T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK VASKÜLİTLERDE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE VASKÜLİT AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. FATMA NUR KORKMAZ
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Dr. HANER DİRESKENELİ
İSTANBUL – 2017

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK VASKÜLİTLERDE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE VASKÜLİT AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. FATMA NUR KORKMAZ
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Dr. HANER DİRESKENELİ
İSTANBUL – 2017

1. ÖNSÖZ

Mesleki birikiminden eğitim hayatım boyunca faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. İshak Çetin ÖZENER' e, tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde değerli katkıları nedeniyle sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr Haner DİRESKENELİ'YE, çalışmamın her aşamasında çok büyük emekleri olan Uzm. Dr. Gülsen ÖZEN' e, katkılarından dolayı Uzm. Dr. Ali Uğur ÜNAL' a, Uzm. Dr. Ceyda Dinçer YAZAN' a Uzm. Dr. Aslı ODABAŞI' na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tüm paylaşımlarımdan dolayı sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Seçkin AKÇAY' a, Dr. Seda KUTLUĞ AĞAÇKIRAN' a, Uzm. Dr. Tuğçe YAKUT AYDIN' a, eş kıdemlerim Dr. Bülent Demirelli'ye, Dr. Duygu Erbaş SAÇAR' a, Dr. Seda BAŞ 'a, Uzm. DR. Ensar AYDEMİR' e, Dr. Oğuzhan KESEN' e, Dr. Bedin GÖK' e, Dr. Eren ŞAHİN' e ismini sayamadığım çalışma arkadaşlarıma, uzmanlık ihtisas eğitimim boyunca bana desteklerini esirgemeyen aileme, değerli hocalarıma, teşekkürü borç bilirim.

Dr. Fatma Nur KORKMAZ

Temmuz, 2017

2. ÖZET

Giriş: D vitamini romatoid artrit ve sistemik lupus eritamatozus gibi inflamatuar hastalıkların patogenez/progresyonunda, endotel disfonksiyonunda, aterosklerotik süreçte önemli role sahiptir ve ayrıca bu hastalıklarda önemli immünomodulatuar etkiye sahiptir. Son yayınlarda Behçet Hastalığı ve Takayasu Arteritinde vitamin D eksikliğinin oldukça yaygın olduğu ve endotel disfonksiyonu etkilediği gösterildiği halde, küçük-orta çap damar vaskülitlerinde D vitamini düzeyi ve bunun hastalık seyrine etkisi daha önce değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada küçük-orta çap damar vasküliti hastalarında 25-hidroksivitamin D3 [25(OH)D3] eksikliğinin prevalansını ve bunun hastalık aktivitesine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.
Metot: Bu kesitsel çalışmada, erişkin sistemik küçük-orta çap damar vasküliti hastaları (ANCA ilişkili vaskülit, kriyoglobulinemik vaskülit [KryV], IgA vaskülit [IgAV], Poliarteritis Nodosa [PAN]) ve yaş-cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı bireylerin (SB) 25(OH)D3 düzeyleri ölçüldü. Bütün hastaların bazal demografik özellikleri, akut faz reaktanları, aldığı tedaviler, hastalık ölçütleri (DEI), hastalık aktivitesi (BVAS) ve hasar skorları (VDI) değerlendirildi. 25(OH)D3 düzeyi <30ng/ml ise yetersizlik, <20ng/ml ise eksiklik olarak değerlendirildi.
Sonuçlar: Sistemik vaskülit tanısı olan 57 hasta (%33,3 yeni tanı, median hastalık süresi (IQR) 3 [1-7] yıl; GPA 28, MPA 14, KryV 2, IgAV 8, PAN 5) ve 101 SB alındı. Yaş ve cinsiyet açısından sağlıklı ve hasta grubun özellikleri benzerdi (51,0±1,4 yıl'a karsi48,6±14,2 yıl, p=0,32; erkek %61,4'e karsi %48,5, p=0,12). Median (IQR) BVAS yeni/kötüleşen ve persistan, DEI, ve VDI skorları sırasıyla 0 (0-8), 1 (0-3), 2 (0-4) ve 3 (1-4) idi. Elli (%87,7) hasta aktifti (BVAS≥1; 34 yeni/kötü, 23 persistan) ve 56 (%98) hasta glukokortikoid tedavisi altındaydı. Ortalama 25(OH)D3 düzeyi vaskülit hastalarında 21,8±14, 2ng/mL ve SB'de 42,7±27,6ng/mL idi (p<0,001). Vitamin D yetersizliği ve eksikliği vaskülit grubunda anlamlı daha fazlaydı (%75,4'e karsi %33,7, p<0,001; %50'ye karsi %21,8 %, p<0,001). BVAS, DEI ve VDI skorları vitamin D eksikliği/yetersizliği olan ve olmayan hastalarda farklı değildi. 25(OH) D3 düzeyleri ile CRP arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmasına rağmen (r= -0,364, p=0,007), multivariate regresyon analizinde 25(OH)D3 düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanmadı.
Sonuç: Sistemik küçük-orta boy vaskülit hastalarında D vitamini eksikliği ve yetersizliği oldukça yaygındır. Bu ön çalışmada, vaskülit hastalarında; D vitamini düzeyi ve hastalık aktivitesi arasında bir ilişki gösteremedik, ancak prospektif daha büyük örneklemli çalışmalar D vitaminin hastalık aktivitesi üzerindeki etkisini daha iyi açıklayabilir. Bu hastalar çoğunlukla yüksek doz steroid aldığı için, D vitamini düzeyi dikkatlice değerlendirilmeli ve eksik olan hastalar tedavi edilmelidir.

3. ABSTRACT

25-HYDROXYVITAMIN D3 DEFICIENCY: PREVALANCE AND ITS IMPACT ON DISEASE ACTIVITY IN SMALL-MEDIUM VESSEL VASCULITIS

Background: Growing evidence suggests that vitamin D has important immunomodulatory effects and plays key roles in endothelial dysfunction, atherosclerosis and pathogenesis/progression of some of the inflammatory rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Although recent data indicated that vitamin D deficiency is quite prevalant and affects endothelial dysfunction in Behcet's Disease and Takayasu's arteritis, vitamin D levels in small/ medium vessel vasculitis and its effects on disease course have not been evaluated.
Objectives: To determine the prevalance of 25-hidroxyvitamin D3 [25(OH)D3] deficiency and to investigate its effects on disease activity in patients with small and/or medium vessel vasculitis.
Methods: In this cross-sectional study, 25(OH)D3 levels were measured in adult patients with systemic small-medium vessel vasculitis including ANCA-associated vasculitis (AAV), cryoglobulinemic vasculitis (CryV), IgA vasculitis (IgAV) and polyarteritis nodosa (PAN), and sex-matched healthy subjects (HS). All patients' baseline demographics, disease characteristics, acute phase reactants, medications and disease extents (DEI), disease activities (BVAS) and damage scores (VDI) were determined. 25(OH)D3 level <30ng/ml and <20ng/ml were regarded as insufficiency and deficiency, respectively.
Results: Fifty seven patients (33.3% new diagnosis with disease duration mean (IQR) 3 [1-7], GPA 28, MPA 14 CryV 2 IgA vasculitis 8, PAN 5) with systemic vasculitis and 101 HS were included (*Table 1*). Median (IQR) BVAS new/worse and persistent, DEI, and VDI scors were 0 (0-8), 1 (0-3), 2 (0-4) and 3 (1-4), respectively. Fifty patients (87.7%) were active (BVAS≥1; 34 new/worse, 23 persistent) and 56 (98% were on GC treatment at the time of recruitment. The mean 25(OH)D3 level was 21.8±14.2 ng/mL in patients with vasculitis and 42.7±27.6 ng/mL in HS ($p<0.001$). Vitamin D insufficiency and deficiency were significantly higher in patients with vasculitis compared to HS(75.4% vs 33.7%, $p<0.001$; %50 vs 21.8 %, $p<0,001$).Vitamin D deficient patients had slightly higher BVAS (6.5±6.7 vs. 3.7±3.7), VDI (3.8±1.4 vs. 3.2±1.3) and DEI (3.0±2.8 vs. 1.8±2.4) scores at recruitment than Vitamin D sufficient ones but the differences were not statistically significant ($p>0.05$). There was negative correlation with vitamin D status and CRP levels but there was no association between disease activity and vitamin D status.**Conclusion**: Vitamin D deficiency and insufficiency is frequent at pateints with systemic small-medium vessel vasculitis. But there was not associasiton with disease activity.

4. İÇİNDEKİLER

1. ÖNSÖZ 3

2. ÖZET 4

3. ABSTRACT 5

4. İÇİNDEKİLER 6

5. KISALTMALAR 8

6. GİRİŞ VE AMAÇ 1

7. GENEL BİLGİLER 1

1.1. VASKÜLİTLER 1

Vaskülitlerin Sınıflandırılması 2

Epidemiyoloji 6

Prognoz 7

Küçük Damar Vaskülitleri 7

ANCA ilişkili vaskülitler 7

İmmün kompleks aracılı vaskülitler 14

Poliarteritis Nodoza 16

1.1. Vitamin D 19

Vitamin D'nin Sistemler Üzerine Etkileri 24

Vitamin D ve romatoid artrit 27

Vitamin D ve SLE 29

Vitamin D ve diyabet 30

Vitamin D ve kanser 31

8. GEREÇ VE YÖNTEM 32

Çalışma Dizaynı ve Hastalar 32

Serum 25OHD3 Tayini 34

İstatistiksel Analiz 35

9. BULGULAR 37

Çalışma ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Demografik Özellikleri ve 25-OHD3 Düzeyleri 37

Vaskülit hastalarında 25OHD3 düzeyi ile hastalık özellikleri ve aktivitesi arasındaki ilişki..... 40

RA ve vaskülit hastalarında $25OHD_3$ düzeyi ile hastalık özellikleri ve aktivitesi arasındaki ilişki..... 48

10. TARTIŞMA ve SONUÇ..... 49

11. EKLER..... 53

12. Kaynaklar..... 60

5. KISALTMALAR

ESR: eritrosit sedimantasyon hızı

CRP: c reaktif protein

AAV: ANCA ilişkili vaskülit

RF: romatoid faktör

CYC: siklofosfamid

MMF: mikofenolat mofetil

GC: glukokortikoid

HSP:Henoch-Schönlein Purpurası

IC: immün- komplex

ACR: Amerikan romatoloji birliği

EMEA: European Medicines Agency

VDR: Vitamin D reseptörü

25OHD3: 25-Hidroksi (OH) Vitamin D3

1,25(OH)2D: 1,25 dihidroksi vitamin D

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

PTH: Parathormon

GPA: granülomatöz polianjitis

MPA: mikroskopik polianjitis

FSGS: fokal sklerozan glomerulonefrit

RPGN: hızlı ilerleyici glomerulonefrit

CS: kortikosteroid

Rtx: rituksimab

CYC: siklofosfamit

CryV: kriyoglobülinemik vaskülit

IgAV: Ig A vasküliti

PAN : Poliarteritis nodoza

BVAS: Birmingham vaskülit aktivite skoru

VDI: vaskülit hasar indeksi

TBC: tüberküloz

Anti-GBM: glomeruler bazal membran antikoru

İv: intravenöz

VBP: vitamin D bağlayıcı protein

6. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin d ve küçük-orta boy vaskülit hastalıkları ile ilişkisi ile ilgili, günümüze kadar yapılan çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma, diğer otoimmün hastalıklarda vitamin d etkisinin araştırıldığı halde vaskülit ile vitamin d ilişkisinin gösterilmesi açısından ilk olması bakımından önemlidir. Bilinen vaskülit tanıları olan hastalarda;

1. Vitamin d eksikliğinin sıklığının araştırılması,

2. Vitamin d eksikliğinin hastalık aktivitesi üzerine etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesi

3. Vitamin d replasman tedavisinin hastalık aktivitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Vitamin d etkisinin gösterilmesi durumunda hastalık aktivitesinin azaltılması amacıyla tedavi maliyetleri açısından daha maliyet etkin olan vitamin d replasmanının vaskülit tedavisine eklenmesi sağlanabilir.

7. GENEL BİLGİLER

1.1. VASKÜLİTLER

Vaskülitler damar duvarında inflamasyon, nekroz ve granülom oluşumu ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Damarlardaki inflamasyon ve nekroz nedeniyle doku iskemisi gelişmekte ve etkilenen damara bağlı olarak farklı klinik semptomlar gelişebilmektedir.

Çocukluk çağında görülen mukokütanöz lenf notu sendromu dışındaki vaskülit sendromları herhangi yaş grubunda görülebilir.

Geniş klinik spektrumundan dolayı tanı konması zor olabilmektedir. Vaskülit primer hastalık olabileceği gibi geçirilen enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar ile ilişkili, malignite ile ilişkili ya da diğer Romatolojik hastalıklara sekonder olarak gelişebilir. Aynı zamanda vaskülit benzer semptomlar nedeniyle ve nadir görülmesi nedeniyle sepsis(özellikle enfektif endokardit), ilaç toksisitesi ve zehirlenme, malignite ile karışabilir.

Vaskülitlerin Sınıflandırılması

Tanı ve tedavide çok hızlı değişen bilgiler nedeniyle vaskülit sınıflaması da değişmektedir.

Vaskülitlerin sınıflamasında en sık kullanılan yöntem damar çaplarının esas alındığı 2012 Chapel-Hill sınıflamasıdır. Buna göre büyük çaplı, orta çaplı ve küçük çaplı damar vaskülitleri olarak sınıflama yapılmış ve bunlar primer vaskülitler olarak isimlendirilmişlerdir. [1] Bunların dışında ilaca bağlı, maligniteye bağlı ve inflamatuar hastalıklar gibi hastalıklara eşlik eden sekonder vaskülitler ve tek organ tutulumlu vaskülitler tanımlanmıştır. (tablo 1) Ancak klinik duruma göre bazı vaskülitler primer olabileceği gibi sekonder de olabilir. Yine tek organ tutulumlu vaskülit primer ve sekonder grupta yer alabilir.(Tablo 1)

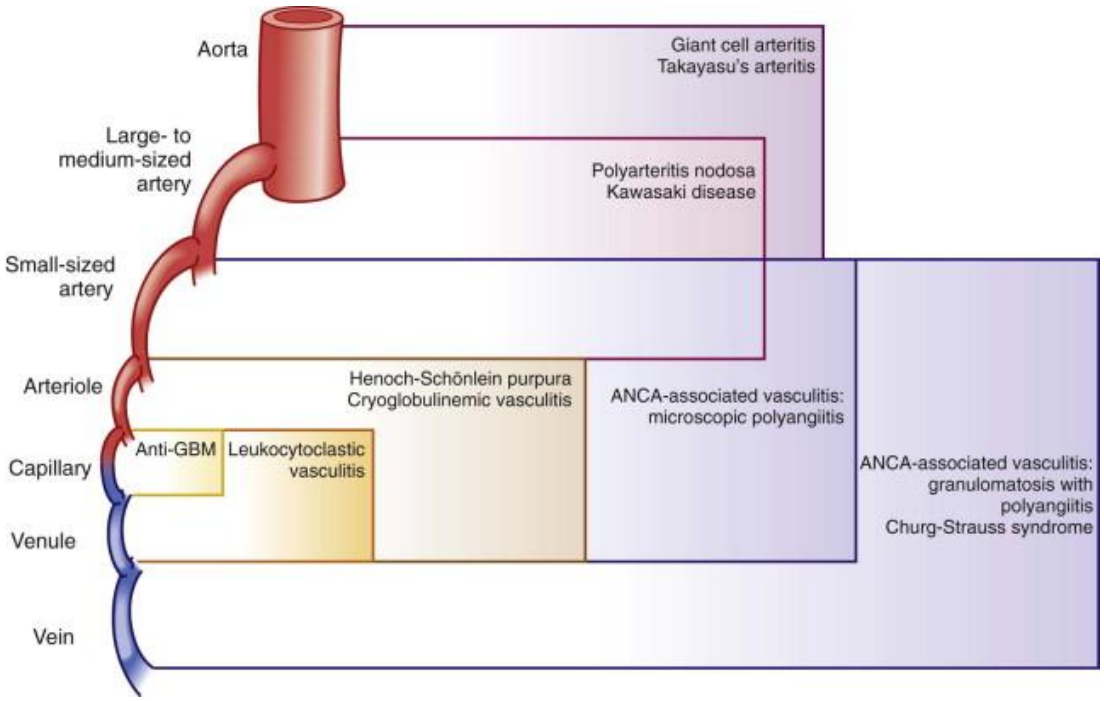
Ayrıca American College of Rheumatology (ACR) Tanı ve Tedavi Kriterler komitesi 1990 yılında 7 ayrı vaskülit (Takayasu arteriti, temporal arterit, Wegener granulomatozu, Churg Strauss sendromu, poliarteritis nodoza, Henoch Schönlein purpurası, hipersensitivite vasküliti) için klasifikasyon kriterleri belirlemiştir. Bu kriterler, vaskülitler için diyagnostik kriterler değildir. Bu kriterler vaskülit tablosunun tamamını kapsamamaktadır; kriterlerin amacı çeşitli bulguların vaskülitle ilişkili olabilirliğini belirlemek ve diğer vaskülit tablolarından ayırmaktır.[2-6] Ancak tanı tekniklerinin gelişmesi ve hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşıldığı günümüzde, ACR kriterlerinin sensitivitesi ve spesifitesinin değerlendirildiği bir çalışmada dev hücreli arterit dışındaki vaskülitlerde sensitivite ve spesifitenin azaldığı görülmüştür.[7]

Tablo 1. Vaskülitlerin sınıflandırılması

Vaskülit Grubu, Tipi	**Primer vaskülitin karakteristik bulguları**
Büyük Damar Vaskülitleri	
Takayasu arteriti	Genellikle 50 yaş öncesi görülen granulomatöz aorto-arterit
Dev Hücreli arterit	Genellikle 50 yaş sonrası görülen karotid ve vertebral arterleri tutan granülomatöz aorto-arterit, genellikle polimiyalji romatika ile birliktedir.
Orta boy damar vaskülitleri	
Poliarteritis Nodoza	Orta-küçük arter tutulumu ile seyreden; küçük damar tutulumunun, glomerulonefrit ve ANCA pozitifliğinin görülmediği vaskülit
Kawasaki hastalığı	Genellikle koroner arter tutulumunun olduğu arterit tablosu ile birlikte çocukluk çağı mukokütanöz lenf nodu sendromudur
Küçük damar vaskülitleri	
ANCA-ilişkili vaskülitler	
Mikroskopik polianjitis	Orta ve küçük damar tutulumu, Pauci-immün glomerulonefrit ve ANCA pozitifliğinin olduğu vaskülit
Granulomatöz polianjit (GPA)	Solunum yolunun granulomatöz inflamasyonu, orta/küçük damar vasküliti, sık pauci immün glomerulonefrit ve ANCA pozitifliğinin görüldüğü vaskülit
Eozinofilik granulomatöz polianjiit (Churg–Strauss)	Astım, eozinofili ve solunum yolunun tutulduğu eozinofilik granulomatöz inflamasyon ile giden orta küçük damar vasküliti ve ANCA pozitifliği
Immün-kompleks aracılı küçük damar vaskülitleri	
Antiglomeruler bazal membran (anti-GBM) hastalığı	Pulmoner ve glomeruler anti-GBM antikor birikimi ile giden kapillerit
Kriyoglobulinemik vaskülit	Serum kriyoglobülinleri ile ilişkili olarak cilt, periferik sinir ve glomerül tutulumunun olduğu vaskülit
Immunglobülin (Ig) A vaskülit (Henoch–Schonlein)	Artrit, Ig A birikimi ile giden cilt ve gastrointestinal vaskülit ve Ig A nefropati
Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (anti-C1q vaskülit)	Anti-C1q antikor pozitifliği ile birlikte Ürtikeryal ve hipokomplementik orta küçük vaskülit ve glomerular, oküler, bronşiyal hastalık
Değişken damar vaskülitleri	

Behçet hastalığı	Tekrarlayan oral ve/veya genital ülserle birlikte cilt, göz, eklem, gastrointestinal santral sinir sistemi lezyonları ve değişen boyutlarda damar tutulumu
Kogan sendromu	Kogan sendromunda görülen küçük orta ve büyük arter tutulumunun olduğu vaskülit
Tek organ tutulumunun eşlik ettiği vaskülit	Tek organ tutulumunun olduğu ve sistemik vaskülitlerin sınırlı tutulum bulgularının olmadığı vaskülit
Sistemik hastalıkla ilişkili vaskülit	Sistemik hastalık bulgularının olduğu vaskülit

Birçok vaskülit etiyolojisi bilinmediği için tutulan baskın damar boyuna göre tanımlanmaktadır. Ancak birçok vakada overlap sendromu görülebilir. Büyük damar genel olarak aorta ve ana dallarını; orta boy damarlar aortun ana dallarından daha küçük ve intima, devamlı internal elastik lamina, muskularis media ve adventisya içeren damarları; küçük damarlar kapiller, postkapiller venüller ve arteriolları içermektedir.(Şekil 1)



Şekil 1. Damar boyutuna göre vaskülitler

Klinik olarak hastalar ateş, terleme, kilo kaybı, yorgunluk, cilt bulguları, iskemik belirtiler, nörolojik semptomlar ve çeşitli organ disfonksiyonları/enfarktları ile karşımıza gelebilir.(Tablo 2)

Tablo 2. Vaskülitlerde görülen genel bulgular

Büyük	Orta	Küçük
Ekstremitede kaldikasyo Asimetrik kan basıncı Nabız kaybı Aort dilatasyonu Renovasküler hipertansiyon	Kutanöz nodüller Ülser Livedo retikülaris Dijital gangren Mononöritis multipleks Mikroanevrizma Renovasküler hipertansiyon	Purpura Vesikülobüllöz lezyonlar Ürtiker Glomerulonefrit Alveolar hemoraji Kutanöz ekstravasküler nekrotizan granülom Splinter hemoraji Üveit/episklerit/sklerit

Damar tutulumunun yanı sıra organ tutulum paterni, granulomatoz inflamasyon varlığı ya da yokluğu, dokuda immün komplex varlığı, serumda otoantikor varlığı (ANCA, anti- GBM, RF gibi), eşlik eden enfeksiyon varlığı (hepatit B, hepatit C varlığı, TBC, mantar) vaskülit sınıflamasında önemli rol oynar. Pauci-immün inflamasyonda (GPA, MPA, CSS) ise dokuda ve serumda, kompleman ve immünoglobülin birikimi görülmeyebilir. Pauci-immün inflamasyonda serumda ANCA tespit edilir.

Epidemiyoloji

Nadir hastalıklar olması, doğru tanı konmasındaki zorluk, etiyolojik faktörlerin yeterince bilinmiyor oluşu epidemiyolojik verilerde tutarsızlığa neden olmaktadır. Vaskülit görülme sıklığı yaşanılan bölgeye göre çok değişkenlik gösterebilmektedir. Bu durum genetik, çevresel ve eşlik ettiği patolojilerin prevalansındaki farklılık ile ilişkili olabilir. Örneğin Behçet hastalığı eski ipek yolu üzerindeki toplumlarda, Amerika toplumuna göre daha sık görülmektedir.

Yaş, vaskülit epidemiyolojisinde önemli bir faktördür. Mukokütanöz lenf nodu sendromu (Kawasaki) %80 beş yaşın altındaki çocuklarda görülürken, dev hücreli artrit genellikle 50 yaşın üstündeki bireylerde görülmektedir. Yaş aynı zamanda hastalığın şiddeti üzerine de etkilidir. Örneğin HSP erken yaşlarda genellikle birkaç haftada kendin sınırlarken, ileri yaşta kronik hastalık gelişimi ve renal tutulum ile daha ağır seyretmektedir. Takayasu Arteritinin özellikle kadınlarda belirgin sık görülen bir vaskülit olduğunu vurgulamak gerekir(Tablo 3).

Tablo 3. Önemli vakülit hastalıklarını görülme sıklığı[8]

	insidans		
Hastalık	ABD	Diğer bölgeler	Yaş/cinsiyet/etnik Popülasyon
Dev Hücreli Arterit	240/1 milyon	240/1 milyon (İskandinavya)	Yaş > 50, ortalama yaş 72; kadın 3 : 1/kuzey Avrupa
Takayasu arteriti	3/1 milyon	200-300/1 milyon (Hindistan)	Yaş <40; kadın 9 : 1/Asya
Poliarteritis Nodoza	7/1 milyon	7/1 milyon (ispanya)	Hafif erkek predominans
Kawazaki hastalığı	100/1 milyon	900/1 milyon (Japonya)	Asyalı çocuklar
Granulomatöz polianjitis	4/1 milyon	8.5/1 milyon (United Kingdom)	beyaz ≫ siyah
Henoch-Schönlein Purpurası	Çocuklarda: 135-180/1 milyon; erişkinde: 13/1 milyon		Erişkinde vakaların %10'u

Prognoz

Vaskülit gelişimi sonrası prognoz:

- Geri dönüşümsüz majör organ hasarı gelişip gelişmediği,
- Zamanında agresif tedavinin başlanıp başlanmaması
- Tedavi sırasında yan etkiler açısından yakın takip ve uygun şekilde yönetilip yönetilmediği (örneğin enfeksiyon gelişimi)
- Remisyon sağlandıktan sonra toksik ilaçların kesilip daha az toksik ilaçlarla yer değiştirilip değiştirilmediği ile ilişkilidir.

Birçok vaskülit alt tipinde uzun dönem ilaçsız remisyon ile ilişkili faktörler bilinmemektedir. Tüm ilaçların kesilmesinden sonraki remisyonun sürdürülme olasılığı vaskülitin tipi ile ilişkilidir.

Küçük Damar Vaskülitleri

ANCA ilişkili vaskülitler

Polianjiitli granülom (Granulomatosis with polyangiitis, GPA)

GPA granülom ve nekrozla seyreden, küçük damar tutulumu ile giden sistemik bir vaskülittir. GPA PR3-ANCA ile ilişkili bir vaskülittir. Klinik olarak üst ve alt solunum yolu tutulumu ve böbrek tutulumu sık olarak görülür. Sistemik tutulum olmaksızın sadece akciğere sınırlı tutulum da olabilir. En sık bulgusu üst solunum yolu tutulumudur. Seröz otitis medya, iletim tipi ve sensöri-nöral işitme kaybı görülebilir, vertigo nadir görülür. Nazal tutulum ile mukozal şişme ve obstrüksiyon, septal perforasyon, seröz akıntı, epistaksis görülebilir. Sinüzit sık bir bulgudur. S. aureus taşıyıcılığı sık görülen bir durumdur ve relaps gelişmesinde önemli bir faktördür. Pulmoner tutulum hastalık boyunca %90 görülür. En sık bulgu nodül ve pulmoner infiltratlardır. Renal tutulum yaklaşık %80 oranında görülebilir. Periferik ve santral nörolojik tutulum eşlik edebilir. Periferik tutulum ile mononöritis multipleks, daha nadir olarak periferik distal simetrik polinöropati görülebilir. Santral sinir sistemi tutulumu hastaların az bir kısmında görülebilmekle birlikte ağır seyredebilir. Kronik pakimenenjit, serebral hemoraji, hipofiz tutulumu, kraniyal sinir tutulumu spinal kord tutulumu görülebilir koroner arter vasküliti ve granulomatöz miyokardit görülebilir. Gastrointestinal tutulum genellikle majör bir bulgu değildir. Tedavi yan etkisi olarak

karın ağrısı, diyare, kanama görülebilir. Vaskülitik proses ile ilişkili olarak ülser ve perforasyon görülebilir.

Mikroskopik polianjit (MPA)

MPA, primer küçük damarları etkileyen, immün depozit olmadan gelişen nekrotizan vaskülittir. En sık tutulan organlar böbrek ve akciğerdir. FSGS ilk görülen renal tablodur, renal biyopsi elektron mikroskopisinde immün depozit görülmez. Renal tablo yavaş seyirli olabileceği gibi RPGN gelişimi ile seyredebilir. Mikroskopik, hematüri, aktif idrar sediment, nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ve kreatinin yüksekliği görülebilir. Akciğerde ise pulmoner kapillerit gelişimi, kapillerlerin rüptürü ile alveloler hemoraji; ya da alveolar kapillerlerde trombüs gelişimi görülebilir. Alveol duvarında nötrofilik infiltrasyon görülebilir. Tip 2 epitelyal hücre hiperplazisi ve lenfoplazmositik infiltrasyon görülebilir. Klinik olarak hastalarda öksürük nefes darlığı, hemoptizi görülebilir. Diğer klinik tablolar ise burun kulak ile ilişkili olabilir.

MPA'da sıklıkla myeloperoksidaz'(MPO)a karşı antikor gelişimi görülür. MPA'lı hastaların çok az bir kısmında proteinaz-3'e karşı antikor gelişimi görülebilir. ANCA olarak bilinen bu antikorla hedef antijene bağlanarak nötrofil aktivasyouna neden olarak inflamasyonu başlatır.

Churg strauss sendromu (Alerjik granulomatoz polianjitis, EGPA)

Churg-Strauss sendromu patolojik olarak nekrotizan eozinofilik anjitis ve granulomatozisin eşlik ettiği tüm organ ve sistemlerin tutulumuyla sonucu ortaya çıkan, ancak farklı olarak astımın eşlik ettiği, sistemik küçük damar vaskülittir. Tanıda astım ve iki organ tutulumunun eşlik ettiği sistemik vaskülit tablosu, 1500 hücre/ml'den fazla eozinofil sayısının olması gereklidir.

Patolojisi net olarak bilinmemekle birlikte alerji ve atopik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. ANCA pozitifliği görülmesine rağmen tanı koymak için şart değildir, %60 hastada negatif saptanabilir. ANCA pozitifliğinin alveolar hemoraji, renal hastalık, purpura ve mononöritis multipleks ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[9, 10]

Klinik bulgular; ateş, zayıflama, iştahsızlık gibi genel belirtilerin varlığı, özellikle radyolojik infiltrasyonun eşlik ettiği astım olmakla birlikte alerjik bulgular, periferik nöropati (mononöritis multiplex, simetrik ya da asimetrik polinöropati), cilt lezyonları görülür. Akciğer tutulumu, öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi ile kendini gösterir. Deri lezyonları (nodül, purpura, makülopapüler raşlar) görülebilir.

Kardiyak tutulum başlıca morbidite ve mortalite nedenidir ve konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanır. Miyokart, perikart ve daha az sıklıkta endokart tutulabilir. Gastrointestinal kanal semptomları (karın ağrısı, ishal, kanama gibi) sık olarak görülür. renal tutulum diğer AAV'le göre daha az görülür.

Tablo 4. ANCA ilişkili vaskülitlerde diagnostik bulgular

Bulgular	MPO	GPA	AGPA
Glomerulonefrit	+++	+++	+
Pulmoner infiltrasyon	++	+++	+++
Alveolar hemoraji	++	++	+
Üst solunum yolu hastalığı	+	+++	++
Cilt, purpura	+++	+	++
Periferik sinir tutulumu	+	++	+++
Santral sinir sistemi tutulumu	+	+	+

AAV'lerin tanı ve tedavisi

Laboratuvar değerlendirilmesinde akut inflamasyon bulguları (lökositoz, ESR yüksekliği ve CRP yüksekliği, normokrom normositer anemi, trombositoz), periferik eozinofili varlığı, pANCA(MPO-ANCA) ve cANCA(PR3-ANCA) varlığı önemlidir.

Klinik ve laboratuvar bulgulardaki benzerlikler nedeniyle tanı koymada histopatolojik bulgular önemlidir. Bu nedenle mümkünse patolojik değerlendirilme yapılmalıdır.

Hastalığın başlangıcında ve tedavinin takibinde hastalık aktivitesinin belirlenmesinde Birmingham Vasculitis Activity Score ve Vasculitis Damage Index (BVAS) ve hastalık hasar skorunun belirlenmesinde vaskülit hasar indeksi (VDI) en yaygın kullanılan skorlama sistemleridir.[11, 12]

Tedavi edilmeyen AAV hastaları hızlı progrese olup mortalitesi yüksektir. AAV'lerde tedavinin amacı yaşam süresini artırmak, hastalık remisyounu sağlamak, relaps gelişimini önlemek ve bunları sağlarken ilaçlara bağlı yan etkileri azaltmaktır. Hastalık prezantasyonuna göre tedavi modifiye edilebilir. Organ hasarının yüksek olduğu vakalarda daha agresif tedavi gerekmektedir.

Remisyon indüksiyonu

Yüksek doz glukokortikoidin diğer immunsupresif ajanlarla kombinasyonu standart remisyon tedavisidir. Genel olarak iv. pulse (250-500 mg metilprednisolon) sonrasında yüksek doz (1mg/kg/gün) metilprednizolon başlanarak yaklaşık 3 ayda azaltılarak kullanılır. Indüksiyon tedavisi yeni tanı AAV hastalarından hızlı remisyon sağlamak için kullanılan ilaçlardır. Genel olarak CS tedavisi ile CYP veya RTX tedavisi kullanılmaktadır. CYC başlangıçta yaşa ve renal fonksiyonlara bağlı doz azaltılabilmekle beraber 15 mg/kg başlangıç dozu ile başlanmaktadır. Başlangıçta 2 hafta aralıklarla daha sonra 3 hafta aralıklarla verilmektedir. Yan etkilerden korunmak amacıyla yaşam boyu 25 gr'ı geçmemesi gerekmektedir.[13] İndüksiyon tedavisine yanıt GPA'te %35-%93, MPA'te %75-%89 arasında değişmektedir.[14] Toplam kümülatif doza bağımlı olarak hematolojik (lökopeni) , enfeksiyon, gonadal toksisite, malignite (özellikle mesane kanseri, hematolojik maligniteler), hemorajik sistit gibi çeşitli yan etkiler görülür. Bu nedenle CYP ile remisyon indüksiyonu 6 aydan daha

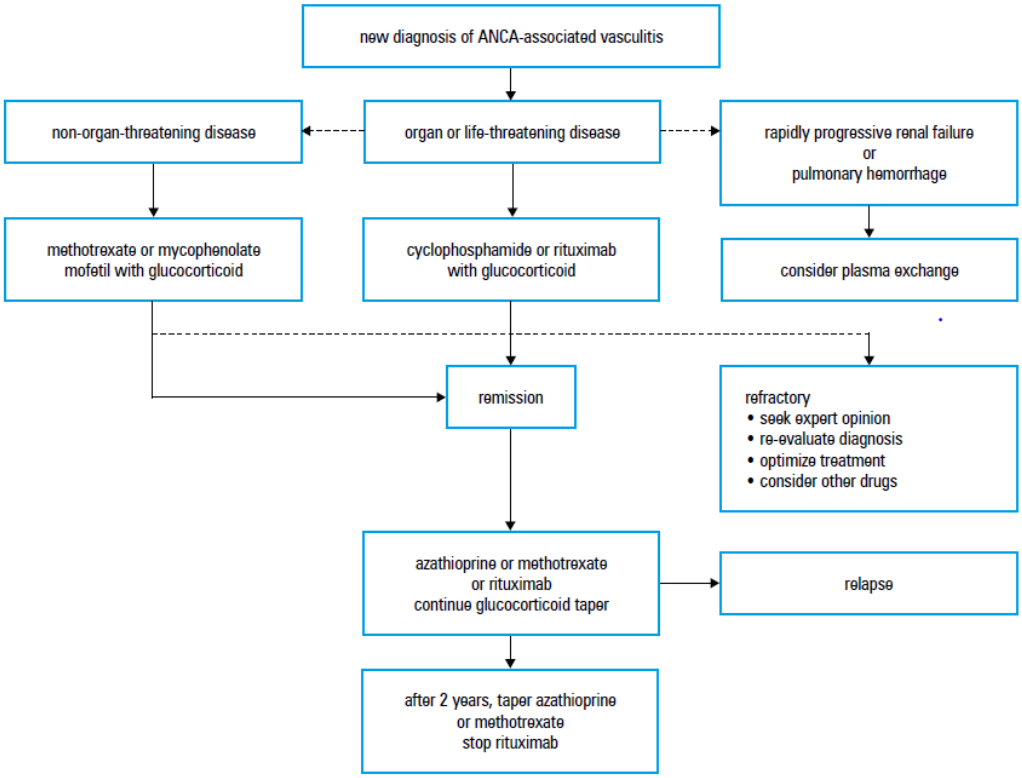
uzun olmayacak şekilde planlanmaktadır. İdame tedavisi olarak daha az yan etkisi olan immünsupresif ajanlara geçilmektedir.

Rituksimab, remisyon indüksiyonunda CYP'ye alternatif olarak kullanılabilen diğer bir immunsupresiftir. B lenfosit yüzeyinde bulunan CD-20'ye karşı monoklonal bir antikordur. B lenfositlerinin ve antikor üretiminin azalmasını sağlayarak etkilidir. CYC ile RTX'ın karşılaştırıldığı çalışmalarda RTX'ın remisyon indüksiyonunda CYC kadar etkili olduğu ve yan etki profilinin benzer olduğu gösterilmiştir.[15, 16] Özellikle infertilite riski yüksek genç hastalarda ve enfeksiyon riski yüksek hastalarda tercih edilmektedir.

Pürin nükleotid metabolizması üzerine etki ederek T ve B lenfosit azalması üzerine etkili MMF indüksiyon tedavisinde CYP'e alternatif olarak kullanılabilen diğer bir immünsupresif ajandır[17]. Folat metabolizması üzerinden etki ederek hücre çoğalmasını ve diğer folik asit bağımlı yolakları inhibe ederek etkili olan metotreksat, organ tutulumu olmayan sınırlı hastalıkta remisyon indüksiyonunda kullanılabilen diğer bir ajandır. Faurschou ve arkadaşların yaptığı CYP ve MTX'ın karşılaştırıldığı çalışmada her iki grupta yan etkiler açısından farlılık saptanmamış, ancak indüksiyon tedavisinde MTX'ın daha az etkili bir ajan olduğu saptanmıştır.[18]

Plazmada mevcut olan antikorların uzaklaştırıldığı Plazma exchange'in ise ciddi kreatinin yüksekliği olan (kreatinin >500 µmol/L) ve alveolar hemoraji gibi hayatı tehdit eden belirti ve bulguların varlığında kullanılması önerilir.[13]

Şekil 2'de özetlenen tedavi algoritmasi 2016 EULAR klavuzundan alınmıştır.



Şekil 2.AAV'lerde tedavi algoritması,

İdame tedavi

İndüksiyon tedavisinden sonra remisyon idamesini sağlamak için en az 24 ay gereklidir. ANCA pozitif GPA hastalarında remisyon tedavisi 5 yıla kadar uzatılmalıdır. CYP yan etkilerini azaltmak için, remisyon sağlandıktan sonra, idame tedavi olarak daha az yan etki profiline sahip ajanlar MTX, leflunomid, azatioprin, RTX ve MMF kullanılmaktadır. [13] İdame tedavisi ile 1 yıl remisyonda kalan hastalarda GC tedavisinin azaltılması düşünülmelidir. GC tedavisi kesilen hastalarda 6 ayın sonunda diğer immünsupresifler kesilebilir.[12]

Hastalığın takibi

ANCA ilişki vaskülitler heterojen ve multisistemik hastalıklar olması nedeniyle, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi karışık ve zordur. Bunun için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. CRP ve ESR gibi akut-faz reaktanları hastalık aktivitesini gösterebilirken nonspesifik olmaları takipte kullanılmasını zorlaştırmaktadır. En çok kullanılan BVAS, VDI ve SF-36'dır. Serum ANCA seviyesinin başlangıçta, relaps

sırasında, tedavi değişikliği planlandığı dönemde, tedavi verilirken her 6 ayda bir ve tedavi kesildikten sonra değerlendirilmesi hastalığın takibi için önerilmektedir.[13] Ancak EULAR 2016 klavuzunda ANCA titresinin takibi immunsupresif tedavi kararı verirken önerilmemekte; ancak stabil kalan veya artan ANCA titresinin yakın takibi önerilmektedir.

1994 yılında geliştirilen ve valide edilen BVAS şu anda hastalık aktivitesinin takibinde standart olarak önerilen araçtır. BVAS ile 9 organ ve sisteme ait klinik semptom ve bulgular (sistemik; kütanöz; mukoz membranlar/gözler; kulak, burun; akciğer; kardiovasküler; abdominal; renal; ve nörolojik) sistematik bir şekilde sorgulanır. Klinik belirti ve bulgular sadece vaskülit ile ilişkilendirildiğinde BVAS skoruna dâhil edilir. BVAS skoru 0-63 arasında değişebilmektedir. 0 inaktif hastalık; >0 aktif hastalık kabul edilmektedir.[19] İlk versiyonudan sonra BVAS 2 ve BVAS 3 olarak revize edilmiştir. BVAS 2 ile semptom ve bulgular yeni/daha kötü ve (new/worse disease) ve BVAS persistan hastalık (persistent disease) olarak ayrılmıştır. Yeni/kötü bulgunun olmadığı ve persistan bulgularda skor<2 ise remisyon olarak değerlendirilmiştir. Hayati organların (böbrek, akciğer, beyin, göz, motor sinir sistemi, bağırsak) etkilendiği en az 1 bulgunun varlığı relaps olarak değerlendirilmiştir.[20]

Hastalık yaygınlık indeksi (DEI) organ sistemlerinin tutulumunun yaygınlığının değerlendirildiği diğer bir aktivite ölçütüdür. Maksimum skoru 21'dir. DEI ile yüksek BVAS skoru olan bireylerin birçok organ tutulumunun mu, yoksa tek bir organın ciddi tutulumu mu olduğunun ayrımı yapılabilir.

Vaskülit nedeniyle gelişen kronik skar hasar olarak değerlendirilir. Bu durumun aktif inflamasyonla seyreden ve immunsupresyon gerektiren alevlenmeden ayrılması ve gereksiz immunsupresyondan kaçınılması gerekmektedir. Hasar indeksinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan vaskilit hasar indeksi (VDI) skorudur. VDI skoru prognozun da göstergesidir. 5 üzerinde ise daha kötü prognozludur.[20, 21]

Yan etkilerden korunma

Tedavi seçeneklerinin artmasıyla hastalığa bağlı mortalite azalmasıyla birlikte son dönemde mortalitenin %14'ünün vaskülit ile ilişkili olduğu, buna karşın %59'unun

tedaviye bağlı yan etkilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yan etkilerin büyük çoğunluğu fırsatçı enfeksiyonlarla oluşan solunum yolu enfeksiyonu ya da sepsis ilişkilidir. Bu nedenle özellikle CYP verilen hastalara Pneumocystis jiroveci profilaksisi ve tüm hastalara ınfluenza/pnömokok aşılarının yapılması önerilir.[22]

İmmün kompleks aracılı vaskülitler

Henoch-Schönlein Purpurası

HSP damar duvarında IgA depolanması ile seyreden genellikle üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra çocuklarda görülen IC aracılı vaskülittir. Karakteristik bulgusu; etkilenen organlarda özellikle postkapiller venüllerin tutulduğu, nötrofil ve monosit infiltrasyonunun eşlik ettiği, immünfloresanda IgA ve C3 birikiminin görüldüğü lökositoklastik vaskülittir. Renal biyopsilerde IgA, IgG, fibrin birikimi de saptanır.

Klinik bulguları trombositopeni ve koagülopatinin eşlik etmediği özellikle alt ekstremitede yoğun olan palpabl purpura, artrit ya da artralji, karın ağrısı ve renal hastalıktır. Erişkinlerde, çocuklara göre daha kötü seyirli ve son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[23]

ACR kriterlerine göre ise; palpabl purpura, genç hasta (<20), karın ağrısı, biyopside damar duvarında granulositlerin varlığının gösterilmesi ile konur. Bu bulguların iki tanesinin varlığı ACR kriterlerine göre yeterlidir. Tanı klinik ve laboratuvar bulgulara göre konur. Laboratuvar bulgularında akut inflamatuar yanıt bulgularına ek olarak poststreptokokal enfeksiyona sekonder gelişen hastalarda hipokomplementemi görülebilir[24]

Genç hastalarda biyopsi genellikle atipik klinik görülen hastalarda gereklidir. Erişkinlerde ise HSP daha nadir görülmesi, diğer vaskülitlerle karışabilmesi nedeniyle ve renal tutulumun eşlik ettiği vakalarda biyopsi genellikle gereklidir.

Çocuk hastalarda genellikle tedavi gerekmez. Özellikle kresentrik glomerulonefritin eşlik ettiği renal tutulumun olduğu vakalarda iv pulse metilprednizolonu takiben oral prednizolon etkilidir. CYP'in ise faydası gösterilememiştir. [25-27]

Kriyoglobülinemik vaskülit

Kriyoglobülinler soğukta presipite olan, ısıtılınca tekrar çözünen immünglobülnlerdir. Bu Ig'ler birçok inflamatuar durumda gelişebilir ve genellikle hastalık oluşturmazlar. Ancak kriyoglobülinler dolaşan antijenlere bağlanarak oluşan immunkompleksler orta ve küçük damar duvarlarında birikerek kriyoglobulinemik vaskülit gelişmesine sebep olurlar. Birden fazla Ig içeren tip 2 ve tip 3 mikst kriyoglobülinemidir. Etiyolojide enfeksiyonlardan özellikle HCV enfeksiyonu yer almakla birlikte HBV, HIV önemli mikst kriyoglobülinemi nedenleridir.

Kriyoglobülinler 3 tip olarak sınıflandırılmaktadır.(Tablo 5)

Tablo 5 Kriyoglobülinlerin sınıflandırılması

Kriyoglobulin	RF Pozitifliği	Monoklonalite	İlişkili hastalıklar
Tip I	Hayır	Evet, (IgG ya da IgM)	Hematolojik malignite (multiple miyelom, Waldenström's makroglobulinemisi)
Tip II	Evet	Evet, (poliklonal IgG, monoklonal IgM)	Hepatit C Diğer enfeksiyonlar Sjögren sendrom SLE
Tip III	Evet	Hayır, (poliklonal IgG, IgM)	Hepatit C Enfeksiyonlar Sjögren sendromu SLE

Hastalarda klinik olarak geniş ve derin kutanöz ülserler, dijital iskemi, livedo retikülaris, artralji ile birlikte böbrek tutulumu ve sinir tutulumu görülür. Özellikle Tip 2 ve 3'te genellikle gövdeye, ekstremitelere hatta yüze yayılan purpura görülebilir. Böbrek tutulumu mikroskopik hematüri, proteinüri, akut glomerulonefrit, akut böbrek yetmezliği ile seyredebilir.

Serum kriyoglobulin ölçümü için alınan kan önceden 37ºC'ye ısıtılan antikoagulan içermeyen tüplerde laboratuvara gönderilmelidir. Uygulama zorluğu nedeniyle genellikle yanlış negatif sonuç vermektedir. Serum c4 düşüklüğü önemli bir bulgudur. Tip 2 kriyoglobülinemide yüksek RF seviyeleri mevcuttur.

Cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülit görülmektedir. İmmunflorasan biyopside damar duvarında immunglobulin ve kompleman birikimi görülür. Etiyolojik faktörü belirlemeye yönelik özellikle serum HCV, HBV ve HIV serolojisinin değerlendirilmesi önerilir. Tedavide altta yatan hastalığın tedavisi ile birlikte; örneğin enfeksiyon, otoimmün hastalıklar gibi, serum kriyoglobülin düzeylerinin azaltmaya yönelik B hücre düzeyini azaltarak etkili anti CD-20 antikoru rituksimab kullanılmaktadır.[28] Kriyoglobülinemili hastaların prognozu altta yatan hastalık ile ilişkilidir.

Poliarteritis Nodoza

PAN orta ve küçük damarların tutulumuyla seyreden, glomerulonefrit, arteriyol, venül ve kapillerin tutulmadığı, immündepozitlerin eşlik etmediği nekrotizan vaskülittir. ACR, PAN sınıflama kriterleri tanımlamıştır. Vaskülit tanısı alanlarda 3 kriterin olması PAN tanısını destekler. ACR kriterleri MPA'yı da kapsamaktadır. [5]

Bu kriterler;

Başka nedenlerle açıklanamayan 4 kg'dan fazla kilo kaybının oluşu, Livedo retikülaris Testiküler ağrı ya da hassasiyet, Miyalji, kas zayıflığı, polinöropati, Mononöropati, ya da polinöropati, Yeni başlayan diyastolik kan basıncının >90 mmHg üstünde oluşu Artmış serum BUN (>40 mg/dL ya da 14,3 mmol/L) ya da kreatinin (>1,5 mg/dL ya da 132 mikromol/L), HBV enfeksiyonunun varlığı, Non inflamatuar nedenlere bağlı olmayan karakteristik anjiyografik bulgular, Orta ve küçük damar duvarında polimorfonükleer hücrelerin varlığıdır.

Genellikle PAN tanısı dışlama tanısıdır. Ancak sınıflandırılamayan vaskülit hastaları da PAN olarak değerlendirilme eğiliminde olduğu için tanı karmaşası mevcuttur. Fransız vaskülit çalışma grubunun yaptığı çalışmada ise PAN tanısı koyarken PAN ile ilişkili olası ve olası olmayan bulgular değerlendirilmiş. Bu çalışmada tanı kriterlerinin bu pozitif ve negatif kriterlerin zemininde geliştirilebileceği belirtilmiştir.(Tablo 6)[29]

Tablo 6 PAN tanısında prediktif semptom ve bulgular

Değişken	PAN için pozitif prediktif bulgular	PAN için negatif prediktif bulgular
Pozitif hepatit B seroloji	+	
Arteriyografik anormallikler	+	
Mononöropati,polinöropati	+	
ANCA pozitifliği		+
Astım		+
KBB, toraks bulguları		+
Glomerulonefrit		+
Kriyoglobülinemi		+

HBV önemli bir etiyolojik faktördür. HBV'nin aşılama programına alınması ve enfeksiyonunun uygun tedavisi nedeniyle PAN sıklığında da önemli oranda azalma sağlanmıştır. HBV ile ilişkili PAN hastalarının oranı %48,8'den %17,4'e düştüğü gösterilmiştir.[30-32] HCV'nin de PAN ile ilişkili olabildiği gösterilmiştir. Diğer PAN hastalarının ise etiyolojisi bilinmemektedir.

PAN sıklıkla 40-60 yaş arasında görülmekle birlikte her yaşta saptanabilir. Ateş, artralji, kilo kaybı gibi non spesifik semptomlarla birlikte organ islemişine ait bulgular (karın ağrısı, orşit, hipertansiyon, kardiyomiyopati, mononöritis multiplex), glomerulonefrit bulguları olmaksızın renal iskemiye sekonder hematüri görülebilir. Akciğer tutulumu görülmez.

Laboratuvar tetkiklerinde PAN spesifik bir tetkik yoktur. Organ tutulumlarının değerlendirilmesi, akut faz yanıtının değerlendirilmesi ve diğer tanıların ekartasyonu için önemlidir.

Renal ve mezenterik konvansiyonel anjiyografide çoklu anevrizma, venöz ektazi, büyük damar duvarında düzensizlikler görülebilir. CT ve MR anjiyografi daha az invaziv olmakla birlikte mikroanevrizmaların gösterilmesinde daha az duyarlıdır.

Tedavide major organ tutulumunun olup olmadığı önemlidir. Renal, kardiyak, gastrointestinal tutulumun eşlik etmediği eklem ve cilt tutulumunun olduğu vakalar hafif vakalardır. Sadece kortikosteroid tedavisi yeterlidir. Hafif vakalar dışındaki hastalar genellikle GC tedaviye ek olarak ikinci immünsupresif ilaç ile küçük damar vaskülitleri ile benzer şekilde tedavi edilir.[33] HBV ilişkili PAN hastalarında HBV enfeksiyonunun tedavisi en önemli basamaktır. Gerekli durumlarda plazma değişimi ve GC kullanılmaktadır.[34]

1.1.Vitamin D

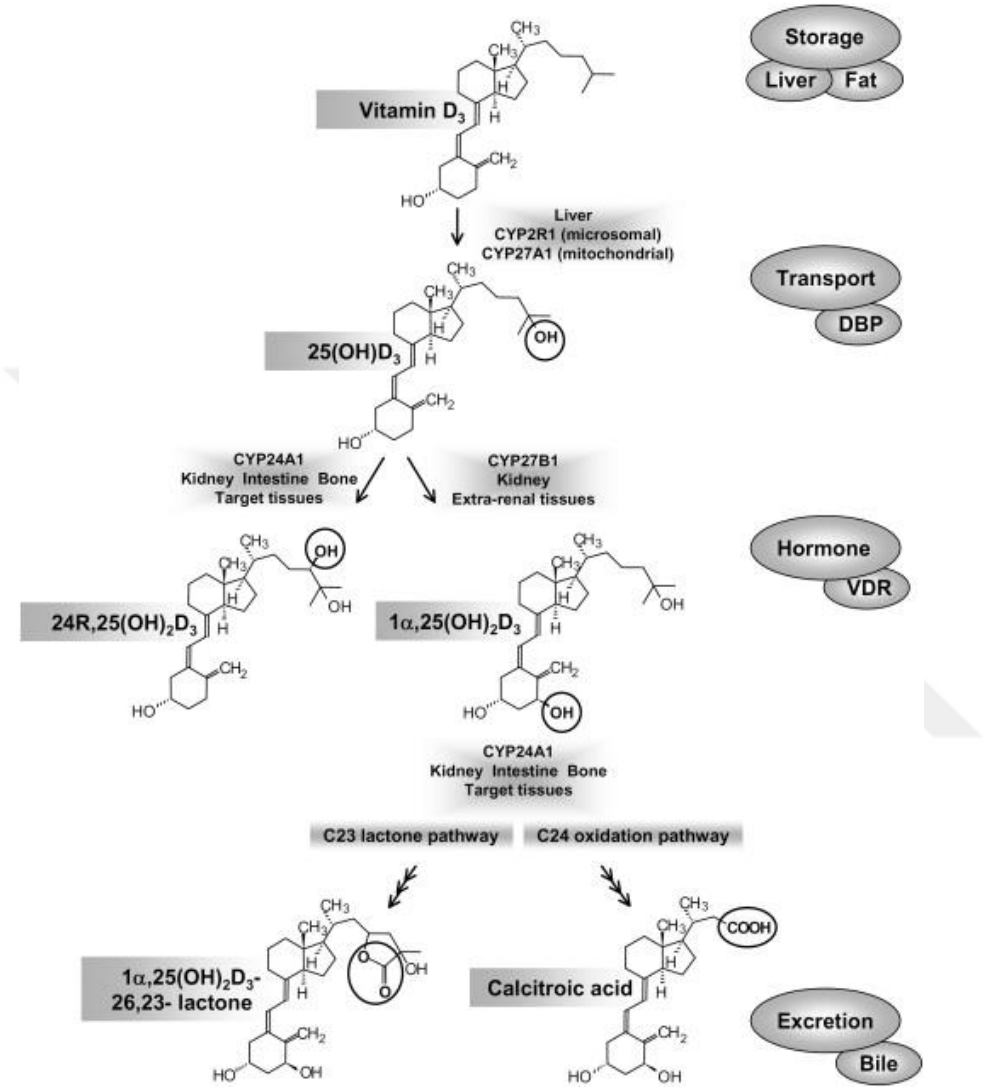
Vitamin D Metabolizması

Vitamin D ilk olarak Mellanby ve arkadaşları tarafından kemik hastalığıyla ilişkili olduğu ve güneş ışığının kemik hastalığı üzerine olumlu etkisi gözlemlenerek esansiyel bir besin maddesi olarak bulunmuştur.[35]

Başlıca D vitamini kaynağı; endojen olarak ultraviyole B (UVB) ışınlarının deride fotokimyasal olarak 7 dehidrokolesterolden vitamin D3 (kolekalsiferol) oluşturmasıdır. Günlük D vitamini gereksinimi; kollar, bacaklar ve yüzün 20 dakika gün ışığına maruz kalmasıyla karşılanabilir. Gerekli güneş ışığı miktarı, kişini yaşı, deri rengi, maruziyet süresi ve varsa diğer tıbbi sorunlara göre değişir. D vitaminin deride yapımı, yaşla giderek azalır. Vitamin d düzeyi en önemli kaynağının güneş olması ve UVB ışığının düzeyinin değişmesi nedeniyle mevsime ve yaşanılan bölgenin enlemine göre değişebilmektedir. Ülkemizde özellikle ilkbahar sonunda en düşük düzeye ulaşırken yazın düzeyi artmaktadır. Güneş koruyucular (faktör 20 ve fazlası) kullananlarda deride D vitamini oluşamaz. Güneş ışığına fazla maruz kalınmasıyla vitamin D3 inaktif ürünlerine çevrilmektedir.

Diyetle D vitamini, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. D vitamini tereyağı, süt, yulaf, tatlı patates, yumurta sarısı, sıvı yağlar, karaciğer, özellikle yağlı olan tuzlu su (deniz) balıklarından somon, sardunya ve ton balığında bulunur. Bitkilerden maydanoz, ısırgan otu, yoncada mevcuttur. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır. Deride yapılan veya diyetle alınan D vitamini biyolojik olarak aktif değildir. Önce karaciğerde bir sitokrom p450 enzimi olan 25-hidroksilazlarla (CYP2R1, CYP2D11 ve CYP2D25) 25 hidroksivitamin D'ye ($25OHD_3$), daha sonra da böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile biyolojik olarak aktif form olan ve kalsitriol olarak da bilinen 1,25 dihidroksivitamin D'ye ($1,25(OH)_2D_3$) dönüşmektedir[36] (Şekil 3). 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. Bu enzimin düzenlenmesinde PTH, Ca, P ve fibroblast growth faktör 23 (FGF 23) rol oynamaktadır. 1α-hidroksilaz aktivitesi böbrek dışında plasenta kemik, makrofaj ve birçok non renal dokuda da bulunmaktadır.[37]

Hem 25OHD3 hem de 1,25(OH)2D3, 25 ve 24 hidroksilaz (CYP 24) enzimiyle, biyolojik olarak inaktive edilerek safra yoluyla atılmaktadır.[38] Osteositlerden salgılanan FGF 23, PHT ve 1 α-hidroksilaz enzim üretimini azaltarak ve CYP24 ekspresyonunu artırarak serum 1,25(OH)2D3 düzeyini azaltmaktadır.[39, 40]



Şekil 3 Vitamin D sentezi

Vitamin D ve metabolitleri kan kalsiyum düzeyi ve kemik metabolizması üzerinde rol oynayarak önemli rolü vardır. 1,25(OH)2D3 ince barsak, böbrek ve diğer dokularda bulunan vitamin D reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. İnce bağırsaktan Ca absorbsiyonunu arttırarak, böbreklerden de Ca kaybını azaltarak kan kalsiyum düzeyini korur[41]. Gıdalarla yeterince almayan ve yeterince güneş ışığına maruz kalmayan kişilerde genç yaşta rikets ve osteomalazi; ileri yaşta osteoporoz ve artmış kırık riski beklenen klinik durumlardır.[41, 42] Bunun dışında vitamin D'nin araştırılmaya devam eden birçok dokuda etkileri mevcuttur.

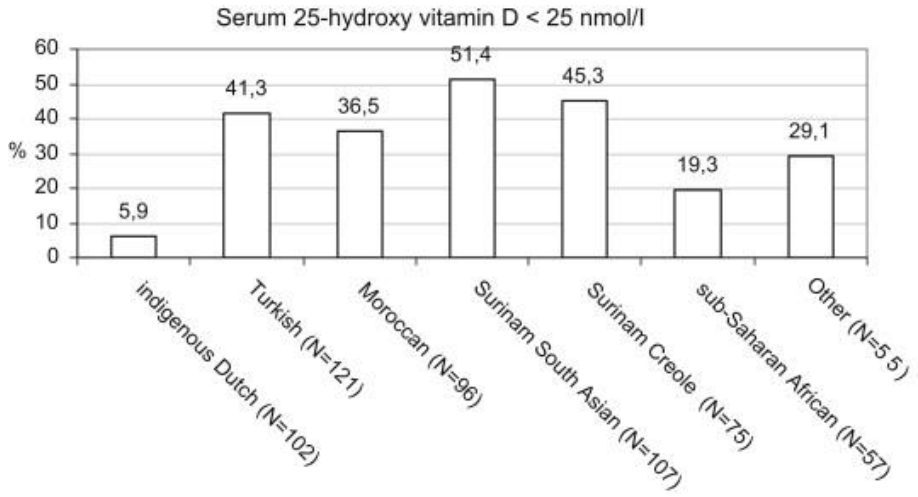
Vitamin D Düzeyi

Kişideki vitamin D düzeyini değerlendirmek için yarı ömrü 2-3 hafta olan, hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı gösteren $25OHD_3$ düzeyine bakılmalıdır. Biyolojik aktif form $1,25(OH)_2D_3$ ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve dolaşımdaki düzeyleri $25OHD_3$'den 1000 kat daha düşüktür. D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin tanımlanması ve $25OHD_3$ düzeyinin normal aralığının saptanması için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların ışığında; $25OHD_3$ düzeyi 20 ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise yeterli düzey (tercih edilen aralık 40-60 ng/ml) ve 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir.[43, 44]

Tablo 7 Serum 25 (OH)D3 vitamin D değerlerinin yorumu

25(OH)D 3 Vitamini ng/ml (nmol/L)	Yorum
<20 (<50)	Eksiklik
20-30 (50-80)	Yetersizlik
32-100 (80-250)	Yeterlilik
>100 (>250)	Fazlalık
>150 (>325)	Zehirlenme

Vitamin d eksikliğinin sıklığı çalışmanın yapıldığı bölgeye ve bakılan mevsime göre değişmektedir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada türklerde %41,3 oranında serum $25OHD_3$ düzeyinin 25 nmol/l altında olduğu saptanmıştır.(Şekil 4) [45]



Şekil 4 Vitamin D eksikliği sıklığı

Türk toplumundaki ortalama vitamin D düzeyleri ile ilgili veriler tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8 Türk toplumunda Vitamin D düzeyi

Referans	Çalışmanın popülasyonu	Sayı	Yaş	25(OH)D Mean+-SD(nmol/L)
Alagol[1] 2000[46]	Kadın	48	14–44	[2]56 ± 41 [3]32 ± 24 [4]9 ± 6
Atlı[5] 2005[47]	Kadın Erkek	138 87	75 ± 7 76 ± 7	60 ± 75 95 ± 73
Erkal[6], 2006[48]	Kadın Erkek	242 85	69 66	36 47

[1] Yaz mevsiminde ölçülmüştür.
[2] Örtülü olmayan kadınlar
[3] Eller ve yüz dışında örtülü kadınlar
[4] El ve yüz dahil örtülü kadınlar
[5] Yaz sonu ölçülen değerler
[6] Kış sonu

Vitamin D Eksikliği Risk Faktörleri

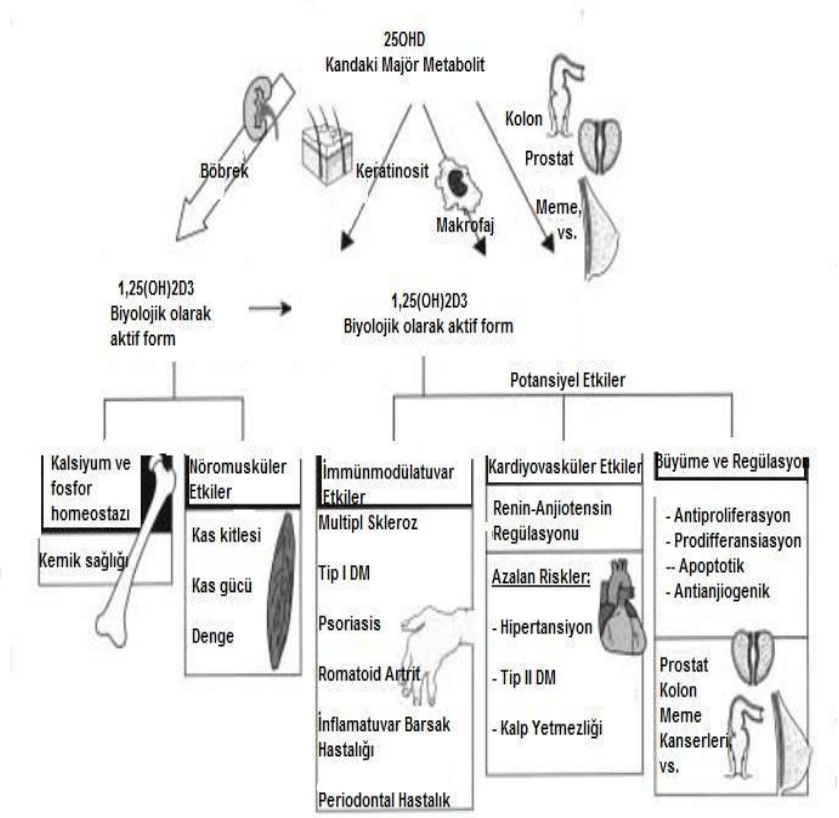
En önemli risk faktörü yetersiz güneş ışığı maruziyetidir. Kronik hastalıklar, çalışma koşulları, yaşanılan enlem, uzun süreli güneş koruyucu krem kullanımı, kış aylarında Vitamin D sentez için gerekli UV-B ışınlarına yetersiz maruziyet vitamin D eksikliğine sebep olmaktadır. Vitamin D'den zengin besinlerin yetersiz tüketimi, obezite, ileri yaş, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olması vitamin D eksikliği için risk faktörleridir.

Korunma amaçlı güneş ışığı maruziyeti, uygun besin önerileri ve vitamin D replasmanı önerilir. Bu amaçlar koyu renkli cildi olanlar, çocuklar ve yeterince güneşlenmeyen erişkinler için günlük 400 IU/d vitamin D replasmanı yapılmalıdır. Gebe ve emziren kadınlar, ileri yaştaki bireyler için günlük 400-800 IU /gün replasman yapılmalıdır. Hedef 25(OH)D_3 düzeyi tüm grupta en az 50 nmol/l'dir. Çin'de yapılan bir çalışmada günlük 800 IU vitamin D alımı ile %97,5 vakada 25(OH)D ≥ 30 nmol/L saptanırken hedef düzey olan 25(OH)D ≥ 50 nmol/L düzeyine 2000 IU replasman ile dahi ulaşılamamıştır. PTH konsantrasyonunda anlamlı olarak düşme sağlanmış. Gruplar arasında kalsiyum ALP, AST, ALT GGT düzeyleri açısından anlamlı değişiklik saptanmamış. Sonuç olarak 400, 800, 1200 ya da 2000 IU/d vitamin D replasmanı değişen oranlarda vitamin D düzeyini artırmakla birlikte 2000IU/d replasman ile yan etki görülmeden daha iyi sonuçlar elde edilmiş. [49]

Vitamin D'nin fonksiyonları

Aktif D vitamininin serumda taşınmasında VBP rol alır. VBP yapısal olarak albümin ve alfa fetoproteinle yapısal benzerlik gösterir. Yağda eriyebilen aktif Vitamin D; hücre membranını geçerek nükleusa ulaşır. D vitamini hedef dokulardaki etkisini intraselüler reseptörlerine bağlanarak gösterir. Aktif form nükleer vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak etki gösterir. Aktif vitamin D'nin VDR'ye bağlanması ile gen transkripsiyonu gerçekleşir. Vitamin D'nin ayrıca biyolojik etkileri non-genomik olarak voltaj bağımlı kalsiyum kanalları ile sağlanmaktadır.

Endotel, düz kas, miyokart, beyin, prostat, meme, kolon immün hücreler üzerinde de vitamin D reseptörü bulunmaktadır.[50]



Şekil 5 Vitamin D'nin etkileri

Vitamin D'nin Sistemler Üzerine Etkileri

Kas iskelet sistemi üzerine etkileri

Vitamin D metabolitleri kas ve kemik üzerine etkisini paratiroit bezi, ince bağırsak üzerinde ve kemik üzerinde etkilidir. Oral olarak alınmış olan Ca ve P'un bağırsaktan absorbsiyonunu, böbrekten Ca'un ve P'un tübüler reabsorbsiyonu sağlar. Sonuçta normal fizyolojik serum Ca düzeylerinin idamesini sağlar. Vitamin D olmadığında diyetteki kalsiyumun sadece %10-15'i ve fosforun %60'ı bağırsaktan emilir[51]. 1,25(OH) $_2D_3$ etkisi ile kalsiyum absorbsiyonu %30-40 ve fosfor absorpsiyonu %80 artar.

Serum 25OHD_3 düzeyi 30 ng/ml altına düşmesi sonucunda intestinal kalsiyum absorbsiyonunda azalmaya yanıt olarak PTH salınımı artar. PTH, 1,25(OH)$_2D_3$ yapımını uyararak böbrekten kalsiyum emilimini artırdığı gibi, osteoblastları aktive ederek preosteoklastların, olgun osteoklastlara dönüşümünü sağlar. Osteoklastlar

kemikte resorbsiyonu artırarak serum Ca'unun idamesini sağlar, fakat bu olayın uzaması erişkinlerde osteopeni ve osteoporoza neden olarak kırık riskini artırır. Çocuklukta ise Ca ve Vitamin D'nin eksikliği, iskelette maksimal kalsiyum birikimini önleyerek kemik matriks mineralizasyonu yeterli olamaz ve çocuklarda raşitizme sebep olur.

D vitamini eksikliğinin kas iskelet sistemi ile ilgili çeşitli ağrı sendromlarıyla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Vitamin eksikliği sağlıklı bireylerde bile, yaygın iskelet ağrısı, bel ağrısı, inflamatuar olmayan artrite ve eklem katılığına sebep olabilmektedir. D vitamini eksikliğinde kas gücü, kas tonusu azalır. Derin tendon refleksleri canlı, normal ya da hipoaktif olabilir, fasikülasyon gözlenmez. Kas üzerindeki D vitamini reseptörleriyle D vitamininin etkileşmesi sonucu, protein sentezi artarak kas kütlesi ve gücünde artış olmaktadır. Ayrıca D vitamini, kas hücresi içine inorganik fosfatın alınmasını sağlayarak enerji üretilebilmesi için gereklidir. D vitamini düşüklüğü bu nedenlerle genel bir güçsüzlük ve halsizlik şikâyetine neden olabilmektedir.[52, 53]

Vitamin D ve kardiyovasküler sistem

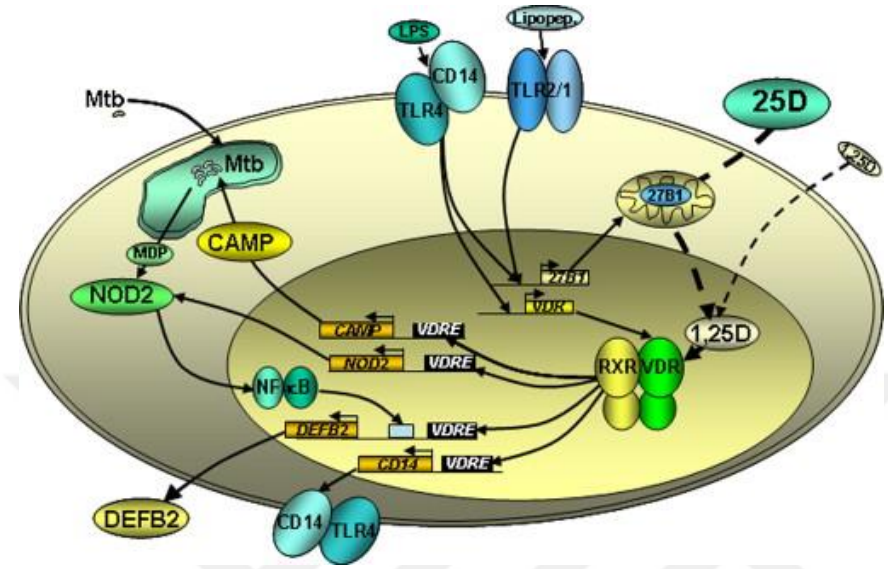
Kardiyovasküler hastalıklar ileri yaşlarda önemli morbidite ve mortalite sebebidir. VDR aracılığıyla düzenlenen düşük grade sistemik inflamasyona sekonder KVH geliştiği düşünülmektedir. Vitamin D tedavisinin KV hastalıklar üzerine etkisinin bimodal olduğu gösterilmiştir.[54]

Bilindiği gibi RAAS, miyokart üzerinde pro-fibrotik hipertrofik remodeling yanıtı oluşmasına neden olmaktadır. Vitamin D'nin özellikle renin anjiyo tensin aldosteron sistemi üzerine baskılayıcı etkisi ile anti hipertansif etkisi, inflamasyonu baskılaması ile ateroskleroz gelişimini azaltması ve endotel fonksiyonunu koruması kalsiyum metabolizmasını sağlaması KVH üzerindeki olumlu etkileridir.[55]

Vitamin D ve doğal bağışıklık

VDR'ü T hücreleri, nötrofil, makrofaj, dendritik hücreler gibi immün hücrelerde yaygın olarak bulunur.[56] İnsan monosit-makrofajlarındaki deneylerde, insan monosit-makrofaj Toll like reseptör (TLR) yolağının, patojen lipopeptitleri ile aktivasyonu ile bu hücrelerde CYP27 B1 hidroksilaz ve VDR genlerinin ekspresyonunu başlatır. (Şekil 6) [57, 58] Bakteriyel lipopetitler ile uyarılan TLR2/1 aracılı makrofaj içi 1-alfa hidroksilaz aktivasyonu ile aktif vitamin D sentezlenir. Hücre

içi aktif vitamin D ile VDR transkripsiyonel yanıt oluşturulur. Makrofaj içi aktif vitamin D sentezi serum $25OHD_3$ düzeyi bağımlı olduğu için vitamin D eksikliğinde enfeksiyon hastalıklarının arttığı gösterilmiştir. [59, 60]



Şekil 6 TLR aracılı aktif Vitamin D sentezi ve VDR gene ekpresyonunun arttırılması ile doğal bağışıklığın aktivasyonu

Vitamin D ve kazanılmış bağışıklık

VDR reseptörünün birçok hücrede özellikle antijen sunan hücreler makrofaj, B lenfosit, cd4+ ve cd8+ t lenfositlerde saptanmasıyla vitamin D'nin immün yanıtı modüle edebildiği, self antijenlere T hücre toleransı sağlayarak otoimmün hastalık kontrolünde rol alabileceğini gösterilmiştir. Ayrıca T hücreleri üzerinde direk etkisinin yanı sıra dendritik hücreler aracılığıyla indüksiyon yerine düzenleyici yolakları aktive ederek rol alabildiği gösterilmiştir.[61]

Dendritik hücreler, özelleşmiş antijen sunucu hücre sistemini içinde CD4+ T hücre yanıtının başlatılmasında, T regulatuar hücre gelişmesinde uyarıcı rol alır. T regulatuar hücreler poliklonal ya da antijen spesifik sitokin yanıtını engellemekte; T responsive hücre yanıtını inhibe etmektedir. VDR agonislerinin immünmodülatuar etkilerinin oluşmasında esas hedefi dendritik hücrelerdir.

Naif CD4 hücreleri düşük konsantrasyonlarda VDR eksprese ederler, aktive olduklarında bu ekspresyon beş misli artar. $1,25(OH)_2D_3$ ile, CD4 T hücreleri Th1 hücre proliferasyonunu ve sitokin yapımını inhibe eder; CD4 hücreleri tarafından IL-2 ve IFN-γ'nın salgılanması azalır, IL-5, IL-10 yapımı artar. Sonuçta, T hücre yanıtında TH2'nin baskınlığına sebep olur. IL-4 regülasyonunda $1,25(OH)_2D_3$'ün etkisi

çelişkilidir. Th2 ile ilgili IL-4 yapımı, in vivo 1,25(OH)2D_3 tedavisiyle “up-regule” edilir. Bazı gözlemlerde ise hem Th1 ve hem de Th2 hücrelerinden, sitokin yapımının (IL-4 dahil) inhibisyonu gözlenmiştir. 1,25(OH)2D3 ile IL-6 ekspresyonu inhibe edilir ki bu sitokin, Th17 hücrelerinin uyarır, Th17 hücreleri, otoimmün reaksiyonun önemli bir komponentidir. RA gelişiminde öneml bir faktördür.

Sonuçta 1,25(OH)$_2D_3$’ün kazanılmış, antijen spesifik immün yanıt üzerine etkisi T lenfosit proliferasyonun inhibisyonu (özellikle Th1 kolu üzerine) ile karakterizedir.[62, 63]

İn vitro, 1,25(OH) $_2D_3$, monositlerin, dendritik hücrelere değişimini ve T hücrelerinin bunlar üzerinde oluşturduğu uyarıcı aktiviteye müdahele eder. Dendritik hücre değişiminin ve IL- 12 salgılanmasının en etkin bloke edicisi 1,25(OH)$_2D_3$’tür. Ayrıca 1,25(OH) $_2D_3$ fagositozu, makrofajlar tarafından bakteri öldürülüşünü uyarır; fakat dendritik hücrelerin ve makrofajların antijen prezente etme kapasitelerini suprese eder; makrofajların, lenfositlerde antijen prezentasyonunda hücre yüzeyinde MHC-II moleküllerinin ekspresyonunu azaltır.[63]

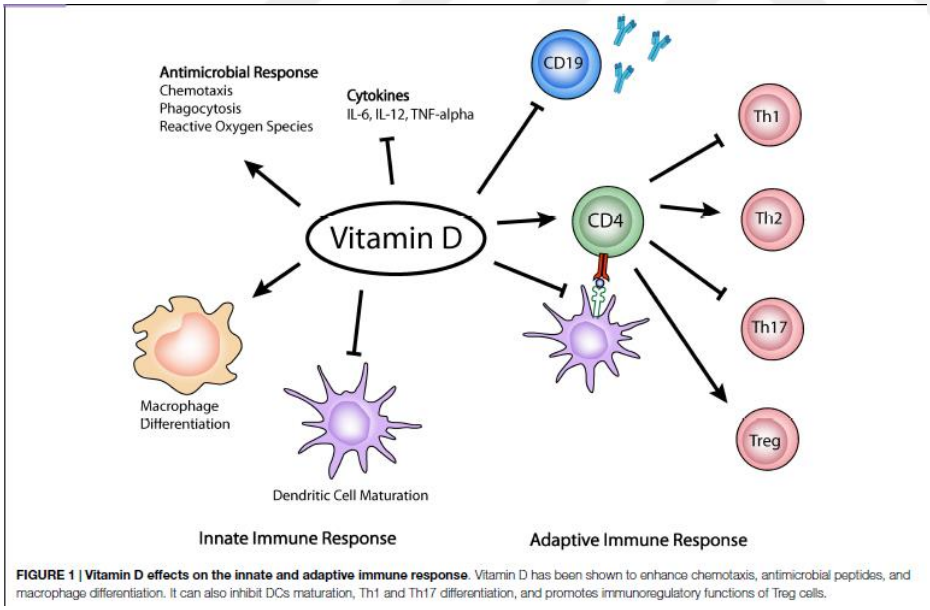


FIGURE 1 | Vitamin D effects on the innate and adaptive immune response. Vitamin D has been shown to enhance chemotaxis, antimicrobial peptides, and macrophage differentiation. It can also inhibit DCs maturation, Th1 and Th17 differentiation, and promotes immunoregulatory functions of Treg cells.

Şekil 7 Vitamin D'nin doğal ve kazanılmış immün yanıt üzerine etkisi

Vitamin D ve romatoid artrit

RA eklem inflamasyonu nedeniyle kronik ağrı ile giden ve fonksiyonel kayıp ile giden kronik inflamatuar hastalıktır. Etiyoloji bilinmemekle birlikte RA hastalarında sinovyada aktif T ve B lenfositler, makrofaj, ve sinovyal fibroblastlar; proinflamatuar sitokinlerde artış mevcuttur. Sinovyal dokuda kondrosit, sinoviosit ve makrofajlar VDR

eksprese ederler.[64] In vitro aktif vitamin D romatoid sinovyal fibroblastların IL-1β aracılı inflamasyonun aktifleşmesini baskılar.

RA hastalarındaki proinflamatuar sitokinler nedeniyle artmış kemik kaybı ve kullanılan kortikosteroidler nedeniyle daha düşük kemik dansitesi osteoporotik kemik kırığı riski yüksektir.[65] Vitamin D düşüklüğü ve RA aktivasyonu arasındaki ilişki ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Vitamin d düşüklüğünün romatoid artritte sık görüldüğü gösterilmiştir. Erken başlangıçlı romatoid artrit hastalarında vitamin d eksikliği olmayan hastalarda remisyonun daha fazla olduğu gösterilmiş [66]. *Di Franco* ve arkadaşlarının yaptığı ve erken RA hastalarını 12 ay süreyle takip ettiği hastalarda vitamin d eksikliği olan hastalarda RA aktivitesinin daha yüksek olduğu, remisyon oranın daha geç olduğu ve tedaviye yanıtın daha az olduğu görülmüş. 12 aylık takipte bazalde vitamin d düşüklüğü olan hastaların ultrasonografi ile saptanan sinovit skorunda gerileme, vitamin d düzeyi normal olan hastalara göre daha az olduğu saptanmıştır.[67]

Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada da vitamin D ile DAS-28 arasında ters ilişki olduğu ve 12,3 ng/dl'nin altında olduğu hastalarda DAS-28'n yüksek; 17,9 ng/dl'nin üstünde olan vakalarda DAS-28 aktivitesinin düşük olduğu saptanmış[68]. Diğer bir çalışmada ise vitamin D konsantrasyonunun VAS, HAQ, DAS28 skoru, sabah sertliği, gergin eklem sayısı, şiş eklem sayısı ve inflamatuar belirteçlerle ters ilişkili olduğu saptanmış[69, 70]. Ortalama yaşı 64 olan RA hastalarında yapılan Vitamin D eksikliği ve yetersizliği ile ilgili bir çalışmada ise insuf ve eksiklik sırasıyla %84 ve %43 olarak saptanmış. Bu çalışmada ayrıca Vitamin D eksikliği ya da yetersizliği olan hastalarda anti-CCP pozitifliğinin daha fazla olduğu saptanmış. [71]

Buna karşılık ilişkinin gösterilemediği yayınlar da mevcuttur. Ortalama DAS28 skorunun yüksekliğinin vitamin D düşüklüğü olan hastalarda görülebildiği ancak bu durumun VAS skoru yüksekliği ile ilişkili olduğu ve vitamin D eksikliği RA hastalarında sık görülmesine rağmen istatistiksel anlamda DA28 skoru arasında ilişki saptanmamış. [72] ilişkinin gösterilmediği diğer bir çalışmada ise daha önce tedavi alamamış erken RA hastalarında tedaviye vitamin D eklenmesinin ağrıda rahatlama sağladığı ancak vitamin D düzeyi ile DAS skoru arasında ilişki olmadığı görülmüş. Bu çalışmada vitamin D düzeyi düşüklüğü %68 oranında saptanmış.[73]

Vitamin D ve SLE

SLE etiyolojisi bilinmeyen, genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı, kronik inflamatuar bir hastalıktır. SLE'de, immune yanıttaki disfonksiyon sonucuyla oluşan immünkompleksler nedeniyle deride, böbrekte, kalpte, akciğerde ve sinir sisteminde inflamasyon ve hasar gelişmektedir. Dolaşımdaki proinflamatuar sitokin düzeyi ile (TNF-α, IL-1, and IL-6) hastalık aktivitesi arasında pozitif korelasyon vardır.[74, 75] Vitamin D ile tedavi proinflamatuar hücrelerin özellikle T ve B lenfositlerin proliferasyonunu inhibe ederek otoantikor üretimini baskılayarak etkilidir.[76, 77]

Vitamin D, SLE gibi otoimmün hastalıklarda doğal ve kazanılmış immünite madülatörü olarak etki ederek patogenezinde rol almaktadır. Ayrıca SLE hastalarında fotosensitivite nedeniyle az güneş maruziyeti, kullanılan ilaçlar, böbrek tutulumunun olması nedeniyle Vitamin D eksikliği sık görülmektedir.[62, 78, 79]

SLE şiddeti ve Vitamin D düzeyi ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Farklı sonuçlar çalışmanın yapıldığı etnik popülasyon, mevsim, coğrafik bölge ve yaş ile ilgili olabilir. Kuzey ve güney Avrupa'da yapılan bir çalışmada SLE hastalık şiddeti ile Vitamin D düzeyi arasında ters ilişki saptanmış.[80] Mok ve arkadaşlarının 290 Çin'li hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalık aktivitesi ve vitamin D düzeyi ters ilişkili olduğu saptanmış. Hindistanda yapılan diğer bir çalışmada ise hastalık aktivitesi yanında plazma anti-dsDNA IFN-α düzeyi ile vitamin d düzeyinin ters ilişkili olduğu gösterilmiş. [81] Buna karşılık Meksika'da 137 kadın hasta ile yapılan bir çalışmada ise SLE şiddeti ile Vitamin D düzeyi arasında ilişki saptanmamış[78]. Ancak çoğunlukla vitamin D eksikliğinin sık görüldüğü ancak hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

VDR polimorfizm ve SLE gelişme riski üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda bazı VDR polimorfizmlerinin (*Bsm*I ve *Fok*I) SLE gelişme riskini artırdığı gösterilmiş.[82]

Tablo 9 Vitamin D ve SLE ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalar

Yazar,yıl,ülke	Hasta sayısı	Doze,süre	sonuç
Petri,2013,USA	1006	Kalsiferol 50,000ıu/hafta+400u kalsiyum/vit d	20 ng/ml vitamin d düzeyi artışı 0,22 SELENA-SLEDAİ skorunda azalma, idrar protein/ kreatinin oranında %2 düşme
Abou-Raya,2013, mısır	267	Kolekalsferol 2000IU/gün/ plasebo	Düşük vitamin d düzeyleri yüksek hastalık aktivitesiyle ilişkili, vitamin d artışı inflamatuar markerlarda azalmayla ilişkili
Ruiz-Irastorza,2010, ispanya	80	24 ay süreyle 600-800IU/gün kalsiferol	Halsizilikte iyileşme, SLEDAİ üzerine etkisiz
Terrier, 2012, fransa	20	4 hafta 100000IU/hafta ardından 6 ay 100000IU/ay	Nativ CD+ t hücrelerinde artış Th1 ve Th17 hücrelerinde azalma Hafıza B hücrelerinde azalma Anti-Dna düzeyinde azalma

Vitamin D replasmanının SLE üzerine etkisi[54]

Vitamin D ve diyabet

Tıp 2 DM, obezite ve yaşam tarzının sebep olduğu inüsilin rezistansı major sebep olmakla birlikte beta hücre disfonksionunun eşlik ettiği bir hastalıktır. Tip 1 DM ise beta hücrelerine karşı gelişen otoimmün bir hastalık olduğu gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda, pankreasın beta hücrelerinde VDR reseptörünün ve CYP27B1-hidroksilaz ekspresyonun olduğunu ve aktif vitamin D'nin insan inüsilin reseptör gen prometerinde transkripsiyonu direk aktive edebildiğini, inüsilin reseptörü ekspresyonunun sağladığını ve artmış insülin ilişkili hücre içi glukoz transport sağladığını gösterilmiştir.[83]

Tip 2 DM'lu hastalarda yapılan çalışmalarda vitamin D replasmanının klinik etkisi gösterilmemiştir[84, 85]. Ancak vitamin D eksikliğinin metabolik hastalık tablosu ile ve insülin direnci ile ters ilişkisi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.[86] Diğer taraftan tip 2 DM'lu hastalarda vitamin D eksikliğiyle birlikte CRP, Hemoglobin A1c düzeyinde erkek hastalarda sağlıklı kontrollere göre artış olduğu saptanmıştır.[87]. Tıp 1 DM ile ilgili olarak ise obez olmayan diyabetik fare modelinde kronik 1-25(OH) $_2$ vitamin D tedavisi ile otoimmün insülinit ve diabetin önlenmesinde basarılı olduğu gösterilmiş.[88]

Vitamin D'nin tip 1 DM gelişmesini önlenmesindeki temel nedenin supresör hücrelerin fonksiyonlarını düzenlemekle sağladığı düşünülüyor. CD4+CD25+ regülatör T (Treg) hücreler vitamin D tarafından indüklenen supresör hücreler olduğu gösterilmiştir.[89]

Vitamin D ve kanser

Kanser ve vitamin D ilişkisinin ilk kez araştırılması kolorekral kanser arasındaki ilişki ile olmuş. Yapılan çalışmalarda vitamin D düzeyi yükseldikçe kolorekral kanser insidansının azaldığı görülmüş.[90, 91] European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC) çalışmasında bazal 25(OH)D düzeyi ile kolorekral kanser gelişimi arasında ters ilişki olduğu saptanmış. 25(OH)D düzeyi 75-99 nmol/L ile <25 nmol/L karşılaştırıldığında kolorekral kanser gelişme risk oranı 0,88 ile 1,32 saptanmış.[92]

Prostat CA ile yapılan çalışmaların çoğunda serum vitamin D düzeyi ile prostat kanseri arasında ilişki gösterilmemiştir.[93] Avrupa prospektif kanser ve nutrisyon araştırma çalışmasında 625 prostat kanseri ve 752 kontrol grubunun serum 25(OH)D düzeyi ile prostat kanseri arasında ilişki saptanmamış. Ortalama takip süresi 4,1 yıl imiş. Subgrup analizinde kanserin evresi ve gradiyle serum 25(OH)D düzeyi arasında ilişki olmadığı görülmüş. Meme kanseri ile serum 25(OH)D düzeyi arasındaki ilişkinin araştırıldığı prospektif bir vaka kontrol çalışma olan Nurses' Health Study'nde 701 meme kanseri ile 724 kontrol hastası değerlendirilmiş. 60 yaş ve üzeri hastalarda serum 25(OH)D düzeyi ile meme kanseri arasında ters ilişki saptanırken daha genç hastalarda ilişki gösterilememiş. Bu bulgu postmenopozal meme kanserinde premenopozal ile karşılaştırıldığında, vitamin D önemli bir faktör olabileceğini gösteren bir bulgudur.[94]

8. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Bu kesitsel çalışmaya, Ocak-Mart 2015 ve Ekim 2015-Mart 2016 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji ve Nefroloji kliniklerinde takip edilmekte olan 57 sistemik vaskülit hastası alındı. Kontrol grubu olarak genel dahiliye polikliniğine başvuran 101 sağlıklı gönüllü ve romatoloji kliniğinde takipli 111 romatoid artrit tanılı hastanın retrospektif olarak verileri incelendi.

Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin demografik özellikleri belirlendi. Vaskülit hastalarının çalışma dönemindeki hastalık süresi, hastalık aktiviteleri, almakta oldukları tüm ilaçlar, ek hastalıklar ve alışkanlıkları belirlendi.

Hastalık aktivitesi Birmingham vaskülit aktivite indeksi (BVAS) ile; hastalık yaygınlığı, hastalık yaygınlık indeksi (Disease Extent Index-DEI) ile; hasar skoru vaskülit hasar indeksi (Vasculitis Damage Index-VDI) ile değerlendirildi. BVAS skorları yeni/kötülesen ve persistan olarak ayrı değerlendirildi. BVAS yeni/kötüleşme ≥1 olanlar aktif, 0 olanlar remisyonda hastalık olarak kabul edildi. Rutin laboratuvar parametreleri (tam kan sayımı, serum kreatinin ve transaminazlar), ANCA test sonuçları ve akut faz yanıtları (eritrosit sedimantasyon hızı [ESH] ve C-reaktif protein [CRP]) kaydedildi. $25OHD_3$ düzeyi >30 olan hastaların düzeyi yeterli, <30 olan hastalar yetersizlik, < 20 olan hastalar eksiklik olarak kabul edildi. Vitamin replasmanı ilk sekiz hafta haftalık 50.000 IU, sonrasında günlük 10 damla(1330ıu/gün) en az 6 ay replase edilmesi planlandı. 1 yılın sonunda kasım aralık ve ocak aylarında hastaların tekrar $25OHD_3$ düzeyleri ve hastalık aktivite düzeyleri değerlendirildi.

Replasman öncesi vaka ve kontrol grubunun $25OHD_3$ düzeyi karşılaştırılarak hasta grupta eksiklik ve düşüklük açısından anlamlı fark olup olmadığı; hasta grupta

$25OHD_3$ düzeyi yeterli olan hastalar ile düşük ve yetersiz olan hastaların hastalık aktivitesi arasında fark olup olmadığı değerlendirildi. 111 romatoid artrit hastasının $25OHD_3$ düzeyi ile vaskülit grubunun replasman öncesi vitamin düzeyleri karşılaştırıldı. Vaskülit grubunda 1 yıl sonraki kontrol vitamin düzeyi sonuçlarına göre başlangıçta düşük ve yetersizlik saptanan ve kontrolde vitamin d düzeyi yeterli seviyeye ulaşan hastaların hastalık aktiviteleri arasında fark olup olmadığı karşılaştırılması planlandı. Böylece vaskülit aktivitesini tedavi, yaygınlık gibi vitamin d dışında etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin etkisinin dışlanması amaçlandı.

Çalışma için Marmara Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik Kurul protokol kodu: 09.2014.0227). Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklı bireylerden Helsinki bildirgesine göre bilgilendirilmiş onam alındı.

1. *Çalışma grubu*

Dahil edilme kriterleri

ANCA ilişkili vaskülit (granulomatöz polianjitis, mikroskobik polianjitis ve eozinofilik granulomatöz polianjitis), IgA vasküliti, PAN ya da kriyoglobülinemik vaskülit tanısı almış hastalar alındı.

PAN, kriyoglobülinemik vaskülit ve HSP hastaları için ACR kriterleri, ANCA ilişkili vaskülitler için 2012 Chapel Hill Consensus tanımlamalarına göre vaskülit tanısı konmuş hastalar dahil edildi.

Dışlanma kriterleri:

a) Düzenli takibe gelemeyecek olan hastalar

b) Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar

c) Yaşı <18 olan hastalar

d) Aktif enfeksiyon ya da malignitesi olan,

f) Gebe olan ya da emzirenler

2. ***Kontrol grubu***

(a) İnflamatuar hastalık grubu: RA ile takip edilen hastalar ve vitamin D düzeyi olan hastalar retrospektif olarak

(b) Sağlıklı grup: vaka grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye polikliniğinde izlenen ve çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllüler

ii) Dışlanma kriterleri:

b) Çalışmaya katılmak istemeyen bireyler

c) Yaşı <18 olan bireyler

d) Aktif enfeksiyon ya da malignite varlığı,

e) Bilinen inflamatuar romatizmal hastalık varlığı (sağlıklı kontrol grubu için)

f) Kronik komorbiditesi olan bireyler

g) Gebe olan ya da emzirenler

Serum 25OHD3 Tayini

Çalışmaya alınan tüm bireylerden Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında electrochemiluminescence immunoasssay 'ECLIA' yöntemini kullanan Roche Elecsys and cobas immunoassay kiti yöntemi ile

serum 25OHD3 düzeyi tayin edildi. Serum $25OHD_3$ düzeyi <20ng/ml ise eksiklik, 20-30ng/ml ise yetersizlik ve >30ng/ml ise yeterlilik olarak değerlendirildi.

Vaskülit hastaları Marmara Üniversitesi Romatoloji kliniğinde standart bir protokol çerçevesinde izlenmekte olup sık ve yüksek doz glukokortikoid kullanımı sonucu ortaya çıkan artmış osteoporoz riski nedeniyle sonbahar-kış döneminde $25OHD_3$ düzeyleri bakılmakta olup yetersizlik ve eksiklik olan hastalara uygun replasman tedavisi önerilmektedir. Kontrol grubundaki bireyler ise genel dahiliye polikliniğine kronik komorbidite dışı bir sebepten başvurmuş olup 25OHD3 düzeyi tayini istenen hastalar arasından seçilmiştir. Romatoid artrit hastalarının vitamin düzeyine ise hasta dosyaları incelenerek ulaşılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler “Statistical Package for 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 (“interquartile range”, [IQR]) kullanılarak verildi. Çalışma (vaskülit hastaları) ve kontrol grupları arasındaki demografik özellik farklılıkları ve 25OHD3 düzeyleri ki-kare ve Student-t testi ya da Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Vaskülit hastalarında 25OHD3 düzeyine göre hastalık özellikleri ve hastalık aktiviteleri ki-kare ile incelendi. Hastalık özellikleri ve klinik parametreler ile 25OHD3 düzeyleri arasındaki korelasyon, verilerin dağılımına göre Pearson ya da Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Vaskülit hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülen faktörler basamaklı multivariate lojistik regresyon modeli ile analiz edilerek 25OHD3 düzeyinin vaskülit hastalık aktivitesine bağımsız

bir rolü olup olmadığı değerlendirildi. Şu değişkenler multivariate modelde analiz edildi: cinsiyet, yas, hastalık suresi, renal, renal, gastrointestinal ve kardiyovaskuler tutulum, CRP, BVAS ve VDI skorlari, günlük prednizon dozu, vaskülit tipi, sigara ve 25OH vitamin D3 durumu (eksiklik/ yetersizlik ve yeterlilik). Benzer şekilde vaskülit hastalarında 25OH vitamin D3 eksiklik/yetersizliği ile ilişkili olabilecek hastalık özelliklerini saptamak amacı ile multivariate lojistik regresyon analizi yapıldı. Model uyumunu değerlendirmek için “Hosmer-Lemeshow goodness of fit” testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $P<0,05$ seçildi.

9. BULGULAR

Çalışma ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Demografik Özellikleri ve 25-OHD3 Düzeyleri

Bu çalışmaya toplam 57 vaskülit (K/E=22/35, ortalama yaş 51,0±16,4 yıl, median [IQR] hastalık süresi 3 [1-7] yıl) hastası ve kontrol grubu olarak da 101 (K/E=62/49, ortalama yaş 48,6±14,2 yıl) sağlıklı birey alindi (Tablo 10). Çalışmaya 42 ANCA ilişkili vaskülit (GPA=28, MPA=14), 2 kriyoglobülinemik vaskülit, 8 IgA vasküliti ve 5 PAN hastası alındı.

Çalışmaya alınan vaskülit hastalarının bazal serum $25OHD_3$ düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (21,8±14,2ng/ml'ye karşılık 42,6±27,6ng/ml, *P*<0,001). $25OHD_3$ düzeyleri "eksiklik" ve "yetersizlik" olarak sınıflandırıldığında da vaskülit hastalarında eksiklik ve yetersizlik anlamlı olarak daha yüksekti. Cinsiyetler arası farka bakıldığında vaskülit hastalarında kadın ve erkek hastaların $25OHD_3$ düzeyleri benzer iken, sağlıklı erkeklerin $25OHD_3$ düzeyleri kadınlardan belirgin olarak daha yüksekti.(Tablo 10)Buna karşın kadın ve erkek vaskülit hastalarının $25OHD_3$ düzeyleri ayni cinsiyetteki sağlıklı bireylerden anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 10).

Tablo 10 Çalışmaya alınan vaskülit hastaları ve sağlıklı bireylerin demografik özellikleri ve 25OH vitamin D düzeyleri

	Vaskülit hastaları¶ (n=57)	**Sağlıklı (n=101)**	***P* değeri**
Yaş, yıl	51,0±16,4	48,6±14,2	0,32
Erkek, n (%)	35 (61,4)	49 (48,5)	0,12
Hastalık Süresi, Median (IQR) yıl	3 (1-7)	-	-
Organ tutulumu(n)(%)			
Cilt	24 (42,1)	-	-
Üst solunum yolu	22 (38,6)	-	-
Göz	4 (7)	-	-
Pulmoner	30 (52,6)	-	-
Renal	43(75,4)	-	-
Gastrointestinal	9 (15,8)	-	-
Nörolojik	16 (28,1)	-	-
Kardiyovaskuler	3 (5,3)	-	-
BVAS, Median (IQR)			
BVAS Yeni/Kötüleşen (0-63)	0 (0-8)	-	-

BVAS persistan (0-33)	1 (0-3)	-	-
DEI (0-21), Median (IQR)	2 (0-4)	-	-
VDI (0-59), Median (IQR)	3 (1-4)	-	-
25OHD3düzeyi, ng/ml	21,8±14,2	42,6±27,6	<0,001
Kadın	24,7±16,8	37,9±27,4	0,038
Erkek	19,9±12,1	51,1±26,2	<0,001
25OHD3durumu, n (%)			
Yetersizlik (<30ng/ml)	43 (75,4)	34 (33,7)	<0,001
Eksiklik (<20ng/ml)	29 (50,9)	22 (21,8)	<0,001

**Değerler aksi belirtilmedikçe mean±SD olarak sunulmuştur. ¶ Sistemik vaskülit hastaları GPA=28, MPA=14, CryV =2, IgAV =8, PAN =5. BVAS Birmingham vasculitis activity score, VDI vasculitis damage index*

Vaskülit hastalarında 25OHD3 düzeyi ile hastalık özellikleri ve aktivitesi arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan 57 vaskülit hastasının 43'ünde (%47,9) $25OHD_3$ eksikliği ve yetersizliği mevcuttu. Median BVAS yeni/kötüleşen ve persistan, DEI ve VDI skorları 0 (0-25), 1 (0-11), 2 (0-10), ve 3 (0-8), saptandı. 50(%87,7) hasta aktif (BVAS≥1, 34 yeni/kötü, 23 persistan), ve 56 (98,2%) hasta glukokortikoid tedavisi altındaydı.

$25OHD_3$ eksikliği ya da yetersizliği olan vaskülit hastaları, yeterli olanlara göre daha genç olup; sedimantasyon, CRP, BVAS, DEI ve VDI skorları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Benzer şekilde, $25OHD_3$ eksikliği/yetersizliği olan ve olmayan hastalar arasında hastalık süreleri, organ tutulumları, glukokortikoid kullanımları ve akut faz yanıtları (ESH ve CRP) açısından yetersizlik olanlarda sayısal olarak daha yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.(Tablo 11)

Ancak vaskülit hastalarında vitamin d eksikliği ile bağımsız ilişkili faktörler incelendiğinde (yas, cinsiyet, hastalık suresi, renal, GIS, KV tutulum, CRP, BVAS ve VDI skorlari, günlük prednizon dozunu içeren lojistik regresyon analizinde) ise sadece renal tutulum varlığı (OR, %95 CI=22,5, 1,6-128,9; P=0.023) vitamin D eksikliği ile ilişkili bulundu.

Tablo 11 25OHD3 eksikliği/yetersizliği olan ve olmayan vaskülit hastalarının klinik özellikleri ve hastalık aktiviteleri

	Vitamin D yeterli hastalar (n=14)	**Vitamin D eksik ya da yetersiz hastalar(n=43)**	***P* değeri**
Yaş, Yıl	60.6±9,5	47.9±16,9	0.011
Erkek, n (%)	5 (35,7)	30 (69,8)	0.023
Hastalık Süresi, Median (IQR) yıl	3 (0-18)	2.5 (1-6)	0.391
Organ Tutulumu, n (%)			
Kutanöz	5 (35,7)	19 (44,2)	0.577
Üst solunum yolu	5 (35,7)	17 (39,5)	0.799
Göz	1 (7,1)	3 (7)	0.983
Pulmoner	7 (50)	23 (53,5)	0.820
Renal	11 (78,6)	32 (74,4)	0.754
Gastrointestinal	0	9 (20,9)	0.062
Nörolojik	6 (42,9)	10 (23,3)	0.156
Kardiovaskular	0	3 (7)	0.310
Günlük prednizolon dozu, mg/gün	54±35	66±26	0.154
ESR, Median (IQR) mm/h	35 (21-52)	30 (18-51)	0.379
CRP, Median (IQR) mg/dL	3.4 (1,3-6,2)	3.4 (3,2-12,5)	0.196
BVAS, Median (IQR)			
BVAS Yeni/Kötü (0-63)	0 (0-6,7)	0 (1,2-10,7)	0.715
BVAS persistan (0-33)	1 (0-3,5)	1 (0-2)	0.951
DEI (0-21), Median (IQR)	2 (0-4,7)	2 (0-4,2)	0.651
VDI (0-59), Median (IQR)	2.5 (1-4)	3 (1-5)	0.764

** Aksi belirtilmedikçe değerler ortalama±SD olarak verilmiştir. ESH=Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP=C-reaktif protein, BVAS=Birmingham vaskülit aktivite skoru, DEI= Hastalık yaygınlık indeksi, VDI= Vaskülit hasar indeks*

25OHD$_3$ düzeyleri ile yas ve hastalık suresi ile anlamlı pozitif korele iken CRP düzeyleri ile anlamlı olarak negatif korele idi. 25OHD$_3$ düzeyleri ile BVAS yeni/kötüleşme skorlari arasında istatistiksel anlamlı olmayan negatif korelasyon gözlendi.(Tablo 12)

Tablo 12 25OHD3 düzeyi ile hastaların demografik özellikleri ve hastalık aktivite parametrelerinin korelasyonu

Parametreler	**Correlation coefficient**	***P* değeri**
Yaş	0,332	0,012
Hastalık süresi	0,298	0,026
Kreatinin	-0,127	0,346
ESR	-0,081	0,561
CRP	-0,364	0,007
Prednizon dozu	-0,104	0,442
BVAS yeni/kötüleşme	-0,238	0,084
BVAS persistan	0,118	0,396
DEI	-0,196	0,148
VDI	0,034	0,802

Vaskülit tipine göre vitamin d düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı. Benzer şekilde Vitamin d eksikliği/yetersizliği ile vaskülit tipi arasında ilişki saptanmadı. Vitamin d düzeyi ile ANCA pozitifliği arasında ilişki saptanmadı.

Sadece yeni tanı almış hastalar analiz edildiğinde (n=19, %33,3) vitamin d yetersizliği (n=15, %78,9) ve eksikliği (n=11, %57,9) tüm gruba benzer orandaydı.

BVAS yeni/kötüleşme skorlari bu alt grupta belirgin yüksek olmasına karşın (Median [IQR]: 9 [2,2-18,5]) hasta sayısının az olması nedeniyle (özellikle yetersizlik olmayan hasta sayısı) bu vitamin d düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki gösterilemedi. Bu grupta vitamin d düzeyi ile BVAS yeni/kötüleşme skorlari anlamlı korele değildi (r=-0,170; P=0,501). Benzer şekilde vitamin d eksikliği olanlar ile olmayanların BVAS skorlari karşılaştırıldığında eksiklik olmayanlarda skorlar sayısal olarak daha düşük olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (12,5 [0-20,5]' e karsı 7,5 [3-12,7]; P=0,696).

Vaskülit hastalarından 33'ünün $25OHD_3$ düzeyleri ilk değerlendirmeden 1 yıl sonra yeniden bakıldı. Bu 33 hastanın bazalde $25OHD_3$ düzeyi 22,5±14,8ng/ml olup 1. yılda 26,6±14,2ng/ml idi (p=0,176). Bazal incelemede 25OHD3 eksikliği/yetersizliği saptanan tüm hastalara vitamin d replasmanı başlandı. Fakat eksiklik ya da yetersizlik olan 43 hastadan sadece 17(%51,5)si vitamin d tedavisini önerilen şekilde almıştı. Bu 33 hastanın 26(%78,8')inde bazal $25OHD_3$ düzeyi eksik ya da yetersizken, 1. yılda bakılan hastaların hala 21(%63,6')inin vitamin D düzeyleri yetersiz idi (<30ng/ml). Bazalde ve 1. yılda 25OHD3 incelemesi yapılan hastaların vaskülit aktivesi ve hasar skorlarında değişimi tablo 13 sunulmuştur. Bazal ve 1. yıl arasındaki değişimlerin hiçbiri anlamlı farklı değildi.(Tablo 13) Bazal incelemeye kıyasla sadece 7 hastada (%21,2) $25OHD_3$'de anlamlı yükselme (eksiklik ya da yetersizlikten normal değerlere yükselme) gözlendi.

Tablo 13. Vaskülit hastalarında 1 yıl içerisinde 25OHD3 düzeylerinde değişime göre hastalık aktivite ve hasar skorları ve akut faz yanıtlarındaki değişimler

	25OHD3 düzeyi değişmeyen, n=22	25OHD3 düzeyi iyileşme gösteren, n=7	25OHD3 düzeyi kötülesen, n=4
BVAS toplam			
Bazal	4 (2-9.75)	3 (2-6)	3 (1.5-6.25)
1.Yil	3 (1.25-5.75)	2 (0-6)	2.5 (1.0-6.25)
BVAS yeni/kötülesen			
Bazal	0 (0-6)	0 (0-6)	0 (0-7.5)
1.yil	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
BVAS persistan			
Bazal	2 (0-4.5)	2 (0-3)	0 (0-7.5)
1. yıl	2.5 (1.25-5.75)	2 (0-4)	2.5 (1-6.25)
VDI			
Bazal	2.5 (1-5)	3 (0-4)	2.5 (2.25-3.75)
1.yil	2.5 (1-5)	3 (0-4.75)	3 (2.25-3.75)
DEI			
Bazal	2 (0-5.5)	2 (2-3)	1.0 (0-3.5)
1.yil	2 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-3)
ESH, mm/s			
Bazal	42 (22-51)	14.6 (12-34)	37.5 (18.7-48.7)
1.yil	34 (22-50)	27.5 (2.7-39.7)	43 (18-52)
CRP, mg/L			
Bazal	4.8 (3.3-12.6)	3.3 (3.1-3.4)	3.4 (3.1-100.6)
1.yil	8.7 (3.4-26.9)	3.4 (3.3-3.6)	4.5 (3.7-10.5)

Aksi belirtilmedikte skorlar Median (IQR) olarak verilmiştir.

Birinci yılın sonunda replasman alan 17 hastanın 8(%47)'unda ve almayan 16 hastanın 13(%87,5)'ünde vitamin d düzeyi eksik ya da yetersiz idi.

Vitamin d replasmanı ile hastaların vitamin d düzeyleri 19,9±10,9'dan 31,8±17,1'e (p=0,006) ancak eksiklik ya da yetersizlikten yeterli düzeye çıkan hasta

açısından yeterli anlamlılık düzeyine ulaşılamamıştır.(p=0,47). Replasman alan hastaların bazal ve 1.yildaki BVAS skorlari arasında ortalama 3,4 puanlık düşme ile anlamlı olarak azalma gözlendi(6 [2-11,0]'e karşı 2 [0-6], P=0,044). Ancak yeni tanılı 3 hasta çıkartıldıktan sonra yapılan analizde BVAS skorunda ortalama 1,8 düşme olduğu ancak anlamlılık düzeyine ulaşmadığı saptanmıştır. (5[1-9,5]'a karşı 2[0-5,25] p=0,06). Vitamin d tedavisi alan grupta ortalama vitamin d düzeyi 31,86±17,1 iken almayan grupta eş zamanlı vitamin d düzeyi 20,9±7,43 idi (p=0,024). 1. yılın sonunda replasman alan 17 hasta ile almayan 16 hastanın vaskülit aktivite skorları, ESR, CRP düzeyleri arasında fark saptanmadı. (Tablo 14) Vitamin d replasmanı alan hastaların toplam BVAS skorlarındaki değişimler karşılaştırıldığında 8 hastanın skorunun düştüğü; 2 hastanın yükseldiği ve 5 hastanın aynı kaldığı; BVAS skorundaki düşüşün(-2,30) anlamlı olduğu sağlanmıştır(p=0,021). Bu hastaların 3 tanesi yeni tanı alan hastalar olması nedeniyle BVAS skorundaki düşüşe yüksek doz immünsupresif tedavinin sebep olabileceği düşünülerek çıkarıldıktan sonra yapılan analizde 6 hastanın replasman sonrası toplam BVAS skorunda düşme, 2 hastanın artma, 5 hastanın değişmediği gözlenmiştir.(p=0,067). Bu hastaların VDI, ESR, CRP değerlerindeki değişme ise anlamlı değildi. Replasman alan hastaların DEI, BVAS, VDI bazal ve 1. yıl median skorları sırasıyla 2(0-10) karşı 0(0-11); 6(0-22) karşı2(0-12); 3(0-7) karşı 3(0-7) olduğu saptandı. (Tablo 14)

Replasman almayan 16 hastanın 1. Yıldaki toplam BVAS skorları, bazal toplam BVAS skoru ile karşılaştırıldığında 3 hastada düşüş, 5 hastada artış, 8 hastada ise değişmediği; BVAS skorunda anlamlı değişme olmadığı saptandı.(p=0,723) bu hastaların 3 ü yeni tanı vaskülit hastalarıydı. Replasman almayan hastaların DEI, BVAS, VDI bazal ve 1. yıl Median skorları sırasıyla 2(0-6)

karşı 1(0-8); 3(0-20) karşı3(0-10); 2(0-5) karşı 23(0-6) olduğu saptandı. (Tablo 14**Error! Reference source not found.**)

Replasman alan ve almayan hastaların son 1 yılda gelişen atak sayısı, idame steroid dozu açısından fark saptanmadı.(Tablo 14)

Sonuç olarak vitamin d replasmanı sonrasında BVAS skorunda düşme saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Vitamin d replasmanının BVAS, DEI, VDI, ESR, CRP üzerine etkisi saptanamadı.

Tablo 14. vitamin d replasmanı alan ve almayan hastaların karşılaştırılması

	Replasman tedavisi alan (n=17)(%51)	**Replasman tedavisi almayan (n=16)(%48,5)**	**P değeri**
Yaş(yıl)	52,35±14,12	46,94±15,7	0,3
Erkek(n)(%)	12(%75)	11(%64)	0,052
Hastalık süresi (Median) (IQR)	3(1,75-5,50)	7(1,25-9,75,9)	0,23
25OH vitamin d (ng/ml)	31,86±17,06	20,9±7,43	0,24
Yeterli	9(52,9)	3(12,5)	
Eksik/yetersiz	8(47,1)	13(87,5)	0,71
Bvas (Median) (IQR)			
bazal	6(2-11)	3(2-5)	0,2
1.yıl	2(0-6)	3(1,25-6,25)	0,74
Bvas yeni/kötü (Median) (IQR)			
bazal	0(0-8)	0(0-0)	0,11
1.yıl	0(0-0)	0(0-0,75)	0,42
Bvas(persistan)(Median) (IQR)			
Bazal	0(0-3)	2(1-4,5)	0,18
1.yıl	2(0-6)	2,5(1,25-5)	0,96
DEI (Median) (IQR)			
Bazal	2(0-5,25)	2(0-3,75)	0,63
1.yıl	0(0-2)	1(0-2)	0,5
VDI (Median) (IQR)			
Bazal	3(0,5-5)	2(1-3)	0,2
1.yıl	3(0,75-5,25)	2,5(1,25-3,75)	0,5
ESH,mm/s(mean)			
Bazal	36,06±22,92	33,07±17,91	0,68
1.yıl	32,4±21,43	36,3±21,4	0,64
CRP,mg/L (Median) (IQR)			
Bazal	3,4(3,25-8,7)	3,4(3,12-10)	0,63
1.yıl	3,82(3,4-13,7)	4,5(3,4-20,5)	0,57
1 yılda atak geçiren hasta(n)	3	4	0,573
İdame steroid dozu	3,7±4	7±15,49	0,43

RA ve vaskülit hastalarında 25OHD$_3$ düzeyi ile hastalık özellikleri ve aktivitesi arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan 111 RA hastasının 91'inde (%82) 25OHD$_3$ eksikliği ve yetersizliği mevcuttu. Vaskülit hastalarına benzer şekilde 25OHD$_3$ eksikliği ya da yetersizliği olan RA hastalarının, düzeyi yeterli olanlara göre anlamlı olarak daha genç olduğu saptandı. Bu durum daha ileri yaşta olup daha uzun süre hastalığı olan hastaların vitamin d açısından da daha yakın takip ediliyor olmasından kaynaklanabilir. Vaskülit ve RA grubunun karşılaştırılmasında vitamin d eksikliği ya da yetersizliği olan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.(Tablo 15)

Tablo 15 Vaskülit ve romatoid artrit hastalarının 25OHD3 düzeylerinin karşılaştırılması

	Vaskülit hastaları¶ (n=57)	**RA Hastaları (n=111)**	**P değeri**
Yaş, yıl	51,0±16,4	52,9±10,8	0,366
Erkek, n (%)	35 (61,4)	52 (46,8)	0,074
Hastalık Süresi, Median (IQR) yıl	3 (1-7)	11 (8-16)	<0,001
25OHD3 düzeyi, ng/ml	21,8±14,2	20,0±16,9	0,498
25OHD3durumu, n (%)			
Yetersizlik (<30ng/ml)	43 (75,4)	91 (82)	0,318
Eksiklik (<20ng/ml)	29 (50,9)	62 (66,1)	0,540

10. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda orta ve küçük boy damar vaskülitlerinde vitamin d düzeyinin belirlenmesi, eksiklik ve yetersizlik sıklığının belirlenmesi, vitamin d düzeyine etki edebilecek faktörler, vitamin d düzeyinin hastalık aktivitesi üzerine etkisi ve diğer inflamatuar hastalık olan romatoid artrit ile çalışma grubunun vitamin d düzeyinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bilindiği üzere vitamin d'nin steroid bir hormon olarak immünmodülatuar ve immunsupresif özeliklerinden dolayı sistemik inflamasyonla giden hastalıklarda, inflamasyonu baskılayabileceği düşünülmektedir.

Sistemik vaskülit ve Vitamin d ilişkisine yönelik literatürde yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur.

36 Takayasu, 28 Behçet hastalığı tanılı hastada 2015 yılında yapılan çalışmada vitamin d düzey <25 nmol/l eksiklik, <50 nmol/l yetersizlik olarak alınan çalışmada; Takayasu hastalarında 16,93±10,62 nmol/l, Behçet hastalarında 38,8±20,9 nmol/l saptanmış. Bu çalışmada sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. [95] Bir başka çalışmada da vitamin d düzeyinin aktif Behçet hastalığında daha düşük olduğu ve vitamin d düzeyi ile t regulatuar lenfosit sayısının pozitif korelasyon olduğu, t hücre regülasyonunda vitamin d'nin önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir.[96]

ANCA-ilişkili vaskülitlerin sıklığı ile UV radyasyon düzeyi ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda GPA ve AGPA insidansının artan enlem ve azalan UV radyasyon düzeyi ile arttığı gösterilmiştir. Bu durumun azalan vitamin d düzeyi ile

ilişkili olduğu ve vitamin d'nin immün sistem üzerine olan etkileri ile ilgili olabileceği belirtilmiştir. [97]

HCV ilişkili kriyoglobülinemi ve vitamin d ile ilişkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise Vitamin d <13ng/ml olması miks kriyoglobülinemi varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[98]. Ancak kriyoglobülinemik vaskülit ile ilgili bir çalışma mevcut değildir.

Her ne kadar ANCA düzeyinin takibi önerilmese de ANCA düzeyinde artış saptanan renal tutulumlu AAV hastalarında, ANCA artışı sonrası relaps gelişmesine sebep olabilecek risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada; ANCA artışının saptandığı 60 hastanın 36'sında relaps saptanmış. Özellikle sonbaharda saptanan ANCA artışının relaps ile ilişkili olduğu saptanmış. ANCA artışı saptanan hastalarda vitamin d düzeyinin relaps gelişen hastalarda belirgin olarak düştüğü, remisyonda kalan hastalarda ise hafifçe arttığı saptanmış. (fark –6,3 ± 14,4, p = 0.017 karşı 2,7 ± 16.3, p = 0.430). Bu çalışmada relaps gelişmesi için ANCA artışına ek olarak inflamasyonda artışa sebep olabilecek ikinci bir faktörün gerekli olduğu bu faktörlerden bir tanesinin vitamin d olabileceği öne sürülmüştür. [99]

Vitamin d'nin doğal ve kazanılmış bağışıklık üzerine modülatör etkisi nedeniyle SLE, RA gibi inflamatuar hastalıklar üzerine vitamin d tedavisinin olumlu etkileri olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş. Çalışmanın yapıldığı coğrafi bölge, etnik grup, yaş gibi faktörlere bağlı olarak farklı çalışmalarda etkisi gösterilmemiş olsa bile genel olarak bu grup hastalarda vitamin d eksikliğinin sık görüldüğü gösterilmiştir.

Çalışmamız vaskülit hastalarının vitamin d düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu bakımdan önemlidir. Çalışmamızda Vitamin d eksiklik ve yetersizliğinin özellikle genç yaştaki vaskülit hastalarında sık görüldüğü, RA

hastalarına benzer oranda görülmüştür. Ancak hastalık aktivitesi üzerine belirgin bir etkisi saptanamamıştır. Bunun sebebi replasman alan hasta sayısının yetersizliği ve hastaların %69,7'sinin vitamin d düzeylerinin eksik ya da yetersiz olması olabilir.

RA hastaları ile benzer düzeyde vitamin d eksikliği ve yetersizliği saptanmıştır. RA ve vaskülit hastalarında benzer şekilde ilerleyen yaşta vitamin d düzeyinin arttığı görülmüştür. Bu durumun sebebinin, vitamin d ve diğer hastalıklarla ilişkisi ile ilgili bilgi birikimi arttıkça hastaların vitamin d düzeyinin takibinin daha fazla yapılması olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak; vaskülit hastalarında da vitamin d eksikliği sık görülmektedir. Bu durumun nedeni sık ve uzun süreli bazı durumlarda yüksek doz glukokortikoid kullanımının olması, böbrek tutulumunun görülmesi ve vitamin D metabolizmasını etkilenmesi, güneşten kaçınma ve beslenme eksikliği sonucudur.

İmmünmodülatuar özelliği olmasından dolayı hastalık aktivitesi üzerine olumlu sonuçları olabileceği gibi, kemik metabolizmasını bozacak risk faktörleri de göz önünde bulundurulduğunda maliyeti düşük olan vitamin d replasmanının atlanmaması ve uygun şekilde yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

- Tüm hastalara vitamin d düzeyine uygun replasman düzenlenmiş olmasına rağmen hastaların yeterli düzeyde ve sürede almamış olmasıdır. Hastaların az bir kısmında replasman sonrası BIVAS, DEI, VDI skorları tekrar hesaplanıp hastalık üzerine etkisi değerlendirilebilmiştir. Yeterlilik düzeyine ulaşan hasta sayısının az olmasına bağlı olarak tedavinin hastalık aktivasyonu üzerine etkisi gösterilememiş olabilir.

- Tedavi verilen hastaların ne kadar sürede vitamin d aldıkları belirlenmemiş olması,

-sağlıklı bireylerin vitamin d düzeyleri bakılmadan önce vitamin d alıp almadıklarının belirlenmemiş olması

-Replasman ile yeterli vitamin d düzeyine ulaşan hasta sayısının az olması

11. EKLER

Ek1: VASKÜLİT HASTALARDA VİTAMİN D SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI - ÇALIŞMA FORMU

Hasta Adı / Soyadı : _ _ _ _ _ _ _ _ _ T.C Kimlik No: _____

Tarih:_____ D0ğum Tarihi : _ _ _ _ _ YAŞ:_ _ _ _ Cinsiyeti : K ☐ E ☐

Doğum yeri: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ TEL: _____

Tanı Tarihi (ay/yıl): _ _ / _ _ _ _ Tanı yaşı: _ _ _ _ _ _

Vaskülit tipi: **HSP** ☐ **CRİYOLOBULİNEMİK VASKÜLİT** ☐ **WEGENER** ☐ **CHURG-STRAUS SENDROMU** ☐

KUTANÖZ VASKÜLİT ☐ **MİKROSKOPİK PAN** ☐ **Yeni Tanı** ☐ **Önceden Tanılı** ☐

Vaskülit bulguları (Tanı anında): **Olan bulguları belirtiniz**

Genel: Yok☐ Var☐ Ateş ☐ Kilo kaybı☐ Myalji ☐ Artralji/Artrit ☐

Cilt: Yok☐ Var☐ Purpura ☐ Ülser ☐ Gangren ☐ Diğer ☐_ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Muköz memb.: Yok☐ Var☐ Oral/ Genital ülser ☐ Diğer ☐_ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Göz: Yok☐ Var☐ Sklerit/ episklerit/konjunktivit/ keratit ☐Üveit ☐

Retinal vaskülit ☐ Diğer ☐_ _ _ _ _ _ _ _

Üst solunum yolu: Yok☐ Var☐ Kanlı nazal akıntı/ülser ☐ Sinüs tutulumu ☐ Subglottik stenoz☐

İşitme kaybı☐ Diğer ☐_ _ _ _ _ _ _ _

Akciğer: Yok☐ Var☐ Nodül/ kavite☐ İnfiltrasyon ☐ Plevral efüzyon ☐

Alveolar hemoraji ☐ Diğer ☐_ _ _ _ _ _ _ _

Kardiyovasküler: Yok☐ Var☐ Nabız kaybı ☐Perikardit ☐ Kapak hastalığı ☐ Kardiyak iskemi ☐

Kardiyomyopati ☐ Diğer ☐_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Gastrointestinal: Yok☐ Var☐ Peritonit ☐Mezenterik iskemi /perforasyon ☐Hepatobiliyer tutulum ☐

Renal: Yok☐ Var☐ HT☐ Glomerülonefrit ☐Proteinüri ☐ Hematüri ☐ Cr artışı ☐

Nörolojik: Yok☐ Var☐ Nöropati (motor/duyusal) ☐ İnme ☐ Menenjit ☐Kranial sinir palsisi ☐

Genitoüriner: Yok☐ Var☐ Epididimoorşit ☐ Diğer ☐_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Histopatolojik inceleme: Yok☐ Var☐

KOMORBİDİTELER:

HT ☐ **DM** ☐ **HL** ☐ **KAH** ☐ **KOAH** ☐ **Astım** ☐ **KKY** ☐ **Malignite** ☐ **Diğer** ☐ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Bun: hemogram:

Kreatinin: ilk ölçülen vit D düzeyi:

Ast:

Alt:

Vitamin replasmanı alıp almadığı:

Süresi:

YENİ ORGAN TUTULUMU- RELAPS/ALEVLENMELER* (1. Yılın sonunda **):** **YOK** ☐ **VAR** ☐

Cilt:	YENİ ☐	RELAPS ☐	**yeni/relaps gelişen olay:**_ _ _ _ _ _ _ _
Muköz memb.:	YENİ ☐	RELAPS ☐	**yeni/relaps gelişen olay:**_ _ _ _ _ _ _ _
Göz:	YENİ ☐	RELAPS ☐	**yeni/relaps gelişen olay:**_ _ _ _ _ _ _ _
Üst solunum yolu:	YENİ ☐	RELAPS ☐	**yeni/relaps gelişen olay:**_ _ _ _ _ _ _ _
Pulmoner:	YENİ ☐	RELAPS ☐	**yeni/relaps gelişen olay:**_ _ _ _ _ _ _ _
Renal:	YENİ ☐	RELAPS ☐	**yeni/relaps gelişen olay:**_ _ _ _ _ _ _ _
Gastrointestinal:	YENİ ☐	RELAPS ☐	**yeni/relaps gelişen olay:**_ _ _ _ _ _ _ _
Kardiyovasküler:	YENİ ☐	RELAPS ☐	**yeni/relaps gelişen olay:**_ _ _ _ _ _ _ _
Nörolojik:	YENİ ☐	RELAPS ☐	**yeni/relaps gelişen olay:**_ _ _ _ _ _ _ _
Genitoüriner:	YENİ ☐	RELAPS ☐	**yeni/relaps gelişen olay:**_ _ _ _ _ _ _ _

VASKÜLİT TEDAVİSİ:

İmmünsupresif: Yok☐ Var☐

Başlangıç tedavisi:

Steroid: Yok☐ Var☐ Doz: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _tedavi süresi: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Siklofosfamid: Yok☐ Var☐ po☐ iv☐ Toplam Doz: _ _ _ _ _ _ _ _ _

Azatioprin: Yok☐ Var☐ Doz: _ _ _ _ _ _ _tedavi süresi: _ _ _ _ _ _ _ **RTX:** Yok☐ Var☐

Diğer: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Başlangıç tedavisine yanıt (Klinisyenin değerlendirmesine göre):

Tam remisyon☐ Parsiyel remisyon☐ Refrakter☐

Alevlenme Tedavisi: _

(Önceden tanılı hastalar için; son değerlendirmeye kadar aldığı tedaviler)

Alevlenme tedavine yanıt (Klinisyenin değerlendirmesine göre):

Tam remisyon☐ Parsiyel remisyon☐ Refrakter☐

idame Tedavi: _

Son tedavi: Steroid: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ mg/gün

Diğer: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

DEI Score Sheet

Symbol	Organ Manifestation	Notes	Standard diagnostic procedure	Score	Present
E	ENT and upper airway	nasal obstruction, crusty, bloody discharge, non-infectious sinusitis, middle or inner ear deafness, laryngitis, tracheal stenosis	ENT exam (cranial MRI scan, biopsy, sinuscopy)	2	☐
EY	inflammatory eye lesions	scleritis, episcleritis, retinitis, retroorbital mass, if not grown contiguously from the ENT tract	Ophthalmologic exam (MRI scan)	2	☐
H	heart	pericardial effusion, new arrhythmias, myocardial infarction, myocarditis	ECG, chest x-ray, echocardiogram, myocardial scan, (cardiac catheter for potential proof of coronaritis and possible myocardial biopsy)	2	☐
L	lung and lower airway	pulmonary hemorrhage, infiltrates, nodules; bronchial stenosis	chest x-ray, (high resolution CT bronchoscopy, biopsy)	2	☐
K	kidney	nephritic sediment with or without deterioration of renal function	urinary sediment, serum creatinine, abdominal ultrasound (kidney biopsy)	2	☐
GI	gastrointestinal tract	new bloody diarrhoea, histological proof of vasculitis	ultrasound (endoscopy w./wo. biopsy, angiography, surgery)	2	☐
P	peripheral nervous system	motory and/or sensory distal symmetrical polyneuropathy or mononeuritis multiplex	neurological exam, ENG, EMG (MRI scan of muscles, sural nerve biopsy)	2	☐
C	central nervous system	primary nodular CNS lesions, small vessel Vasculitis, white or gray matter	neurological exam, (EEG, cranial MRI scan, analysis of cerebrospinal fluid)	2	☐
S	skin	palpable Purpura, digital gangrene, non-healing ulcerations	dermatologist's opinion, (skin biopsy)	2	☐
A	arthralgias / arthritides	rheumatic complaints, including arthralgias, myalgias, non-destructive arthritides, myositis	x-ray, ultrasound, (bone scan, diagnostic joint puncture, muscle biopsy)	2	☐
B	constitutional symptoms	fever > 38° C., weight loss > 10 % of body weight, fatigue, night sweats		1	☐
Total Score				21	☐☐

*MRI = magnetic resonance imaging, ECG = electrocardiography, EEG = electroencephalography, EMG = electromyography, ENG =electroneurography. Note: all symptoms in any organ system must be attributable to active vasculitis, other possible causes (especially damage, infection and/or malignoma) must be excluded. The column "notes" gives an idea about the most common organ specific signs and symptoms, but does not mean to be all-inclusive in any case. () in the last column = procedures that are optional, if standard procedures yield findings that need further specification.

VASCULITIS DAMAGE INDEX (VDI)

This is for recording organ damage that has occurred in patients *since the onset of vasculitis*
Patients often have co-morbidity before they develop vasculitis, **which must not be scored**
Record features of active disease using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)
A new patient should ***usually have a VDI score of zero,*** unless:
(a) they have had vasculitis for more than three months of onset of disease. **and**
(b) the damage has developed or become worse since the onset of vasculitis

1. Musculoskeletal	**No**	**Yes**
None	☐	
Significant muscle atrophy or weakness		O
Deforming/erosive arthritis		O
Osteoporosis/vertebral collapse		O
Avascular necrosis		O
Osteomyelitis		O
2. Skin/Mucous membranes		
None	☐	
Alopecia		O
Cutaneous ulcers		O
Mouth ulcers		O
3. Ocular		
None	☐	
Cataract		O
Retinal change		O
Optic atrophy		O
Visual impairment/diplopia		O
Blindness in one eye		O
Blindness in second eye		O
Orbital wall destruction		O
4. ENT		
None	☐	
Hearing loss		O
Nasal blockage/chronic discharge/crusting		O
Nasal bridge collapse/septal perforation		O
Chronic sinusitis/radiological damage		O
Subglottic stenosis (no surgery)		O
Subglottic stenosis (with surgey)		O
5. Pulmonary		
None	☐	
Pulmonary hypertention		O
Pulmonary fibrosis		O
Pulmonary infarction		O
Pleural fibrosis		O
Chronic asthma		O
Chronic breathlessness		O
Impaired lung function		O
6. Cardiovascular		
None	☐	
Angina angioplasty		O
Myocardial infarction		O
Subsequent myocardial infarction		O
Cardiomyopathy		O
Valvular disease		O
Pericaritis ≥ 3 mths or pericardectomy		O
Diastolic BP ≥ 95 or requiring antihypertensives		O

Name
Trial Number
Date
Centre

7. Peripheral vascular disease	**No**	**Yes**
None	☐	
Absent pulses in one limb		O
2nd episode of absent pulses in one limb		O
Major vessel stenosis		O
Claudication >3 mths		O
Minor tissue loss		O
Major tissue loss		O
Subsequent major tissue loss		O
Complicated venous thrombosis		O
8. Gastrointestinal		
None	☐	
Gut infarction/resection		O
Mesenteric insufficiency/pancreatitis		O
Chronic peritonitis		O
Oesophageal stricture/surgery		O
9. Renal		
None	☐	
Estimated/measured GFR ≤ 50%		O
Proteinuria ≥ 0.5g/24hr		O
End stage renal disease		O
10. Neuropsychiatric		
None	☐	
Cognitive impairment		O
Major psychosis		O
Seizures		O
Cerebrovascular accident		O
2nd cerebrovascular accident		O
Cranial nerve lesion		O
Peripheral neuropathy		O
Transverse myelitis		O
11. Other		
None	☐	
Gonadal failure		O
Marrow failure		O
Diabetes		O
Chemical cystitis		O
Malignancy		O
Other		O

Total VDI Score. Record the number of positive Items (1 point for each). The VDI score can either increase or remain the same over time. Remember to carry forward any previous items of damage. ☐

VDI Modified from Exley AR, Bacon PA, Luqmani et al (1997) Development and initial validation of the VDI … Arthritis Rheum 40: 371-380

Birmingham Vasculitis Activity Score (v 3) (weighting with major items are highlighted)

Patient ID: **Date of birth:** **Total score:**

Assessor: **Date of assessment**

Tick an item **only** if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.

If **all** abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the **PERSISTENT** box at the bottom right corner

Is this the patient's first assessment? **Yes** ○ **No** ○

		P	N/W
1. General	**Max**	**2**	**3**
Myalgia		1	1
Arthralgia / arthritis		1	1
Fever ≥38° C		2	2
Weight loss ≥2 kg		2	2
2. Cutaneous	**Max**	**3**	**6**
Infarct		1	2
Purpura		1	2
Ulcer		1	4
♦**Gangrene**		2	6
Other skin vasculitis		1	2
3. Muc membranes/ eyes	**Max**	**3**	**6**
Mouth ulcers		1	2
Genital ulcers		1	1
Adnexal inflammation		2	4
Significant proptosis		2	4
Scleritis / Episcleritis		1	2
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis		1	1
Blurred vision		2	3
Sudden visual loss		❖	6
Uveitis		2	6
♦**Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)**		2	6
4. ENT	**Max**	**3**	**6**
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata		2	4
Paranasal sinus involvement		1	2
Subglottic stenosis		3	6
Conductive hearing loss		1	3
♦**Sensorineural hearing loss**		2	6
5. Chest	**Max**	**3**	**6**
Wheeze		1	2
Nodules or cavities		❖	3
Pleural effusion / pleurisy		2	4
Infiltrate		2	4
Endobronchial involvement		2	4
♦**Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage**		4	6
♦**Respiratory failure**		4	6

		P	N/W
6. Cardiovascular	**Max**	**3**	**6**
Loss of pulses		1	4
Valvular heart disease		2	4
Pericarditis		1	3
♦**Ischaemic cardiac pain**		2	4
♦**Cardiomyopathy**		3	6
♦**Congestive cardiac failure**		3	6
7. Abdominal	**Max**	**4**	**9**
Peritonitis		3	9
Bloody diarrhoea		3	9
♦**Ischaemic abdominal pain**		2	6
8. Renal	**Max**	**6**	**12**
Hypertension		1	4
Proteinuria >1+		2	4
♦**Haematuria ≥10 RBCs/hpf**		3	6
Creatinine 125-249µmol/L(1.41-2.82mg/dl)*		❖	4
Creatinine 250-499 µmol/L(2.83-5.64mg/dl)*		❖	6
♦**Creatinine ≥500 µmol/L (≥5.66mg/dl)***		❖	8
♦**Rise in serum creatinine >30% or fall in creatinine clearance >25%**		❖	6
***Can only be scored on the first assessment**			
9. Nervous system	**Max**	**6**	**9**
Headache		1	1
Meningitis		1	3
Organic confusion		1	3
Seizures (not hypertensive)		3	9
♦**Cerebrovascular accident**		3	9
♦**Spinal cord lesion**		3	9
♦**Cranial nerve palsy**		3	6
Sensory peripheral neuropathy		3	6
♦**Mononeuritis multiplex**		3	9
10. Other	**Max**	❖	❖
a.		❖	❖
b.		❖	❖
c.		❖	❖
d.		❖	❖

PERSISTENT DISEASE ONLY:
(Tick here if **all** the abnormalities are due to persistent disease) ☐

♦ **Indicates major item** ❖**These items are not scored** **P=Persistent N/W=New or Worse**

Max indicates the maximum score for each section

Maximum persistent score = 33 Maximum new/worse score = 63

Please note, only score for persistent if all items are persistent; if any items are new/worse score all items as new/worse

References: Luqmani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM **87**(11):671-8. Luqmani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol **11**(2): 423-46.Mukhtyar C. et al (2009). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) ARD 68:1827

: SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE VİTAMİN D SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI - ÇALIŞMA FORMU

Hasta Adı / Soyadı : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ T.C Kimlik No: _____ Tarih:_____

Doğum Tarihi : _ _ _ _ _ **YAŞ**:_ _ _ _ _

Cinsiyeti : K ☐ E ☐ **Doğum yeri**: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ (Memleketi)

TEL: _____ **BOY:** _ _ _ _ **KİLO:** _ _ _ _

Bun: hemogram:

Kreatinin: ilk ölçülen vit D düzeyi:

Ast:

Alt:

Vitamin replasmanı alıp almadığı:

Süresi:

12. Kaynaklar

1. Takahashi, K., et al., *[Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (CHCC2012)].* Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2014. **56**(2): p. 70-9.
2. Hunder, G.G., et al., *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction.* Arthritis Rheum, 1990. **33**(8): p. 1065-7.
3. Calabrese, L.H., et al., *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis.* Arthritis Rheum, 1990. **33**(8): p. 1108-13.
4. Mills, J.A., et al., *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura.* Arthritis Rheum, 1990. **33**(8): p. 1114-21.
5. Lightfoot, R.W., Jr., et al., *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa.* Arthritis Rheum, 1990. **33**(8): p. 1088-93.
6. Hunder, G.G., et al., *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis.* Arthritis Rheum, 1990. **33**(8): p. 1122-8.
7. Seeliger, B., et al., *Are the 1990 American College of Rheumatology vasculitis classification criteria still valid?* Rheumatology (Oxford), 2017.
8. Gonzalez-Gay, M.A. and C. Garcia-Porrua, *Epidemiology of the vasculitides.* Rheum Dis Clin North Am, 2001. **27**(4): p. 729-49.
9. Sinico, R.A., et al., *Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome.* Arthritis Rheum, 2005. **52**(9): p. 2926-35.
10. Sable-Fourtassou, R., et al., *Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome.* Ann Intern Med, 2005. **143**(9): p. 632-8.
11. Mukhtyar, C., et al., *Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3).* Ann Rheum Dis, 2009. **68**(12): p. 1827-32.
12. Itabashi, M., et al., *Long-term damage assessment in patients with microscopic polyangiitis and renal-limited vasculitis using the Vasculitis Damage Index.* Mod Rheumatol, 2014. **24**(1): p. 112-9.
13. Ntatsaki, E., et al., *BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis.* Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(12): p. 2306-9.
14. Mukhtyar, C., et al., *Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force.* Ann Rheum Dis, 2008. **67**(7): p. 1004-10.
15. Geetha, D., et al., *Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement.* J Am Soc Nephrol, 2015. **26**(4): p. 976-85.
16. Jones, R.B., et al., *Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial.* Ann Rheum Dis, 2015. **74**(6): p. 1178-82.
17. Hu, W., et al., *Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement.* Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(4): p. 1307-12.

18. Faurschou, M., et al., *Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.* Arthritis Rheum, 2012. **64**(10): p. 3472-7.
19. Luqmani, R.A., et al., *Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis.* QJM, 1994. **87**(11): p. 671-8.
20. Suppiah, R., J. Robson, and R. Luqmani, *Outcome measures in ANCA-associated vasculitis.* Rheum Dis Clin North Am, 2010. **36**(3): p. 587-607.
21. Luqmani, R.A., *Disease assessment in systemic vasculitis.* Nephrol Dial Transplant, 2015. **30 Suppl 1**: p. i76-82.
22. Little, M.A., et al., *Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(6): p. 1036-43.
23. Pillebout, E., et al., *Henoch-Schonlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors.* J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(5): p. 1271-8.
24. Lin, Q., et al., *Henoch-Schonlein purpura with hypocomplementemia.* Pediatr Nephrol, 2012. **27**(5): p. 801-6.
25. Niaudet, P. and R. Habib, *Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schonlein-Henoch purpura nephritis.* Pediatr Nephrol, 1998. **12**(3): p. 238-43.
26. Kanai, H., et al., *Early treatment with methylprednisolone pulse therapy combined with tonsillectomy for heavy proteinuric henoch-schonlein purpura nephritis in children.* Nephron Extra, 2011. **1**(1): p. 101-11.
27. Tarshish, P., J. Bernstein, and C.M. Edelmann, Jr., *Henoch-Schonlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide.* Pediatr Nephrol, 2004. **19**(1): p. 51-6.
28. Damoiseaux, J. and J.W. Cohen Tervaert, *Diagnostics and treatment of cryoglobulinaemia: it takes two to tango.* Clin Rev Allergy Immunol, 2014. **47**(3): p. 299-310.
29. Henegar, C., et al., *A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: analysis of a series of 949 patients with vasculitides.* Arthritis Rheum, 2008. **58**(5): p. 1528-38.
30. Pagnoux, C., P. Cohen, and L. Guillevin, *Vasculitides secondary to infections.* Clin Exp Rheumatol, 2006. **24**(2 Suppl 41): p. S71-81.
31. McMahon, B.J., et al., *Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up.* Hepatology, 1989. **9**(1): p. 97-101.
32. Sharma, A. and K. Sharma, *Hepatotropic viral infection associated systemic vasculitides-hepatitis B virus associated polyarteritis nodosa and hepatitis C virus associated cryoglobulinemic vasculitis.* J Clin Exp Hepatol, 2013. **3**(3): p. 204-12.
33. Gayraud, M., et al., *Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients.* Arthritis Rheum, 2001. **44**(3): p. 666-75.
34. Guillevin, L., et al., *Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients.* Medicine (Baltimore), 2005. **84**(5): p. 313-22.
35. Mellanby, E., E. Surie, and D.C. Harrison, *Vitamin D in ergot of rye.* Biochem J, 1929. **23**(4): p. 710-7.
36. Jones, G., D.E. Prosser, and M. Kaufmann, *Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D.* J Lipid Res, 2014. **55**(1): p. 13-31.

37. Zehnder, D., et al., *Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(2): p. 888-94.
38. Cheng, J.B., et al., *Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(20): p. 7711-5.
39. Omdahl, J.L., et al., *Regulation of metabolism of 25-hydroxycholecalciferol by kidney tissue in vitro by dietary calcium.* Nat New Biol, 1972. **237**(71): p. 63-4.
40. Perwad, F., et al., *Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase expression in vitro.* Am J Physiol Renal Physiol, 2007. **293**(5): p. F1577-83.
41. Shaker, J.L. and L. Deftos, *Calcium and Phosphate Homeostasis*, in *Endotext*, L.J. De Groot, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
42. Gillespie, W.J., et al., *Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis.* Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000227.
43. Adams, J.S. and M. Hewison, *Update in vitamin D.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(2): p. 471-8.
44. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(7): p. 1911-30.
45. van der Meer, I.M., et al., *Fatty fish and supplements are the greatest modifiable contributors to the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in a multiethnic population.* Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **68**(3): p. 466-72.
46. Alagol, F., et al., *Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women.* J Endocrinol Invest, 2000. **23**(3): p. 173-7.
47. Atli, T., et al., *The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population.* Arch Gerontol Geriatr, 2005. **40**(1): p. 53-60.
48. Erkal, M.Z., et al., *High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors.* Osteoporos Int, 2006. **17**(8): p. 1133-40.
49. Yao, P., et al., *A dose-response study of vitamin D3 supplementation in healthy Chinese: a 5-arm randomized, placebo-controlled trial.* Eur J Nutr, 2016. **55**(1): p. 383-92.
50. Valdivielso, J.M. and E. Fernandez, *Vitamin D receptor polymorphisms and diseases.* Clin Chim Acta, 2006. **371**(1-2): p. 1-12.
51. Welch, T.R., W.H. Bergstrom, and R.C. Tsang, *Vitamin D-deficient rickets: the reemergence of a once-conquered disease.* J Pediatr, 2000. **137**(2): p. 143-5.
52. Heidari, B., et al., *Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency.* Int J Rheum Dis, 2010. **13**(4): p. 340-6.
53. Bellido, T. and R. Boland, *Effects of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on phosphate accumulation by myoblasts.* Horm Metab Res, 1991. **23**(3): p. 113-6.
54. Shroff, R., et al., *A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis.* J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(6): p. 1239-46.
55. Mozos, I. and O. Marginean, *Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases.* Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 109275.
56. White, J.H., *Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity.* Infect Immun, 2008. **76**(9): p. 3837-43.

57. Liu, P.T., et al., *Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response.* Science, 2006. **311**(5768): p. 1770-3.
58. Overbergh, L., et al., *Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages.* Clin Exp Immunol, 2000. **120**(1): p. 139-46.
59. Yang, J., et al., *Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of urinary tract infection in infants.* Medicine (Baltimore), 2016. **95**(27): p. e4137.
60. Kempker, J.A., et al., *Associations Between Vitamin D Level and Hospitalizations With and Without an Infection in a National Cohort of Medicare Beneficiaries.* Am J Epidemiol, 2016. **183**(10): p. 920-9.
61. Adorini, L. and G. Penna, *Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists.* Hum Immunol, 2009. **70**(5): p. 345-52.
62. Iruretagoyena, M., et al., *Immune Response Modulation by Vitamin D: Role in Systemic Lupus Erythematosus.* Front Immunol, 2015. **6**: p. 513.
63. Sözen, T., *D hormonu: Güncel gelişmeler.* Hacettepe Tıp Dergisi, 2011. **42**: p. 14-27.
64. Tetlow, L.C., et al., *Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes.* Ann Rheum Dis, 1999. **58**(2): p. 118-21.
65. Coulson, K.A., et al., *Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry.* J Clin Rheumatol, 2009. **15**(4): p. 155-60.
66. Quintana-Duque, M.A., et al., *The Role of 25-Hydroxyvitamin D as a Predictor of Clinical and Radiological Outcomes in Early Onset Rheumatoid Arthritis.* J Clin Rheumatol, 2017. **23**(1): p. 33-39.
67. 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.
68. Azzeh, F.S. and O.A. Kensara, *Vitamin D Is a Good Marker for Disease Activity of Rheumatoid Arthritis Disease.* Dis Markers, 2015. **2015**: p. 260725.
69. Abourazzak, F.E., et al., *25-Hydroxy vitamin D and its relationship with clinical and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis.* Clin Rheumatol, 2015. **34**(2): p. 353-7.
70. Rossini, M., et al., *Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability.* Arthritis Res Ther, 2010. **12**(6): p. R216.
71. Kerr, G.S., et al., *Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity.* J Rheumatol, 2011. **38**(1): p. 53-9.
72. Higgins, M.J., et al., *The effect of vitamin D levels on the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis.* Clin Rheumatol, 2013. **32**(6): p. 863-7.
73. Gopinath, K. and D. Danda, *Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial.* Int J Rheum Dis, 2011. **14**(4): p. 332-9.
74. Morimoto, S., et al., *The increased interleukin-13 in patients with systemic lupus erythematosus: relations to other Th1-, Th2-related cytokines and clinical findings.* Autoimmunity, 2001. **34**(1): p. 19-25.

75. Yao, Y., et al., *Balance between inflammatory and regulatory cytokines in systemic lupus erythematosus.* Genet Mol Res, 2016. **15**(2).
76. Reynolds, J.A., et al., *Vitamin D improves endothelial dysfunction and restores myeloid angiogenic cell function via reduced CXCL-10 expression in systemic lupus erythematosus.* Sci Rep, 2016. **6**: p. 22341.
77. Chen, S., et al., *Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation.* J Immunol, 2007. **179**(3): p. 1634-47.
78. Garcia-Carrasco, M., et al., *Vitamin D insufficiency and deficiency in mexican patients with systemic lupus erythematosus: Prevalence and relationship with disease activity.* Reumatol Clin, 2016.
79. Sumethkul, K., et al., *The predictive factors of low serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus.* Rheumatol Int, 2013. **33**(6): p. 1461-7.
80. Cutolo, M. and K. Otsa, *Review: vitamin D, immunity and lupus.* Lupus, 2008. **17**(1): p. 6-10.
81. Mandal, M., et al., *Vitamin D levels in Indian systemic lupus erythematosus patients: association with disease activity index and interferon alpha.* Arthritis Res Ther, 2014. **16**(1): p. R49.
82. Xiong, J., et al., *Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis.* Clin Exp Rheumatol, 2014. **32**(2): p. 174-81.
83. Calle, C., B. Maestro, and M. Garcia-Arencibia, *Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin receptor gene expression, insulin receptor number and insulin activity in the kidney, liver and adipose tissue of streptozotocin-induced diabetic rats.* BMC Mol Biol, 2008. **9**: p. 65.
84. Avenell, A., et al., *Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438).* Age Ageing, 2009. **38**(5): p. 606-9.
85. Wallace, I.R., et al., *Vitamin D and insulin resistance.* Clin Endocrinol (Oxf), 2015.
86. Kayaniyil, S., et al., *Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes.* Diabetes Care, 2010. **33**(6): p. 1379-81.
87. Kabadi, S.M., et al., *Multivariate path analysis of serum 25-hydroxyvitamin D concentration, inflammation, and risk of type 2 diabetes mellitus.* Dis Markers, 2013. **35**(3): p. 187-93.
88. Zella, J.B., L.C. McCary, and H.F. DeLuca, *Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus.* Arch Biochem Biophys, 2003. **417**(1): p. 77-80.
89. Gregori, S., et al., *A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice.* Diabetes, 2002. **51**(5): p. 1367-74.
90. Gandini, S., et al., *Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma.* Int J Cancer, 2011. **128**(6): p. 1414-24.
91. Gorham, E.D., et al., *Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis.* Am J Prev Med, 2007. **32**(3): p. 210-6.
92. Jenab, M., et al., *Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations:a nested case-control study.* BMJ, 2010. **340**: p. b5500.

93. Jacobs, E.T., et al., *Plasma levels of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and the risk of prostate cancer.* J Steroid Biochem Mol Biol, 2004. **89-90**(1-5): p. 533-7.
94. Bertone-Johnson, E.R., et al., *Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(8): p. 1991-7.
95. Alibaz-Oner, F., et al., *Vitamin D Levels in Takayasu's Arteritis and a Review of the Literature on Vasculitides.* J Clin Lab Anal, 2015.
96. Hamzaoui, K., et al., *Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behcet's disease.* Clin Exp Rheumatol, 2010. **28**(4 Suppl 60): p. S50-7.
97. Gatenby, P.A., et al., *Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: could geographic patterns be explained by ambient ultraviolet radiation?* Arthritis Rheum, 2009. **61**(10): p. 1417-24.
98. Gentile, I., et al., *Low vitamin D levels are associated with the presence of serum cryoglobulins in patients with chronic HCV infection.* In Vivo, 2015. **29**(3): p. 399-404.
99. Kemna, M.J., et al., *Seasonal Influence on the Risk of Relapse at a Rise of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Vasculitis Patients with Renal Involvement.* J Rheumatol, 2017.