



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ, UYKU KALİTESİ VE
YORGUNLUK ŞİDDETİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Onur Çelenk

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GAZİOSMANPAŞA SAğLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİğİ ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ, UYKU KALİTESİ VE
YORGUNLUK ŞİDDETİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Onur ÇELENK

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Okcan BASAT

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım 3 yıl boyunca engin tıbbi bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, öğrencisi olmaktan her zaman onur duyduğum saygıdeğer hocam, tez danışmanım ve Aile Hekimliği Klinik ve Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. OkcanBASAT'a sonsuz saygıyla teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında emeğini, desteğini ve yardımlarını bir an bile benden esirgemeyen Uzman Dr. Melike MERCAN BAŞPINAR'a ve Uzman Dr. Sinem Nihal ESATOĞLU'na

Bana tez çalışmam sırasında desteğini esirgemeyen değerli eşim Sude ÇELENK'e, eğitim hayatım boyunca yolumun kesiştiği tüm hocalarım, uzman hekimler, asistan arkadaşlarım ve yardımcı sağlık personeline,

Yaşamım boyunca bana destek olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ROMATOİD ARTRİT	3
2.1.1. Etiyoloji.....	3
2.1.2. Patogenez	4
2.1.3. Klinik Bulgular.....	5
2.1.4. Laboratuvar	6
2.1.5. Tanı.....	7
2.1.6. Tedavi.....	8
2.2. D VİTAMİNİ.....	12
2.2.1. Vitamin D Metabolizması	12
2.2.2. D Vitamini Sentezini Etkileyen Faktörler	13
2.2.3. Vitamin D Etkileri.....	14
2.2.4. D Vitamini Ölçümü ve Cut-off Değerleri	17
2.2.5. D vitamini Eksikliği	18

2.2.6. Vitamin D Kaynakları	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1. ETİK KURUL İZNİ:	20
3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ:	20
3.2.1. Araştırma Hipotezi	20
3.2.2. Araştırma Soruları	21
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:.....	21
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ:.....	21
3.5. HASTA BİLGİFORMU ÖZELLİKLERİ:	22
3.6. GÖRSEL ANALOG AĞRI SKALASI (VAS) :.....	22
3.7. SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ (HAQ):	22
3.8. HASTALIK AKTİVİTE SKORU (DAS 28) :	22
3.9. YORGUNLUK ŞİDDETİ ÖLÇEĞİ :	23
3.10. PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ (PUKI) :	23
3.11. EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ :	24
3.12. BİRİNCİ BASAMAKTA FİZİKSEL AKTİVİTE TEST SKORU..	24
3.13. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:.....	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50
8. EKLER.....	60
EK-1 ANKET FORMLARI	60
EK-2 DAS-28 HASTALIK AKTİVİTE SKORU	63
EK-3 SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ.....	64

EK-4 YORGUNLUK ŞİDDETİ ÖLÇEĞİ.....	65
EK-5 PITTSBURGH UYKU KALİTESİ ÖLÇEĞİ.....	66
EK-6 EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ	67
EK-7 BİRİNCİ BASAMAKTA FİZİKSEL AKTİVİTE TEST SKORU ..	68



KISALTMALAR

25(OH)D	: 25-hidroksivitamin D ₃
ANA	: Anti-Nuclear Antibody
CRP	: C-Reactive Protein
CCP	: Cyclic Citrullinated Peptides
DAS	: Disease Activity Score
DMARD	: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HES	: Hassas Eklem Sayısı
KVH	: Kardiyo Vasküler Hastalık
MTX	: Metotreksat
NSAİ	: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PUKİ	: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
PTH	: Parathormon
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
ŞES	: Şiş Eklem Sayısı
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
VAS	: Visual Analog Scale

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 2010 ACR / EULAR romatoid artrit tanı kriterleri.....	7
Tablo 2.2. D vitamini cut-off değerleri.....	17
Tablo 3.1. BFFA’ ya verilen cevaplara göre fiziksel aktivite indeksinin yorumlanması.....	25
Tablo 4.1. Romatoid artrit çalışma grubu ile kontrol grubunun sosyodemografik verilerinin değerlendirilmesi.....	27
Tablo 4.2. Romatoid artrit grubu ile kontrol grubu arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi.....	29
Tablo 4.3. Romatoid artrit çalışma grubunun parametrelerine ilişkin bilgilerin dağılımı.....	31
Tablo 4.4. Romatoid artrit çalışma grubunda seronegatif / seropozitiflik durumuna göre kullandığı ilaçların değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4.5. Romatoid artrit ve kontrol gruplarında ayrı ayrı ve toplamda Vitamin D düzeyi ile yaş, BMI, ilaç sayısı, yorgunluk şiddet skoru, PUKİ skoru, Epworth uyku ölçeği skoru ve BBPAT skoru parametreleri değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4.6. Çalışma grubunda Vitamin D düzeyi ile semptom başlangıç yaşı, RA tanı yaşı, hastalık süresi, ŞES, HES, VAS skoru, DAS-28 skoru ve HAQ skoru parametreleri değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	33
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol gruplarında vitamin D yetersizliği olan ve olmayan alt gruplar arasında çalışma açısından anlamlı çıkan DAS-28 skoru, HAQ skoru, yorgunluk şiddet skoru, PUKİ skoru ve Epworth uyku ölçeği skoru parametrelerinin değerlendirilmesi.....	35
Tablo 4.8. Romatoid artrit grubunda vitamin D yetersizliği olan ve olmayan gruplar arasında genel özelliklerin değerlendirilmesi.....	40
Tablo 4.9. Romatoid artrit grubunda vitamin D yetersizliği olan ve olmayan gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi.....	41
Tablo 4.10. Romatoid artrit çalışma grubunda Vitamin D yetmezliğine etki eden faktörlerin lojistik regresyon ile değerlendirilmesi.....	43

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. D vitamini metabolizması.....	13
Şekil 4.1. D vitamini eksikliği tanısında DAS-28 için ROC eğrisi.....	36
Şekil 4.2. D vitamini eksikliği tanısında PUKİ için ROC eğrisi.....	37
Şekil 4.3. D vitamini eksikliği tanısında yorgunluk şiddet skoru için ROC eğrisi.....	38
Şekil 4.4. D vitamini eksikliği tanısında Epworth uykululuk ölçeği skoru için ROC eğrisi.....	39



ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada vitamin D eksikliğinin romatoid artrit (RA) hastalarında görülme sıklığı ile hastalık aktivitesi, yorgunluk ve uyku üzerine etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma 15 Şubat –15 Mayıs 2020 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji ve Aile Hekimliği Kliniklerine başvuran 106 RA hastası ve 86 kontrol hastası olmak üzere 192 hasta ile tek merkezli, prospektif, kesitsel bir araştırma olarak planlandı. Katılımcıların sağlık durumları Health Assessment Questionnaire (HAQ) ile, hastalık aktivitesi Disease Activity Score (DAS-28) ile, uyku Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği ve Epworth Uykululuk Ölçeği ile, yorgunluk Yorgunluk Şiddeti Ölçeği ile, ağrı Visual Analogue Scale (VAS) ile , fiziksel aktivite Birinci Basamak için Fiziksel Aktivite Anketi (BBFAA) ile değerlendirildi. Tüm hastaların D vitamini, CRP, RF, Anti- CCP parametreleri kayıt altına alındı.

Bulgular: 144'ü (%75) kadın ve 48'i (%25) erkek olmak üzere (ort. yaş = 51.84 ± 13.95 yıl) toplam 192 olgu ile yapılan çalışmada, Vitamin D düzeyleri kontrol (21.02 ± 10.78) ve hasta grubunda (20.22 ± 8.81) benzerdi ($p=0.578$). Gruplar arası yaş, cinsiyet dağılımı, BMI, medeni durum, yaşadığı yer, sigara ve alkol kullanımları açısından fark yoktu ($P<0.05$). RA hastalarının %52.8'inde, kontrol grubunun %48.8'inde vitamin D eksikliği izlendi. RA hastalarının %22,6'sı remisyonda iken, %9,4'ü düşük düzey, %57,5'u orta düzey, %10.4'ü yüksek düzey aktifti. D vitamini yetersiz olan RA hastalarında daha yüksek hastalık aktivitesi görüldü ($p=0.040$). Vitamin D seviyesi arttıkça ağrı ($r= -0,286$; $p=0,033$), hassas eklem sayısı ($r= -0,197$ $p=0,042$) ile hastalık aktivitesinin ($r= -0,286$ $p=0,003$) azalmakta olduğu ve ROC analizinde vitamin D eksikliği için DAS-28 aktivite skoru kesim değerinin 3,03 (EAA:0,616 $p=0,037$ Sensitivite:0.804 Spesifite:0,420) olduğu belirlendi. Vitamin D eksikliği görülme sıklığı kontrol grubu ile benzer olsa da ($p<0,001$), RA hastalarında yorgunluk şiddeti ($p<0,001$) ve uykululuk düzeyleri ($p<0,001$) daha yüksek değerlerde iken, uyku kalitesi ($p<0,001$) ve fiziksel aktivite düzeyi ($p<0,001$) daha düşük düzeyde saptanmıştır. RA hastalarında yaklaşık 6 kat daha kötü uyku, 3 kat daha fazla gündüz uykululuk hali gözlenmiş ve kontrol grubuna göre anlamlı

derecede kötü uyku kalitesi saptanmıştır ($p<0,001$). D vitamini yetersiz olan RA hastalarında PUKİ skoru 8 puan ve üzeri (EAA:0,656 $p=0.003$ Sensitivite: 0.464 Spesifite: 0,780) saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda vitamin D eksikliği olan RA hastalarının normalden daha yorgun ve gündüz uykulu olduğu, tümünün kötü uyku kalitesine sahip ve özellikle hastalık aktivitesi orta ve şiddetli düzeyde olan RA hastalarında vitamin D replasmanı gerektiği sonucu çıkmıştır.

Anahtar Sözcükler: vitamin D, romatoid artrit, uyku, yorgunluk



ABSTRACT

Introduction and Aim: In this study, it is aimed to show the prevalence of vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis (RA) patients and its effect on disease activity, fatigue and sleep.

Method: This study was planned as a single-centered, prospective, cross-sectional study with 192 patients, including 106 RA patients and 86 control patients, who were admitted to Rheumatology and Family Medicine Clinics of Gaziosmanpaşa Health Application and Research Center between February 15 and May 15, 2020.

Results: The study included 192 patients with a median age of 51 years. 75% of the participants were female, and 25% were male. Vitamin D levels were similar to control (21.02 ± 10.78) and patient group ($20 \pm 22 \pm 8.81$) ($p = 0.578$). There was no difference between the groups in terms of age, gender distribution, BMI, marital status, place of residence, smoking and alcohol use ($P < 0.05$). Vitamin D deficiency was monitored in 52.8% of RA patients and 48.8% of the control group. While 22.6% of RA patients were in remission, 9.4% had low levels, 57.5% had moderate and 10.4% had high-level disease activity. Higher disease activity was seen in RA patients with insufficient vitamin D ($p = 0.040$). As the vitamin D level increases, pain ($r = -0.286$; $p = 0.033$), the sensitive joint count ($r = -0.197$ $p = 0.042$) and disease activity ($r = -0.286$ $p = 0.003$) decrease and ROC analysis determined that das-28 activity score cut value for vitamin D deficiency was 3.03 (AUC: 0.616 $p = 0.037$ Sensitivity: 0.804 Specificity: 0.420). Although the incidence of vitamin D deficiency was similar to the control group ($p =$), fatigue severity ($p < 0.001$) and sleepiness ($p < 0.001$) were higher in RA patients, while sleep quality ($p < 0.001$) and physical activity level ($p < 0.001$) was determined at a lower level. Approximately 6 times worse sleep, 4 times more daytime sleepiness was observed in RA patients and significantly poor sleep quality was detected compared to the control group ($p < 0.001$). In RA patients with insufficient vitamin D, the PSQI score was 8 points and above (AUC: 0.656 $p = 0.003$ Sensitivity: 0.464 Specificity: 0.780).

Conclusion:In our study, it was found that RA patients with vitamin D deficiency are more tired than normal and sleepy during the day, all of them have poor sleep quality and should have vitamin D replacement, especially in RA patients with moderate and severe disease activity.

Keywords: vitamin D, rheumatoid arthritis, sleep, fatigue



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA) sistemik, kronik seyirli, otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Özellikle sinovial eklemlerde fonksiyonel kısıtlılık ve bu duruma eşlik eden sosyal ve psikolojik sonuçları olan bir klinik tablodur. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik faktörler, enfeksiyöz ajanlar, cinsiyet, hormonal faktörler ve yaşam tarzının etkili olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir (1).

En sık elin küçük eklemlerini tutmakla birlikte diz, kalça, omuz gibi büyük eklemleri de tutmakta ve hareket kısıtlılığına yol açabilmektedir. Bu fonksiyonel kısıtlılıklar hastaların günlük aktivitelerini gerçekleştirmesinde önemli sorunlara yol açmaktadır. RA'lı hastalarda ağrı ve hareket kısıtlılığının yanı sıra hastalık nedeni ve/veya hastalığa bağlı semptomlar sonucu sekonder gelişen uyku kalitesinde bozulma, yorgunluk ve düşük egzersiz kapasitesi gibi semptomlara da rastlanmaktadır. Bu semptomlar birbirini besleyerek birçok hastada kısır bir döngü şeklinde seyreder hastanın tedaviye katılımını da önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir (2).

D Vitamini insan vücudunda sentezlenebildiği için hormon olarak da bilinen yağda eriyen bir vitamindir. Hücre içi ve dışı kalsiyum ve fosfor regülasyonunu düzenlemekte ve kemik matriksi mineralizasyonu sağlayarak kemik yapımında görev almaktadır.

D vitamini genel olarak kazanılmış bağışıklık üzerinde sınırlayıcı bir etki yapar. 1,25(OH)₂D, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını ve antijen sunmasını azaltarak, T hücre aktivasyonunu indirekt olarak azaltır. Böylelikle otoimmün hastalıkların gelişimi önler (3). Vitamin D ve immün sistem birlikteliği son yıllarda daha açık hale gelmiştir. Ayrıca vitamin D düşüklüğünün enfeksiyona yatkınlığı ve otoimmüniteyi artırdığını öne süren çalışmalar bildirilmiştir (4).

Yorgunluk, kötü uyku kalitesi ve gün içi artan uykululuk insanların günlük yaşamını negatif anlamda ciddi bir şekilde etkilemektedir. Yüksek hastalık aktivitesi ve düşük fiziksel aktivite düzeyleri de yine RA'lı hastaları olumsuz

yönde etkileyen önemli faktörlerdendir. D vitamininin bu olumsuz durumlarla olan ilişkisini belirlemek birçok anlamda hastanın yararına olacaktır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda RA hastalarının vitamin D seviyeleri sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmakta olup aynı zamanda RA'da düşük vitamin D seviyeleri yüksek hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir. Vitamin D eksikliğinde günlük aktivitelerinin ise fonksiyonel olarak kısıtlandığı anlaşılmıştır (5-7).

Literatürde düşük D vitamini seviyeleri ile ve kötü uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki saptanan çalışmalar bulunmaktadır (8). Romatoid artrit hastalarında başlıca meydana gelen uyku bozuklukları huzursuz bacak sendromu, uyku apnesi, uykuda periyodik hareket bozukluğu, paradoksal insomnia olarak sınıflandırılmıştır (9). Vitamin D eksikliğinin RA'da uyku süresini kısalttığı ve RA'lı siyahi hastalarda uyku kalitesini azalttığı; beyaz hastalarda ise D vitamini ve uyku kalitesinin ilişkili bulunmadığına dair yapılan çalışmalar vardır (10,11).

Romatoid artritli bireylerin fiziksel aktivitesinin ise sağlıklı insanlara göre düşük olduğu bildirilmiştir (12).

RA ve SLE'li hastalarda vitamin D ile yorgunluk arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (13,14).

Görüldüğü üzere literatürde RA - vitamin D ilişkisi ve etkilenen faktörler açısından bir çok çalışma bulunsun da bu alan daha fazla ve kapsayıcı çalışma yapılmasına muhtaçtır.

Biz çalışmamızda romatoid artrit hastalarında Vitamin D eksikliği olanlar ile olmayanlar arasında hastalık aktivitesi, fonksiyonellik, uyku kalitesi, uykululuk, yorgunluk ve fiziksel aktivite açısından herhangi bir fark olup olmadığını saptamak ve bu parametreleri kontrol grubuyla kıyaslayarak çalışmamızı güçlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT

Romatoidartrit, sinovit, sistemik enflamasyon ve otoantikorlar (özellikle romatoid faktör ve anti siklik sitrillenmiş peptit) ile karakterize kronik, progresif, otoimmün bir hastalıktır (15).

2.1.1. Etiyoloji

Genetik Faktörler

RA etyolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığı birçok çalışma ile vurgulanmıştır. Pozitif aile öyküsünün RA sıklığını üç ile beş kez arttırdığı gösterilmiştir (16). İkizlerde RA görülme sıklığında artış çalışmalarda gösterilmiş olup, bu durum patogenezdaki genetik faktörlerin yerini vurgulamaktadır (17).

RA için genetik risk faktörü olarak netlik kazanan genler, Protein TirozinFosfatazNon-Reseptör Tip 22 (PTPN22) ve İnsan Lökosit Antijeni Ortak Epitop (HLA-SE)'dir. Sınıf 2 majorhistokompatibilitekompleksaleli HLA DRB1 (401 ve 404 alelleri) de RA ile ilişkili bulunmuştur. Erken dönem çalışmalarda RA hastalarının % 70 kadarının HLA DR4 eksprese ettikleri bulunmuştur. RA, HLA DR1 pozitif olgularda daha hafif seyrederken, HLA DR4 pozitif hastalarda daha şiddetli seyrettiği görülmüştür. Bu nedenle HLA DR4'ün hastalığa yatkınlığı göstermekten çok, hastalığın kronikleşmesi ve eroziv değişikliklerin açığa çıkmasına sebep olduğu iddia edilmiştir (18).

Çevresel Faktörler

Diğer birçok otoimmün hastalık gibi RA'nın etiyolojisi multifaktöriyeldir. Diyet üzerine az sayıda çalışma olmakla birlikte, Omega-3 yağ asitlerinin rolünü araştırmak için yapılan çalışmalarda, yağ asitlerinin inflamasyon üzerindeki etkileri ile RA üzerine yararlı etkileri olabileceği vurgulanmıştır (19).

Yapılan çalışmalarda sigara maruziyetinin RA riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak çalışmalarda sigaranın RA'dan bağımsız olarak Romatoid Faktör (RF) gelişimi ile ilişkisi de belirtilmiştir (20).

Hormonal Faktörler

RA kadınlarda daha yaygın bir inflamatuvar hastalıktır. Hastalığın kadın erkek cinsiyet oranı, 50 yaşından küçük hastalarda 4:1, yaşlı nüfusta ise 2:1 arasında değişmektedir. Kadınlarda artmış prevalansın nedeni hala belirsizdir (21). RA gelişiminde hormonal faktörlerin rolü ile ilgili birçok tartışma vardır. Hem yüksek hem de düşük östrojen maruziyeti artan RA riski ile ilişkilendirilmiştir. Östrojenlerin proinflamatuvar, androjenlerin ise antiinflamatuvar bir etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür (22). Menopoz sonrası, büyük bir kohort çalışmasında özellikle “44 yaş öncesi” olarak tanımlanan erken menopoz durumu, seronegatif RA gelişme riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir (23).

Genel olarak, mevcut kanıtlar, oral kontraseptiflerin RA'ya karşı, özellikle uzun süre veya yüksek dozda kullanıldığında koruyucu bir etkisi olduğunu desteklemektedir. Anti-CCP pozitif RA'da kombine HRT kullanımının koruyucu bir etkisinin olduğu toplum temelli bir vaka kontrol çalışmasında tanımlanmıştır (24).

Enfeksiyonlar

Romatoidartrit ile ilişkili en sık görülen kronik enfeksiyon periodontit olup Porphyromonas gingivalis majör oral patojendir. Bunun dışında enfeksiyöz ajanlardan Epstein-Barr virüs, Proteus, Escherichia Coli, Sitomegalovirus RA ile ilişkilendirilmektedir (25).

2.1.2. Patogenez

Romatoidartritin patofizyolojisinde sinovyal makrofajlar, sinovyal fibroblastlar, CD4 (+) T hücreleri, B hücreleri ve pro-enflamatuvar sitokinler rol almaktadır (12). B hücreleri romatoid faktör (RF) ve anti siklik sitrülin peptid antikor (ACPA)'nın kaynağıdır (13). TNF- α , interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-23 (IL-23), interlökin-17 (IL-17) ve interferon- γ (IFN- γ) patogeneizde rol alan sitokinlerdir (26).

Romatoidartritin patofizyolojisinde merkezde sinovyal inflamasyonu yer almaktadır. Lokal invaziv sinovyal doku -pannus- oluşumu RA'da karakteristiktir. Bu doku hastalıkta gözlenen eklem erozyonlarında yer alır (27).

2.1.3. Klinik Bulgular

RA öncelikle sinoviyal eklemleri tutan kronik, sistemik, inflamatuarpoliartritle karakterize otoimmün bir hastalıktır. Artrit tipik olarak simetrik ve genellikle kontrol edilmezse kıkırdak ve kemiğin erozyonu nedeniyle eklemlerin tahrip olmasına ve eklem deformitelerine neden olur.

Hastaların büyük çoğunluğunda birkaç haftadan aylara kadar uzayabilen sinsi bir şekilde başlar. Hastalık genel olarak halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, subfebril ateş gibi konstitüsyonel semptomlar sonrasında artralji, sabah tutukluğu gibi kas-iskelet yakınmaları ile başlar. Bu prodrom dönemi haftalar veya aylar sürebilir ve çoğu kez tanınmaz ve tanının gecikmesine neden olur. Spesifik belirtiler genellikle kademeli olarak ortaya çıkar ve özellikle el eklemleri, el bileği, diz ve ayak eklemleri olmak üzere birçok eklem simetrik tarzda etkilenir. Sabah tutukluğu 1 saatten uzun sürer ve enflamatuvartritin değişmeyen bulgusudur. Hastaların üçte birinde başlangıçta yakınmalar bir veya birkaç eklem sınırlı olabilir. Bazı hastalarda eklem tutulum paterni asimetrik kalabilirken simetrik patern daha tipiktir (28).

Genellikle proksimalinterfalangial (PIF), metakarpofalangial (MKF), metatarsofalangial (MTF) ve el bileği eklemleri tutulur. El ve ayak bileği, diz, dirsek, kalça, omuz gibi büyük eklemler daha az oranda tutulur. Temporomandibuler, krikoaritenoid, sternoklavikuler eklemler RA'da nadiren tutulmaktadır (29).

Tutulan eklemlerde pannus dokusu başlangıçta eklemlerin marjinal bölgelerinde erozyon yapar. Erozyon ilerleyerek kemik kollapsına yol açabilecek kadar şiddeti olabilir. Eklem hasarı eklemde subluksasyon, dislokasyon ve ankiloz ile sonuçlanabilen deformitelere neden olabilir (30).

Başlıca el ve ayak eklemlerinde olan fleksiyon deformiteleri, ulnar deviasyon, kuğu boynu, düğme iliği, başparmakta Z deformiteleri oluşabilir. Karpal tünel sendromu (KTS), median sinir sıkışmasına bağlı olarak gelişebilir (31).

2.1.4. Laboratuvar

RA tanısı koyduran spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Ancak bazı testler klinik olarak şüphelenilen hastalarda tanı koymaya yardımcı olur ve progresyon tahmininde objektif veriler sağlarlar (32).

Romatoid Faktör : İmmünglobulin (Ig) G antikorlarının Fc kısmına karşı oluşan antikordur (33). Hastaların serumunda %75-80 pozitif olarak bulunurken, sağlıklı kişilerin %5'inde pozitif bulunabilmektedir. RF sıklığı yaşla birlikte artış gösterir ve 65 yaş üstü kişilerde yaklaşık %10-20 oranında test pozitifdir. Erken hastalıkta %50 RFpozitifliği görülürken, hastaların %15'inde hiçbir zaman RF pozitifliği saptanmaz. RA tanısında RF sensitivitesi %50-85, spesifitesi ise %80-90 arasındadır. RF tanıdasıklıkla kullanılmaktadır ancak yalancı pozitiflikleri göz önünde tutulmalıdır (35). RF varlığı kişiye RA tanısı koydurmaz. Ancak progresyon tahmininde kullanışlı bir testtir. RF titresi yüksek olan hastada hastalık aktivitesi daha yüksek ve eklem dışı bulgular daha sık görülmektedir. Ayrıca vaskülit ve romatoid nodül ile de ilişkili bulunmuştur (35).

Anti-Sitrüline Peptid Antikorları (ACPA, Anti-CCP):Anti-CCP, erken tanıda ve ayırıcı tanıda önemli rolü olan, RA için oldukça spesifik bir antikordur. Bu antikorlar çok erken evrede; hatta semptomların başlamasından yıllarca önce saptanabilir. Anti-CCP testinin spesifitesinin %98, sensitivitesinin de %68-75 olduğu bildirilmiştir (36). Daha şiddetli eklem hasarı ve agresif hastalık göstergesidir (37).

RA'lı hastaların %20-30'unda ANA pozitif saptanmıştır. RF ve ANA pozitif birlikteliği olan hasta bireylerde eklem dışı bulguların görülme olasılığı artar (38).

C-reaktif protein: Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, hastanın yaş ve cinsiyetinden, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden etkilenmemesi CRP'nin üstünlüklerinden sayılabilir (39).

Aktiviteyi belirleyen en iyi belirteç olmasının yanında inatçı CRP yüksekliği eklem destrüksiyonu ve eroziv hastalıkla ilişkilidir ve daha agresif tedavi uygulanması açısından uyarıcıdır (40).

Eritrosit sedimentasyon hızı : İnflamasyonun şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İnflamatuar hadiselerde yükselen fibrinojen, eritrositlerin çökmesini kolaylaştırır ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) artar. Fibrinojenin yarılanma ömrü uzundur, inflamasyon gerilese bile ESH bir süre daha yüksek seyredebilir. Ayrıca ESR yaşla birlikte artar. Yaklaşık olarak erkeklerde yaşı'nın yarısına, kadınlarda ise yaşa 10 eklenerek bulunan değerin yarısına kadar olan ESH değerleri normal olarak kabul edilir. Eritrositlerin sayısı, şekil ve morfolojisinden etkilenebilmesi ESH ölçümlerinde yanlışpozitifliklere neden olabilir (41).

2.1.5. Tanı

2010'da American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriter öncelikle RA'nın klinik çalışmalarında homojen hasta popülasyonlarının tanımlanması için geliştirilmiş olmasına rağmen, doktorların tanı koymasına da yardımcı olabilmektedir. 2010 kriterleri %82 duyarlılığa ve %61 özgüllüğe sahiptir (42).

Tablo 2.1. 2010 ACR / EULAR romatoid artrit tanı kriterleri

2010 ACR / EULAR RA Kriterleri	Puan
1-Tutulan eklem sayısı	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (+/- büyük eklem)	2
4-10 küçük eklem (+/- büyük eklem)	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
2-Seroloji	
RF (-), CCP (-)	0
Düşük titrede (+) RF veya düşük titrede (+) CCP	2
Yüksek titrede (+) RF veya yüksek titrede (+) CCP	3
3-Akut faz reaktanları	
Normal CRP ve normal ESR	0
Yüksek CRP ve yüksek ESR	1

4-Semptomların süresi	
< 6 hafta	0
>6 hafta	1

*Büyük eklemler omuzlar, kalçalar, dizler, ayak bilekleridir.

*Küçük eklemler el bilekleri, MKF eklemler, PIF eklemler, MTF eklemlerdir.

*Düşük pozitif değer, normalin üst katından daha yüksek fakat 3 katından daha az olan değerlerdir

*Yüksek pozitif değer, normalin üst sınırından 3 kat daha fazla olan değerlerdir.

Yeni sınıflandırma kriterleri, eski kriterlerden birkaç şekilde farklılık gösterir. Yeni kriterler, RA tanısı için RF'den daha fazla özgünlük taşıyan serum anti-CCP antikorlar varlığını içerir. Ayrıca RA'nın erken dönemlerinde nadiren görülen romatoid nodüller veya radyografik eklem hasarı içermemektedir. Çalışmalarla yeni kriterlerin duyarlılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir . Yeni 2010 ACR-EULAR kriterlerinin, “tanı kriterleri” yerine “sınıflandırma kriteri” olduğu, eklem hasarı ve kalıcı sinovit ile giden kronik hastalığı yakalamayı hedeflediği vurgulanmıştır (43).

2.1.6. Tedavi

Erken tanı ve tedavi, RA'lı hastaların %90'ında eklem hasarının ilerlemesini önlediği için, RA'lı hastaların mümkün olan en kısa sürede tanısını koymak ve tedavi etmek önemlidir.

RA tedavisindeki amaç ağrının hafifletilmesi, eklem hasarının önlenmesi, bireyin fonksiyonlarının sürdürülmesi ve sistemik tutulumun kontrolü amacı ile inflamatuvar veya immunolojik sürecin nonspesifik baskılanmasına yöneliktir. RA kronik seyirlidir. Tedavi girişimlerinin hiçbiri küratif değildir (44).

Öncelikle hasta ve ailesinin eğitimi çok önemlidir. Bu sayede tedaviye uyum ve tedavi başarısının artması sağlanabilir. Bunun yanında dinlendirme, inflamasyonlu eklemi splintleme yakınmaları azaltmaya yardımcı yöntemlerdir. Eklemde inflamasyonu arttırmadan yapılan eklem hareket açıklığı egzersizleri ve güçlendirme

egzersizleri sayesinde eklem hareketleri ve kas gücünün korunması sağlanmalıdır (45).

RA tedavisinde kullanılan ilaçlar; non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ), glukokortikoidler, konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar (ksDMARD) ve biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar (bDMARD) olarak sınırlandırılabilir. RA erken tedavi edildiğinde, %50'nin üzerindeki hastalarda remisyon gözlenebilir. Tedavinin ana basamağı hastalık modifiye edici ajanların (DMARD) kullanımıdır (46).

Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç (NSAI):Siklooksijenaz yolunu inhibe ederek, araziidonik asidin endoperoksitlere, prostaglandinlere ve Trombaksan A2'ye dönüşümü engellerler ve inflamasyonu önleyerek, ağrıya karşı etkili olurlar. Analjezik ve anti-inflamatuvar özelliklerine karşın hastalık seyri ve eklem hasarını önlemede etkileri yoktur. Mümkün olan en kısa süre ve en düşük dozda kullanılmalıdır (47).

Kortikosteroidler: Oral veya intraartiküler olarak DMARD tedavileri etkili olana kadar semptomların hızlı kontrolü için kullanılmaktadırlar (köprü tedavisi). Ayrıca, akut alevlenmeler sırasında veya inflamasyonun ek kontrolü için düşük dozlarda da kullanılabilirler. Kortikosteroidlerin mümkün olan en düşük dozda ve en kısa sürede kullanılması önerilir. Son kanıtlar kortikosteroidlerin uzun vadede kemik erozyonlarının oluşmasını ve progresyonunu azalttığını göstermektedirler (48).

Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD):NSAİ ve kortikosteroidlerin etkilerinin kısa sürede ortaya çıkmasına rağmen bunların RA seyrini değiştirmede ve doku hasarını önlemede etkileri pek yoktur. Bu durum hastalığın seyrini değiştiren ve doku hasarını önleyen ilaçları daha da önemli kılmıştır. Bunlar DMARD'lar, remisyon sağlayıcı ilaçlar veya uzun etkili ilaçlar olarak adlandırılırlar (49).

Metotreksat :Hem tek başına hem de diğer DMARD'larla beraber RA tedavisinde en sık kullanılan ve genellikle de ilk seçilen ilaçtır. Metotreksat (MTX) bir folik asit antagonistidir. Yüksek dozlarda dihidrofolat redüktazı inhibe

ederek,DNA sentezini baskılar ve sitotoksiktir. Toksik etkileri hızlı bölünün hücrelerde daha etkindir (50).

MTX, hastalık aktivitesini baskılar ve radyolojik erozyon ve yapısal hasar gelişimini azaltır. Genellikle ilk tercih DMARD'dır. 5-30 mg/hf dozunda kullanılabilir. Hücrelerden adenoazin salınımına neden olarak ek bir antiinflamatuvar etki de göstermektedir. Oral, subkutan, intramuskuler formları bulunmakta olup, haftada 1 gün uygulanır. Eğer bir kontrendikasyon yoksa 15 mg/hafta dozunda başlanmalıdır. Oral veya subkutan verilebilir. Maliyet açısından önce oral tedavinin tercih edilmesi tavsiye edilir. MTX tedavisi alan hastalara folik asit desteği verilmelidir. Aylık takiplerle 25–30 mg/hafta dozuna yükseltilebilir. Fakat doz arttıkça toksisite riskinin artacağı göz önüne alınmalıdır.

Hepatotoksik olması nedeniyle ilaç kullanımı sırasında karaciğer enzim takibi ve kemik iliği supresyonu nedeniyle tam kan takibi yapılması gerekmektedir. Teratojendir, ilaç kesildikten 2 ay sonra hamile kalınabilir. MTX'e kontrendikasyon varlığında veya erken intolerans geliştiğinde leflunomid veya sulfasalazin ilk tedavi stratejisinin bir parçası olarak düşünülmelidir (51).

Leflunamid : Leflunomid, mitokondriyal bir enzim olan dihidro-oratat dehidrojenazı inhibe ederek pirimidin sentezini ve T hücre proliferasyonunu engeller. RA tedavisinde önerilen standart dozu 20 mg/gün'dür. Leflunomid tedavisinin hastanın fonksiyonel durumunda belirgin düzelme sağladığı ve radyolojik erozyonların ilerlemesini önlediği bildirilmiştir. RA tedavisinde MTX ve sulfasalazine benzer klinik etkinlik gösterdiği ve radyolojik erozyonların ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir.

GİS irritasyonu, kemik iliği supresyonu ve karaciğer enzim yüksekliğine yol açabilir. En sık yan etkisi diyare olup doz azaltılmasına yanıt verir. Teratojendir, ilaç kesildikten sonra en erken 2 yıl sonra hamile kalınabilir. Toksisite gelişimi veya gebelik istemi halinde, kolestimamin kullanımı ile ilacın vücuttan uzaklaştırılması hızlandırılabilir. MTX de olduğu gibi, ilaç kullanımı sırasında karaciğer enzim ve tam kan takibi önerilmektedir. Leflunomid ile yapılan çalışmalarda monoterapi olarak kullanımında MTX'a benzer şekilde hastalığın progresyonunu ve semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (52).

Sulfasalazin : Bir antibiyotiğin (sulfapiridin) ve bir antiinflamatuvar ilacın (5-aminosalisilik asid) birleşmesi ile oluşan sentetik bir ilaçtır. Etki mekanizması net olmamakla beraber, reaktif oksijen metabolitleri üzerinden oksidatif hasarı etkileyerek, etkili olduğu düşünülmüştür. 1-3 g/gün dozunda verilebilir. Etkisi genelde bir-iki ay içinde görülmeye başlar. Erkeklerde, sperm sayısında ve motilitesindeki azalmaya bağlı geçici infertilite yapabilir (53).

Anti malaryal İlaçlar: Klorakin ve hidroksiklorakin antimalaryal ilaç olup RA tedavisinde kullanılan en eski hastalık modifiye edici ajanlardır. Oldukça sık kullanılmaktadır. Düşük toksisite potansiyeli bulunmaktadır ve laboratuvar monitorizasyonu gerektirmez. 5 yıllık tedavi sonrasında retinal toksisite riski nedeniyle yıllık oftalmoloji kontrolü önerilir. Bu tür ilaçların RA’ da radyolojik ilerlemeyi geciktirdiği gösterilememiştir. Gebelikte kullanılabilir olmaları ve İmmüsupresif etkisi olmadığı için hastalarda enfeksiyon riskinin artmıyor olması avantajlarıdır (54).

Azatiopirin: Pürin analogu olan Azatiopürin lenfosit proliferasyonunu baskılayarak immüsupresif etki gösterir. Aynı zamanda nonspesifik anti-inflamatuvar etkisi de vardır. Başlıca yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı, hipersensitivite reaksiyonları, kemik iliği depresyonu, böbrek yetersizliğidir (55).

Tofacitinib: JAK kinaz inhibitörü olan bu ilaç RA da son dönemde onay almıştır. Günde 2 kez 5 mg olarak verilir. Tedavi sırasında tam kan ve karaciğer enzim test monitorizasyonu önerilir. Enfeksiyon, tüberküloz ve maligniteler yan etkide göz önünde bulundurulmalıdır (56).

Biyolojik DMARD’lar: Biyolojik ajanlar, inflamasyon basamaklarının spesifik bölgelerini hedefleyen, hücre yüzey belirleyicileri, sitokinler ve adezyon moleküllerine karşı oluşan antikör içeren proteinlerdir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, RA patofizyolosinde özellikle TNF- α , IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin rolü aydınlatılmıştır. Bu anlayış, TNF- α ’ya , IL-1 ve IL-6’ya yönelik biyolojik ajanların geliştirilmesi ve klinik kullanımına yol açmıştır (57).

TNF- α 'yı bloke eden farmakolojik ajanlar, biyolojik yanıt değiştiricileri ana alt grubunu oluşturur. Bu ajanlar adalimumab, sertolizumab pegol, etanersept, golimumab ve infliksimab olup, tümü TNF- α 'ya bağlanarak inhibisyonlarını gerçekleştirir. Diğer biyolojik formlar arasında T lenfosit inhibitörleri (abatacept), B hücrelerini (rituximab) bağlayan ve yok eden monoklonal antikorlar ve IL-6 (tocilizumab) blokerleri bulunur (58).

2.2. D VİTAMİNİ

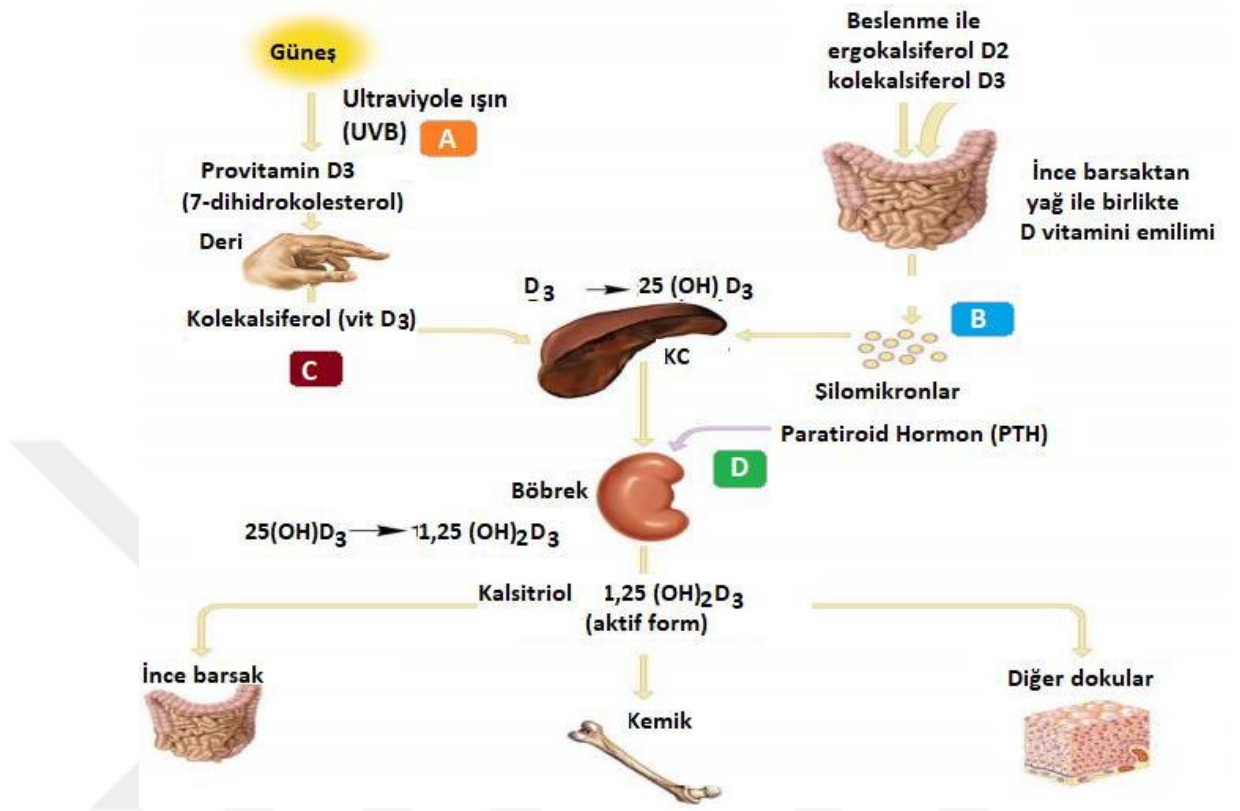
D vitamini dokuda üretimi yapılıp kan dolaşımına aktarılması, diğer dokular üzerinde etkisini göstermesi ve bu etkisinin “feedback” mekanizmalarla regüle edilmesi sebebiyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilmekle beraber gıda ile ya da ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan bileşikler şeklinde tanımlanmaktadır (59).

D vitamini ilk olarak 1920 yılında vitamin şeklinde sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, tüketilen şeylerin arasındaki bir vitaminin eksikliğinden dolayı riketsin meydana geldiğini köpekler ile ilgili yapmış olduğu bir araştırmayla fark etmiştir. Huldshinsky ve Chick raşıtık olan çocukların güneş ışığı veya yapay ultraviyole ışık ile tedavi olabildiklerini ifade etmişlerdir. Steenbock ve Black antiraşıtık etkinin sadece ışık sayesinde değil aynı zamanda alınan gıda maddelerine de bağlı olduğunu açıklamışlardır. Goldblatt ve Soames, riketsli farelerin, ışığa maruz kalan farelerin karaciğerleri kullanılarak tedavi edilebildiğini göstermişlerdir (60).

2.2.1. Vitamin D Metabolizması

Deriden sentezlenen kolekalsiferol ve diyetle alınan ergokalsiferol biyolojik olarak aktif değillerdir. Dolaşımdaki vitamin D, karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksi kolekalsiferole dönüştürülür. Aktif vitamin D formuna dönüşebilmek için, böbreklerde bulunan 1-alfa-hidroksilaz enzimi ile 1,25 dihidroksi

kolekalsiferole çevrilir. 1 alfa hidroksilaz enzimi, D vitamini sentezinde anahtar enzimdir (61).



Şekil 2.1. D vitamini metabolizması (62)

2.2.2. D Vitamini Sentezini Etkileyen Faktörler

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacının az bir kısmı gıdalar ile karşılanırken, büyük bir kısmı deride sentezlenmektedir. Serum D vitamini düzeyini en iyi yansıtan parametre 25(OH)D'dir. Bu düzey başta güneş ışığı olmak üzere birçok çevresel faktörden etkilenmektedir. Cilt tipi, yaş, ırk, giyim tarzı, güneş koruyucuların kullanımı, bulunulan enlem, mevsim gibi nedenler sayılabilir. Ayrıca kronik böbrek ve karaciğer hastalıklarında da D vitamini düşük seyrederek.

Giysiler deri ile güneş ışınları arasında bariyer görevi görür ve derinin güneş ışınlarından faydalanmasını önleyerek D vitamini sentezini azaltır. Güneş koruyucular da güneş ışınlarını absorbe eder ve yine D vitamini sentezini azaltır.

Ayrıca yaşlanma ile derinin epidermis tabakasında bulunan 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonu azalır ve daha az miktarda D vitamini sentezlenir (63).

Genetik de kanda D vitamini düzeylerimiz üzerine etki eden faktörlerdendir. Yapılan çalışmalarda siyahi ırkın D vitamini seviyelerinin beyaz ırktan daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ciltte melanin pigment miktarı arttıkça aynı doz ışınlama ile daha az D vitamini üretilmektedir (64).

Bulunulan coğrafya da D vitamini düzeylerini doğrudan etkileyen bir faktördür. Ekvatora yaklaştıkça daha fazla mor ötesi ışın yeryüzüne ulaşmakta ve daha fazla D vitamini sentezi mümkün olmaktadır. Ayrıca infantlarda D vitamini düzeylerinin en düşük olduğu mevsimin; en düşük UV ışıklarına maruz kalınan kış aylarından sonraki mevsim olan ilkbahar mevsiminin olduğu dikkat çekmektedir (65).

Vücutta artmış yağ oranı düşük D vitamini düzeyleriyle korele olduğu gösterilmiştir (66). Yine benzer olarak artmış fiziksel aktivite düzeyi arttıkça D vitamini düzeyinin de arttığı gösterilmiştir (67).

2.2.3. Vitamin D Etkileri

Kalsiyum Metabolizması: 1,25(OH)₂D₃ kemik, bağırsak, böbrek gibi organlar üzerinde etki göstererek, kana kalsiyum geçişini sağlar. 1,25(OH)₂D₃'ün üretimi, parathormon (PTH) tarafından 1 α hidrosilaz enzimin uyarılması ile olur. PTH'nın artması sonucu üretilen 1,25(OH)₂D, nükleer reseptör aktivasyonu ile bağırsaklardan kalsiyum emilimini, böbreklerden kalsiyumun reabsorbsiyonunu sağlar. Amaç kan kalsiyumunu dengede tutmaktır. Paratiroid bezler ise, serum kalsiyum seviyesine duyarlıdır (68).

Fosfor Metabolizması: Kalsiyum ve fosfor düzeyleri birbiriyle çok ilişkilidir. PTH, 1,25(OH)₂D, FGF23 (Fibroblast Growth Faktör 23) gibi hormonlar

fosfordüzeyini bağırsaklardan fosfor absorpsiyonu, böbreklerden fosfor reabsorpsiyonu ve kemik metabolizması ile belirler. 1,25(OH)₂D bağırsaklardan fosfor absorpsiyonunu artırır (69).

Kemik ve Vitamin D: D vitamini osteomalazi ve raşitizmi önlemede önemlidir. Meta analizler, vitamin D alımının kemik kırıklarının önlenmesinde, pozitif doz cevap ilişkisi olduğunu göstermiştir (68).

D vitamininin kemik gelişimi ve yeniden modelleme üzerinde doğrudan ve dolaylı etkileri olduğu görülmektedir. PTH düzeyini fizyolojik sağlıklı tutarak osteoblastik aktiviteyi artırıp kemik mineralizasyonunu destekler (59).

İmmünte ve Vitamin D: İmmün sistem doğal ve kazanılmış bağışıklık olarak ikiye ayrılır. Doğal bağışıklık sistemi, polimorfonükleer hücreler, makrofaj, monosit, ve epitelyal hücrelerdeki TLR (Toll-like receptors)'lerin aktivasyonunu içerir. Toll-like reseptörler konak ile patojen arasındaki tanıma işlevini yapan proteinlerdir. Bu reseptörlerin aktivasyonu, katelesidin ve oksijen radikalleri gibi antimikrobiyal ajanları ortaya çıkarır. Katelisidin ekspresyonu, hem miyeloid hem de epitelyal hücrelerde 1,25(OH)₂D ile indüklenir. Bu da yeterli miktarda vitamin D'nin doğal immünte desteklediğini gösterir (70).

D vitamini genel olarak kazanılmış bağışıklık üzerinde sınırlayıcı bir etki yapar. 1,25(OH)₂D, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını ve antijen sunmasını azaltarak, T hücre aktivasyonunu indirekt olarak azaltır. Böylelikle otoimmün hastalıkların gelişimi önler (3). Vitamin D ve immün sistem birlikteliği son yıllarda daha açık hale gelmiştir. Ayrıca vitamin D düşüklüğünün enfeksiyona yatkınlığı ve otoimmünte artırdığını öne süren çalışmalar bildirilmiştir (4).

Vitamin D; B hücre farklılaşması ve çoğalmasını inhibe ederek immünglobulin sekresyonunu azaltır. T hücre proliferasyonunu suprese ederek Th1'lerin Th2'ye kaymasını sağlar. Th2 diferansiasyonu ve aktivasyonunu artırarak otoimmünte önler. Ayrıca T hücre olgunlaşmasını etkiler; inflamatuvar Th17 fenotipinden ve regülatuar T hücrelerine indüksiyonu kolaylaştırarak inflamatuvar sitokinlerin (IL-

34, 17, 21) üretimini azaltır, IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır (72).

1,25(OH)₂D' nindiğerbir etkisi monositlerde reaktif oksijen üretimini arttırmak ve uyarılabilir nitrik oksit üretimini etkileyerek bakterilerin öldürülmesini sağlamaktır. Ayrıca 1,25(OH)₂DT lenfositleri aktive ederek sitokin salınımını, B lenfositleri aktive ederek immünglobulin sentezini arttıran katelisin isimli antimikrobiyal bir peptidin üretimine arttırarak immünmodulator etki göstermektedir (73).

Kanser ve Vitamin D: Henüz deneysel çalışmalardan elde edilen veriler, 1,25(OH)₂Dve/veya analoglarının, kanser gelişimini önleyebileceği veya ilerlemesini/metastazını geciktirebileceği konusunda umut vericidir (74). Neoplastik hücreler de vitamin D reseptörü taşımaktadır ve sahip oldukları 1 α hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D düzeyi 30ng/ml'den yüksek olduğunda, 1,25(OH)₂Doluşturmaktadırlar.

1,25(OH)₂D'nin proliferasyon, invazyon, anjiogenez, metastaz üzerine azaltıcı; diferansiasyon, apoptozis üzerine ise arttırıcı etkileri vardır (75). Tümör gelişimini baskılama mekanizması pek çok yolla olur (apoptozisin artması, proliferasyon inhibisyonu vb). Son çalışmalarda, D vitamini takviyesinin kolon ve meme kanserinde olası bir fayda olabileceği gösterilmiştir (76).

Vitamin D düzeyinin eksik olduğu durumlarda kolon, pankreas, prostat, akciğer ve hodgkin lenfoma gibi birçok kanserin görülme sıklığında artış saptanmıştır (75).

Kardiyovasküler Hastalıklar ve Vitamin D: D vitamini vasküler hastalıkların patogeneğinde rol alır. D vitamini anti-aterosklerotik etkisini makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engelleyerek, endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonu baskılayarak gösterir. VDR ve 1α hidroksilaz aktivitesi miyokard ve damar duvarında da bulunmaktadır. VDR ve 1α hidroksilazın bulunmadığı, normal kalsiyum düzeyine sahip farelerde, kontraktilitede artış ve sistolik fonksiyonlardaki bozulmaya bağlı miyokard hipertrofisi gelişimi gösterilmiştir. (77).

Framingham Off Spring Study çalışmasında KVH öyküsü olmayan 1739 birey 5,4 yıl takip edilmiş, 25(OH)D düzeyi düşük olanlarda KVH'lara bağlı risklerin % 53-80 oranında daha fazla olduğu bildirilmiştir (78).

Sonuç olarak pek çok çalışma, düşük D vitamini seviyelerini kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir (79).

2.2.4. D Vitamini Ölçümü ve Cut-off Değerleri

Kişilerde vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu belirlemek için serum 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D'nin yarılanma ömrü 2-3 haftadır ve dolaşımdaki major formudur. Hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı gösterir (80).

Tablo 2.2. D vitamini cut-off değerleri

D Vitamini Düzeyi		Yorum
ng/ml	nmol/ml	
>30	>75	Yeterlilik
20-30	50-75	Yetersizlik
<20	<50	Eksiklik

D vitamin düzeyi yaş, ırk, yaşanan bölge ve mevsim gibi birçok faktörden etkilenir. PTH değeri D vitamini eksikliği için en önemli parametredir. Yapılan çalışmalarda 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml (75 nmol/L)'nin altına düştüğünde PTH değerinin yükselmeye başladığı saptanmıştır. Bu nedenle 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml (50nmol/L)'nin altındaki değerler "D vitamin eksikliği", 21-29 ng/ml (50-75 nmol/L) arası değerler "D vitamini yetersizliği" ve 30-100 ng/ml (75-250 nmol/L) arası da "D vitamin yeterliliği" olarak kabul edilmiştir. (80,81).

2.2.5. D vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği artık küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. İngiltere'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada; kış ve bahar dönemlerinde erişkin popülasyonun %50'sinden fazlasında vitamin D yetersizliği, %16'sında da ciddi vitamin D eksikliği saptandığı bildirilmiştir (82).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada %51,8 oranında vitamin D eksikliği ve %20,7 oranında vitamin D yetersizliği tespit edilmiştir (83).

D vitamin eksikliği risk faktörleri aşağıdaki gibi sıralanmaktadır;

- Güneşe yetersiz maruziyet, Mevsim, yaşanan enlem: 37. Paralelin üzerinde yaşayanlarda kış aylarında, yeterli UV-B ışınlarına maruz kalmadıkları için yeterli D vitamini sentezi yapılamamaktadır. Gün içinde maruz kalınan saat 10:00 ile 14:00 arası maksimumdur.
- Cilt tipi: Koyu tenlilerin, melanin yoğunluğu nedeniyle aynı düzeyde D vitamini sentezi için, açık tenlilere oranla daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gereklidir. Ciltte yetersiz D vitamini üretimi
 - Güneş koruyucu kullanımı
 - Giyinme alışkanlıkları: Kolların, bacakların, yüzün kapalı olması

- Yetersiz besinsel alım: Yağlı balık, balık yağı veya D vitamininden zengin besinlerin az alınması
- Obezite: Az fiziksel aktivitesi olan, özellikle VKİ>30 olan kişilerde D vitamini yağ dokusunda depolanır.
- Aşırı emzirme: Anne sütünde D vitamini yetersizdir. Bebek sadece anne sütü ile beslenme D vitamin eksikliği için bir risk oluşturmaktadır.
- Gebelik: Anne ve bebek sağlığı ve bebeğin kemik sağlığı için annede yeterli D vitamin düzeylerinin olması gereklidir.
- Yaş , İmmobilite
- Yaşa bağımlı laktoz intoleransı
- Yaşlanan böbrekler, Malabsorpsiyon sendromları, ciddi karaciğer yetmezliği risk faktörüdür.
- İlaç (anti konvülzanlar, glukokortikotler) etkileşimleri, D vitamini metabolizmasında varyasyonlar (84).

2.2.6. Vitamin D Kaynakları

D vitamininin %90-95 kadarı güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. En önemli kaynak güneş ışınlarının etkisiyle elde edilen D vitamini (61).

Hiçbir besin kaynağı günlük D vitamini ihtiyacını karşılamasa da; yağlı balık türleri (somon, uskumru, sardalya vb.), süt, yumurta sarısı, tereyağı, tatlı patates, yulaf, brokoli, maydanoz, yumurta sarısı, tatlı patates, yosun ve mantar gibi besinler yüksek miktarlarda D vitamini içerir (85).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ:

Bu çalışma; Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.02.2020 tarih ve 30 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ:

Bu çalışma; tek merkezli, prospektif, kesitsel bir araştırma olarak planlandı. Araştırmanın evrenini 15 Şubat 2020 - 15 Mayıs 2020 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği'ne başvuran romatoid artrit hastaları ve romatolojik bir hastalığı olmayan gönüllüler oluşturdu. Çalışma; dahil edilme kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 106 romatoid artrit hastası ve 86 kontrol grubu ile yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm kişiler detaylı olarak bilgilendirilerek çalışmanın amacı anlatıldı. Sözlü ve yazılı onayları alındıktan sonra her katılımcının sosyodemografik verileri, sağlık durumları, hastalık aktivitesi, uyku kalitesi, yorgunluk şiddeti, ağrı durumları, fiziksel aktivite özellikleri tarafımızca hazırlanan Hasta Bilgi Formu kullanılarak yüz yüze görüşme tekniği ile sorgulandı. Katılımcılarına ağrı düzeyini belirleme amacıyla Visual Analogue Scale (VAS), hastalık aktivitesinin derecelendirilmesi amacıyla Disease Activity Score (DAS-28), günlük yaşamda fonksiyonel kapasiteleri ve sağlık durumunu değerlendirmek için Health Assessment Questionnaire (HAQ) uygulandı. Yorgunluk şiddetini değerlendirmek için Yorgunluk Şiddeti Ölçeği, uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği, uyku kalitesini belirlemek için Epworth Uyku Kalitesi Ölçeği, fiziksel aktivite durumunu değerlendirmek amacıyla Birinci Basamak için Fiziksel Aktivite Anketi (BBFAA) uygulandı. D vitamini, CRP, RF, Anti- CCP parametreleri kayıt altına alındı.

3.2.1. Araştırma Hipotezi

Ana hipotez:

H0: Romatoid artritli olan hasta popülasyonu ile normal popülasyon arasında vitamin D düzeyleri arasında fark yoktur.

H1: Romatoid artriti olan hasta popülasyonu ile normal popülasyon arasında vitamin D düzeyleri arasında fark vardır.

İkincil hipotez:

H0: Romatoid artrit hastalarında Vitamin D eksikliği olanlar ile olmayanlar arasında hastalık aktivitesi, fonksiyonellik, uyku, yorgunluk ve fiziksel aktivite açısından fark yoktur.

H1: Romatoid artrit hastalarında Vitamin D eksikliği olanlar ile olmayanlar arasında hastalık aktivitesi, fonksiyonellik, uyku, yorgunluk ve fiziksel aktivite açısından fark vardır.

3.2.2. Araştırma Soruları

Soru 1: Vitamin D eksikliği görülme sıklığı RA hastalarında normal popülasyondaki sıklığının üzerinde midir?

Soru 2: Vitamin D düzeyi RA hastalarında ve normal hastalarda yorgunluk, uyku, fiziksel aktivite üzerinde nasıl etkilidir?

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

Kontrol grubu olarak; herhangi bir romatolojik hastalığı olmayan 18 yaş ve üzerinde çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubu olarak; ACR/EULAR 2010 sınıflama kriterlerine göre romatoid artrit tanısı konulmuş, daha önceden psikiyatrik bozukluk tanısı, demans veya uyku bozuklukları ile ilgili tanıli rahatsızlığı bulunmayan, son 3 ay içerisinde D vitamini takviyesi almamış olan gönüllüler çalışmaya dahil edildi.

3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ:

18 yaşından küçük olanlar, çalışmaya katılmaya gönüllü olmayanlar, psikolojik rahatsızlığı olanlar, demans yada uyku bozukluk tanısı olan, zihinsel engeli olanlar çalışma dışında bırakıldı.

3.5. HASTA BİLGİFORMU ÖZELLİKLERİ:

Romatoloji polikliniğine başvuran, çalışmaya dahiletmekriterlerineuyun romatoid artrit hastalarına yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, meslek, gelir düzeyi, yaşadığı ortam, kronik hastalık öyküsü, romatoid artrit başlangıç yaşı, kullandığı ilaçlar, sigara kullanım öyküsü (adet/gün ve paket/yıl olarak), alkol kullanımı, boy, kilo ölçüm değerlerini içerenhastabilgi formu uygulandı.

3.6. GÖRSEL ANALOG AĞRI SKALASI (VAS) :

Hastaların hastalıklarıyla ilişkili sayısal olarak ölçülemeyen, ağrı şiddeti gibi parametrelerin hızlı ve tekrarlanabilir şekilde sınıflandırılabilmesini sağlamak için kullanılan ölçüm yöntemidir. 100 mm'lik bir çizginin 0 ile belirtilen ucuna ağrı yok, 100 ile belirtilen ucuna dayanılmaz ağrı yazılmış hastaların bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek belirtmesi istenmiştir. Puanlar sayısal olarak kaydedilmiştir. Romatoid artrit için yapılan validasyon çalışması mevcuttur (86,87).

3.7. SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ (HAQ):

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) romatoid artrit hastaları başta olmak üzere romatizmal hastalıkları değerlendirmek için geliştirilmiştir. 20 sorudan oluşmuş sekiz aktivite (madde) yi içerir. Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama, günlük işleri sorgular. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir. HAQ, fonksiyonel durumu yansıtan bir anket olup skorunun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır (88).

3.8. HASTALIK AKTİVİTE SKORU (DAS 28) :

Romatoid artrit hastalık aktivitesini 28 eklem üzerinden hassas ve şiş eklem sayısı, hasta global değerlendirme (görsel analog skala: VAS), ESR veya CRP verilerinin kullanılarak Nijmegen formülü ile hesaplanmasıdır. Veriler sayısal olarak

kayıt edildikten sonra, DAS28-CRP skoru, <2.6; remisyon, 2.6-3.2; hafif, 3.2-5.1; orta ve >5.1 şiddetli hastalık aktivitesi olarak gruplandırılmıştır (89).

3.9. YORGUNLUK ŞİDDETİ ÖLÇEĞİ :

Ölçek 9 maddeden oluşmakta, her madde 1-7 arasında (1=hiç katılmıyorum, 7=tamamıyla katılıyorum) skorlanmakta ve toplam skor 9 maddenin ortalaması alınarak hesaplanmaktadır. Patolojik yorgunluk için cut-off değeri 4 ve üstü olarak belirlenmiştir. Toplam skor ne kadar düşükse yorgunluk o kadar azdır. Yorgunluk değerlendirmesinde Türkçe geçerlik ve güvenirliği gösterilmiştir (Cronbach alfa değeri: 0.85) (90).

3.10. PITTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ (PUKİ) :

PUKİ ile uyku kalitesi, miktarı, uyku bozukluğunun varlığı ve şiddeti değerlendirilir. PUKİ; subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku verimliliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlerinde bozulmanın değerlendirildiği yedi öge ve toplam 19 soru içerir. Tanısal duyarlılığı %89,6, özgüllüğü %86,5'tir.

Toplam 24 sorudan oluşan ölçekte 19 soru kişi tarafından cevaplanırken, diğer 5 soru kişinin yatak arkadaşı tarafından doldurulmaktadır. Kişi tarafından cevaplanan 19 soru ile 7 alt boyut (özel uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğu) değerlendirilmektedir. Ölçekteki her bir madde 0 (hiç sıkıntı olmaması)-3 (ciddi sıkıntı) puan arasında bir değer almaktadır. Yedi alt boyuta ilişkin puanların toplamı ise toplam PUKİ puanını (0- 21 arasında) vermektedir. Toplam puanı $5 \geq$ “uyku kalitesi iyi”, $5 <$ puan alanlar ise “uyku kalitesi kötü” olarak değerlendirilir (91). PUKİ anketinin Türk hastalarındaki geçerlilik ve güvenirliğini Ağargün ve arkadaşları yapmıştır (92).

3.11. EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ :

Bireyin genel uykululuk düzeyini sorgular. Sekiz farklı günlük yaşam durumunda uykuya dalma ya da uyuklama şansını değerlendirmeyi amaçlar.

Erişkinlerde genel uykululuk düzeyini değerlendirmede uygulaması basit, kolay anlaşılır, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış 8 maddelik bir ölçektir. 6 puan ve üzeri uykulu olarak nitelendirilir. 6-10 puan arası normal ama artmış gün içi uykululuk, 11-12 puanlar artmış ama ılımlı gün içi uykululuk, 13-15 puan arası artmış, orta derece gün içi uykululuk, 16-24 puanlar arası ise artmış şiddetli gün içi uykululuk olarak nitelendirilir. Epworth uykululuk ölçeğinin Türk hastalarındaki geçerlilik ve güvenilirliğini Ağargün ve ark. yapmıştır. Cronbach aifa katsayısı 0.80 bulunmuştur (93).

3.12. BİRİNCİ BASAMAKTA FİZİKSEL AKTİVİTE TEST SKORU :

BBFAA'nın hareketsizleri bulma oranı %86 iken, hareketlileri saptama oranı %47'dir. BBFAA, birinci basamakta fiziksel aktivite düzeyinin saptanmasında hızlı ve güvenli olarak kullanılabilecek pratik bir yöntem olarak görünmektedir.

BBFAA, üç ana başlık altında yedi sorudan oluşan bir ankettir. İlk bölümde kişinin iş yerindeki hareketliliği üzerine bir soru sorulurken, ikinci bölümde son yedi gün içinde yapılmış olan aktiviteler ve haftada kaç saat yapıldığı sorulmaktadır. Son bölümde de kişinin normal yürüyüş hızını değerlendiren bir soru bulunmaktadır. Hareketli, orta derecede hareketli, az hareketli ve hareketsiz olmak üzere dört şekilde sonuç verir.

Tablo 3.1.BFFA’ ya verilen cevaplara göre fiziksel aktivite indeksinin yorumlanması

Fiziksel egzersiz ve/veya bisiklet sürme (saat / hafta)	Meslek			
	Sedanter	Ayakta çalışan	Fiziksel aktif	Ağır iş
0	Hareketsiz	Az hareketli	Orta derecede hareketli	Hareketli
1’den az	Az hareketli	Orta derecede hareketli	Hareketli	Hareketli
1 – 2,9	Orta derecede hareketli	Hareketli	Hareketli	Hareketli
≥3	Hareketli	Hareketli	Hareketli	Hareketli

Sorular içinde; yürüme, ev işi, bahçe işleri ve hobi uğraşları da olmasına karşın anlamlı bir katkı sağlayacak güvenilirlikte veri getirisi olmadığından fiziksel aktivite göstergesi hesaplanırken bunlar değerlendirmeye alınmaz (94).

Birinci basamak için fiziksel aktivite test skorunun Noğay ve ark. Tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Cronbach alfa katsayısı 0.74 olarak bulunmuştur (95).

3.13. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi, Fisher’s Exact test, Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. D vitamini eksikliği tanısında DAS-28 ve PUKİ için tespit edilen en uygun kesim noktası (cut-off point) ROC eğrisi analizine dayalı seçildi. Kontrol grubu için de D vitamini eksikliği tanısında yorgunluk şiddet skoru ve Epworth

uykululuk ölçeği için tespit edilen cut-off noktası ROC eğrisi analizine dayalı seçildi. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değeriendirildi. Romatoid artrit çalışma grubunda Vitamin D yetmezliğine etki eden faktörler lojistik regresyon analizi ile değeriendirilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışma 144'ü (%75) kadın ve 48'i (%25) erkek olmak üzere yaşları 22 ile 75 yıl arasında değişen (ort. yaş.= 51,84±13,95 yıl) toplam 192 olgu ile yapılmıştır. Örneklem grubu çalışma ve kontrol gruplarından oluşmuştur. 106 (%55,2) romatoid artrit (RA) hastası çalışma grubunda ve 86 (%44,8) sağlıklı gönüllü kontrol grubunda incelenmiştir.

Tablo 4.1. Romatoid artrit çalışma grubu ile kontrol grubunun sosyodemografik verilerinin değerlendirilmesi

		Çalışma grubu (Ort±SS)- (Min-Maks)	Kontrol grubu (Ort±SS)- (Min-Maks)	P
Yaş		(53,49±14,2)-(22-75)	(49,8±13,44)-(22-74)	¹ 0,068
Kilo		(74,05±14,98)-(46-130)	(75,9±10,93)-(49-104)	¹ 0,327
Boy		(160,97±7,95)-(145-186)	(163,53±9,18)-(148-187)	¹ 0,043*
BMI		(28,76±6,48)-(16,69-52,74)	(28,48±4,2)-(19,16-37,8)	¹ 0,719
İlaç sayısı (medyan)		(2,11±2,03 (1,5)) -(0-8)	(1,88±2,02 (1)) -(0-8)	² 0,362
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	83 (%78,3)	61 (%70,9)	³ 0,241
	Erkek	23 (%21,7)	25 (%29,1)	
Medeni durumu	Bekar	16 (%15,1)	17 (%19,8)	⁴ 0,509
	Evli	90 (%84,9)	69 (%80,2)	
Yaşadığı yer	Kırsal	8 (%7,5)	1 (%1,2)	⁵ 0,036*
	Şehir	98 (%92,5)	85 (%98,8)	
Gelir düzeyi	Asgari ücret altı	70 (%66)	40 (%46,5)	³ 0,022*
	Asgari ücret	16 (%15,1)	18 (%20,9)	
	Asgari ücret üzeri	20 (%18,9)	28 (%32,6)	
Eğitim durumu	Hiç eğitim almamış	28 (%26,4)	5 (%5,8)	³ 0,000*
	Temel eğitim almış	53 (%50)	44 (%51,2)	

	Lise	15 (%14,2)	18 (%20,9)	
	Üniversite ve üzeri	10 (%9,4)	19 (%22,1)	
Yaşadığı ortam	Tek başına	10 (%9,4)	19 (%22,1)	⁶ 0,015*
	Eşi ile	28 (%26,4)	28 (%32,6)	
	Eş ve çocukları ile	66 (%62,3)	39 (%45,3)	
	Bakıcı ile	2 (%1,9)	0 (%0)	
Çalışma durumu	İşsiz	65 (%61,3)	22 (%25,6)	³ 0,000*
	Emekli	18 (%17)	26 (%30,2)	
	Masa-başı iş	5 (%4,7)	16 (%18,6)	
	Bedensel iş	18 (%17)	22 (%25,6)	
Sigara kullanım durumu	Hiç içmemiş	62 (%58,5)	56 (%65,1)	³ 0,342
	İçiyor	25 (%23,6)	13 (%15,1)	
	Bırakmış	19 (%17,9)	17 (%19,8)	
Alkol kullanım durumu	Hiç almam	95 (%89,6)	77 (%89,5)	⁶ 0,709
	Nadiren	10 (%9,4)	7 (%8,1)	
	Alırım	1 (%0,9)	2 (%2,3)	
	Alırım	1 (%0,9)	2 (%2,3)	
Ek hastalık varlığı		76 (%71,7)	65 (%75,6)	³ 0,545
BMI grup düzenlenmiş	Normal kilolu	36 (%34)	18 (%20,9)	³ 0,108
	Kilolu	31 (%29,2)	34 (%39,5)	
	Obez	39 (%36,8)	34 (%39,5)	

¹Student t Test ²Mann Whitney U Test ³Ki-Kare Test ⁴Continuity (Yates) Düzeltmesi

⁵Fisher's Exact Test

⁶Fisher Freeman Halton Test

*p<0.05

Tablo 4.1. de görüldüğü gibi sosyo-demografik özellikler açısından; çalışma ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, kilo, BMI, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve ek hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Boy açısından RA grubunun ortalama boyu kontrol grubundan daha kısa boylu bulunmuştur (p=0,043). RA grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sırasıyla kırsalda yaşama oranı şehirdeki yaşamdan, asgari ücret altı gelir düzeyi olanlar asgari ücret ve üzeri gelir düzeyi olanlardan, hiç eğitim almayanlar temel eğitim, lise veya üniversitelilerden, eş ve çocuklarıyla birlikte

yaşayanlar, tek başına, bakıcı ile veya sadece eşi ile beraber yaşayanlardan, işsiz olanların oranı, emekli, masa başı veya bedensel aktif olarak işi olanların oranından anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0.036$, $p=0.022$, $p<0.001$, $p=0.015$, $p<0.001$).

Tablo 4.2. Romatoid artrit grubu ile kontrol grubu arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		Çalışma grubu (Ort±SS)- (Min-Maks)	Kontrol grubu (Ort±SS)- (Min-Maks)	P
Vitamin D düzeyi		(21,02±10,78)-(6-63)	(20,22±8,81)-(6-43)	¹ 0,578
Yorgunluk şiddet skoru (medyan)		(4,26±1,95 (4,3))-(0,5-8,1)	(2,5±1,51 (2))-(0-6,8)	² 0,000*
PUKİ skoru (medyan)		(7,72±3,88 (7))-(2-22)	(3,81±1,81 (4))-(1-11)	² 0,000*
Epworth uykuluk ölçeği skoru (medyan)		(9,11±4,38 (9))-(1-21)	(6,5±3,45 (6))-(0-19)	² 0,000*
BBPAT skoru (medyan)		(0,47±0,85 (0))-(0-3)	(0,99±1,14 (1))-(0-3)	² 0,000*
		n (%)	n (%)	
Birinci basamakta fiziksel aktivite test skoru (BBPAT skoru)	Hareketsiz	77 (%72,6)	42 (%48,8)	² 0,000*
	Az hareketli	12 (%11,3)	17 (%19,8)	
	Orta derece hareketli	13 (%12,3)	13 (%15,1)	
	Hareketli	4 (%3,8)	14 (%16,3)	
Vitamin D eksikliği		56 (%52,8)	42 (%48,8)	³ 0,582
Polifarmasi varlığı		8 (%7,5)	6 (%7)	⁴ 1,000
Yorgunluk grup	Yorgunluk yok	29 (%27,4)	53 (%61,6)	³ 0,000*
	Yorgun	56 (%52,8)	32 (%37,2)	
	Kronik yorgun	21 (%19,8)	1 (%1,2)	
Gündüz uykululuk halivarlığı		42 (%39,6)	11 (%12,8)	⁴ 0,000*
Uyku bozukluğu varlığı		68 (%64,2)	12 (%14)	⁴ 0,000*
¹ Student t Test		² Mann Whitney U Test	³ Ki-Kare Test	⁴ Continuity (Yates)
Düzeltilmesi		* $p<0.05$		

Tablo 4.2’de RA ve kontrol gruplarında araştırmamızla ilgili olan yorgunluk, fiziksel aktivite, uyku kalitesi, uykululuk durumu ile ilgili ölçek skorları ve vitamin D düzeyleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında vitamin D düzeyleri açısından fark gösterilememiştir ($p=0,578$).Hasta grubunda vitamin D eksikliği %52,8, çalışma grubunda %48.8 olup Vitamin D eksikliği oranları gruplar arasında benzer olduğu saptanmıştır ($p=0,582$). Romatoid artritli hastaların kontrol grubuna göre yorgunluk şiddeti , kalitesiz uyku (PUKİ skoru) ve uykululuk düzeyleri (Epworth skoru) daha yüksek değerlerde bulunmuştur (hepsi $p<0,001$).

RA grubunun %19,8’i, kontrol grubunun %1,2’si kronik yorgun olup, RA grubunun yorgun olma oranı (%52,8), kontrol grubundan (%37,2) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Romatoid artrit kontrol grubuna göre kronik yorgunluk sendromu oluşma olasılığını 21 kat arttırdığını saptadık. (odds oranı : 21,0 %95 güven aralığı : 2,76 – 159,65 p değeri : 0,003)

Uyku bozukluğu RA hastalarında (%64,2; $n=68$) kontrol grubuna (%14; $n=12$) kıyasla yaklaşık 6 kat daha fazla gözlenmiş ve gruplar arası anlamlı derecede farklı uyku bozukluğu görülme sıklığı bulunmuştur ($p<0.001$). Aynı şekilde gündüz uykululuk hali değerlendirildiğinde RA hastalarının (%39,6 $n=42$) kontrol grubundan (%12,8 $n=11$) 3 kat daha fazla sıklıkla anlamlı düzeyde daha fazla uykululuk halinin olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Romatoid artrit kontrol grubuna göre kötü uyku kalitesine sahip olma olasılığını 11,04 kat arttırdığını saptadık. (odds oranı : 11,04 %95 güven aralığı : 5,33 – 22,85 p değeri $< 0,001$)

Fiziksel aktivitenin BBFAT ile değerlendirilmesi sonucunda ise romatoid artrit grubunun kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük fiziksel aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$). Romatoid artritlilerin %72,6’sı kontrol grubunun %48.8’i hareketsiz iken, hareketli olma durumu romatoid artrit grubunda sadece %4, kontrol grubunda %14 oranında bulunmuştur.

Tablo 4.3. Romatoid artrit çalışma grubunun parametrelerine ilişkin bilgilerin dağılımı

	Çalışma grubu		
	Ort±SS	Min-Maks	
CRP düzeyi (medyan)	12,17±15,57	0,1-114	
Semptom başlangıç yaşı	43,79±14,81	13-72	
RA tanı yaşı	46,42±14,42	14-72	
Hastalık süresi (medyan)	98,86±101,97	1-420	
Şiş eklem sayısı (ŞES) (medyan)	2,87±4,6	0-28	
Hassas eklem sayısı (HES) (medyan)	9,04±7,29	0-28	
Global Vas skoru (medyan)	5,52±2,69	0-19	
VAS skoru (medyan)	5,65±2,39	0-10	
DAS-28 skoru (medyan)	3,62±1,35	0,96-7,92	
HAQ skoru	26,2±13,61	0-52	
	n	%	
Yardımcı araç (baston vs.) kullanımı	16	15,1	
RA sebebi ile iş bırakma durumu	13	12,3	
RF pozitifliği	70	66	
CCP pozitifliği	44	41,5	
Metotreksat alma durumu	63	59,4	
Leflunamid alma durumu	33	31,1	
Sulfasalazin alma durumu	18	17	
Hidroksiklorokin varlığı	44	41,5	
Biyolojik ajan kullanımı	5	4,7	
Prednizolon	80	75,5	
Hastalık aktivite durumu	Remisyon	24	22,6
	Düşük	10	9,4
	Orta	61	57,5
	Yüksek	11	10,4

Romatoid artrit çalışma grubunda;

Olguların CRP düzeyi, semptom başlangıç yaşı, RA tanı yaşı, hastalık süresi, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, global vas skoru, VAS skoru, DAS-28 skoru ve HAQ skoru parametrelerine ilişkin bilgiler Tablo 3’de görüldüğü gibidir.

Olguların %15.1'inde yardımcı araç kullanımı vardır. %12.3'ü RA sebebiyle iş bırakmıştır. %66'sının RF pozitifken, %41.5'inin anti-CCP pozitifdir. %59.4'ünde metotreksat, %31.1'inde leflunamid, %17'sinde sulfasalazin, %41.5'inde hidroklorokin, %4.7'sinde biyolojik ve %75.5'inde prednizolon görülmektedir. Hastalık aktivitesi açısından %22.6'sı remisyon durumunda iken, %9.4'ünde düşük, %57.5'inde orta ve %10.4'ünde yüksek aktivite gözlenmiştir.

Tablo 4.4. Romatoid artrit çalışma grubunda seronegatif / seropozitiflik durumuna göre kullandığı ilaçların değerlendirilmesi

Kullanılan İlaçlar (n, %)	SERO POZİTİF	SERONEGATİF	p	TOTAL
Metotreksat	47 (%44,3)	16 (%15,1)	0,292	63 (%59,4)
Hidroksiklorokin	29 (27,4)	15 (%14,2)	0,356	44 (%41,5)
Sulfasalazin	12 (%11,3)	6 (%5,7)	0,676	18 (%17)
Leflunamid	23 (%21,7)	10 (%9,4)	0,872	33 (%31,1)
Biyolojik ajan	0 (%0)	5 (%4,7)	0,143	5 (%4,7)
Prednizolon	59 (%55,7)	21 (%19,8)	0,234	80 (%75,5)

Tablo 4.5. Romatoid artrit ve kontrol gruplarında ayrı ayrı ve toplamda Vitamin D düzeyi ile yaş, BMI, ilaç sayısı, yorgunluk şiddet skoru, PUKİ skoru, Epworth uykuluk ölçeği skoru ve BBPAT skoru parametreleri değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	Vitamin D düzeyi		
	Toplam	Çalışma grubu	Kontrol grubu
Yaş	-0,046 0,527	0,057 0,562	-0,226 0,037*
BMI	-0,024 0,745	-0,038 0,696	0,007 0,949
İlaç sayısı	-0,084 0,248	0,007 0,942	-0,229 0,034*
Yorgunluk şiddet skoru	-0,111 0,127	-0,087 0,375	-0,254 0,018*
PUKİ skoru	-0,131 0,071	-0,205 0,035*	-0,117 0,283
Epworth uykuluk ölçeğiskoru	-0,166	-0,137	-0,285

	0,022*	0,161	0,008*
BBPAT skoru	-0,010	0,038	-0,042
	0,894	0,697	0,700
<i>Pearson Korelasyon Analizi</i> * $p<0.05$			

Tablo 4.5.’te : Romatoid artrit ve kontrol grubunda vitamin D düzeyi azaldıkça ya da arttıkça yaş, BMI, kullanılan ilaç sayısı, yorgunluk şiddet skoru, PUKİ skoru, Epworth uykuluk ölçeği skoru ve BBPAT skorunun nasıl değiştiği korelasyon analizleri ile gösterilmiştir.

Romatoid artrit hastalarında; Vitamin D düzeyi ile PUKİ skoru değerleri arasında istatistiksel açıdan ters yönlü anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r= -0,205$; $p = 0,035$). Bu durum klinik açıdan vitamin D düzeyi azaldıkça uyku kalitesinde anlamlı ancak zayıf düzeyde düşüş olacağı şeklinde yorumlanabilir.

Kontrol grubunda; Vitamin D düzeyi ile yaş değerleri arasında ters yönlü, zayıf düzeyde ($r= - 0,226$; $p=0,037$), ilaç sayısı ile arasında ters yönlü, zayıf düzeyde ($r= - 0,229$; $p= 0,034$), yorgunluk şiddet skoru değerleri arasında ters yönlü, zayıf düzeyde ($r= - 0,254$; $p=0,018$), Epworth uykuluk ölçeği skoru değerleri ile arasında ters yönlü, zayıf düzeyde ($r= - 0,285$; $p=0,008$) istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır. Klinik açıdan bu sonuç; kontrol grubunda vitamin D düzeyi artışı ile daha genç yaş, daha az sayıda çoklu ilaç kullanımı, yorgunluk şiddetinde ve uykululuk halinde azalma açısından zayıf düzeyde anlamlı ilişki olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Tablo 4.6. Çalışma grubunda Vitamin D düzeyi ile semptom başlangıç yaşı, RA tanı yaşı, hastalık süresi, ŞES, HES, VAS skoru, DAS-28 skoru ve HAQ skoru parametreleri değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Çalışma grubu	Vitamin D düzeyi	
Semptom başlangıç yaşı	r	-0,039
	p	0,691
RA tanı yaşı	r	0,044

	p	0,656
Hastalık süresi	r	0,071
	p	0,471
Şiş eklem sayısı (ŞES)	r	-0,136
	p	0,165
Hassas eklem sayısı (HES)	r	-0,197
	p	0,042*
Global VAS skoru	r	-0,185
	p	0,058
VAS skoru	r	-0,208
	p	0,033*
DAS-28 skoru	r	-0,286
	p	0,003*
HAQ skoru	r	-0,185
	p	0,058
<i>Pearson Korelasyon Analizi</i> * $p<0.05$		

Tablo 4.6’te romatoid artrit grubunda vitamin D düzeyine göre hastalığın kendine özel parametreleri olarak semptom başlangıç yaşı, RA tanı yaşı, hastalık süresi, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, VAS ağrı skoru, DAS-28 hastalık aktivite skoru ve HAQ fonksiyonellik skorlarının nasıl değiştiğine korelasyon analizleri ile bakılmıştır.

Vitamin D düzeyi ile hassas eklem sayısı (HES) arasında ters yönlü ($r=0=-0.197$; $p=0.042$), VAS ağrı skoru ile ters yönlü, ($p=0.033$; $r=-0.185$), DAS-28 skoru ile ters yönlü ($r=-0.286$; $p=0.003$) istatistiksel açıdan zayıf düzeyde ilişki bulunmuştur. Klinik açıdan vitamin D düzeyi arttıkça şiş eklem sayısı, ağrı düzeyi ve hastalık aktivitesinde azalma olacağı sonucuna varılmıştır.

Vitamin D düzeyi ile RA tanı yaşı ve hastalık süresi arasında pozitif yönde (sırasıyla, ($r=0,044$; $p=0,656$), ($r=0,071$; $p=0,471$)), semptom başlangıç yaşı arasında negatif yönde ($r=-0,039$; $p=0,691$) istatistiksel olarak çok zayıf düzeyde ilişki bulunmuştur.

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol gruplarında vitamin D yetersizliği olan ve olmayan alt gruplar arasında çalışma açısından anlamlı çıkan DAS-28 skoru, HAQ skoru, yorgunluk şiddet skoru, PUKİ skoru ve Epworth uykuölçeği skoru parametrelerinin değerlendirilmesi

		Vitamin D grup		
		Vitamin D yetersiz	Vitamin D yeterli	
		Ort±SS	Ort±SS	
Çalışma grubu	DAS-28 skoru (medyan)	3,88±1,22	3,33±1,43	0,040*
	HAQ skoru	28,18±12,24	23,98±14,81	0,113
	Yorgunluk şiddet skoru (medyan)	4,37±1,95	4,14±1,97	0,597
	PUKİ skoru (medyan)	8,71±4,14	6,6±3,26	0,005*
	Epworth uykuölçeği skoru (medyan)	9,39±4,41	8,8±4,38	0,473
Kontrol grubu	Yorgunluk şiddet skoru (medyan)	2,86±1,54	2,17±1,41	0,035*
	PUKİ skoru (medyan)	3,98±2,14	3,66±1,45	0,758
	Epworth uykuölçeği skoru (medyan)	7,31±3,21	5,73±3,53	0,019*
¹ Mann Whitney U Test		² Student t Test	*p<0.05	

Tablo 4.7'da vitamin D eksikliği olan ve olmayan olarak hasta ve kontrol grupları incelenmiştir. Korelasyon analizlerinde anlamlı çıkan ölçek skorları değerlendirmeye alınmıştır. Vitamin D yetersiz olan RA hastalarında sırasıyla DAS-28 hastalık aktivitesi ve PUKİ uyku bozukluğu değerleri, vitamin D yeterli olanlardan yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.040, p=0.005).

Vitamin D yeterli ve yetersiz olanlar arasında HAQ skoru, yorgunluk şiddet skoru ve epworth uykuölçeği skoru parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Kontrol grubunda;

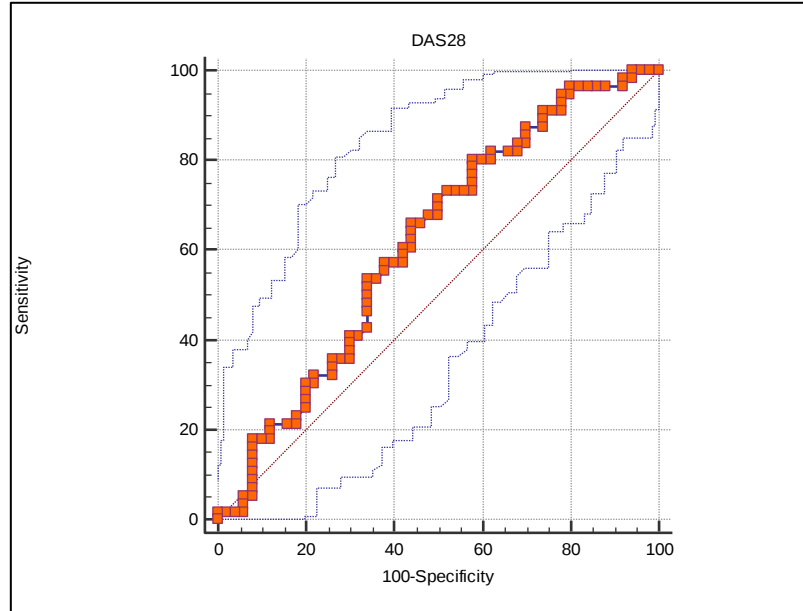
Vitamin D yetersiz olanların sırasıyla yorgunluk şiddet skoru değerleri, Epworth uyukluk ölçeği skoru değerleri vitamin D yeterli olanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,035$; $p=0,019$).

Vitamin D yeterli ve yetersiz olanlar arasında PUKİ skoru değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Vitamin D eksikliğinin varlığı açısından uyku, yorgunluk ve fiziksel aktivite skorlarının tayini :

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının D vitamini eksikliği ile ilişkisi anlamlı çıkmayan parametreler için cut off noktası tayini yapılamamıştır. RA grubu için DAS-28 hastalık aktivite skoru ve PUKİ skoru, kontrol grubu için yorgunluk şiddeti ve uyukluk skoru için vitamin D eksikliği düzeyi için kestirim değeri bulunabilmiştir.

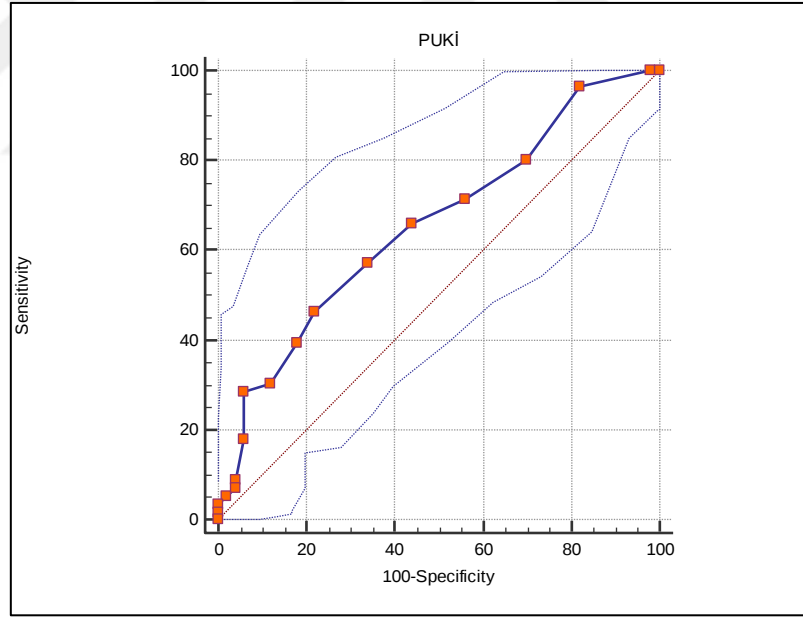
RA grubunda DAS-28 için cut off noktası tayini



Şekil 4.1. D vitamini eksikliği tanısında DAS-28 için ROC eğrisi

D vitamini eksikliği tanısında DAS-28 skoru için ROC eğrisi çizilmiştir. Eğri altında kalan alan 0.616, standart hatası 0.06'dır. ROC eğrisi altında kalan alan 0.5'ten anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0,037). D vitamini eksikliği tanısında DAS-28 için tespit edilen cut-off noktası >3,03'tür. Bu değer duyarlılığı %80.4, özgüllüğü %42, pozitif kestirim değeri %60,8, negatif kestirim değeri %65,6 olarak bulunmuştur. Klinik açıdan bu sonuç DAS-28 aktivite skoru 3,03 ve üzeri olan RA hastalarında vitamin D eksikliği olduğu şeklinde bulunmuştur. Hastalık aktivite sınıflandırmasında bu sınır değere göre (Literatürde DAS28 skoru, <2,6; remisyon, 2,6-3,2; hafif, 3,2-5,1; orta ve >5,1 şiddetli hastalık aktivitesi olarak gruplandırılmıştır); orta ve şiddetli hastalık aktivitesinde vitamin D düzeylerinin replase edilmesi gereken düzeyde olduğu sonucu çıkmıştır.

RA grubunda PUKİ için cut off noktası tayini

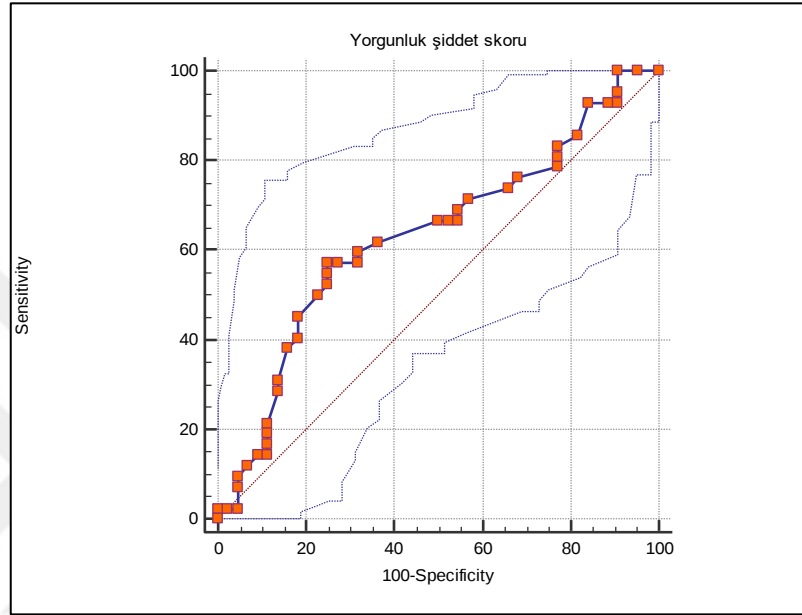


Şekil 4.2. D vitamini eksikliği tanısında PUKİ için ROC eğrisi

D vitamini eksikliği tanısında PUKİ skoru için ROC eğrisi çizilmiştir. Eğri altında kalan alan 0,656, standart hatası 0,05'tir. ROC eğrisi altında kalan alan 0,5'ten anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,003). D vitamini eksikliği tanısında PUKİ için tespit edilen cut-off noktası >8'dir. Bu değer duyarlılığı %46,4,

özgüllüğü %78, pozitif kestirim değeri %70,3, negatif kestirim değeri %56,5 olarak bulunmuştur. Klinik açıdan bu sonuç PUKİ puanı 8 ve üzeri olan RA hastalarında vitamin D eksikliği olduğu şeklinde bulunmuştur.

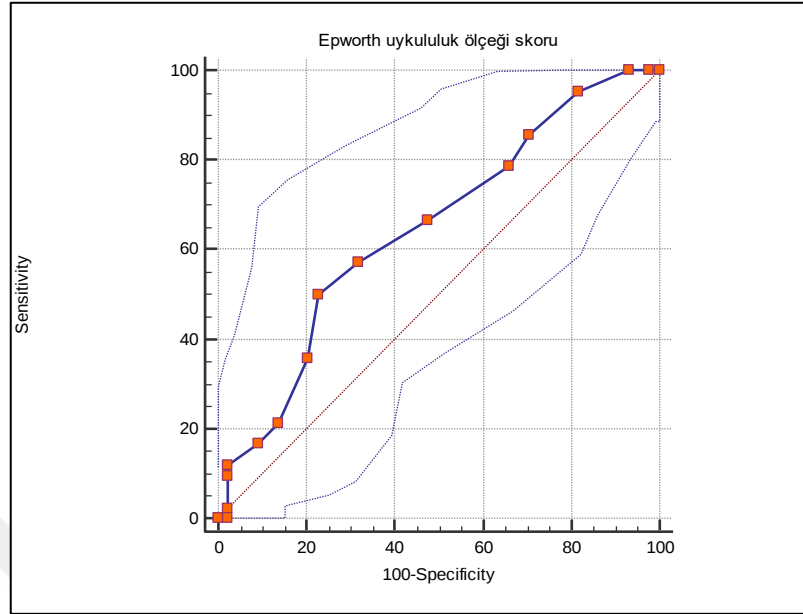
Kontrol grubunda Yorgunluk Şiddet skoru için cut off noktası tayini



Şekil 4.3. D vitamini eksikliği tanısında yorgunluk şiddet skoru için ROC eğrisi

D vitamini eksikliği tanısında yorgunluk şiddet skoru için ROC eğrisi çizilmiştir. Eğri altında kalan alan 0,632, standart hatası 0,06'dır. ROC eğrisi altında kalan alan 0.5'ten anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0,031). D vitamini eksikliği tanısında yorgunluk şiddet skoru için tespit edilen cut-off noktası >2.6'dır. Bu değerin duyarlılığı %57,1, özgüllüğü %75, pozitif kestirim değeri %68,6 , negatif kestirim değeri %64,7 olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunda Epworth uykululuk ölçeği skoru için cut off noktası tayini



Şekil 4.4. D vitamini eksikliği tanısında Epworth uykululuk ölçeği skoru için ROC eğrisi

D vitamini eksikliği tanısında Epworth uykululuk ölçeği skoru için ROC eğrisi çizilmiştir. Eğri altında kalan alan 0,646, standart hatası 0,06'dır. ROC eğrisi altında kalan alan 0.5'ten anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0,014$). D vitamini eksikliği tanısında Epworth uykululuk ölçeği skoru için tespit edilen cut-off noktası >7'dir. Bu değerin duyarlılığı %50, özgüllüğü %77,3, pozitif kestirim değeri %67,7, negatif kestirim değeri %61,8 olarak bulunmuştur.

Klinik açıdan bu sonuç çalışmada normal popülasyondan alınan örneklem grubunda yorgunluk şiddeti 3 puan ve üzeri olanlar ile Epworth uykululuk skoru 7 ve üzeri puan olanların vitamin D düzeylerinin eksik bulunduğu şeklinde yorumlanabilir.

Tablo 4.8. Romatoid artrit grubunda vitamin D yetersizliği olan ve olmayan gruplar arasında genel özelliklerin değerlendirilmesi

RA grubunun özellikleri		Vitamin D grup		p
		Vitamin D yetersiz	Vitamin D yeterli	
		Ort±SS	Ort±SS	
Yaş		51,84±15,1	55,34±13,01	¹ 0,207
BMI		28,43±6,96	29,13±5,95	¹ 0,581
Semptom başlangıç yaşı		44,14±15,78	43,4±13,79	¹ 0,798
RA tanı yaşı		45,48±15,51	47,46±13,17	¹ 0,484
Hastalık süresi (medyan)		89,3±85,65 (66)	109,56±117,58 (60)	² 0,685
İlaç sayısı (medyan)		2,05±2,16 (1)	2,18±1,9 (2)	² 0,460
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	47 (%83,9)	36 (%72)	³ 0,211
	Erkek	9 (%16,1)	14 (%28)	
Medeni durumu	Bekar	9 (%16,1)	7 (%14)	³ 0,980
	Evli	47 (%83,9)	43 (%86)	
Yaşadığı yer	Kırsal	5 (%8,9)	3 (%6)	⁴ 0,720
	Şehir	51 (%91,1)	47 (%94)	
Gelir düzeyi	Asgari ücret altı	35 (%62,5)	35 (%70)	⁵ 0,700
	Asgari ücret	9 (%16,1)	7 (%14)	
	Asgari ücret üzeri	12 (%21,4)	8 (%16)	
Eğitim durumu	Hiç eğitim almamış	15 (%26,8)	13 (%26)	⁵ 0,684
	Temel eğitim almış	26 (%46,4)	27 (%54)	
	Lise	10 (%17,9)	5 (%10)	
	Üniversite ve üzeri	5 (%8,9)	5 (%10)	
Yaşadığı ortam	Tek başına	5 (%8,9)	5 (%10)	⁶ 0,100
	Eşi ile	11 (%19,6)	17 (%34)	
	Eş ve çocukları ile	40 (%71,4)	26 (%52)	
	Bakıcı ile	0 (%0)	2 (%4)	
Yardımcı araç kullanımı		7 (%12,5)	9 (%18)	³ 0,605
Çalışma durumu	İşsiz	34 (%60,7)	31 (%62)	⁶ 0,836
	Emekli	9 (%16,1)	9 (%18)	
	Masa-başı iş	2 (%3,6)	3 (%6)	
	Bedensel iş	11 (%19,6)	7 (%14)	
Sigara kullanım durumu	Hiç içmemiş	31 (%55,4)	31 (%62)	⁵ 0,432
	İçiyor	16 (%28,6)	9 (%18)	
	Bırakmış	9 (%16,1)	10 (%20)	
Alkol kullanım durumu	Hiç almam	53 (%94,6)	42 (%84)	⁶ 0,044*
	Nadiren alırım	2 (%3,6)	8 (%16)	
	Alırım	1 (%1,8)	0 (%0)	
Ek hastalık varlığı		35 (%62,5)	41 (%82)	³ 0,045*

BMI grup	Normal kilolu	20 (%35,7)	16 (%32)	⁵0,810
	Kilolu	17 (%30,4)	14 (%28)	
	Obez	19 (%33,9)	20 (%40)	
¹ Student t Test	² Mann Whitney U Test	³ Continuity	(Yates)	Düzeltilmesi
⁴ Fisher's Exact Test				
⁵ Ki-Kare Test	⁶ Fisher Freeman Halton Test	*p<0.05		

Tablo 4.8'de romatoid artritli hastalarda vitamin D yeterli olan gruptaki ek hastalık görülme oranı (%82), yetersiz olan gruptan (%62,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,045). Vitamin D yeterli olan grubun nadiren alkol kullanma oranı (%16) ve yetersiz olan gruptan (%3,6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,044).

Sürekli değişkenlerden yaş, BMI, semptom başlangıç yaşı, RA tanı yaşı, hastalık süresi ve ilaç sayısı parametreleri değerleri açısından, kategorik değişkenlerden cinsiyet, medeni durum, gelir düzeyi, eğitim düzeyi, yaşadığı yer, çalışma durumu, yürümeye yardımcı araç kullanımı, sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 4.9. Romatoid artrit grubunda vitamin D yetersizliği olan ve olmayan gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Çalışma grubu	Vitamin D grup		
	Vitamin D yetersiz	Vitamin D yeterli	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
CRP düzeyi	13,95±18,05 (8,9)	10,18±12,1 (6,3)	0,187
Şiş eklem sayısı (ŞES)	3,29±4,38 (2)	2,4±4,84 (0)	0,016*
Hassas eklem sayısı (HES)	9,86±6,75 (8)	8,12±7,81 (8)	0,108
Global Vas skoru	5,93±2,91 (6)	5,06±2,38 (5,5)	0,155
VAS skoru	6,05±2,18 (6)	5,2±2,56 (6)	0,115
	n (%)	n (%)	
RA sebebi ile iş bırakma durumu	6 (%10,7)	7 (%14)	0,827

RF pozitifliği		40 (%71,4)	30 (%60)	0,301
CCP pozitifliği		28 (%50)	16 (%32)	0,093
Metotreksat alma durumu		34 (%60,7)	29 (%58)	0,776
Leflunamid alma durumu		14 (%25)	19 (%38)	0,218
Sulfasalazin alma durumu		13 (%23,2)	5 (%10)	0,121
Hidroksiklorokin varlığı		24 (%42,9)	20 (%40)	0,766
Biyolojik		2 (%3,6)	3 (%6)	0,446
Prednizolon		40 (%71,4)	40 (%80)	0,425
Birinci basamakta fiziksel aktivite test skoru	Hareketsiz	40 (%71,4)	37 (%74)	0,303
	Az hareketli	9 (%16,1)	3 (%6)	
	Orta derece hareketli	6 (%10,7)	7 (%14)	
	Hareketli	1 (%1,8)	3 (%6)	
Polifarmasi varlığı		5 (%8,9)	3 (%6)	0,423
Yorgunluk grup	Yorgunluk yok	14 (%25)	15 (%30)	0,814
	Yorgun	30 (%53,6)	26 (%52)	
	Kronik yorgun	12 (%21,4)	9 (%18)	
Aktivite durumu	Remisyon	9 (%16,1)	15 (%30)	0,224
	Düşük	4 (%7,1)	6 (%12)	
	Orta	36 (%64,3)	25 (%50)	
	Yüksek	7 (%12,5)	4 (%8)	
Gündüz uyku hali varlığı		23 (%41,1)	19 (%38)	0,901
Uyku bozukluğu varlığı		40 (%71,4)	28 (%56)	0,147

¹Mann Whitney U Test ²Continuity (Yates) Düzeltmesi ³Ki-Kare Test ⁴Fisher's Exact Test

⁵Fisher Freeman Halton Test *p<0.05

Romatoid artrit hasta grubunda; Vitamin D yeterli olan grubun şiş eklem sayısı değerleri, yetersiz olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.016).

REGRESYON ANALİZİ

Tablo 4.10. Romatoid artrit çalışma grubunda Vitamin D yetmezliğine etki eden faktörlerin lojistik regresyon ile değerlendirilmesi

	OR	%95 CI	p
Ek hastalık varlığı	0,279	0,106-0,737	0,010*
DAS28 skoru	0,761	0,547-1,058	0,105
PUKİ skoru	0,863	0,766-0,973	0,016*
Constant	10,379		0,002*

* $p < 0.05$

RA hastalarında Vitamin D eksikliğinde alkol kullanım durumu, ek hastalık varlığı, şiş eklem sayısı, DAS 28 skoru ve PUKİ skoru parametrelerinin etkilerini lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin anlamlı ($p:0.001$; $p<0.05$) bulunduğu ve Negelkerke R square değerinin 0.204 olarak saptandığı, modelin açıklayıcılık katsayısının (%63.2) yüksek düzeyde olduğu görüldü. Modelde DAS-28 skoru anlamlı değilken, ek hastalık varlığı ve PUKİ skoru parametrelerinin etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p_1:0.010$; $p_2:0.016$). Ek hastalık varlığı ve PUKİ skoru parametrelerinin sırasıyla 0.279 kat arttırıcı, kat ve 0.863 kat arttırıcı etkisi olduğu görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma; kontrol grubu ile karşılaştırarak RA hastalarında D vitamini düzeyleri ile hastalık aktivitesi, uyku kalitesi, yorgunluk şiddeti ve fiziksel aktivite düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirme amacı ile yapılmıştır. Çalışmamızda vitamin D eksikliği olan RA hastalarının tümünün kötü uyku kalitesine sahip olduğu, özellikle DAS-28 hastalık aktivitesi orta ve şiddetli düzeyde olan tüm RA hastalarının vitamin D düzeylerinin replase edilmesi gerektiği sonucu çıkmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RA hastalarında uyku bozukluğu 6 kat, gündüz uykululuk halinin ise 3 kat daha fazla olduğu görülmektedir. RA hastaları kontrol grubuna göre daha yorgun ve fiziksel aktiviteleri düşük seviyede bulunmuştur.

Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir (96). Avusturalya, Birleşik Arap Emirlikleri, Suudi Arabistan, Hindistan ve Lübnan'da yapılan araştırmalarda yetişkinler ve çocukların % 30-50'sinde vitamin D eksikliği olduğu bulunmuştur (59).İngiltere'de 2010 yılında yapılan bir çalışmada; erişkin popülasyonun %50'sinden fazlasında D vitamini yetersizliği saptandığı bildirilmiştir (97).Ülkemizden Uçar ve arkadaşlarının Ankara bölgesinde yaptıkları bir çalışmada; oldukça yüksek oranda (%51,8) D vitamini eksikliği saptanmıştır (98).

Kerr ve ark. Yaptığı çalışmada RA hastalarının %43 oranında D vitamini eksikliği olduğu saptanmıştır (99).Çalışmamızda RA hastalarının vitamin D eksikliği %52,8, kontrol grubunda %48,8 olup vitamin D eksikliği oranları gruplar arasında benzer olduğu saptanmıştır. Kontrol grubumuzun romatolojik herhangi bir hastalığı olmayan popülasyondan oluştuğu düşünüldüğünde, topluma göre vitamin D eksikliği yine benzer olduğu söylenebilir.

Romatoid artrit ile ilgili yapılan diğer birçok çalışmada da kadınların oranının erkeklerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (100).Grabovac ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada; romatoid artrit hastalarının %32,6' sı erkek, %67,4' ü kadın idi (101).Bizim çalışmamız da bu yönüyle %78,3 kadın, %22,7 erkek olmak üzere literatür ile uyumlu bulundu.

Düşük D vitamini seviyeleri romatoid artrit gelişime riskiyle ilişkilendirilmiştir (5).Aynı zamanda vitamin D düşüklüğü RA hastalık aktivitesini artmasıyla ve genel sağlık durumlarının kötüleşmesiyle de ilişkilidir (102). 2016

yılında yapılan toplamda 1143 RA hastası ve 963 kontrol grubunun dahil olduğu 15 farklı çalışmayı içeren meta analizde hasta grupta D vitamini seviyeleri kontrollere göre önemli ölçüde düşük bulunmakla beraber D vitamini seviyesinin RA aktivitesiyle ters orantılı olduğu saptanmıştır (103).3489 hastanın dahil olduğu bir diğer meta analizde ise yine aynı şekilde düşük D vitamini seviyeleri ile hastalık aktivitesinin ters yönlü korelasyonu rapor edilmiştir (104).2020 yılında yapılan bir diğer meta analizde haftada en az 50.000 IU olacak şekilde en az 12 hafta D vitamini takviyesi alan grupta almayanlara göre VAS skoru önemli miktarda azalmakla beraber DAS-28 aktivite skorları da gerilemektedir. Bunun aksine haftada 50.000 IU' den az ve 12 haftadan kısa sürelerde D vitamini takviyesi alan hastalarda ise almayanlara göre bu parametrelerde herhangi bir değişim gözlenmemiştir (105).2017 yılında 39 RA ve 31 kontrol hastasının dahil olduğu randomize çift kör plasebo kontrollü yapılan çalışmaya erken Romatoid artrit hastaları dahil edilmiş olup hastaların bir kısmına 300.000 IU 1,25 dihidroksi kolekalsiferol verilip diğer kısmına plasebo verilmiştir. 3 ay sonra 300.000 IU 1,25(OH)₂D takviye edilen hasta grubunun genel sağlık değerlendirmesi plasebo grubuna göre anlamlı derecede iyi bulunmuştur (106).121 erken RA hastasında yapılan kontrollü deneyde bir gruba sadece DMARD, diğer gruba DMARD yanında her gün 500 IU vitamin D verilmiş olup 3 ay sonra hastalar değerlendirildiğinde D vitamini takviyesi alan grubun ağrılarında ciddi bir azalma olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında D vitamini seviyesiyle DAS-28 skoru arasında ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır (107).

Bizim çalışmamızda da düşük vitamin D seviyelerine sahip RA hastalarının hastalık aktivitesi anlamlı olarak yüksek bulundu. D vitamini eksikliği tanısında DAS-28 için tespit edilen cut-off noktası >3.03 olarak tespit edildi. Klinik açıdan bu sonuç DAS-28 aktivite skoru 3,03 ve üzeri olan RA hastalarında vitamin D eksikliği olduğu şeklinde bulunmuştur. Hastalık aktivite sınıflandırmasında bu sınır değere göre (Literatürde DAS28 skoru, <2.6; remisyon, 2.6-3.2; hafif, 3.2-5.1; orta ve >5.1 şiddetli hastalık aktivitesi olarak gruplandırılmıştır); orta ve şiddetli hastalık aktivitesinde vitamin D düzeylerinin replase edilmesi gereken düzeyde olduğu sonucu çıkmıştır.

RA hastalarında genel sağlık değerlendirmeleriyeşeyine literatürle uyumlu olarak D vitamini seviyelerinin düşmesiyle kötüleştğı gözlemlendi. Ağrı derecesi ise literatürle uyumlu olarak vitamin D seviyesiyle ters yönde korele olarak saptandı.

Jelsness-Jorgensen ve ark.'nın 2020 yılında yaptığı çalışmada RA hastalarında D vitamini düzeyi ile yorgunluk arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (108). Bizim çalışmamızda da RA hastalarında D vitamini düzeyi ile yorgunluk arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmamıştır. D vitamini eksikliği tanısında yorgunluk şiddet skoru için tespit edilen cut-off noktası >2.6'dır. RA grubunun %19.8'i, kontrol grubunun %1.2'si kronik yorgun olup, RA grubunun yorgun olma oranı (%52,8), kontrol grubundan (%37,2) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca romatoid artritte kontrol grubuna göre kronik yorgunluk sendromunun oluşma olasılığının 21 kat arttığı saptandı.

Roy ve arkadaşlarının ABD'de 2014 yılında yaptığı çalışmada D vitamini eksik saptanan kişilerin vitamin D takviyesinden sonra yorgunluk şiddetlerinin azaldığı saptanmıştır (109). Kontrol grubumuzda yeterli düzeyde D vitaminine sahip olanların yorgunluk şiddeti D vitamini yetersiz olanlara göre literatürle de uyumlu bir biçimde anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

2018 yılında Qi Gao ve ark.'larının yaptığı meta-analiz sonucunda vitamin D eksikliği artmış uyku bozukluğu riskiyle ve uyku kalitesinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (8).Sarıyıldız ve arkadaşları da yapmış oldukları çalışmada PUKİ ölçeğini kullanmışlardır. RA hastalarında uyku kalitesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptayıp düşük uyku kalitesini en çok yüksek hastalık aktivitesiyle ilişkilendirmişlerdir (110).

Literatürde RA hastalarında D vitamini düzeylerine göre uyku kalitesini veya uykululuk düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda vitamin D seviyelerinin yetersiz olduğu RA hastalarında uyku kalitesinin düştüğü gözlemlendi.D vitamini eksikliği tanısında PUKİ için tespit edilen cut-off noktası >8 olarak saptandı. Klinik açıdan bu sonuç PUKİ puanı 8 ve üzeri olan RA hastalarında vitamin D eksikliği olduğu şeklinde bulunmuştur. Bunun yanında uykululuk düzeyleriyleD vitamini arasında bir ilişki saptanmadı. Kontrol grubunda ise D vitamini seviyesiyle uykululuk hali arasında zayıf düzeyde ters yönde anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi.D vitamini eksikliği tanısında Epworth uykululuk ölçeği

skoru için tespit edilen cut-off noktası >7'dir. Klinik açıdan bu sonuç çalışmada normal popülasyondan alınan örneklem grubunda yorgunluk şiddeti 3 puan ve üzeri olanlar ile Epworth uyku skor 7 ve üzeri puan olanların vitamin D düzeylerinin eksik bulunduğu şeklinde yorumlanabilir.

Abad ve ark.'larının yaptığı çalışmada RA hastalarında gün içi uykululuğun arttığı saptamıştır. Ayrıca huzursuz bacak sendromu, uyku apnesi, paradoksal insomnia, uykuda hareket bozukluğu gibi rahatsızlıkların RA hastalarında görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir (9). Bizim çalışmamızda uyku bozukluğu RA hastalarında (%64,2; n=68) kontrol grubuna (%14; n=12) kıyasla yaklaşık 6 kat daha fazla gözlenmiş ve gruplar arası anlamlı derecede farklı uyku bozukluğu görülme sıklığı bulunmuştur (p=0.000). Ayrıca romatoid artrit kontrol grubuna göre kötü uyku kalitesine sahip olma olasılığını 11,04 kat arttırdığı saptandı. Gündüz uykululuk hali değerlendirildiğinde ise yine Abad ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak RA hastalarının (%39,6 n=42) kontrol grubundan (%12,8 n=11) 3 kat daha fazla sıklıkla anlamlı düzeyde daha fazla gün içi uykululuk halinin olduğu tespit edilmiştir.

Fiziksel aktivitenin BBFAT ile değerlendirilmesi sonucunda RA grubunun kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük fiziksel aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Bu bulgumuz literatürle de uyumludur (111). Fiziksel aktivite ve egzersizlerin RA hastaları üzerinde fonksiyon, yaşam kalitesi ve ağrı üzerine olumlu etkileri bilinmektedir (112).

Romatoid artritli hastalarda yorgunluğu gidermek için uygulanan non-farmakolojik yöntemlerin incelendiği bir derlemede fiziksel aktivitenin yorgunluk üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (113). Benzer şekilde RA'lı hastalarda aralıklı aerobik egzersizlerin uyku bozukluğunu düzelttiği gözlenmiştir (114). Çalışmamızda da saptadığımız üzere RA hastalarında artmış yorgunluk ve gün içi uykululuk mevcuttur. Uyku kaliteleri de anlamlı bir şekilde düşüktür. Belirtmiş olduğumuz üzere yapılan çalışmalara göre fiziksel aktivite ve egzersizler RA hastalarında yaşam ve uyku kalitesini arttırmakta, uykululuk düzeylerini azaltmakta, ağrı düzeyini hafifletmekte ve yorgunluk seviyelerini azaltmaktadır. Fiziksel aktivitenin tüm bu yararlarını düşündüğümüzde düzenli ve kontrollü yapılan fiziksel aktivitelerin RA hastaları için görünenden daha fazla yararsağlayabileceğini

düşünüyoruz. Bu bağlamda fiziksel aktivite ve egzersizlerin hastanın günlük rutinine yerleşmesi RA hastaları üzerine oldukça faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Pittas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da vit D ve kalsiyum alımının tip 2 Diyabet riskini azalttığı belirtilmiştir. Düşük vitamin D seviyeleri artmış Framingham risk koruyla, artmış miyokardiyal enfarktüs oranıyla ve hiperkolesterolemiyle de ilişki saptanmıştır (115). Al Zarooni ve arkadaşlarının 2019'da D vitamini ve ilişkili komorbiditeleri üzerine yaptığı çalışmada obezite, yüksek kan basıncı, artmış total kolesterol seviyeleri düşük vitamin D düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur (116). Literatürde bu gibibirçok komorbiditenin D vitamini eksikliğiyle seyrettiği bildirilmiştir. Çalışmamızda iseromatoid artritli hastalarda vitamin D yeterli olan gruptaki ek hastalık görülme oranı (%82), yetersiz olan gruptan (%62,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bunun sebebinin hastanın ortalama olarak her bir ek hastalığı için farklı bir doktora muayene olduğunu hesaba kattığımızda her yapılan muayenenin D vitamini seviyesinin sorgulanıp reçete edilme ihtimalini arttırdığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Romatoid artritli hastalarda vitamin D eksikliği %52,8, kontrol grubunda %48,8 olup RA ve kontrol grubu arasında vitamin D düzeyleri açısından bir fark saptanmadı. Romatoid artritli hastalarda kontrol grubuna göre yorgunluk şiddetini ve uykululuk düzeylerini (Epworth skoru) daha yüksek değerlerde saptandı. Uyku kalitesi (PUKİ) ve fiziksel aktivite düzeyleri (BBFAT) ise daha düşük düzeyde bulundu.

Literatürde RA hastalarında D vitamini seviyeleriyle uykululuk ve uyku kalitesi arasındaki ilişkiye dair bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda vitamin D yeterli ve yetersiz olan RA hastaları arasında uykululuk düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Fakat RA hastalarında vitamin D düzeyi ile PUKİ skoru değerleri arasında istatistiksel açıdan ters yönlü ilişki olduğubulundu. Dolayısıyla RA hastalarında 25(OH)D seviyesi bu anlamda da önem arz etmektedir.

Kontrol grubuna göre düşük olarak saptanan fiziksel aktivite seviyelerinin ise özellikle erken dönem RA hastaları için önem arz ettiğini unutmamalı ve her RA hastasına aerobik kapasiteyi ve kas kuvvetini geliştirici egzersizler öğretip uygulamalarını teşvik etmeliyiz.

D vitamini eksikliği hastalık aktivitesini arttırarak, fonksiyonelliğini ve uyku kalitesini düşürerek hastalık seyrini hem direkt hem de indirekt olarak olumsuz yönde etkilemektedir. Bu sebeplerden ötürü 25(OH)D seviyeleri her RA hastasında rutin olarak kontrol edilip yeterli düzeylere getirilmeli ve idamesi sağlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *Jama*, 320(13), 1360-1372.
2. Wolfe, F., & Michaud, K. (2009). Predicting depression in rheumatoid arthritis: the signal importance of pain extent and fatigue, and comorbidity. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 61(5), 667-673.
3. van Etten, E., & Mathieu, C. (2005). Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 97(1-2), 93-101.
4. Bikle, D. (2009). Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(1), 26-34.
5. Kostoglou-Athanassiou, I., Athanassiou, P., Lyraki, A., Raftakis, I., & Antoniadis, C. (2012). Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 3(6), 181-187.
6. Cutolo, M., Otsa, K., Uprus, M., Paolino, S., & Seriolo, B. (2007). Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*, 7(1), 59-64.
7. Raczkiewicz, A., Kisiel, B., Kulig, M., & Tlustochowicz, W. (2015). Vitamin D status and its association with quality of life, physical activity, and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 21(3), 126-130.
8. Gao, Q., Kou, T., Zhuang, B., Ren, Y., Dong, X., & Wang, Q. (2018). The association between vitamin D deficiency and sleep disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10(10), 1395.
9. Abad, V. C., Sarinas, P. S., & Guilleminault, C. (2008). Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep medicine reviews*, 12(3), 211-228.
10. Kim, S. Y., Lee, M. H., Lim, W. J., Kim, S. I., & Lee, Y. J. (2020). Associations of 25-Hydroxyvitamin D Levels and Arthritis with Sleep Duration: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2014. *Nature and Science of Sleep*, 12, 883.
11. McCarty, D. E., Reddy, A., Keigley, Q., Kim, P. Y., & Marino, A. A. (2012). Vitamin D, race, and excessive daytime sleepiness. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 8(6), 693-697.
12. Tierney, M., Fraser, A., & Kennedy, N. (2012). Physical activity in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Journal of Physical Activity and Health*, 9(7), 1036-1048.

13. Ruiz-Irastorza, G., Gordo, S., Olivares, N., Egurbide, M. V., & Aguirre, C. (2010). Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis care & research*, 62(8), 1160-1165.
14. Jørgensen, L. P., Grøvre, L., & Haugen, A. J. (2020). Association between vitamin D and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *BMJ open*, 10(2).
15. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094–1108.
16. Silman, A. J., & Pearson, J. E. (2002). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 4(S3), S265.
17. Silman, A. J., MacGregor, A. J., Thomson, W., Holligan, S., Carthy, D., Farhan, A., & Ollier, W. E. R. (1993). Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Rheumatology*, 32(10), 903-907.
18. Glant, T. T., Mikecz, K., & Rauch, T. A. (2014). Epigenetics in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *BMC medicine*, 12(1), 35.
19. Ariza-Ariza, R., Mestanza-Peralta, M., & Cardiel, M. H. (1998, June). Omega-3 fatty acids in rheumatoid arthritis: an overview. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 27, No. 6, pp. 366-370). WB Saunders.
20. Uhlig, T., Hagen, K. B., & Kvien, T. K. (1999). Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 26(1), 47-54.
21. Frisell, T., Saevarsdottir, S., & Askling, J. (2016). Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(6), 335.
22. Straub, R. H. (2007). The complex role of estrogens in inflammation. *Endocrine reviews*, 28(5), 521-574.
23. Bengtsson, C., Malspeis, S., Sparks, J., Costenbader, K., & Karlson, E. (2014). Post-Menopausal Factors and the Risk of Seropositive and Seronegative Rheumatoid Arthritis Phenotypes: Results from the Nurses' Health Study. 2887. *Arthritis & Rheumatology*, 66.
24. Orellana, C., Saevarsdottir, S., Klareskog, L., Karlson, E. W., Alfredsson, L., & Bengtsson, C. (2015). Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *European journal of epidemiology*, 30(5), 449-457.
25. Sezer İ, Kutluk Ö. Romatoid Artrit Etiyopatogenezi. Bodur H, Ataman Ş, editörler. TRASD Romatoloji kitabı 2018 ISBN 978-605-81727-0-8

26. Calabresi, E., Petrelli, F., Bonifacio, A. F., Puxeddu, I., & Alunno, A. (2018). One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 36(2), 175-184
27. Weisman, M. H., Moreland, L. W., Furst, D. E., Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Paulus, H. E., ... & Fischkoff, S. A. (2003). Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clinical Therapeutics*, 25(6), 1700-1721.
28. Fauci, A. S. (Ed.). (2008). *Harrison's principles of internal medicine* (Vol. 2, pp. 1612-1615). New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division.
29. Savtekin, G., & Şehirli, A. Ö. (2018). Rheumatoid arthritis in temporo-mandibular joint: A review. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 21(10), 1243-1246.
30. Elalouf, O., & Elkayam, O. (2017). PRECLINICAL RHEUMATOID ARTHRITIS. *Harefuah*, 156(7), 451-454.
31. Imagama, T., Tokushige, A., Seki, K., & Taguchi, T. (2017). Weight Bearing Joints Destruction In Rheumatoid Arthritis. *Current rheumatology reviews*, 13(1), 37-42.
32. Mochan, E., & Ebell, M. H. (2008). Predicting rheumatoid arthritis risk in adults with undifferentiated arthritis. *American family physician*, 77(10), 1451.
33. Colglazier, C. L., & Sutej, P. G. (2005). Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. *South Med J*, 98(2), 185-91.
34. Nishimura, K., Sugiyama, D., Kogata, Y., Tsuji, G., Nakazawa, T., Kawano, S., ... & Kamae, I. (2007). Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine*, 146(11), 797-808.
35. Lindqvist, E., Eberhardt, K., Bendtzen, K., Heinegård, D., & Saxne, T. (2005). Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(2), 196-201.
36. Kroot, E. J. J., De Jong, B. A., Van Leeuwen, M. A., Swinkels, H., Van Den Hoogen, F. H., Van't Hof, M., ... & Van Riel, P. L. (2000). The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 43(8), 1831-1835.

37. Soderlin MK, Kastbom A, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Strandberg G, Skogh T. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) and levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in very early arthritis: relation to diagnosis and disease activity. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2004;33(3):185-8.
38. Turesson, C., Jacobsson, L., & Bergström, U. (1999). Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford, England)*, 38(7), 668-67
39. Schur, P. H., & Shmerling, R. H. (2003). Laboratory tests in rheumatic disorders. *Rheumatology*, 1, 199-213.
40. Otterness, I. G. (1994, October). The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 24, No. 2, pp. 91-104). WB Saunders.
41. Shmerling, R. H. (2005). Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited. *Southern medical journal*, 98(7), 704-712.
42. Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham III, C. O., ... & Combe, B. (2010). 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatism*, 62(9), 2569-2581.
43. Sakellariou, G., Scire, C. A., Zambon, A., Caporali, R., & Montecucco, C. (2013). Performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review and a meta-analysis. *PLoS One*, 8(2), e56528.
44. Kwoh, C. K., Anderson, L. G., Greene, J. M., Johnson, D. A., O'Dell, J. R., & Robbins, M. L. (2002). American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum*, 46, 328-346.
45. Fauci, A., & Langford, C. (2013). *Harrison's Rheumatology*, 3E. McGraw-Hill Education.
46. Goekoop-Ruiterman, Y. P., de Vries-Bouwstra, J. K., Allaart, C. F., van Zeben, D., Kerstens, P. J., Hazes, J. M. W., ... & de Beus, W. M. (2007). Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 146(6), 406-415.
47. Ruddy, S. (2001). Kelley's textbook of rheumatology. *Rheumatoid Arthritis*
48. Kirwan, J. R., Bijlsma, J. W., Boers, M., & Shea, B. (2007). Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews*, (1).
49. Atayan, Y., Cagin, Y. F., Erdogan, M. A., Bilgic, Y., Bestas, R., & Aladag, M. Prolonged Cholestatic Liver Disease Secondary to Methotrexate. *Hepatology International*, 9, S147.

50. Borchers, A. T., Keen, C. L., Cheema, G. S., & Gershwin, M. E. (2004, August). The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 34, No. 1, pp. 465-483). WB Saunders.
51. Visser, K., & Van der Heijde, D. M. (2009). Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. In *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. Centre for Reviews and Dissemination (UK).
52. Breedveld, F. C., & Dayer, J. M. (2000). Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 59(11), 841-849
53. Gaffo, A., Saag, K. G., & Curtis, J. R. (2006). Treatment of rheumatoid arthritis. *American journal of health-system pharmacy*, 63(24), 2451-2465
54. Schrezenmeier, E., & Dörner, T. (2020). Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*, 1-12
55. Williams, H. J., Ward, J. R., & Reading, J. C. (2005). AZATHIOPRINE (ALSO SEE APPENDIX B. *Rheumatology: Diagnosis and Therapeutics*, 420.
56. Lee, E. B., Fleischmann, R., Hall, S., Wilkinson, B., Bradley, J. D., Gruben, D., ... & Zwillich, S. H. (2014). Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 370(25), 2377-2386.
57. Scott, D. L., Ibrahim, F., Farewell, V., O'Keeffe, A. G., Walker, D., Kelly, C., ... & Patel, A. (2015). Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *bmj*, 350, h1046.
58. Tavares, R. V. (2012). *Magnetic resonance and radiography in rheumatoid arthritis: intermodality comparisons of erosion detection* (Doctoral dissertation).
59. Holick, M. F. (2007). Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs & aging*, 24(12), 1017-1029.
60. DeLuca, H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6), 1689S-1696S.
61. Lieberman, M., & Ricer, R. E. (2009). *Lippincott's Illustrated Q&A Review of Biochemistry*. Lippincott Williams & Wilkins.
62. Jeon, S. M., & Shin, E. A. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & molecular medicine*, 50(4), 1-14.

- 63.Tsiaras, W. G., & Weinstock, M. A. (2011). Factors influencing vitamin D status. *Acta dermato-venereologica*, 91(2), 115-124.
- 64.Powe, C. E., Evans, M. K., Wenger, J., Zonderman, A. B., Berg, A. H., Nalls, M., ... & Powe, N. R. (2013). Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *New England Journal of Medicine*, 369(21), 1991-2000.
- 65.Siafarikas, A., Deichl, A., Jahreis, G., Pieplow, A., Vogel, H., Kauf, E., ... & Hesse, V. (2017). Cross-sectional analysis of universal vitamin D supplementation in former East Germany during the first year of life. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 30(4), 395-404.
- 66.Drincic, A. T., Armas, L. A., Van Diest, E. E., & Heaney, R. P. (2012). Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity*, 20(7), 1444-1448.
- 67.Sun, X., Cao, Z. B., Taniguchi, H., Tanisawa, K., & Higuchi, M. (2017). Effect of an acute bout of endurance exercise on serum 25 (OH) D concentrations in young adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(11), 3937-3944.
- 68.Bikle, D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*, 21(3), 319-329.
- 69.Xu, H., Bai, L., Collins, J. F., & Ghishan, F. K. (2002). Age-dependent regulation of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1, 25-(OH) 2 vitamin D3. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 282(3), C487-C493.
- 70.Gombart, A. F., Borregaard, N., & Koeffler, H. P. (2005). Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *The FASEB journal*, 19(9), 1067-1077.
- 71.Tang, J., Zhou, R. U., Luger, D., Zhu, W., Silver, P. B., Grajewski, R. S., ... & Caspi, R. R. (2009). Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *The Journal of Immunology*, 182(8), 4624-4632.
- 72.C. Daniel, N. A. Sartory, N. Zahn, H. H. Radeke, and J. M. Stein, "Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile.," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 324, no. 1, pp. 23-33, Jan. 2008.
- 73.Çakıl Sağlık, A. (2013). Çocuklarda vücut kitle indeksi ile insülin direnci ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki.

- 74.Rezaian, F., Davoodi, S. H., Nikooyeh, B., Ehsani, A. H., Kalayi, A., Shariatzadeh, N., ... & Neyestani, T. R. (2019). Vitamin D status and its relation with insulin resistance and VDR-FokI polymorphism in Iranian non-melanoma skin cancer (NMSC) patients: a case-control study.
- 75.Gorham, E. D., Garland, C. F., Garland, F. C., Grant, W. B., Mohr, S. B., Lipkin, M., ... & Holick, M. F. (2007). Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *American journal of preventive medicine*, 32(3), 210-216.
- 76.Chung, M., Lee, J., Terasawa, T., Lau, J., & Trikalinos, T. A. (2011). Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 155(12), 827-838.
- 77.Pilz, S., Tomaschitz, A., Drechsler, C., & de Boer, R. A. (2011). Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney International Supplements*, 1(4), 111-115.
- 78.Vitamin, D. (2008). deficiency and risk of cardiovascular disease/TJ Wang, MJ Pencina, SL Booth et al. *Circulation*, 117, 503-511.
- 79.Brøndum-Jacobsen, P., Benn, M., Jensen, G. B., & Nordestgaard, B. G. (2012). 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 32(11), 2794-2802.
- 80.Adams, J. S., & Hewison, M. (2010). Update in vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(2), 471-478.
81. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 1911-1930.
82. Fidan, F., Alkan, B. M., & Tosun, A. (2014). Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 20(2), 71-74.
83. Gürsoy G. Türkiye'nin doğu bölgesinde 25-hidroksi vitamin d seviyesi ile dislipidemi ve insülin rezistansı arasındaki ilişki. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastan Tıp Derg.* 2018;51(2):90-97.
84. Schwalfenberg, G., Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Can Fam Physician*, 2007. 53(5): p. 841-854
85. Fairfield, K. M., & Fletcher, R. H. (2002). Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *Jama*, 287(23), 3116-3126

86. VASSS, O. D. I. O. (2011). Validation of the Turkish version of the visual analog scale spine score in patients with spinal fractures. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 45(5), 353-358.
87. Massy-Westropp, N., Ahern, M., & Krishnan, J. (2005). A visual analogue scale for assessment of the impact of rheumatoid arthritis in the hand: validity and repeatability. *Journal of Hand Therapy*, 18(1), 30-33
88. Küçükdeveci, A. A., Sahin, H., Ataman, S., Griffiths, B., & Tennant, A. (2004). Issues in cross-cultural validity: Example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Care & Research*, 51(1), 14-19.
89. Fransen, J., Welsing, P. M., De Keijzer, R. M., & Van Riel, P. L. C. M. (2004). Disease activity scores using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity. *Ann Rheum Dis*, 62(Suppl 1), 151.
90. Armutlu, K., Korkmaz, N. C., Keser, I., Sumbuloglu, V., Akbiyik, D. I., Guney, Z., & Karabudak, R. (2007). The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *International Journal of Rehabilitation Research*, 30(1), 81-85.
91. Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Hoch, C. C., Yeager, A. L., & Kupfer, D. J. (1991). Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep*, 14(4), 331-338.
92. Ağargün, M. Y., Kara, H., & Anlar, O. (1996). Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 7(2), 107-115.
93. Ağargün, M. Y., Çilli, A. S., Kara, H., Bilici, M., Telcioğlu, M., Semiz, Ü. B., ... & KÜLTÜR, S. (1999). Validity and reliability of the epworth sleepiness scale. *Turkish Journal of Psychiatry*, 10(4), 261-267.
94. Ahmad, S., Harris, T., Limb, E., Kerry, S., Victor, C., Ekelund, U., ... & Cook, D. G. (2015). Evaluation of reliability and validity of the General Practice Physical Activity Questionnaire (GPPAQ) in 60–74 year old primary care patients. *BMC family practice*, 16(1), 113.
95. Noğay, A. E. K., & Mehmet, ÖZEN. (2019). Birinci Basamak İçin Fiziksel Aktivite Anketinin Türkçe Uyarlamasının Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Konuralp Tıp Dergisi*, 11(1), 1-8.
96. Lips, P. (2007). Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 103(3-5), 620-625.
97. Pearce, S. H., & Cheetham, T. D. (2010). Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *Bmj*, 340.

98. Uçar, F., Taşlıpınar, M. Y., Soydaş, A. Ö., & Özcan, N. (2012). Ankara etlik ihtisas eğitim ve araştırma hastanesine başvuran hastalarda 25-OH Vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci*, 2(1), 12-15.
99. Kerr, G. S., Sabahi, I., Richards, J. S., Caplan, L., Cannon, G. W., Reimold, A., ... & Mikuls, T. R. (2011). Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *The Journal of rheumatology*, 38(1), 53-59.
100. Jelsness-Jørgensen, L. P., Grøvle, L., & Haugen, A. J. (2020). Association between vitamin D and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *BMJ open*, 10(2).
101. Grabovac, I., Haider, S., Berner, C., Lamprecht, T., Fenzl, K. H., Erlacher, L., ... & Dorner, T. E. (2018). Sleep quality in patients with rheumatoid arthritis and associations with pain, disability, disease duration, and activity. *Journal of clinical medicine*, 7(10), 336.
102. Haque, U. J., & Bartlett, S. J. (2010). Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 28(5), 745-7.
103. Lee, Y. H., & Bae, S. C. (2016). Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 34(5), 827-833.
104. Lin, J., Liu, J., Davies, M. L., & Chen, W. (2016). Serum vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: review and meta-analysis. *PloS one*, 11(1), e0146351.
105. Guan, Y., Hao, Y., Guan, Y., Bu, H., & Wang, H. (2020). The Effect of Vitamin D Supplementation on Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, 7, 768.
106. Buondonno, I., Rovera, G., Sassi, F., Rigoni, M. M., Lomater, C., Parisi, S., ... & D'Amelio, P. (2017). Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled study. *PloS one*, 12(6), e0178463.
107. Gopinath, K., & Danda, D. (2011). Supplementation of 1, 25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *International journal of rheumatic diseases*, 14(4), 332-339.
108. Jelsness-Jørgensen, L. P., Grøvle, L., & Haugen, A. J. (2020). Association between vitamin D and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *BMJ open*, 10(2).
109. Roy, S., Sherman, A., Monari-Sparks, M. J., Schweiker, O., & Hunter, K. (2014). Correction of low vitamin D improves fatigue: effect of correction of low vitamin D in fatigue study (EViDiF study). *North American journal of medical sciences*, 6(8), 396.

110. Sariyildiz, M. A., Batmaz, I., Bozkurt, M., Bez, Y., Cetincakmak, M. G., Yazmalar, L., ... & Celepkolu, T. (2014). Sleep quality in rheumatoid arthritis: relationship between the disease severity, depression, functional status and the quality of life. *Journal of clinical medicine research*, 6(1), 44.
111. Tierney, M., Fraser, A., & Kennedy, N. (2012). Physical activity in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Journal of Physical Activity and Health*, 9(7), 1036-1048.
112. Metsios, G. S., & Kitas, G. D. (2018). Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 32(5), 669-682.
113. Choy, E. H., & Dures, E. (2019). Fatigue in rheumatoid arthritis.
114. Løppenthin, K., Esbensen, B. A., Jennum, P., Østergaard, M., Christensen, J. F., Thomsen, T., ... & Midtgaard, J. (2014). Effect of intermittent aerobic exercise on sleep quality and sleep disturbances in patients with rheumatoid arthritis—design of a randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*, 15(1), 1-8.
115. Pittas, A. G., Harris, S. S., Stark, P. C., & Dawson-Hughes, B. (2007). The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes care*, 30(4), 980-986.
116. Al Zarooni, A. A. R., Al Marzouqi, F. I., Al Darmaki, S. H., Prinsloo, E. A. M., & Nagelkerke, N. (2019). Prevalence of vitamin D deficiency and associated comorbidities among Abu Dhabi Emirates population. *BMC research notes*, 12(1), 503.

8. EKLER

EK-1 ANKET FORMLARI

Romatoid Artritli Hastalarda D Vitamini Düzeylerinin Hastalık Aktivitesi, Uyku Kalitesi Ve Yorgunluk Şiddeti Üzerine Etkisi

KİŞİSEL SORGULAMA FORMU

Protokol no:

Ad-soyad/TC:

1. Yaş :
2. Cinsiyet : a) Kadın b) Erkek
3. Medeni hal: a) Bekar b) Evli
4. Yaşadığı yer? a) Kırsal b) Şehir
5. Gelir düzeyi: a)Asgari ücret altı b)Asgari ücret c)Asgari ücret üzeri
6. Eğitim düzeyi:a) Hiç eğitim almamış b)Temel eğitim (8yıllık) c)Lise d)Üniversite ve/veya üzeri
7. Yaşadığı ortam: a)Tek başına b)Eşi ile c) Eş ve çocukları ile d) Bakıcı ile
8. Yürümeye yardımcı araç? a)Yok b)Var
9. Çalışma durumu: a) Çalışmıyor b) Emekli c)Masa-başı iş d)Bedensel iş
10.Romatoid artrit sebebi ile iş değiştirme/bırakma durumu var mı? a) Hayır b) Evet
11.Sigara içimi? a) Hiç içmemiş b) İçiyor c)Bırakmış
12.Alkol? a)Hiç almam b) Nadiren alırım c)Alırım
13.BMI (kg/m ²): (Kilo: kg Boy: cm)
14.RF pozitifliği: a) Yok b) Var
15.CCP pozitifliği: a) Yok b) Var
16.CRP düzeyi:
17.Vitamin D düzeyi (ng/ml):
18.Hastalık semptom başlangıç yaşı:
19.Romatoid artrit tanı konma yaşı:
20.Hastalık süresi (yıl/ay olarak):
21.Kronik hastalıklarınız:
22.Kronik olarak kullandığınız günlük ilaç sayısı:
23.Romatoid artrit için şu an aldığınız tedaviler:
24.Şiş eklem sayısı (ŞES):
25.Hassas eklem sayısı HES):
26.Global VAS (genel sağlık değerlendirme 0-100 mm) skoru:
27.VAS skoru (0-10 cm): Görsel analog ölçeği, 10 cm'lik cetvel üzerinde (0= tam ağrısızlık, 10= en şiddetli ağrı) .Ağrı şiddeti:1-4 hafif, 5-6 orta ve 7 ve üzeri şiddetli.

28.DAS-28 (CRP formül) skoru? $DAS28 (CRP) = 0.56*\sqrt{(HES)}+0.28*\sqrt{(\$ES)}+0.014*VAS+0.36*\ln(CRP+1)+0.96$ Remisyon≤2.6 Düşük aktivite: 2.6-3.2 Orta aktivite: 3.2-5.1 Yüksek aktivite:≥5.1
29.HAQ skoru?
30.Yorgunluk şiddeti skoru?
Patolojik yorgunluk için kesme değeri 4 ve üstü olarak belirlenmiştir.
31.Pittsburg Uyku kalite skoru ?
Toplam puan 5 ve üzerinde ise kötü uyku kalitesi olarak değerlendirilir.
32.Epworth uykululuk ölçeği skoru ?
Uykuya dalma olasılığı hiç yok: 0, uykuya dalması düşük olasılıklı:1, orta olasılıklı: 2 yüksek olasılıklı:3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder.
33.Birinci Basamakta Fiziksel Aktivite Test Skoru?

Romatoid Artritli Hastalarda D Vitamini Düzeylerinin Hastalık Aktivitesi, Uyku Kalitesi Ve Yorgunluk Şiddeti Üzerine Etkisi

KONTROL GRUBU- KİŞİSEL SORGULAMA FORMU

Protokol no:

Ad-soyad/TC:

1. Yaş :
2. Cinsiyet : a) Kadın b) Erkek
3. Medeni hal: a) Bekar b) Evli
4. Yaşadığı yer? a) Kırsal b) Şehir
5. Gelir düzeyi: a)Asgari ücret altı b)Asgari ücret c)Asgari ücret üzeri
6. Eğitim düzeyi: a) Hiç eğitim almamış b)Temel eğitim (8yıllık) c)Lise d)Üniversite ve/veya üzeri
7. Yaşadığı ortam: a)Tek başına b)Eşi ile c) Eş ve çocukları ile d) Bakıcı ile
8. Çalışma durumu: a) Çalışmıyor b) Emekli c)Masa-başı iş d)Bedensel iş
9. Sigara içimi? a) Hiç içmemiş b) İçiyor c)Bırakmış
10.Alkol? a)Hiç almam b) Nadiren alırım c)Alırım
11.BMI (kg/m2): (Kilo: kg Boy: cm)
12.Vitamin D düzeyi (ng/ml):
13.Kronik hastalıklarınız:
14.Kronik olarak kullandığınız günlük ilaç sayısı:
15.Romatoid artrit için şu an aldığı tedaviler:
16.VAS skoru (0-10 cm): Görsel analog ölçeği, 10 cm'lik cetvel üzerinde (0= tam ağrısızlık, 10= en şiddetli ağrı) .Ağrı şiddeti:1-4 hafif, 5-6 orta ve 7 ve üzeri şiddetli.

17.Yorgunluk şiddeti skoru?
Patolojik yorgunluk için kesme değeri 4 ve üstü olarak belirlenmiştir.
18.Pitssburg Uyku kalite skoru ?
Toplam puan 5 ve üzerinde ise kötü uyku kalitesi olarak değerlendirilir.
19.Epworth uykululuk ölçeği skoru ?
Uykuya dalma olasılığı hiç yok: 0, uykuya dalması düşük olasılıklı:1, orta olasılıklı: 2 yüksek olasılıklı:3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder
20. Birinci Basamakta Fiziksel Aktivite Skoru:

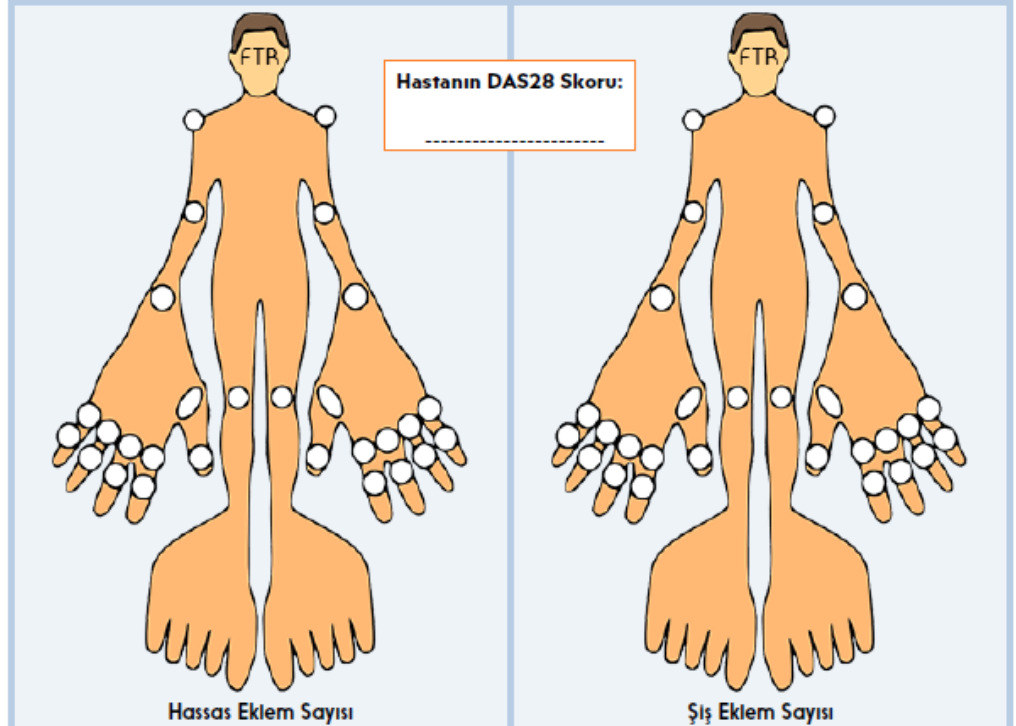


EK-2 DAS-28 HASTALIK AKTİVİTE SKORU

DAS28 (Disease Activity Score 28)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

			
Hastalık Aktivite Skoru 28 (Değer Aralığı: 0 - 9,4)			
Şiş Eklemler Sayısı: ŞES28			
Hassas Eklemler Sayısı: HES28			
Eritrosit Sedimentasyon Hızı: ESH			
Global VAS (genel sağlık değerlendirme): VAS			
$DAS28 = (0,56 \times \sqrt{HES28}) + (0,28 \times \sqrt{ŞES28}) + (0,70 \times \ln ESH) + (0,014 \times VAS)$			
Remisyon: ≤ 2,6	Düşük Hastalık Aktivitesi: 2,6-3,2	Orta Şiddette Hastalık: 3,2-5,1	Yüksek Hastalık Aktivitesi: ≥ 5,1

Fransen J, van Riel PL. (2005) Clin Exp Rheumatol. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):593-9

EK-3 SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ

Sağlık Değerlendirme Anketi

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Geçtiğimiz hafta boyunca yaptığınız günlük aktivitelerinizle ilgili olarak durumunuza en iyi uyan cevabı işaretleyiniz.

	Rahatça Yapıyorum	Biraz Zorlanarak Yapıyorum	Çok zor Yapıyorum	Hiç Yapamıyorum
Giyinip Kuşanma				
Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dâhil, kendiniz giyinebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Doğrulma				
Düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yemek Yeme				
Etinizi kesebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Dolu bir fincanı veya bardağı ağızınıza götürebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yeni bir süt veya meyve suyu kutusunu açabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yürüme				
Dışarıda, düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Hijyen				
Kendi kendinize yıkanıp, kurulatabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Uzanma				
Başınızın biraz üzerinde duran 2,5 kilo ağırlığındaki bir nesneye (örneğin şeker torbası gibi) uzanıp, nesneyi aşağıya indirebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Kavrama				
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Daha önceden açılmış olan kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Günlük İşler				
Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Arabaya binip inebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Not: Yardımcı bir cihaz kullanılıyorsa puan en az 1, bir kişinin yardımı gerekiyorsa puan en az 2, hem cihaz hem de bir kişi yardımı gerekiyorsa da puan 3 olarak işaretlenmelidir. Toplam skor en fazla 60 olabilir. Yüksek puan düşük sağlık durumunu gösterir.

Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR Arthritis Rheum. 1980 Feb;23(2):137-45



Toplam Puan (0-60): _____

EK-4 YORGUNLUK ŞİDDETİ ÖLÇEĞİ

Yorgunluk Şiddet Ölçeği The Fatigue Severity Scale (FSS)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Bugün de dahil olmak üzere son bir hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun rakamın olduğu bölgeyi işaretleyiniz

Puanlamaya Ait İfadeler		
1. Kesinlikle katılmıyorum	3. Katılmama eğilimindeyim	5. Katılma eğilimindeyim
2. Katılmıyorum	4. Kararsızım	6. Katılıyorum
		7. Kesinlikle katılıyorum
1	Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
2	Egzersiz yapmak beni yoruyor.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
3	Kolay yorulurum.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
4	Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
5	Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
6	Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
7	Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
8	Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3(üç) şikâyetten biridir.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
9	Yorgunluk işimi, aile veya sosyal yaşantımı etkiler.	
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	

Krupp LBI, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) Arch Neurol. 1989 Oct;46(10):1121-3

<2,8; Yorgunluk yok | >6,1; kronik yorgunluk sendromu



Skor (ham toplam/9): _____

EK-5 PITTSBURGH UYKU KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- 1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- 2 Geçen ay geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- 3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- 4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- 5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐	☐	☐	☐
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyanıyorsunuz	☐	☐	☐	☐
c	Tuvalete gittiniz	☐	☐	☐	☐
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	☐	☐	☐	☐
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐	☐	☐	☐
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐	☐	☐	☐
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐	☐	☐	☐
h	Ağrı duyduunuz	☐	☐	☐	☐
i	Diğer nedenler	☐	☐	☐	☐
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐	☐	☐	☐
- 6 Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

☐ Çok iyi	☐ Oldukça iyi	☐ Oldukça kötü	☐ Çok kötü
----------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------
- 7 Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkla (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

☐ Hiç	☐ Haftada 1'den az	☐ Haftada 1 - 2 kez	☐ Haftada 3'ten çok
------------------------------	---	--	--
- 8 Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

☐ Hiç	☐ Haftada 1'den az	☐ Haftada 1 - 2 kez	☐ Haftada 3'ten çok
------------------------------	---	--	--
- 9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

☐ Hiç problem oluşturmadı	☐ Bir dereceye kadar problem oluşturdu
☐ Yalnızca çok az bir problem oluşturdu	☐ Çok büyük bir problem oluşturdu
- 10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

☐ Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	☐ Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐ Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var	☐ Partner aynı yatakta
- 11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkla yaşadığınızı sorun.

	Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	☐	☐	☐	☐
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐	☐	☐	☐
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐	☐	☐	☐
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐	☐	☐	☐
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐	☐	☐	☐

Buyssse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213



**Skorlama yönergesine
fronline.com 'dan
ulaşabilirsiniz.**

EK-6 EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ

Epworth Uykululuk Ölçeği Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkla uykularınız (buradan yorgun hissetmek değil, uyuklamak veya uyuya kalmak anlaşılmalıdır)? Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz.

		Hiçbir zaman uyuklamam	Nadiren uyuklarım	Zaman zaman uyuklarım	Boyuk olasılıkla uyuklarım
1	Oturmuş bir şeyler okurken	☐	☐	☐	☐
2	Televizyon seyrederken	☐	☐	☐	☐
3	Toplum içinde hareketsizce otururken (örneğin: herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)	☐	☐	☐	☐
4	Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken	☐	☐	☐	☐
5	Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken	☐	☐	☐	☐
6	Birisiyle oturmuş konuşurken	☐	☐	☐	☐
7	Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	☐	☐	☐	☐
8	İçinde olduğum araba, trafikte bir kaç dakika için durduğunda	☐	☐	☐	☐

Normal	Normal ama artmış gün içi uykululuk	Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk	Artmış, orta derecede gün içi uykululuk	Artmış, şiddetli gün içi uykululuk
0-5	6-10	11-12	13-15	16-24

Johns MW (1992) Sleep. 1992 Aug;15(4):376-81

Toplam Puan: _____

EK-7 BİRİNCİ BASAMAKTA FİZİKSEL AKTİVİTE TEST SKORU

Birinci Basamak için Fiziksel Aktivite Anketi				
Tarih:/...../.....		Adı Soyadı:		
1. Lütfen işinizin gerektirdiği fiziksel aktivitelerin türü ve miktarını belirtiniz.				Lütfen yalnız bir kutucuğu işaretleyiniz
a	Çalışmıyorum (örn. emekli, malulen emekli, işsiz, tam zamanlı bakıcı, vs.)			☐
b	İşyerinde zamanım çoğunu oturarak geçiriyorum (örn; ofis işleri)			☐
c	İşyerinde zamanımın çoğunu ayakta veya yürüyerek geçiriyorum. Ancak yaptığım iş yoğun fiziksel aktivite gerektirmiyor. (örn; tezgahlar, kuaför, güvenlik görevlisi, bebek bakıcısı, vb)			☐
d	İşim ağır nesneleri kaldırmak veya alet kullanmak gibi belirli bir fiziksel aktivite gerektiriyor (örn; tesisatçı, elektrikçi, marangoz, temizlikçi, hemşire, bahçıvan, postacı, vs.)			☐
e	İşim çok ağır nesneleri kaldırmak da dahil olmak üzere şiddetli fiziksel aktivite gerektiriyor (örn; iskeleciler, inşaat işçisi, çöpçü, vs.)			☐
2. Geçen hafta boyunca aşağıdaki aktivitelerin her birinde kaç saat harcadınız?				
Lütfen çalışsanız da çalışmasanız da cevap veriniz.		Hiç	1 saatten az	1- 3 saat arası
a	Yüzme, koşu, aerobik, futbol, tenis, jimnastik gibi fiziksel egzersizler	☐	☐	☐
b	İşe giderken veya boş zamanlarda bisiklete binmek	☐	☐	☐
c	İşe giderken, alışveriş yaparken veya zevk için yürüme	☐	☐	☐
d	Ev işi, çocuk bakımı	☐	☐	☐
e	Hobi uğraşları (bahçe ya da ev içi uğraşlar)	☐	☐	☐
3. Normal yürüyüş hızınızı nasıl tanımlarsınız?				
Lütfen yalnız bir kutucuğu işaretleyiniz.				
a	Yavaş (saatte 5 km'den az)	☐		
b	Sabit ortalama hız	☐		
c	Tempolu hız	☐		
d	Hızlı (saatte 7 km'den fazla)	☐		