Bulgular: Sklerodermalı hastaların yaş ortalamaları 55 ± 1.5 , RA'lı hastaların ise 52.2 ± 12.1 yıl olarak saptandı ($p=0.212$). Sklerodermalı hastalar (%76.3) ile RA'lı hastalar (%78.8) arasında serum D vitamini yetersizliği ve eksikliği açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.923$). Sklerodermada klinik sınıflamaya göre bakıldığında difüz kutanöz skleroderma (dcSSc) (%79.3) ve lokalize kutanöz sklerodermalılar (lcSSc) (%73.3) arasında da serum D vitamini yetersizliği ve eksikliği açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.815$). MRCS ortalamaları karşılaştırıldığında dcSSc'li hastalarda MRCS skoru lcSSc'li hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.005$). MRCS'nin sistemik tutulumlardan sadece akciğer tutulumu olan hastalarda daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.024$). Sklerodermalı hastalarda MRCS ile D vitamini düşüklüğü arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($r=-0.021$; $p=0.877$). Sklerodermalı hastalarda D vitamini düşüklüğünün demografik verilere göre sıklığına bakıldığında koyu ten renkli hastalarda D vitamini düşüklüğü anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.035$). Sklerodermalı hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyon ($p=0.016$) ve kalp tutulumu ($p=0.037$) olanlarda serum D vitamini seviyelerinin düşük olduğu saptandı.

Sonuç Sklerodermada D vitamini eksikliğini MRCS ile ilişkisi yeterince aydınlatılamamıştır. Bizim çalışmamızda sklerodermalı hastalarda MRCS ile D vitamini düşüklüğü arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak hasta sayısının az olması ve sklerodermanın nadir görülen bir hastalık olması nedeni ile MRCS ile D vitamini eksikliği ilişkisinin araştırılması için çok merkezli ve daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalarla desteklenmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Skleroderma, Romatoid artrit, D vitamini, Modifiye Rodnan Cilt Skoru

ABSTRACT

Introduction: Scleroderma is a rare chronic disease characterized by diffuse fibrosis of the skin and internal organs. The major natural source of vitamin D is synthesis in the skin. Vitamin D deficiency may be present in scleroderma due to skin fibrosis. The Modified Rodnan Skin Score (MRSS) is a widely used scoring system for scleroderma and predicts the degree and severity of skin changes by semi-quantitative clinical palpation. Our aim is to determine the frequency of vitamin D deficiency in patients with scleroderma and to investigate its relationship with the degree of skin fibrosis.

Materials and Methods: 59 patients with scleroderma (88% female) and 52 rheumatoid arthritis (73% female) over 18 years of age followed by Kocaeli University Medical Faculty Hospital Rheumatology Department, who were examined between 2004-2019 and between May-August, were included in the study. The study was performed retrospectively and group controlled. Demographic and laboratory data of the patients were recorded. Modified Rodnan Skin Scores (MRSS) of scleroderma patients were measured and recorded.

Results: The mean age of patients with scleroderma was 55 ± 11.5 years and 52.2 ± 12.1 years for RA patients ($p=0.212$). There was no significant difference between patients with scleroderma (76.3%) and patients with RA (78.8%) in terms of vitamin D insufficiency and deficiency ($p = 0.923$). When scleroderma patients were evaluated according to clinical classification, no significant difference was found between diffuse cutaneous scleroderma (dcSSc) (79.3%) and localized cutaneous scleroderma (lcSSc) (73.3%) in terms of serum vitamin D insufficiency and deficiency ($p=0.815$). When the mean MRSS was compared, the MRSS score was significantly higher in patients with dcSSc than patients with lcSSc ($p= 0.005$). MRSS was found to be higher in patients with lung involvement than the other systemic involvement ($p= 0.024$). No significant relationship was found between MRSS and hypovitaminosis D in patients with scleroderma ($r=-0.021$; $p=0.877$). When the frequency of hypovitaminosis D in scleroderma patients was examined according to demographic data, the decrease in vitamin D was found to be significantly higher in the patients with dark skin color ($p= 0.035$). Serum vitamin D levels were found to be low in patients with scleroderma who had pulmonary arterial hypertension ($p= 0.016$) and heart involvement ($p= 0.037$).

Conclusion: The relationship between vitamin D deficiency and MRSS in scleroderma has not been elucidated. In our study, no significant relationship was found between MRCS and vitamin D low in patients with scleroderma. However, because of the small number of patients and scleroderma is a rare disease, in order to investigate the relationship between MRSS and vitamin D deficiency, it would be appropriate to support multicentre studies with larger sample sizes.

Key Words: Scleroderma, Rheumatoid arthritis, Vitamin D, Modified Rodnan skin score

KAYNAKÇA

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Systemic Sclerosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th editi. ; 2015:2154-2165.
2. Black CM. Scleroderma - clinical aspects. *J Intern Med*. 1993. doi:10.1111/j.1365-2796.1993.tb00719.x
3. Czirják L. Practical approach to the therapy of systemic sclerosis. *Z Rheumatol*. 2004. doi:10.1007/s00393-004-0672-6
4. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: A report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009. doi:10.1136/ard.2008.096677
5. Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, et al. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: Application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum*. 2007. doi:10.1002/art.22721
6. Belkız Ö, Ceyda K, Zuhâl P. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klin Biyokim Derg*. 2008.
7. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res*. 2011. doi:10.1016/j.nutres.2010.12.001
8. Holick MF. Medical progress: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007. doi:10.1056/NEJMra070553
9. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği Pandemic Era: Vitamin D Deficiency and Insufficiency. *Turk Osteoporoz Derg*. 2014. doi:10.4274/tod.94830
10. Trombetta AC, Smith V, Gotelli E, et al. Vitamin D deficiency and clinical correlations in systemic sclerosis patients: A retrospective analysis for possible future developments. *PLoS One*. 2017. doi:10.1371/journal.pone.0179062
11. Carmel NN, Rotman-Pikielny P, Lavrov A, Levy Y. Vitamin D antibodies in systemic sclerosis patients: Findings and clinical correlations. *Isr Med Assoc J*. 2015.
12. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol*. 2010. doi:10.1007/s10067-010-1478-3
13. Gupta S, Mahajan V, Yadav R, et al. Evaluation of serum Vitamin D levels in patients with systemic sclerosis and healthy controls: Results of a pilot study. *Indian*

- Dermatol Online J.* 2018. doi:10.4103/idoj.idoj_328_17
14. Park EK, Park JH, Kweon SM, Kim GT, Lee SG. Vitamin D deficiency is associated with digital ulcer but not with atherosclerosis or arterial stiffness in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Clin Rheumatol.* 2017. doi:10.1007/s10067-017-3622-9
 15. Giuggioli D, Colaci M, Cassone G, et al. Serum 25-OH vitamin D levels in systemic sclerosis: analysis of 140 patients and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017. doi:10.1007/s10067-016-3535-z
 16. Polasik K, Piotrowska E, Lipinska B, Witkowski JM, Bryl E, Tukaj S. Vitamin D status in patients with rheumatoid arthritis: A correlation analysis with disease activity and progression, as well as serum IL-6 levels. *Acta Biochim Pol.* 2017. doi:10.18388/abp.2017_1636
 17. Quraishi MK, Badsha H. Rheumatoid arthritis disease activity and vitamin D deficiency in an Asian resident population. *Int J Rheum Dis.* 2016. doi:10.1111/1756-185X.12209
 18. Papadakis MA, McPhee SJ. No Title. In: Rabow MW, ed. *Current Medical Diagnosis & Treatment.* 57. Editio. ; 2018:853-855.
 19. Benjamin IB, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG. No Title. In: Ünal S, ed. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine.* 9.th Editi. Ankara; 2016:787-792.
 20. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. No Title. In: Sönmez HM, ed. *İç Hastalıkları Özet Kitabı.* Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2017:1059-1064.
 21. Rosenman KD, Moore-Fuller M, Reilly MJ. Connective tissue disease and silicosis. *Am J Ind Med.* 1999. doi:10.1002/(SICI)1097-0274(199904)35:4<375::AID-AJIM8>3.0.CO;2-I
 22. Bovenzi M, Barbone F, Pisa FE, et al. A case-control study of occupational exposures and systemic sclerosis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004. doi:10.1007/s00420-003-0462-5
 23. Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2003. doi:10.1016/S1568-9972(03)00004-1
 24. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996. doi:10.1016/S0889-857X(05)70295-7

25. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Scleroderma Patogenesis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17.th Edit. ; 2013:2096-2106.
26. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis - an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc Res*. 2010. doi:10.1016/j.mvr.2010.07.005
27. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The Immunobiology of Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.10.010
28. Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanisms of disease: The role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006. doi:10.1038/ncprheum0346
29. Bosello S, De Luca G, Toluoso B, et al. B cells in systemic sclerosis: A possible target for therapy. *Autoimmun Rev*. 2011. doi:10.1016/j.autrev.2011.04.013
30. Grassegger A, Pohla-Gubo G, Frauscher M, Hintner H. Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): Clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2008. doi:10.1007/s10354-007-0451-5
31. 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.
32. Toubi E, Kessel A, Grushko G, Sabo E, Rozenbaum M, Rosner I. The association of serum matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor levels with scleroderma disease severity. *Clin Exp Rheumatol*. 2002.
33. Lam AP, Gottardi CJ. β -catenin signaling: A novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target. *Curr Opin Rheumatol*. 2011. doi:10.1097/BOR.0b013e32834b3309
34. Ramirez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systematic sclerosis: Clinical manifestations, pathophysiology, evaluation, and management. *Treat Respir Med*. 2004. doi:10.2165/00151829-200403060-00002
35. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and Prognostic Associations Based on Serum Antinuclear Antibodies in Japanese Patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994. doi:10.1002/art.1780370111
36. Satoh M, Ajmani AK, Langdon JJ, et al. Association of autoantibodies to

- topoisomerase I and the phosphorylated (IIO) form of RNA polymerase II in Japanese scleroderma patients. *J Immunol.* 1994.
37. Sacks DG, Okano Y, Steen VD, Curtiss E, Shapiro LL, Medsger TA. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: Association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol.* 1996.
 38. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013. doi:10.1002/art.38098
 39. Peterson LS, Nelson AM, Su WPD. Classification of Morphea (Localized Scleroderma). *Mayo Clin Proc.* 1995. doi:10.4065/70.11.1068
 40. Carwile LeRoy E, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988.
 41. Wigley FM. Scleroderma (systemic sclerosis). In: Goldman L, Ausiello D, Ünal S, eds. *Cecil Textbook of Medicine Elsevier and Saunders.* ; 2011:2032-2041.
 42. Cutolo M, Smith V, Furst DE, Khanna D, Herrick AL. Points to consider-Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2017. doi:10.1093/rheumatology/kex199
 43. Motegi SI, Uehara A, Yamada K, et al. Efficacy of botulinum toxin B injection for Raynaud's phenomenon and digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol.* 2017. doi:10.2340/00015555-2665
 44. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1994. doi:10.1002/art.1780370902
 45. Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Castell JA, Castell DO. Ineffective esophageal motility (IEM): The primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder. *Dig Dis Sci.* 1997. doi:10.1023/A:1018802908358
 46. Greydanus MP, Camilleri M. Abnormal postcibal antral and small bowel motility due to neuropathy or myopathy in systemic sclerosis. *Gastroenterology.* 1989. doi:10.1016/0016-5085(89)90770-1
 47. Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, et al. Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2002. doi:10.1136/ard.61.2.121
 48. Medsger TA, Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with

- systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med.* 1971. doi:10.7326/0003-4819-75-3-369
49. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, et al. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med.* 1988. doi:10.1016/0002-9343(88)90305-1
 50. Denton CP, Steen V. Scleroderma renal crisis. In: *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management.* ; 2012. doi:10.1007/978-1-4419-5774-0_29
 51. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: The High-Dose Versus Low-Dose D-Penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum.* 2002. doi:10.1002/art.10589
 52. Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. No Title. In: *Rheumatology.* Fifth Edit. ; 2011:1428.
 53. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 1998. doi:10.1002/14651858.cd000953
 54. Van Laar JM, Stolk J, Tyndall A. Scleroderma lung: Pathogenesis, evaluation and current therapy. *Drugs.* 2007. doi:10.2165/00003495-200767070-00004
 55. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006. doi:10.1056/NEJMoa055120
 56. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med.* 2005. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01542.x
 57. Rosas V, Conte J V., Yang SC, et al. Lung transplantation and systemic sclerosis. *Ann Transplant.* 2000.
 58. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1979. doi:10.1002/art.1780220205
 59. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: High-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum.* 2000. doi:10.1002/1529-0131(200011)43:11<2445::AID-ANR11>3.0.CO;2-Q
 60. Furst DE, Clements PJ, Steen VD, et al. The modified rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998.

61. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017. doi:10.5301/jsrd.5000231
62. Dobrota R, Maurer B, Graf N, et al. Prediction of improvement in skin fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis: A EUSTAR analysis. *Ann Rheum Dis*. 2016. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208024
63. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Skin thickness progression rate: A predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2011. doi:10.1136/ard.2009.127621
64. Steen VD, Medsger TA. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*. 2001. doi:10.1002/1529-0131(200112)44:12<2828::AID-ART470>3.0.CO;2-U
65. June RR, Moreland LW, Evcik FD. Romatoid Artrit. In: Benjamin IB, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG, Ünal S, eds. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*. 9th Editio. Ankara; 2016:770-774.
66. Hamuryudan V. Romatoid Artrit. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, Sönmez HM, eds. *İç Hastalıkları Özet Kitabı*. Ankara; 2017:1039-1044.
67. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002.
68. Akkoç N. Türkiye'de Romatizmal Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Diğer Ülkelerle Karşılaştırılması. *RAED DERGİSİ*. 2010;2(Türkiye'de Romatizmal Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Diğer Ülkelerle Karşılaştırılması):1-8.
69. Lipsky PE, Akar S. Romatoid Artrit. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe*. 17th Editi. İzmir; 2013:2083-2092.
70. Silman AJ, Macgregor AJ, Thomson W, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: Results from a nationwide study. *Rheumatology*. 1993. doi:10.1093/rheumatology/32.10.903
71. Jiang X, Frisell T, Askling J, et al. To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors? *Arthritis Rheumatol*. 2015. doi:10.1002/art.38927
72. Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, Raychaudhuri S, Klareskog L, Askling J.

- Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: A register-based case-control study in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2016. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206133
73. Ahmed SA, Dauphinee MJ, Talal T. The effects of short term administration of sex hormones in normal and autoimmune mice. *Fed Proc*. 1984.
 74. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the nurses' health study. *Arthritis Rheum*. 2004. doi:10.1002/art.20621
 75. Tengstrand B. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis--high frequency of hypogonadism. *Rheumatology*. 2002. doi:10.1093/rheumatology/41.3.285
 76. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002. doi:10.1053/berh.2002.0257
 77. De Vries N, Tijssen H, Van Riel PLCM, Van De Putte LBA. Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule. *Arthritis Rheum*. 2002. doi:10.1002/art.10210
 78. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008. doi:10.1097/BOR.0b013e3282f798ed
 79. Highland KB, Heffner JE. Pleural effusion in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2004. doi:10.1097/01.mcp.0000134390.27904.a9
 80. Kishore S, Maher L, Majithia V. Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace. *Curr Rheumatol Rep*. 2017. doi:10.1007/s11926-017-0667-3
 81. Yaşar Bilge NŞ. Romatoid artritte periferik nöropati: Romatoid vaskülitin sonucu mu, leflunomid tedavisinin komplikasyonu mu? *RAED Derg*. 2013. doi:10.2399/raed.12.00016
 82. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002.
 83. FELTY SENDROMU: GRANÜLOSİT MAKROFAJ KOLONİ UYARICI FAKTÖR TEDAVİSİYLE BAŞARILI REMİSYON İNDÜKSİYONU VE

- SÜRDÜRME TEDAVİSİ. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg.* 2011.
84. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: Prevalence and implication on RA-related drugs management: The MATRIX study. *Rheumatology*. 2008. doi:10.1093/rheumatology/kem370
 85. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995. doi:10.1002/art.1780380213
 86. Nakano M, Ueno M, Nishi S, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol.* 1998.
 87. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha; therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005. doi:10.1093/ndt/gfh832
 88. Hellmann DB, Imboden JB, Çevik R, Batmaz İ, Dağlı Z. Romatoid Artrit. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, Müftüoğlu E, Kadiroğlu AK, Kara İH, eds. *Current Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi*. 54th Editi. Ankara: Lange; 2016:816-820.
 89. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2006. doi:10.1136/ard.2006.051391
 90. Whiting PF, Smidt N, Sterne JAC, et al. Systematic review: Accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010. doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00010
 91. Mjaavatten MD, Bykerk VP. Early rheumatoid arthritis: The performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for diagnosing RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013. doi:10.1016/j.berh.2013.09.001
 92. Schur PH, Maini RN, Gibofsky A. Nonpharmacologic therapies and preventive measures for patients with rheumatoid arthritis. *UpToDate.* 2014.
 93. Er Gülbezer E, Keser G. Biological treatments. *RAED Derg.* 2017. doi:10.2399/raed.17.92400
 94. Özata M. Vitamin ve Mineraller. In: Özata M, ed. *Endokrinoloji ve Metabolizma*. 3. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2016:800-804.
 95. Compston JE. Hepatic osteodystrophy: Vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut.* 1986. doi:10.1136/gut.27.9.1073

96. Dibble JB, Sheridan P, Losowsky MS. A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders. *Q J Med.* 1984.
doi:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067783
97. Kumar R. Hepatic and intestinal osteodystrophy and the hepatobiliary metabolism of vitamin D. *Ann Intern Med.* 1983. doi:10.7326/0003-4819-98-5-662
98. Shaker JL, Brickner RC, Findling JW, et al. Hypocalcemia and skeletal disease as presenting features of celiac disease. *Arch Intern Med.* 1997.
doi:10.1001/archinte.1997.00440300131011
99. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007. doi:10.1210/jc.2006-2250
100. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol.* 2010.
doi:10.1016/j.jaad.2009.07.028
101. MF H. Vitamina D deficiency. *N Engl J Med.* 2007.
102. Wacker M, Holiack MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskkeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013. doi:10.3390/nu5010111
103. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. In: *Mayo Clinic Proceedings.* ; 2013. doi:10.1016/j.mayocp.2013.05.011
104. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. <http://www.uptodate.com>.
Published 2017.
105. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. <http://www.uptodate.com>. Published 2019.
106. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: Skin pigment is not an essential regulator. *Science (80-).* 1981. doi:10.1126/science.6256855
107. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. In: *Journal of Cellular Biochemistry.* ; 2003. doi:10.1002/jcb.10338
108. Uysal AR. D vitamini. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, Sönmez HM, eds. *İç Hastalıkları Özet Kitabı.* Ankara; 2017:950-951.
109. Haddad JG. Vitamin D — solar rays, the milky way, or both? *N Engl J Med.* 1992.
doi:10.1056/NEJM199204303261808

110. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM, Akçay T. Sağlık ve Hastalıkta Kemik Metabolizması, D vitamini. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe*. 17th editi. ; 2013:2373-2375.
111. Vaziri ND. Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 1993. doi:10.1159/000168650
112. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell*. 1999. doi:10.1016/S0092-8674(00)80655-8
113. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981. doi:10.1073/pnas.78.2.1199
114. Zierold C, Darwish HM, Deluca HF. Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D₃) 24-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994. doi:10.1073/pnas.91.3.900
115. Zehnder D, Bland R, Walker EA, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1999.
116. Van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, et al. Evidence that both 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and 24-hydroxylated D₃ enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem*. 2006. doi:10.1002/jcb.20875
117. Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.12.078
118. Christakos S, Ajibade D V., Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012. doi:10.1016/j.rdc.2012.03.003
119. Takeyama KI, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science (80-)*. 1997. doi:10.1126/science.277.5333.1827
120. Portale AA, Halloran BP, Morris RC. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest*. 1989. doi:10.1172/JCI114043
121. Iida K, Shinki T, Yamaguchi A, Deluca HF, Kurokawa K, Suda T. A possible role

- of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995. doi:10.1073/pnas.92.13.6112
122. Pri éD, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010. doi:10.2215/CJN.02680310
 123. Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2006. doi:10.1681/ASN.2005111185
 124. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.*; 1997. doi:10.17226/5776
 125. Holmes EW, Garbincius J, McKenna KM. Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin D: Still adding to the noise. *Am J Clin Pathol*. 2013. doi:10.1309/AJCPU2SKW1TFKSWY
 126. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM. Vitamin D status as an international issue: National surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012. doi:10.3109/00365513.2012.681935
 127. Tai SSC, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D 2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Chem*. 2010. doi:10.1021/ac9026862
 128. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. doi:10.1210/jc.2011-0385
 129. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol*. 2006. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.003
 130. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010. doi:10.1007/s00198-010-1285-3
 131. Recommendations abstracted from the american geriatrics society consensus statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. *J Am Geriatr Soc*. 2014. doi:10.1111/jgs.12631
 132. Gogas Yavuz D, Akalın A, Alış M, et al., eds. Vitamin D Eksikliği. In: *Osteoporoz*

- ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 14th ed. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2018:119-125.
133. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*. 2010. doi:10.1136/bmj.b5664
 134. Uçar F, Yavuz Taşlıpınar M, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci*. 2012.
 135. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.12.076
 136. Hekimsoy Z, Din çG, Kafes çiler S, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health*. 2010. doi:10.1186/1471-2458-10-782
 137. Vacca A, Mathieu A, Cormier C, Kahan A, Allanore Y. Vitamin D levels and potential impact in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011.
 138. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D Intake Is Inversely Associated With Rheumatoid Arthritis: Results From the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004. doi:10.1002/art.11434
 139. Ruiz-irastorza G, Egurbide M V., Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: Prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology*. 2008. doi:10.1093/rheumatology/ken121
 140. Zold E, Szodoray P, Gaal J, et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther*. 2008. doi:10.1186/ar2533
 141. Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J Endocrinol*. 2009. doi:10.1677/JOE-08-0241
 142. Zhang L, Duan Y, Zhang TP, et al. Association between the serum level of vitamin D and systemic sclerosis in a Chinese population: a case control study. *Int J Rheum Dis*. 2017. doi:10.1111/1756-185X.12794
 143. Hax V, Gasparin AA, Schneider L, et al. Vitamin D and Cytokine Profiles in Patients With Systemic Sclerosis. *JCR J Clin Rheumatol*. 2019. doi:10.1097/rhu.0000000000001112
 144. Sampaio-Barros MM, Takayama L, Sampaio-Barros PD, Bonf áE, Pereira RMR.

- Low vitamin D serum levels in diffuse systemic sclerosis: A correlation with worst quality of life and severe capillaroscopic findings. *Rev Bras Reumatol*. 2016. doi:10.1016/j.rbre.2016.05.006
145. Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: A retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2011. doi:10.1016/j.autrev.2011.02.002
 146. An L, Sun MH, Chen F, Li JR. Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: A meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2017. doi:10.2147/DDDT.S144860
 147. Bragazzi NL, Watad A, Neumann SG, et al. Vitamin D and rheumatoid arthritis: An ongoing mystery. *Curr Opin Rheumatol*. 2017. doi:10.1097/BOR.0000000000000397
 148. Ishikawa LLW, Colavite PM, Fraga-Silva TF de C, et al. Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017. doi:10.1007/s12016-016-8577-0
 149. Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D in rheumatoid arthritis - Towards clinical application. *Nat Rev Rheumatol*. 2016. doi:10.1038/nrrheum.2015.140
 150. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: A meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016.
 151. Lo Gullo A, Mandraffino G, Bagnato G, et al. Vitamin D status in rheumatoid arthritis: Inflammation, arterial stiffness and circulating progenitor cell number. *PLoS One*. 2015. doi:10.1371/journal.pone.0134602
 152. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2019. doi:10.1007/s00223-019-00577-2
 153. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D Deficiency. An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.050
 154. 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. doi:10.3899/jrheum.081287
 155. Braun-Moscovici Y, Furst DE, Markovits D, et al. Vitamin D, parathyroid hormone,

- and acroosteolysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2008.
doi:10.3899/jrheum.071171
156. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: Prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther*. 2010. doi:10.1186/ar3195
 157. Ranganathan P, Khalatbari S, Yalavarthi S, Marder W, Brook R, Kaplan MJ. Vitamin D deficiency, interleukin 17, and vascular function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013. doi:10.3899/jrheum.130012
 158. Holick MF. Vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr*. 1994.
 159. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004.
doi:10.1093/ajcn/80.6.1678s
 160. Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *Am J Clin Nutr*. 1998.
doi:10.1093/ajcn/67.6.1232
 161. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Kolm P, Hollis BW. Racial Pigmentation and the Cutaneous Synthesis of Vitamin D. *Arch Dermatol*. 1991.
doi:10.1001/archderm.1991.04510010104011
 162. Weishaar T, Rajan S, Keller B. Probability of vitamin D deficiency by body weight and race/ethnicity. *J Am Board Fam Med*. 2016. doi:10.3122/jabfm.2016.02.150251
 163. Gannag éYared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: Relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res*. 2000.
doi:10.1359/jbmr.2000.15.9.1856
 164. Caimmi C, Bertoldo E, Pozza A, et al. Vitamin D serum levels and the risk of digital ulcers in systemic sclerosis: A longitudinal study. *Int J Rheum Dis*. 2019.
doi:10.1111/1756-185X.13554
 165. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016. doi:10.1111/1756-185X.12242
 166. Corrado A, Colia R, Mele A, et al. Relationship between body mass composition, bone mineral density, skin fibrosis and 25(OH) Vitamin D serum levels in Systemic Sclerosis. *PLoS One*. 2015. doi:10.1371/journal.pone.0137912

167. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol Int.* 2012. doi:10.1007/s00296-011-2150-1
168. Ramirez AM, Wongtrakool C, Welch T, Steinmeyer A, Zügel U, Roman J. Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor β 1 in lung fibroblasts and epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010. doi:10.1016/j.jsbmb.2009.11.004
169. Willis BC, Liebler JM, Luby-Phelps K, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor- β 1: Potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 2005. doi:10.1016/S0002-9440(10)62351-6
170. Gambichler T, Chrobok I, Höxtermann S, Kreuter A. Significantly decreased serum 25-hydroxyvitamin D levels in a large German systemic sclerosis cohort. *J Rheumatol.* 2011. doi:10.3899/jrheum.110695
171. Calzolari G, Data V, Carignola R, Angeli A. Hypovitaminosis D in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009. doi:10.3899/jrheum.090439
172. Belloli L, Ughi N, Marasini B. Vitamin D in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2011. doi:10.1007/s10067-010-1564-6