

İmmünomodülatör ve Antioksidan Bir Molekül Olarak D Vitamini: D Vitamini Eksikliği ve Sistemik Skleroz İlişkisi

Vitamin D as an Immunomodulatory and Antioxidant Molecule: Association Between Vitamin D Deficiency and Systemic Sclerosis

Nazlı Ecem DAL¹ , Hüray İŞLEKEL^{1,2} 

Öz

D vitamini memelilerde güneş ışığı ile deride sentezlenir veya eser miktarda diyet ile alınır. İnaktif formdaki D vitamini, karaciğerde hidroksillenir ve böbrek tübüllerinde son aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D₃'e dönüştürülür. Bu yeni form prohormon adını alır ve D vitamini reseptörü (VDR) ile ilişkilidir. D vitamininin VDR'ye bağlanması ile başlayan biyolojik fonksiyonları arasında, mineral ve kemik metabolizması, hücre proliferasyonu ve differansiyasyonun regülasyonu gibi birçok sürecin yanı sıra, immün yanıtın düzenlenmesi ve oksidatif stresin kontrolü de yer almaktadır. Sistemik skleroz (SS), deri ve bazı alt tiplerinde iç organ tutulumu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır ancak oksidatif stres, patogenezin önemli mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu derleme kapsamında, D vitamini metabolizması ve moleküler yolağı, D vitamininin immünomodülatör ve antioksidan bir molekül olarak etkileri, nadir bir otoimmün hastalık olan SS patogenezi için ileri sürülen güncel hipotezler ve SS hastalarında oksidatif stresin ve D vitamini eksikliğinin önemi ve dünya literatüründeki güncel durumu özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres, sistemik skleroz, D vitamini

Abstract

Vitamin D is activated in skin of mammals through sun light or a small amount of vitamin D is taken in with diet. Biologically inactive form of vitamin D is hydroxylated in liver and is converted to its active form, 1-25 dihydroxyvitamin D₃ in renal tubule. Active form of vitamin D is known as a prohormone and associated with vitamin D receptor (VDR). Biological functions that initiate with binding of Vitamin D to VDR are related to many processes such as mineral metabolism, regulation of cell proliferation and differentiation, as well as its association with regulation of immune response and control of oxidative stress. Systemic sclerosis (SS) is an autoimmune disease characterized by skin and internal organ involvement. Its etiology is still unclear however it is accepted that oxidative stress is one of the most important mechanisms of pathogenesis. This review summarizes the current worldwide literature on vitamin D metabolism and its molecular pathway, effects of vitamin D as an immunomodulatory and antioxidant molecule, current hypotheses for SS pathogenesis as a rare autoimmune disease and the importance of oxidative stress and vitamin D deficiency in SS patients.

Keywords: Oxidative stress, systemic sclerosis, vitamin D

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, 35340, İzmir, Turkey

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 35340, İzmir, Turkey

Correspondence:

Nazlı Ecem DAL
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Multidisipliner Anabilim Dallar Koridoru, Z064 Araştırma Görevlisi Odası, 35340, Inciraltı, İzmir, Turkey
E-mail: nazliecemdal@gmail.com

Received: Oct 05, 2018

Accepted: Nov 10, 2018

<https://doi.org/10.25002/tji.2019.945>

©2018 Turkish Journal of Immunology. All rights reserved.

Giriş

Steroid yapıda bir prohormon olan D vitamini, D₃ ve D₂ olmak üzere iki formda bulunur.^[1] D₃ formunun büyük bir kısmı ultraviyole-B (UVB) ışınları ile deride sentezlenirken çok az bir kısmı diyetle alınmaktadır.^[1,2] D₂ formu ise bitkisel kaynaklı besinlerden sağlanmaktadır.^[1] D vitamini eksikliği dünya genelinde yaygın bir problem halini almaktadır.^[3] Referans değerleri için net bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, dolaşımdaki 25-hidroksi vitamin D (25-OH-D) düzeyinin ≥ 30 ng/mL olması normal olarak kabul edilmekte; 21–29 ng/mL arasında bulunması D vitamini yetersizliği, 20 ng/mL'nin altındaki değerler ise D vitamini eksikliği olarak tanımlanmaktadır.^[4-6] D vitamini yetersizliği ve vitamin D sinyalizasyonunda meydana gelen aksaklıklar, osteoartrit, diyabet, kanser, tüberküloz, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir.^[2] Son yıllarda D vitamininin

hem doğal hem de edinsel immün sistem üzerine etkilerinin gösterilmesi ve immün homeostaziste önemli bir rol oynadığının kanıtlanması ile otoimmün hastalıklar ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar artmıştır.^[7] D vitamininin immün sistem üzerindeki etkilerinin yanı sıra oksidatif strese karşı koruyucu etkisinin olduğu bilinmektedir.^[8,9] Bu etkisini nükleer bir reseptör olan D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanarak başlattığı düşünülmektedir.^[9]

Otoimmün bir bağ doku hastalığı olarak tanımlanan sistemik sklerozun (SS) patogenezi için öne sürülen patolojik triadda, oksidatif stresin önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir.^[10] SS, nadir görülen bir otoimmün hastalıktır ve bu hastalığa özgü aşırı kollajen ve ekstrasellüler matriks yapımı sonucunda deride güneş ışınlarına bağlı D vitamini sentez yeteneğinin bozulması ve hastaların %90'ında görülen gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı belirgin dismotilite, malabsorbsiyon ve intestinal fibrozis gibi semptomların yetersiz D vitamini emilimine sebebiyet vermesi söz konusudur.^[11] Bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda, SS etiopatogenezinde ve buna bağlı olarak patolojide önem arz eden oksidatif stres sürecinde D vitamininin oynadığı rol, diğer hastalıklardan önce araştırılmayı hak etmektedir.

Bu derleme kapsamında, vitamin D'nin sentezi, katabolizması ve regülasyonu; biyolojik fonksiyonları için elzem bir role sahip olan vitamin D reseptörü ve bu reseptör ile ilişkili sinyalizasyon yolağı; antioksidan olarak rolü detaylıca irdelenecek ve sistemik skleroz hastalığında yaygın bir problem haline alan vitamin D eksikliği ve bu eksikliğin hastalığın patogenezindeki oksidatif stres sürecine olası etkileri tartışılacaktır.

D Vitamininin Metabolizması ve Moleküler Yolağı

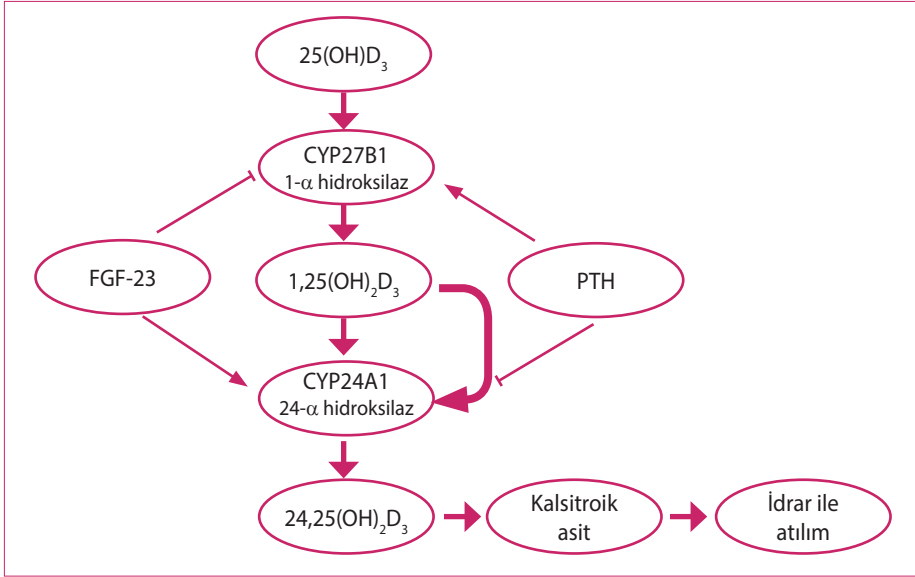
D Vitamininin Sentezi, Yıkımı ve Bu Süreçlerin Regülasyonu

D vitamininin başlıca kaynakları, güçlendirilmiş vitamin kaynaklarından kazanılan ergokalsiferol (Vitamin D2) ve deride UVB ışınları ile 7-dehidrokolesterolün fotolizi sonucu meydana gelen kolekalsiferol iken (Vitamin D3) çok düşük miktarı diyet ile alınmaktadır. D vitamini bağlayıcı protein (VDBP) ile karaciğere taşınan vitamin D'nin metabolik aktivasyonunun ilk basamağı, ifadesi *CYP27A1* geni tarafından kontrol edilen Vitamin D-25 Hidroksilaz enzimi ile hidroksillenmesidir.^[12] Hidroksillenme, 25. karbon atomuna bir hidroksil

grubu eklenmesiyle gerçekleşir ve reaksiyon ürünü olarak 25-hidroksi vitamin D₃ (25(OH)D₃) oluşur.^[12] 25(OH)D₃, VDBP'e bağlanarak böbreğe taşınır, böbrekte süzülür ve proksimal tübüllerde bulunan endositik reseptör megalin aracılığıyla geri emilimi gerçekleşir.^[12] 25(OH)D₃ ve VDBP kompleksi proksimal tübüllerdeki lizozomlar tarafından ayrılır, serbest kalan 25 (OH)D₃ mitokondriye geçer ve ifadesi *CYP27B1* geni tarafından kontrol edilen 25 (OH)D₃-1α Hidroksilaz enzimi ile birinci pozisyonadaki karbon atomuna bir hidroksil grubu daha eklenir.^[1] Bu hidroksillenme basamağından sonra inaktif formdaki 25 (OH)D₃, aktif vitamin D metaboliti olan 1,25 dihidroksi vitamin D₃'e (1,25 (OH)₂D₃) dönüşür.^[13] 1,25 dihidroksi vitamin D₃'ün sentezi temel olarak böbrek proksimal tübül hücrelerinde gerçekleşmektedir.^[1] Ancak aktif D vitamini, kemik, deri epitelyal hücreleri, akciğer, kolon hücreleri ve özellikle aktive olmuş makrofajlar gibi bazı immün sistem hücreleri de dahil olmak üzere mitokondriyal *CYP27B1* gen ifadesine sahip olan hücrelerde de sentezlenmektedir.^[1] Doğal immünite sürecinde, makrofajların TLR ligandları veya IFN-γ ile aktivasyonu, *CYP27B1* geninin ifadesini artırmakta ve hücre içinde inaktif formda D vitamini (25(OH)D₃) bulunan makrofajlarda 1,25(OH)₂D₃'ün üretimi ile sonuçlanmaktadır.^[1]

Aktif D vitamininin belirli bir düzeye ulaşması *CYP24A1* geni tarafından ifade edilen 24-α Hidroksilaz enziminin ekspresyonunu artırmakta ve bu enzim ile tepkimeye giren aktif vitamin D, işlevsiz bir form olan 24,25 dihidroksi vitamin D₃'e (24,25 (OH)₂D₃) dönüşmektedir.^[14] Katabolik bir sürecin ürünü olan 24,25(OH)₂D₃'ün, kalsitroik aside dönüştürülerek idrar ile atılımı sağlanmaktadır.^[1]

D vitamini metabolizmasının regülasyonunda görev alan başlıca iki molekül, paratiroid hormon (PTH) ve fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23)'tür.^[12] Bu moleküllerden FGF-23, vitamin D sentez inhibitörü olarak rol oynamaktadır.^[12] FGF-23 bu etkisini, vitamin D'nin inaktif formundan aktif formuna dönüşümü için gerekli olan 25 (OH) D₃-1α Hidroksilaz enziminin sentezini sağlayan *CYP27B1* geninin mRNA düzeyinde ekspresyonunu böbrek proksimal tübül hücrelerinde inhibe ederek gerçekleştirmektedir.^[15] Ayrıca FGF-23, *CYP24A1* geni tarafından ifade edilen 24-α Hidroksilaz enziminin ekspresyonunu artırarak aktif vitamin D'nin atılım ürünü olan 24,25 (OH)₂D₃'e yıkımını tetiklemektedir.^[12] PTH ise, FGF-23'ün tam aksi olarak 24-α Hidroksilaz enziminin ifadesini inhibe ederek vitamin D yıkımını önlemekte; 25(OH)D₃-1α Hidroksilaz



Şekil 1. Vitamin D metabolizması, sentez ve yıkımın regülasyonu; vitamin D sentezi ve yıkımının basamakları ve bu süreçleri kontrol eden moleküller özetlenmiştir.

enziminin ifadesini ise artırarak aktif formdaki vitamin D sentezini tetiklemektedir (Şekil 1).^[12]

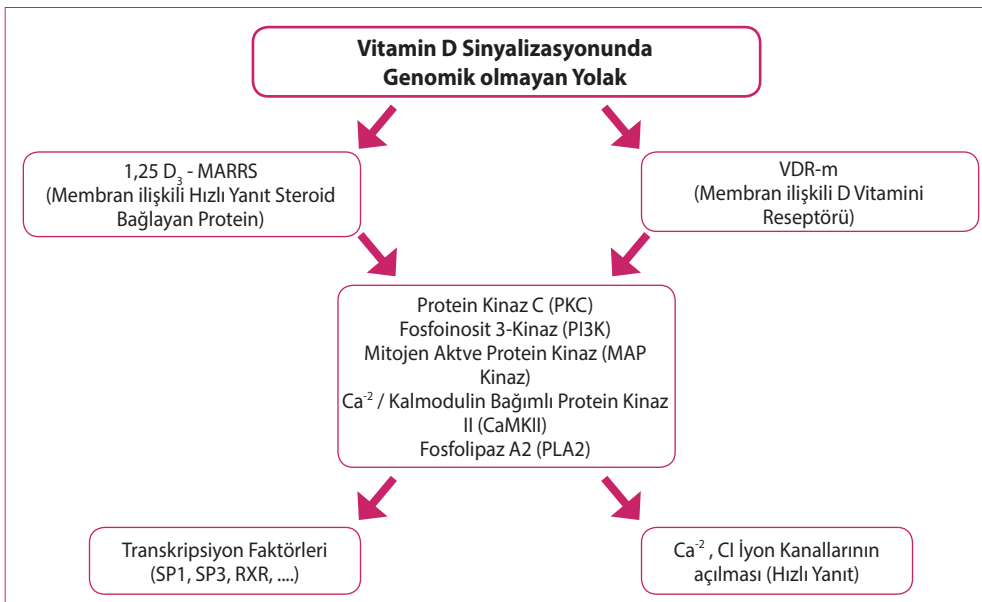
D Vitamininin Moleküler Yolağı ve Fonksiyonları

Steroid yapıda bir prohormon olarak tanımlanan D vitamininin moleküler yolağının aydınlatılması ile kemik metabolizması ve mineral homeostazı gibi geleneksel görevlerinin yanı sıra, birçok genin regülasyonunu içeren biyolojik fonksiyonları olduğu gösterilmiştir.^[16] D vitamini bu fonksiyonlarını, genomik ve non-genomik olmak üzere iki farklı yolak aracılığıyla gerçekleştirmektedir.^[14]

Genomik olmayan yolda D vitamini, 1,25 D₃ membran ilişkili hızlı yanıt steroid bağlayan proteine (1,25 D₃-

MARRS) veya membran ile ilişkili VDR'ye (mVDR) bağlanmaktadır.^[14] Bu bağlanma sonucunda, protein kinaz C (PKC), fosfoinositol 3-kinaz (PI3K), mitojen aktive edici protein kinaz (MAP Kinaz), Ca²⁺/kalmoduleline bağımlı protein kinaz II (CaMKII) ve fosfolipaz A2 (PLA2) gibi ikincil haberciler ile sinyal transdüksiyon kaskadı başlamaktadır.^[17] Membranda başlayan bu süreç, bazı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu aracılığıyla genomik regülasyon ile veya D vitamininin hızlı etkisi olarak tanımlanan Ca²⁺ ve Cl kanallarının açılması ile sonuçlanmaktadır (Şekil 2).

Doğrudan gen regülasyonuna etki eden genomik yolda ise D vitamini, hücre nükleusunda bulunan VDR'ye



Şekil 2. D vitamininin genomik olmayan etki yolağı; bu yolaktaki reseptörler ve ikincil haberleşme sinyalizasyon yolları belirtilmiştir.

bağlanmaktadır.^[18] D vitamininin bağlandığı VDR, retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimerik bir yapı oluşturmakta, bir dizi konformasyonel değişim ile DNA dizisinde belirli bölgelerde bulunan “vitamin D yanıt elementlerine (vitamin D response elements; VDRE)” bağlanarak etkileşimde bulunduğu genin ekspresyonunu aktive ya da inhibe etmektedir.^[18] Aktif D vitamininin genomik yolak aracılığı ile 300’den fazla genin ifadesini doğrudan aktive ya da inhibe ettiği bilinmektedir.^[19] D vitamininin bu görevleri arasında kardiyovasküler sistemin regülasyonu, hücre proliferasyon ve differansiyasyonun kontrolü, kanser hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve immün sistem regülasyonunun yanı sıra oksidatif stresin kontrolü de yer almaktadır.^[11] D vitamininin VDR’ye bağlanmasıyla başlayan sürecin, VDR’nin antioksidan enzimleri kodlayan gen bölgelerinde bulunan VDRE’lere bağlanarak antioksidan enzimlerin ekspresyonunu arttırmasıyla ve oksidatif stresin indirgenmesiyle sonuçlandığı düşünülmektedir.^[20]

D Vitamini ve Oksidatif Stres

Sağlıklı bir memeli hücresi ve mikroçevresi redoks reaksiyonları açısından redükte formda bulunmaktadır.^[9] Bazı durumlarda, hücrenin redükte formdan okside forma geçmesi oksidatif strese neden olmakta ve bu durum birçok hücrel sürecin disfonksiyonu ile sonuçlanmaktadır.^[9] Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROT) başta olmak üzere, serbest radikallerde artış ile prooksidanları detoksifiye eden antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır.^[21] Hücrede ROT oluşumu başlıca plazma membranı ve mitokondride gerçekleşmektedir.^[9,22] Sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonlar PI3K ilişkili reseptörler aracılığıyla NADPH oksidazı (NOX) aktive etmektedir.^[9] Aktive olan NOX, süperoksit radikali (O_2^-) üretimine neden olmakta ve bu radikal süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen perokside (H_2O_2) dönüşmektedir.^[9] NOX aktivasyonuna neden olarak O_2^- ve H_2O_2 üretimini arttıran bir diğer yolak, ileri glikasyon son ürünlerinin reseptörü (receptor for advanced glycation end-products; RAGE) olup bu reseptörün artan ekspresyonu Alzheimer, diyabet ve osteoartrit gibi hastalıklarda gösterilmiştir.^[22] Mitokondride ise, hücrel enerji metabolizmasının bir sonucu olarak ROT üretilmektedir.^[22] Elektron transfer zincirinde birbirini izleyen şekilde aktarılan elektronların %1–2’si sızıntı ile doğrudan moleküler oksijene aktarılmakta ve bu durum süperoksit radikalının üretimi ile sonuçlanmaktadır.^[9]

Fizyolojik koşullar altında ROT’ları oluşturan reaksiyonlar geri dönüşümlü olup, okside bir protein fonksiyonunu tamamladıktan sonra indirgenerek inaktif formuna ulaşmaktadır. D vitamini, Klotho ve nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (Nrf2) gibi transkripsiyon faktörleri aracılığıyla, ROT’ları kaldırarak ya da normal ROT sinyalizasyonu sürecinde meydana gelen oksidatif değişiklikleri geri dönüştürerek oksidatif stresi önleyen antioksidan genlerin ekspresyonunu regüle etmektedir.^[9] D vitamini, glutatyon (GSH) sentezini arttıran gama glutamil transpeptidaz (GGT) ekspresyonunu arttırmakta, artan GSH sentezi ise ROT üretiminin başlıca kaynaklarından olan NOX ekspresyonunu azaltmaktadır.^[8] D vitamini ayrıca, glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD), glutamat sistein ligaz, glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunu arttırarak, majör redoks tamponu olan GSH’in üretimini arttırmakta; glutatyon peroksidaz ekspresyonunu arttırarak H_2O_2 ’in suya dönüşümünü sağlamaktadır.^[20,23]

D vitamininin hücre içi Ca^{2+} homeostazındaki rolü, oksidatif stresin kontrolünü ve indirgenmesini sağlayan bir diğer mekanizmadır. Kronik bir şekilde artan hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu mitokondride Ca^{2+} birikimine neden olarak mitokondriyal metabolizmayı ve bunun sonucunda O_2^- ve H_2O_2 üretimini arttırmaktadır.^[9] Mitokondri içerisinde artan O_2^- üretimi ise Ca^{2+} ’a sinerjik bir etki ile mitokondriyal permeabilite geçiş porlarının açılmasına neden olmakta ve bu durum mitokondriye Ca^{2+} girişinin artışına neden olmaktadır.^[9] Hücre içi Ca^{2+} düzeyinin artışı ROT üretiminin yanı sıra hücre içi reaktif nitrojen türlerinin (RNT) üretimini de arttırmakta; peroksinitrit ($ONOO^-$) üretimi ile sonuçlanabilen nitrik oksit (NO) düzeyinin artışına da neden olmaktadır. D vitamini bu süreçte, hücre içine Ca^{2+} girişini sağlayan L tipi Ca^{2+} kanallarını ekspresyonunu azaltırken^[24]; hücre dışına Ca^{2+} pompalanmasını sağlayan plazma membranı Ca^{2+} ATPaz (PMCA) ve sodyum/kalsiyum değiştiricisinin (NCX), ayrıca artan Ca^{2+} konsantrasyonunu kompanse eden kalbindin D-9 k, kalbindin D-28 k ve parvalbümin gibi kalsiyum bağlayıcı proteinlerin ekspresyonunu arttırarak görev almaktadır.^[9, 25-28]

D vitamini, antioksidan bir molekül olarak öneminin yanı sıra immün sistemin regülasyonunda da önemli bir role sahiptir. Makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve T lenfositler gibi birçok immün sistem hücresinin VDR bulundurması ve aktive olmuş inflamatuvar hücrelerdeki VDR ifadesi D vitamininin immün sistem ile ilişkisini gösterir niteliktedir.^[29-31] Ayrıca, bu hücrelerin

inaktif formdaki 25(OH)₂D₃'ü aktif olan D vitaminini 1,25(OH)₂D₃'e dönüştürebildiği de bilinmektedir.^[32-34] D vitamini, CD8+ sitotoksik T hücrelerinin aşırı uyarılmasını önlemekte ve bu hücrelerden IFN-γ ve TNF-α salınımını engelleyerek uyarımını azaltmaktadır.^[35,36] D vitamini ayrıca, CD4+ yardımcı T lenfosit alt gruplarından Th17 hücrelerinde IL-17A, IL-17F ve bu hücreler ile ilişkili diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ederek Th17 hücrelerinin aktivasyonunu engellemektedir.^[37,38] 1,25(OH)₂D₃, Th17 hücrelerinin sadece aktivasyonunu değil farklılaşma süreçlerini de etkilemektedir.^[1] Farklılaşma sürecindeki CD4+ T lenfositlerine uygulanan 1,25 (OH)₂D₃'ün, Th17 ile ilişkili sitokinler ve RAR ilişkili yetim reseptör-C (RAR related orphan receptor-C; RORC), C-C motifli kemokin reseptörü-6 (C-C motif chemokine receptor-6; CCR6) gibi transkripsiyon faktörlerini baskılayarak Th17 hücre profiline farklılaşmayı azalttığı gösterilmiştir.^[39,40] D vitamini uygulaması sonucu, yardımcı T hücresi alt gruplarından otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülen Th1 hücrelerine farklılaşmanın inhibe edildiği ve bu hücrelerde IFN-γ salınımının engellendiği; bunun yanı sıra Th2 hücrelerine farklılaşmanın ve bu hücrelerde IL-4 salınımının arttığı bildirilmiştir.^[41,42] Ayrıca, D vitamini IL-10 ve FOXP3 ekspresyonunu arttırarak immün sistemin regülasyonunda önemli bir role sahip olan regülatör T hücreleri (Treg) fenotipine doğru farklılaşmayı teşvik etmekte ve Treg hücrelerinin immün sistemi baskılama kapasitesini arttırmaktadır.^[1] T hücrelerinin yanı sıra, otoantikör üretimi ile otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayan B hücrelerinin de D vitamini uygulaması sonucu proliferasyonunun inhibe edildiği, apoptozunun ise indüklendiği belirtilmektedir.^[43] Ayrıca 1,25(OH)₂D₃, dendritik hücrelerden IL-12 ve TNF-α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltırken IL-10 ve TGF-β gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırmaktadır.^[1] D vitamininin makrofajlara ise, IL-1β, IL-6, TNF-α, RANKL, COX-2 ve nitrik oksit gibi pro-inflamatuvar faktörlerin üretimini azaltırken IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırarak etki ettiği gösterilmiştir.^[1] Makrofajların inflamatuvar süreçler ve otoimmünite ile ilişkili M1 fenotipine farklılaşmasını azaltarak M2 fenotipine farklılaşmayı arttırmaktadır.^[44-46] Otoimmün hastalıklarda immün sistem hücrelerinin hiperaktivasyonu ve inflamatuvar süreçler söz konusu olduğundan, bu hastalıklarda D vitamininin tedavi edici bir ajan olarak kullanım potansiyeli bulunmaktadır.

Oksidatif stresi indirgeme sürecindeki antioksidan rolü ve immünomodülatör bir molekül olarak değeri göz önünde bulundurulduğunda, özellikle patogenezinde oksidatif stresin önemli role sahip olduğu SS gibi otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklarda D vitamininin özellikle önemli olduğu düşünülebilir.^[11,47-49]

Sistemik Skleroz'a Genel Bakış: Patolojik Triad

Sistemik skleroz, deri ve iç organlarda görülen geniş çaplı fibroz ile karakterize kronik süreçli inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır.^[50] Klinikte görülen en temel özellik cildin fibrozu olmakla birlikte, inflamatuvar süreç, fibroz ve vasküler tutulum, akciğer, gastrointestinal sistem ve kalp gibi iç organ sistemlerinde de görülebilmekte ve bu sebeple hastalık "sistemik skleroz" olarak adlandırılmaktadır.^[51] Derideki fibroz morbiditeyi, iç organ sistemlerinin yaygın tutulumu ise mortaliteyi etkilemektedir.^[51] Hastalığın kronik seyri, klinik heterojenite ve klinik tablonun hastalar arasındaki değişkenliği dünya genelinde prevalans/insidans çalışmalarının yapılmasını zorlaştıran faktörlerdir.^[52] Son bulgulara göre SS prevalansı milyonda 30–300; insidansı ise milyonda 0,2–2,2 olarak belirlenmiştir.^[10] Ülkemizden bildirilen tek çalışmada ise SS prevalansı milyonda 220 olarak belirtilmektedir.^[53] SS yaygın olarak kadınlarda görülmekte ve neden olduğu fiziksel değişiklikler psikolojik problemlere yol açmaktadır.^[51]

SS patofizyolojisi komplekstir ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, endotel hücreleri, fibroblastları ve monositler/makrofajlar gibi immün sistem hücrelerini içeren histolojik ve hücresel süreçlerdeki anomaliler ortaya konulmuştur.^[50] Bu hücrelerdeki anomaliler SS patogenezi için öne sürülen patolojik triad ile ilişkili olup, patolojik triad, endotel disfonksiyonu ile başlayan, B ve T lenfosit aktivasyonu ve buna bağlı sitokin ve büyüme faktörlerinin aşırı üretimi, monosit/makrofaj ve T lenfositlerin değişen dokuda kronik infiltrasyonu ile devam eden, deride ve çoklu iç organlarda progresif fibroz ile sonuçlanan bir süreç olarak tanımlanmaktadır.^[54]

Patolojik triadın başlangıcı olarak kabul edilen vasküler hasar ve endotel hücreleri disfonksiyonun, SS hastalarında serum düzeyi yüksek seyreden anti-endotel hücresi antikörünün (anti-endothelial cell antibody; AECA) doğrudan ya da dolaylı etkisi ile meydana geldiği düşünülmektedir.^[55] Endotel disfonksiyonu, endotelin-1

ve trombin gibi vazokonstriktörlerin sentez ve salınımını arttırmakta, artan endotelin-1 fibroblast proliferasyonunu ve fibroblastların miyofibroblastta farklılaşmasını indükleyerek SS fibrogenezinde önemli bir rol oynamaktadır.^[56,57] Patolojik triadın ikinci maddesi olarak belirtilen inflamasyon ve immün sistem aktivasyonu SS hastalarında meydana gelen fibrogenezde önemli bir role sahip olup endotel lezyonları ile etkileşim halindedir.^[58]

SS hastalarında, dolaşımdaki CD14⁺ monosit ve dermal makrofajların, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve TGF- β gibi fibrogenezi tetikleyen mediyatörlerin salınımı ile karakterize M2 makrofajlarına farklılaştığına dair yüzey belirteçleri (CD163⁺ veya CD204⁺) bulunmaktadır.^[59] Bu enflamatuvar hücreler, TGF- β 'nın yanı sıra, IL-6, IL-8, makrofaj enflamatuvar protein 1- α (macrophage inflammatory protein 1-alpha; MIP1- α), monosit kemoatraktan protein-1 (monocyte chemoattractant protein-1; MCP-1) gibi pro-enflamatuvar ve profibrotik sitokinlerin sentez ve salınımını gerçekleştirmektedir.^[10] Bu sürecin yanı sıra, SS hastalarında CD4⁺ yardımcı T lenfositlerin, IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı ile karakterize Th2 hücre profiline farklılaşması görülmektedir.^[58] Monosit/makrofajların M2 hücre alt tipine ve yardımcı T hücrelerin Th2 hücre profiline farklılaşması sonucu sentez ve salınımı tetiklenen pro-inflamatuvar sitokinler ve pro-fibrogenik mediyatörler, fibroblast proliferasyonunu arttırmakta ve fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşmasına neden olmaktadır.^[10] Monosit/makrofajların ve T lenfositlerinin SS patogenezinde immün sistem aktivasyonu basamağındaki rollerinin yanı sıra B lenfositleri de SS patolojisinde rol almaktadır.^[50] B lenfositleri tarafından üretilen otoantikordardan anti-endotel hücresi antikorları, endotel bozulması, inflamasyon ve immün aktivasyondan sorumlu bir fenomen olan kemik iliğindeki endotel hücresi progenitörlerinde apoptozun indüklenmesi sürecinde önemli bir role sahiptir.^[60] Bir diğer önemli otoantikor olan anti-fibroblast otoantikorlar ise (anti-fibroblast auto-antibodies; AFA), SS hastalarında akciğer fibroblastlarını aktive etmekte, aktive olan fibroblastlarda IL-1 α , IL-1 β ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı artmaktadır.^[61]

Deri ve iç organların progresif fibrozu SS patolojisi için öne sürülen triadın son basamağı olarak tanımlanmaktadır. Endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve immün sistem aktivasyonu sonucu üretilen pro-inflamatuvar sitokinler ve pro-fibrogenik mediyatörler, fibroblast proliferasyonunun artmasına ve fibroblastların miyofibroblastlara

dönüşümüne neden olmaktadır. Miyofibroblast fenotipinde, başta kollajen olmak üzere diğer ekstrasellüler matriks proteinlerinin aşırı üretimi söz konusu olup, kollajen üretimindeki artış, TGF- β ve reseptörlerinin ekspresyonunun artışı ile anlamlı bir korelasyona sahiptir.^[62] TGF- β 'nin yanı sıra, platelet kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor; PDGF) ve bağ dokusu büyüme faktörü de (connective tissue growth factor; CTGF) fibroblastların aktivasyonu ve miyofibroblastlara farklılaşması sürecinde rol almaktadır.^[63] SS hastalarının fibroblastlarında CTGF, TGF- β 'nin parakrin ve otokrin salınımı ile TGF- β reseptörlerinin artan ekspresyonu sonucunda PDGF ve PDGF reseptörü tip alfa (platelet derived growth factor receptor alpha; PDGF-R α) yüksek oranda üretilmektedir.^[64] CTGF, PDGF ve TGF- β 'nin artan ekspresyonu fibroblastların miyofibroblast fenotipine dönüşümüne ve nihayetinde fibrozise neden olmaktadır. SS hastalarından elde edilen fibroblastlarda PDGF-A/PDGF-R α yolağının aşırı aktivasyonu gösterilmiş olup, PDGF-AA'nın sentezinin endojen IL-1 α salınımı ile artarken PDGF-R α 'nın ekspresyonunun ise TGF- β ve trombinin artan konsantrasyonuna yanıt olarak arttığı belirtilmiştir.^[65] Bu yolağın yanı sıra, endotel hücreleri makrofajlar ve fibroblastlardan salınan CCL-2 (CC-kemokin 2, diğer adıyla; makrofaj kemoatraktan protein-1; MCP-1) gibi kemokinlerin monosit ve lenfositler üzerinde kemotaktik etkiye sahip olduğu ve TGF- β ekspresyonunu arttırarak tip 1 kollajen üretimini uyardığı sıçan akciğer fibroblastlarında gösterilmiştir.^[66]

Yapılan son çalışmalarda, Notch ailesi proteini, β katenin/Wnt yolağı proteinleri ve lipoik asit gibi çeşitli moleküllerin SS patogenezinde fibroblastların aktivasyonu üzerine etkisi olduğu gösterilmiş bu yolların inhibisyonu ile deneysel fibrozisin önlenildiği veya geri dönüştürüldüğü gösterilmiştir.^[67-69] Ayrıca, SS hastalarından izole edilen akciğer fibroblastlarında yapılan transkriptom analizi sonucu TGF- β , CTGF ve alfa düz kas aktini (alpha smooth muscle actin; α -SMA) ekspresyonlarının arttığı, STAT1, CXCL10 ve IRF1 gibi interferon regülasyonundan sorumlu genlerin ekspresyonunun ise azaldığı tespit edilmiştir.^[70]

Sistemik Skleroz ve Oksidatif Stres

Ciltteki fibrotik süreçte ve sistemik sklerozu da içeren sistemik fibrotik hastalıklarda, artan ROT ve RNT'ne karşı görece yetersiz kalan antioksidanlar sonucunda oksidatif stresin oluştuğu ve bu durumun fibrozis ve fibroproliferatif vaskülopati süreçleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir.^[71-73] Süperoksit anyonu, hidroksil radikali

(OH), peroksinitrit (ONOO[•]) ve hipoklorik asit (HOCl) gibi reaktif oksijen türlerinin artışı, pro-inflamatuvar ve pro-fibrotik sitokinlerin (PDGF, TGF- β gibi) uyarılmasına neden olarak fibroblastların proliferasyonu ve aktivasyonunu indüklemekte, sonuçta tip 1 kollajen üretimini arttırarak vasküler disfonksiyona neden olmaktadır.^[21] SS hastalarının biyolojik örneklerinden oksidatif stres belirteçleri ve antioksidan moleküllerin ölçümünü hedeflemiş olan klinik çalışmalardan derlenen güncel bir meta-analizde, NO, malondialdehit (MDA), hidroperoksit (ROOH) ve asimetrik dimetilarginin (ADMA) gibi oksidatif stres belirteçlerinin SS hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda yüksek olduğu, buna karşın SOD ve vitamin C gibi antioksidan moleküllerin ise düşük olduğu belirtilmiştir.^[74] SS hastalarında oksidatif stresin varlığı bilinmektedir ve oksidatif stresin patogenezdaki rolünü aydınlatmayı hedefleyen hipotezlerden en kabul göreni NADPH Oksidaz-4 (NOX-4) ilişkili yolaktır. NOX-4'ün, doku fibrozunun başlaması, sürekliliği ve progresyonu için kritik bir öneme sahip olduğu bilinmektedir.^[75] SS patogenezinde sentez ve salınımları artan TGF- β , PDGF, angiotensin II ve endotelin I gibi pro-inflamatuvar ve profibrotik moleküllerin, hücrel süreçte oksidatif stresin temel kaynaklarından biri olarak kabul edilen NOX ailesinden özellikle NOX-4'ün ekspresyonunu etkilediği birbirinden bağımsız çalışmalarda gösterilmiştir.^[76-79] NOX ailesinin diğer üyeleri arasında sadece NOX-4, aktivasyonu için herhangi bir kofaktöre gereksinim duymamaktadır. Bu nedenle, TGF- β aracılığıyla NOX-4 ekspresyonunun artışı doğrudan NOX-4 aracılı ROT üretimindeki artışla sonuçlanmaktadır.^[75] Artan ROT konsantrasyonu, progresif fibrotik süreçten sorumlu olan ve kendi devamlılığını sağlayan otokrin ve parakrin bir kaskadı başlatmaktadır.^[75] SS sürecinde artan TGF- β , TGF- β 'ya bağımlı sinyalizasyon yollarını başlatarak inaktif fibroblastların aktifleşerek miyofibroblastlara; endotel hücrelerin ise mezenkimal hücrelerine dönüşümüne neden olmaktadır.^[75] TGF- β ayrıca, kaveolin-1 (cav-1), fosfatase ve tensin homologu (phosphatase and tensin homologue; PTEN) gibi proteinlerin ve matriks metalloproteinazlar (matrix metalloproteinases; MMPs) gibi ekstrasellüler matriksi degrade eden enzimlerin ifadesini azaltmaktadır.^[68] Bu proteinlerden cav-1 ve PTEN, pro-fibrotik fenotip ile ilişkili olmasının yanı sıra hücre yaşlanması mekanizmalarını da uyarır.^[75] Hücrel yaşlanmanın uyarılması, doku fibrozuna neden olan hücrelerde ROT aracılı başlayan ve sürdürülen en önemli yollardan biri olarak kabul edilmektedir.^[75,80] Hücrelerin yaşlanma mekanizmasında, hücrede yapısal ve moleküler değişiklikler meydana gelmekte, bu hücreler senesens ilişkili sekreteruar fenotip (Senescence-associated

secretory phenotype; SASP) kazanmaktadır.^[80] SASP fenotipinde granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF), IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-13 gibi sitokinler, ayrıca CCL5, CXCL5, CXCL6 gibi kemokinler, bazı büyüme faktörleri (IGFBP-2, IGFBP-4, IGFBP-5, HGF PLGF vb.) ve matriks proteazları ile proteaz inhibitörleri (MMP-1, MMP-3, MMP-10, TIMP-2 vb.) gibi pro-inflamatuvar ve pro-fibrotik moleküllerin salınımı normal bir hücreye göre yaklaşık iki kat artmaktadır.^[80] Salınımı artan bu çoklu moleküller, fibroblastlar, endotel hücreler ve monositler gibi birçok hücre tipi üzerinde etkiye sahip olduğundan SS patogenezi ile ilişkilendirilmektedir.^[75] SASP sonucu artan sitokin ve büyüme faktörleri, fibroblastları aktifleştirerek miyofibroblast fenotipine geçişine neden olmaktadır.^[75] Uyarılmış miyofibroblastlar, ekstrasellüler matriks bileşenlerinin salınımını arttırırken MMPs ve ekstrasellüler matriksi degrade eden diğer proteazların ekspresyonunu azaltmaktadır.^[75] Mikrovasküler bölgelerde yaşlı hücrelere komşu olan endotel hücreleri de, SASP durumundan etkilenerek mezenkimal transdiferansiyasyon süreci ile aktif miyofibroblastlara dönüşmektedir.^[75] Ayrıca, monositler de SASP sitokinleri ve kemokinlerinden etkilenerek aktive olmakta ve pro-fibrotik M2 makrofaj fenotipine değişmektedir ve M2 makrofajları, etkilenen dokuda kronik inflamatuvar infiltrat oluşturmaktadır.^[75] Bunun yanı sıra aktive M2 makrofajları, pro-fibrotik sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sentez ve salınımına neden olarak ekstrasellüler matriks üretimini uyarmakta, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü arttırmakta ve endotel hücrelerin ise mezenkimal transisyonunu uyarmaktadır. Aktive makrofajlar tarafından salınan TGF- β yeniden NOX-4 ve NOX-4 aracılı ROT üretimi yollarını başlatmakta; yine makrofajlar tarafından salınan interferon ve interferon ilişkili peptidler ise hücrelerin yaşlanma sürecine katkı sağlamaktadır.^[75] Böylelikle bu yollar, doku fibrozuna ile sonuçlanan ve otokrin/parakrin sistemler ile kendi devamlılığını sağlayan bir döngü oluşturmaktadır.^[75]

Sistemik Skleroz ve D Vitamini Eksikliği

D vitamininin, birçok biyolojik işlevi için elzem olan VDR'nin, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerde ve aktive olmuş lenfositlerde bulunması, 1,25(OH)₂D₃'ün immün sistemin regülasyonundaki rolünü kanıtlar niteliktedir.^[43,81] Literatürde otoimmün hastalıklar ile D vitamini ilişkisini irdeleyen çalışmalar incelendiğinde hayvan modellerinden ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler, D vitamininin otoimmün hastalıkları önleyici ve iyileştirici bir rolü olduğunu des-

teklemektedir. Kollajen ile indüklenen artrit modelinin erken evrelerinde, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ uygulamasının koruyucu bir etkisi olduğu ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ uygulanmamış gruba göre progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir.^[82] Multipl sklerozun deneysel modeli olan otoimmün ensefalit oluşturulan sıçan ve farelerde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ uygulamasının progresyonu gerelettiği bildirilmiştir.^[83,84] Sistemik lupus eritematozus modeli olan MRL/lpr fareleri ile yapılan ve D vitamininin bu otoimmün hastalık üzerine etkisini göstermeyi hedefleyen çalışmalarda ise D vitamini uygulamasının dermatolojik bulguları hafiflettiği gösterilmiştir.^[7,85] Hayvan modellerinin yanı sıra, klinik çalışmalardan elde edilen veriler de D vitamininin otoimmün hastalıklardaki önemini vurgular niteliktedir.^[3,47-49,86-92] Daha yüksek enlemde yaşıyor olmak, maruz kalınan güneş ışığının ve sentezlenen D vitamini miktarının azalmasına bağlı olarak artan multiple skleroz riski ile ilişkilendirilmiştir.^[86] Erken dönem çocuklukta D vitamini takviyesi alanlarda, replasman sıklığına bağlı olarak değişmek ile birlikte, tip-1 diyabet geliştirme riskinin ortalama %30 azaldığı bildirilmiştir.^[47,87] Birçok otoimmün hastalıkta, hastaların sağlıklı bireylere göre düşük D vitamini düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir.^[3,48,88-92] D vitamini düzeyinin hastalığın aktivitesi ile negatif korelasyona sahip olduğu ifade edilmektedir ancak, düşük D vitamini düzeyinin otoimmün hastalık riski ile ilişkili olup olmadığı konusu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.^[3,88] Yapılan bir çalışmada, bireyin tanıdan önce üç ay ile dört yıl arasında ölçülen D vitamini düzeyinin romatoid artrit geliştirme riski ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir.^[49]

SS hastalarında D vitamini düzeyini ve D vitamini düzeyinin klinik bulgular ile bağlantısını değerlendirmiş olan birbirinden bağımsız birçok çalışmada, bu hastalarda serum D vitamini düzeylerinin sağlıklı bireylere nazaran düşük olduğu ve D vitamini düzeyi ile hastalığın aktivitesi ve bazı klinik bulguların şiddeti arasında ters bağıntı bulunduğu gösterilmiştir.^[11,45,93,94] Yapılan güncel bir meta-analizde, farklı veri tabanlarından belirli kriterlere göre seçilmiş olan çalışmalarda toplam 554 SS hastası ve 312 sağlıklı bireyin sonuçları karşılaştırılmış ve SS hastalarının serum D vitamini düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir.^[95] Ancak, SS hastalarında D vitamini eksikliğinin yaygın bir problem olduğu bilinmesine karşın, D vitamininin SS patogenezindeki rolü aydınlatılamamıştır. D vitamininin edinsel immün sistem üzerine etkisi göz önünde bulundurulduğunda, özellikle T hücre proliferasyonuna, IFN- γ ekspresyonuna ve Th17 hücre yanıtına olan etkisi nedeniyle SS patogenezinde önemli bir role sahip olabileceği düşünülmektedir.^[96] Ayrıca D vitamini uygulamasının rolünü aydınlatmak

amacıyla hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda D vitamininin, TGF- β 1, kollajen-1 ve kollajen-3 ekspresyonunu düşürürken; bazı anti-fibrotik faktörlerin salınımını artırarak direkt bir anti-fibrotik etki yarattığı gösterilmiştir.^[97] SS hastalarında D vitamini eksikliği ve bu vitaminin düzeyinin klinik bulgular ile korelasyonu birbirinden bağımsız birçok çalışmada gösterilmiş olmasına karşın, D vitamininin SS patogenezindeki rolü ve patogeneizde büyük önem arz eden oksidatif stres ile ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca, hastalara uygulanan D vitamini replasmanın klinik önemi bilinmemektedir.

Sonuç

Sistemik skleroz, derinin ve iç organların sistemik fibrozu ile sonuçlanan yaygın mikroanjiopati ile karakterize otoimmün bir bağ doku hastalığıdır. Patogenezinde henüz tam olarak aydınlatılamamış kompleks mekanizmaların rol aldığı sistemik skleroz için etkin bir tedavi stratejisi bulunmamaktadır. Artan reaktif oksijen/azot türlerine ve antioksidan sistemlerin yetersizliğine bağlı olarak oluşan oksidatif stresin, bu hastalığın patogenezinde oldukça önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Ancak, hastalarda oksidatif strese bağlı olarak oluşan oksidatif makromolekül hasarının kapsamlıca değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir. Hastalarda, kronik D vitamini eksikliği olduğu bilinmesine ve rutinde hastalara D vitamini replasmanı uygulanmasına karşın, bu vitaminin hastalığın patogenezindeki rolü ve replasmanın klinik önemi gerek dünya genelinde gerekse ülkemizde bilinmemektedir. Sistemik skleroz patogenezinde oksidatif stresin önemi ve D vitamininin antioksidan bir molekül olarak rolü göz önünde bulundurulduğunda, hastalarda oksidatif stres, bu strese bağlı makromolekül hasarı ve bu vitamin düzeyi arasındaki ilişkiyi aydınlatmayı hedefleyen kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Peer-review: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Detek: Yazarlar finansal bir destek bulunmadığını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir: NED, Hİ; Denetleme: Hİ; Literatür Taraması: NED, Hİ; Yazıyı Yazan: NED, Hİ; Eleştirel İnceleme: NED, Hİ.

Teşekkür: Yazarlar, teknik destekleri için Ali Birdoğan ve Naz Kanit-Mat'a teşekkür eder.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: Concept: NED, Hİ; Supervision: Hİ; Literature search: NED, Hİ; Writing manuscript: NED, Hİ; Critical Review: NED, Hİ.

Acknowledgement: The authors would like to thank Ali Birdoğan and Naz Kanit-Mat for their technical support.

Kaynaklar

1. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2018;72(2):87–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29346788>
2. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, Van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* [Internet]. 2004 Sep 1;338(2):143–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315818>
3. Feng R, Li Y, Li G, Li Z, Zhang Y, Li Q, et al. Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2015 Jun;108(3):e71–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.12.008>
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jul 19;357(3):266–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra070553>
5. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Jul;16(7):713–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15776217>
6. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Mar 19;338(12):777–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9504937>
7. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* [Internet]. 2001 Dec;15(14):2579–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11726533>
8. Dong J, Wong SL, Lau CW, Lee HK, Ng CF, Zhang L, et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Dec;33(23):2980–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22267242>
9. Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2015 Apr 24;460(1):53–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.008>
10. Hua-Huy T, Dinh-Xuan AT. Cellular and molecular mechanisms in the pathophysiology of systemic sclerosis. *Pathol Biol (Paris)* [Internet]. 2015 Apr;63(2):61–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2015.03.003>
11. Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, Alon D, Sánchez-Castañón M, López-Hoyos M, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2011 Jun;10(8):490–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.02.002>
12. Christakos S, Ajibade D V, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2010 Jun;39(2):243–53, table of contents. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511049>
13. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Aug;25(4):531–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872796>
14. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2012;3(APR):58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649423>
15. Perwad F, Portale AA. Vitamin D metabolism in the kidney: regulation by phosphorus and fibroblast growth factor 23. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2011 Dec 5;347(1–2):17–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.08.030>
16. Feldman D, Krishnan A V, Swami S. Vitamin D: biology, actions, and clinical implications. In: *Osteoporosis (Fourth Edition)*. Elsevier; 2013. p. 283–328.
17. Hii CS, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients* [Internet]. 2016 Mar 2;8(3):135. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/8/3/135>
18. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Aug;25(4):543–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872797>
19. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D3 Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *PLoS One*. 2013;8(3).
20. Jain SK, Micinski D. Vitamin D upregulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase, and GSH formation, and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2013 Jul 19;437(1):7–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770363>
21. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. Oxidative damage and antioxidative therapy in systemic sclerosis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2014;2014(Figure 2):389582. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2014/389582/>
22. Daffu G, del Pozo CH, O’Shea KM, Ananthakrishnan R, Ramasamy R, Schmidt AM. Radical roles for RAGE in the pathogenesis of oxidative stress in cardiovascular diseases and beyond. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2013 Oct 1;14(10):19891–910. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084731>
23. Briones TL, Darwish H. Decrease in age-related tau hyperphosphorylation and cognitive improvement following vitamin D supplementation are associated with modulation of brain energy metabolism and redox state. *Neuroscience* [Internet]. 2014 Mar 14;262:143–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.064>
24. Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* [Internet]. 2001 Jan 1;21(1):98–108. Available from: <http://www.jneurosci.org/content/21/1/98.abstract%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11150325>
25. Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J Nutr* [Internet]. 2004 Nov;134(11):3137–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514288>
26. Pérez A V, Picotto G, Carpentieri AR, Rivoira MA, Peralta López ME, Tolosa De Talamoni NG. Minireview on regulation of intestinal calcium absorption: Emphasis on molecular mechanisms of transcellular pathway. *Digestion*. 2008;77(1):22–34.
27. Alexianu ME, Robbins E, Carswell S, Appel SH. 1 α , 25 dihydroxyvitamin D₃-dependent up-regulation of calcium-binding proteins in motoneuron cells. *J Neurosci Res* [Internet]. 1998 Jan 1;51(1):58–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9452309>

28. de Viragh PA, Haglid KG, Celio MR. Parvalbumin increases in the caudate putamen of rats with vitamin D hypervitaminosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1989 May;86(10):3887-90. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=287246&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(6):1308-10.
30. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ MS. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Chem Phys*. 1983;336(1983):12-5.
31. Morgan JW, Kouttab N, Ford D, Maizel AL. Vitamin D-mediated gene regulation in phenotypically defined human B cell subpopulations. *Endocrinology* [Internet]. 2000 Sep;141(9):3225-34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10965893>
32. Kongsbak M, von Essen MR, Levring TB, Schjerling P, Woetmann A, Ødum N, et al. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC Immunol* [Internet]. 2014 Sep 18;15(1):35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230725>
33. Jeffery LE, Wood AM, Qureshi OS, Hou TZ, Gardner D, Briggs Z, et al. Availability of 25-hydroxyvitamin D(3) to APCs controls the balance between regulatory and inflammatory T cell responses. *J Immunol* [Internet]. 2012 Dec 1;189(11):5155-64. Available from: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.1200786>
34. Heine G, Niesner U, Chang H-D, Steinmeyer A, Zügel U, Zuberbier T, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol* [Internet]. 2008 Aug;38(8):2210-8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/eji.200838216>
35. Chen J, Bruce D, Cantorna MT. Vitamin D receptor expression controls proliferation of naïve CD8+ T cells and development of CD8 mediated gastrointestinal inflammation. *BMC Immunol* [Internet]. 2014 Feb 7;15(1):6. Available from: *BMC Immunology*
36. Lysandropoulos AP, Jaquíery E, Jilek S, Pantaleo G, Schlupe M, Du Pasquier RA. Vitamin D has a direct immunomodulatory effect on CD8+ T cells of patients with early multiple sclerosis and healthy control subjects. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2011 Apr;233(1-2):240-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.11.008>
37. Joshi S, Pantalena L-C, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2011 Sep;31(17):3653-69. Available from: <http://mcb.asm.org/cgi/doi/10.1128/MCB.05020-11>
38. van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, Mus AMC, Cornelissen F, van Leeuwen JPTM, et al. TNF blockade requires 1,25(OH)2D3 to control human Th17-mediated synovial inflammation. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Apr;71(4):606-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22219138>
39. Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, Oliver JR, Bikle DD, Jetten AM, et al. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *J Biol Chem* [Internet]. 2011 Jan 14;286(2):997-1004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21047796>
40. Tian Y, Wang C, Ye Z, Xiao X, Kijlstra A, Yang P. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th17 and Th1 response in patients with Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2012 Sep 21;53(10):6434-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918640>
41. Pichler J, Gerstmayr M, Szépfalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1 alpha,25(OH)2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* [Internet]. 2002 Jul;52(1):12-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12084841>
42. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* [Internet]. 2001 Nov 1;167(9):4974-80. Available from: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.167.9.4974>
43. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* [Internet]. 2007 Aug 1;179(3):1634-47. Available from: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.179.3.1634>
44. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Immunomodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med* [Internet]. 2014 Aug;14(3):275-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23824148>
45. Zhang X, Zhou M, Guo Y, Song Z, Liu B. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Promotes High Glucose-Induced M1 Macrophage Switching to M2 via the VDR-PPARγ Signaling Pathway. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:157834. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25961000>
46. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol* [Internet]. 2017;7(JAN):697. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28163705>
47. Dong J-Y, Zhang W-G, Chen JJ, Zhang Z-L, Han S-F, Qin L-Q. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* [Internet]. 2013 Sep 12;5(9):3551-62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522747>
48. Shen L, Zhuang Q-S, Ji H-F. Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from metaanalysis. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2016;60(5):1059-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26898922>
49. Hiraki LT, Arkema E V., Cui J, Malspeis S, Costenbader KH, Karlson EW. Circulating 25-hydroxyvitamin D level and risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2014 Dec;53(12):2243-8. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/1804689/Circulating>
50. Eckes B, Moinzadeh P, Sengle G, Hunzelmann N, Krieg T. Molecular and cellular basis of scleroderma. *J Mol Med (Berl)* [Internet]. 2014 Sep;92(9):913-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030650>
51. Erten Ş, Turgay M. Sistemik Sklerozda Oksidatif Stres. *ADÜ Tıp Fakültesi Derg*. 2012;13(3):37-41.

52. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Nov;65(11):2737–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122180>
53. PAMUK ÖN. Sistemik Sklerozun Epidemiyolojisi. *Turkiye Klin J Rheumatol Spec Top*. 2015;8(2):7–13.
54. Jimenez S a, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004 Jan 6;140(1):37–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14706971>
55. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(SUPPL. 2):1–8.
56. Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, Southcott AM, Black CM, du Bois RM, et al. Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 1994 Oct;11(4):439–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7917311>
57. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2001 Mar;116(3):417–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2001.01256.x>
58. Geyer M, Müller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2011 Apr;40(2):92–103. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-009-8193-3>
59. Higashi-Kuwata N, Jinnin M, Makino T, Fukushima S, Inoue Y, Muchemwa FC, et al. Characterization of monocyte/macrophage subsets in the skin and peripheral blood derived from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2010;12(4):R128. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20602758>
60. Del Papa N, Quirici N, Scavullo C, Gianelli U, Corti L, Vitali C, et al. Antiendothelial cell antibodies induce apoptosis of bone marrow endothelial progenitors in systemic sclerosis. *J Rheumatol* [Internet]. 2010 Oct;37(10):2053–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716660>
61. Ronda N, Raschi E, Testoni C, Borghi MO, Gatti R, Dayer JM, et al. Anti-fibroblast antibodies in systemic sclerosis. *Isr Med Assoc J* [Internet]. 2002 Nov;4(11 Suppl):858–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12455161>
62. Kawakami T, Ihn H, Xu W, Smith E, LeRoy C, Trojanowska M. Increased expression of TGF-beta receptors by scleroderma fibroblasts: evidence for contribution of autocrine TGF-beta signaling to scleroderma phenotype. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1998 Jan;110(1):47–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00073.x>
63. Shi-wen X, Pennington D, Holmes A, Leask A, Bradham D, Beauchamp JR, et al. Autocrine overexpression of CTGF maintains fibrosis: RDA analysis of fibrosis genes in systemic sclerosis. *Exp Cell Res* [Internet]. 2000 Aug 25;259(1):213–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10942593>
64. Ihn H, Yamane K, Kubo M, Tamaki K. Blockade of endogenous transforming growth factor beta signaling prevents up-regulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: association with increased expression of transforming growth factor beta receptors. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2001 Feb;44(2):474–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11229480>
65. Yamakage A, Kikuchi K, Smith EA, LeRoy EC, Trojanowska M. Selective upregulation of platelet-derived growth factor alpha receptors by transforming growth factor beta in scleroderma fibroblasts. *J Exp Med* [Internet]. 1992 May 1;175(5):1227–34. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2119209&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
66. Gharaee-Kermani M, Denholm EM, Phan SH. Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor beta1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors. *J Biol Chem* [Internet]. 1996 Jul 26;271(30):17779–84. Available from: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.271.30.17779>
67. Dees C, Zerr P, Tomcik M, Beyer C, Horn A, Akhmetshina A, et al. Inhibition of Notch signaling prevents experimental fibrosis and induces regression of established fibrosis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 May;63(5):1396–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21312186>
68. Distler A, Ziemer C, Beyer C, Lin N-Y, Chen C-W, Palumbo-Zerr K, et al. Inactivation of evenness interrupted (EVI) reduces experimental fibrosis by combined inhibition of canonical and non-canonical Wnt signalling. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Mar;73(3):624–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257024>
69. Tsou P-S, Balogh B, Pinney AJ, Zakhem G, Lozier A, Amin MA, et al. Lipoic acid plays a role in scleroderma: insights obtained from scleroderma dermal fibroblasts. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2014;16(5):411. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25123250>
70. Lindahl GE, Stock CJW, Shi-Wen X, Leoni P, Sestini P, Howat SL, et al. Microarray profiling reveals suppressed interferon stimulated gene program in fibroblasts from scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Res* [Internet]. 2013 Aug 2;14(1):80. Available from: [Respiratory Research](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257024)
71. Murrell DF. A radical proposal for the pathogenesis of scleroderma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1993 Jan;28(1):78–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8425975>
72. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Pomponio G, Santillo M, Avvedimento E V. Oxidative stress and the pathogenesis of scleroderma: the Murrell's hypothesis revisited. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2008 Jul;30(3):329–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18548250>
73. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Amico D. New insights into the role of oxidative stress in scleroderma fibrosis. *Open Rheumatol J* [Internet]. 2012;6(1):87–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22802906>
74. Luo J-Y, Liu X, Jiang M, Zhao H-P, Zhao J-J. Oxidative stress markers in blood in systemic sclerosis: A meta-analysis. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2017 Mar;27(2):306–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27425641>
75. Píera-Velázquez S, Jimenez SA. Role of cellular senescence and NOX4-mediated oxidative stress in systemic sclerosis pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2015 Jan;17(1):473. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25475596>
76. Hecker L, Vittal R, Jones T, Jagirdar R, Luckhardt TR, Horowitz JC, et al. NADPH oxidase-4 mediates myofibroblast activation

- and fibrogenic responses to lung injury. *Nat Med* [Internet]. 2009 Sep;15(9):1077–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701206>
77. Datla SR, Peshavariya H, Dusting GJ, Mahadev K, Goldstein BJ, Jiang F. Important role of Nox4 type NADPH oxidase in angiogenic responses in human microvascular endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2007 Nov;27(11):2319–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717289>
 78. An SJ, Boyd R, Zhu M, Chapman A, Pimentel DR, Wang H Di. NADPH oxidase mediates angiotensin II-induced endothelin-1 expression in vascular adventitial fibroblasts. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2007 Sep 1;75(4):702–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17391658>
 79. Duerrschmidt N, Wippich N, Goetsch W, Broemme HJ, Morawietz H. Endothelin-1 induces NAD(P)H oxidase in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2000 Mar 24;269(3):713–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720482>
 80. Freund A, Orjalo A V, Desprez P-Y, Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol Med* [Internet]. 2010 May;16(5):238–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20444648>
 81. Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Berti E, Colonna M, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Blood* [Internet]. 2005 Nov 15;106(10):3490–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030186>
 82. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* [Internet]. 1998 Jan;128(1):68–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9430604>
 83. Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* [Internet]. 1991 Mar;87(3):1103–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=329907&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 84. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1996;93(15):7861–4. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.93.15.7861>
 85. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* [Internet]. 1992;12(2):143–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1617111>
 86. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2011 Oct;82(10):1132–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21478203>
 87. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* [Internet]. 2008 Jun;93(6):512–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339654>
 88. Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* [Internet]. 2014 Jun 6;570:108–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.04.021>
 89. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. Jiang Y, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jan 11;11(1):e0146351. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0146351>
 90. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2015 Nov;21(11):2708–17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4615394/pdf/nihms702915.pdf>
 91. Lu C, Yang J, Yu W, Li D, Xiang Z, Lin Y, et al. Association between 25(OH)D Level, Ultraviolet Exposure, Geographical Location, and Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(7):e0132036. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26172950>
 92. Sadeghian M, Saneei P, Siassi F, Esmailzadeh A. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition* [Internet]. 2016 May;32(5):505–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.11.008>
 93. Groseanu L, Bojinca V, Gudu T, Saulescu I, Predeteanu D, Balanescu A, et al. Low vitamin D status in systemic sclerosis and the impact on disease phenotype. *Eur J Rheumatol* [Internet]. 2016 Jun 6;3(2):50–5. Available from: <http://www.eurjrheumatol.org/sayilar/206/buyuk/50-55.pdf>
 94. Sampaio-Barros MM, Takayama L, Sampaio-Barros PD, Bonfá E, Pereira RMR. Low vitamin D serum levels in diffuse systemic sclerosis: a correlation with worst quality of life and severe capillaroscopic findings. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2016 Jul;56(4):337–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2016.05.006>
 95. An L, Sun M-H, Chen F, Li J-R. Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2017 Oct;11:3119–25. Available from: <https://www.dovepress.com/vitamin-d-levels-in-systemic-sclerosis-patients-a-meta-analysis-peer-reviewed-article-DDDT>
 96. Vacca A, Cormier C, Mathieu A, Kahan A, Allanore Y. Vitamin D levels and potential impact in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2011;29(6):1024–31. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=22011638%5Cnhttp://man-fe.hosted.exlibrisgroup.com/openurl/44MAN/44MAN_services_page?sid=OVID:medline&id=pmid:22011638&cid=doi:&issn=0392-856X&isbn=&volume=29&issue=6&spage=1024&p
 97. Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J Endocrinol* [Internet]. 2009 Feb;200(2):207–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036760>