T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLM DALI

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA D VİTAMİN DÜZEYİNİN HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ

Dr. Aslı Odabaşı Giden

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Haner Direskeneli

Temmuz–2016 İstanbul

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLM DALI

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA D VİTAMİN DÜZEYİNİN HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ

Dr. Aslı Odabaşı Giden

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Haner Direskeneli

Temmuz–2016 İstanbul

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın planlanması ve gerçekleştirilmesinde değerli katkıları için tez danışmanım Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Haner Direskeneli'ye;

Asistanlık eğitimim boyunca değerli katkıları bulunan Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Çetin Özener'e, saygıdeğer öğretim üyelerinin her birine ve asistan arkadaşlarıma; istatistik konusunda katkılarından dolayı Gülsen Özen'e;

Ayrıca uzmanlık ihtisas eğitimim boyunca bana desteklerini esirgemeyen aileme ve sevgili eşim Mehmet Giden'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. ASLI ODABAŞIGİDEN

Temmuz 2016

ÖZET

Giriş: Romatoid artrit (RA); nüfusun ~ 1% 'ini etkileyen, kronik inflamatuar bir hastalıktır.25 (OH) Vitamin D3 düşüklüğünün Romatoid Artrit, Behçet Hastalığı, SLE, Tip I Diyabet, Multiple Sklerozgibi otoimmün hastalıklarda hastalık aktivasyonuyla ve bu hastalıkların oluşum riskinde artışla ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte tartışmalar devam etmektedir. RA tanılı hastalarda Vitamin D düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza; 1987 ACR tanı kriterleri baz alınarak tanı alan, 200 RA'lı (K/E=146/54, ortalama yaş 55, 4±1, 3 yıl)ve 77 sağlıklı kontrol (K/E=45/32, ortalama yaş 37, 1±6, 8 yıl)gruplara alındı. Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin demografik özellikleri belirlendi. RA hastalarının çalışma dönemindeki hastalık suresi, ekstra-artikuler tutulumları, RF ve anti-CCP için serolojik durumları, almakta oldukları tedaviler ve akut faz yanıtları (eritrosit sedimentasyon hızı [ESH] ve C-reaktif protein [CRP]) kaydedildi. Tüm hastaların hastalık aktiviteleri DAS-28-ESH ile belirlendi. Çeşitli hastalık aktivite parametrelerinin (sis ve hassas eklem şayileri, ESH, hasta global değerlendirmesi) komposit olarak değerlendirildiği DAS-28 skoruna göre hastalık aktiviteleri DAS-28>5, 1 ise yüksek hastalık aktivitesi (YHA); ≤5, 1 ve >3, 2 ise orta hastalık aktivitesi (OHA);≤3.2 ve >2.6 ise düşük hastalık aktivitesi (DHA);≤2.6 ise remisyon (REM) olarak sınıflandırıldı. Biyokimya laboratuvarında electrochemiluminescence immunoassay yöntemi ile serum 25OHD3 düzeyi tayin edildi. Serum 25OHD3 düzeyi<20ng/mL ise eksiklik, 20-30ng/mL ise yetersizlik ve>30ng/mL ise yeterlilik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan RA hastalarının serum 25OHD3 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı. (20, 2±18, 3 vs 60, 3±25, 5, *P*<0, 001). Hastalık şiddeti/aktivitesi ile üzerine etkisi olabilen klinik parametreler ve (yas, cinsiyet, hastalık suresi, ekstra-artikuler tutulum, RF/Anti-CCP pozitifliği, biyolojik ve glukokortikoid kullanımı) ve 25OH vitamin D3 (eksiklik/yetersizlik ve

yeterlilik) yapılan multivariate lojistik regresyon analizinde 25OH vitamin D3 eksikliği/yetersizliği hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak saptanmadı (OR=1, 13, %95 CI 0, 48-2, 63, *P*=0, 78). Buna karşın düşük hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunan tek parametre aktif glukokortikoid kullanımı olarak saptandı.(OR=0, 38, %95 CI 0, 20-0, 75, *P*=0, 005).

Sonuç: RA tanılı hastalarda serum 25 OH vitamin D3 seviyeleri düşük düzeylerde saptandı. RA hastalık aktivasyonu ile serum 25 OH Vitamin D3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Vitamin D, DAS-28

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease affecting ~ 1% of the population worldwide.A few studies are available regarding that low levels of 25 OHvitamin D3 is associated with activation of autoimmune disease such as rheumatoidarthritis (RA), Behçet disease, SLE, Type 1 Diabetes, multiple sclerosis (MS) andincrease risk of occurrence of these diseases. However, debates have been continued.Relationship between vitamin D levels and activation ofdisease in patients with RAwas investigated in this study.

Material and Methods: A total of 200 Turkish patients with RA (F/M:146/54 mean age: 55, 4±1, 3 years) (according to 1987 ACR criterias) and 77 healthy physical examinees (F/M:45/32, mean age: 37, 1±6, 8 years) were enrolled in the current study.The demographic characteristics of individuals in study and control groups were determined. In the study period, for patients with RA; disease duration, extra-articular involvement, RF and anti-CCP serological status, the treatment they are receiving and the acute phase response (erythrocyte sedimentation rate [ESR] and C-reactive protein [CRP]) were recorded. In all patients disease activity was determined by DAS-28-ESR.Various disease activity parameters (number of swollen and tender joints, patient Global Assessment of disease activity) was classified according to DAS 28 disease activity score; DAS-28>5.1 high disease activity (HDA); ≤5.1 and >3, 2 disease activity middle (MDA); ≤3.2 and >2.6 low disease activity (LDA); ≤2.6 remission (REM). In Biochemistry laboratuary; electrochemiluminescence immunoassay method was usedin the assesment of serum 25OHD3 sufficiency in adults.We evaluated Serum 25OHD3 level as; if Serum 25OHD3<20ng/ml, defiency, if 20-30ng/ml, insufficiency, and >30ng/ml, sufficiency.

Results: Serum 25OHD3 levels were significantly lower in the study ofRA patients, it was found that in the control group. (20, 2±18, 3 vs 60, 3±25, 5, *P*<0, 001)Disease severity/activity that may impact on clinical parameters (age, gender, disease duration, extra-articular involvement, RF and anti-CCP positivity, biological,

and glucocorticoid use) and 25OH vitamin D3 (deficiency/insufficiency and sufficiency) was performed in multivariate logistic regression analysis. 25OHvitamin D3 deficiency/insufficiency was not associated with disease activity(or=1.13, 95% CI 0, 48-2, 63, P=0, 78). In contrast, low disease activity found to be associated with glucocorticoid use was identified as the only parameter.(OR=OF 0.38, 95% CI 0, 20-0, 75, P=0.005).

Conclusion: In patients with RA serum 25 OH vitamin D levels was detected at low levels.Between the activation of RA disease and serum 25 OH vitamin D levels was not found a significantrelationship.

Key words: Rheumatoid arthritis, vitamin D, DAS28

KISALTMALAR

ACPA : Sitrülinize siklik peptit antikoru

ACR : Amerikan Romatizma Cemiyeti

ASH : Antijen sunan hücre

CD : Yüzey işareti

CRP : C-Reaktif protein

CTLA-4 : Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4

DIP : Distal interfalanks

EBV : Ebstein Barr virüs

ESH :Eritrosit sedimantasyon hızı

EULAR : Avrupa Romatizma Birliği

DMARD : Hastalığı modifiye edici ilaç

HLA : İnsan lökosit antijen

IFN-γ : İnterferon-gama

IL : İnterlökin

LDH : Laktat dehidrogenaz

NSAİİ : Non-steroid anti inflamatuar ilaç

NK : Doğal öldürücü hücreler

MCP : Metakarpofalanks

MHC : Majör doku uyumluluğu kompleksi

MTP **:**Metatarsofalanks

MTX **:** Metotreksat

OR **:** Risk oranı

PIP **:** Proksimal interfalanks

RA **:** Romatoid artrit

RF **:** Romatoid faktör

SLE **:** Sistemik Lupus Eritamatozus

SSZ **:** Sulfasalazin

THR **:** T hücre reseptörü

Th **:** Yardımcı T lenfosit

TGF-β **:** Transforming growth factor beta

TNF-α **:** Tümör nekroz faktör-alfa

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **i**
ÖZET ..... **ii**
ABSTRACT ..... **iv**
KISALTMALAR ..... **vi**
İÇİNDEKİLER ..... **viii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **x**
TABLO LİSTESİ ..... **xi**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Romatoid Artrit 3
2.1.1.Tanımı 3
2.1.2. Epidemioloji 3
2.1.3. Etyopatogenezi 3
2.1.4. Tanı ve Klinik 6
2.1.4.1. Klinik 6
2.1.4.2. Tanı 9
2.1.5. Hastalığın Seyri ve Prognoz 11
2.1.6. Tedavi 12
2.1.6.1. Non-farmakolojik Tedavi 12
2.1.6.2. Farmakolojik Tedavi 12
2.2. D Vitamini 15
2.2.1. Vitamin D metabolizması 15
2.2.2. D vitamini fonksiyonları 17
2.2.3. D vitamininin hedef doku yanıtları 19
2.2.3.1. D vitamininin kemik üzerine etkileri 19
2.2.3.2. D vitamininin kemik dışı etkileri 20
2.2.4. Vitamin d yetmezliği için risk faktörleri 20
2.2.5. D vitamini eksikliği ve tanısı 21
2.2.6. Vitamin d eksikliğinin sonuçları 22

2.2.7. D vitamin eksikliğinin önlenmesi ve tedavisi 22
2.3. Vitamin D ve İmmun Sistem 23
2.3.1. Otoimmünitede vitamin D reseptörlerinin rolü 23
2.4. Vitamin D ve Romatoid Artrit 23
3. GEREÇ ve YÖNTEM 25
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar 25
3.2. Serum 25-Hidroksi (OH) Vitamin D3 (25OHD3) Tayini 25
3.3. İstatistiksel Analiz 26
4. BULGULAR 28
4.1. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Demografik Özellikleri ve 25OHD3 Düzeyleri 28
4.2. RA hastalarında 25OHD3 düzeyi ile hastalık özellikleri ve aktivitesi arasındaki ilişki 29
5. TARTIŞMA 32
6. KAYNAKLAR 39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. RA patogenezi 5
Şekil 2. Pannus gelişimi 6
Şekil 3. D vitamini sentez ve metabolizması Mathieu, C. ve ark'nın "Vitamin D and diabetes" adlı makalesinden uyarlanmıştır 16
Şekil 4. Aktif D vitamininin endokrin, otokrin ve parakrin fonksiyonları. 18

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2010 EULAR / ACR romatoid artrit tanı kriterleri 10
Tablo 2. 25 (OH)D düzeyi ve düzeye göre durumun tanımlanması..... 21
Tablo 3. Çalışmaya alınan RA hastaları ve sağlıklı bireylerin demografik özellikleri ve 25OH Vitamin D3 düzeyleri 28
Tablo 4. 25OH Vitamin D3 eksikliği/yetersizliği olan ve olmayan RA hastalarının klinik özellikleri ve hastalık aktiviteleri 29
Tablo 5. RA hastalarında hastalık aktivitesi ile ilişkili parametreler 31

1.GİRİŞve AMAÇ

Romatoid artrit kemik, eklem, sinovyumu içeren hedef dokuyu etkileyen; kronik, inflamatuar, otoimmün, sistemik bir romatizmal hastalıktır. RA yüksek oranlarda görülen disabilite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Hastalıkta erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir[1].

Etyolojide genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülse de henüz kesin nedeni bilinmemektedir. Tüm dünyada görülme sıklığı ortalama %1'dir ve kadınlarda 2-3 kat fazlagörülür[1].

RA gelişimi ve progresyonunda otoimmun hadiseler ve enfeksiyonlar ana rolü oynamaktadır. Bunun yanında RA gelişiminde genetik ve çevresel faktörler de; TH 1 aktivasyonunu sağlayanve MHC aracılığıyla IL1, IL6, TNF alfa gibi sitokinlerin salınımını arttıran önemli etkileyici faktörlerdir. Bu sitokinler devamlı B hücre aktivasyonunu sağlayarak sivovyal lezyonlara sebebiyet vermektedirler[2].Son dönemde yapılan çalışmalarda vitamin D'nin RA gelişimi aktivasyonu ve alevlenmeleriyle ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. D vitamininin bu çalışmalarda otoimmun ve antiin flamatuar rollerinin olduğu görülmektedir[3].

Vitamin D bir steroid hormon prekursorudur, karaciğer ve böbrekte kimyasal dönüşüme uğramaktadır: İlk reaksiyonda 25OHD, ikinci reaksiyonda ise bioaktif form olan1, 25-dihydroxyvitamin D (1, 25$(OH)_2$D) üretilmektedir[4].

Vitamin D hem doğal hem kazanılmış immun sistemi etkileyerek inflamasyonu baskılamaktadır. Doğal immune sistemin elemanları olan dendritik hücreler, monosit/makrofajlar vitamin D'yi aktif formuna çeviren 1-alpha-hydroxylase'ı eksprese ederler[5, 6].

Kazanılmış immun sistemde ise T helper tip 1 (TH1) ekspresyonuna engel olur; antijen sunum aktivasyonunu, antikor üretimini lenfosit proliferasyonunu, dendritik hücre farklılaşmasını, IL-2, IL-6, IFN gama, TNF alfa gibi sitokinlerin salınımını inhibe eder[6]. Birçok otoimmun hastalık; inflamatuar bağırsak hastalığı insulin

bağımlı diyabet, multiple skleroz, RA TH 1sitokin aracılıklı hastalıklardır[7]. D vitamini TH1 yanıtını azaltarak immunsupresyonda TH1 yanıtını etkiler.

Özellikle RA'lı hastalarda hastalık aktivasyonu ile 25 (OH) Vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı yayınlar bulunmaktadır. Geçmiş yıllarda yapılan bazı araştırmalarda vitamin D'nin immünsüpresif etkilerinden bahsedilmiş ve vitamin D düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında negatif ilişki saptanmıştır. Ancak yapılan yayınlarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir ve tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada Romatoid Artritli hastalarda D Vitamin düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ilişkili olup olmadığını tespit etmek amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1.Tanımı

Romatoid artrit (RA) erişkinde en sık görülen, primer olarak sinovyal dokuları hedef alan, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik, sistemik, romatizmal, otoimmün bir hastalıktır[8, 9].Simetrik poliartiküler tutulum karakteristik olmasına rağmen oligoartiküler ve monoartiküler tutulum ile de kendini gösterebilir. Sistemik bir hastalık olma özelliği ile birçok doku ve sistemi etkileyebilir. Primer hedefi sinovyal eklemlerdir. Sinovyumun aşırı proliferasyonu, etrafındaki dokuların erozyonuna yol açar[8, 9].

2.1.2. Epidemioloji

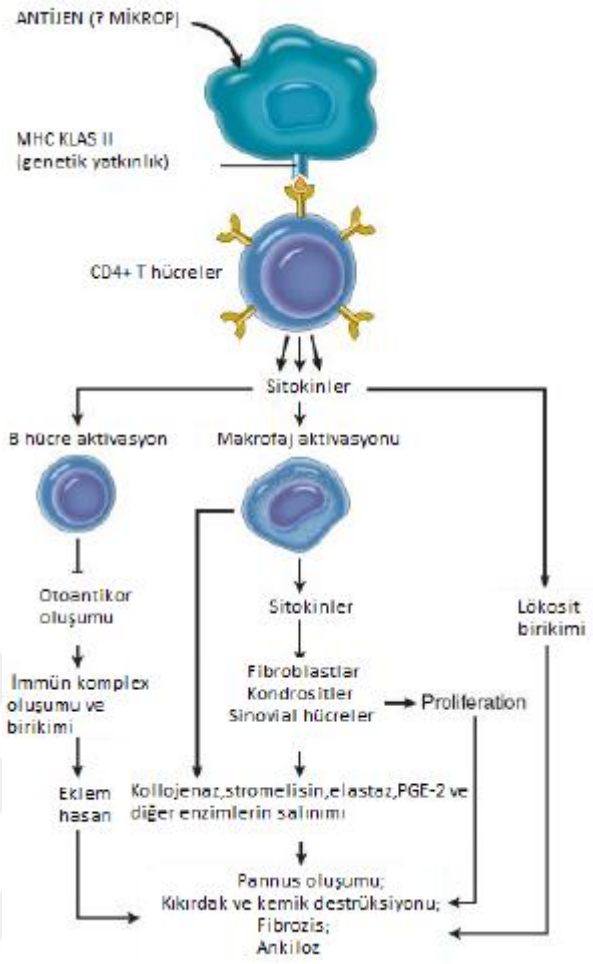
RA'nın yıllık insidansı her 100000 de 40 olarak rapor edilmiştir. Prevalansı çeşitli toplumlarda % 0.1-5 arasında değişmektedir[10].RA prevalansı coğrafik bölgelere göre değişmekte, ancak bütün toplumlarda görülebilmektedir. Birçok çalışmada beyaz ırkta, Avrupalı toplumlarda ve Kuzey Amerikalılarda RA prevalansı % 0,5'ten % 2'ye kadar değişmektedir [11]. Bariz coğrafik ve iklimsel etki saptanamamıştır. Akdeniz ülkelerinde prevalans Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinden daha düşüktür. Merkez ve Güney Avrupa da prevalans % 0.5 ile % 1 arasında iken, Kuzey Avrupa'da daha yüksektir[12].Kadınlar erkeklerden 2-3 kat daha fazla oranda etkilenmektedir. RA herhangi bir yaşta meydana gelebilir. Hastalık6. ve 7. Dekadlardapeak yapmaktadır[13].

2.1.3. Etyopatogenezi

RA, etyolojisi tam olarak bilinmemektedir, otoimmün hastalıklar grubunda ele alınır. Hastalığın çevresel, kalıtsal, hormonal faktörlerin etkileşimi ile geliştiği düşünülmektedir. RA'da genetik bir etki olduğu kabul edilmektedir. RA hastalarının birinci derece akrabalarında RA görülme riski 16 kat artmış olarak bulunmuştur. Bu

genetik faktörlerin 6. kromozomda bulunan HLA sistemi genlerine bağlı olduğu saptanmış olmakla beraber bir tek genetik bozukluktan çok birkaç genin RA'yı etkilediği düşünülmektedir. Bu özellikle HLA-DR4 ile RA arasındaki ilişkinin tanımlanmasının ardından, hastalığa neden olan genetik faktörlerle ilgili çalışmalar artmıştır. Yapılan çalışmalarda HLA-DR4 sık görülen etnik topluluklarda RA için 3-6 kat risk oluşturmaktadır. DR1, DR6 ve DR10 alt gurupları DR4 sıklığının düşük olduğu topluluklarda incelenmiş ve RA için risk oluşturduğu görülmüştür[14].

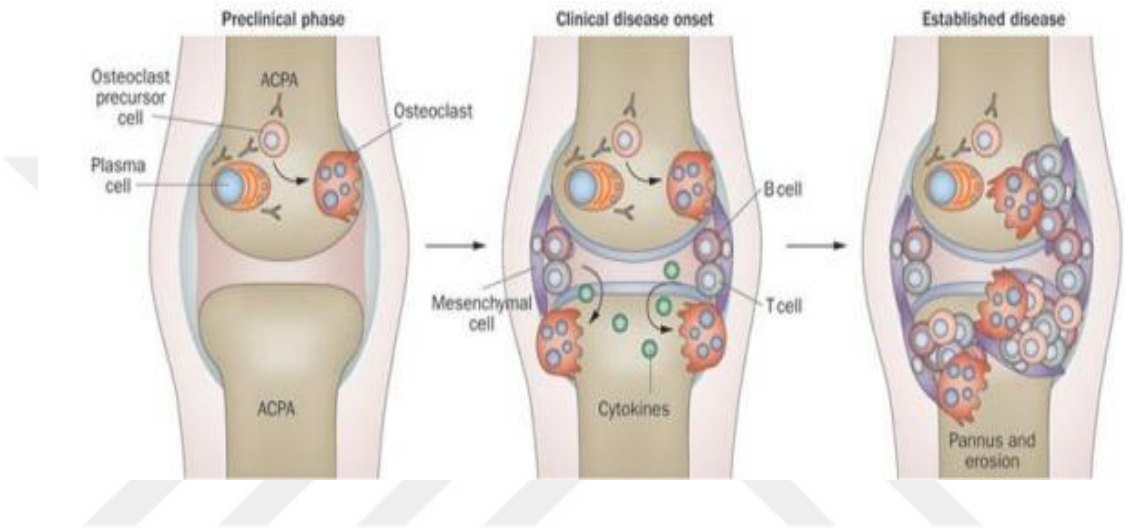
Çevresel faktörlerin de RA'da etkili olduğu düşünülmektedir. Rubella, sitomegalovirüs ve hepatit B gibi viral enfeksiyonlar prodromal dönemlerinde RAbenzeri simetrik, poliartiküler bir artrite neden olmaktadır, fakat kronikleşme olmamaktadır. Yine Ebstein Barr (EBV) virüs enfeksiyonlarında da aynı şekilde düşünülmektedir. RA'lıhastaların EBV ile enfekte B hücre sayıları ve antı EBV antikor titreleri sağlıklı insanlardan yüksektir. Ancak erken dönemdeki RA'li hastalarda bu yanıtların olmaması, anti EBV yanıtlarının sekonder olarak geliştiğini düşündürmektedir. İnsan T hücre lökemik virüs ile transgenik dişi farelerin %10-30'unda sinovit gelişmesi, retrovirüslerin de RA'in patogenezinde rol alabileceklerini düşündürmektedir. E. Coli dnaj proteini ile ilgili benzer bir durum söz konusudur. RA'lı hastaların sinovyal sıvı T hücrelerinde bu proteine karşı antikor tespit edilmiştir. Bir başka düşünceye göre RA standart yöntemlerle saptanamayacak ölçüde yavaş ve kronik bir bakteriyel enfeksiyondur. Histopatolojik bulgular (sinovyumda CD4 T lenfositlerin egemen olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu) bunu desteklemektedir. RA'nın bayanlarda daha fazla görülmesi, gebelikte remisyon dönemine girmesi, gebelik sonrası dönemde nüks etmesi, premenopozal ve post menopozal dönemlerde hastalığın farklı seyretmesi, erkeklerde daha az görülmesi RA'dahormonal etkinin olduğunu düşündürmektedir[15].(şekil 1)



Şekil 1.RA patogenezi[16]

RA'da primer inflamasyonsinovyumda olmaktadır. Dolayısıyla RA primer sinovite yol açmaktadır. Normal sinovya iki kısımdan oluşmaktadır. Bunlar eklem aralığına bakanbazal membransız ince intimal tabaka ve az sayıda hücre ve çoğunlukla damarsal yapılar içeren subintimal tabakadır. Subintimal tabakada daha çok kollojen, glikozaminoglikan ve fibronektin bulunmaktadır. İntimal tabakadaki sinovyal hücreler, makrofajlara özgü davranışlara sahiptirler ve T hücrelerinin mediatörleri olarak görev yaparlar. Normal sinovya romatoid sinovyaya döndüğünde allojenik T hücre aktivasyonunda etkili olurlar[15]. Romatoid sinovyumdailk olarak sinovyal mikro dolaşımda tıkanma, hücre şişmesi ve hücreler arası mesafede artış görülür. Önce özellikle T hücrelerinde bir hücre artışı olur. Sonrasında makrofaj ve dentritik hücreler ve bunların salgıladığı sitokinlerde artış meydana gelir. Sonuçta inflamasyon artar, sinovyum hipertrofik bir hale gelir ve kıkırdağı aşındırmaya

başlar. Sinovyal hücrelerde artmış inflamasyon ve sonuç olarak prolifere olmuş sinovyal oluşumlara pannus denir. Eklem anatomisinin bozulmasında ve hastalığın yol açtığı deformitelerin oluşmasında pannüsler önemli rol oynar. Yeni damar oluşumu da Romatoid sinovyum ve pannusun önemli bir diğer özelliğidir. Burada bulunan makrofaj, fibroblast ve lenfosit gibi çeşitli hücreler anjiogenezde rol oynarlar. Tedavide kullanılan non steroid anti inflamatuvar ilaçların, steroidlerin ve ikinci basamak ilaçların anjiogenezi inhibe ettikleri anlaşılmıştır[17].(şekil 2)



Şekil 2. Pannus gelişimi [18]

2.1.4. Tanı ve Klinik

2.1.4.1.Klinik

Dikkatli bir klinik değerlendirme, en uygun tedavinin olabildiğince erken başlatılması için çok önemlidir. Sabah tutukluğu, günlük aktivitelerde zorlanma, diffuz, simetrik eklem ağrıları ve periferik küçük eklemlerde şişlik en sık karşılaşılan yakınmalardır. RA'nın sistemik bir hastalık olduğu bilinmeli tam bir sistemik muayene yapılmalı ve ekstraartikuler bulgular araştırılmalıdır [19].

RA kronik bir poliartrittir ve başlangıç şekli hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Hastalık olguların % 55-70 kadarında yavaş ve sinsi olarak başlamaktadır; yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, yaygın kas- iskelet ağrıları ilk yakınmalardır. Düşük dereceli ateş, raynoud fenomeni gibi atipik

bulgularda görülebilmektedir. Haftalar veya aylar suren bir süreçte artralji, sabah tutukluğu ve eklemlerde şişlikler oluşur[19].

Sabah tutukluğu, ağrıdan önce ortaya çıkan ilk bulgu olabilir. Bu fenomenin büyük olasılıkla uyku esnasında inflame dokularda ödeme bağlı olduğu düşünülmektedir. Hareketin başlamasıyla kasların kullanımına bağlı olarak damarlarda dolaşımın hızlanmasıyla ödem azaldıkça tutukluluk azalır. Hastalık ilerledikçe tutulan eklem sayısı da artmaktadır. Hastaların % 25 kadarı akut başlangıç gösterir. Başlangıçta tek veya az sayıda eklemi tutan şekli ise daha çok genç kadınlarda görülmektedir ve RF negatiftir. Orta yaşlı erkeklerde sistemik başlangıç daha sıktır. Hastalarda ateş, anemi, plorezi, perikardit, döküntü gibi eklem dışı klinik bulgular görülebilir. Palindromik başlangıç, ortalama iki-üç gün suren, düzensiz aralıklarla tekrarlayan, akut mono veya oligoartikuler artrit ile karakterizedir. Polimiyaljik başlangıç, ileri yaştaki kişilerde görülmektedir. Sabah tutukluğu ile omuz ve kalça çevrelerinde ağrı on plandadır. Zaman içinde eklem bulgularının yerleşmesi ile tanı konulur[19].

Eklem bulguları

Eklem ağrısı hastaların ana sorunudur, sabah tutukluğu ile birliktedir ve ağrı inflamatuar karakterdedir. Fizik muayene bulguları eklemde şişlik, hassasiyet ve işlev kaybıdır. Eklem şişliği sıvı varlığından veya sinovyal proliferasyondan kaynaklanır. Zamanla inflamasyonun neden olduğu hasara bağlı olarak eklem deformitesi gelişir. İlk olarak tutulan eklemler metakarpofalengeal (MKF) eklemler, proksimal interfalengeal (PİF) eklemler, metatarsofalengeal (MTF) eklemler ve el bilekleridir. Sonrasında ise dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalça eklemleri tutulabilir. Nadir olarak temporomandibuler, sternoklaviküler, krikoaritenoid eklemler tutulabilir. Servikal 1-2 eklemi dışında omurga tutulumu olmaz[20].

RA'da Eklem Dışı Bulgular

Deri tutulumu; Romatoid noduller, palmar eritem, vaskulitik derilezyonları

Solunum Sistemi; Plorezi, interstisyel akciğer fibrozu, noduller, bronşiolit, pulmoner hipertansiyona yol açan arterit

Dolaşım Sistemi; Perikardit, mitral valvulopati, iletim bozuklukları, miyokardit, koroner vaskulit

Göz tutulumu; Keratokonjonktivitis sikka, sklerit, episklerit, skleromalasi perforans.

Nörolojik tutulum; Bası noropatileri, periferal noropati, mononoritismultipleks

Muskuler tutulum; Güçsüzlük ve atrofi

Hematolojik tutulum; Anemi, trombositoz

Diğerleri; Amiloidoz, psikosomatik yakınmalar

RA'nın eklem dışı bulguları, genellikle RF (+) olanlarda ve şiddetli aktif eklem hastalığı olanlarda daha sık görülür[21].

Romatoid nodüller; RA hastalarının % 20-30'unda, genellikle basınca maruz kalan yerlerde ve eklemlerin ekstansor yüzeylerin de görülürler [22]. Hastalığın aktivitesini ve şiddetini gösteren bir bulgudur. Romatoid nodüller genel olarak RF(+) ve ağır seyreden olgularda ortaya çıkar ve hastalığın aktif olduğu dönemlerde daha çok görülür, hastalık remisyona girerse genel olarak nodüller kaybolur. Romatoid nodüllerin sık görüldüğü yerler; dirsek ekstansor yüzeyi, el sırtı, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonudur. Romatoid noduller, başta akciğer, sklera ve kalp olmak üzere birçok organda görülebilir. Noduller santralde fibrinoid nekroz alanını çevreleyen fibroblastlardan oluşur[23].

RA kalpte serozit, vaskulite neden olabilir. En sık perikardit görülür. Perikardit sıvısı genel olarak hemorajik, lokosit sayısı yüksek, glukozu düşük olarak değerlendirilir. Düşük doz steroid tedavisine iyi yanıt vermektedir. Nadir olarak da kalp tamponad ve konstriktif perikardit gelişebilmektedir[24].

RA'da böbrekler genelde korunmaktadır. Böbrek tutulumu olursa kronik RA'nın bir komplikasyonu olan amiloidoz veya tedavide kullanılan D-Penisilamin, siklosporin-A, NSAİD'lara bağlıdır[25].

2.1.4.2.Tanı

Çok yönlü bir hastalık olan RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında Amerikan Romatizma Derneği (ARA)tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri oldukça yol göstericidir[19].

1987 ARA kriterleri

1- ***Sabah tutukluğu;*** Eklem ve çevrelerinde en az 1 saat suren sabah tutukluğu

2- ***3 veya daha fazla eklemde artrit;*** En az 3 eklemde hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinovyal sıvı artışı ile beraber olan artrit.

3- ***El eklemlerinde artrit;*** El bileği, MKF ve PİF eklemlerinin en az birinde artrit.

4- ***Simetrik artrit;*** Vücudun iki yarısında aynı bölgedeki eklemlerin aynı anda tutulması; bilateral PİF, MKF veya mutlak simetri olmaksızın bilateral MTF eklemlerin artriti.

5- ***Romatoid nodüller;*** Kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansor yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller.

6- ***Romatoid faktör;*** Herhangi bir metod ile anormal miktarda romatoid faktör pozitifliği

7- ***Radyolojik değişiklikler***; Ön-arka el ve bilek radyografilerinde erezyonlar ve /veya periartikuler osteopeni.

Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için bu kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması, İlk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir. Bu kriterlerin kullanılması ile romatoid artrit tanısında % 90 oranında sensitivite, % 89 oranına spesifite sağlanabilmektedir[26].

Ancak RA morbiditesi yüksek, progresif ve eroziv bir hastalık olduğu için yukarıdaki tanı kriterlerinin klinik olarak oturması geri dönüşümsüz hasarlara olmaktadır. Bu nedenle erken tanı oldukça önemlidir. Prognozu iyileştirmek, hastalığa daha erken tanı koymak, hastalığı daha etkin şekilde tedavi etmek, tedaviye ait yan etkileri azaltmak amacıyla Avrupa Romatoloji Derneği (EULAR) ve ACR 2010 yılında kullanmakta olduğumuz tanı kriterlerinde değişiklikler yapmıştır. Bu yeni tanı kriterleri klinik bulgulara (eklem bulguları ve semptom süresi) ve laboratuar (akut faz reaktanları ve serolojik testler) sonuçlarına dayanmaktadır. Bu dört ayrı kategori (eklem tutulumları, seroloji, akut faz reaktanları ve semptom süresi) kendi içinde skorlanarak puanlandırılır. RA tanısı için skor altı puan ve üzerinde olmalıdır[27].

Tablo 1.2010 EULAR / ACR romatoid artrit tanı kriterleri[27].

1. Tutulan eklem sayısı	**Puan**
1 orta-büyük eklem	0
2-10 orta-büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (±büyük eklem)	2
4-10 küçük eklem (±büyük eklem)	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
2. Seroloji	
RF (-), ACPA (-)	0
Düşük titrede (+) RF veya düşük titrede (+) ACPA	2
Yüksek titrede (+) RF veya yüksek titrede (+) ACPA	3
3. Akut faz reaktanları	
Normal CRP ve normal ESR	0
Yüksek CRP ve normal ESR	1
4. Semptomların süresi	
< 6 hafta	0
> 6 hafta	1

Bu kriterlere göre 6 ve üzeri puan alan hastalar RA tanısı alır. Yeni ACR/EULAR sınıflama kriterleri kısa süreli semptomu olan ve erken DMARD tedavisinden fayda görecek hastaları tanımlamayı sağlar.

2.1.5.Hastalığın Seyri ve Prognoz

Epidemiyolojik çalışmalar RA'nın klinik bulgularının ve sebep olduğu fonksiyon kaybının giderek azaldığını göstermektedir. Bu çalışmalar aslında hastalığın değişmediğini, etkin ve erken tedavinin azalmış morbiditeyle sonuçlandığını göstermektedir. Etkin tedavi seçeneklerinin artmasıyla progresif hastalık riskine sahip hastaları tanımak önem kazanmıştır[28].

Kötü prognostik faktörler

- Yüksek titrede RF pozitifliği
- Kontrol edilemeyen inatçı poliartrit
- ACPA varlığı
- İmmün kompleks varlığı
- Eklem dışı bulguların varlığı
- HLA- DR4 ve HLA- DR*B1
- Kadın cinsiyet
- İleri yaş
- Sinsi başlangıç
- Fonksiyonel kapasitede ciddi kısıtlanma

Bu nedenle hastalar tanı anında yukarıda belirtilen parametrelere göre değerlendirilmeli ve tedavi bu bilgiler altında şekillendirilmelidir[29].

2.1.6.Tedavi

Romatoid artritte tedavinin amacı; hastaların ağrı, hareket kısıtlılığı gibi yakınmalarını azaltmak/ortadan kaldırmak, yaşam kalitesini arttırmak, eklem harabiyetini ve diğer komplikasyonları önlemektir.

2.1.6.1. Non-farmakolojik Tedavi

Hastaların, hastalık hakkında eğitilmesi, eklem istirahati, eklemlerin korunması, eklem açıklığının idamesi ve kas atrofilerinin önlenmesinde fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemlerinin etkin olarak kullanılması önemli rol oynamaktadır. Diyetle alınan destek tedavilerinin de katkısı son dönem çalışma konuları arasındadır (ör: eikosapentaenoik asit'in diyete eklenmesi sonucu araşidonşik asit metabolitlerinin ve sitokinlerin üretimini azalması)[30].

2.1.6.2. Farmakolojik Tedavi

RA tedavisinde kullanılan ilaçlar başlıca 4 sınıfta incelenebilir; nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler, hastalık modifiye edici ajanlar (DMARD) ve biyolojik ajanlardır. Erken dönemde Romatoid artritli hastalarda eklem erozyonu başlamaktadır. Hastalık süresi iki yıldan az olan hastaların % 80'inde radyolojik eklem hasarı gözlenmiştir[31].

Erozyon ve deformiteler büyük oranda geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle RA'nın erken tanısı oldukça önemlidir. Erken tanı ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla (DMARD) tedaviye erken başlanması oldukça önemlidir. DMARD tedavisi RA tanı kriterlerini karşılamış olan veya RA şüphesi olan hastalara olabildiğince erken başlanmalıdır ve ilk 3 aydaki "pencere dönemi" olarak tabir edilen süreç çok iyi değerlendirilmelidir. Bu nedenle ilk 3 ay hasta yakın takip edilmeli ve maksimum 6 aya kadar düşük hastalık aktivitesi veya remisyona sokmak amaçlanmalıdır[32].

Non Steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAII):

Tedavide eklem ağrısı ve şişliğini azaltmak, eklem fonksiyonlarını düzeltmek amacıyla kullanılırlar. Etki mekanizması siklooksijenaz yolunu inhibe ederek arasidonik asitin endoperoksitlere, prostaglandinlere (PG) ve Tromboksan A2'ye

dönüşümünü engellemektir. Analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri olan ajanlardır, fakat hastalığın seyrini ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler. Bu gruptasalisilatlar, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar veya selektif siklooksijenaz 2 (COX) inhibitörleri yer alır. Hastalığın seyrini değiştirmedikleri için RA tedavisinde tek başlarına kullanılmaları önerilmez[33].

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler; inflamasyonun potent baskılayıcılarıdır ve RA tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır, kısa dönemde semptomları (ağrı, şişlik) kontrol altına almada başarılıdırlar. Bu nedenle NSAİİ'lerle kontrol edilemeyen hastalarda, yavaş etkili ilaçların etkisi başlayıncaya kadar bir köprü tedavisi olarak kullanılır. Uzun dönemde ise radyolojik olarak eklem hasarını yavaşlattığını gösteren çalışmalar mevcuttur[34].

Metotreksat (MTX)

Romatoid artrit tedavisinde en yaygın ve genellikle ilk başlanan ilaçtır. MTX folik asit antagonistidir. Folik asidin dihidrofolat ile reaksiyonunu önlenerek DNA yapımını baskılanır. Metoreksat, hastalar tarafından uzun süreli kullanımı, klinik güvenilirliğinin yüksek olması, biyolojik ajanlarla kombine edilebilmesi gibi pek çok özelliğe sahip olması nedeniyle RA tedavisinde öncü ilaç olarak kabul edilmektedir[35].

Sulfasalazin (SSZ)

SSZ, 1930'lu yıllarda bir antibiyotiğin (sulfapiridin) ve bir antiinflamatuar ilacın (salisilik asit) birleşmesi ile romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere oluşturulmuştur. Etkisi tam olarak bilinmemektedir. Kullanımı RA'da radyolojik progresyonu yavaşlatmaktadır. Günlük ortalama dozu 2 gram'dır. Etkisi yaklaşık olarak 2 ayda başlamaktadır.. Kombinasyon tedavilerinde sıklıkla yer almaktadır. GİS yakınmaları ve deri döküntüsü yapabilir. Kemik iliğini baskılayabilir, azospermi görülebilir, bu etkisi tedavi kesildiğinde düzelir[36].

Hidroksiklorokin

Etkileri tam anlamıyla bilinmemektedir. Fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu engellemesi, immun kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. İyi tolere edilir. En korkulan komplikasyonu olan makula toksisitesidir. Bu etkisi kilogram başına 6.5 mg üstüne çıkılmadıkça nadir olarak görülür. Bu yan etki nedeni ile hastalar yılda bir kez görme alanını da içeren oftalmolojik bir muayeneden geçirilmelidirler. RA'da klinik ve laboratuvar olarak etkili oldukları gösterilmiş, ancak radyolojik olarak erozyonları önleyemedikleri anlaşılmıştır. Organ tutulumuna da fazla etkileri gösterilememiştir. Deri döküntüsü, GİS problemleri, retinopati, baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilmektedir. Gebelikte kullanılabilmektedir[37].

Leflunamid

Etkisini pirimidin sentezinde rol oynayan dihidro-oratat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek göstermekte RA patogenezinde temel rol oynayan T hücrelerinin proliferasyonunu önlemektedir. Leflunamid oral alımından sonra enterohepatik sirkulasyonla aktif metabolite dönüşür. Leflunamid ile hastalık aktivitesinde azalma ve radyolojik progresyonda yavaşlama görülür. Kararlı plazma düzeyi için 2-3 hafta gerekir. Günlük idame dozu 10 – 20 mg'dır. En önemli yan etkisi hepatotoksisitedir kullanımı süresince düzenli transaminaz kontrolü önerilir. Ek olarak potent teratojeniktir, leflunamid kullanan ancak gebe kalmak isteyen hastalar, gebelik öncesi ilacı bırakmalı ve kolestiramin reçinesi ile yıkama protokolü uygulanmalıdır[36].

Biyolojik ajanlar

Tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörleri:

TNF inhibitörleri son 10 yılda kullanıma girmiştir; monoklonal antikor olan infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab ve çözünebilir füzyon reseptör proteini olan etanersept. Etkinlikleri benzer olan bu ajanların yan etkileri de benzerdir; latent tüberkülozun ve diğer granülomatöz enfeksiyonların reaktivasyonu,

yumuşak doku ve eklem enfeksiyonu, artmış lenfoma, solid malignite ve cilt kanseri riski, konjestif kalp yetmezliği ve multiple skleroz alevlenmesi nadirde olsa da saptanmış toksik etkileridir[38].

Rituksimab

CD 20 hedefli monoklonal antikordur. Etki mekanizması net olmamakla birlikte azalmış otoantijen sunumu, sitokin ekspresyonu ve otoantikor üretimi ile etki ettiği düşünülmektedir[28].

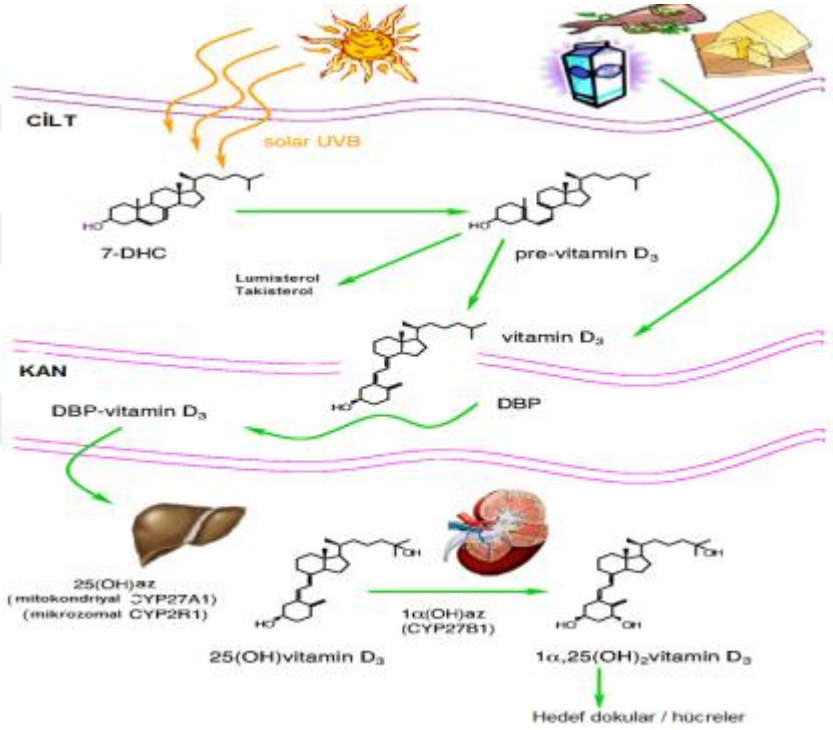
2.2. D Vitamini

2.2.1.VitaminD metabolizması

Bir ön hormon olan D vitamininin ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3)olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D2 bitkisel kaynaklı ergosterol seklinde alınmaktadır ve cilttetoplanır. Güneşten gelen ultraviyole ışınları ile kalsiferole dönüşür. D vitamini bağlayan proteinyardımı ile karaciğere gider. D vitamini bağlayan protein bütün D vitamini şekillerini bağlar, serbest D vitamini konsantrasyonu, D vitamini bağlayan proteine bağlı vitamin konsantrasyonundan daha düşüktür. Karaciğerde hidroksillenerek 25(OH) vitamin D2'ye ve böbrekte 1alfa-hidroksilaz ile hidroksillenerek 1-25(OH)2 vitamin D2'ye dönüşür.

Kolekalsiferol (vitamin D3) ise çok az miktarda besinlerden alınmakla birlikte genellikle vücutta sentez edilir. Cildin stratum granulozum tabakasında sentez edilip depolanan 5alfa-kolestandan türeyen 7-dehidrokolesterolün ultraviyole ısınlarına maruz kalması ile oluşur. Karaciğerde 25(OH) vitaminD3'e dönüşür. 25(OH) vitamin D3 karaciğerde oluştuktan sonra vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak enterohepatik dolasımı takiben, böbrekte bir kez daha 1 alfa-hidroksilaz ile metabolize edilerek D vitaminin bilinen en aktif metaboliti olan 1-25-dihidroksikolekalsiferol'e dönüştürülür. 1-25(OH)2 vitamin D'nin yarı ömrü 3-5 gündür. Vitamin D3 ve D2 benzer yolla metabolize olduklarından genel olarak D vitamini olarak isimlendirilebilir. Farklı bir mekanizma ile D vitamini ayrıca böbreklerde 1alfa-hidroksilaz ile hidroksillenebilir ve 1 alfa-hidroksikolekalsiferol (alfakalsidol) oluşur ve karaciğerde 1-25 (OH)2 vitamin D sekline dönüşür.

1-25(OH)2 vitamin D esas kalsiyotropik hormon olması ve kalsiyum absorbsiyonunda 25(OH) vitamin D'ye göre 100 kat fazla etkili olmasına rağmen yarı ömrü daha uzun olan ve kanda 1000kat daha fazla bulunan 25(OH) vitamin D'ninde fizyolojik kalsiyotropik etkinlikte önemli payı vardır. İnsan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ısınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Besinler içinde D vitamini en fazla balık ve su ürünlerinde bulunur. Süt ve süt ürünleri kalsiyum açısından zengin olsa da D vitamin yönünden zengin değildir[39]. (şekil3)



Şekil3. D vitamini sentez ve metabolizması Mathieu, C. ve ark'nın "Vitamin D and diabetes" adlı makalesinden uyarlanmıştır[40].

Kolekalsiferol karaciğerde, hepatik mitokondrial ve/veya mikrozomal enzimlerle 25-hidroksivitamin D'ye metabolize edilir. D vitamini karaciğerde, 25-hidroksilaz tarafından 25hidroksilasyona uğrar. D vitaminin hepatik 25-hidroksilasyonu, ürünün "feedback" kontrolü yoluyla denetlenir. Fakat bu düzenleme sıkı değildir. Kanda en fazla bulunan fraksiyon olan 25(OH)D3'ün yarı ömrü 19 gündür.

Farklı laboratuvarlarda normal serum 25(OH)D düzeyi 20-200 nmol/L (8-80 ng/mL) arasında değişmektedir. Serum 25(OH) vitamin D düzeyleri genellikle hem 25-hidroksivitamin D2, hem de 25-hidroksivitamin D3 düzeylerinin ikisini birden yansıtmaktadır. 25(OH) vitamin D, D vitamini bağlayan proteine en fazla affinite gösteren türev olduğundan kanda en fazla bulunan formdur. Serum 25(OH)D düzeyi güneş ışığına yoğun maruz kalan şahıslarda 250 nmol/l'e (100 ng/ml) kadar çıkabilmektedir. Diyetle alım ve endojen vitaminD3 sentez artısı da, düzeyini arttırır. Vitamin D alımı çok fazla ise 1200 nmol/l (500 ng/ml)'ninüzeri düzeylere çıkabilir. Ağır kronik karaciger hastalığında ise düzeyi azalır[41]. Fenobarbital, fenitoin ve rifampisin sitokrom p-450 enzimlerinin ve 25 hidroksilazın işlevlerini değiştirerek 25(OH) vitamin D düzeyinde bir azalmaya neden olurlar[42].

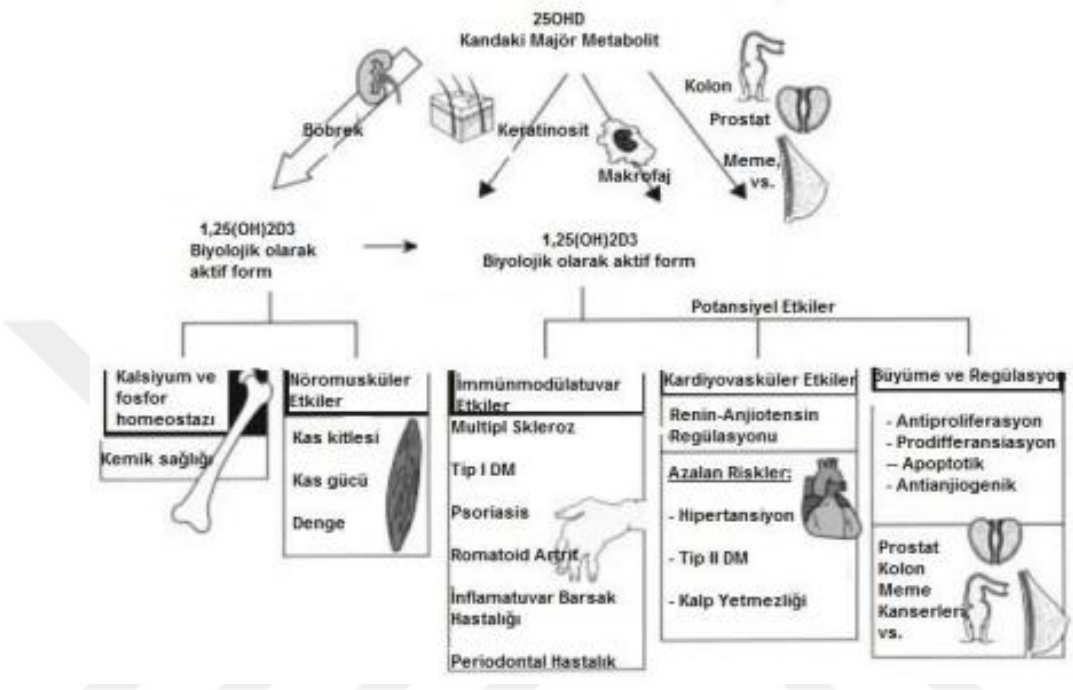
Serum 1-25(OH)2 vitamin D çocuklarda erişkindekinden daha yüksektir ve 25(OH)D'ninaksine mevsimsel değişiklik göstermez. Hayatın ilk yılında ve adolesan büyüme döneminde yükselir. Serum 1-25(OH)2 vitamin D seviyesinin mevcut Ca, P ve PTH değerlerinin ışığında ve tüm D vitamini profili ile birlikte yorumlanması gerekir[43].

2.2.2.D vitamini fonksiyonları

Aktif D vitamininin (1, $25(OH)_2D_3$) en önemli etkisi, enterosit diferansiasyonunu ve intestinal kalsiyum emilimini sağlamaktır. Paratiroid bezinden PTH salınımını baskılamak, intestinal fosfat emilimini arttırmak, osteoblast fonksiyonunu düzenlemek ve kemik rezorpsiyonu ve PTH ile uyarılmış osteoklast aktivasyonunu düzenlemek de aktif D vitamininin işlevleri arasındadır. Bu işlevlerde 1, $25(OH)_2D_3$, plazma kalsiyum ve fosfat düzeylerinin normal düzeylerinin sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır.

1, $25(OH)_2D_3$, vitamin D intrasellüler reseptörlerine (VDR) bağlanarak hedef dokulardaki etkisini gösterir[44] VDR, steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesi olmakla birlikte retinoik asit reseptörü ve tiroid hormon reseptörü ile oldukça benzerdir[181]. VDR hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerinde bulunur. İnsanlarda VDR'yi kodlayan gen 12. kromozomda bulunur ve 1, 25(OH)2D3'ün VDR'ye bağlanması vitamin D kontrolündeki genlerin transkripsiyonuna neden olur[45, 46].

Vitamin D'nin genomik etkileri VDR aktivasyonu ile ortaya çıkar. 26 Vitamin D reseptörleri pankreas adacık hücreleri, mononükleer hücreler, lenfositler, beyin, hipofiz, tiroid, meme, karaciğer, böbrek, kalp kası, deri, kolon ve ince bağırsak, prostat bezi, gonadlar ve osteoblastlar gibi birçok dokuda bulunmaktadır[46]. (şekil4)



Şekil 4. Aktif D vitamininin endokrin, otokrin ve parakrin fonksiyonları.

Böbrekler 25(OH)D'yi 1, 25(OH)2D3'e çevirerek bir endokrin organ gibi davranır. 1, 25(OH)2D3 kemik sağlığı için gerekli olan kalsiyum-düzenleyici bir hormondur. Aktif D vitamini iskelet sistemi dışındaki VDR'si olan diğer hücre ve dokuları da etkiler. Bununla birlikte yapılan hayvan ve insanlar çalışmalarında birçok dokuda sadece VDR'nin değil, ayrıca 1α-hidroksilaz aktivitesinin de olduğu saptanmıştır[47].

D vitamininin VDR aracılığıyla etkilediği bazı hedef genler şunlardır:

- Kalsiyum ve fosfat taşıyıcıları ile onların böbrek ve ince bağırsakta bulunan iyon pompaları[48].

- NF-kB ligandının osteoklastik differansiyasyon faktörü reseptör aktivatörü-RANKL (Mevcut osteoklast aktivitelerini arttırıp ömürlerini uzatarak yeni kemik oluşumu için yer açılmasını indükler)[49].

Ayrıca aktif vitamin D;

- Bazı dokularda ksenobiyotik bileşiklerin yıkılması ile ilgili genler[48]
- Doğal ve kazanılmış bağışıklıkta rol oynayan bazı anahtar hücre fonksiyonları ile ilgili genler üzerinde de etkilidir
- Kolonda safra asidi metabolizmasını düzenleyen genler
- Ciltte keratinosit diferansiasyonunu düzenleyen genler
- Dermal kıl folükülü gelişimi ile ilgili genler[50]

Aktif D vitamininin VDR aracılığı ile genomik etkisini göstermesi saatler veya günler almaktadır. Bunun yanında aktif D vitamininin sinyal ileti sistemlerini uyararak, etkisi hızlı başlayan non-genomik etkileride bulunmaktadır. Bu etkisini plazma membran reseptörü ve MAP kinaz veya cAMP üzerine etki göstererek gerçekleştirir. İkincil haberci yoluyla oluşan non-genomik etkiler pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, monositler ve bağırsakta da görülmektedir[51].

2.2.3. D vitamininin hedef doku yanıtları

D vitamininin hedef doku yanıtları, kemik üzerine etkileri ve kemik dışı etkileri olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

2.2.3.1.D vitamininin kemik üzerine etkileri

1-25(OH)2D3 kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine etkili olan hormonlardan biridir. Bu hormon ince bağırsakta kalsiyum bağlayıcı bir protein olan ve kalsiyumun enterositlerden aktif transportunda önemli bir rol oynadığı düşünülen calbindin 9K'nın majör indükleyicisidir. TRPV5 ve TRPV6 (transient receptor potentıal 28 vanılloid), bağırsak epitelinde bulunan iki majör kalsiyum taşıyıcısıdır ve D vitaminine duyarlıdırlar. Aktif D vitamini, ince bağırsaktaki bu ve diğer

genlerin ekspresyonunu arttırmak yoluyla intestinal kalsiyum emilimini arttırırlar[52].

VDR, osteoblastlarda bazı genlerin ekspresyonunu düzenleyerek, aktif D vitamininin Tip 1 kollojen sentezinin baskılanması, osteokalsin, osteopontin ve kemik matriks proteinleri sentezinin arttırılması gibi etkilerinin ortaya çıkmasını sağlar[52, 53].

VDR, sadece osteoblastlar üzerinde bulunur. PTH ve 1-25(OH)2D3, osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini arttıran RANK ligandının ekspresyonunu arttırır. Aktif D vitamini bu yol ile kemik rezorpsiyonunu düzenler. Yapılan çalışmalarda D vitamininin esas etkisinin kalsiyum ve fosfor emilimini uyararak kemik mineralizasyonunun devam etmesini sağlamak olduğu gösterilmiştir. VDR paratiroid bezi üzerinde de bulunur. Parathormon, paratiroid bezinden salgılanır ve kemik ve böbrek hücre yüzeylerindeki reseptörlere bağlanarak kan kalsiyumunu arttırır. Bununla birlikte böbrekte 1-25(OH)2D3 sentezini arttırarak kalsiyumun bağırsaktan emilimini arttırır, kemik rezorpsiyonu ve döngüsünü de arttırır 1-25(OH)2D3'nin paratiroid hücreli üzerinde antiproliferatif etkisinin bulunduğu ve PTH'nın gen transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir[52].

2.2.3.2.D vitamininin kemik dışı etkileri

Vitamin D reseptörünün ilk saptandığı zamanlarda D vitamininin sadece kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine etkili olduğu düşünülmekteydi. Bu sebeple yapılan birçok çalışmada VDR reseptörlerinin pankreas, meme, cilt, kolon, beyin, aktive olmuş monosit ve makrofajların da içinde bulunduğu birçok doku ve organda bulunduğu gösterilmiştir[54].

2.2.4.Vitamin d yetmezliği için risk faktörleri

Vitamin D eksikliği için bilinen risk faktörleri, prematüre ve dismatüre doğum, pigmentli deri, güneş ışığının düşük emilimi, obezite, malabsorbsiyon, kronik böbrek yetmezliği ve ileri yastır. İleriyasta D vitamini sentezi genç insanlara göre daha azdır ve D vitamini yetmezliği prevelansı daha yüksektir. Risk grupları göçmenler ve yaslılardır[55].

2.2.5.D vitamini eksikliği ve tanısı

D vitamin düzeyi yaş, ırk, yaşanılan bölge ve mevsim gibi birçok faktörden etkilenir. PTH değeri D vitamini eksikliği için en önemli parametredir. Yapılan çalışmalarda 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml (75 nmol/L)'nin altına düştüğünde PTH değerinin yükselmeye başladığı saptanmıştır. Bu nedenle 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml (50nmol/L)'nin altındaki değerler ''D vitamin eksikliği'', 21-29 ng/ml (50-75 nmol/L) arası değerler ''D vitamini yetersizliği ve 30-100 ng/ml (75-250 nmol/L) arası da ''D vitamin yeterliliği olarak kabul edilmiştir.(tablo2)

25(OH)D, ciltte sentezlenen ve dışardan alınan D vitamininin kanda dolaşan majör metabolitidir. D vitamin düzeyini belirlemek için standart olarak 25(OH)D ölçümü yapılmaktadır. 1-25(OH)2D3, D vitamininin aktif formu olmasına rağmen kanda ölçümü yapılmamaktadır. D vitamin eksikliğinde PTH düzeylerinde yükselme olup, PTH da renal 1 alfa-hidroksilaz enzimini indükleyerek 25(OH)D'den 1, 25(OH)2D3 yapımını arttırmakta ve bu durum düşük D vitamini durumlarında 1, 25(OH)2D3'ün normal düzeyde saptanmasına neden olmaktadır.

D vitamini eksikliği tüm dünyada yaygın, fark edilmemiş bir epidemidir. D vitamin eksikliği (<20 ng/ml), 18-29 yaş arası sağlıklı genç erişkinlerde %36, 15-49 yaş arası siyah kadınlarda %42, 49-83 yaş arası erişkinlerde %41 ve ABD'de hastanede yatanlarda %57 olarak saptanmıştır. Bu değerler Avrupa'da çok daha yüksek bulunmuştur[56, 57].

Tablo 2. 25(OH)D düzeyi ve düzeye göre durumun tanımlanması[56, 57].

Tanım	25OH D düzeyi	Karakteristik Özellikler
Eksiklik	<20ng/ml (50 nmal/L)*	Rikets / osteomalazi
Yetersizlik	21-29 ng/ml (50-75 nmol/L)	PTH'nın yükselmeye başladığı değer
Yeterlilik	30-100 ng/ml (75-250 nmol/L)	Kemik hastalığı yok

* 1 ng/ml= 2,496 nmol/L

2.2.6.Vitamin d eksikliğinin sonuçları

Ciddi D vitamini eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde ise osteomalazi ile sonuçlanır. Bu ikisi iskeletin organik matriksinde mineralizasyonun bozuk olduğu durumlardır. Osteomalazidetrabeküler ve kortikal kemik yüzeyinin çoğu kalın osteoid görüntü ile kaplanır. D vitamini eksikliğinde, düşük serum kalsiyum ve 1-25(OH)2 vitamin D düzeyi nedeniyle PTH sekresyonu artar. Bu da yüksek kemik döngüsü ve artmış kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanır. Kortikal kemik kaybı nedeniyle osteoporoz patogenezine katkıda bulunur. Şiddetli D vitamini eksikliği, osteomalazi ve kemik mineralizasyon problemlerine neden olurken diğer taraftan yüksek PTH düzeyleri, yüksek kemik dönüşümü, kemik rezorpsiyonu, osteoporoz ile sonuçlanır. Her iki mekanizmada da kırıklar, özellikle de kalça kırığına yol açar[51].

2.2.7.D vitamin eksikliğinin önlenmesi ve tedavisi

D vitamini eksikliğinin neden olduğu etkiler göz önünde bulundurulduğunda normal D vitamini düzeylerine sahip olmanın önemli olduğu görülmüştür. 19-70 yaş arasında kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, serum 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU'dir. 70 yaş üzerinde 800 IU, 65 yaş üzerindekilere düşmeleri önlemek için 800 IU/gün D vitamini gereklidir. Günlük ihtiyacın karşılanması için gıda ve güneş yanında D vitamini takviyesi de gereklidir. D vitamini takviyesi ile birlikte kalsiyum alımı da sağlanmalıdır. (19-70 yaş için 1000 mg/gün, > 70 yaş için 1200 mg/gün). 25(OH)D düzeyi > 88 ng/ml olduğunda hiperkalsiüri gelişir ve günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU'dir. Kronik karaciğer yetmezliğinde D vitamini yetmezliğinin tedavisi için alfakalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde kalsitriol kullanılmalıdır. Tedavide hedef, serum 25(OH)D düzeylerini 30-50 ng/ml düzeylerinde tutmaktır. Tedavide D2 ve D3 kullanılabilir. Ancak daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek için D3 kullanılmalıdır. 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan hastalara D vitamin yüklemesi yapılmalıdır. Yükleme olarak 8 hafta boyunca 50000 IU vitamin D verildikten sonra günlük 1500-2000 IU idame tedavisi ile devam edilmelidir. 25(OH)D düzeyi 20-30 ng/ml olan yetişkinlere D vitamin yüklemesine gerek yoktur. İdame dozla tedaviye başlanır. Tedavi başladıktan 3-6 hafta sonra serum 25(OH)D düzeylerine bakılmalıdır. Eğer hedef düzeylere

ulaşmamışsa ek doz verilmelidir. Serum seviyesi 30 ng/ml altında kalanlarda gastrointestinal emilim kusuru ya da tedavi uyumsuzluğu düşünülmelidir. Obezlerde ve vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda yükleme ve idame dozu 2-3 kat verilmelidir[58].

2.3. Vitamin D ve İmmun Sistem

Vitamin D ile immün sistem birbirlerini etkiler. Vitamin D immün sistem hücrelerinin farklılaşması ve regülasyonunu direk ve indirek olarak etkiler. Eski raporlarda vitamin Dmetabolizmasının otoimmün hastalıkların prevelansına etkisi çoğunlukla anekdotal ve koşullara bağlıdır. Örneğin kuzey bölgelerde ve düşük güneş ısınlarının olduğu coğrafi alanlarda multiplesklerozve inflamatuar bağırsak hastalığının göreceli olarak yüksek prevelansı arasında iliksin saptanmıştır [59].Daha yeni verilerde vitamin D eksikliği, tip 1 DM, MS, inflamatuar bağırsak hastalığı, SLE ve RA gibi birçok otoimmün hastalıkla bağlantılıdır[60, 61].

2.3.1.Otoimmünitede vitamin D reseptörlerinin rolü

Aktif vitamin D metaboliti tarafından aktive edilen VDR'ü trankripsiyon faktörlerininsteroid/tiroid/retinoid reseptör gen süperfamilyasının bir üyesidir. Vitamin D'nin doku cevabının değişikliğinde genlerin ekspresyonunu regüle eder. Bu reseptör kalsiyum dengesinin regülasyonunda ve immünmodülatör etkilerde rol oynar. VDR'leri immün sistem hücrelerinin bir kısmında bulunur. Dolasımdaki monosit, dentritik hücreler ve aktive T hücrelerini içeren otuzun üzerinde farklı dokuda saptanmıştır ve T lenfosit ve makrofajlar da önemli düzeylerde bulunmuştur. Bununla birlikte en yüksek konsantrasyonu aktivasyon durumu göz önüne alınmadığında timustaki immatür immün hücrelerde ve matür CD8 T lenfositlerdedir[62].

2.4. Vitamin D ve Romatoid Artrit

Kesitsel çalışmalarda düşük 1-25(OH)2 vitamin D düzeyleri ile yüksek hastalık aktivitesi arasında ilişki görülmüştür. Epidemiyolojik veriler RA hastalarının %60'ından fazlasında 25(OH)vitamin D düzeyleri 50 nmol/l'nin altında ve %16'sında vitamin D eksikliğini (<12, 5 nmol/l)göstermiştir. Bununla birlikte

1-25(OH)2 vitamin D ve alkalen fosfataz arasındaki pozitifkorelasyon bulgusu, gerçekte yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda artmış kemikrezorpsiyonunu kısmen gösterebilir[63, 64].

Serum D vitamin eksikliği multiple skleroz, tip 1 diyabet otoimmun romatolojik hastalıklar gibi birçok kronik, inflamatuar otoimmune hastalık grubundarisk faktörü olarak değerlendirilmektedir. D vitamini hem doğal hem kazanılmış immun sistemi düzenlemektedir[65]. Doğal immune sistemin elemanları olan dendritik hücreler, monosit/makrofajlar vitamin D yi aktif formuna çeviren 1-alpha-hydroxylase'ı eksprese ederler[5, 6].Kazanılmış immune sistemde ise T helper tip 1 (TH1) ekspresyonuna engel olur; antijen sunum aktivasyonunu, antikor üretimini lenfosit proliferasyonunu, dendritik hücre farklılaşmasını, IL-2, IL-6, IFN gama, TNF alfa gibi sitokinlerin salınımını inhibe eder[6]. Vitamin D eksikliği durumunda B hücreleri tarafınca antikor üretiminin arttığı görülmektedir, mevsime bağlı vitamin D eksikliklerinde romatizmal hastalıklarda alevlenme meydana geldiği son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir[65].

Romatoid artritkronik, inflamatuar, otoimmün, sistemik bir romatizmal hastalıktır. RA yüksek oranlarda görülen disabilite ve morataliteye sebep olmaktadır[1]. Etyolojide genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülse de henüz kesin nedeni bilinmemektedir[1]. RA gelişimi ve progresyonun da otoimmune hadiseler ve enfeksiyonlar ana rolü oynamaktadır. Bunun yanında RA gelişlimindi genetik ve çevresel faktörler de TH 1 aktivasyonunu sağlayan ve MHC aracılığıyla IL1, IL6, tnf alfa gibi sitokinlerin salınımını arttıran önemli etkileyici faktörlerdir. Bu sitokinler devamlı B hücre aktivasyonunu sağlayarak sivovyal lezyonlara sebebiyet vermektedirler[2]. Son dönemde yapılan çalışmalarda vitamin D 'nin RA gelişimi aktivasyonu ve alevlenmeleriyle ilişkili olduğu kanıtlanmıştır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Bu kesitsel çalışmaya, Ocak-Mart 2015 ve Ekim 2015-Mart 2016 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde takip edilmekte olan 1987 American College of Rheumatology (ACR) kriterlerini karşılayan, 18 yaşın üzerinde, beyaz ırktan 200 Türk RA hastası alındı. Kontrol grubu olarak da ayni donemde Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye polikliniğinde izlenen ve başka inflamatuar romatizmal hastalığı yada kronik komorbiditesi olmayan, 18 yaşın üzerinde 77 birey alindi. Çalışma döneminde aktif enfeksiyon ya da malignitesi olan, gebe olan, emziren ya da yaşı 70 üzerinde olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin demografik özellikleri belirlendi. RA hastalarının çalışma dönemindeki hastalık suresi, ekstra-artikuler tutulumları, RF ve anti-CCP için serolojik durumları, almakta oldukları tedaviler ve akut faz yanıtları (eritrosit sedimentasyon hızı [ESH] ve C-reaktif protein [CRP]) kaydedildi. Tüm hastaların hastalık aktiviteleri DAS-28-ESR ile belirlendi [66].Çeşitli hastalık aktivite parametrelerinin (sis ve hassas eklem şayileri, ESH, hasta global değerlendirmesi) komposit olarak değerlendirildiği DAS-28 skoruna göre hastalık aktiviteleri DAS-28>5, 1 ise yüksek hastalık aktivitesi (YHA); ≤5, 1 ve >3, 2 ise orta hastalık aktivitesi (OHA);≤3.2 ve >2.6 ise düşük hastalık aktivitesi (DHA);≤2.6 ise remisyon (REM) olarak sınıflandırıldı.

Çalışma için Marmara Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik Kurul protokol no:09.2015.142) Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklı bireylerden Helsinki bildirgesine göre bilgilendirilmiş onam alındı.

3.2. Serum 25-Hidroksi (OH) Vitamin D3 (25OHD3) Tayini

Çalışmaya alınan bireylerden Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarın da; electro chemiluminescence immunoassay yöntemi ile serum 25OHD3 düzeyi tayin edildi. Serum 25OHD3 düzeyi<20ng/mL

ise eksiklik, 20-30ng/mL ise yetersizlik ve >30ng/mL ise yeterlilik olarak değerlendirildi.

RA hastalarına Marmara Üniversitesi Romatoloji kliniğinde standart bir protokol çerçevesinde yılda bir, RA'daki artmış osteoporoz ve sık glukokortikoid kullanımı nedeniyle sonbahar-kış döneminde 25OHD3 düzeyleri bakılmakta olup yetersizlik ve eksiklik olan hastalara uygun replasman tedavisi önerilmektedir. Kontrol grubundaki bireyler ise Genel Dahiliye polikliniğine kronik komorbidi tedisi dışında bir sebepten başvurmuş olup 25OHD3 düzeyi tayini istenen hastalar arasından seçilmiştir.

DAS-28 (DİSEASE ACTİVİTY SCORE-28)

Çeşitli klinik verilerin sonuçları bir formül içerisinde değerlendirilerek hastalık aktivitesi düzeyi hesaplanmaktadır. İki taraflı olarak omuz, dirsek, el bileği, MKF, elde PIF ve diz eklemlerinde olmak üzere toplam 28 eklemde hassas eklem sayısı, sis eklem sayısı, ESH ve VA Süzerin de genel sağlık değerlendirmesi olmak üzere 4 klinik veriyle hesaplanır. Bu skorlar genelde hesaplama programına bahsedilen verilerin girilmesiyle elde edilmektedir.

DAS-28 Skorunun yorumu:

DAS-28>5, 1 ise hastalık şiddeti yüksek

3, 2<DAS-28<5, 1 ise hastalık şiddeti orta

2, 6<DAS-28 <3, 2 ise hastalık şiddeti hafif

DAS-28 <2, 6 ise ACR kriterlerine göre hastalık remisyonda kabul edilmektedir [66].

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler "Statistical Packagefor Social Sciences" (SPSS, Chicago, IL) Windows 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler

normal dağılan değişkenler için ortalama±standart sapma (“Standard deviation” [SD]), normal dağılmayan değişkenler ise ortanca ve çeyreklik arası değer (“interquartilerange”, [IQR]) kullanılarak verildi. Çalışma (RA hastaları) ve kontrol grupları arasındaki demografik özellik farklılıkları ve 25OHD3 düzeyler iki-kare ve Student-t testi ya da Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. RA hastalarında 25OHD3 düzeyine göre hastalık özellikleri ve hastalık aktiviteleri ki-kare ile incelendi. Hastalık özellikleri ve klinik parametreler ile 25OHD3 düzeyleri arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. RA hastalık aktivitesi/şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülen faktörler basamaklı multivariate lojistik regresyon modeli ile analiz edilerek 25OHD3 düzeyinin RA’da hastalık şiddeti/aktivitesinde bağımsız bir rolü olup olmadığı değerlendirildi. Şu değişkenler multivariate modelde analiz edildi: cinsiyet, yas, hastalık suresi, ekstra-artikuler tutulum, biyolojik tedavi ya da glukokortikoid kullanımı, RF ve anti-CCP pozitiflikleri ve 25OH vitamin D3 durumu (eksiklik/ yetersizlik ve yeterlilik). Model uyumunu değerlendirmek için “Hosmer-Lemeshowgoodness of fit” testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $P<0,05$ seçildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Demografik Özellikleri ve 25OHD3 Düzeyleri

Bu çalışmaya toplam 200RA(K/E=146/54, ortalama yaş 55, 4±1, 3 yıl, ortalama hastalık süresi 13, 1±8, 5 yıl, RF/Anti-CCP pozitifliği %81, 5) hastası ve kontrol grubu olarak da 77 (K/E=45/32, ortalama yaş 37, 1±6, 8 yıl) sağlıklı birey alindi (Tablo 3). Çalışmaya alınan RA hastalarının serum 25OHD3 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (20, 2±18, 3 vs 60, 3±25, 5, *P*<0, 001). 25OHD3 düzeyleri "eksiklik" ve "yetersizlik" olarak sınıflandırıldığında da RA hastalarında eksiklik ve yetersizlik anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 3). Cinsiyetler arası farka bakıldığında her iki grupta da kadın ve erkeklerin 25OHD3 düzeyleri anlamlı farklı olmayıp RA hastalarında sağlıklılara kıyasla 25OHD3 düzeylerindeki düşüklük her iki cinsiyette de gözlendi (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya alınan RA hastaları ve sağlıklı bireylerin demografik özellikleri ve 25OH Vitamin D3 düzeyleri*

	RA hastaları (n=200)	**Sağlıklı bireyler (n=77)**	***P*değeri**
Kadın cinsiyet, n (%)	146 (73)	45 (58,4)	0,019
Yaş, yıl	55,4±12,8	37,1±6,8	<0,001
25OH vitamin D3 düzeyi, ng/mL	20,2±18,3	60,3±25,5	<0,001
Kadın	20,5±20,2	63,5±25,9	<0,001
Erkek	19,6±11,7	55,8±24,9	<0,001
25OH vitamin D3 yeterliliği, n (%)			<0,001
Eksiklik (<20 ng/mL)	114 (57)	2 (2,6)	
Yetersizlik (20-30 ng/mL)	37 (18,5)	69 (89,6)	
Yeterlilik (>30 ng/mL)	37 (18,5)	69 (89,6)	

*** Aksi belirtilmedikçe değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.**

4.2. RA hastalarında 25OHD3 düzeyi ile hastalık özellikleri ve aktivitesi arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan 200 RA hastasının 163'unde (81, 5%) 25OH vitamin D3 eksikliği ve yetersizliği mevcuttu. 25OH vitamin D3 eksikliği ya da yetersizliği olan RA hastaları vitamin D düzeyi yeterli olanlara göre anlamlı olarak daha genç olup, anti-CCP titrekleri ve DAS28 skorları anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4). Buna karsın 25OH vitamin D3 eksikliği/yetersizliği olan RA hastalarının hastalık sureleri, RF ya da CCP için seropozitiflik oranları, eksta-artikuler tutulumları, biyolojik tedavi ve glukokortikoid kullanımları ve akut faz yanıtları (ESH ve CRP) 25OH vitamin D3 yeterli olan hastalardan anlamlı farklı değildi. DAS28 skorları vitamin D eksikliği/yetersizliği olanlarda sayısal olarak anlamlı yüksek olsa da, DAS28'egörehastalık aktivitesi kategorize edildiğinde eksiklik/yetersizlik olan hastalarda orta/yüksek hastalık aktivitesi oranı vitamin D düzeyleri yeterli olanlardan farklı değildi (46, 6% vs 48, 6%, *P*=0, 82).

25OH vitamin D3 düzeyleri ile yas, hastalık suresi, ESH, CRP ve DAS28 skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 4. 25OH Vitamin D3 eksikliği/yetersizliği olan ve olmayan RA hastalarının klinik özellikleri ve hastalık aktiviteleri*

	25OH vitamin D3 durumu		
	Eksiklik / yetersizlik (≤30 ng/mL) (n=163)	Yeterlilik (<30 ng/mL) (n=37)	*P* değeri
Kadın cinsiyet, n (%)	117 (71,8)	29 (78,4)	0,41
Yaş, yıl	54,3±13,5	60,2±7,6	0,012
Eğitim durumu, yıl	5,9±4,5	5,3±3,4	0,41
Hastalık durumu, yıl	12,4±6,6	13,2±8,7	0,59
RF ya da anti-CCP pozitifliği, n (%)	135 (84,9)	28 (80)	0,47
RF titresi, U/mL	66 (19,5-425)	41,7 (18-320)	0,25
Anti-CCP titresi, EU/mL	43 (5,9-78,5)	20 (4,3-56,5)	0,049
Ekstra-artikuler tutulum	33 (20,2)	9 (24,3)	0,58

Biyolojik DMARD kullanımı, n (%)	73 (44,8)	17 (45,9)	0,90
Glukokortikoid kullanımı, n (%)	77 (47,2)	21 (56,8)	0,30
ESH, nm/saat, median (IQR)	31 (19-47,0)	32 (15-46,7)	0,89
Normalin üzerinde ESH (<20 mm/s), n (%)	113 (70,2)	23 (63,9)	0,46
CRP, mg/L, median (IQR)	4,7 (3,2-12,0)	4,8 (3,2-12,9)	0,51
Normalin üzerinde CRP (<5mg/L, n (%)	79 (49,1	17 (47,2)	0,84
DAS28-ESH	3,6±1,0	3,2±0,9	0,018
Hastalik aktivitesi, DAS28'e göre, n (%)			0,82
Remisyon-Düşük hastalık aktivitesi	87 (53,4)	19 (51,4)	
Orta, yüksek hastalık aktivitesi	76 (46,6)	18 (48,6)	

* Aksi belirtilmedikçe değerler otlama ± SD olarak verilmiştir.

RF=Romotoid faktör; CCP="Cycliccitrullinatedpeptide"; DMARD= "Diseasemodifyingantirheumaticdrugs"; ESH= Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP= C-reaktif protein; DAS28= "Diseaseactivity score-28 joints".

Hastalık şiddeti/aktivitesi ile üzerine etkisi olabilen klinik parametreler ve (yas, cinsiyet, hastalık suresi, ekstra-artikuler tutulum, RF/Anti-CCP pozitifliği, biyolojik ve glukokortikoid kullanımı) ve 25OH vitamin D3 (eksiklik/yetersizlik ve yeterlilik) yapılan multivariate lojistik regresyon analizinde 25OH vitamin D3 eksikliği/yetersizliği hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak saptanmadı(OR=1, 13, %95 CI 0, 48-2, 63, *P*=0, 78). Buna karşın düşük hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunan tek parametre aktif glukokortikoid kullanımı idi (OR=0, 38, %95 CI 0, 20-0, 75, *P*=0, 005) (Tablo 5).

Tablo 5. RA hastalarında hastalık aktivitesi ile ilişkili parametreler

Değişkenler	**B**	**OR (%95 CI)**	**P değeri**
Yaş	0,010	1,01 (0,98-1,04)	0,47
Kadın cinsiyet	0,571	1,77 (0,82-3,80)	0,14
Hastalık süresi	-0,018	0,98 (0,94-1,02)	0,37
Ekstra-artikuler tutulum varlığı	-0,643	0,53 (0,23-1,21)	0,13
Biyolojik tedavi kullanımı	-0,015	0,98 (0,50-1,93)	0,24
Glukokortikoid kullanımı	-0959	0,38 (0,20-0,75)	0,005
RF-pozitifliği	-0,512	0,60 (0,25-1,43)	0,25
Anti-CCP pozitifliği	0,604	1,83 (0,77-4,32)	0,17
250H vitamin D3 eksikliği/yetersizliği	0,119	1,13 (0,48-2,63)	0,78

RA= Romatoidorit: CCP= Cysclic-citrullinated protein.

5.TARTIŞMA

Vitamin D'nin endojen serum metaboliti olan (calcitriol, 1, 25(OH)2 D3) bir steroid hormon olarak değerlendirilmektedir ve gonadal hormonlar ve glukokortikoidler gibi immunmodulatuar aktiviteye sahip olduğu düşünülmektedir. Serum D vitamin eksikliği multiple skleroz, tip 1 diyabet, otoimmun romatolojik hastalıklar gibi birçok kronik, inflamatuar, otoimmune hastalık grubunda risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. D vitamini hem doğal hem kazanılmış immun sistemi düzenlemektedir[65]. Doğal immun sistemin elemanları olan dendritik hücreler, monosit/makrofajlar vitamin D'yi aktif formuna çeviren 1-alpha-hydroxylase'ı eksprese ederler[5, 6].Kazanılmış immun sistemde ise T helper tip 1 (TH1) ekspresyonuna engel olur; antijen sunum aktivasyonunu, antikor üretimini lenfosit proliferasyonunu, dendritik hücre farklılaşmasını, IL-2, IL-6, IFN gama, TNF alfa gibi sitokinlerin salınımını inhibe eder[6].Vitamin D eksikliği durumunda B hücreleri tarafınca antikor üretiminin arttığı görülmektedir, mevsime bağlı vitamin D eksikliklerinde romatizmal hastalıklarda alevlenme meydana geldiği son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir[65].

Romatoid artritkronik, inflamatuar, otoimmün, sistemik bir romatizmal hastalıktır. RA yüksek oranlarda görülen disabilite ve mortaliteye sebep olmaktadır[1]. Etyolojide genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülse de henüz kesin nedeni bilinmemektedir[1]. RA gelişimi ve progresyonunda otoimmune hadiseler ve enfeksiyonlar ana rolü oynamaktadır. Bunun yanında RA gelişiminde genetik ve çevresel faktörler de TH 1 aktivasyonunu sağlayan ve MHC aracılığıyla IL1, IL6, tnf alfa gibi sitokinlerin salınımını arttıran önemli etkileyici faktörlerdir. Bu sitokinler devamlı B hücre aktivasyonunu sağlayarak sinovyal lezyonlara sebebiyet vermektedirler [2]. Son dönemde yapılan çalışmalarda vitamin D'nin RA gelişimi aktivasyonu ve alevlenmeleriyle ilişkili olduğu kanıtlanmıştır.

Vitamin D'nin otoimmün hastalıklar ile ilişkisi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bu nedenle Vitamin D düzeyinin belirlenen kriterlere göre RA hastalık aktivasyonu ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı yaptık.

Çalışmamızda DAS28 skorları vitamin D eksikliği/yetersizliği olanlarda sayısal olarak anlamlı yüksek olsa da, DAS28 göre hastalık aktivitesi kategorize edildiğinde eksiklik/yetersizlik olan hastalarda orta/yüksek hastalık aktivitesi oranı vitamin D düzeyleri yeterli olanlardan istatistiksel olarak farklı saptanmadı. (*P*=0, 82).

Çalışmaya alınan RA hastalarının serum 25OHD3 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük (*P*<0, 001); 25OHD3 düzeyleri "eksiklik" ve "yetersizlik" olarak sınıflandırıldığında da RA hastalarında eksiklik ve yetersizlik anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı. Cinsiyetler arası farka bakıldığında her iki grupta da kadın ve erkeklerin 25OHD3 düzeyleri anlamlı farklı olmayıp, RA hastalarında sağlıklılara kıyasla 25OHD3düzeylerindekidüşüklükher iki cinsiyette de gözlendi.

Hastalık şiddeti/aktivitesi ile üzerine etkisi olabilen klinik parametreler ve (yas, cinsiyet, hastalık suresi, ekstra-artiküler tutulum, RF/Anti-CCP pozitifliği, biyolojik ve glukokortikoid kullanımı) da hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak saptanmadı.

Çalışmaya alınan 200 RA hastasının163'unde (81, 5%)25OH vitamin D3 eksikliği ve yetersizliği saptandı. 25OH vitamin D3 eksikliği ya da yetersizliği olan RA hastaları vitamin D düzeyi yeterli olanlara göre anlamlı olarak daha genç olup (bu durum yaşlı hasta grubunun daha çok test edilip D vitamini eksikliği, yetersizliği saptanan hastalarda daha çok replasman tedavisi veriliyor olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü), anti-CCP titreleri ve DAS-28 skorları anlamlı olarak daha yüksekti. Buna karsın 25OH vitamin D3 eksikliği/yetersizliği olan RA hastalarının hastalık sureleri, RF ya da CCP için seropozitiflik oranları, eksta-artikuler tutulumları, biyolojik tedavi ve glukokortikoid kullanımları ve akut faz yanıtları (ESH ve CRP) açısından 25OH vitamin D3 yeterli olan hastalardan anlamlı farklı saptanmadı. 25OH vitamin D3 düzeyleri ile yas, hastalık suresi, ESH, CRP ve DAS28 skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Buna karşın düşük hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunan tek parametre aktif glukokortikoid kullanımı olarak saptandı.

Ağustos 2010 yılında yapılan bir çalışmada vitamin D düzeyi ile RA hastalık aktivasyonu arasındaki ilişkiye bakılmış; vitamin D düzeyleri ile RA aktivasyon skorlaması arasında ilişki olduğu saptanmıştır; hastalık aktivite skoru yüksek olan hastalarda vitamin D seviyeleri düşük olduğu (p<0, 05), aynı şekilde vitamin D düzeyi arttıkça hastalık aktivite skorunda düşme olduğu gözlenmiştir. Hastalık aktivite skorlaması ile D vitamin düzeyleri arasında negatif ilişki olduğu görülmüştür[67].

Patel ve ark. 2007 yılında erken poliartritli hastalarda serumda D Vitamini metabolit konsantrasyonları ile hastalık aktivitesi arasında zıt bir ilişki bulunduğuna dair bir çalışma yayınlamıştır. Bu çalışma RA hastalık aktivitesinin D Vitamini kullanan hastalarda daha düşük olduğunu ortaya konmuştur. Bununla birlikte aynı çalışma da 25 (OH) Vitamin D 'de her 10ng/ml'lik artışınDAS-28'de 0, 3 ve CRP 'de %25'lik azalma ile ilişkili olduğu yayınlanmıştır[68].

Manuela Di Franco ve arkadaşlarının 2015'te yaptığı retrospektif nitelikte bir çalışmada, 37erken RA tanısı olan hasta alınmış, %35 hastada vitamin D eksikliği saptanmış ve bu durumun RA yüksek aktivite skoru, düşük remisyon oranları ve tedavi yanıtında azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (p<0, 001)sonuç olarak D vitamin eksikliği olanlarda D vitamin düzeyi normal olanlara oranla tedaviye yanıt oranlarının, hastalık aktivite skorlarında azalmanın, remisyon oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar D vitamininin immunmodulatuar aktivitesini desteklemektedir[69].

2011-2012 yılları arasında Rasoul-Akram Hospitalromatoloji kliniğinde yapılan bir çalışmada, RA tanısı olan 75 hasta alınmış, hastalar DAS-28 aktivite kriterleri baz alınarak düşük orta yüksek aktivite gruplarına ayrılmış. D vitamin düzeyleri bu üç grupta karşılaştırılmış, yüksek aktivite grubunda D vitamin düzeylerinin, düşük ve orta aktivite gruplarına oranla ciddi düzey de düşük olduğu görülmüştür(p<0, 001).Sonuç olarak bu çalışma göstermiştir ki; RA aktivite oranları ile D vitamin düzeyleri arasında negatif ilişki vardır[70].

Ocak 2016 da yayınlanan bir meta-analizde toplamda 24 rapor, 3489 hasta analiz edilmiş, RA grubunda yer alan hastalarda D vitamin düzeyleri sağlıklı kontrol

grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur. RA aktivite indexi ile D vitamin düzeyleri arasında negatif ilişki olduğu saptanmıştır. Ek olarak yapılan subgrup analizlerinde düşük enlem bölgelerinde D vitamin düzeyleri ile DAS-28 skorları arasında negatif ilişki saptanmıştır. Yine gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere oranla D vitamin düzeyleri ile DAS-28 skorları arasında daha güçlü bir negatif ilişki saptanmıştır[71].

2010 da yayınlanan bir sistematik rewiewda 7 çalışma incelenmiş; RA hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda D vitamini eksiklik oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmalardan 2 tanesinde RA hastalarında düşük d vit düzeyleri saptanırken diğer 5 çalışmada ise saptanmamıştır.

Sinovit ve pannus RA'da ana patolojik özelliklerdendir. CRP ve ESH sistemik infalamasyonu göstermede uzun süredir kullanılan non specific belirteçlerdendir. Yapılan bu çalışmada D vitamin ve DAS-28 düzeyleri arasında RA hastalarında negatif ilişki saptanmıştır. Bu durum D vitamin düzeyi ve crp düzeyi arasındaki ilişki için de geçerli bulunmuştur. Fakat ESH ve D vitamin düzeyi arasındaki ilişki için geçerli saptanmamıştır. Bu durum CRP'nin ESH'a göre inflammasyonun direk belirteci olmasından kaynaklanabilir. Fizyolojik olarak CRP kısa dönem değişimlere daha duyarlıdır. ESH ise inflamasyon gerilemeye başladıktan sonra bile yükselme eğiliminde olabilir[72]. Bunun yanında ESH birçok karıştırıcı faktör tarafından etkilenmektedir; sıcaklık, yaş, cinsiyet, hematokrit[73].

Yapmış olduğumuz çalışmamızda ise 25OH vitamin D3 eksikliği/yetersizliği olan RA hastalarının akut faz reaktanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde D vitamini yeterli olan hastalardan anlamlı olarak farklı saptanmamıştır.

Yine subgrup analizlerinde düşük enlem bölgelerinde D vitamin düzeyi ve DAS-28 skoru arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bu durum bölgesel iklim ve güneşe maruziyet ile açıklanabilir. Düşük enlem bölgelerinde daha çok yağmur, nemli hava görülmekte ve bu durumda eklem ağrısında artışa sebebiyet vermekte ve DAS-28 skor düzeylerinde artışa sebep olmaktadır. Yine subgrup analizlerine bakıldığında ekonomik durum ile gelişmekte olan ülkelerde güçlü bir ilişki görülmektedir. Bu durum diyet, hijyen vitamin takviyesi, ilaç kullanımı ve diğer

faktörler le ilişkili olabilir; aynı zamanda zengin ülkelerde RA daha yaygındır fakat gelişmekte olan ülkelerde RA aktivite skoru daha kötüdür[74, 75].

RA gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin de rolü büyüktür. Yapılan çalışmalarda D vitamininin kollojen indüklenmiş artritlerin insidans ve progresyonunu engellediği görülmüştür[76]. Yapılan başka bir çalışmada vitamin D reseptör agonistlerinin (VDR) kollajen indüklenmiş artritleri baskıladığı gösterilmiştir[77].Vitamin D suplementlerinin uzun dönem kullanımı VDR sinyalinizasyonunu regüle etmektedir. VDR dendritik hücreler makrofajlar T ve B lenfositler gibi immun sistem hücrelerinde çok miktarda bulunmaktadır.Bu durum D vitamininin immun regulatuar rolünün birçok mekanizma üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir[78] . D vitamini VDR ye bağlanarak proinflamatuar hadiseleri baskılamakta ve kazanılmış otoimmun yanıtta yer alan immun sistem hücrelerinin aktivasyonunu inhibe etmektedir[79]. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vitamin D preparatlarının antiromatizmal ajanlarla kombine tedavide kullanımında osteoporozu engellediği ve tedavi ettiği aynı zamanda hastalık aktivite skorunda iyileşme sağladığı görülmüştür[80, 81].

2015 yılında yayınlanan Raczkiewicz ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada D vitamin düzeyleri ile yaşam kalitesi, fiziksel aktivite, RA aktivite skoru arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlanmıştır.97 RA tanılı hasta 28 osteartrit tanısı olan kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. RA tanılı hastaların % 76, 3 osteoartrit tanılı hastaların ise %78, 6'sındaD vitamin eksikliği saptanmıştır(p=0, 75). Aktif artriti olan hastalarda D vitamin düzeyleri ile hastalık aktivite skoru arasında negatif ilişki saptanmıştır. Fiziksel aktivite seviyeleri ile ise pozitif ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak vitamin D eksikliğinin RA hasta grubunda yaygın olduğu yüksek aktivite skorları ve kötü yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur[82].

2014 yılında Sharma ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada, RA hastalarında D vitamin düzeyi ile RA hastalık aktivite skorları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmış, 80 RA tanılı hasta ve 80 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dâhil edilmiştir. RA hasta grubunun %90'ında D vitamin eksikliği ve yetersizliği saptanırken kontrol grubunun % 70'indesaptanmıştır (p=0, 007).%31 hastada yüksek aktivite skoru saptanırken, %32 hastada orta, %17 hastada ise düşük

aktivite skor düzeyleri saptanmıştır. D vitamin düzeyleri yüksek aktivite grubunda orta ve düşük aktivite grubuna oranla daha düşük saptanmıştır (p<0, 001), D vitamin düzeyleri ile hastalık aktivite skorları arasında negatif ilişki olduğu ortaya konmuştur (p<0, 001)[83].

2015 yılında yayınlanan junxıa yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, vitamin D'nin RA nüks oranlarına etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır. Remisyonda olan 377 RA tanılı hasta çalışmaya alınmış; D vitamin düzeyi normal olan ve düşük olanlar olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır, D vitamin düşük olan grup ise randomize olarak D vitamin replasmanı yapılan ve yapılmayan grup olarak ayrılmıştır. Nüks oranları sırasıyla D vitamin düzeyi normal olan, D vitamini replasmanı alan ve D vitamini düşük olup tedavi almayan grupta; %16.7, %19.0 ve%29 olarak saptanmıştır. RA nüks oranları D vitamin düzeyi normal olan grupta, D vit replasman tedavisi almayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanırken, D vitamini replasman tedavisi alan subgrup, tedavi almayan subgrup ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir. Sonuç olarak düşük D vitamin düzeyinin RA nüksü için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur[84].

Merlino ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada yaşları 55-69arasında değişen 29368 kadın hasta alınmış, yaklaşık 11 yıl süren takipleri boyunca vitamin D replasmanı yapılmıştır. Bu süre sonunda çalışma alınan grupta hiç kimsede RA gelişimi olamamıştır. Vitamin D'nin RA insidansını düşürdüğü ortaya konmuştur, sonuç olarak vitamin D düzeyleri ile RA gelişim riski arasında negatif bir ilişki olduğu ortaya konmuştur[85].

Quraishi, M. K. Ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D vitamin eksiklik prevalansını ortaya koymak ve bu durumun RA aktivitesi ile olan ilişkisini saptamak amaçlanmıştır. Vitamin D eksiklik prevelansı %29 yetersizlik prevalansı %36 saptanmış elleri ayakları veya daha fazla bölgesi güneşe maruz kalan hastalarda sadece elleri veya daha az bölgesi güneşe maruz kalan hastalara oranla D vitamin düzeyini daha yüksek olduğu saptanmıştır. D vitamin düzeyleri ile hastalık aktivasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır[86].

2013 te Türkiye'den yayınlanan L. Yazmalar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada RA, osteoartrit, ankilozan spondilit hastalarında mevsimsel vitamin d düzeyleri ve mevsimsel hastalık aktivitesi arasındaki ilişki araştırılması amaçlanmıştır. 71 RA, 72 AS 74 osteoartrit tanılı hasta;70sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Vitamin d düzeyi ve hastalık aktiviteleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştı [87].

Mart 2010 da yayınlanan Ayşe Dicle Turhanoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir çalışmada RA tanılı hastalarda serum vitamin d düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmış, çalışmaya 65 RA tanılı hasta 40 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Sonuç olarak serum d vitamin düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve crp düzeyleri arasında negatif ilişki saptanmıştır [2].

2012 de Baykal T. ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu bir çalışmada da serum vitamin d düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmış; çalışmaya 55 RA tanılı hasta, 45 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiş. Çalışma sonucunda serum vitamin d düzeyleri RA tanılı hasta grubunda, kontrol grubuna oranla önemli ölçüde düşük saptanmış, fakat serum d vitamin düzeyleri ve hastalık aktivitesi arasında bir ilişki saptanmamıştır [88].

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

6. KAYNAKLAR

1. Alamanos, Y. and A.A. Drosos, *Epidemiology of adult rheumatoid arthritis.* Autoimmun Rev, 2005. **4**(3): p. 130-6.

2. Turhanoglu, A.D., et al., *The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis.* Rheumatol Int, 2011. **31**(7): p. 911-4.

3. Dehghan, A., et al., *Role of vitamin D in flare ups of rheumatoid arthritis.* Z Rheumatol, 2014. **73**(5): p. 461-4.

4. Atherton, K., et al., *Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey.* Ann Rheum Dis, 2009. **68**(6): p. 817-22.

5. Hewison, M., *An update on vitamin D and human immunity.* Clin Endocrinol (Oxf), 2012. **76**(3): p. 315-25.

6. Szodoray, P., et al., *The complex role of vitamin D in autoimmune diseases.* Scand J Immunol, 2008. **68**(3): p. 261-9.

7. Zold, E., Z. Barta, and E. Bodolay, *Vitamin D deficiency and connective tissue disease.* Vitam Horm, 2011. **86**: p. 261-86.

8. Grassi, W., et al., *The clinical features of rheumatoid arthritis.* Eur J Radiol, 1998. **27 Suppl 1**: p. S18-24.

9. Minnock, P., O. FitzGerald, and B. Bresnihan, *Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status.* Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(8): p. 995-1000.

10. Spector, T.D., *Rheumatoid arthritis.* Rheum Dis Clin North Am, 1990. **16**(3): p. 513-37.

11. MacGregor, A.J., S. Bamber, and A.J. Silman, *A comparison of the performance of different methods of disease classification for rheumatoid arthritis. Results of an analysis from a nationwide twin study.* J Rheumatol, 1994. **21**(8): p. 1420-6.

12. MacGregor, A.J., et al., *Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins.* Arthritis Rheum, 2000. **43**(1): p. 30-7.

13. Sullivan, P.W., et al., *Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States.* J Rheumatol, 2010. **37**(3): p. 544-9.

14. Feldmann, M., F.M. Brennan, and R.N. Maini, *Role of cytokines in rheumatoid arthritis.* Annual review of immunology, 1996. **14**(1): p. 397-440.

15. Gümüşdiş, G., *Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit.* Klinik Romatoloji El Kitabı, Güven Matbaası, 2003.

16. Kumar, V., et al., *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 2014: Elsevier Health Sciences.

17. Firestein, G.S., et al., *Kelley's textbook of rheumatology*. 2012: Elsevier Health Sciences.

18. Strand, V. and A.F. Kavanaugh, *The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis.* Rheumatology (Oxford), 2004. **43 Suppl 3**: p. iii10-iii16.

19. Ergin, S., *Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu.* Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Kitapevi, 2000: p. 1549-1576.

20. HATEMİ, G. and H. YAZICI, *Romatoid Artrit Kliniği.* Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2006. **2**(25): p. 12-17.

21. Halla, J.T., R.E. Schrohenloher, and W.J. Koopman, *Local immune responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis.* Annals of the rheumatic diseases, 1992. **51**(5): p. 698-701.

22. Yamamoto, T., *Cutaneous manifestations associated with rheumatoid arthritis.* Rheumatology international, 2009. **29**(9): p. 979-988.

23. Mellbye, O., et al., *Immunopathology of subcutaneous rheumatoid nodules.* Annals of the rheumatic diseases, 1991. **50**(12): p. 909-912.

24. McRorie, E., et al., *Rheumatoid constrictive pericarditis.* Rheumatology, 1997. **36**(1): p. 100-103.

25. Waldburger, J. and G. Firestein, *Epidemiology, pathology, and pathogenesis.* Primer on the Rheumatic Diseases. 13th ed. New York: Springer Science+ Business Media, 2008. **200**: p. 122-132.

26. Duncan, A. and D. Hasting, *Clinical features of early progressive and late disease in rheumatology.* Rheumatology, Philedelphia: Mosby-Wolfe, 1988: p. 1-14.

27. Funovits, J., et al., *The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(9): p. 1589-95.

28. Firestein, G., et al., *Kelly's Textbook of Rheumatology; 2009*. Editorial Saunders Elsevier.

29. Can, A.G. and Z. Günendi, *Romatoid Artritte Prognostik Faktörler.* Romatizma/Rheumatism, 2008. **23**(2).

30. Christie, A., et al., *Effectiveness of nonpharmacological and nonsurgical interventions for patients with rheumatoid arthritis: an overview of systematic reviews.* Phys Ther, 2007. **87**(12): p. 1697-715.

31. Machold, K.P., et al., *Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease.* J Rheumatol, 2002. **29**(11): p. 2278-87.

32. Saag, K.G., et al., *American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 2008. **59**(6): p. 762-84.

33. Birch, J.T. and S. Bhattacharya, *Emerging trends in diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis.* Primary Care: Clinics in Office Practice, 2010. **37**(4): p. 779-792.

34. Kirwan, J.R., *Combination therapy including glucocorticoids: the new gold standard for early treatment in rheumatoid arthritis?* Ann Intern Med, 2012. **156**(5): p. 390-1.

35. Pincus, T., et al., *Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis.* Clin Exp Rheumatol, 2003. **21**(5 Suppl 31): p. S179-85.

36. Epstein, F.H. and E.D. Harris Jr, *Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy.* New England Journal of Medicine, 1990. **322**(18): p. 1277-1289.

37. Harris, E.D., *Hydroxychloroquine is safe and probably useful in rheumatoid arthritis.* Annals of internal medicine, 1993. **119**(11): p. 1146-1147.

38. McInnes, I.B. and J.R. O'Dell, *State-of-the-art: rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(11): p. 1898-906.

39. Kayaalp, O., *Lokal Anestezikler: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji: Hacettepe-Taş 8.* 1998, Basım.

40. Snijder, M., et al., *To: Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R (2005) Vitamin D and diabetes. Diabetologia 48:1247-1257.* Diabetologia, 2006. **49**(1): p. 217-8.

41. Rucker, D., et al., *Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians.* Cmaj, 2002. **166**(12): p. 1517-24.

42. Bellorin-Font, E. and K.J. Martin, *Regulation of the PTH-receptor-cyclase system of canine kidney: effects of calcium, magnesium, and guanine nucleotides.* Am J Physiol, 1981. **241**(4): p. F364-73.

43. Chesney, R.W., et al., *Absence of seasonal variation in serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D despite a rise in 25-hydroxyvitamin D in summer.* J Clin Endocrinol Metab, 1981. **53**(1): p. 139-42.

44. Lowe, K.E., A.C. Maiyar, and A.W. Norman, *Vitamin D-mediated gene expression.* Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 1992. **2**(1): p. 65-109.

45. DeLuca, H.F., *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D.* Am J Clin Nutr, 2004. **80**(6 Suppl): p. 1689s-96s.

46. Valdivielso, J.M. and E. Fernandez, *Vitamin D receptor polymorphisms and diseases.* Clinica Chimica Acta, 2006. **371**(1): p. 1-12.

47. Haney, E.M., D. Stadler, and M.M. Bliziotes, *Vitamin D insufficiency in internal medicine residents.* Calcif Tissue Int, 2005. **76**(1): p. 11-6.

48. Bouillon, R., H. Bischoff-Ferrari, and W. Willett, *Vitamin D and health: perspectives from mice and man.* J Bone Miner Res, 2008. **23**(7): p. 974-9.

49. Jimi, E., et al., *Osteoclast differentiation factor acts as a multifunctional regulator in murine osteoclast differentiation and function.* J Immunol, 1999. **163**(1): p. 434-42.

50. Demay, M.B., et al., *Role of the vitamin D receptor in hair follicle biology.* The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2007. **103**(3): p. 344-346.

51. Lips, P., *Vitamin D physiology.* Prog Biophys Mol Biol, 2006. **92**(1): p. 4-8.

52. Wiener, C., et al., *Harrisons Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review 18th Edition*. 2012: McGraw Hill Professional.

53. HARRISON, J.R., et al., *1, 25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits Transcription of Type I Collagen Genes in the Rat Osteosarcoma Cell Line ROS 17/2.8*.* Endocrinology, 1989. **125**(1): p. 327-333.

54. Holick, M.F., *Vitamin D: extraskeletal health.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. **39**(2): p. 381-400, table of contents.

55. Lips, P., *Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications.* Endocr Rev, 2001. **22**(4): p. 477-501.

56. Holick, M.F., et al., *Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(4): p. 1153-1158.

57. Adams, J.S. and M. Hewison, *Update in vitamin D.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(2): p. 471-8.

58. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(7): p. 1911-1930.

59. Cantorna, M.T. and B.D. Mahon, *Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence.* Exp Biol Med (Maywood), 2004. **229**(11): p. 1136-42.

60. Holick, M.F., *Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers.* South Med J, 2005. **98**(10): p. 1024-7.

61. Kamen, D.L., et al., *Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus.* Autoimmun Rev, 2006. **5**(2): p. 114-7.

62. Stio, M., et al., *Interaction among vitamin D(3) analogue KH 1060, TNF-alpha, and vitamin D receptor protein in peripheral blood mononuclear cells of inflammatory bowel disease patients.* Int Immunopharmacol, 2006. **6**(7): p. 1083-92.

63. Aguado, P., et al., *Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density.* Osteoporos Int, 2000. **11**(9): p. 739-44.

64. Oelzner, P., et al., *Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in post-menopausal women with rheumatoid arthritis.* Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(9): p. 841-7.

65. Cutolo, M., et al., *Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity.* Ann N Y Acad Sci, 2014. **1317**: p. 39-46.

66. Aletaha, D., et al., *Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states.* Arthritis Rheum, 2005. **52**(9): p. 2625-36.

67. Tobon, G.J., P. Youinou, and A. Saraux, *The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis.* J Autoimmun, 2010. **35**(1): p. 10-4.

68. Patel, S., et al., *Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis.* Arthritis Rheum, 2007. **56**(7): p. 2143-9.

69. Di Franco, M., et al., *Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study.* BMC Musculoskelet Disord, 2015. **16**: p. 53.

70. Fakharan, M., et al., *Investigating the levels of serum vitamin d in patients with rheumatoid arthritis referred to rasoul-akram hospital during 2011-2012.* Iran J Med Sci, 2014. **39**(5): p. 476-9.

71. Lin, J., et al., *Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis.* PLoS One, 2016. **11**(1): p. e0146351.

72. van Riel, P.L., *The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28).* Clin Exp Rheumatol, 2014. **32**(5 Suppl 85): p. S-65-74.

73. Ng, T., *Erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein in clinical practice.* Br J Hosp Med, 1997. **58**(10): p. 521-3.

74. Putrik, P. and S. Ramiro, *In wealthier countries, patients perceive worse impact of the disease although they have lower objectively assessed disease activity: results from the cross-sectional COMORA study.* 2015.

75. Okada, H., et al., *The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update.* Clin Exp Immunol, 2010. **160**(1): p. 1-9.

76. Cantorna, M.T., C.E. Hayes, and H.F. DeLuca, *1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis.* J Nutr, 1998. **128**(1): p. 68-72.

77. Adorini, L., *Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists.* Cell Immunol, 2005. **233**(2): p. 115-24.

78. Guillot, X., et al., *Vitamin D and inflammation.* Joint Bone Spine, 2010. **77**(6): p. 552-7.

79. Kriegel, M.A., J.E. Manson, and K.H. Costenbader, *Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review.* Semin Arthritis Rheum, 2011. **40**(6): p. 512-531.e8.

80. Kim, T.H., et al., *Combined therapeutic application of mTOR inhibitor and vitamin D(3) for inflammatory bone destruction of rheumatoid arthritis.* Med Hypotheses, 2012. **79**(6): p. 757-60.

81. Varenna, M., et al., *Determinants and effects of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy-vitamin D levels in patients with rheumatoid arthritis.* Clin Exp Rheumatol, 2012. **30**(5): p. 714-9.

82. Raczkiewicz, A., et al., *Vitamin D status and its association with quality of life, physical activity, and disease activity in rheumatoid arthritis patients.* J Clin Rheumatol, 2015. **21**(3): p. 126-30.

83. Sharma, R., et al., *Estimation of vitamin D levels in rheumatoid arthritis patients and its correlation with the disease activity.* J Assoc Physicians India, 2014. **62**(8): p. 678-81.

84. Yang, J., et al., *Effect of vitamin D on the recurrence rate of rheumatoid arthritis.* Exp Ther Med, 2015. **10**(5): p. 1812-1816.

85. Merlino, L.A., et al., *Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study.* Arthritis Rheum, 2004. **50**(1): p. 72-7.

86. Quraishi, M.K. and H. Badsha, *Rheumatoid arthritis disease activity and vitamin D deficiency in an Asian resident population.* Int J Rheum Dis, 2013.

87. Yazmalar, L., et al., *Seasonal disease activity and serum vitamin D levels in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and osteoarthritis.* Afr Health Sci, 2013. **13**(1): p. 47-55.

88. Baykal, T., et al., *Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and disease activity in rheumatoid arthritis?* Bratisl Lek Listy, 2012. **113**(10): p. 610-1.