



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

**SKLERODERMA HASTALARININ NUTRİSYONEL**  
**DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emre YILMAZ**

**KAYSERİ-2017**



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

**SKLERODERMA HASTALARININ NUTRİSYONEL**  
**DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emre YILMAZ**

**Danışman**

**Doç.Dr. Abdurrahman Soner ŞENEL**

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Projeler Birimi'nden**  
**TTU-2016-7050 numaralı çalışmamız için destek alınmıştır.**

**KAYSERİ-2017**

## **TEŞEKKÜR**

Çalışmanın her aşamasında yanımda olan ve emeklerini esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Abdurrahman Soner Şenel'e,

Bilgi ve tecrübeleri ile bizleri yetiştiren saygıdeğer hocalarımıza,

Tezimi hazırlamamda büyük yardımı ve emeği olan Doç. Dr. Kürşat Gündoğan'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, yanımda olmaları benim için güven ve azim kaynağı olan, zorlu asistanlık sürecim boyunca bana her zaman dayanma gücü veren canım eşim Zeynep Göçer Yılmaz ve canım kızım Aysima Yılmaz'a,

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak beni bu günlere getiren aileme ve hayatıma sonradan dahil olan ve beni kendi çocuklarından ayırmayan, yaşadığımız her zorlukta yanımızda olan ikinci aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

**Emre YILMAZ**

**KAYSERİ-2017**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	x
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Skleroderma .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Patogenez .....	4
2.1.4. Tanı kriterleri .....	6
2.1.5. Klinik bulgular .....	8
2.1.5.1. Cilt Tutulumu .....	9
2.1.5.2. Gastrointestinal SistemTutulumu .....	11
2.1.5.3. Akciğer Tutulumu .....	12
2.1.5.4. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu .....	12
2.1.5.5. Kardiyak Tutulum .....	13
2.1.5.6. Renal Tutulum.....	13
2.1.5.7. Sinir Sistemi Tutulumu .....	13
2.1.6. Tedavi.....	13
2.2. Mikronutrientler.....	15
2.2.1. Krom .....	15
2.2.2. Bakır-Seruloplazmin .....	16

2.2.3. Çinko.....	17
2.2.4. Selenyum.....	18
2.2.5. Folik Asit.....	19
2.2.6. Prealbümin .....	20
2.2.7. Vitamin D.....	20
2.2.8. Tiamin (Vitamin B1).....	21
2.2.9. Vitamin B6.....	22
2.2.10. Kobalamin(Vitamin B12) .....	22
2.2.11. Vitamin A.....	24
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM .....</b>	<b>26</b>
3.1. Hasta Grubu .....	26
3.2. Çalışma Prosedürü .....	27
3.3. Laboratuvar .....	27
3.4. İstatiksel analiz .....	28
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>29</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>35</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>40</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>42</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>55</b>
<b>TEZ ONAY SAYFASI. ....</b>	<b>56</b>

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Skleroderma'ya özgü otoantikörler ve bu otoantikörlerin Skleroderma alt grupları ve klinik bulgular ile ilişkileri .....	5
<b>Tablo 2.</b>	1980 ACR tanı kriterleri (Masi AT ve ark. Arthritis Rheum 1980;23:581-90).....	7
<b>Tablo 3.</b>	ACR/EULAR 2013 Skleroderma sınıflandırma kriterleri .....	7
<b>Tablo 4.</b>	Skleroderma grubu hastalıkların sınıflandırılması.....	8
<b>Tablo 5.</b>	Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri.....	30
<b>Tablo 6.</b>	Mikronütrientlerin tutulum tipine göre değerleri .....	32
<b>Tablo 7.</b>	Mikronütrientlerin tutulum tipine göre eksiklik yüzdeleri.....	33
<b>Tablo 8.</b>	Mikronütrientlerin hastalık süresi, hasta yaşı, tutulum ve malnutrisyon durumu ile korelasyonu.....	34

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Skleroderma Patogenezi .....	6
Şekil 2. Modifiye Rodnan Cilt Skoru .....	10

## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
<b>ACR</b>	: American College of Rhumatology
<b>AECA</b>	: Anti endotelyal hücre antikoru
<b>Cr</b>	: Krom
<b>CREST</b>	: Kalsinozis, reynaud, özefagus dismotilitesi, sklerodaktili, telenjektazi
<b>CTFG</b>	: Kollajen doku büyüme faktörü
<b>Cu</b>	: Bakır
<b>dcSSc</b>	: Limitli Skleroderma
<b>ECLIA</b>	: Elektrokemilimünesans immünolojik testi
<b>EDTA</b>	: Etilen daimin tetra asetik asit
<b>ELİSA</b>	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
<b>ESM</b>	: Ekstra selüler matriks
<b>ET-1</b>	: Endotelin-1
<b>EULAR</b>	: Euorpan League Against Rheumatism
<b>EUSTAR</b>	: European Scleroderma Trials and Research Group
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GÖRH</b>	: Gastroözefageal Reflü Hastalığı
<b>HLA</b>	: Human leukocyte antigen
<b>HLPC</b>	: Yüksek performanslı likit kromatografi
<b>HRCT</b>	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
<b>ICP-MS</b>	: Inductively Couple Plasma-Mass Spectrometry
<b>IF</b>	: İntrensek faktör
<b>ILD</b>	: İnterstisyel akciğer fibrozisi
<b>KVS</b>	: Kardiyovasküler sistem
<b>lcSSc</b>	: Diffüz Skleroderma
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>MCTD</b>	: Mikst bağ doku hastalığı
<b>MKF</b>	: Metakarpofalengeal



<b>MMA</b>	: Metil malonik asit
<b>MRSS</b>	: Modifiye Rodnan Cilt Skoru
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>PA</b>	: Pernisiyöz anemi
<b>PAH</b>	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
<b>PDGF</b>	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
<b>PL</b>	: Pridoksal
<b>PLP</b>	: Pridoksal fosfat
<b>pm/scl</b>	: Polimyozit/skleroderma
<b>PM</b>	: Pridoksamin
<b>PN</b>	: Pridoksin
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>RBP</b>	: Retinol bağlayıcı protein
<b>RF</b>	: Reynaud Fenomeni
<b>Se</b>	: Selenyum
<b>SGA</b>	: Subjective Global Assesment
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>SSc</b>	: Sklerodema
<b>TBPA</b>	: Tiroksin bağlayıcı prealbümin
<b>TDP</b>	: Tiamin difosfat
<b>TGF-β</b>	: Transforme edici büyüme faktörü
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>Zn</b>	: Çinko

## SKLERODERMA HASTALARININ NUTRİSYONEL DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

### ÖZET

**Amaç:** Skleroderma (SSc) kronik inflamasyon, otoimmünite, cilt ve iç organlarda fibrozis ile seyreden bir bağ doku hastalığıdır. Skleroderma hastalarında malnutrisyon insidansı yüksek olup hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir. Bizim bu çalışmayı yapmamızın amacı Skleroderma hastalarının nutrisyonel durumunu değerlendirmek ve mikronütrientlerle nutrisyonel durum arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Hastalar ve yöntem:** Bu çalışmaya 50 SSc hastası alındı. Hastaların yaş, boy, cinsiyet, tutulum tipi, kilo, hastalık süreleri gibi demografik özellikleri kaydedildi. Hastaların nutrisyonel durumu SGA (Subjective Global Assessment) formu ile değerlendirildi. Hastalardan alınan kan örneklerinden vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, vitamin D, vitamin A, folik asit, prealbümin, seruloplazmin, krom, bakır, çinko, selenyum düzeyleri ölçüldü. Elde edilen sonuçların hastaların demografik özellikleri ve nutrisyonel durumu ile ilişkileri değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların %8'i (n=4) erkek, %92'si (n=46) kadın idi. Hastaların %40'ı (n=20) diffüz Skleroderma (dcSSc), %60'ı (n=30) limitli Skleroderma (lcSSc) hastası idi. Hastaların %46'sında (n=23) orta dercede, %2'sinde (n=1) ciddi dercede malnutrisyon saptandı. Malnutrisyonu olan hastaların %65'i (n=15) dcSSc grubundaydı. Hastaların %18'inde (n=9) Vitamin B1 ekleği, %10'unda (n=5) vitamin B6 eksikliği, %10'unda (n=5) vitamin B12 eksikliği, %10'unda (n=5) vitamin A eksikliği, %72'sinde (n=36) vitamin D eksikliği, %18'inde (n=9) folik asit eksikliği, %14'ünde (n=7) prealbümin eksikliği, %20'sinde (n=10) krom eksikliği, %96'sında (n=48) bakır eksikliği, %98'inde (n=49) çinko eksikliği, %36'sında (n=18) selenyum eksikliği bulundu. Hastaların malnutrisyon oranı istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,004). Bakır ve çinko eksikliği de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,022, p=0,013). Prealbümin ile malnutrisyon arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (p=0,019, r=-0,331). Vitamin B1 ile hasta yaşı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (p=0,014, r=-0,347). Prealbümin ile hastalık süresi arasında da anlamlı negatif korelasyon saptandı (p=0,000, r=-0,521).

**Sonuç:** SSc hastalarında malnutrisyon sık karşılaşılan bir sorun olup ciddi mikronutrient eksikliklerine sebep olmaktadır. Bu nedenle hastalar klinik kontrollerinde mutlaka nutrisyonel durum açısından da değerlendirilmelidir. Prealbümin güvenilir bir nutrisyonel markerı olarak kullanılabilir. Hastalar ayrıca mikronutrient eksikliği açısından da sorgulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Skleroderma, nutrisyon, malnutrisyon, mikronutrient

## EVALUATION OF NUTRITIONAL STATUS OF PATIENTS WITH SCLERODERMA

### ABSTRACT

**Aim:** Scleroderma (SSc) is a connective tissue disease characterized by chronic inflammation, autoimmunity, fibrosis in the skin and internal organs. The incidence of malnutrition in scleroderma patients is high and adversely affects the course of the disease. Our aim in this study is to evaluate the nutritional status of scleroderma patients and to evaluate the relationship between micronutrients and nutritional status.

**Patients and methods:** Fifty SSc patients were included in this study. Demographic characteristics such as age, height, sex, type of involvement, weight, duration of illness were recorded. Nutritional status of the patients was evaluated with SGA (Subjective Global Assessment) form. Vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, vitamin D, vitamin A, folic acid, prealbumin, ceruloplasmin, chromium, copper, zinc, selenium levels were measured in the blood samples taken from the patients. The results were evaluated in relation to the demographic characteristics and nutritional status of the patients.

**Findings:** Of the patients studied, 8% (n=4) were male and 92% (n=46) were female. Diffuse scleroderma (dcSSc) and 60% (n=30) limited scleroderma (lcSSc) were present in 40% of the patients (n=20). Moderate malnutrition in 46% (n=23), severe malnutrition in 2% (n=1) was detected of the patients. Sixty five (n=15) malnourished patients were in the dcSSC group. Ten percent (n=5) of the patients had vitamin B1 deficiency, 10% (n=5) of the patients had vitamin B12 deficiency, 10% (n=5) of the patients had vitamin A deficiency, 72% (n=36) of the patients had vitamin D deficiency, 18% (n=9) of the patients had folic acid deficiency, 14% (n=7) of the patients had prealbumin deficiency, 10% (n=5) of the patients had chromium deficiency, 96% (n=48) of the patients had copper deficiency, 98% (n=49) of the patients had zinc deficiency, 36% (n=18) of the patients had selenium deficiency. The malnutrition rate of the patients was statistically significant ( $p=0,004$ ). Copper and zinc deficiencies were also statistically significant ( $p=0,022$ ,  $p=0,013$ ). There was a significant negative correlation between prealbumin and malnutrition ( $p=0,019$ ,  $r=-0,331$ ). There was a significant negative correlation between vitamin B1 and patient age ( $p=0,014$ ,  $r=-$

0,347). There was also a significant negative correlation between prealbumin and disease duration ( $p=0,000$ ,  $r=-0,521$ ).

**Conclusion:** Malnutrition is a common problem in SSc patients and causes severe micronutrient deficiencies. Therefore, patients are also evaluated for nutritional status in the clinical control. Prealbumin can be used as a reliable nutritional marker. As a result, the patients should be questioned and screened for micronutrient deficiency.

**Key words:** Scleroderma, nutrition, malnutrition, micronutrient

## 1. GİRİŞ

Skleroderma (SSc, sistemik skleroz), çoklu organ fibrotik değişiklikleri, immün işlev bozukluğu ve diffüz mikroanjyopati ile karakterize edilen bir immün aracılı bağ dokusu hastalığıdır (1). SSc'nin etiyolojisi halen belirsiz olup, genetik yatkınlık, enfeksiyöz ve çevresel faktörler gibi nedenler suçlanmaktadır. SSc'nin kompleks patogenezi T ve B hücresi aktivasyonu ve otoantikor üretimi ile karakterize iken; immün aracılı mikrovasküler hasar, iltihaplanma ve fibroza neden olan sitokin üretimine neden olur (2).

Malnutrisyon, birçok kronik hastalığın en sık görülen komorbiditesi olarak görülmekte ve hastanın prognozu ile ilgili sonuçlar doğurmaktadır. Hastaların sağlık durumuna bakılmaksızın beslenme tarama prosedürlerinin klinik değerlendirmeye dahil edilmesi zorunlu hale gelmektedir (3). Farklı çalışmalar SSc'de beslenme bozukluklarının sık olduğunu göstermiştir ve prognoza etkileri olduğuna dair kanıtlar da sağlanmıştır (4-8). Ayrıca hastalık aktivitesi malnutrisyon ile ilişkilendirilmiştir (6,9). Öte yandan SSc'li hastalardaki vücut kütle indeksinin (VKİ) genel popülasyona benzer olması nedeniyle VKİ ve istenmeyen kilo kaybı gibi beslenme bozukluğu mortaliteyle ilişkili görünmemektedir (5,6).

Mikronutrientler insanlar ve diğer organizmaların yaşamlarındaki fizyolojik fonksiyonlarının sağlanmasında önemli etkiye sahiptir. Bu maddeler vücut için hayati önem arz eden, en küçük miktarda olsa bile organizmaların gereksinim duyduğu maddelerdir. Vücudumuzda önemli biyolojik görevler üstlenen bu elementler makro ve

eser elementler olmak üzere ikiye ayrılır. Bu elementlerin vücut içindeki miktarı 100 mg/kg'dan fazla ise makro, az ise eser element olarak kabul edilmektedir. Kalsiyum, fosfor, potasyum, sodyum, magnezyum, klor gibi elementler vücudumuz için makro, demir, çinko, bakır, iyot, mangan, selenyum, krom, kobalt, molibden, kalay, alüminyum, civa, nikel, kadmiyum ve kurşun gibi elementler ise eser elementlerdir. Bütün bunların ışığında eser elementler canlı dokularda çok az miktarlarda fakat mutlaka bulunması gereken elementler şeklinde tanımlanabilir (10).

Eser elementler mitokondri ve ribozomlar gibi selüler yapıların fonksiyonlarında, sinirsel iletimde, enzimlerin etkinliğinde, membran geçişinde aktif rol oynarlar. Protein ve nükleik asitlerin yapısında ve korunmasında ribozomal yapının stabilizasyonunda fonksiyon görürler. Bu elementlerin serum ve doku düzeyindeki yetersizlikleri enzimlerle yönetilen metabolik olaylarda aktivasyon azalmasına neden olmaktadır. Tam tersine vücuttaki fazlalıkları da istenmeyen etkilere neden olabilir. Eser elementler doğada çok az bulunmalarına karşın yaşamın sürdürülmesi, büyüme, gelişme ve çoğalma için gereklidirler (11).

Bizim çalışmamızın birincil amacı SSc hastalarının nutrisyonel durumunu SGA (Subjective Global Assessment) testi yaparak ve mikronutrient düzeylerini ölçerek değerlendirmektir. Çalışmamızın ikincil amacı ise mikronutrient düzeyleri ile hastaların demografik özellikleri ve nutrisyonel durumları arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Skleroderma**

Skleroderma kronik inflamasyon, otoimmünite ve cilt ve iç organlarda fibrozis ile seyreden bir bağ doku hastalığıdır. Hastalığın erken evrelerinde inflamatuvar bulgular görülürken, ilerleyen dönemlerde fibroze bağlı ilerleyici organ hasarı ve vasküler yapılarda yapısal ve fonksiyonel bozulmalar meydana gelir (12,13).

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

SSc insidans ve prevalansı populasyonlara göre farklılık göstermekte, bu da genetik predispozisyonun ve çevresel faktörlerin epidemiyolojide rol oynadığını düşündürmektedir. Prevalansı yaklaşık milyonda 250 iken, insidansı milyonda 20'dir. Kadınlarda 3 kat daha sık görülmektedir (14,15).

#### **2.1.2. Etiyoloji**

Hastalığın etyolojisi bilinmemekle birlikte birçok genetik ve çevresel faktör suçlanmaktadır. Yapılan bir çok çalışmada silika ve organik solvent maruziyetinin etkisi gösterilmiştir (16).

Diğer suçlanan faktörler özellikle virüsleri (parvovirus B19, EBV, CMV) içeren enfeksiyöz ajanlardır. CMV antikoru bazı SSc hastalarında yüksek bulunmuştur. CMV enfeksiyonlu kemirgenlerde SSc vaskülopatisi benzeri vaskülopati bulguları



görülmüştür. Ancak SSc'li hastaların dokularında CMV mRNA'ları gösterilememiştir (17).

Birinci derece akrabalar arasında SSc görülme sıklığı artmıştır. SSc genom taramasında aydınlatıcı tek nükleotid polimorfizmleri tanımlanmıştır. Bunlardan başka otoantikor pozitifliği veya hastalıkla ilişkili bazı HLA allelleri bazı etnik gruplarda tanımlanmıştır (17).

### **2.1.3. Patogenez**

SSc karışık bir patogeneze sahiptir. Klinik ve patolojik bulgulardan sorumlu üç ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (14):

**a.** Vasküler hasar (özellikle mikrodolaşımda)

**b.** İmmun aktivasyon / inflamasyon

**c.** Fibrozis

#### **a. Vasküler hasar**

SSc patogenezinde vasküler disfonksiyonun en erken evre olduğu düşünülmektedir (18). Özellikle mikrodolaşımda görülen endotelial hasar, aktifleşmiş lenfositler tarafından üretilen sitokinlerle ve endotelial hücelere karşı gelişen antikorlarla oluşmaktadır (19,20).

Aktive lenfositler TGF- $\beta$  (transforme edici büyüme faktörü), CTGF (kollajen doku büyüme faktörü) ve PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü) salgılamaktadır. TGF- $\beta$  endotelial hasara yol açmaktadır (18). Endotelial hasar ve aktivasyon oluştuktan sonra, vazokonstriktör bir madde olan endotelin-1'in (ET-1) artıp vazodilatör mediatör olan nitrik oksit (NO) azalması sonucunda normal vazomotor tonus kaybolmaktadır (20). Ayrıca inflamatuvar hücelere kemoatraksiyon ile hasar bölgesine gelmekte ve damar duvarına yapışmaktadır (21,22). Subendotel ile temas eden trombositlerin adhezyona uğraması ve fibrin birikimi ile intravasküler trombus oluşturmaktadır. Damar duvarındaki kas hüceleri de aktive olarak intimaya doğru ilerlemekte ve myofibroblastlara dönüşmektedir. Bu değişiklikler sonucunda vasküler proliferasyon,

damar lümeninde küçülme, kan akımında azalma oluşmakta ve klinik bulgular olan Reynaud fenomeni (RF), parmak iskemisi ve ülserler ortaya çıkmaktadır (23).

### **b. İmmün aktivasyon / inflamasyon**

SSc'de ortaya çıkan otoantikorlar humoral immunitenin patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir. Hastaların %90'ında antinükleer antikor (ANA) pozitif saptanmaktadır. Anti Scl70 antikor yaygın cilt tutulumlu sistemik skleroz'lu (dcSSc) hastaların büyük çoğunluğunda bulunurken; sınırlı cilt tutulumlu sistemik skleroz'lu (lcSSc) hastaların %30-40'ında pozitif saptanmaktadır. Antisentromer antikorlar ise lcSSc'li hastaların %80-90'ında pozitif bulunmaktadır (14).

SSc'de hastalığa özgü otoantikorların saptanması, otoantikor tipi ile hastalık fenotipleri arasındaki ilişki (Tablo1) ve hipergamaglobulinemi, B lenfositlerin patogeneizindeki rolüne işaret etmektedir.

**Tablo 1.** Skleroderma'ya özgü otoantikorlar ve bu otoantikorların Skleroderma alt grupları ve klinik bulgular ile ilişkileri

<b>Hedef antijenler SSc altgrupları Klinik bulgular ile ilişkileri</b>		
Topoizomeraz-I	dcSSc	ILD kalp tutulumu, renal kriz Dijital
Sentromerproteinleri	lcSSc	iskemi. kalsinoz, izole PAH PAH,
U3-RNP	dcSSc	ILD, renal kriz, miyozit ILD, PAH
Th/TO	lcSSc	
PM/Scl	lcSSc	Kalsinoz, miyozit
UI-RNP	MCTD	PAH
RNA polimeraz III	dcSSc	Yaygın cilt tutulumu, renal kriz

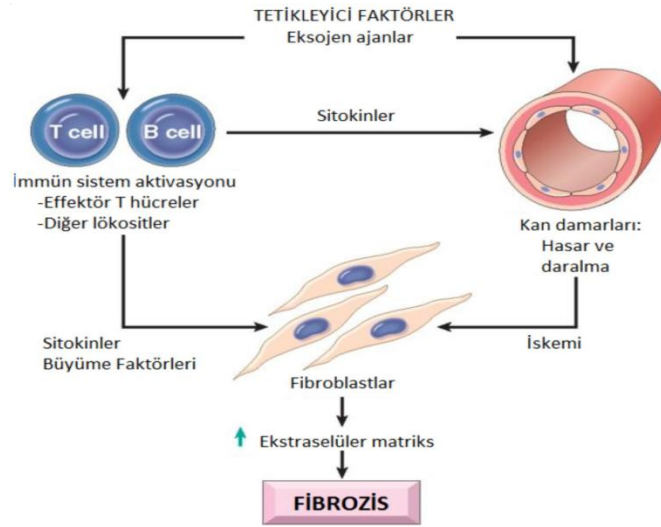
**RNP**; ribonükleoprotein, **PM/Scl**; polimiyozit/skleroderma, **RNA**; ribonükleik asit, **dcSSc**; yaygın cilt tutulumlu sistemik skleroz, **lcSSc**; sınırlı cilt tutulumlu sistemik skleroz, **MCTD**; mikst bağ dokusu hastalığı, **ILD**; interstisyel akciğer fibrozisi, **PAH**; pulmoner arteriyel hipertansiyon.

Diğer taraftan, SSc'de B lenfosit homeostazında değişiklik, poliklonal hiperaktivasyon, duyarlı B lenfositlerde artış ve hafıza B lenfositlerde azalma olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca endotelial hasara yol açan anti-endotelial hücre antikorları (AECA) da B lenfositler tarafından üretilmektedir. Cilt ve visseral organlarda mononükleer hücre infiltrasyonunun saptanması, hücrel immünite aktivasyonunun bir göstergesidir. Mononükleer hücreler özellikle CD4 T lenfositten oluşmaktadır (25,26).

### c. Fibrozis

SSc hastalarında, fibroblastlar tarafından üretilen Tip 1 ve Tip 3 kollojen miktarında artış görülmektedir. Bağ dokusundaki aşırı ekstrasellüler matriks (ESM) birikiminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Dokudaki inflamatuvar hücrelerden salınan birçok sitokin ve büyüme faktörlerinin kollojen gen ekspresyonuna yol açtığı bilinmektedir (27).

TGF- $\beta$ , aktive lenfosit ve monositlerden salınmakta ve ESM sentezini uyararak, SSc'deki fibroz gelişiminde temel rolü oynamaktadır (28). Ayrıca kollojeni yıkan matriks metalloproteinazlarının üretimini azaltmakta ve proteaz inhibitörlerinin üretimini arttırmaktadır. Böylece ESM yıkımını önlemektedir (29). Bir diğer doku fibroz mediatörü CTGF olup, cilt ve akciğer fibroblastları tarafından sentez edilmektedir (30).



#### 2.1.4. Tanı kriterleri

Amerikan Romatoloji Cemiyeti(ACR) ilk kez 1980 yılında SSc hastaları için tanı kriterleri oluşturmuştur. Tablo 2'de tanı kriterleri verilmiştir. Bu sınıflandırmada tanı için bir majör kriter ya da 2 minör kriterin olması gerekmektedir (31).

**Tablo 2.** 1980 ACR tanı kriterleri (Masi AT ve ark. Arthritis Rheum 1980;23:581-90)

Majör Kriter	
• Parmaklarda ve metakarpofalangeal ya da metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte simetrik kalınlaşma, sertleşme ve indurasyon bulunması. (Bu değişiklikler ekstremitelerin tümünü, yüz -boyun ve gövdeyi etkileyebilir).	
Minör kriterler	
• Sklerodaktili	
• Dijital pitting skar ya da pulpa atrofisi	
• Bibaziller pulmoner fibrosis	

\*Bir major kriter veya iki ya da daha fazla minör kriterin varlığı %97 duyarlılık, %98 özgüllükle tanı konmasını sağlar.

1980 ACR klasifikasyon kriterleri özellikle erken dönem hastalıkla lcSSc tanısında yetersiz kalması yönünden pek çok eleştiri almıştır. Otoantikorlar ve tırnak yatağı kapillerinde olan değişiklikler tanıda önemli bir yere sahiptir. Buna rağmen sınıflandırma kriterleri içinde yer almamaları eleştirilere neden olmuştur. Bu amaçla ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) 2013 yılında yeni sınıflandırma kriterleri yayınlamıştır (32). Bu kriterler Tablo 3’te verilmiştir.

**Tablo 3.** ACR/EULAR 2013 Skleroderma sınıflandırma kriterleri

Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması(yeterli kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (yanlızca yüksek olanı skorlayın)	Şiş (puffy)parmaklar	2
	Sklerodaktili	4
Parmak ucu lezyonları (yanlızca yüksek olanı skorlayın)	Parmak ucu ülserleri	2
	Pitting	3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
PAH ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı (maksimum skor 2)	PAH	2
	İnterstisyel Akciğer Hastalığı	2
Raynaud fenomeni		3
Sistemik skleroz ilişkili otoantikorlar (maksimum skor 3)	Anti-sentromer antikor	3
	Anti-Scl 70antikor	
	Anti-RNA polimeraz III	

Çalışmalara alınacak hastalarda kullanılmalıdır. Parmakları içermeyen deri kalınlaşması olan hastalarda veya skleroderma benzeri hastalık varlığı ile kliniğin daha iyi açıklandığı durumlarda kullanılması uygun değildir. Sistemik skleroz klasifikasyonu için toplam skor  $\geq 9$  olmalı (Sensitivite %91, Spesifite %92)

**ACR:** American College of Rheumatology, **EULAR:** European League Against Rheumatism, **PAH:** pulmoner arteriyel hipertansiyon

### 2.1.5. Klinik bulgular

SSc klinik bulgularına göre, temelde lokalize ve sistemik skleroderma olarak iki alt gruba ayrılır. Lokalize formlarda (Tablo 4) SSc'den farklı olarak RF yapısal vasküler zararlanmalar (dijital ülserler, PAH vb.), otoimmün belirteçlerde olumluluk ve iç organ tutulumları bulunmamaktadır. En sık görülen lcSSc formu olan morfea morfolojik paterni ve etkilenen deri dokusunun genişliğine göre alt gruplara ayrılmaktadır (Tablo 4).

**Tablo 4.** Skleroderma grubu hastalıkların sınıflandırılması (18,33).

<b>Lokalize(33)</b>	<b>Sistemik(18)</b>
1. Plakmorfea	1. Pre-skleroderma
a. Plakmorfea	2. Sınırlı kutanöz sistemik skleroz(lcSSc)
b. Guttatmorfea	3. Diffüz kutanöz skleroderma (dcSSc)
c. Pasini vePeriniatrofotoderması	4. Sklerodermasız skleroderma
d. Keloid morfea	5. Çakışma sendromları
2. Yaygınmorfea	
3. Büllöz morfea	
4. Derinmorfea	
a. Subkutanozmorfea	
b. Eozinofilikfasiit	
c. Morfea profunda	
5. Lineerskleroderma	
a. Lineermorfea	
b. En coup de sabrescleroderma	

Sistemik formlarda (Tablo 4) deri tutulumuna vaskülopati, otoimmünite kanıtları veya iç organ tutulumuna ilişkin klinik bulgular eşlik etmektedir. Hastalardaki ilk yakınmalar ve klinik bulgular çoğu zaman nonspesifiktir. RF, halsizlik, yorgunluk ve kas-iskelet sistemi yakınmaları başlıca klinik bulgulardır. Bu klinik bulgular haftalar aylar boyunca devam edebilir. İlk spesifik bulgu el ve parmak derisindeki şişlik ile başlayan sertleşmedir. Bu aşamadan sonraki klinik seyir oldukça değişkendir. Klinikte en sık karşılaşılan sistemik formlar olan dcSSc ve lcSSc, temel olarak cilt tutulumu lokalizasyonu ve genişliğine göre ayrılmış olmakla birlikte, pekçok yönüyle farklılıklar

göstermektedirler. Preskleroderma ve sklerodermasız skleroderma (scleroderma sine scleroderma) nadir karşılaşılan diğer sistemik klinik formlardır (Tablo 4). Preskleroderma tipik deri tutulumu olmaksızın, RF ve SSc'ye özgü otoantikörlerin pozitif olduğu veya tırnak yatağı kapilleroskopik anormalliklerinin eşlik ettiği klinik formdur. Sklerodermasız sklerodermada ise SSc'ye özgü deri tutulumu bulunmaksızın SSc'nin tipik iç organ tutulumları gözlenmektedir. lcSSc'de deri tutulumu, gövde tutulumu olmaksızın ekstremitelerin distal kısımlarına yerleşiktir. RF lcSSc hastalarının çoğunda deri tutulumundan ortalama 5-10 yıl önce başlamaktadır. lcSSc'de dcSSc ile karşılaştırıldığında iç organ tutulumları daha az görülmekte veya daha geç dönemde ortaya çıkmaktadır. lcSSc'nin sık karşılaşılan klinik bulguları kalsinoz, RF, özefagus dismotilitesi, sklerodaktili ve telenjiektazi olup bu bulgular CREST sendromu olarak isimlendirilmiştir. Ek olarak interstisyel akciğer fibrozu (ILD) olmaksızın gelişen PAH lcSSc'nin önemli bir komplikasyonudur. lcSSc'de sıklıkla anti-sentromer antikör pozitifliği vardır. lcSSc'nin prognozu, dcSSc'den daha iyidir.

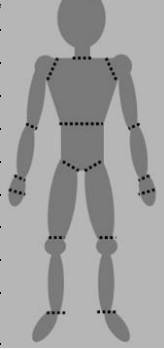
Cilt tutulumunun ekstremitelerin proksimaline ve gövdeye kadar ilerlediği form dcSSc olarak adlandırılmaktadır. lcSSc'den farklı olarak dcSSc'de RF ile deri tutulumu başlangıcı arasındaki süre daha kısadır. Bu grup hastalarda sıklıkla anti-sentromer antikör negatif; anti-scl70 (anti-topoizomeraz-I) antikoru ise pozitifdir. dcSSc'de iç organ tutulumu (akciğer, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem) daha sıktır ve prognoz daha kötüdür.

#### **2.1.5.1. Cilt Tutulumu**

Ciltte fibroze bağlı sertleşme ve kalınlaşma hastalığın temel cilt bulgusudur. Lokalize formda cilt değişiklikleri eller, ön kol, yüz ve boyun ile sınırlıyken yaygın formda gövdeyi ve ekstremitelerin distal kısımlarını tutar. Bazı olgularda parmaklarda puffy ödem ve kızarıklık olabilir. Dijital iskemiye bağlı pitting skar ve ülserasyonlar görülebilir (17).

Yaygın formda cilt bulguları daha şiddetli ve hızlı seyreder. İlk bulgu 12-18 ayda yaygın kaşıntıyla birlikte olan yumuşak doku ödemidir. Daha sonra deri kalınlaşmasını dermal fibrozis ve sklerozis takip eder. Tutulum proksimalden başlayarak distale doğru yayılıp gövdeyi tutabilir (17).

Sklerozu göstermek amacıyla skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılan skorlama sistemi Modifiye Rodnan Cilt Skoru'dur (MRSS). 17 cilt bölgesine tutulum şiddetine göre 0 ile 3 puan (0 normal, 1 hafif, 2 orta, 3 ciddi sklerotik ve kalın) arasında puan verilerek maksimum 51 puan verilir. Şekil 2'de 17 cilt bölgesi gösterilmektedir.

	0	1	2	3		0	1	2	3	
Yüz						Yüz				
Toraks						Toraks				
Sağ Üst kol						Sağ Üst kol				
Sağ ön kol						Sağ ön kol				
Sağ El						Sağ El				
Sağ Parmaklar						Sağ Parmaklar				
Sağ Uyluk						Sağ Uyluk				
Sağ Bacak						Sağ Bacak				
Sağ Ayak						Sağ Ayak				

Modifiye Rodnan Cilt Skoru 0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=ağır

### Şekil 2. Modifiye Rodnan Cilt Skoru

Telanjiyektazi yüzeysel damarların genişlemesiyle oluşur. Hem lcSSc hem dcSSc'de görülebilir ancak lcSSc'de daha siktir. Tırnak yatağı kapiller anormalliklerine SSc'de çok sık rastlanır. SSc'de gözlenen kapilleroskopi bulguları: düzensiz genişlemiş kapillerler (>20µm), dev kapillerler (>50 µm), neovaskülarizasyon ve tırnak dibi mikrovasküler ağdaki yapısal bozukluklardır (34).

### Raynaud Fenomeni

SSc hastalarının % 95'inden fazlasında görülür. RF soğuk veya strese karşı aşırı vasküler yanıt olarak tanımlanmaktadır. Bu vasküler yanıt deride belirgin renk değişikliğine neden olur. Parmaklar daha sık etkilenir, yüzde de ataklar görülebilir. Tipik RF atağı, 3 fazlı bir olaydır. İlk faz solukluk; ikinci faz siyanoz; üçüncü faz kan akımının yeniden sağlanması ile ağırlı eritem oluşumudur. Bu 3 faz sırasıyla vazokonstrüksiyon, iskemi ve reperfüzyon nedenleriyle oluşmaktadır. Ağır formlarda parmak uçlarında küçük iskemik nekroz alanları gözlenebilir (35). RF, Le Roy ve Medsger tarafından primer ve sekonder tip olarak sınıflandırılmıştır (36).

### **Primer Raynaud Fenomeni**

Primer RF altta yatan herhangi bir neden bulunmaksızın meydana gelir. Sıklıkla 15–30 yaşlar arasındaki kadınlarda görülmektedir. Hastaların yaklaşık %30'unun birinci derece akrabalarında RF öyküsü bulunmaktadır. Bu grupta sedimantasyon hızı normal, otoantikörler negatif ve normal kapilleroskopi bulguları vardır. Periferik nabızlar normaldir, parmaklarda ülser ve skar gözlenmez (36).

### **Sekonder Raynaud Fenomeni**

Sekonder RF'nin en sık nedenleri SSc, SLE ve diğer bağ dokusu hastalıklarıdır. Sekonder RF'li hastalarda genellikle ciddi parmak iskemisi, dijital ülserler ve sıklıkla ağrı bulunmaktadır. Bu grupta otoantikörler pozitif ve anormal tırnak yatağı kapilleroskopi bulguları vardır (36).

#### **2.1.5.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

SSc'de, gastrointestinal sistem (GİS) deriden sonra en sık etkilenen bölgedir. Tüm hastaların %75-90'ında GİS tutulumu olduğu varsayılmaktadır (37). Gastrointestinal sistem tutulumunun karakteristik özelliği, düz kas fibrozudur (38). Hastaların yaklaşık %80'inde özefageal disfonksiyon gelişmektedir. Hastalarda alt özefagus sfinkter basıncında azalma, özefageal klirenste bozulma ve gastrik boşalmada gecikme olması nedeniyle gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) gelişir (35).

SSc'nin gastrik tutulum belirtileri; gastrik vasküler değişikliklerin neden olduğu gastrik antral vasküler ektazi, gastroparezi ve telenjektazi olarak sıralanabilir. Bazı hastalarda postprandiyal abdominal distansiyon ve kramp tarzında abdominal ağrı saptanabilir. Ayrıca, üst GİS kanaması da olabilir(37).

Hastalığın ince barsak tutulumunda 2 klinik tablo ile karşılaşılır. Birincisi: aşırı bakteri çoğalması nedeniyle gelişen diyare ve malabsorbsiyon; ikincisi ise mekanik ileus semptomlarını taklit eden fonksiyonel ileustur (psödoobstrüksiyon).

Kolonik ve anorektal tutulumda ise şiddetli konstipasyon gözlenir. Kolonik tutulumda ek olarak megakolon ve divertikül gelişebilir. Anorektal kapasite, motilite ve komplians azalması ile sfinkter basıncında azalma, rektal prolapsus ve fekal inkontinansa neden olabilir (37).



### **2.1.5.3. Akciğer Tutulumu**

SSc'de GİS'den sonra en sık tutulan organ akciğerlerdir. Akciğer tutulumu %40–90 sıklığında bildirilmektedir. Erkek cinsiyet, dcSSc, difüzyon kapasitesinde azalma ve inflamatuvar belirteçler akciğer tutulumunun şiddeti ile ilişkilendirilmektedir (39).

SSc'deILD ve PAH olmak üzere iki tip pulmoner tutulum izlenmektedir (40).ILD hem IcSSc hem de dcSSc tiplerinde en sık karşılaşılan pulmoner tutulum tipidir.ILD prevalansı tanının akciğer grafisi, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) veya solunum fonksiyon testleriyle konulmasına göre %33–90 arasında değişmektedir (41).

SSc'de, akciğerlerdeki fibroblastların kollajen yapımı artmıştır. Akciğer hasarı başlamadan önce alveollerde inflamatuvar hücre birikimi olmaktadır. Sklerodermada akciğer fibrozu alveolit geliştikten sonra başlamaktadır. Sklerodermada akciğer fibrozu akciğer fonksiyonlarında bozulmaya, respiratuvar volümde ve difüzyon kapasitesinde azalmaya neden olur (42).

PAH hastaların yaklaşık %10-15'inde görülmektedir. Ancak sağ kalp kateterizasyonu ve ekokardiyografi ile hastaların %20-40'ında PAH saptanabilir. PAH, IcSSc'de dcSSc'den daha sık görülmektedir (35). Pulmoner arteriyel hipertansiyon SSc'de başta gelen ölüm nedenlerindedir. PAH varlığında 5 yıllık sağ kalım oranları %90'dan %50-70'lere inmektedir (43). PAH'da arteriollerde konsantrik intima proliferasyonu, mediada hipertrofi ve miksomatoid dejenerasyon görülmektedir. Sonuçta damar lümeninde daralma ve pulmoner sirkülasyon basıncında artış görülür (39). CREST sendromunda fibroz bulunmaksızın irreversible PAH gelişebilmektedir (44). PAH'ın en iyi tarama yöntemi, doppler ekokardiyografidir (39).

### **2.1.5.4. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu**

Parmaklarda şişme, artralji, myalji ve yorgunluk SSc'nin erken bulgularındandır. Artralji immobilite ve kontraktür periartikuler yapılar ve tendonların fibrozisi sonucu ortaya çıkar. Sıklıkla el eklemleri tutulurken bunun yanında el bileği, dirsek ve ayak bileği de tutulabilir. Tendon krepitasyonu özellikle dcSSc'de sık görülür. El, el bileği, diz ve ayak bileği eklemlerinde sık görülür (45). Artrit sıklıkla poliartriküler tutulum

şeklindedir ancak oligoartikuler ve monoartikuler tutulum da olabilir. Distal interfalengial eklemler genellikle tutulmaz. Myopati sıklıkla bulunur, ilerleyici değildir ve kreatin kinaz yüksekliği ile seyreder (46-48).

#### **2.1.5.5. Kardiyak Tutulum**

Yama tarzda myokardiyal fibrozis SSc'nin tipik kardiyak tutulum şeklidir (49). Myokard ve ileti sistemi fibrozisten etkilenir. Myokard tutulumu sistolik ve daha sıklıkla diyastolik kalp yetmezliğine neden olabilir. Doppler ekokardiyografi ile teşhis edilebilir (50). Perikardit de sık rastlanan bir bulgudur. İletim sistemi fibrozisine bağlı supraventriküler ve ventriküler aritmiler gözlenebilir (51).

#### **2.1.5.6. Renal Tutulum**

Otopsi çalışmalarında dcSSc'li hastaların yaklaşık %60-80'inde renal hasar saptanmıştır (52,53). Mikroalbüminüri, plazma kreatinin konsantrasyonunun hafif yüksekliği ve/veya hipertansiyona neden olur (54-56). SSc renal krizi ise ani başlayan malign arteriyel hipertansiyon, hızla ilerleyen oligürük böbrek yetmezliği ve mikroanjyopatik hemolitik anemiden oluşur. Hızlı gelişen mikroskopik hematüri, hafif proteinüri, hızlı bir şekilde artan azotemi ve sonunda oligüri ve anüri gelişimi ile karakterizedir (57).

#### **2.1.5.7. Sinir Sistemi Tutulumu**

SSc'li hastaların % 40'ında nörolojik tutulum görülebilmektedir (58). Kranial ve periferik sinir tutulumları ve otonom nöropati bulunabilir. Santral sinir sistemi tutulumu renal veya kardiyopulmoner tutulumlara ikincil olarak gelişmektedir. Nöropati asemptomatik olabilir. Ancak, otonom sinir sistemi tutulumu yaşamı tehdit edebilir (59).

#### **2.1.6. Tedavi**

SSc organ tutulumuna göre tedavi edilmektedir. Tedavinin bir basamağını bozuk immün sistem aktivasyonuna yönelik immünsüpresif tedaviler (metotreksat, siklosporin, siklofosfamid, azatiopürin, mikofenolat mofetil, rituksimab) ve otolog kök hücre nakli oluşturmaktadır. Bir diğer basamağını fibrinogenez ve vaskülopatiyeye yönelik tedaviler

oluşturmaktadır. Patogenez hedefli tedaviler dışında semptomatik tedaviler de uygulanır (60,61).

RF mevcut olan hastalarda ilk basamak tedavi kalsiyum kanal blokerleridir. Vasküler progresyonu azaltmada uzun zamandır önerilen tedavidir. Renal korumanın yanında sistemik etkileriyle sol ventrikül disfonksiyonunda azalma ve myokardiyal perfüzyonda iyileşme sağlarlar (62,63).

Dijital ülserli vakalarda vaskülopati patogenezindeki üç temel yolu hedeflemek gerekir; endotelin, prostasiklin ve nitrik oksit. Bu amaçla kullanılan endotelin reseptör antagonisti Bosentan'ın etkinliğini gösteren iki randomize kontrollü çalışma vardır. Bu çalışmalarda plaseboya göre yeni dijital ülser gelişimi 16 haftada %48; 24 haftada %30 oranında azaltmıştır (64,65).

Prostasiklin analoglarından olan İloprost'un da SSc'de sekonder dijital ülser tedavisinde yarar sağladığı gösterilmiştir (66). Nitrik oksit yoluyla ilgili kullanılan fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin de yarar sağladığı gösterilmiştir. Ancak bu konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (66).

SSc renal krizi SSc'nin major komplikasyonlarındanıdır. Anti- RNA polimeraz III pozitif hasta grubu renal kriz için yüksek risklidir (67). ACE inhibitörleri renal kriz tedavisinde ilk basamak tedavidir, ayrıca yüksek riskli hastalarda renal hasarı azaltmak için kullanılmaktadır (66). Son çalışmalar kalsiyum kanal blokörlerinin renal kriz gelişimini önleyici etkisi olduğunu göstermiştir (68).

PAH tedavisinde yeni bilgiler ışığında kombine tedavi daha umut vaat edici gözükmektedir. Tedavinin temelini patogenezde rol oynayan 3 ana yol oluşturmaktadır (endotelin, prostasiklin ve nitrik oksit yolakları) (69).

ILD SSc'de majör ölüm nedenlerindedir. Tedavi etkileri ve klinik sonuçlarıyla ilgili veriler olmamasına rağmen interstisyel akciğer hastalığında EUSTAR siklofosamid gibi immunsupresif tedavileri önermektedir (70).

Gastrointestinal tutulumda reflüyü azaltmaya yönelik yaşam tarzı değişikliği, H2 reseptör agonistleri ve proton pompa inhibitörleri, motilite bozukluğunda prokinetik ajanlar kullanılmaktadır.

Kardiyak tutulumda perikardit ve myokardit tedavisinde nonsteroidal anti- inflamatuvar ilaçlar ve kortikosteroidler kullanılmaktadır.

Organ tutulumu olmayan erken diffüz sklerodermada cilt tutulumu için metotreksat tedavisi önerilmektedir (70). ILD hastalarında mikofenolat mofetil kullanımı ile 5 yıllık sağ kalımın arttığı gösterilmiştir (71).

## **2.2. Mikronutrientler**

Mikronutrientler insanlar ve diğer organizmaların yaşamlarındaki fizyolojik fonksiyonların sağlanmasında önemli etkiye sahiptir (72). Mikromineraler ve eser elementler krom, bakır, selenyum, çinko ve molibden vb. içerir. Aynı zamanda vitaminleri de içerir (73).

### **2.2.1. Krom**

Krom (Cr) bir geçiş elementidir ve birçok iyonik durumda bulunur. Cr metalloenzimlerin komponenti olarak bulunur ve metabolik reaksiyonların çoğunda koenzim olarak görev yapar (74).

Cr sebze, meyve, pirinç, tahıl ve kırmızı et gibi çeşitli gıdalarda bulunur. Esas olarak ince barsaktan emilir ve dolaşıma albümin ve transferrine bağlı olarak geçer. Diyetle alınanın biyoyararlanımı çok düşüktür ve sindirilen Cr'un büyük çoğunluğu feçesle atılır. Çinko ve demir eksikliği durumunda Cr emilimi artar (75). Antiasitler, magnezyum, kalsiyum ve alüminyum tuzları, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi bazı ilaçlar Cr emilimini azaltır. Vitamin C ise Cr emilimini artırır.

Cr eksikliği genellikle hastanede yatan hastalarda artmış katabolizmaya bağlı yada parenteral nütrisyon alanlarda gözlenir. Cr supplementasyonu solunumsal sıkıntıları ve glukoz toleransını iyileştirir (76). Kısa barsak sendromu, yanık, travmatik hasarı olanlar, malabsorbsiyonu olanlar veya eser element takviyesi yapılmamış parenteral nütrisyon alanlarda da Cr eksikliği görülmektedir (77). Oral biyoyararlanımı düşük olduğu için yüksek doz alımlarda toksik etkiler fazla görülmemektedir. Önerilen alım miktarı erişkinlerde 20-35 mcg/gün'dür (78).

### 2.2.2. Bakır-Seruloplazmin

Bakır (Cu) metabolizmasındaki doğuştan hatalar ile ilgili iki hastalık tanımlanmıştır: Wilson hastalığı Cu ekskresyonundaki bozukluktan kaynaklanan Cu toksisitesinin semptomları ile karakterize bir hastalıktır. Menkes hastalığı ise barsaklardan Cu emilimindeki bozukluktan kaynaklanan Cu eksikliği semptomları ile karakterizedir. Batı tarzı beslenmede diyetteki Cu'nun %60'ı sebzelerden özellikle bakliyattan kaynaklanmaktadır. %20'lik kısmı ise kırmızı ve beyaz etten sağlanmaktadır. Karaciğer ve beyinde yüksek konsantrasyonda bulunurken; böbrek, kalp ve pankreasta daha az miktarda bulunur. Erişkinlerde ortalama alınması gereken Cu miktarı 1-1,6 mg/gün'dür (78).

Cu proksimal ince barsak ve mideden emilir. Cu karaciğerde seruloplazmin ile birleşir ve perifer dokulara taşınır. Seruloplazmin hücre yüzeyinde reseptörüne bağlanır ve Cu serbestleşerek hücre içine girer. Metallothionein karaciğerde sentezlenen Cu depo proteinidir. Cu'nun yarısı safra ile atılırken geri kalan kısmı da diğer gastrointestinal sekresyonlarla atılır (79).

Çinko-bakır süperoksit dismutaz, dopamin, lizil oksidaz, seruloplazmin, faktör V ve sitokrom c oksidaz bakır içeren enzimlerdir (80).

Cu eksikliğinde kırılğan saçlar, deride depigmentasyon, kas zayıflığı, nörolojik anormallik, ödem, hepatosplenomegali ve osteoporoz görülür. Ataksi, nöropati ve kognitif yetmezlikler gibi nörolojik değişiklikler görülebilir. Cu eksikliğinin hematolojik görünümü anemi ve nötropenidir (81). Hipokromik mikrositer anemi demir eksikliğinde olduğu gibi görülür. Eğer demir replasmanı verilirse bakır eksikliği daha kötüleşir çünkü demir Cu ile yarışır ve Cu emilimi azalır. Daha az olarak da trombositopeni görülür (82).

Cu eksikliği tedavisi replasman yapılması ve mümkünse altta yatan nedenin bulunmasıdır. Cu eksikliği olmasına neden olan faktörler gastrektomi veya gastrik bypass operasyonu, kronik diyare veya çölyak hastalığı gibi diğer malabsorbsiyon durumları, kronik periton diyalizi ya da hemodiyaliz ve aşırı çinko alımıdır.

Akut Cu zehirlenmesinde karın ağrısı, ishal ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar görülür. Daha ağır formlarda ise kardiyak ve renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, ensefalopati ve sonuçta ölüm görülebilir (83).

### **2.2.3. Çinko**

Çinko (Zn) birçok fonksiyona sahip olan vücut için gerekli bir mineraldir. Kırmızı et ve tavukta bol miktarda bulunur. Batı tarzı beslenmede kahvaltılık tahıllı gıdalar Zn ile zenginleştirilmiştir ve Zn'nin önemli bir kaynağı bundan sağlanmaktadır. Total vücut çinko düzeyi erişkinlerde 1,5-2,5 gram'dır (84). Vücuttaki dağılımın büyük bir kısmı kemik ve kaslarda bulunur. Zn esas olarak duodenum ve jejunumdan emilir. Zn emilimi aynı zamanda pankreatik enzimlere ihtiyaç duyar. Zn esas olarak gastrointestinal yoldan ekstrete edilir (85).

Zn asıl biyolojik rolünü aminoasitlerle özellikle histidin ve sisteinle olan sıkı bağlantılarına borçludur. Yaklaşık 250 adet Zn içeren protein tanımlanmıştır.

Hafif Zn eksiklikleri büyüme hızını yavaşlatırken ağır eksiklikler büyümede bozulmaya neden olur. Gecikmiş seksüel olgunlaşma, impotans, hipogonadizm, oligospermi, alopesi, immün disfonksiyon, gece körlüğü, yara iyileşmesinde gecikme ve çeşitli cilt lezyonlarına neden olabilir. Dermatolojik değişiklikler eritamöz, vezikülobülöz ve püstüler lezyonlar olarak özellikle ekstremitelerde görülür. Kronik hastalıklarda (inflamatuvar barsak hastalıkları vs), uzamış emzirenlerde, obezite tedavisi için gastrik by-pass geçirenlerde, gebelerde ve alkolik sirotiklerde Zn eksikliği sık görülmektedir (86,87). Diyabetiklerde Zn metabolizmasında artış görülür ve bu nedenle oluşan eksiklik immün disfonksiyonun nedeni olabilir (88). Diyabetiklerde yapılan Zn replasmanı immün fonksiyonlar üzerinde düzeltme yapabilir ancak HbA1C seviyesini yükseltir ve glukoz toleransını kötüleştirir.

Akrodermatitis enteropatica Zn emilimini azaltan otozomal resesif bir hastalıktır. Akrodermatidis enteropatica diyare, dermatit, alopesi, büyüme geriliği ve zayıf immün fonksiyonları ile birlikte olan ağır Zn eksikliği semptomları gösterir. Oral Zn replasmanı ile hızlı ve tam remisyona sağlanır (89).

İnsanlar 100mg /gün'e kadar olan yüksek Zn alımlarını tolere edebilir. Yüksek doz alımlar nonspesifik gastrointestinal semptomlara (karın ağrısı, bulantı, kusma...) neden olur. Aynı zamanda bakır emilimine de engel olabilir. Zn toksisitesi tedavisi primer olarak destek tedavisidir bununla birlikte kalsiyum disodyum etilendi amin tetra asetat da tedavide kullanılabilir (90). Zn durumunu belirlemek için plazma seviyesini ölçmek iyi bir yöntemdir. Ancak inflamasyonu durumlarında bu seviyeler düşebilir. Önerilen günlük Zn alım miktarları çocuklarda 3 mg/gün, erişkin kadınlarda 8mg ve erişkin erkeklerde 11mg/gün'dür.

#### **2.2.4. Selenyum**

Selenyum (Se) çeşitli biyolojik fonksiyonları olan eser mineraldir. Se eksikliği ile ilgili ilk deneyimler ratlarda yapılmıştır ve bu deneyde vitamin E eksikliği de yaptığı saptanmıştır. Sonuçlar karaciğer hasarının Se suplementasyonu ile önlenebileceğini göstermiştir. Diyetteki alınması gereken Se miktarının aralığı oldukça dardır, diğer eser minerallerden farklı olarak diyetle alınması gereken miktar ile toksik olan doz birbirine çok yakındır. Buna rağmen Se düzeyi düşük olan bireylerde replasman yapılması yararlı olabilir (91). İnsanlarda Se iki aminoaside bağlı olarak bulunur: selenosistein ve selenometionin. İnorganik formları ise suplementasyonların içinde bulunur.

Deniz ürünleri, karaciğer, böbrek ve kırmızı ette yüksek oranda Se bulunur. Diyetle alınan Se yüksek biyoyararlanıma sahiptir (%50). Selenometionin aktif olarak ince barsaktan emilir. Selenosisteinin emilim yolu tam olarak bilinmemektedir. İnorganik selenyum ise duodenumdan emilir. Se'nin atılım yolu idrardır (92).

30'dan fazla selenoprotein tanımlanmıştır ancak bunların içinde en iyi dördü bilinmektedir. Glutatyon peroksidaz önemli bir antioksidan, iyodotironin deiyodinaz tiroid hormon sentezinde katalizördür (93). Bunların dışında selenoprotein P ve selenoprotein sentetaz da bulunur. Bazılarının rolleri çok iyi bilinirken bazıları hala araştırılmaktadır.

Ağır Se eksikliği çizgili kas disfonksiyonu ve kardiyomiyopati ile ilişkilidir ve aynı zamanda immün fonksiyonlarda azalma, makrositoz ve beyazlamış tırnak yataklarına neden olabilir. Keshan hastalığı Çin'de Se eksikliği nedeniyle çocuklarda ve doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen endemik bir kardiyomiyopatidir (93).

Se, hematopoetik ve immün fonksiyonları yüksek olan karaciğer, dalak ve lenf nodlarında yüksek miktarda bulunur. HIV replikasyonu Se tarafından inhibe edilir (94). Naturel killer hücre aktivitesinin diyetle Se eklenmesiyle arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda diyetdeki Se takviyesi otoimmün tiroiditte inflamasyonu ve tiroid peroksidaz antikolları pozitif olan postpartum kadınlarda tiroidit riskini de azaltmaktadır (95).

Se toksisitesinde kötü koku, bulantı, ishal, saç dökülmesi, tırnak değişiklikleri, mental durumda değişiklik ve periferik nöropati görülebilir. Se alımı için önerilen doz çocuklarda günlük 20 mcg erişkinlerde 55 mcg kadardır.

### **2.2.5. Folik Asit**

Folik asitin (FA) primer biyokimyasal rolü aminoasit ve nükleik asit sentezi metabolizmasında, tek karbon taşınmasında koenzim olarak görev yapmaktır (96,99). FA eksikliği sıklıkla diğer besinlerin eksikliği ile birlikte, izole eksikliği nadirdir. Folik asit eksikliğinin klasik özelliği hipersegmente nötrofiller ve megaloblastik anemidir (96-98). FA eksikliği sıklıkla emilimini ve hepatobilier metabolizmasını etkileyen kronik alkolizmde görülür. Fenitoin, sülfasalazin, kolestiramin, amfoterisin B gibi birçok ilaç da FA emilim ve metabolizmasını bozar (98). Gebelerde folik asit eksikliği riski artmış olup bebekte nöral tüp defektine (NTD) neden olabilir (99,100). Gebelik öncesi ve gebeliğin ilk 3 ayında 400 mcg/gün FA preparatı kullanımı ile NTD riski önlenmektedir (101,102). Bununla birlikte yüksek miktarda FA alımında FA preparatlarına karşı alerjik reaksiyonlar dışında toksisite belirtilerine rastlanmamıştır (97).

FA eksikliği 4 evreden oluşmaktadır: ilk evre serum FA seviyesinde azalma; ikinci evre eritrosilerdeki FA seviyesinde azalma; üçüncü evre eritropoiesisde defekt oluşumu ve nötrofillerde hipersegmentasyon oluşumu; dördüncü evre ise megaloblastik anemi gelişimidir (97,103). FA eksikliğine sıklıkla vitamin B12 eksikliği de eşlik ettiği için ve bu vitaminlerin eksikliğinde hiperhomosisteinemi tablosu oluşarak osteoporoz, kalp ve damar hastalıkları, stroke, demans, Alzheimer riski arttığı için FA, B12 vitamini ve homosistein değerleri birlikte değerlendirilmelidir (104-106).



### **2.2.6. Prealbümin**

Molekül ağırlığı 54.000-62.000 dalton olan tetramer yapılı bir proteindir. Yarı ömrü 12 saatten kısadır (97). Karaciğerde sentezlenir. Bu tetramer yapının her bir monomeri bir molekül tiroksin bağlar. Her ne kadar bu molekül tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA) diye adlandırılrsa da tiroksinin çok az kısmı TBPA'ya bağlanır çünkü; tiroksin bağlayıcı globulinin tiroksine bağlanma ilgisi TBPA'dan 100 kat fazladır (109).

Prealbümin, A vitamini ile kompleks yapmış retinol bağlayıcı proteine bağlanarak A vitaminin taşınmasında ve metabolizmasında etkili olur (110). Prealbüminin referans değerleri yetişkinler için 10-40 mg/dl, çocuklar için bu değerlerin yarısıdır. Plazma prealbumin değerlerinin düşüşü (15 mg/dl'nin altına düşmesi) malnütrisyonu yansıtmaktadır. Beslenme desteği programının takibinde daha güvenilir ve duyarlı bir parametredir. Prealbümin bir negatif akut faz reaktanı olduğu için akut inflamatuvar durumlarda plazma seviyesi düşer. Aynı zamanda hiperöstrojenemi, malignite, karaciğer sirozu, barsak hastalıkları ve böbreğin protein kaybettiren hastalıklarında da plazma seviyesi azalır (107,108).

### **2.2.7. Vitamin D**

Vitamin D, diyetle alınan ergokalsiferol (D2) ve ciltte güneş ışığı sayesinde sentezlenen kolekalsiferolden (D3) oluşur. Aktive olması için karaciğerde 25. karbon, böbrekte 1. karbonunun hidroksillenmesi gerekir. Diyetle alınan D vitamininin %80'i duodenum ve ince barsaktan yağ ve safra tuzları varlığında emilir (111). Böbrekte oluşan 1-25 OH D3 kemik mineralizasyonunda ve intestinal kalsiyum emiliminde görev alır. D vitamini, serum kalsiyum-fosfor seviyesini ayarlayarak nöromusküler fonksiyonlar, kemik kalsifikasyonu ve diğer hücreyel olaylarda görev alır. Fosfordan zengin diyet alımında D vitamin sentezi azalırken; serum kalsiyum ve parathormon seviyesi azaldığında sentezi artar. Fazla miktardaki D vitamini daha sonra kullanılmak üzere adipoz dokuda depolanabilir. Esas atılım yeri safra yolları olmakla birlikte böbreklerden de atılabilir (111). Vitamin D için normal sınır 135-225 nmol/l'tir.

Karaciğer ve böbrek hasarı, güneş ışığına az maruziyet ve gastarointestinal hastalıklar D vitamin eksikliğine neden olabilir. D vitamin eksikliğinde kas ve iskelet patolojileri gelişir, kardiyovasküler hastalık riski artar. Vitamin D intoksikasyonu ise genellikle

aşırı D vitamini preparatı kullanımına bağlı olur ve iç organlarda kalsifikasyon yaparak irreversible hasarlara neden olabilir (112).

### **2.2.8. Tiamin (Vitamin B1)**

Tiamin suda çözünen bir vitamindir. Hücre içine alındıktan sonra hızla fosforile olur ve difosfat esterine dönüşür. Tiamindifosfat (TDP), glukoz ve aminoasit metabolizmasında rol oynayan enzimler için esas kofaktördür.

Tiamin en fazla maya, meyve kabuğunda ve tahıl tohumunda bulunur. Pirinçte ve beyaz unda miktarı fazladır. Günümüzde mısır gevreği ve ekmekler tiamin ile desteklenmektedir. Süt ve süt ürünleri, deniz ürünleri ve çoğu meyve tiamin kaynağı olarak fakir gıdalardır. Yaş gruplarına göre diyetle alınması gereken tiamin miktarları yaşla birlikte artar. Hamilelik ve laktasyon döneminde en fazladır.

Kan tiamin düzeyi ve idrardaki atılımı esasen tiamin miktarı ile ilgili net değer vermez. Bu nedenle, bu değerlerin yerini enzim translokasyonuna bağlı hemolize olmuş eritrositlerdeki TDP'nin aktivasyonu ve ölçülmesi ile indirekt değerlendirme sonuçları alır. Bir diğer yöntem ise yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) kullanılarak hemolizattaki TDP'nin direk ölçümü ile elde edilmesidir.

Tiamin eksikliği diyet ile yetersiz alım, azalmış emilim, yetersiz taşınma, artmış ihtiyaç ve kayıp nedeni ile olabilir. Kritik hastalık, kronik diüretik kullanımı, bariatrik cerrahi, malabsorbsiyon, alkolizm, yaşlılık, enfeksiyonlar, diyaliz, uzun dönem enteral ve parenteral beslenme, diyabet, pankreatit, kronik karaciğer hastalıkları ve uzun süren açlıklar tiamin eksikliğine neden olabilir (113,114).

İnsanlarda tiamin eksikliği sonucunda kardiyovasküler sistem (KVS) (yaş beriberi) ve sinir sistemi (kuru beriberi veya periferik nöropati ve/veya Wernike-Korsakoff Sendromu (WE)) etkilenmesi görülebilir. WE hastalarının beyinlerinde otopsi serilerinde TDP enziminin azaldığı görülmüştür. Alkoliklerde tiamin eksikliği yağlanma nedeniyle karaciğerde tiamin deposunun olmaması, diyetle yetersiz alım ve yetersiz GİS absorpsiyonuna bağlıdır. Klinik prezentasyonu oküler felç, nistagmus, ataksi ve konvüzyondur. %80'inde periferik nöropati mevcuttur. Bu klinik tanı nonspesifik semptomları olduğu için çoğu zaman atlanır.

### **2.2.9. Vitamin B6**

Vitamin B6 suda eriyen bir vitamindir. Bu vitaminin C4 pozisyonunda piridoksinde (PN) hidroksi metil grup, piridoksalda (PL) aldehid grup ve piridoksaminde (PM) ise aminometil grup içerir. Bunlar B6'nın koenzim formlarıdır. B6 vitamini, çoğunlukla PL olarak, portal dolaşıma katılır ve taşınma için plazmada albümine tutulur (115). B6 vitamininin dolaşımdaki formlarının %75-80'i PL ve piridoksal fosfat (PLP)'den oluşur (116).

B6 vitamininin aminoasit, tek karbon üniteler (DNA-RNA), yağ biyosentezinde ve glukoneogenezde çeşitli enzimatik reaksiyonlarda koenzim olarak işlevi vardır. Hayvansal ürünlerde et, balık, yumurta gibi B6 özellikle de PL ve PM açısından zengindir. Vitamin B6 düzeyi kan yada idrarda direkt olarak PLP 'nin miktarı ile değerlendirilir (Cut-off PLP değeri 20 mmol/lt). Ortalama B6 vitamin ihtiyacı 1,1 mg/gün, diyetle önerilen miktar 1,3 mg/gün'dür. Yeterli miktarda alım olup olmadığı PLP miktarı ölçümü ile belirlenir (116).

B6 eksikliğinde kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Kanda homosistein artışına neden olarak stroke, koroner hastalık ve venöz tromboz riskini artırır. Düşük PLP düzeyi ile kardiyovasküler risk arası da ilişki bulunmuştur (115). B6 vitamini alımı arttıkça kolorektal kanser sıklığı azalır. Yüksek PLP düzeyi ile akciğer kanseri riski de azalır. Protektif etkisi steroid hormon etkisini düzenlemesi, tek karbon metabolizması ve immün fonksiyonları düzenlemesi ile ilişkilidir. B6 vitamininin glukoneogenez ve glukojenoliz üzerinde etkisi mevcuttur. Bu nedenle düşük düzeylerinde tip 1 ve tip 2 diyabet gelişim riski görülebilir. Hemodiyaliz ilişkili periferik nöropatide piridoksin desteğine yanıt verir (115). Günlük önerilen doz 100mg/gün'dür (116).

### **2.2.10. Kobalamin(Vitamin B12)**

Kobalamin suda çözünen bir vitamindir. En önemli formu metil kobalamindir ve sitozolde etkindir. Homosisteinin metionine metilasyonunda 5 metiltetrahidrofolik asid sunumu sağlar. Deoksiadenozilkobalamin mitokondride etkindir ve propiyonat metabolizmasında metilmalonil koenzim A'nın süksinil Koenzim A'ya yeniden düzenlenmesinde etkindir. Hidroksikobalamin oldukça stabil bir formdur.

Siyanokobalamin biyosentetik bir ajandır ve metabolik olarak aktif olmak için diğer formlara dönüşür. Transkobalamin 1 ve 2 plazmada bulunan iki taşıyıcıdır (117).

Hayvansal gıdalar fazla miktarlarda kobalamin içerir. Normal tipik bir diyetdeki kobalaminin %50'den fazlası intrinsek faktör (IF) ve onun uptake sistemi tarafından alınır. Yine de IF bir seferde 2gr'dan fazlasını alamaz.

Vitamin B12'ye bağımlı iki önemli enzim vardır: 1: Metil malonil Koenzim A mutaz: B12 vitamini eksikliğinde büyük oranda bu enzimin aktivitesi azalarak metil malonil Koenzim A birikir ve metil malonik asidüriye sebep olur. Metil malonik asit birikiminin miyelin kılıf oluşumunu bozduğu düşünülmektedir. 2: Metionin sentaz: Homosisteinin metionine değişmesini sağlayan reaksiyon metionin sentaz enzimi aracılığı ile gerçekleşir, metilkobalamin gereklidir. Metionin sentezi tetrahidofolatın yeniden üretilmesi ve metioninin homosisteine dönüşümünü katalizler. B12 eksikliğinde DNA sentezi için gerekli olan 5,10-metilen tetrahidofolatın hücre içerisinde azalmasına neden olur (118).

Serum kobalaminin uzun dönem depolamada miktarı sabittir. İmmünoenzimatik kimyasal yöntemlerle anti IF antikorları kullanılarak IF bağlı kobalaminlerin saptanması diagnostiktir. Çoğu laboratuvarında kabul edilen referans değerler 200-250 ng/l (148-185 pmol/L) dir. Bozulmuş metionin sentez aktivitesinden dolayı homosistein artışı kobalamin yokluğunda MMA artışı kadar hassastır (119,120).

Ortalama kobalamin kaybı günlük 1 gr'dır. Toplam vücuttaki kobalamin miktarı ise 2500 mg'dır. Biyoyararlanımı normal bir alım esnasında %50'dir ve önerilen alım miktarı 2,4 gr'dır.

Kobalamin eksikliğine neden olan faktörler: diyetsel nedenler (vejetaryen beslenme), pernisiyöz anemi (PA) ve malabsorbsiyondur (absorbsiyon bozukluğu Schilling test ile saptanır). PA'da IF sekresyonu kaybolmuştur. Atrofik gastrit durumunda da pariyetal hücre kaybı olur ve IF azalır. Gastrik cerrahide malabsorbsiyona neden olur. Bakteriyal çoğalma, kör loop sendromu, divertikül kobalamin malabsorbsiyonuna neden olur. IF ile ilişkili malabsorbsiyon hastalıkları ağırdır (121,122).

Kobalamin eksikliğinde megaloblastik anemi görülür. Eritrositlerin yanı sıra tüm hücrel elemanlar etkilenir. Makrositoz sensitiftir ancak megaloblastik anemi için spesifik değildir ve anormal nükleer maturasyon mevcuttur ve makrositozdan daha değerlidir. Granülositlerde hipersegmentasyon görülür ve erken bir belirteçtir. Biyokimyasal belirteçlerden hücre ölümüne bağlı serum bilirubin, LDH artışı görülür. PA'lı hastaların %73-%87'sinde anemi gelişmeden önce makrositoz görülür ve en sonunda pansitopeni gelişebilir (122). Nörolojik semptomlar kobalamin eksikliğini folat eksikliğinden ayırır. Nörolojik defisit %27 hastada en erken görülen bulgudur. Miyelopatide semptomlar simetrik olarak ayaklardan başlar ve yukarı doğru çıkar. Motor bozukluk yürüme bozukluğu ve spastisite görülebilir. Serebral durum hafıza, duyu durum ve kişilik değişikliklerinden psikoz ve deliryuma kadar değişebilir. Magnetik rezonans görüntülemelerde demiyelinizasyonun yamalı görünümü olabilir. Elektroensefalogram ve diğer elektrofizyolojik değişiklikler sık görülür (123). Nörolojik değişiklikler kobalamin tedavisinden birkaç hafta sonra düzelmeye başlar. Tam yanıt hastaların %47'sinde kısmi yanıt ise %50'sinden fazlasında görülür.

Oral ya da parenteral destek sonrası tedavi yanıtı değerlendirilmesinde retikülosit sayısı 2-3 günde yükselir ve 7-10. günde pik değerine ulaşır.

### **2.2.11. Vitamin A**

Vitamin A, retinoidler olarak bilinen bir grubu temsil eder. Retinol, retinaldehit, retinoik asitten oluşan üç formu vardır. Asıl depolanma yeri karaciğer olmasına rağmen adipoz doku, böbrek, kemik iliği, akciğer ve gözde de önemli miktarda bulunur. Vitamin A, görme, üreme, kemik gelişimi ve immünite için gereklidir. Retinol üreme için; retinaldehit görme için; retinoik asit ise epitel hücrelerinin normal yapı ve fonksiyonu için gereklidir. Vitamin A yara yerinde monosit-makrofaj sayısının artırır, kollajen birikimini artırır, epitelizasyonu uyarır, kortikosteroidlerin yara yerindeki inhibitör etkilerini geri döndürür (124). Büyük oranda böbreklerden atıldığı için böbrek yetmezliği durumunda plazma seviyesi artarken; karaciğer hastalıkları ve gastrointestinal hastalıklarda plazma seviyesi azalır (125).

Transteritin ve retinol bağlayıcı protein (RBP), A vitaminin karaciğerden hedef dokulara taşınmasında görev alır (125). Bu taşıyıcı proteinlerin ölçümü plazmadaki vitamin A seviyesini belirlemede kullanılır (125). Normal karaciğer fonksiyonlarına

sahip bir kişide A vitamini deposu aylarca yetebillir. Yetmezlik gelişmesi için ölyak, pankreatit, bilier atrezi, Kistik Fibrozis, kolestatik karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorbsiyonuna neden olacak durumlar gereklidir (125,126). Artmış plazma A vitamin seviyeleri, asıl atılım yeri böbrekler olması nedeni ile hem akut hem kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir. Yüksek plazma seviyelerinin kas – iskelet sistemi üzerine olumsuz etkileri mevcut olup osteoporoitk kalça kırığı riskini de arttırır.

Serum retinol seviyesinin ölçümü vitamin A seviyesini belirlemek için kullanılan pratik bir biyokimyasal testtir. Retinol konsantrasyonu 30 mcg/dl'den yüksekse vitamin A depoları yeterli demektir. 10 mcg/dl'den az olduğu durumlarda yetmezlik belirtileri başlarken; 100 mcg/dl'den fazla olması ise toksik doza işaret eder (127).

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

Bu çalışma prospektif olarak Ağustos 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji polikliniğine başvuran Skleroderma hastalarında yapıldı. Çalışma öncesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurulu ve Tıp Fakültesi Dekanlık Lokal Etik Kurul onayı alındı (Etik kurul karar no: 2016/448, tarih: 29/07/2016). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Projeler Birimi'nden TTU-2016-7050 numaralı çalışmamız için destek alındı.

#### **3.1. Hasta Grubu**

Çalışmaya 50 hasta alınmıştır.

#### **Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri**

1. On sekiz yaşından büyük olmak
2. Skleroderma hastası olmak

#### **Hastaların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri**

1. Kronik böbrek hastalığı olması
2. Kronik karaciğer hastalığı olması
3. Gastarointestinal cerrahi öyküsü olması

#### 4. Son 6 ayda vitamin preparatı kullanmış olmak veya halen kullanmakta olmak

Tüm hastalara ve hasta yakınlarına çalışmanın amacı hakkında bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş yazılı onamları alınmıştır.

### 3.2. Çalışma Prosedürü

Çalışmamızda SSc hastalarının nutrisyonel durumunu değerlendirmeyi ve hastaların demografik özellikleri ile mikronutrient (vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, folik asit, vitamin A, vitamin D, bakır, çinko, krom, selenyum, prealbümin, seruloplazmin) arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy gibi sosyodemografik ve antropometrik özellikleri kaydedildi. Hastaların nutrisyonel durumunu değerlendirmek için Subjective Global Assessment (SGA) (ayrıntılı bilgi ektedir - Ek.1) formu kullanıldı. Hastaların nutrisyonel durumunu değerlendirebilmek için mikronutrient (vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, folik asit, vitamin A, vitamin D, bakır, çinko, krom, selenyum, prealbümin, seruloplazmin) ölçümü planlandı ve hastalardan kan örnekleri alındı. Aynı zamanda hastaların enfeksiyon durumunu değerlendirmek için C-reaktif protein ve sedimentasyon ölçümü için örnekler alındı. Alınan örnekler toplam hasta sayısı tamamlanincaya kadar saklanmak üzere işlemden geçirildi. Vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, folik asit, prealbümin, seruloplazmin çalışılması amacıyla serum elde etmek için oda sıcaklığında iki saat bekletildi ve sonrasında 1000 devir/dakika'da 20 dakika santrifüj edildikten sonra serum ayrılarak -80°C'de saklandı. Eser element, vitamin A, vitamin D tayininde ise plazma elde etmek için EDTA'lı tüpe konulan kan numuneleri kullanıldı. EDTA'lı tüpe alınan örnekler 1000 devir/dakika'da 15 dakika santrifüj edildikten sonra plazma ayrılarak -80°C'de saklandı.

### 3.3. Laboratuvar

Eser element (çinko, selenyum, krom, bakır) tayini için ICP-MS (Inductively Coupled Plasma-Mass spectrometry) yöntemi kullanıldı. -80°C derin dondurucuda muhafaza edilmiş numuneler buz kalıpları vasıtasıyla Erciyes Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Merkezi'ne nakledildi. Erciyes Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Merkezi'ne gelen numuneler bekletilmeden mikrodalga çözünürleştirme cihazıyla (Berghof Speedwave,



Germany) eritilerek çalışmaya alındı. Ölçüm öncesi analizi yapılacak elementleri içeren artan derişimlerde standartlar hazırlandı ( 0, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 ppb). ICP-MS markalı cihaz ölçümleme sonrasında eritilmiş numunelerde önerilere uygun olarak eser element seviyesi ölçümü yapıldı.

Vitamin B12 ELİSA yöntemiyle ölçüldü. Sonuçlar pikogram/mililitre (pg/ml) cinsinden elde edildi. 197 pg/ml'nin altındaki değerler düşük kabul edildi. Vitamin A, vitamin B1, vitamin B6, vitamin D HPLC yöntemi ile ölçüldü. Vitamin A için 0,3 mg/lit'nin altındaki değerler düşük kabul edildi. Vitamin D için 20 ng/ml'nin altındaki değerler düşük kabul edildi. Vitamin B1 için 35 ng/ml'nin altındaki değerler düşük kabul edildi. Vitamin B6 için 4,1 ng/ml'nin altındaki değerler düşük kabul edildi. Seruloplazmin ise nefelometrik yöntemle ölçüldü, 20mg/dl'nin altındaki değerler düşük olarak kabul edildi. Prealbümin spektrofotometrik analiz yöntemiyle ölçüldü. 20 mg/dl'nin altındaki değerler düşük kabul edildi. Folik asit ise ECLİA (elektrokemilimünesanas immünolojik testi) ile ölçüldü, 4,6 ng/ml'nin altındaki değerler düşük kabul edildi.

### **3.4. İstatiksel analiz**

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Q-Q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için Mann-Whitney U testi ve bağımsız iki örneklem t testi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson  $\chi^2$  analizi ve Fisher Kesin  $\chi^2$  testi kullanıldı. Nicel veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Veriler R 3.2.2([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) programı ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Ön değerlendirmeye 130 hasta alınmış olup kriterleri karşılayan 50 hastaya çalışmaya dahil edildi. Hastaların %8'i (n=4) erkek, %92'si (n=46) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması  $51,7 \pm 11,9$  yıl idi. Hastalık süreleri 7,8 (4-9) yıl idi. Hastaların %40'ı (n=20) dcSSc, %60'ı (n=30) lcSSc hastası idi. PAH insidansı lcSSc hastalarında %55 (n=11), dcSSc hastalarında ise %43,3 (n=13) idi.ILD insidansı lcSSc hastalarında %10 (n=3), dcSSc hastalarında ise %80 (n=16) idi. ANA pozitifliği insidansı dcSSc hastalarında %85 (n=17), lcSSc hastalarında ise %83,3 (n=25) idi. Hastaların ANA profillerine bakıldığında; dcSSc hastalarının %75'inde (n=15) AntiScl 70, %15'inde (n=3) Anti PmScl pozitifken; %10'unda (n=2) hiçbir otoantikor mevcut değildi. lcSSc hastalarının ise %60'ında (n=18) Antisentromer antikor, %10'unda (n=3) AntiPmScl pozitifken; %30'unda (n=9) hiçbir otoantikor mevcut değildi. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 5'te detaylı olarak verilmiştir.

**Tablo 5.** Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

Değişken	Total (n=50)	Tutulum		p
		Diffüz (n=20)	Limitli (n=30)	
Yaş±SD (yıl)	51.76±11.95	49±11.51	53.6±12.1	0.170
<b>Cinsiyet, n (%)</b>				
<b>Kadın</b>	46 (92.0)	19 (95.0)	27 (90.0)	0.641
<b>Erkek</b>	4 (8.0)	1 (5.0)	3 (10.0)	
Vki±SD (kg/m <sup>2</sup> )	30.40±5.36	28.90±6.26	31.43±4.46	0.106
Süre± 1.-3. çeyrek (yıl)	7.8 (4.0-9.0)	8.4 (4.3-10.5)	7.3 (4.0-9.0)	0.589
<b>PAH, n (%)</b>				
<b>Var</b>	24 (48.0)	11 (55.0)	13 (43.3)	0.419
<b>Yok</b>	26 (52.0)	9 (45.0)	17 (56.7)	
<b>İAH, n (%)</b>				
<b>Var</b>	19 (38.0)	16 (80.0)	3 (10.0)	<0.001
<b>Yok</b>	31 (62.0)	4 (20.0)	27 (90.0)	
<b>ANA (IFA), n (%)</b>				
<b>Pozitif</b>	42 (84.0)	17 (85.0)	25 (83.3)	1.000
<b>Negatif</b>	8 (16.0)	3 (15.0)	5 (16.7)	
<b>Otoantikor, n (%)</b>				
<b>Anti scl70</b>	15 (30.0)	15 (75.0)	0 (0.0)	<0.001
<b>Anti sentromer</b>	18 (36.0)	0 (0.0)	18 (60.0)	
<b>Anti pmscl</b>	6 (12.0)	3 (15.0)	3 (10.0)	
<b>Hiçbiri</b>	11 (22.0)	2 (10.0)	9 (30.0)	

Hastaların mikronutrient (vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, folik asit, vitamin A, vitamin D, bakır, çinko, krom, selenyum) ölçümleri yapıldı ve sonuçlar tutulum tipine göre değerlendirildi. Tüm hastaların %18'inde (n=9) Vitamin B1 eksikliği, %10'unda (n=5) vitamin B6 eksikliği, %10'unda (n=5) vitamin B12 eksikliği, %10'unda (n=5) vitamin A eksikliği, %72'sinde (n=36) vitamin D eksikliği, %18'inde (n=9) folik asit eksikliği, %14'ünde (n=7) prealbümin eksikliği (prealbümin aynı zamanda bir negatif akut faz reaktanı olması nedeni ile değerlendirilirken eş zamanlı olarak gönderilen sedimentasyon ve CRP değerlerine de bakılmış olup eksiklik olan hastaların

tamamında sedimentasyon-CRP değerleri normal aralıklardaydı), %20'sinde (n=10) krom eksikliği, %96'sında (n=48) bakır eksikliği, %98'inde (n=49) inko eksikliği, %36'sında (n=18) selenyum eksikliği mevcuttu. Hastaların malnutrisyon durumu SGA formu ile değerlendirilmiş olup tüm hastaların %52'sinde (n=26) nutrisyonel durumu normalken; %46'sında(n=23) orta derecede; %2'sinde ise ağır derecede malnutrisyon mevcuttu. Ciddi malnutrisyonu olan tek hasta dcSSc hastası idi.

Sonuçların tutulumu tipine göre değerlendirildiğinde ise: dcSSc hastalarının (n=20) hiçbirinde vitamin B1 eksikliği yoktu, %10'unda (n=2) vitamin B6 eksikliği, %5'inde (n=5) vitamin B12 eksikliği, %20'sinde (n=4) vitamin A eksikliği, %70'inde (n=14) vitamin D eksikliği, %20'sinde (n=4) folik asit eksikliği, %20'sinde (n=4) prealbümin eksikliği, %20'sinde (n=4) krom eksikliği, %95'inde (n=19) bakır eksikliği, %95'inde (n=19) inko eksikliği, %50'sinde (n=10) selenyum eksikliği mevcuttu. Bakır ve çinko eksikliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,022, p=0,013). dcSSc hastalarının %70'inde (n=14) orta derecede malnutrisyon mevcutken %5'inde (n=1) ağır derecede malnutrisyon mevcuttu ve malnutrisyon durumu istatistikel olarak anlamlıydı (p=0,004).

lcSSc hastalarının (n=30) ise %30'unda (n=9) vitamin B1 eksikliği, %10'unda (n=3) vitamin B6 eksikliği, %13,3'nde (n=4) vitamin B12 eksikliği, %3,3'nde (n=1) vitamin A eksikliği, %73,3'nde (n=22) vitamin D eksikliği, %16,7'sinde (n=5) folik asit eksikliği, %10'unda (n=3) prealbümin eksikliği, %20'sinde (n=6) krom eksikliği, %96,7'sinde (n=29) bakır eksikliği, %100'nde (n=30) inko eksikliği, %26,7'sinde (n=8) selenyum eksikliği mevcuttu. lcSSc hastalarının %30'unda (n=9) orta derecede malnutrisyon mevcutken ağır derecede malnutrisyonu olan lcSSc hastası yoktu.

lcSSc hastalarında bakır eksikliği yüzdesi daha fazla olmasına rağmen dcSSc hastalarının ortalama bakır değeri 12,9 mcg/dl iken lcSSc hastalarındaki ortalama bakır değeri 22,5 mcg/dl idi ve dcSSc hastalarındaki bakır eksikliğinin daha belirgin olması istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,022).

lcSSc hastalarında çinko eksikliği yüzdesi daha fazla olmasına rağmen dcSSc hastalarının ortalama çinko değeri 11,1 mcg/dl iken; lcSSc hastalarındaki bakır değeri 18,4 mcg/dl idi ve dcSSc hastalarındaki çinko eksikliğinin daha belirgin olması istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,013). Mikronutrientlerin tutulum tipine göre değerleri

ve eksiklik yüzdeleri Tablo 6 ve 7’de; referans aralıkları ise EK 2’de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

**Tablo 6.** Mikronutrientlerin tutulum tipine göre değerleri

Değişken	Total (n=50)	Tutulum		p
		Diffüz (n=20)	Limitli (n=30)	
Vitamin B1±SD(ng/ml)	66.78±29.19	73.76±25.67	62.12±30.86	0.170
Vitamin B6 (1. - 3.çeyrek) (ng/ml)	7.7 (5.0-11.7)	8.9 (5.6-12.5)	6.2 (5.0-10.0)	0.212
Vitamin B12 (1. - 3.çeyrek) (ng/ml)	313.9 (267.6-390.5)	336.5 (246.3- 404.0)	307.5 (269.7-349.5)	0.394
Vitamin A (1. - 3.çeyrek) (mg/lt)	0.6 (0.4-0.9)	0.7 (0.3-0.7)	0.5 (0.4-1.0)	0.586
Vitamin D±SD(ng/ml)	15.60±6.67	15.71±7.53	15.53±6.17	0.927
Folik asit (1. - 3.çeyrek) (ng/ml)	7.3 (5.4-10.5)	7.1 (5.3-9.7)	7.5 (5.7-11.2)	0.552
Prealbümin±SD(mg/dl)	66.78±29.19	24.00±5.50	25.66±5.40	0.297
Seruloplazmin (1. - 3.çeyrek) (mg/dl)	26.4 (23.3-29.6)	26.0 (22.4-28.0)	26.8 (23.6-30.1)	0.357
Krom (1. - 3.çeyrek) (mcg/ml)	1.3 (0.9-1.7)	1.2 (0.8-1.4)	1.6 (1.0-1.8)	0.057
Bakır (1. - 3.çeyrek) (mcg/dl)	14.4 (9.2-30.4)	12.9 (6.5-16.6)	22.5 (11.0-33.3)	<b>0.022</b>
Çinko (min-max)(mcg/dl)	15.3 (9.5-25.0)	11.1 (7.6-17.8)	18.4 (12.0-28.0)	<b>0.013</b>
Selenyum (1. - 3.çeyrek) (mg/dl)	54.0 (37.8-82.3)	45.5 (30.5-81.8)	60.0 (42.5-82.5)	0.181
Sedim (1. - 3.çeyrek) (mm/saat)	15.0 (9.0-30.8)	15.0 (6.3-37.5)	15.0 (10.5-27.5)	0.572
CRP (1. - 3.çeyrek) (mg/lt)	3.2 (3.1-9.1)	3.3 (3.1-10.7)	3.2 (3.1-9.1)	0.499

**Tablo 7.** Mikronütrientlerin tutulum tipine göre eksiklik yüzdeleri

Değişken	Total (n=50)	Tutulum		P
		Diffüz (n=20)	Limitli (n=30)	
<b>Vitamin B1 durum, n (%)</b>				0.007
Eksik	9 (18.0)	0 (0.0)	9 (30.0)	
Normal	41 (82.0)	20 (100.0)	21 (70.0)	
<b>Vitamin B6 durum, n (%)</b>				1.000
Eksik	5 (10.0)	2 (10.0)	3 (10.0)	
Normal	45 (90.0)	18 (90.0)	27 (90.0)	
<b>Vitamin B12 durum, n (%)</b>				0.636
Eksik	5 (10.0)	1 (5.0)	4 (13.3)	
Normal	45 (90.0)	19 (95.0)	26 (86.7)	
<b>Vitamin A durum, n (%)</b>				0.143
Eksik	5 (10.0)	4 (20.0)	1 (3.3)	
Normal	45 (90.0)	16 (80.0)	29 (96.7)	
<b>VitD durum, n (%)</b>				1.000
Eksik	36 (72.0)	14 (70.0)	22 (73.3)	
Normal	14 (28.0)	6 (30.0)	8 (26.7)	
<b>Folik asit durum, n (%)</b>				1.000
Eksik	9 (18.0)	4 (20.0)	5 (16.7)	
Normal	41 (82.0)	16 (80.0)	25 (83.3)	
<b>Prealbümin durum, n (%)</b>				0.416
Eksik	7 (14.0)	4 (20.0)	3 (10.0)	
Normal	43 (86.0)	16 (80.0)	27 (90.0)	
<b>Krom durum, n (%)</b>				1.000
Eksik	10 (20.0)	4 (20.0)	6 (20.0)	
Normal	40 (80.0)	16 (80.0)	24 (80.0)	
<b>Bakir durum, n (%)</b>				1.000
Eksik	48 (96.0)	19 (95.0)	29 (96.7)	
Normal	2 (4.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	
<b>Çinko durum, n (%)</b>				0.400
Eksik	49 (98.0)	19 (95.0)	30 (100.0)	
Normal	1 (2.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	
<b>Selenyum durum, n (%)</b>				0.167
Eksik	18 (36.0)	10 (50.0)	8 (26.7)	
Normal	32 (64.0)	10 (50.0)	22 (73.3)	
<b>Seruloplazmin durum, n (%)</b>				1.000
Eksik	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Normal	50 (100.0)	20 (100.0)	30 (100.0)	
<b>Malnutrisyon, n (%)</b>				0.004*
Normal	26 (52.0)	5 (25.0)	21 (70.0)	
Orta	23 (46.0)	14 (70.0)	9 (30.0)	
Ciddi	1 (2.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	

\* = Orta derecede malnutrisyonun tutulum tipine göre istatistiğinin değeridir.

Mikronutrient değerleri ile hastaların yaşı, hastalık süresi ve malnutrisyon durumu Pearson korelasyon yöntemi kullanılarak karşılaştırıldı. Hastalarının yaşı arttıkça vitamin B1 değerlerinde düşme olduğu tespit edildi. Yani hasta yaşı ile vitamin B1 arasında negatif bir korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,014$ ,  $r=-0,347$ ). Hastalık süresi uzadıkça prealbümin değerlerinin azaldığı tespit edildi. Yani hastalık süresi ile prealbümin arasında negatif bir korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,000$ ,  $r=-0,521$ ). Hastaların malnutrisyon durumu kötüleştiğinde prealbümin değerlerinin azaldığı tespit edildi. Yani malnutrisyon ile prealbümin arasında da negatif bir korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,019$ ,  $r=-0,331$ ). Mikronutrientlerin hastalık süresi, hasta yaşı, tutulum ve malnutrisyon durumu ile korelasyonu ile ilgili veriler Tablo 8’de dataylı olarak belirtilmiştir.

**Tablo 8.** Mikronutrientlerin hastalık süresi, hasta yaşı, tutulum ve malnutrisyon durumu ile korelasyonu

Değişken	Tutulum	Yaş	Süre	Malnutrisyon
<b>Vitamin B1</b>	-,197	<b>-,347*</b>	-,097	,092
	,170	<b>,014</b>	,502	,525
<b>Vitamin B6</b>	-,093	-,066	-,121	,021
	,521	,648	,403	,883
<b>Vitamin B12</b>	,003	-,075	,127	,171
	,986	,604	,381	,236
<b>Vitamin A</b>	,120	,110	,101	-,134
	,407	,447	,486	,355
<b>Vitamin D</b>	-,013	,013	-,172	-,264
	,927	,929	,233	,064
<b>Folik asit</b>	,080	,151	-,199	,037
	,579	,294	,167	,800
<b>Prealbümin</b>	,150	,101	<b>-,521**</b>	<b>-,331*</b>
	,297	,484	<b>,000</b>	<b>,019</b>
<b>Seruloplazmin</b>	,061	,122	,057	-,017
	,676	,398	,693	,909
<b>Krom</b>	,226	,074	-,158	-,093
	,114	,610	,274	,521
<b>Bakir</b>	,238	-,114	,011	-,003
	,097	,432	,937	,983
<b>Çinko</b>	,151	-,105	-,096	-,026
	,295	,466	,508	,857
<b>Selenyum</b>	,101	-,104	-,059	,219
	,486	,474	,685	,126

\*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$  düzeyinde istatistiki olarak önemlidir.

## 5. TARTIŞMA

SSc hastalarında nutrisyonel durum ile ilgili literatür taramamızda çok az sayıda çalışma bulmamız nedeni ile biz de bu konu ile ilgili bir çalışma yapmaya karar verdik. Çalışmamıza alınan hastaları diffüz – limitli SSc olarak gruplandırdık. Hastaların kan örneklerinden mikronutrient (vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, vitamin D, vitamin A, folik asit, krom, bakır, çinko, selenyum) ölçümü yaptık ve çıkan sonuçları hastalığın süresi, tutulum tipi, yaş ve nutrisyonel durum ile karşılaştırdık. Hastaları GİS tutulumuna göre ayrıca gruplamadık. Hastaların %96'sında bakır eksikliği, %98'inde çinko eksikliği, %36'sında selenyum eksikliği ve %72'sinde vitamin D eksikliği tespit ettik. Hastalarımızın nutrisyonel durumunu ise SGA testi ile değerlendirdik ve 50 hastanın 23'ünde (%46) orta derecede, 1'inde (%2) ağır derecede malnutrisyon tespit ettik. dcSSc hastalarının %70'inde malnutrisyon varken lcSSc hastalarının sadece %30'unda malnutrisyon mevcuttu.

Caporali ve arkadaşlarının 2012'de 24 SSc ( 3 adet dcSSc ve 19 adet lcSSc hastası) hastası ile yaptığı bir çalışmada ise hastaların nutrisyonel durumu SGA ile değerlendirilmiş ve 19 (%79) hastada orta derecede; 3 (%13) hastada ağır derecede malnutrisyon tespit edilmiş. Ancak beklenenin aksine malnutrisyonu olan hastaların sadece 1'i (%33) dcSSc hastası olup; 18 (%95) hasta lcSSc hastası imiş. Aynı çalışmada malnutrisyonu olan hastalarda belirgin albümin eksikliği de tespit edilmiş. Caporali ve arkadaşlarının aksine bizim çalışmamızda dcSSc hastalarında malnutrisyon yüzdesi daha yüksekti. Hastaların VKİ'leri ile tutulum tipi, hastalık süresi, hasta yaşı ve malnutrisyon durumunu karşılaştırdığımızda ise anlamlı bir ilişki bulamadık. Nutrisyon



markeri olarak çalışmamızda prealbümin düzeyine baktık. Prealbüminin aynı zamanda bir negatif akut faz reaktanı olması nedeni ile malnutrisyonu objektif olarak yansıttığından emin olmak için eş zamanlı alınan kan örneklerinden sedimentasyon ve CRP düzeylerine baktık. Hastaların %20'sinde prealbümin düşüklüğü tespit ettik ve prealbümin ile malnutrisyon arasında anlamlı negatif korelasyon bulduk. Prealbümin eksikliği olan hastaların tamamında sedimentasyon ve CRP değerlerinin normal aralıklarda olduğunu göstererek bu sonucu destekledik. Hastalık süresi ve hasta yaşı ile malnutrisyon arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Prealbümin ile hastalık süresi arasında ise anlamlı negatif korelasyon tespit ettik.

Veronica Codullo ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada ise 299 SSc hastası 48 hafta boyunca takip edilmiş ve bu süre sonunda prealbümin ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmış. Hastaların 30'u 48 hafta içinde SSc komplikasyonları nedeni ile hayatını kaybetmiş. Hem tüm hastalarda hem de hayatını kaybeden hastalarda belirgin prealbümin eksikliği tespit edilmiş olup prealbüminin SSc hastalarında malnutrisyon ve mortalite açısından diğer risk faktörlerinden bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.

Mineraller, vitaminler ve eser elementleri içeren mikronütrientler immün sistemin regülasyonunda önemli yere sahiptir (128,129). Bu nedenle hastaların mikronütrient değerleri ile hastaların nutrisyonel durumunu ve demografik özelliklerini de karşılaştırdık.

Daha önceki çalışmalarda SSc hastalarında yüksek seruloplazmin düzeyleri gösterilmiştir (130). Hughes ve arkadaşlarının 2015 yılında 20 adet SSc hastası ve 20 adet sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada 24 saatlik idrar bakır, serum bakır, çinko, selenyum, seruloplazmin düzeylerine bakılmıştır. İdrar bakır SSc hastalarının %68'inde; kontrol grubunun ise %37'sinde ölçülemeyecek kadar düşük bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Serum bakır, çinko ve seruloplazmin düzeylerinde de iki grup arasında belirgin bir fark bulunamamış. Ancak, hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin selenyum eksikliği tespit edilmiş. Tikly ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı bir çalışmada da SSc hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı selenyum eksikliği tespit edilmesine rağmen bakır ve çinko düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Jayson ve arkadaşlarının 1976 yılında 22 SSc hastası ile yaptığı

bir çalışmada ise SSc hastalarında kontrol grubuna daha yüksek bakır düzeyleri bulunmuş ancak anlamlı bir fark bulunamamış.

Bizim çalışmamızda ise hastaların serum krom, bakır, çinko ve selenyum ölçümleri yapıldı. Hastaların %96'sında bakır eksikliği (Eş zamanlı sedim-CRP ve seruloplazmin ölçümü de yapıldı ve bakır eksikliği olan hastalarda seruloplazmin, sedim ve CRP değerlerinin normal aralıklarda olduğu görüldü ve böylece bakır eksikliği oranının doğruluğu teyit edildi), %98'inde çinko eksikliği, %20'sinde krom eksikliği tespit edildi. Bakır ve çinko eksikliği istatistiksel olarak anlamlıydı. Bakır ve çinko eksikliği yüzdesi lcSSc hastalarında daha yüksekti. Ancak dcSSc hastalarının hem bakır hem de çinko median değerleri lcSSc hastalarından daha düşüktü. Hastaların %36'sında selenyum eksikliği bulduk ancak çalışmamıza Hughes ve arkadaşlarının hasta sayısından daha fazla hasta almamıza rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik. Literatürde oral submukozal fibrozis hastalarında belirgin bakır eksikliği gösterilen çalışmalar mevcut olup SSc hastalarında cilt fibrozisi ile bakır, çinko eksikliğini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadı. Biz de çalışmamızda cilt fibrozisini değerlendirmeye dahil etmemiştik.

Çalışmamızda ayrıca hastaların vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, vitamin A, vitamin D ve folik asit düzeylerine de baktık. Hastaların %18'inde tiamin eksikliği saptandı ve hastaların yaşı ile tiamin arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Ancak hastalık süresi ve malnutrisyon ile tiamin arasında bir ilişki bulamadık. Literatürde SSc ve tiamin ile ilgili hiçbir çalışma bulamadığımız için karşılaştırma yapamadık.

Hastaların %10'unda vitamin B6 eksikliği, %10'unda vitamin B12 eksikliği, %18'inde folik asit eksikliği tespit ettik ancak dcSSc ve lcSSc grubu arasında fark bulamadık. Vitamin B6, vitamin B12 ve folik asit ile hastalık süresi, hasta yaşı ve malnutrisyon arasında da anlamlı bir ilişki bulamadık. Literatür taramasında vitamin B6 ve SSc ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadığımız için karşılaştırma yapamadık. Vitamin B12 ve folik asit ise sadece bazı çalışmalarda SSc hastalarında homosistein düzeyi hakkında bilgi vermesi amacı ile ölçülmüş olup nutrisyonel durum ile karşılaştırıldıkları bir çalışmaya rastlanmamıştır.

İn vitro çalışmalarda retinoidlerin SSc hastalarının cildindeki fibroblastlarda kollajen üretimini azalttığı gösterilmiştir (131). Sentetik vitamin A analogları antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkiye sahip olup SSc fibroblastlarında Tip 1 kollajen RNA'larını azaltmaktadır (132-135). Bir grup çalışmacı özellikle SSc'nin erken evrelerinde tedavide vitamin A preparatları kullanımının faydalı olacağını düşünmektedir (136-138). Xaio ve arkadaşlarının 2011 yılında 4'ü kadın ve 1'i erkek olmak üzere 5 SSc hastası ve 5 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada karın cildinden örnekler alınarak 24 saat hücre kültüründe bekletilmiş. Hasta grubuna retinoik asit verilmiş ve 24 saatin sonunda hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin fibroblast, tip 1 ve 3 kollajen azalması olduğu görülmüş. Y-N Wan ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada ise SSc hastalarına oral vitamin A preparatları verilmiş ve ciltteki fibroblastlar üzerine inhibitör etkileri olduğu gösterilmiş.

Bizim çalışmamızda ise vitamin A düzeyleri tutulum tipine, yaşa, hastalık süresine ve nutrisyonel duruma göre değerlendirilmiş olup cilt fibrozisi ile herhangi bir karşılaştırma yapılmadı. Hastaların sadece %10'unda vitamin A eksikliği olup hastalık süresi, hasta yaşı, tutulum tipi ve nutrisyonel durum ile vitamin A arasında anlamlı herhangi bir ilişki bulunamadı.

SSc'de malabsorbsiyon, inflamasyon, güneş ışığına daha az maruziyet ve geleneksel kıyafetler gibi etkenler nedeni ile vitamin D eksikliği görülebilmektedir (139). Akdeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada SSc hastalarının vitamin D düzeyleri şaşırtıcı derecede yüksek bulunmuştur (139). Başka bir çalışmada ise vitamin D eksikliği ile hastalığın şiddeti ve akciğer tutulumu arasında ilişki bulunmuştur (136). Bir diğer çalışmada ise SSc hastaları ve normal insanların cildinden elde edilen fibroblastların kültür ortamındaki değerlendirmesinde D vitamininin kollajen sentezi ve fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği görülmüştür (140-141). Ancak başka bir çalışmada da bu bilgilere dayanarak hastaların tedavisine D vitamini eklenerek takip edilmiş ve hastaların cilt skorunda plaseboya göre belirgin bir iyileşme olmamıştır (142).

Giuggioli ve arkadaşları 2016 yılında 41'i D vitamini kullanmakta olan 140 SSc hastasının vitamin D düzeylerini ölçmüşler. D vitamini desteği alan grubun %30'unda; D vitamini kullanmayan grubun %97'sinde D vitamini eksikliği tespit edilmiş. Atteritano ve arkadaşları ise 2016 yılında 40 adet SSc hastası ve 40 adet sağlıklı kontrol

grubunda vitamin D düzeyleri ile cilt tutulumu ve PAH arasındaki ilişkiyi araştırmış. D vitamini düzeyleri SSc hastalarında kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunmuş (p=0,003). SSc hastalarının %50'sinde D vitamini eksikliği saptanmış ve eksiklik olan ve olmayan SSc hastalarının pulmoner arter basınçları karşılaştırılmış, D vitamini eksikliği olan SSc hastalarının pulmoner arter basınçları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Ayrıca hastalar cilt tutulumuna göre de değerlendirilmif ve MRSS > 10 olan SSc hastalarında daha belirgin D vitamini eksikliği tespit edilmiş.

Bizim çalışmamızda ise hastaların cilt skoruna göre karşılaştırma yapılmadı ve hastalar pulmoner arter basıncı değerine göre değil PAH olup olmadığına göre değerlendirildi. Hastaların %72'sinde vitamin D eksikliği tespit edildi ancak ne PAH ne ILD ne de malnutrisyon ile vitamin D arasında korelasyon saptanmadı.

Tüm bu bilgilerin ışığında daha geniş bir hasta grubu ile gastrointestinal sistem tutulumu ve cilt tutulumu da çalışmaya dahil edilerek ve hatta GIS tutulumu olanlarda endoskopik biyopsiler alınarak hastaların nutrisyonel durumu ve mikronutrientlerin hastalığa etkileri hakkında çok daha faydalı bilgiler elde edileceği ve bu bilgilerin tedavi, mortalite ve morbidite üzerine olumlu katkılar sağlayacağı kanaatine varmış bulunmaktayız. Ayrıca hastalara oral - parenteral nutrisyon ve mikronutrient desteği yapılarak hastaların progresyonuna etkilerinin de araştırılmasını önermekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

Skleroderma hastalarının nutrisyonel durumu değerlendirildi ve hastaların demografik özellikleri, nutrisyonel durumları ve mikronutrient düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar:

1. Hastaların %48'inde SGA'ya göre malnutrisyon tespit edildi ve prealbüminin iyi bir nutrisyonel marker olduğu saptandı.
2. Hastalarda anlamlı derecede bakır ve çinko eksikliği bulunmuş olup ileri çalışmalar planlanmaktadır.
3. Hastalık süresi uzadıkça prealbüminin azaldığı tespit edildi.
4. Hasta yaşı arttıkça vitamin B1 düzeyinin azaldığı tespit edildi.
5. Malnutrisyonu olan hastalarda daha düşük prealbümin düzeyleri tespit edildi.
6. Diffüz Skleroderma hastalarında Limitli Skleroderma hastalarına göre daha yüksek malnutrisyon oranları tespit edildi.
7. Diffüz Skleroderma hastalarında Limitli Skleroderma hastalarına göre daha düşük bakır ve çinko düzeyleri tespit edildi.
8. Hastaların %18'inde (n=9) Vitamin B1 eksikliği tespit edildi.
9. Hastaların %10'unda (n=5) vitamin B6 eksikliği tespit edildi.

10. Hastaların %10'unda (n=5) vitamin B12 eksikliği tespit edildi.
11. Hastaların %10'unda (n=5) vitamin A eksikliği tespit edildi.
12. Hastaların %72'sinde (n=36) vitamin D eksikliği tespit edildi.
13. hastaların %18'inde (n=9) folik asit eksikliği tespit edildi.
14. Hastaların %14'ünde (n=7) prealbümin eksikliği tespit edildi.
15. Hastaların %20'sinde (n=10) krom eksikliği tespit edildi.
16. Hastaların %96'sında (n=48) bakır eksikliği tespit edildi.
17. Hastaların %98'inde (n=49) çinko eksikliği tespit edildi.
18. Hastaların %36'sında (n=18) selenyum eksikliği tespit edildi.

## KAYNAKLAR

1. Ferri C, Sebastiani M, Lo Monaco A et al (2014) Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimm Rev* 13:1026–1034
2. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet ME (2011) Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 10:276–281
3. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415e21.
4. Caporali R, Caccialanza R, Bonino C, Klersy C, Cereda E, Xoxi B, et al. Disease-related malnutrition in outpatients with systemic sclerosis. *Clin Nutr* 2012;31:666e71.
5. Baron M, Hudson M, Steele R., Canadian Scleroderma Research Group. Malnutrition is common in systemic sclerosis: results from the Canadian scleroderma research group database. *J Rheumatol* 2009;36:2737e43.
6. Krause L, Becker MO, Brueckner CS, Bellinghausen CJ, Becker C, Schneider U, et al. Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1951e7.
7. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972e 2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940e4.
8. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fiftyeight matched controls. *Am J Med* 1969;46:428e40.
9. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for SSc. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001;60:592e8.
10. Copius Peereboom JW, General aspects of trace elements and health. *Sci Total Environ* 1985;42:1-27.
11. Güneral F., Eser elementler. *Katkı Dergisi* 1985;6:249-250.
12. Jimenez, S.A., Role of endothelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of the vascular alterations in systemic sclerosis. *ISRN rheumatology*, 2013.2013.

13. Wollheim, F., Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology*, 2005.44(10): p. 1212-1216.
14. Scleroderma. EULAR online course. 2007-2009. Module 20: 1-30
15. Varga J. Systemic sclerosis: an update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66: 198-202
16. Luo, Y., et al., Systemic sclerosis: genetics and epigenetics. *Journal of autoimmunity*, 2013. 41: p.161-167.
17. Budd, R.C., I.B. McInnes, and S. Ruddy, *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 2008: Elsevier W.B.Saunders.
18. LeRoy EC Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996. 22: 675-694.
19. Renaudineau Y. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999. 6: 156-160.
20. Kahaleh BM. Lymphocyte interactions with the vascular endothelium in scleroderma. *Clin Dermatol* 1994; 12: 253-260.
21. Gruschwitz K. Correlation of soluble adhesion molecules in the peripheral blood of scleroderma patients with their in situ expression and with disease activity. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 184-189.
22. Kuryliszyn-Moskal A. Soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sE-selectin, vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 in patients with systemic sclerosis: relationship to organ systemic involvement. *Clin Rheumatol* 2004; 24: 111-116.
23. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-160.
24. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis. Expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1918-1927.



25. Kraling BM, Maul GG, Jimenez SA. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset predominantly consist of monocytes/macrophages. *Pathobiology* 1995; 63: 48-56.
26. Chizzolini C. T lymphocyte and fibroblast interactions: the case of skin involvement in systemic sclerosis and other examples. *Springer Semin Immunopathol* 1999; 21: 431-450.
27. White B. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 695-708.
28. Varga J, Rosenbloom J, Jimenez SA Transforming growth factor beta (TGFbeta) causes a persistent increase in steady-state amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNAs in normal human dermal fibroblasts *Biochem J* 1987; 247: 597- 604.
29. Postlethwaite AE. Role of T cells and cytokines in effecting Fibrosis. *Int Rev Immunol* 1995; 12: 247-258.
30. Leask A, Holmes A, Abraham DJ. Connective tissue growth factor: a new and important player in the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 36-42
31. Masi, A.T., Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism*, 1980. 23(5): p.581-590.
32. Hoogen, F., et al., 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 2013. 65(11): p.2737-2747.
33. Peterson LS, Nelson M, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1068-1076.
34. Ranque, B., et al., A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009. 68(9): p. 1474-1477.

35. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol* 2006; 24: 374-392.
36. LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 485-488.
37. Weinstein WM, Kadell BM. The gastrointestinal tract in systemic sclerosis. Clements P, Furst D (eds). *Systemic sclerosis*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 293-308.
38. Schuffler MD, Beegle RG. Progressive systemic sclerosis of the gastrointestinal tract and hereditary hollow visceral myopathy two distinguishable disorders of intestinal smooth muscle. *Gastroenterology* 1979; 77: 664-671.
39. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283-1289.
40. Van Laar JM, Stolk J, Tyndall A. Scleroderma lung: pathogenesis, evaluation and current therapy. *Drugs* 2007; 67: 985-996.
41. Mouthon L, Berezné A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Presse Med* 2006; 35: 1943-1951.
42. Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI, Ferrans VJ, Crystal RG. Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 12-17.
43. Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1985; 28: 759-767.
44. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes L, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 515-524.
45. Morrisroe, K.B., M. Nikpour, and S.M. Proudman, *Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis*. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2015. 41(3): p.507-518.

46. Steen, V.D. and T.A. Medsger, The palpable tendon friction rub. *Arthritis & Rheumatism*, 1997. 40(6): p.1146-1151.
47. Doré, A., et al., Significance of palpable tendon friction rubs in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis care & research*, 2013. 65(8): p. 1385-1389.
48. Lóránd, V., L. Czirják, and T. Minier, Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *La Presse Médicale*, 2014. 43(10): p.e315-e328.
49. Tzelepis, G.E., et al., Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis & Rheumatism*, 2007. 56(11): p.3827-3836.
50. de Groote, P., et al., Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008. 67(1): p.31-36.
51. Deswal, A. and W.P. Follansbee, Cardiac involvement in scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 1996. 22(4): p.841-860.
52. Medsger, T.A., et al., Survival with systemic sclerosis (scleroderma): a life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Annals of Internal Medicine*, 1971. 75(3): p.369-376.
53. Medsger, T.A. and A.T. Masi, Survival with scleroderma—II: A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male US veteran patients. *Journal of chronic diseases*, 1973. 26(10): p.647-660.
54. Traub, Y.M., et al., Hypertension and Renal Failure (Scleroderma Renal Crisis) in Progressive Systemic Sclerosis: Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine*, 1983. 62(6): p.335-352.
55. Tuffanelli, D.L. and R. Winkelmann, Systemic scleroderma: a clinical study of 727 cases. *Archives of Dermatology*, 1961. 84(3): p.359-371.

56. Nikpour, M., et al., Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther*, 2011. 13(6): p.R211.
57. Steen, V.D., Renal involvement in systemic sclerosis. *Clinics in dermatology*, 1994. 12(2): p. 253-258.
58. Averbuch-Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 1292-1295.
59. Herrick A. Nervous system involvement in systemic sclerosis. Clements P, Furst D (eds). *Systemic sclerosis*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 309- 317.
60. Blank, N., R. Max, and H.-M. Lorenz, The role of DMARDs in systemic sclerosis therapy. *Rheumatology*, 2006. 45(suppl 3): p.iii42-iii44.
61. Milanetti, F., et al., Autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis. *Current stem cell research & therapy*, 2011. 6(1): p.16-28.
62. Ennis, H., et al., Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *The Cochrane Library*, 2016.
63. Montanelli, G., et al., Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series. *Clinical and experimental rheumatology*, 2012. 31(2 Suppl 76): p. 135-139.
64. Korn, J., et al., Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis & Rheumatism*, 2004. 50(12): p. 3985-3993.
65. Matucci-Cerinic, M., et al., Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011. 70(1): p. 32-38.
66. Elhai, M., et al., Systemic sclerosis: Recent insights. *Joint Bone Spine*, 2015. 82(3): p. 148-153.

67. Shanmugam, V.K. and V.D. Steen, Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Current opinion in rheumatology*, 2012. 24(6): p. 669.
68. Hudson, M., et al. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis—results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014. Elsevier.
69. Galiè, N., et al., Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. 62(25\_S).
70. Kowal-Bielecka, O., et al., EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2009. 68(5): p. 620-628.
71. Frech, T.M., et al., Treatment of early diffuse systemic sclerosis skin disease. *Clinical and experimental rheumatology*, 2013. 31(2 0 76): p. 166.
72. Canadian UNICEF Committee, *Global Child Survival and Health*, 2006, p. 67.
73. Lieberman, S, Bruning, N (1990). *The Real Vitamin & Mineral Book*. NY: Avery Group, 3.
74. Mertz W. Chromium in human nutrition: a review. *Journal of Sports Nutrition* 1993; 123:626.
75. Offenbacher EG, PiSunyer FX, Stoecker BJ. Chromium. In: *Handbook of nutritionally essential mineral elements*, O'Dell BL, Sunde RA (Eds), Marcel Dekker, New York 1997. p.389.
76. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, et al. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving longterm total parenteral nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1977; 30:531.
77. Hallmark MA, Reynolds TH, DeSouza CA, et al. Effects of chromium and resistive training on muscle strength and body composition. *Medicine and Sciencein Sports Exercise*. 1996; 28:139
78. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron,*

- Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press, Washington DC, 2000.
79. Wapnir RA. Copper absorption and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 67:1054S.
  80. Prohaska JR. Biochemical functions of copper in animals. In: *Essential and toxic trace elements in human health and disease*, Prasad AS (Ed), Alan R Liss, New York 1988.
  81. Kumar N, Elliott MA, Hoyer JD, et al. "Myelodysplasia," myeloneuropathy, and copper deficiency. *Mayo Clinic Proceedings*. 2005; 80:943.
  82. Johnson MA, Kays SE. Copper: its role in human nutrition. *Nutrition Today* 1990; 25:6.
  83. Turnland JR. Copper. In: *Modern nutrition in health and disease*, Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore 1999. p.2
  84. Cousins RJ. Zinc. In: *Present knowledge in nutrition*, Ziegler EE, Filer LJ Jr (Eds), ILSI Press, Washington 1996. p.293.
  85. Berg JM, Shi Y. The galvanization of biology: a growing appreciation for the roles of zinc. *Science* 1996;271:1081.
  86. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, et al. Zinc absorption and zinc status are reduced after Roux-Y gastric bypass: a randomized study using 2 supplements. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 94:1004.
  87. Valle B, Wacker We, Bartholomay Af, Hoch F. Zinc metabolism in hepatic dysfunction. Correlation of metabolic patterns with biochemical findings. *New England Journal of Medicine* 1957; 257:1055
  88. Walter RM Jr, UriuHare JY, Olin KL, et al. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14:1050.
  89. Prasad AS. Clinical, endocrinological and biochemical effects of zinc deficiency. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985 Aug;14(3):567-89
  90. Barceloux DG. Zinc. *J Toxicol Clinical Toxicology*. 1999; 37:279.
  91. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379:1256.
  92. Thomson C, Robinson M. Selenium. In: *Encyclopedia of food science, food technology, and nutrition*, Macrae R, Robinson RK, Sadler MJ (Eds), Academic Press, London 1993. p.4014.

93. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Chin Med J (Engl)* 1979;92:471.
94. Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, et al. Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus1 infection. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56:31.
95. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al. Effects of 12 months treatment with Lselenomethionine on serum antiTPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2007;17:609.
96. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary' Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: NationalAcademy Press; 1998.
97. Heirnburger DC, McLaren DS, Shils M. Clinical manifestations of nutrient deficiencies and toxicities: a resume. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:595-612.
98. Carmel R. Folic acid. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincort Williams & Wilkins; 2006:470-481.
99. Food and Drug Administration. Food Standards: Aniendment of Standards of Identity for Enriched Grain Products to Require Addition of Folic Acid (final rule). Washington, DC: Author; 1996.
100. Stevenson RE, Allen WP, Pai S, et al. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics*. 2000; 106( 4):677-683.
101. Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr*.2006;83(5):993-1016.
102. Eichholzer M, Tonz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet*. 2006;367(9519):1352-1361.
103. Mackey AD, Davis SR, Gregory JF. Vitamin B6. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:452-461.

104. McCracken C, Hudson P, Ellis R, et al. Methylmalonic acid and cognitive function in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(6): 1406-1411.
105. Herrmann M, Kraenzlin M, Pape G, et al. Relation between homocysteine and biochemical bone turnover markers and bone mineral density in peri- and postmenopausal women. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(10):1118-1123.
106. De Bree A, Verschuren MM, Blom HJ, et al. Coronary heart disease mortality, plasma homocysteine, and B-vitamins: a prospective study. *Atherosclerosis.* 2003; 166(2):369-377.
107. Lawrence MS, Robert HC. Aminoacids and proteins. In Carl AB, Edward RA, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p.625- 734.
108. Baalisticri WF, Doodhar S, Fritsche H. Greene MF, Hefner LJ, Jennings CD. General clinical tests. In: Tietz NW, editor. *Clinical guide to laboratory tests.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1990.
109. Mc Pherson RA. Spesific proteins. In: Henry JB, editor. *Diagnosis and management by laboratory methods.* Philadelphia: WB Saunders Comp: 1991. p.215-27
110. Çağlayan O, Akkuş İ, Gürbilek M. *Klinik biyokimya laboratuvarı el kitabı.* İstanbul: 1997
111. Holick MF. Vitamin D. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins J, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 376-395.
112. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.*2008;3(5):1535-1541.
113. Berger MM, Shenkin A, Revelly JP, Roberts E, Cayeux MC, Baines M, et al. Copper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *The American journal of clinical nutrition.* 2004 Aug;80(2):410-416.



114. Cruickshank AM, Telfer AB, Shenkin A. Thiamine deficiency in the critically ill. *Intensive care medicine*. 1988;14(4):384-387.
115. Leklem JE. Vitamin B6. In: *Handbook of Vitamins*, 2nd, Machlin LJ (Ed), Marcel Dekker, New York 1991.
116. Beaton GH., Criteria of an adequate diet. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994;1491–1505.
117. Mock DM. Biotin. In: Shils ME, Olson JA, Shike M et al, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:459–66.
118. Mock DM, Henrich CL, Carnell N et al. Indicators of marginal biotin deficiency and repletion in humans: validation of 3-hydroxyisovaleric acid excretion and a leucine challenge. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002;76:1061–1068.
119. Barbosa PR, Stabler SP, Machado AL et al. Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women *European Journal of Clinical Nutrition* 2008;62:1010–1021.
120. Finkelstein JD. Folate and Homocysteine Metabolism and their roles. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2007;45:1694–1699.
121. De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2012;27:592–60
122. Watkins D, Rosenblatt DS. Inherited disorders of folate and cobalamin transport and metabolism. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B et al, eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 2011: part 17, chap 155.
123. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Current Hematology Reports*. 2006;5:23–33.
124. Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117(7 Suppl):42S-58S

125. Ross AC. Vitamin A and carotenoids. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia. PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:351-375.
126. Kumar N. Neurologic presentations of nutritional deficiencies. *Neurol Clin*. 2010;28(1): 107-170
127. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(3 ):277-316.
128. Suarez-Almazor M E, K allen M A, R oundtree A K, M ayes M . D isease and symptom burden in systemic sclerosis: a patient perspective . *J Rheumatol*. 2007 ; 34(8) : 1718 – 26 .
129. Allali F, Tahiri L, Senjari A Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N . Erosive arthropathy in systemic sclerosis . *BMC Public Health*. 2007 ; 7 : 260 .
130. Braun-Moscovici Y, F urst D E, M arkovits D, R oizin A, C lements P J, Nahir AM, Balbir-Gurman A . Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Acroosteolysis in Systemic Sclerosis . *J Rheumatol*. 2008 ; 35(11) : 2201 – 5 .
131. Caramaschi P, D alla Gassa A, R uzzenente O, V olpe A, R avagnani V, Tinazzi I, et al . Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients . *Clin Rheumatol*. 2010 ; 29(12) : 1419 – 25 .
132. Boelsma E, Pavel S, Ponc M . Eff ects of calcitriol on fi broblasts derived from skin of scleroderma patients . *Dermatology*. 1995 ; 191(3) : 226 – 33 .
133. Bottomley W W, J utley J, W ood E J G oodfi eld MD . The eff ect of calcipotriol on lesional fi broblasts from patients with active morphea . *Acta Derm Venereol*. 1995 ; 75(5) : 364 – 6 .
134. Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, Masclee AA, Heickendorff L, Breedveld FC, Dijkmans BA . Double-blind, placebocontrolled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma . *J Am Acad Dermatol*. 2000 ; 43(6) : 1017 – 23 .

135. Jayson MI, Davis P, Whicher JT, Walters G. Serum copper and caeruloplasmin in ankylosing spondylitis, systemic sclerosis, and morphea. *Ann Rheum Dis* 1975;35:443-5.
136. Ohta A, Uitto J. Procollagen gene expression by scleroderma fibroblasts in culture. Inhibition of collagen production and reduction of pro alpha 1 (I) and pro alpha 1(III) collagen messenger RNA steady-state levels by retinoids. *Arthritis Rheum* 1987;30:404-11.
137. Yocum DE, Lafyatis R, Remmers EF, Schumacher HR, Wilder RL. Hyperplastic synoviocytes from rats with streptococcal cell wall-induced arthritis exhibit a transformed phenotype that is thymic-dependent and retinoid inhibitable. *Am J Pathol* 1988; 132: 38–48.
138. Haraoui B, Wilder RL, Allen JB, Sporn MB, Helfgott RK, Brinckerhoff CE. Dose-dependent suppression by the synthetic retinoid, 4-hydroxyphenyl retinamide, of streptococcal cell wall-induced arthritis in rats. *Int J Immunopharmacol* 1985; 7: 903–916.
139. Oikarinen H, Oikarinen AI, Tan EM et al. Modulation of procollagen gene expression by retinoids. Inhibition of collagen production by retinoic acid accompanied by reduced type I procollagen messenger ribonucleic acid levels in human skin fibroblast cultures. *J Clin Invest* 1985; 75: 1545–1553.
140. Uhlman A, Brauninger W. Therapeutic results with the aromatic retinoid (Tigason) in Sharp syndrome and progressive scleroderma. *Z Hautkr* 1985; 60: 774–776.
141. Delany AM, Brinckerhoff CE. The synthetic retinoid (4-hydroxyphenyl) retinamide decreases collagen expression in vitro and in the tight-skin mouse. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 983–993.
142. Ikeda T, Uede K, Furukawa F. The vitamin A derivative etretinate improves skin sclerosis in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 2004; 34: 62–66.

## EKLER

### Ek 1. Referans aralıkları

Ölçülen Parametre	Referans Aralığı
Vitamin B1 (ng/ml)	35 - 99
Vitamin B6 (ng/ml)	4,1 - 43,7
Vitamin B12 (ng/ml)	197 - 771
Vitamin A (mg/lt)	0,3 - 0,7
Vitamin D (ng/ml)	20 - 120
Folik asit (ng/ml)	4,6 - 18,7
Prealbümin (mg/dl)	20 - 40
Seruloplazmin (mg/dl)	20 - 40
Krom (mcg/ml)	0,7 - 28
Bakır (mcg/dl)	70 - 150
Çinko (mcg/dl)	60 - 140
Selenyum (mg/dl)	15 - 140

### Ek 2. SGA formu

#### Subjective Global Assessment of Nutritional Status

##### A. History

###### 1. Weight Change

Overall loss in past 6 months: \_\_\_\_\_ kg % loss \_\_\_\_\_  
Change in past 2 weeks: \_\_\_\_\_ increase \_\_\_\_\_  
no change \_\_\_\_\_ decrease \_\_\_\_\_

###### 2. Dietary intake change relative to normal

No change \_\_\_\_\_  
Change: duration \_\_\_\_\_ weeks \_\_\_\_\_  
Type: sub-optimal solid diet \_\_\_\_\_ full liquid diet \_\_\_\_\_  
hypocaloric liquid \_\_\_\_\_ starvation \_\_\_\_\_

###### 3. Gastrointestinal symptoms (persisted for 2 weeks)

None \_\_\_\_\_ Nausea \_\_\_\_\_ Vomiting \_\_\_\_\_ Diarrhea \_\_\_\_\_ Anorexia \_\_\_\_\_

###### 4. Functional Capacity

No dysfunction \_\_\_\_\_  
Dysfunction: duration \_\_\_\_\_ weeks \_\_\_\_\_  
Type: working sub-optimally \_\_\_\_\_ ambulatory \_\_\_\_\_ bedridden \_\_\_\_\_

###### 5. Disease and its relationship to nutritional requirements

Primary diagnosis: \_\_\_\_\_  
Metabolic demand/Stress: no \_\_\_\_\_ low \_\_\_\_\_ moderate \_\_\_\_\_ high \_\_\_\_\_

##### B. Physical (for each specify: 0=normal, 1+=mild, 2+=moderate, 3+=severe)

Loss of subcutaneous fat (triceps, chest) \_\_\_\_\_  
Muscle wasting (quadriceps, deltoids) \_\_\_\_\_  
Ankle edema \_\_\_\_\_ Sacral edema \_\_\_\_\_ Ascites \_\_\_\_\_

##### C. Subjective Global Assessment Rating

Well nourished A \_\_\_\_\_  
Suspected or moderately malnourished B \_\_\_\_\_  
Severely malnourished C \_\_\_\_\_

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

**Dr. Emre YILMAZ'a** ait “Skleroderma Hastalarının Nutrisyonel Durumunun Değerlendirilmesi” adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tarih:**

**İmza:**

Başkan : Doç. Dr. Abdurrahman Soner ŞENEL .....

Üye : Doç. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN .....

Üye : Doç. Dr. Muzaffer KEKLİK .....