



**TC
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

KOAH'DA VİTAMİN D'NİN ROLÜ

Dr. Müjde CİĞERLİ OCAK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali KOCABAŞ**

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi, hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ali KOCABAŞ'a, uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Doç. Dr. İsmail HANTA'ya ve Yrd. Doç.Dr. Sedat KULECİ'ye, tezimin hazırlanmasında emeği geçen Kardiyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Abdi BOZKURT'a, Biyoistatistik Anabilim Dalından Doç. Dr.Gülşah ŞEYDAOĞLU'na, Uzm. Dr. Ezgi ÖZYILMAZ'a, Uzm Dr. Ali DENİZ'e Uzm. Dr. Yasemin SOYDAŞ'a, Uzm Dr. Gülsüm TEZÇAĞIRIR'a,

Asistanlık süresi boyunca bana her konuda destek olan, acı tatlı tüm paylaşımlarımız için başta Dr. Oya BAYDAR, Uzm. Dr. Canan CİRİT, Dr. Özden UÇAR ve Uzm. Dr. Gözde ÖZKARAKOYUNCU olmak üzere doktor arkadaşlarım ve Göğüs hastalıkları kliniği hemşire ve yardımcı personeline,

Tezimin hazırlanması sürecinde, her konuda sevgi, ilgi ve desteğini derinden hissettiğim sevgili eşim Serkan ve biricik kızım Beste başta olmak üzere tüm ailem ve arkadaşlarıma sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Müjde OCAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Risk Faktörleri.....	5
2.1.4. Patoloji.....	5
2.1.5. Patogenez.....	7
2.1.5.1. İnflamasyon	8
2.1.5.2. Oksidatif Stres.....	11
2.1.5.3. Proteaz/Antiproteaz Dengesizliği	12
2.1.5.4. Fizyopatoloji	12
2.1.6. Tanı.....	13
2.1.7. Hastalığın Değerlendirilmesi	14
2.1.7.1. Semptomların Değerlendirilmesi	15
2.1.7.2. Spirometrik Değerlendirme	15
2.1.7.3. Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi	16
2.1.7.4. Komorbiditelerin Değerlendirilmesi	16
2.1.7.5. Birleşik KOAH Değerlendirilmesi.....	17
2.1.8. Tedavi.....	18
2.1.9. Komorbidite	20
2.2. D Vitamini	22
2.2.1. Vitamin D Metabolizması.....	23
2.2.2. Vitamin D Eksikliği Nedenleri	25
2.2.3. Ciltte Vitamin D Sentezini Etkileyen Durumlar	25
2.2.4. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi	26
2.2.5. Vitamin D İşlevleri.....	28
2.2.5.1. Vitamin D'nin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri	28
2.2.5.2. Vitamin D'nin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri	29
2.2.5.2.1. Vitamin D'nin İmmünolojik Etkileri	30
2.2.5.2.1.1. Vitamin D'nin Doğal İmmün Fonksiyonlara Etkisi	30
2.2.5.2.1.2. Vitamin D'nin Efektör T Lenfosit Fonksiyonlarına Etkisi	31
2.2.5.2.1.3. Vitamin D'nin T Regulator Hücre Fonksiyonlarına Etkisi	32
2.2.5.2.2. Vitamin D ve Steroid Direnci.....	32

2.2.5.2.3. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Enfeksiyon Hastalıkları	35
2.2.5.2.4. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Oto-immün Hastalıklar	37
2.2.5.2.5. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Kanser.....	38
2.2.5.2.6. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM).....	38
2.2.5.2.7. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar	39
2.2.5.2.8. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Astım	42
2.3. KOAH ve Vitamin D.....	43
2.3.1. KOAH’da Vitamin D Eksikliği.....	43
2.3.2. Vitamin D’nin KOAH Üzerindeki Etkileri.....	44
2.3.2.1. KOAH’da Vitamin D Eksikliğinin İmmünolojik Etkileri	45
2.3.2.2. KOAH’da Vitamin D Eksikliğinin Akciğer Fonksiyonları Üzerine Olan Etkileri.....	45
2.3.2.3. KOAH’da Vitamin D Eksikliğinin Kemik Üzerine Olan Etkileri.....	47
2.3.2.4. KOAH’ta Vitamin D Eksikliğinin Alevlenmeler Üzerine Olan Etkisi	47
2.3.2.5. KOAH’da Vitamin D Eksikliğinin Akciğer Dokusu Yeniden Yapılanması Üzerine Etkisi.....	49
2.3.2.6. KOAH’da Vitamin D Eksikliğinin İskelet Kası Üzerine Etkileri.....	49
2.4. Vitamin D İhtiyacı ve Vitamin D Eksikliği/Yetersizliği Tedavisi.....	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
3.1. Çalışma Grubu	51
3.2. İncelemeler.....	52
3.3. İstatistiksel Analiz	57
4. BULGULAR.....	58
5. TARTIŞMA	93
5. SONUÇ.....	104
KAYNAKLAR	106
EKLER	128
Ek1: CAT:COPD Assessment Test.....	128
Ek 2: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (kısa form)	129
Ek 3: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği.....	130
Ek-4: Kardiyak zedelenme skoru (CIIS).....	132
ÖZGEÇMİŞ	133

TABLO LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Tablo 1. KOAH’da risk faktörleri	5
Tablo 2. KOAH’da patolojik değişiklikler	6
Tablo 3. mMRC dispne skorlaması	15
Tablo 4. KOAH’da hava akımı kısıtlamasının şiddeti.....	15
Tablo 5. Non-Farmakolojik KOAH tedavisi.....	19
Tablo 6. Stabil KOAH tedavisi	20
Tablo 7. Vitamin D eksikliği nedenleri	25
Tablo 8. Serum 25(OH)D düzeyinin değerlendirilmesi	27
Tablo 9. Vitamin D’nin kemik dışı etkileri	29
Tablo 10. Vitamin D’nin KOAH üzerindeki etkileri.....	44
Tablo 11. BODE indeksi.....	54
Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.....	61
Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarında solunum semptomlar	62
Tablo 14. Hasta grubunda kullanılan ilaçlar	63
Tablo 15. Hastalığın şiddetine göre hasta grubunun özellikleri	63
Tablo 16. Hasta ve kontrol gruplarının klinik özellikleri.....	64
Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarının solunum fonksiyonları.....	65
Tablo 18. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri	66
Tablo 19. Hasta ve kontrol gruplarında komorbiditeler	67
Tablo 20. Hasta ve kontrol gruplarının vitamin D eksikliğine göre sosyo-demografik özellikleri.....	68
Tablo 21. Hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre semptomları	69
Tablo 22. Hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre ilaç kullanımı.....	69
Tablo 23. Hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre hastalığın şiddeti	70
Tablo 24. Hasta ve kontrol gruplarının vitamin D eksikliğine göre klinik özellikleri.....	70
Tablo 25. Hasta ve kontrol gruplarının vitamin D eksikliğine göre komorbidite bilgileri	72
Tablo 26. Hasta ve kontrollerin vitamin D eksikliğine göre solunum fonksiyon testi sonuçları.....	73
Tablo 27. Hasta ve kontrol gruplarının vitamin D eksikliğine göre laboratuvar değerleri	75
Tablo 28. Hasta grubunda vitamin D düzeyini ve vitamin D eksikliği prevalansını etkileyen faktörler.....	76
Tablo 29. Hasta grubunda vitamin D düzeyini etkileyen faktörler.....	78
Tablo 30. Kontrol grubunda vitamin düzeyini ve vitamin D eksikliği prevalansını etkileyen faktörler.....	80
Tablo 31. Kontrol grubunda vitamin D düzeyini etkileyen faktörler	82
Tablo 32. KOAH’lı hastalarda hastalık şiddetinin, vitamin D eksikliği üzerine etkisini gösteren lojistik regresyon analizi	83
Tablo 33. KOAH’lı hastalarda vitamin D düzeyini etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek için yapılan lineer regresyon analiz sonuçları.....	83
Tablo 34. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan halen sigara içen KOAH’lı hastaların özelliklerinin karşılaştırması	84
Tablo 35. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan sigarayı bırakmış KOAH’lı hastaların özelliklerinin karşılaştırması	86

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Sağlık ilişkili yaşam kalitesi ve FEV1 düzeyindeki ilişki	16
Şekil 2. Semptomlar, spirometrik evreleme ve gelecekteki alevlenme riski arasındaki ilişki.....	18
Şekil 4. D vitamini kaynakları ve D vitaminin vücuttaki temel işlevleri	23
Şekil 4. Vitamin D'nin immün sistem üzerine etkileri.....	30
Şekil 5. p38 MAPK aktivasyonu ile kortikosteroid yolağı arasındaki ilişki.....	34
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile FEV ₁ (L) arasındaki ilişki	88
Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile FEV ₁ (%) arasındaki ilişki	89
Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile FVC (L) arasındaki ilişki	89
Şekil 9. Hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile FVC (% beklenen değer) arasındaki ilişki	90
Şekil 10. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan halen sigara içen ve sigarayı bırakmış KOAH'lı hastaların FEV ₁ % beklenen değer karşılaştırımı.....	90
Şekil 11. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan halen sigara içen ve sigarayı bırakmış KOAH'lı hastaların FVC (% beklenen değer) karşılaştırımı.....	91
Şekil 12. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan halen sigara içen ve sigarayı bırakmış KOAH'lı hastaların FEV1 (L) karşılaştırımı.....	91
Şekil 13. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan halen sigara içen ve sigarayı bırakmış KOAH'lı hastaların FVC (L) karşılaştırımı	92

KISALTMALAR LİSTESİ

α 1AT	:Alfa1 anti-tripsin
ADAM33	:Metalloproteinaz-33
ALT	:Alanin transaminaz
AMP	:Antimikrobiyal peptit
AST	:Aspartat transaminaz
ASYE	:Alt solunum yolu enfeksiyonu
ATS	:American Thoracic Society
BNP	:B tipi natriüretik peptit
BODE	:Vücut kitle indeksi, obstrüksiyonun derecesi, dispne, egzersiz kapasitesi
BT	:Bilgisayarlı tomografi
BUN	:Kan üre azotu
Ca	:kalsiyum
CAT	:COPD Assessment Test
CIIS	:Kardiyak zedelenme skoru
CO	:Karbonmonoksit
CRP	:C reaktif protein
DBP	:D vitamini bağlayıcı protein
DC	:Dendritik hücre
ERV	:Ekspiratuvar rezerv volüm
ERS	:European Respiratory Society
ESR	:Eritrosit sedimentasyon hızı
FEV₁	:Zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde verilen hava hacmi
FFM	:Yağsız vücut kitlesi
FFMI	:Yağsız vücut kitle indeksi
FRC	:Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	:Zorlu vital kapasite
DM	:Diyabetes Mellitus
6DYT	:6 dakika yürüme testi
G-CSF	:Granülosit-koloni stimüle edici faktör
GM-CSF	:Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
GOLD	:Global initiative for chronic obstructive lung disease
GR	:Glukokortikoid reseptörü
HADS	:Hastane anksiyete depresyon ölçeği
hCAP-18	:İnsan katelisinidin antimikrobiyal peptit-18
HOMA	:Homeostasis model Assessment
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	:Hipertansiyon
ICAM	:İntraselüler adezyon molekülü1
IFN- γ	:İnterferon-gama
IL	:İnterlökin
İKS	:İnhale kortikosteroid
KAH	:Koroner arter hastalığı
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

L, lt	:Litre
LABA	:Uzun etkili beta agonist
LAM	:Lenfanjiroleiomyomatozis
LAMA	:Uzun etkili muskarinik agonist
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
LHN III	:Lung Health Study III
LLN	:Normalin alt sınırı
MAPK	:Mitogen-activated protein kinase
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
mMRC	:Medical council research
ml	:Mililitre
MS	:Multiple skleroz
µm	:Mikrometre
NF-κβ	:Nükleer faktör-kappa beta
NHANES	:Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması
NT-pro BNP	: N terminal pro B natriüretik peptit
OSAS	:Obstrüktif uyku apne sendromu
P	:Fosfor
PTH	:Parathormon
SABA	:Kısa etkili beta agonist
SAMA	:Kısa etkili muskarinik agonist
SFT	:Solunum fonksiyon testi
SGRQ	:St. George Respiratory Questionnaire
SPF	: Güneş koruyucu faktör
SPN	:Tek nükleotid polimorfizmi
TB, Tbc	:Tüberküloz
TGF-β	:Doku büyüme faktörü β
TLR	:Toll-like reseptör
TNF-α	:Tümör nekrozis faktör-α
Tregs	:Regulatör T hücre
UVB	:Ultraviyole B
VDR	:Vitamin D reseptörü
VKİ	:Vücut kitle endeksi
X±SD	:Ortalama±standart sapma

ÖZET

KOAH'da Vitamin D'nin Rolü

Amaç: Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliğinin, KOAH gelişimi ve akciğer fonksiyonları ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2011- Ekim 2011 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, klinik olarak KOAH düşünülen ve solunum fonksiyon testi ile GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı konulan 40 yaş üzeri, halen sigara içen veya bırakmış 86 stabil hasta ile benzer yaş ve cinsiyete sahip sigara içen veya bırakmış 72 sağlıklı yetişkinden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişilerden onam formu alındıktan sonra, bir anket formu ile katılımcıların sosyo-demografik özellikleri, semptomları ve medikal öyküleri sorgulanmıştır. Vitamin D düzeyini değerlendirmek amacıyla, serum 25(OH)D₃ ile beraber serum albümin, parathormon, kalsitonin, fosfor, kalsiyum değerlerini içeren biyokimyasal değerlendirme yapılmıştır.

Bulgular: Serum ortalama vitamin D düzeyi, KOAH'lı hastalarda (24,2±9,9 ng/mL), kontrol grubundan (30,8±8,3 ng/mL) anlamlı boyutta daha düşüktür (p<0,001). KOAH'lı hastalarda (% 39,5) vitamin D eksikliğinin (≤20 ng/mL), kontrol grubundan (% 5,6) daha yaygın olduğu saptanmıştır (p<0,001). KOAH'lı hastalarda vitamin D düzeyini etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla yapılan lineer regresyon analizinde (yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme yoğunluğuna göre standardize edilmiştir) FEV₁ düzeyinin vitamin D düzeyini belirleyen bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır (beta=0,286 p=0,007). KOAH'lı hastalarda, hastalık şiddetinin vitamin D eksikliğinin üzerine etkisini gösteren çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; (yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme öyküsüne göre standardize edilmiştir), Evre 1-2 KOAH referans alındığında, Evre 3-4 KOAH'da vitamin D eksikliği riski 2,8 kat artmaktadır (OR:2,8, p=0,024). Yeni GOLD sınıflamasına göre (yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme öyküsüne göre standardize edilmiştir) A grubu referans alındığında, D grubunda, vitamin D eksikliği riski 4,83 artmaktadır (OR:4,83, p=0,003). Buna ek olarak, vitamin D'nin sigaranın akciğer fonksiyonları üzerindeki etkilerini azalttığı gösterilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırıldığında, KOAH'lı hastalarda serum ortalama vitamin D düzeylerinin daha düşük, vitamin D eksikliğinin daha yaygın olduğu görülmüştür ve KOAH şiddeti arttıkça vitamin D eksikliğinin arttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak vitamin D'nin, sigaranın akciğer fonksiyonları üzerindeki etkilerini azalttığı saptanmıştır. Ancak şu an için KOAH'da akciğer fonksiyonlarının birincil ve ikincil korunmasında vitamin D eksikliği tedavisinin kullanımı için, uzun takipli randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer fonksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), Vitamin D.

ABSTRACT

The Role Of Vitamin D In COPD

Objectives: Since recent studies revealed conflicted results about chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and vitamin D, in this study we aimed to determine the relationship of serum vitamin D levels and vitamin D deficiency with the development of COPD and lung functions in COPD patients.

Material and Method: In this study, serum vitamin D levels were analyzed on patients who admitted to the Chest Diseases out-patient clinic in Cukurova University Balcalı Medical Faculty Hospital between July 2011 and September 2011, clinically suspected diagnosis of COPD and were diagnosed COPD by lung function tests according to GOLD criteria, over 40 years who still smoke or stopped smoking 86 stable patients and 72 healthy adults with similar age and sex. After obtaining informed consent from all patients, the demographic data, symptoms and medical history were recorded with a survey, and physical examination was performed and recorded in all patients. Venous blood sample was analyzed for serum 25(OH)D₃ and also serum albumin, parathormone, calcitonin, phosphorus and calcium levels.

Results: Mean serum vitamin D levels of COPD patient (24.2±9.9 ng/mL) was lower than the healthy control group (30.8±8.3 ng/mL) ($p < 0,001$). Vitamin D deficiency prevalence is more frequent in COPD patients (34.9 %) than control group (5,6 %). In the linear regression analyses, (after adjustment for age, gender, body mass index and pack-years of cigarette smoking) to determine the independent factors influencing the serum vitamin D levels, FEV₁ level was found the independent predictive factor of the serum vitamin D level (beta=0,286 $p=0,007$).

In the logistic regression analyses (after adjustment for age, gender, body mass index and pack-years of cigarette smoking) when the mild and moderate COPD patients are used as reference, the risk of vitamin D deficiency is 2.8 times increased in severe and very severe COPD patients (OR:2,8, $p=0,024$). In addition, (after adjustment for age, gender, body mass index and pack-years of cigarette smoking) when the group A COPD patients are used as reference, the risk of vitamin D deficiency is 4.83 times increased in group D COPD patients (OR:4,83, $p=0,003$).

Conclusion: In this study, it is found that COPD patients have decreased serum vitamin D levels and increased risk of vitamin D deficiency compared to healthy control group and higher GOLD stage is associated with increased risk for vitamin D deficiency. In addition, it is shown that vitamin D is protective against the damage caused by smoking on lung function. However new long-followed, randomized-controlled studies are needed to use of vitamin D deficiency treatment in primary and secondary prevention of COPD.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary functions, vitamin D deficiency,

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), ilerleyici ve yerleşik hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalık olup, genetik yatkınlığı olan kişilerin çevresel faktörlere kronik maruziyeti ile oluşan tedavi edilebilir ve önlenabilir bir hastalıktır.¹ Hastalığın mortalite ve morbiditesi tüm dünyada giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KOAH, 2000 yılında en sık görülen dördüncü ölüm nedeni iken 2020 yılında üçüncü ölüm nedeni olması beklenmektedir.^{2,3}

Günümüzde sigara bırakma tedavisi dışında, akciğer fonksiyonlarını birincil ve ikincil korumada etkili, yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla geçmiş yıllarda özellikle anti-oksidan ajanlar ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Astım alanında yapılan gözlemsel çalışmalarda anti-oksidan ajanların yararlı olabileceği kanısına varılsa bile, yapılan ilaç çalışmalarında bu ajanların ikincil korumadaki faydası gösterilememiştir.^{4,5}

Yakın zamanda anti-oksidan ajanlara olan ilgi yerini D vitaminine bırakmaya başlamıştır. KOAH ile vitamin D arasındaki ilişki ise henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar özellikle D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)₂D'nin akciğer fonksiyonlarında ve immünitede azalma, inflamasyonda ise artışla ilişkili olduğunu göstermektedir.⁶⁻⁸ Bu veriler D vitamini eksikliğinin KOAH'ın gelişimi, ilerlemesi ve alevlenmeleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber D vitamini tedavisi akciğer fonksiyonlarının birincil ve ikincil korumasında umut ışığı olmuştur.

Vücutta çoğu doku ve hücrelerin D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)₂D bulundurmasının anlaşılmasıyla, vitamin D'nin pek çok biyolojik fonksiyonları araştırılmaya başlanmıştır. Bağırsaklar, böbrekler ve kemik dokusu vitamin D metabolizmasının yer aldığı esas organlardır. Bununla birlikte hemen her hücrede (beyin, kalp, mide, pankreas, deri, meme, gonadlar, T ve B lenfositleri, monositler, akciğerler vs.) vitamin D reseptörü (VDR) vardır. D vitamini hem kalsiyum metabolizması hem de iskelet dışı etkilerini VDR aracılığı ile yapmaktadır. Direkt ya da indirek olarak 1,25-(OH)₂D, hücre proliferasyonunun, diferansiyasyonunun ve apoptozisinin regülasyonunda görev alan genleri kontrol etmektedir. Aynı zamanda

adaptif immün sistemin güçlü bir immün düzenleyicisidir. Enfeksiyonlara karşı doğal immün cevabın uyarılmasında rol oynar. Tüm bu veriler D vitamininin kemik metabolizması dışındaki diğer dokuların fonksiyonlarında da önemli rolü olduğunu ve pek çok hastalıkla ilişkili olabileceğini göstermektedir.⁹

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, D vitamini eksikliğinin çeşitli enfeksiyonlar, astım ve KOAH ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır.¹⁰ Düşük prenatal D vitamini düzeyinin astım prevalansı için risk faktörü olabileceği ve yine D vitamini eksikliğinin astımın şiddeti ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.^{11,12} Tüberküloz, influenza ve üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda ise tedaviye D vitamini eklenmesi ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.^{13,15}

D vitamini eksikliği, genel toplumda dünya çapında artmaktadır.¹⁶⁻¹⁸ Vitamin D eksikliği özellikle ultraviyole B ışınlarından yetersiz sentezi ve daha az olarak besinlerle yetersiz alımı sonucunda oluşmaktadır.¹⁹ KOAH hastaları ise, yetersiz beslenme, cildin D vitamini sentezinin azalması, dışarıda yapılan aktivitelerin azalması sonucu güneş ışınlarına temasın azalması, glukokortikoid nedenli katabolizmanın artması ve renal disfonksiyon sonucu D vitaminin aktivasyonunun bozulması sonucunda, D vitamini eksikliği açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmektedirler.²⁰

KOAH hastalarında D vitamini düzeyini gösteren çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Kunisaki ve ark. tarafından Akciğer Sağlığı Çalışması III (Lung Health Study III) kohortundan seçilen 196 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 60 (% 31) hastada vitamin D eksikliği, 69 (% 35) hastada vitamin D yetersizliği tespit edilmiştir.²¹ Ringbaek ve ark. tarafından 311 KOAH hastasında yapılan bir çalışmada, 61 hastada (% 19,6) oranında vitamin D eksikliği (< 20 ng/ml) saptanırken, bunların 13'ünde (% 4,2) ağır Vitamin D eksikliği (< 10 ng/ml) saptanmıştır.²² Danimarka'da KOAH hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise hastaların % 68'inde osteoporoz ve osteopeni saptanmıştır.²³

KOAH gelişimi ve akciğer fonksiyonları ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Amerika Birleşik Devletinde yapılan toplum bazlı Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (Third National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre vitamin D serum düzeyleri ve akciğer fonksiyonları (FEV₁ ve FVC) arasında güçlü bir ilişki bulunmuşken, İngiltere'de yapılan The Hertfordshire kohort çalışmasında, D vitamini

ile akciğer fonksiyonları arasında ilişki bulunmamıştır.²⁴⁻²⁵ Yakın zamanda yapılan kesitsel bir çalışmada ise KOAH hastalarında 25(OH)D düzeyi ile FEV₁ arasında pozitif ilişki saptanmışken, halen sigara içen KOAH hastalarında yapılan longitudinal bir çalışmada, FEV₁ kayıp hızı yüksek olan hastalarla, FEV₁ kayıp hızı düşük olan hastaların bazal vitamin D düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır.^{22,26}

Yakın zamanda alevlenmeler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, ağır KOAH'lı hastalarda bazal vitamin D düzeyi ile ilk alevlenme olana kadar geçen süre ve alevlenme sayısı arasında ilişki saptanmamıştır.²⁷ Belçika da yapılan başka bir çalışmada, vitamin D destek tedavisinin, orta ve ağır KOAH hastalarında alevlenmeleri azaltabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır.²⁸

Vitamin D yolağındaki genetik varyantlar KOAH gelişimi ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin vitamin D bağlayıcı proteininde oluşan tek nükleotid polimorfizminin (SPN), mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber KOAH'a karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.²⁹ Vitamin D bağlayıcı proteininde bulunan benzer SPN'ler ise dolaşımdaki 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D düzeylerini etkilemektedirler.³⁰⁻³¹ Dolaşımda 1,25(OH)₂D düzeyinin artması ise KOAH'a karşı vitamin D'nin koruyucu rolü olabileceğini düşündürmektedir.

KOAH'da vitamin D'nin rolü konusunda elde edilen çelişkili sonuçlar nedeniyle, bu çalışmada KOAH hastalarında vitamin D düzeyinin ve vitamin D eksikliğinin KOAH gelişimi ve akciğer fonksiyonları ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

KOAH, ilerleyici ve kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalık olup, genetik yatkınlığı olan kişilerin çevresel faktörlere kronik maruziyeti ile oluşmaktadır. Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan kronik inflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın doğal gidişini etkilemektedir.¹

2.1.2. Epidemiyoloji

Hava akımı obstrüksiyonunu tanımlayacak genel kabul görmüş bir ölçütün henüz bulunmamış olması, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarında büyük güçlük yaratmaktadır. Nitekim, 2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün ($\text{postbronkodilatör FEV}_1 / \text{FVC} < \% 70$), FEV_1/FVC 'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir.³²⁻³³ 1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının meta-analizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının $\% 9-10$ olduğu bildirilmiştir.³⁴ Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma, bu konuda daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki, Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasıdır.³⁵ Diğeri ise, BOLD girişimi tarafından şimdiye kadar 18 ülkede yapılan çalışmalardır.³⁶ KOAH prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek amacıyla standart yöntemlerin kullanıldığı bu çalışmalarda; sabit oran ölçütü ($\text{FEV}_1 / \text{FVC} < \% 70$) kullanıldığında KOAH prevalansının $\% 20$ 'ler düzeyinde

olduğu, hastalığın yaş ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, gelişmekte olan ülkelerde ise hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir.³⁵⁻³⁶

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH gelişiminden sorumlu risk faktörleri kişiye ait faktörleri ve çevresel etkenleri içerir. Kesin olarak kanıtlanmış risk faktörleri, sigara içimi, genetik eğilim (α -1 anti-tripsin yetmezliği), iç ortam hava kirliliği ve mesleki maruziyettir. KOAH'ın gelişmesi ve ilerlemesinde en belirgin faktörün sigara olduğu bilinmesine rağmen, sigara içenlerin % 25'inden azında KOAH gelişmesi, sigara içmeyenlerde de KOAH'a bağlı mortalitenin % 15'ten fazla olması, sigaradan başka faktörlerinde etiyojide önemli olduğunu desteklemektedir. KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.³⁷

Tablo 1. KOAH'da risk faktörleri

Çevresel Faktörler	Kişiye Ait Faktörler
Sigara içimi Aktif sigara içimi Pasif sigara içimi Annenin sigara içimi Mesleki Maruziyet Hava kirliliği İç ortam Dış ortam Sosyoekonomik faktörler Diyetle ilgili faktörler Yüksek tuzlu diyet Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı Enfeksiyonlar	Genetik Faktörler Yaş Cinsiyet Etnik faktörler Akciğer büyüme ve gelişimi Hava yolu aşırı cevaplılığı Atopi Düşük doğum ağırlığı

2.1.4. Patoloji

KOAH'a özgü patolojik değişiklikler büyük hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve akciğer damar yatağında izlenir. Bu patolojik değişiklikler;

inflamatuvar hücre infiltrasyonunun neden olduğu kronik inflamasyonla birlikte tekrarlayan hasar ve tamir mekanizmalarının yol açtığı yapısal değişiklikleri içerir. KOAH patolojisinde gözlenen değişiklikler Tablo 2’de özetlenmiştir.¹

Tablo 2. KOAH’da patolojik değişiklikler

	İltihabi hücreler	Yapısal değişiklikler
Büyük havayolları (trakea, bronş ve çapı > 2 mm havayolları)	Makrofaj CD8 T lenfosit Az sayıda polimorf nüveli lökosit (PMNL) Eozinofil	Goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Skumöz metaplazi
Periferik havayolları (çapı<2mm havayolları)	Makrofaj T lenfosit CD8 > CD4 B Lenfosit Fibroblast Az sayıda PMNL Eozinofil	Bronş duvarlarında kalınlaşma Peribronşöler fibrozis İntralüminal inflamatuvar eksuda Havayollarında daralma (obliteratif bronşiolit)
Akciğer parankimi	Makrofaj CD8 T lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptoz Sentrilobüler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapı	Makrofaj Lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Düz kas hiperplazisi

Büyük Hava Yolları

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarındaki inflamasyondan kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı, sık geçirilen bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer iritanlara kronik olarak maruziyet, submukozal bez kütlelerinde (bez hücrelerinin sayısı ve büyüklüğünde), kas dokusunda ve yüzey epitelinde birçok değişikliğe yol açmaktadır. Epitelde; yerel skumöz metaplazi, atrofi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma ile birlikte mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış meydana gelir.³⁸

Küçük Hava Yolları

Çapı 2 mm’den küçük periferik hava yollarında histopatolojik olarak başlıca; bronş lümeninde mukus artışı ve tıkaçları, goblet hücre metaplazisi, bronş duvarında

inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi ve daralma gibi bulgular görülür.³⁸

Akciğer parankimi

KOAH'lı hastalarda akciğer parankiminde amfizem gelişir. Amfizeme ikincil olarak da alveolar tutamalarda ciddi kayıplar oluşur ve bu durum küçük hava yolu kollapsına katkıda bulunur. Asinüs içindeki dağılıma göre iki tip amfizem gelişir.

a- Sentrilobüler amfizem; respiratuvar bronşiyollerin dilatasyonu ve destrüksiyonu ile karakterizedir.

b- Panlobüler amfizem; tüm asinusu tutar.

Sentrilobüler amfizem KOAH'da en yaygın görülen amfizem tipi olup, genellikle üst lobları tutar. Buna karşın panlobüler amfizem daha çok alfa-1 antitripsin enzim eksikliği bulunan kişilerde gelişir ve daha çok alt loblarda yer alır. Alveol duvarlarında ve hava boşluklarında hava yollarındakine benzer inflamatuvar hücre profili görülür ve hastalığın tüm seyri boyunca varlığını sürdürür.³⁹

Akciğer damarları

Akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın erken döneminde başlar. Başlangıçta bu değişiklikler damar duvarında kalınlaşma ve endotel disfonksiyonu ile karakterize iken, daha sonra bunları damar düz kas kitlesinde artma ve damar duvarının makrofaj ve CD8+ T hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu izler. Hastalığın ileri aşamalarında kollajen birikimi ve kapiller yatağın harabiyeti gelişir. Sonuçta bu yapısal değişiklikler, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp fonksiyon bozukluğuna (kor pulmonale) neden olur.³⁹

2.1.5. Patogenezi

KOAH'lı hastaların hava yollarında gözlenen inflamasyon, kronik iritanlara karşı, normalde oluşan inflamatuvar yanıtın abartılı hali gibi görünmektedir. Bu abartılı yanıtın mekanizması henüz tam anlaşılamamıştır, ancak genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir. Sigara içicisi olmayan bazı hastalarda da KOAH gelişebilmektedir ve bu hastalardaki inflamasyonun özellikleri bilinmemektedir. Akciğerdeki inflamasyon,

oksidatif stres ve proteazlarla etkisini daha da arttırır. Bu üç mekanizma KOAH'da gözlenen patolojik değişikliklere yol açar.¹

2.1.5.1. İnflamasyon

KOAH'daki inflamasyon büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarları içine alır. İnflamasyonda, çeşitli yapısal ve inflamatuvar hücreler yer alır ve bu hücreler çok sayıda inflamatuvar medyatörün salınımına neden olurlar.

İnhale edilen sigara dumanı ve diğer irritanlar, epitel hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Bu uyarım sonrası makrofajlar çeşitli kemotaktik faktörler salgırlar.⁴⁰ Kemotaktik faktörler arasında olan CC kemokin ligand 2 (CCL2), monosit kemotaktik protein 1 (MCP 1), periferik monositleri CC-kemokin reseptör 2 (CCR2) reseptörleri aracılığı ile ortama çeker. Bu monositler ortamda doku makrofajlarına diferansiye olurlar. Diğer makrofaj kaynaklı medyatörler olan CXC kemokin ligand 1 (CXCL1) growth related onkogen alfa (GRO- α) ve CXC kemokin ligand 8 (CXCL8 veya IL-8, CCR2) reseptörleri aracılığı ile nötrofilleri ortama çekerler. İritan inhalasyonu ile uyarılan epitelden ve makrofajdan CXCL9 (MIG), CXCL10, interferon γ inducible protein 10 (IP10) ve CXCL11 salgılanır. Bu medyatörler CXCR3 reseptörleri aracılığı ile Th1 ve Tc1 hücrelerini ortama çeker. Ortama gelen Tc1 hücreler, interferon gamma (IFN- γ) salgılayarak CXCL9 ve 10 salgılanmasını stimüle ederler. Ortama toplanan inflamatuvar hücrelerden nötrofil elastaz ya da matriks metalloproteinaz 9 (MMP9) gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin degradasyonu ve alveoler duvar destrüksiyonu ile amfizeme, goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Epitelden salgılanan büyüme hormonları fibroblastları uyarır, fibroblastlar küçük hava yollarında fibrozise ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olur. Epitel hücrelerinden ve makrofajlardan salınan TNF- α , inflamatuvar hücreler ve epitel hücrelerinde nükleer faktör- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) yı uyarır. NF- $\kappa\beta$, AP-1(aktivatör protein- 1) ile birlikte gen transkripsiyonuna yol açarak IL-8, GRO- α gibi medyatörlerin yapımını arttırır. NF- $\kappa\beta$ 'nin DNA'ya bağlanması histon 4 asetilizasyonunu arttırıp histon deasetilizasyonunu (HDCA2) azaltarak, sitokin transkripsiyonunun sürmesine neden olur.⁴¹

İnflamasyonda yer alan temel hücreler nötrofiller, lenfositler, makrofajlar ve hava yolu epitel hücreleridir.

A) Nötrofiller

KOAH'lı hastaların balgam ve bronkoalveolar sıvılarında aktive nötrofil sayısının arttığı gösterilmiştir. Sigaranın kemik iliğinden granülosit üretimine direkt uyarıcı etkisi vardır ve dolaşımdaki nötrofil sayısını artırır, bu büyük olasılıkla makrofajlardan salınan GM-CSF ve G-CSF ile olmaktadır. Epitelyal hücreler, nötrofillerin hava yoluna geçişinde anahtar rol oynarlar. Nötrofiller pulmoner dolaşımda kapiller endotele E-selektin ve ICAM-1 gibi adezyon molekülleri ile tutunurlar ve bu moleküllerin KOAH'da arttığı gösterilmiştir. Endotele yapışan nötrofiller daha sonra solunum yollarına doğru hareket ederler. Nötrofillerin bu göçü CXCL1 (Gro- α), LTB-4, IL-8, CXC kemokinler gibi nötrofil kemotaktik faktörlerin aracılığı ile olur. Bu kemotaktik medyatörler alveolar makrofaj, epitelyal hücre ve nötrofil (IL-8) kaynaklıdır. Havayolu ve parankime ulaşan nötrofiller, reaktif oksijen türevleri, serum proteinazları (nötrofil elastaz, katepsin G, proteinaz 3) ve matrix metalloproteinaz 8 ve 9 salgılayarak KOAH patogenezinde anahtar rol oynayabilirler. Bu proteazlar alveolar harabiyete katkıda bulunurlar ve aynı zamanda mukus üretimi için potansiyel uyaranlardır.³⁷⁻⁴²

B) Makrofajlar

Makrofajlar KOAH'da ki inflamasyonun bir başka anahtar komponentidirler. KOAH'lı hastaların hava yollarında, akciğer parankiminde ve bronkoalveolar sıvılarındaki makrofaj sayısı 5-10 kat artmıştır. Yapılan çalışmalarda makrofajların amfizemli hastaların alveolar duvar destrüksiyonu olan bölgelerinde lokalize olduğu ve makrofaj sayısının hastalığın ağırlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan TNF- α , IL-8 ve LTB4 gibi çeşitli inflamatuvar medyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir. Alveolar makrofajlar aynı zamanda MMP- 2, MMP-9, MMP-12, katepsin K, L, S ve nötrofil elastaz gibi elastolitik enzimler de salgılamaktadırlar. KOAH'lı hastalar ve sigara içicilerdeki artmış makrofaj sayısından monosit-selektif kemokinlere yanıt olarak, monositlerin sirkülasyondan akciğer parankimi ve hava yollarına artmış göçü ile birlikte akciğerdeki uzamış yaşam süreleri sorumlu tutulmuştur. Makrofajların sigara içicilerde, anti apoptotik protein Bal-

XL artışı nedeniyle yaşam sürelerinin uzadığına dair indirekte bulgular da gösterilmiştir.⁴³

C) Lenfositler

KOAH'lı hastalarda, hatta havayolu kısıtlanması olmayan sigara içicilerde, trakeabronşiyal ağaç boyunca inflamasyon bulunmaktadır. Santral ve periferik havayolları duvarında ve akciğer parankiminde CD8+ (sitotoksik) hücreler ağırlıklı olmak üzere T-lenfositler bulunur ve hastalık patogenezinde anahtar rol oynarlar. Ortamda daha az oranda bulunan CD4+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler.²⁸ T lenfosit sayısı alveolar yıkım miktarı ve havayolu inflamasyonunun derecesi ile iyi koreledir.⁴ CD8+ T hücreleri CXCL9, CXCL10, CXCL11 gibi kemokinler aracılığıyla akciğerde toplanırlar. Bu kemokinlerin salınımı IFN- γ ile olur. CD8+ T lenfositler aynı zamanda IFN- γ 'nın en önemli kaynağıdır ve bu inflamasyon döngüsünün artarak devamını sağlamada önemlidir. KOAH'lı hastaların periferik hava yollarındaki T hücrelerinde CXCR3 ekspresyonunda artış gösterilmiştir. Bronşiyolar epitel hücrelerde yüksek seviyelerde tespit edilen interferon inducible protein 10 tarafından CXCR3 reseptörünün aktive edilerek, CD8+ hücrelerin toplanmasına neden olduğu düşünülmektedir. CD8+ hücreler perforin, granzyme-B, TNF- α salınımı ile alveolar epitel hücrelerinde sitoliz ve apoptoza neden olur. B lenfositler ise küçük hava yollarında ve lenfoid folliküllerde bulunurlar. Bu hücrelerin artışı kronik enfeksiyonu ya da hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir.⁴⁴

D) Eozinofiller

Eozinofillerin KOAH'da ki rolü tam olarak bilinmemektedir. Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi artış olmadığı yönünde de çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmaların çoğu atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığını göstermektedir. Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde, eozinofil sayısında artış gösterilemese de eozinofil katyonik protein, eozinofil peroksidaz düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu durum

eozinofillerin degranüle olarak, ışık mikroskopisinde görülmemeleri ile açıklanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁴⁵

E) Epitelyal Hücreler

Hava yolunda silyalı kolumnar epitel hücreleri ve goblet hücreleri başta olmak üzere çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır. Bu epitelyal hücreler hava yollarında konak savunmasını, defensin, anti-oksidanlar ve anti-proteazlar üreterek sağlarlar. Hava yolu epitel hücreleri ve alveolar epitel hücreleri, KOAH'da oluşan inflamatuvar medyatörlerin ve proteazların önemli bir kaynağıdır. Sigara dumanı ile aktive olmuş epitelyal hücrelerden sentez ve sekrete edilen TNF- α , IL-1 β , GM-CSF ve IL-8 gibi medyatörler, inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler, lokal fibrozis gelişiminde etkili bir medyatör olan TGF- β 'nın önemli bir kaynağıdır.⁴⁶

F) Dendritik hücreler

Hava yolları ve akciğerler yaygın dendritik hücre ağına sahiptir ve bu ağ yüzeye yakın yerlerde olup inhale edilen yabancı maddelere karşı sinyal görevini görmektedir. Dendritik hücreler makrofaj, nötrofil T ve B lenfosit gibi çeşitli inflamatuvar ve immün sistem hücrelerini aktive edebilir. Dendritik hücrelerin, immün yanıtın başlamasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Sigara içiciliği ile alt solunum yollarındaki dendritik hücre artışı arasında ilişki olduğu ve sigara içicilerin alveoler duvar ve hava yollarında matür olan dendritik hücre sayısında artış olduğu gösterilmiştir.⁴⁷

2.1.5.2. Oksidatif Stres

KOAH hastalarında artmış oksidatif stres için önemli kanıtlar mevcuttur. Sigara dumanında bulunan ve inflamatuvar hücrelerden de salınan reaktif oksijen türevlerinin KOAH'ın fizyopatolojisine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Artmış oksidatif stres, α 1-antitripsin (AAT) ve sekretuvar lökoproteaz inhibitörü gibi antiproteazların oksidasyonu, antiproteaz savunmanın zayıflatılması, proteolizin artması ve MMP'nin direkt aktivasyonu gibi mekanizmalarla KOAH patogenezinde katkıda bulunabilir. 29

Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır. KOAH'da oksidan/antioksidan dengesizliği önemli bir sorundur ve bu proteaz/antiproteaz dengesizliğine, parankimde harabiyet ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna, mukusun yapı ve miktarında değişikliğe, NF- κ B aktivasyonuna ve histon deasetilaz enzim miktarında azalmaya yol açar.¹

2.1.5.3. Proteaz/Antiproteaz Dengesizliği

Organizma solunum yollarında bulunan, α 1-antikimotripsin, α 1-antitripsin, α 2-makroglobulin, epitel hücre kaynaklı sekretuar lökoproteaz inhibitörü ve doku metalloproteinaz inhibitörü gibi proteazlarla, inhale edilen zararlı gaz ve partiküllerin etkilerini en aza indirmeye çalışır. Proteazların zararlı etkileri ise antiproteazlar tarafından giderilir. KOAH patogenezinin katılan majör proteazlar nötrofiller (nötrofil elastaz, katepsin G ve proteinaz-3), makrofajlar (MMP-9, makrofaj elastaz, katepsin L, S) ve lenfositler (perforin ve granzim) tarafından üretilir. Bu proteazlar alveol duvar elastinini ve kollajenini yıkıma uğratar ve ayrıca mukus sekresyonunu artırır. Proteaz/antiproteaz dengesizliğinin amfizem patogenezinde anahtar rol oynadığına inanılmaktadır. inflamatuvar sitokinlerin aktive ettiği makrofajlar, proteaz ve oksidanlar serbestleştirerek doku hasarına sebep olurken aynı zamanda TGF- β gibi büyüme faktörlerini de serbestleştirirler. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde matriks metalloproteinaz 2 (MMP-2) ekspresyonu artmıştır ve MMP-2'nin şiddetli KOAH'da doku remodelingi ve inflamasyonda rolü olduğu düşünülmektedir⁴⁸

2.1.5.4. Fizyopatoloji

KOAH'da ki inflamasyona özgü patolojik değişiklikler, aşırı mukus sekresyonu ve siliyer fonksiyon bozukluğu, hava akımı kısıtlanması ve hiperinflasyon, gaz değişim anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler gibi fizyolojik anormalliklerin ortaya çıkmasına neden olur. KOAH'da lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir.¹ Ekspiratuvar hava akım

kısıtlılığı; mukoza inflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşiyoler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda, hava yollarını açık tutan alveoler tutamakların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar. Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olur. KOAH'lı hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Bu durum solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur. KOAH'da hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir. KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği; solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir. Pulmoner arterlerde destrüksiyon ile doku kaybı, hipoksik vazokonstriksiyon, endotel adezyonundaki artışa bağlı trombüs oluşumu, tromboemboliler de perfüzyonu etkileyerek hipoksi gelişimine katkıda bulunur.⁴¹

2.1.6. Tanı

Dispne, kronik öksürük, balgam çıkarma yakınması olan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine (tütün dumanı, biomass yakıt kullanımı, mesleki toz ve kimyasallar) maruziyeti olan hastalarda KOAH düşünülmelidir. KOAH tanısı, hava yolu obstrüksiyonu varlığının spirometrik olarak gösterilmesiyle konulur.¹ Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir nefes vermeyle çıkarılan hava miktarı (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava miktarı (FEV₁) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV₁/FVC) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleriyle karşılaştırılmalıdır. Tipik KOAH'lı hastalarda hem FEV₁, hem de FVC azalmıştır. Spirometrik testlerde yerleşik hava akımı kısıtlanması

için hangi eşik değerin kullanılacağı konusu tartışmalıdır.⁴⁹⁻⁵¹ 2001 yılında GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) tarafından, bir inhale bronkodilatör uygulaması sonrasında FEV₁/FVC'nin sabit bir oranın (% 70) altında olması, hava akımı kısıtlaması tanısı için yeterli sayılmıştır.⁵² Fakat daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, FEV₁/FVC oranının yaşla paralel olarak azaldığını, bu nedenle sabit bir oranın kullanılmasının yaşlılarda olduğundan fazla, gençlerde ise olduğundan az hava akımı kısıtlanması tanısı konmasına neden olacağı gösterilmiştir.⁵³ 2004'te ATS (American Thoracic Society) ve ERS (European Respiratory Society) tarafından yayınlanan spirometri standardizasyon raporunda ise hava akımı kısıtlanması tanısında beklenen normal değerin 5.persentilin altı değerinin (LLN) (normalin alt sınırı) (veya beklenen normal değer -1.64 SD) eşik değeri olarak kullanımı önerilmiştir.⁵⁴ Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, hava akımı kısıtlaması tanısında LLN yaklaşımının, sabit oran kullanımına göre daha uygun olduğu gösterilmiştir. Fakat pek çok toplumda referans normal değerlerin henüz bilinmemesi nedeniyle, sabit oran kullanımına devam edilmektedir.⁵⁵

PA akciğer grafisi tanı koydurucu değildir. Benzer yakınmalarla ortaya çıkan diğer hastalıklarla ayırıcı tanı yapılması, kalp yetmezliği gibi ek hastalıkların tanınması ve büyük cerrahi müdahale gerektirecek büllelerin saptanması açısından faydalı olması nedeniyle istenebilir. KOAH ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar; astım, kronik kalp yetmezliği, tüberküloz, bronşektazi, bronş karsinomu, kistik fibrozis, obliteratif bronşiyolit, difüz panbronşiyolittir.¹

2.1.7. Hastalığın Değerlendirilmesi

KOAH hastalığının değerlendirilmesinin amacı, hastalığın şiddetinin belirlenmesi, hastanın sağlık durumunun belirlenmesi, gelecekte olabilecek alevlenme, hastaneye yatış ya da ölüm riskinin belirlenmesi ve tedaviyi belirlemektir. Bu amaçlara ulaşmak için, hastanın semptom düzeyi, spirometrik bozukluğun ağırlığı, alevlenme riski ve komorbidite varlığı ayrı ayrı değerlendirilmelidir.¹

2.1.7.1. Semptomların Değerlendirilmesi

KOAH ile ilgili semptomların değerlendirilmesi için validasyonu yapılmış çeşitli anketler bulunmaktadır. GOLD 2011 tarafından Modified British Medical Research Council (mMRC) ve COPD Assessment Test (CAT) önerilmektedir. MRC dispne skorlaması KOAH hastalarının sağlık durumunun diğer bileşenlerini ve mortaliteyi göstermede anlamlı bulunmuştur (Tablo 3).^{56,57} CAT ise KOAH hastalarının günlük yaşamı ile ilgili değerlendirme yaparak sağlık durumlarını göstermeye yönelik 8 soruluk bir anket olup (Ek1), St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) ile çok yakın ilişkili bulunmuştur.⁵⁸

Tablo 3. mMRC dispne skorlaması

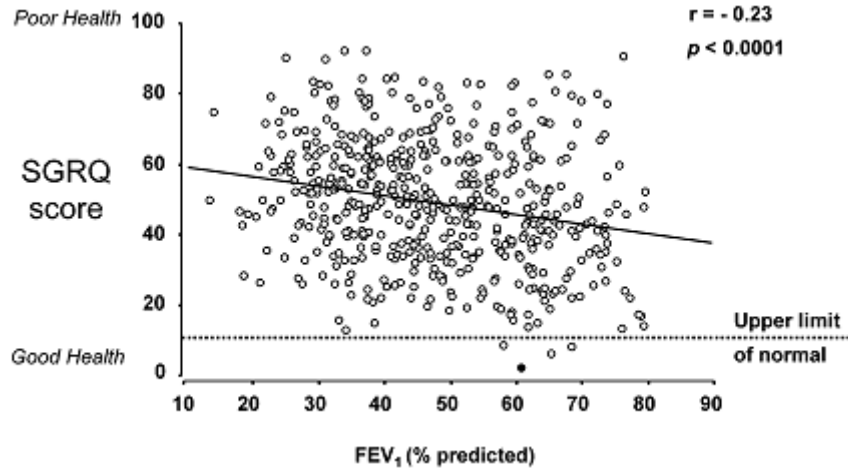
0	Ağır egzersizde nefes darlığı
1	Yokuşta veya düz yolda hızlı yürüyüşte nefes darlığı
2	Yaşlılarından daha yavaş yürüme veya düz yolda dinlenme ihtiyacı
3	90 m düz yolda nefes darlığı ve 1-2 dk. dinlenme ihtiyacı
4	Ev içi aktivitelerinde nefes darlığı

2.1.7.2. Spirometrik Değerlendirme

Tablo 4'te hava akımı kısıtlamasının şiddeti gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda FEV_1 değeri, semptomlar ve sağlık ilişkili yaşam kalitesi arasında zayıf bir ilişki saptandığı gösterilmiştir.^{59,60} Şekil 1'de hastalığın evreleri ile sağlık ilişkili yaşam kalitesi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Buna göre herhangi bir evrede, hastaların çok çeşitli sağlık durumları olabilmektedir. Bu nedenle günümüzde artık spirometrik sınıflama ile KOAH hastalığının evrelendirilmesi değil, yalnızca hava akımı kısıtlamasının şiddetinin değerlendirilmesi önerilmektedir.¹

Tablo 4. KOAH'da hava akımı kısıtlamasının şiddeti

Evre I: Hafif	$FEV_1 / FVC < 0,70$ $FEV_1 \geq \% 80$ (beklenenin)
Evre II: Orta	$FEV_1 / FVC < 0,70$ $\% 50 \leq FEV_1 < \% 80$ (beklenenin)
Evre III: Ağır	$FEV_1 / FVC < 0,70$ $\% 30 \leq FEV_1 < \% 50$ (beklenenin)
Evre IV: Çok ağır	$FEV_1 / FVC < 0,70$ $FEV_1 < \% 30$ (beklenenin)



Şekil 1. Sağlık ilişkili yaşam kalitesi ve FEV1 düzeyindeki ilişki ⁵⁹

2.1.7.3. Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi

KOAH alevlenme “hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar” olarak tanımlanmaktadır.⁶¹⁻⁶³ Hastalar arasında alevlenme sıklığı değişiklik göstermektedir.⁶⁴ Eclipse çalışmasında sık alevlenme (yılda 2 veya daha fazla alevlenme) geçirmenin en iyi göstergesi daha önce tedavi edilen alevlenme öyküsünün olması olarak gösterilmiştir. Yine bu çalışmada GOLD spirometrik sınıflamasına göre evre 2 olan hastaların % 20’sinde antibiyotik ve/veya sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren sık alevlenme öykülerinin olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle alevlenmelerin değerlendirilmesi, genel olarak kötü prognozu göstermesi nedeniyle önemlidir.

2.1.7.4. Komorbiditelerin Değerlendirilmesi

KOAH sistemik etkileri olan bir hastalıktır. Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve

glokomdur. KOAH'la arasında nedensel bir ilişki olsun ya da olmasın komorbiditeler, hastalığın klinik seyrini ve prognozunu etkilemektedir. Sadece ileri evre KOAH'la (Evre III-IV) sınırlı olmayıp, hastalığın erken evrelerinde de (Evre I-II) görülebilmektedirler.⁶⁵ KOAH ile komorbid hastalıkların giderek artan sıklığı ve neden oldukları toplumsal yük nedeniyle, bu hastalıklar multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmelidirler.

2.1.7.5. Birleşik KOAH Değerlendirilmesi

Bu yaklaşım ile semptomatik değerlendirmenin, spirometrik ve/veya alevlenme riski ile birleştirilmesi planlanmıştır (Şekil 2). Semptomların değerlendirilmesinde mMRC dispne skalası veya CAT anketi önerilmektedir. mMRC değeri ≥ 2 veya CAT skoru ≥ 10 olması, hastaların semptomlarının fazla olduğunu göstermektedir. Alevlenme riskini belirlenmesinde ise GOLD spirometrik sınıflandırma veya daha önceden geçirilmiş olan alevlenme öyküsü kullanılmaktadır. GOLD sınıflamasına göre evre 3 veya evre 4 ya da son bir sene içinde iki ya da daha fazla alevlenme geçirilmesi ise yüksek riski göstermektedir.¹

Bu yaklaşıma göre hastalar 4 grupta incelenmektedir:

Grup A: GOLD evre 1 veya evre 2 ve/veya ≤ 1 atak/yıl ve mMRC < 2 veya CAT skor < 10 olup, semptomu az olan düşük riskli hasta grubunu kapsamaktadır.

Grup B: GOLD evre 1 veya evre 2 ve/veya ≤ 1 atak/yıl ve mMRC ≥ 2 veya CAT skor ≥ 10 olup, semptomu çok olan düşük riskli hasta grubunu kapsamaktadır.

Grup C: GOLD evre 3 veya evre 4 ve/veya ≥ 2 atak/yıl ve mMRC < 2 veya CAT skor < 10 olup, semptomu az olan yüksek riskli hasta grubunu kapsamaktadır.

Grup D: GOLD evre 3 veya evre 4 ve/veya ≥ 2 atak/yıl ve mMRC ≥ 2 veya CAT skor ≥ 10 olup, semptomu çok olan yüksek riskli hasta grubunu kapsamaktadır.

Bu yaklaşıma olası komorbiditelerin değerlendirilmesinin eklenmesi ile birlikte, daha önce yalnızca hava akımı kısıtlamasının şiddetine göre yapılan evrelendirmeye oranla, KOAH hastalığının daha bütüncül değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Risk GOLD Hava Akımı Kısıtlamasının Evresi	4	(C)	(D)	≥2	Risk Alevlenme Öyküsü
	3				
	2	(A)	(B)	1	
	1			0	
		mMRC 0-1 CAT< 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10		
		SEMPTOMLAR (mMRC veya CAT)			

Şekil 2. Semptomlar, spirometrik evreleme ve gelecekteki alevlenme riski arasındaki ilişki

2.1.8. Tedavi

Stabil KOAH tedavisinde hedef; hastanın semptomlarını gidermek, egzersiz toleransını artırmak, sağlık durumunu iyileştirmek, alevlenmeleri önlemek, mortaliteyi azaltmak ve komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek olmalıdır. Hastalığın erken tanısı ve tedavisi, hastalığın ilerlemesini önlemek açısından etkili olduğu gibi, hastalığın ileri evrelerine eşlik eden morbidite ve mortalitenin önlenmesi, doğrudan ve dolaylı maliyetinin azaltılabilmesi açısından da önemlidir. Tedavi programı; risk faktörlerinin azaltılması, stabil KOAH'ın tedavisi ve alevlenmelerin tedavisini içermektedir. (Tablo5)

a) Risk faktörlerinin azaltılması: Sigaranın bırakılması KOAH tedavisinin en önemli bileşenidir. Sigara bırakma akciğer fonksiyon kaybını azaltan ve tüm nedenli mortaliteleri azaltarak, KOAH'ın doğal seyrini değiştirebilen tek tedavi girişimidir. Bunun yanında mesleki maruziyetin kontrolü, ev içi ve dış ortam hava kirliliğinin önlenmesi konusunda da özel gayret sarf edilmelidir.

b) Stabil KOAH'ın tedavisi: Stabil KOAH tedavisi hasta eğitimi ile başlamalıdır. KOAH'ın tedavi edilebilir bir hastalık olduğu hastalığın özellikleri, tedavide kullanılacak ilaçların etkileri, cihazların kullanılışı, hasta hekim iletişiminin önemi ve egzersizin önemi hastaya mutlaka anlatılmalıdır.

Semptomları önlemek ve kontrol etmek, atak sıklığı ve şiddetini azaltmak, hastalık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını arttırmak için farmakolojik tedavi kullanılmaktadır. Var olan hiçbir ilaç tedavisi, akciğer fonksiyonlarındaki azalma üzerine uzun süreli etkili değildir. Bronkodilatörler, havayolu düz kas tonusunu değiştirerek FEV₁'de artışa, Ekspiratuvar akımda iyileşmeye neden olurlar ve dinamik

hiperinflasyonu azaltarak egzersiz kapasitesini arttıırırlar. Bronkodilatör ilaçlar; β 2-agonistler, antikolinergikler ve metilksantinleri içerir. İn hale ve oral glukokortikosteroidlerin KOAH'daki etkileri astımda olduğu kadar iyi değildir ve stabil KOAH'da kullanımları spesifik endikasyonlar ile sınırlıdır. Oral glukokortikosteroidlerin faydaları konusundaki kanıt yetersizliği ve yan etkileri nedeniyle KOAH'da uzun süre kullanımları önerilmemektedir. İn hale glukokortikosteroid tedavisinin düzenli kullanımı, uzun dönemde FEV₁'deki düşüş üzerine etkili değildir. Sadece FEV₁ < % 60 (beklenenin) olan KOAH hastalarında semptomları, akciğer fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini düzelttiği, alevlenmeleri azalttığı için önerilmektedir.⁶⁶⁻⁷¹ Diğer farmakolojik tedaviler; aşılar, α 1-antitripsin güçlendirici tedavi, antibiyotikler, mukolitik ajanlar, antioksidan ajanlar, immünomodülatörler, antitusifler, vazodilatörler ve narkotikleri kapsar (Tablo 6).

Tablo 5. Non-Farmakolojik KOAH tedavisi

Hasta Grubu	Temel Unsurlar	Öneriler	Yerel Rehber Önerileri
A	-Sigaranın bırakılması (farmakolojik tedaviyi de içerir.)	-Fizik Aktivite	-Grip aşısı -Pnömokok aşısı
B-D	-Sigaranın bırakılması (farmakolojik tedaviyi de içerir) -Pulmoner Rehabilitasyon	-Fizik Aktivite	-Grip aşısı -Pnömokok aşısı

Tablo 6. Stabil KOAH tedavisi

Grup	İlk seçenek	İkinci seçenek	Alternatif seçenek
A	Kısa etkili antikolinergikler prn veya Kısa etkili β_2 agonistler (SABA)	Uzun etkili antikolinergikler veya Uzun etkili β_2 agonistler veya Kısa etkili antikolinergikler veya Kısa etkili β_2 agonistler	Teofilin
B	Uzun etkili antikolinergikler veya Uzun etkili β_2 agonistler	Uzun etkili antikolinergikler ve Uzun etkili β_2 agonistler	Kısa etkili β_2 agonistler ve/veya Kısa etkili antikolinergikler Teofilin
C	İnhale kortikosteroid + Uzun etkili antikolinergikler veya Uzun etkili β_2 agonistler	Uzun etkili antikolinergikler ve Uzun etkili β_2 agonistler	Fosfodiesteraz-4 inhibitörü Kısa etkili β_2 agonistler ve/veya Kısa etkili antikolinergikler Teofilin
D	İnhale kortikosteroid + Uzun etkili antikolinergikler veya Uzun etkili β_2 agonistler	İnhale kortikosteroid ve uzun etkili antikolinergikler Veya İnhale kortikosteroid+ uzun etkili β_2 agonistler ve uzun etkili antikolinergikler veya İnhale kortikosteroid +uzun etkili antikolinergikler ve Fosfodiesteraz-4 inhibitörü Veya Uzun etkili antikolinergikler ve uzun etkili β_2 agonistler Veya Uzun etkili antikolinergikler ve Fosfodiesteraz-4 inhibitörü	Karbosistein Kısa etkili β_2 agonistler ve/veya Kısa etkili antikolinergikler Teofilin

2.1.9. Komorbidite

Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlar. Tüm dünyada 65 yaş üzeri bireylerin % 25'inde, KOAH'ın da aralarında olduğu sık görülen kronik hastalıklardan en az iki tanesinin, % 10'unda ise üç veya daha fazlasının bulunduğu bilinmektedir.¹ Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokomdur. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Benzer şekilde KOAH da, komorbid hastalıkların seyrini

değiştirmektedir. KOAH'lı hastaların % 25'i kardiyovasküler, % 30'u kanser, % 30'u diğer komorbid hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. Hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça, komorbiditelerin hastaneye yatış riskini, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını arttırdığı bilinmektedir.^{1,72-74}

KOAH ve komorbid hastalıkların giderek artan sıklığı ve neden oldukları toplumsal yük nedeniyle, bu hastalıklara farklı bir yaklaşım gerekmektedir. KOAH ve komorbid hastalıklar, multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Böylece KOAH'ın komorbid hastalıklar nedeniyle kötüye gidişi önleneceği gibi, KOAH'lıların erken evrede tanı almalarını sağlamak mümkün olacak ve ilgili disiplinler içinde de, farkındalık yaratılacaktır.

KOAH ve komorbiditelerin arasındaki yakın ilişkiyi açıklayacak iki görüş öne sürülmektedir. İlk görüş, akciğerlerde gerçekleşen inflamatuvar sürecin sistemik dolaşıma adeta 'taşması' ile sistemik etkilerin görülmesidir. Sigara içimi; antioksidan etkiyi direkt olarak inhibe ederek oksidan yükün artmasına yol açar ve reaktif oksijen radikallerinin yüksek konsantrasyonda salınımına neden olur. Böylece, normal doku dengesini sağlayan önemli proteazlar inhibe edilmiş olur. Serin proteazlar (nötrofil elastaz, NE) ve metalloproteinazlar (matriks metalloproteinazlar, MMPs), amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Bu durumda gelişen fizyopatolojik sürecin merkezinde akciğerler yer almaktadır. İlk görüş temel alındığında; tedavi primer olarak akciğerleri hedef almakta, sistemik etkilenimler ise ikincil olarak düşünülmektedir. Sigara içimi, hava yolu obstrüksiyon gelişimi olmaksızın da kardiyovasküler sistem başta olmak üzere diğer sistemlere ait patolojilere neden olabilir. Bu durumda ise temel fizyopatolojik süreç, 'sistemik inflamasyon'dur. İkinci görüş temel alındığında; birçok organda etkilenmeye neden olan sistemik inflamatuvar sürecin bir komponenti olarak akciğerlerin bu zincirleme mekanizmalara katılmasıdır. İkinci görüşe göre tedavi, sistemik inflamatuvar sürece odaklanmalıdır.⁷⁵ Kronik inflamasyondan; interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), transforming growth faktör beta (TGF- β) ve interlökin 1 beta (IL-1 β) sorumlu tutulmaktadır. Özellikle ekspirasyon havasında ve kanda bu belirteçlerin ölçümü, uzun süreli salınımlarının olduğunun saptanması, KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğunun göstergesi olarak düşünülmektedir. IL-6'nın iskelet kas fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁷⁶ TNF- α inflamatuvar süreçte; lökosit ve epitelyum hücrelerinde

adezyon moleküllerinin ekspresyonunda, diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunda ve anjiogeneze rol oynar. TNF- α 'nın KOAH'daki kas erimesi ve kaşeksiden sorumlu temel faktör olduğu bilinmektedir.⁷⁷ KOAH'daki alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği sonucu oluşan hipoksinin de, sitokinlerin salınımına yol açarak inflamasyon sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir.⁷⁸ Sistemik inflamasyonun göstergesi olarak ayrıca dolaşımda C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, serum Amiloid A, Sürfaktan Protein D artışı gösterilmiştir. Stabil KOAH'lı olgularda plazma CRP yüksekliğinin; mortalite, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca fibrinojenin, alevlenme şiddetini belirlemede belirteç olarak kullanılabileceği de bildirilmiştir.⁷⁹⁻⁸¹

2.2. D Vitamini

D vitamini, kemik metabolizması ve nöromusküler fonksiyonlar için önemli rolleri olduğu bilinen steroid yapıda bir hormondur. Pek çok vertebralı, D vitamini ihtiyacını, yeterli güneş maruziyeti olduğu takdirde deriden fotokimyasal yolla sentezleyerek sağlar. Bu yüzden D vitamini gerçek bir vitamin değil bir prohormondur. D vitamini kalsiyum (Ca) ve fosforun (P) kan düzeylerinin düzenlenmesinde, kemik döngüsünün uygun biçimde devamının sağlanmasında gereklidir.⁸²

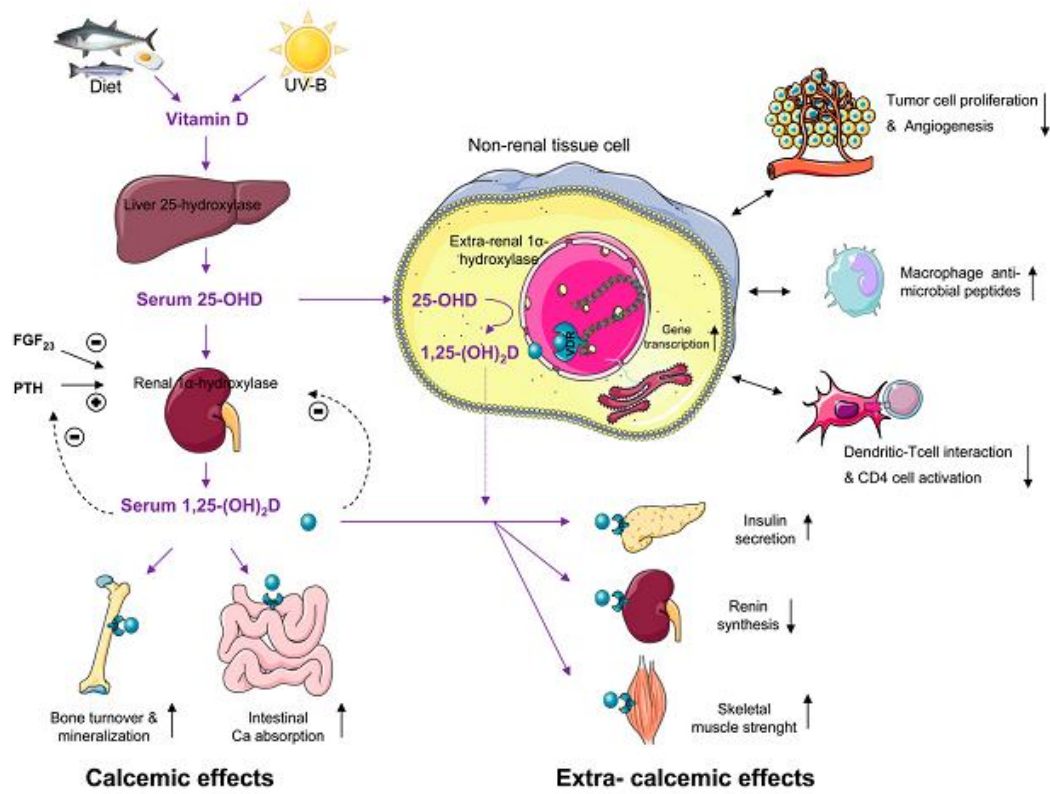
İnsanlarda vitamin D eksikliği ve buna bağlı sağlık sorunları Avrupa'nın kuzeyinde sanayileşme ile paralel olarak başlamıştır. Hava kirliliği ve kapalı alanda yaşamın artması ile güneş ışınlarına maruziyetin azalması sonucu çocuklarda iyi bilinen raşitizm ortaya çıkmıştır. Yirminci yüzyıla girerken Kuzey Avrupa ve Amerika'da çocukların % 80-90'ında raşitizm olduğu saptanmıştır. Hess ve Unger 1921'de güneş ışınlarına maruz bırakılan raşitik çocukların dramatik iyileşme gösterdiklerini gözlemiştir. Daha sonra besinlerin D vitamini ile güçlendirilmesi gündeme gelmiştir. Bu nedenlerle Birleşik Devletler'de süt, bebek mamaları, kahvaltılık tahıllı besinler ve diğer bazı besinler sentetik D2 vitamini veya D3 vitamini ile güçlendirilmiştir. Ancak 1950'li yıllarda İngiltere'de hiperkalsemi olgularının görülmeye başlamasıyla Avrupa genelinde vitamin D ile güçlendirilmiş süt ürünlerine yasaklama getirilmiştir.⁸³

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (NHANES) verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde adölesan ve erişkinlerin ancak dörtte birinde vitamin D düzeyi

yeterlidir.⁸⁴ Onüçüncü vitamin D çalışma raporuna göre, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'nın yaklaşık yarısında ve geri kalan dünyanın üçte ikisinde vitamin D eksikliği vardır.⁸⁵ Bu veriler vitamin D eksikliğinin giderek artan önemini ortaya koymaktadır.

D vitamini düzeylerinin kanda tespit edilebilmesini sağlayan teknik gelişmeler sonrası yapılan çalışmalarda, genel kanının aksine erişkin ve sağlıklı sayılan bireylerde de D vitamini eksikliğinin tahmin edilen düzeylerin çok üzerinde olduğu görülmüştür. D vitamini eksikliği halinde oluşabilecek olumsuz sonuçlar göz önüne alındığında, sık görülen bu durumun aslında ciddi bir toplum sağlığı sorunu olduğu ortaya çıkmaktadır.

2.2.1. Vitamin D Metabolizması



Şekil 4. D vitamini kaynakları ve D vitaminin vücuttaki temel işlevleri⁸⁶

İnsanlarda vitamin D'nin iki şekli bulunur. Bunlar vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve vitamin D₃'dür (kolekalsiferol). Vitamin D₃ deride güneş ışınları ile 7-

dehidrokolesterol'den elde edilir. 290-315 dalga boyundaki ultraviyole B güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol önce previtamin D₃'e dönüştürülür. Daha sonra izomerizasyon ile previtamin D₃'den vitamin D₃ oluşur. Vitamin D₃ dışarıdan diyetle özellikle yağlı balıklarla da alınır. Özellikle ringa balığı ve uskumru vitamin D₃ açısından zengindir. Vitamin D₂ ise bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması sonucu oluşur.⁸⁶ Güneş ışınları ile oluşan vitamin D₃, D vitamini gereksiniminin % 90-95'ini karşılar. Deriden sentez edilen ve besinlerle alınan D₃ ve D₂ vitaminleri karaciğerde 25-hidroksi vitamin D₃ (25(OH)D₃) ve 25-hidroksi vitamin D₂'ye (25(OH)D₂) dönüştürülür. 25(OH)D (kalsitriol) hem 25(OH)D₃ hem de 25(OH)D₂'yi tanımlamak için kullanılır. Karaciğerde sentez edilen 25(OH)D vitamini, *D vitamini bağlayan proteine (DBP)* bağlanarak böbrek dokusuna taşınır. DBP-25(OH)D vitamin kompleksi renal tübül hücrelerine girer ve burada serbest kalan 25(OH)D vitamini mitokondride sitokrom P450 enzim sistemi birlikteliğinde 1- α -hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini olan 1,25(OH)₂D'ye dönüştürülür. Eğer 1,25(OH)₂D yeterli ise 25(OH)D'nin bir kısmı 24-25(OH)D'ye dönüştürülür. Bu daha az aktiftir ve katabolize edilir. D vitamini bağlayan protein 25(OH)D, 1,25(OH)₂D ve 24-25(OH)D metabolitlerine yüksek afinite ile bağlanır ve amino asit yapısı olarak albümine benzer.^{86,87}

Hücrelere taşınan aktif 1,25(OH)₂D hücre içerisinde iki yolak ile işlevsellik kazanır. Bunlar “genomik” ve “nongenomik” yolak olarak adlandırılır. Genomik yolakta DBP'lerle dokulara taşınan 1,25(OH)₂D hücre içine girerek vitamin D reseptörü (VDR) ile kompleks yapar. Bu kompleks retinoik asit X-reseptörünü de yanına alarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgelerine bağlanır. Üçlü kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasına neden olurken bazı genlerin ise (jnflamatuvar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır. Non-genomik yolakta ise D vitamini plazma membranındaki VDR'ye bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesaj yolaklarını aktive eder. Bu yolak sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktive edilir. Non-genomik yolak daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde bağırsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolağın psöriazis, tip I diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir.^{86,87}

2.2.2. Vitamin D Eksikliği Nedenleri

Her ne kadar kalıtsal veya sekonder vitamin D metabolizma bozukluklarına bağlı vitamin D eksikliği görülse de D vitaminin yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımı ülkemizde en sık görülen nedendir⁸⁸ Tablo 7’de vitamin D eksikliğinin nedenleri görülmektedir.

Tablo 7. Vitamin D eksikliği nedenleri

1. D Vitamininin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı Yetersiz güneş ışını Alınan yiyeceklerin D vitamini içeriklerinin düşük olması Gebelikte kötü beslenme Koyu cilt rengi
2. Yağda eriyen vitaminlerin düşük emilimi Kolestatik karaciğer hastalıkları Pankreatik yetmezlik Biliyer obstrüksiyon Çölyak hastalığı Kısa bağırsak sendromu
3. D Vitaminini metabolizması bozuklukları Sitokrom P-450 enziminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital, rifampin) Bozuk 25(OH)D vitamini yapımı Difüz karaciğer hastalığı Düşük 1,25(OH) ₂ D vitamini sentezi İlerlemiş renal hastalıklar Hereditör renal alfa-1 hidroksilaz eksikliği (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 1) 1,25(OH) ₂ D vitaminine son organ direnci (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 2)

2.2.3. Ciltte Vitamin D Sentezini Etkileyen Durumlar

Deriye penetre olan solar ultraviyole B (UVB) fotonlarının sayısını etkileyen faktörler veya derideki 7-dehidrokolesterolün miktarındaki değişiklikler vitamin D’nin ciltteki üretimini etkiler.⁸⁹

Pigmentasyon: Melanin güneş ışıkları açısından etkin bir filtredir, 290 nm ve üzerindeki dalga boyuna sahip güneş ışınlarını absorbe ederek epidermal provitamin D3 ile UVB fotonları için yarışır. UVB fotonlarını etkin olarak emer, prokolekalsiferolün fotosentezini azaltır Ciltteki melanin pigmentasyonu ne kadar olursa olsun cilt en fazla kendi provitamin D3 içeriğinin % 10-20’si kadar previtamin D3 sentezleyebilir, güneş ışığına uzun süre maruziyette bile previtamin D3 biyolojik olarak inaktif olan iki ürüne,

lumisterol ve taşisterole dönüşür. Zenciler gibi koyu renk cilde sahip, melanin pigmentasyonu fazla olan insanlarda güneş koruyucu faktör 15 (SPF) ile benzer olarak cildin D vitamini sentezleme yeteneğinde % 99 azalma olduğu tespit edilmiştir.^{82,89,90}

Yaş: Yaş arttıkça ciltteki vitamin D prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonu azalır. Bu da cildin D vitamini sentezleme kapasitesini azaltır.^{82,89,90}

Güneş koruyucular: SPF içeren güneş koruyucular cilt kanseri, cilt yanıkları gibi güneşin istenmeyen etkilerini önlemekle birlikte ciltteki D vitamini sentezini de etkilemektedir. SPF 8 içeren güneş koruyucular vitamin D'nin ciltteki sentezini % 95 oranında azaltırken SPF 15 içerenler % 99 azaltır.^{82,89,90}

Mevsimler ve enlem: Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem farklılıkları ciltteki vitamin D sentezini etkiler. Bunun nedeni; güneş kışın dünyaya daha yakın olsa da, güneş ışınlarının daha oblik açıyla düşmesi ve ozon tabakasından daha fazla absorbe edilmesidir. Oblik açıyla daha az fotonlar dünyaya ulaşır. Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem, oblik açıyı etkileyen faktörlerdir. 37° üzeri enlemde, kasım-şubat ayları arasında dünyaya ulaşan UVB fotonları sayısında belirgin düşme vardır. 37° altında ve ekvatora yakın bölgelerde yıl boyunca ciltte daha fazla vitamin D sentezi vardır. Aynı şekilde erken sabah ve geç öğleden sonrada oblik açı nedeniyle yazın bile vitamin D üretimi azdır. Saat 10.00-15.00 arası ciltte vitamin D sentezi için yeterli UVB fotonlarının ulaştığı saatlerdir.⁸⁹

Giyim: Kapalı giyim tarzı UVB ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyerek ciltteki vitamin D sentezini azaltır.^{89,90}

Obezite: Vitamin D yağda çözünebilir ve vücutta depolanır. Fazla sentezlenen vitamin D vücutta yağ dokusunda depolanır ve kışın kullanılır. Obez bireylerde abdominal yağ dokusunda 4-400 ng/g vitamin D₂ ve D₃ saptanmıştır. Bu nedenle obez bireylerde vitamin D eksikliği riski daha fazladır.⁸⁹

Hava kirliliği: Hava kirliliği de emilebilen UVB fotonu miktarını azalttığı için ciltteki D vitamini sentezini azaltarak D vitamini eksikliğine yol açabilir.⁹⁰

2.2.4. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi

İnsanlarda 25(OH)D'nin iki şekli bulunur. Bunlar vitamin 25(OH)D₂ (ergokalsiferol) ve 25(OH)D₃'dür (kolekalsiferol). 25(OH)D (kalsitriol) hem 25(OH)D₂

hem de 25(OH)D₂'yi tanımlamak için kullanılır.⁸⁶ 25(OH)D₂ ise bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması sonucu oluşur. 25(OH)D₃, hem deride güneş ışınlarından oluşur hem de diyetle yağlı balıklardan alınır. Güneş ışınları ile oluşan vitamin D₃, D vitamini gereksiniminin % 90-95'ini karşılar.⁸⁶

Kan 25(OH)D düzeyi, doku vitamin durumunu gösteren en iyi göstergedir. Bu nedenle D vitamini eksikliklerini değerlendirilmesinde kullanılan temel parametredir. 25(OH)D vitamin D'nin dolaşımdaki majör formudur ve yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı göstermektedir. Biyolojik aktif form 1,25(OH)₂D ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kısa ve sirkülatuvar düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat düşüktür. Eğer hastada vitamin D yetersizliği varsa intestinal kalsiyum emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak iyonize kalsiyum azalmakta, paratiroid glandlarda PTH sentez ve salınımı artmaktadır. PTH salınımının artışına bağlı böbrekte 1,25(OH)₂D yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır. Sonuç olarak kişide D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımının artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂D seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır.⁹¹⁻⁹³

Vitamin D eksikliği, yetersizliği, yeterli düzeyi ve toksik düzeyi belirleyecek sınır değerleri belirlemek güçtür.⁹¹⁻⁹³ Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda vitamin D eksikliği serum 25(OH)D düzeyi ≤ 20 ng/ml ve vitamin D yetersizliği 21-29 ng/ml olarak tanımlanmaktadır. PTH'yı aktive etmeyecek en düşük 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml'dir (75 nmol/l). Vitamin D için yeterli düzey > 30 ng/ml (75 nmol/l) olarak kabul edilmektedir.^{83,94,95} Tablo 8'de serum 25(OH)D düzeylerine göre vitamin D durumu gösterilmektedir.⁹⁶

Tablo 8. Serum 25(OH)D düzeyinin değerlendirilmesi

Vitamin D Durumu	Serum 25(OH)D düzeyi (ng/mL)
Ağır vitamin D eksikliği	< 10
Vitamin D eksikliği	≤ 20
Vitamin D yetersizliği	21-29
Yeterli Vitamin D düzeyi	≥ 30
İntoksikasyon	> 150

2.2.5. Vitamin D İşlevleri

Vitamin D'nin etkileri kemik metabolizması üzerine etkileri ve kemik metabolizması dışı etkileri diye özetlenebilir.

2.2.5.1. Vitamin D'nin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

Vitamin D'nin kemik metabolizması üzerine üç temel etkisi bulunmaktadır.

1. D vitamini bağırsak kalsiyum emilimini artırır. Bağırsak epitelyum hücrelerinde VDR'ye bağlanan D vitamini kalsiyum bağlayan proteinin sentezini arttırarak kalsiyumun aktif transportunu arttırır. Aktif transport yanında kalsiyum bağırsaklarda hücre kenarlarında difüzyon yoluyla da emilir. Aktif transportun eşik değeri varken difüzyon sisteminin eşik değeri yoktur ve diyetle alınan kalsiyum miktarına bağlıdır. D vitamini varlığında diyetteki kalsiyumun % 30-40'ı emilirken D vitamini yetersizliğinde kalsiyumun % 10-15'i emilir. D vitamini bağırsaklardan fosfor emilimini de arttırır.

2. D vitamini kemik dokusu üzerine etki ederek kalsiyum mobilizasyonunu arttırır. Bunun için parathormon (PTH) ile birlikte hareket eder. Aktif D vitamini kemik dokusunda osteoblastlardaki VDR'ye bağlanarak osteoblastlarda NF- κ b (RANKL) proteinin sentezini arttırır. Daha sonra osteoblastlar üzerindeki RANKL proteini preosteoklastlardaki RANKL reseptörüne bağlanarak preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Olgun osteoklastlar çeşitli hidrolitik enzimler salgılayarak kemik matriksinden kalsiyum mobilizasyonunu ve bunun yanında diğer minerallerin de dolaşıma salınmasını sağlarlar.

3. D vitamini böbreklerden de kalsiyum emilimini arttırır. Distal tübül hücrelerinden filtre edilen kalsiyumun % 1'i emilir. D vitamini PTH ile birlikte distal tübül hücrelerine etki ederek etkisini gösterir. Kalsiyum düşüklüğünde ilk aşamada D vitamini bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini arttırır, eğer bu yeterli olmaz ise PTH kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezini arttırır. PTH ve hipofosfatemi böbreklerde 1,25(OH)₂D sentezini arttıran önemli faktörlerdir. PTH renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde kalsiyum emilimini arttırırken fosfor atılımını arttırır. Hipofosfatemi PTH'dan bağımsız olarak böbreklerde 1,25 (OH)₂D sentezini arttırır.^{86,87}

2.2.5.2. Vitamin D'nin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri

Vücutta çoğu doku ve hücrelerin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bulundurmasının anlaşılmasıyla, vitamin D'nin pek çok biyolojik fonksiyonları araştırılmaya başlanmıştır. Bağırsaklar, böbrekler ve kemik dokusu vitamin D metabolizmasının yer aldığı esas organlardır. Bununla birlikte hemen her hücrede (beyin, kalp, mide, pankreas, deri, meme, gonadlar, T ve B lenfositleri, monositler, vs.) vitamin D reseptörü (VDR) vardır. D vitamini hem kalsiyum metabolizması hem de iskelet dışı etkilerini VDR aracılığı ile yapar. Ayrıca $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin böbrek dışı dokularda 1-hidroksilaz enzimi ile $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye dönüşebildiği gösterilmiştir. Tüm bu veriler D vitamininin parakrin ve otokrin düzenleyici özellikleri olduğunu göstermektedir. Ayrıca direk ya da indirek olarak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, hücre proliferasyonunun, diferansiyasyonunun ve apoptozisinin regülasyonunda görev alan genleri kontrol eder. Aynı zamanda adaptif immün sistemin güçlü bir immün düzenleyicisidir. Enfeksiyonlara karşı doğal immün cevabın uyarılmasında rol oynar.⁹⁹

D vitamininin iskelet sistemi dışında pek çok diğer dokuların fonksiyonlarında önemli olduğu ve pek çok hastalıkla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamini ile kanser, kardiyovasküler hastalıklar, psöriazis, multipl skleroz, tip I diyabet, metabolik sendrom arasında ilişki hem epidemiyolojik hem de hayvan deneyleri ile gösterilmiştir.⁸⁶ (Tablo 9)

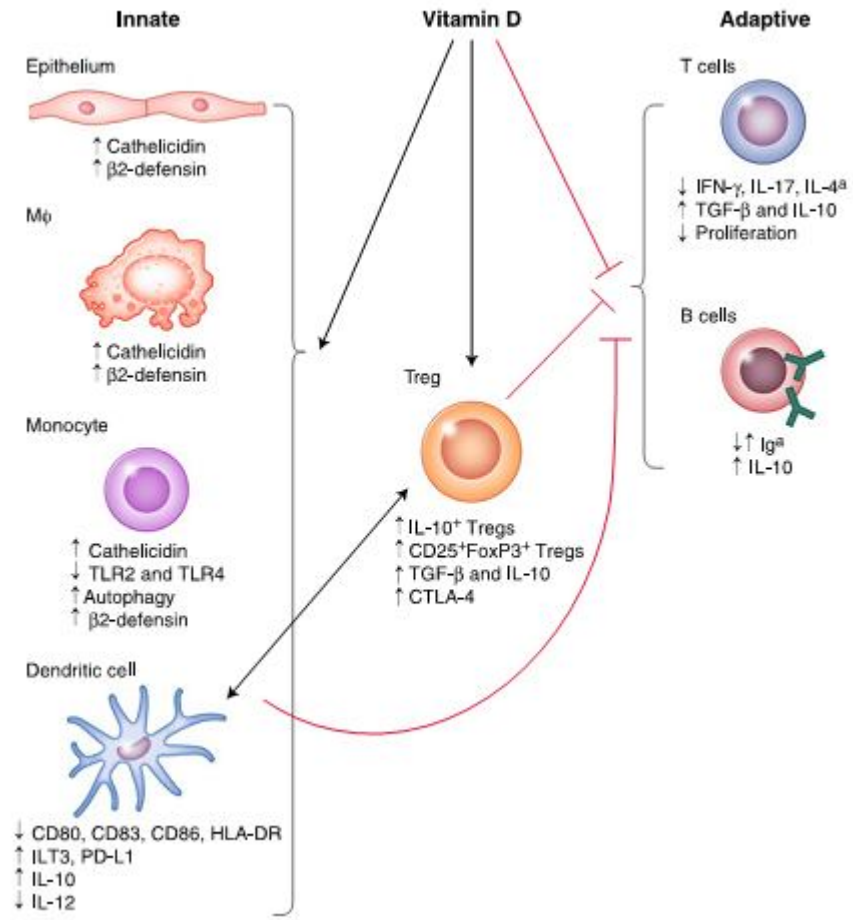
Tablo 9. Vitamin D'nin kemik dışı etkileri

Vitamin D'nin kemik dışı etkileri
İmmünolojik etkileri
Steroid direnci
Enfeksiyon hastalıkları üzerindeki etkisi
Oto-immün hastalıklar üzerindeki etkisi
Kanser üzerindeki etkisi
Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) üzerindeki etkisi
Kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisi
Astım üzerindeki etkisi
KOAH üzerindeki etkisi

2.2.5.2.1. Vitamin D'nin İmmünolojik Etkileri

2.2.5.2.1.1. Vitamin D'nin Doğal İmmün Fonksiyonlara Etkisi

Vitamin D'nin doğal immüniteye etkisi hem antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek hem de inflamatuvar aktiviteyi baskılayarak olur. Vitamin D'nin immün sistem üzerine etkileri Şekil 4'te özetlenmiştir.



Şekil 4. Vitamin D'nin immün sistem üzerine etkileri¹⁰⁰

Vitamin D'nin doğal ve adaptif immün hücreleri üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Vitamin D katelisin ve B2-defensin gibi antimikrobiyal peptitlerin salınımını artırır. Bununla beraber, ko-stimülatuar moleküller olan HLA-DR, CD86,

CD80 ve maturasyon belirteci CD83'ü ve IL-12'yi azaltarak, dendritik hücrelerin (DC) olgunlaşmasını engeller. Aynı zamanda, immünglobülin-benzeri transkript 3 (ILT3), planlanmış hücre ölümü 1 ligandı 1 (PD-L1) ve anti-inflamatuvar sitokin IL-10 gibi inhibitör ligandların ekspresyonunu artırır. DC'ler tolerojenik hale gelir ve FoxP3⁺ ve IL-10⁺ düzenleyici T hücrelerini (Tregler) artırır. Vitamin D aynı zamanda FoxP3⁺ ve IL-10⁺ Tregleri, immün düzenleyici sitokinler IL-10 ve TGF- β sekresyonunu ve inhibitör molekül sitotoksik T-lenfosit antijeni (CTLA)-4'ün artırılması için T hücreleri üzerine direkt etki eder. Tregler ise doğal ve adaptif immün cevapları; proinflamatuvar sitokinleri azaltarak, IL-10 ve TGF- β 'yı artırarak, antijen-sunan hücreler ve T hücrelerini de içeren hücre tiplerini etkileyerek inhibe eder. Vitamin D'nin Th2 ve IgE alerjik-tip cevap üzerine etkileri konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır, fakat yeni veriler bu konuda vitamin D'nin önemli ancak doğrusal olmayan etkileri olduğunu göstermektedir. IFN-interferon; TLR-Toll-benzeri reseptör.

İnsan monositlerinin kalsitriol ile tedavisi, Toll-like reseptörlerden (TLR) TLR2 ve TLR4'ün ekspresyonunu inhibe eder. TLR erken inflamatuvar immün cevabın başlamasında önemlidir. Kalsitriol ile monositlerdeki TLR ekspresyonunun azalması proinflamatuvar sitokinlerden tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) üretimini azaltır. Doğal immün hücrelerin inflamatuvar fonksiyonlarının inhibe edilmesinin yanı sıra vitamin D kazanılmış efektör immün cevabı da azaltır ve AMP sentezini uyarır. İnsanlarda mevcut tek katelisin ailesinden AMP olan "İnsan katelisinin antimikrobiyal peptid-18" (hCAP-18), nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde gösterilmiştir. hCAP-18 geni VDR bağlama bölgesi içerir. Kalsitriol insan monosit, nötrofil, keratinosit ve ayrıca solunum epitelinde hCAP-18 ekspresyonunu artırır. Vitamin D'nin AMP üretimini artırması vitamin D eksikliği ve enfeksiyonlar arası ilişkiyi açıklamaktadır.¹⁰¹

2.2.5.2.1.2. Vitamin D'nin Efektör T Lenfosit Fonksiyonlarına Etkisi

Doğal immüniteye etkisinin yanı sıra vitamin D direk olarak efektör T lenfosit fonksiyonlarını düzenler. İn vitro çalışmalarda, kalsitriolün T hücre proliferasyonunu, IL-2 yapımını ve Th1 sitokinlerden interferon- γ (IFN- γ) yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Vitamin D'nin Th2 sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 yapımına etkisi

daha az bilinmektedir. Kalsitriolün IFN- γ üreten CD4+T hücrelerini azaltmasının yanı sıra IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini arttırdığını ve Th2 cevabı geliştirdiğini gösteren çalışmaların yanı sıra IFN- γ üreten hücreleri azalttığı gibi IL-4 üreten hücreleri de etkilemediği veya azalttığı yani Th2 cevabı arttırmadığını gösteren çalışmalar da vardır. İn vitro çalışmalarda kalsitriolün konsantrasyonunun Th2 cevaba etkisini belirlemede önemli olabileceği, çok az veya çok fazla vitamin D'nin alerjik immün cevabı başlatabileceği ileri sürülmüştür.¹⁰²

Bir çalışmada kalsitriolün erken immünizasyon döneminde verilmesinin Th2 cevabı arttırdığı, geç verilmesinin ise hem IL-5'i hem de havayolu eozinofilisini inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁰³ Tüm bu sonuçlar, astım patogenezinde yer alan inflamatuvar cevaplara vitamin D'nin rolünün kompleks yapısını hem de verilen dozun ve zamanın önemini göstermektedir.

2.2.5.2.1.3. Vitamin D'nin T Regulator Hücre Fonksiyonlarına Etkisi

Kalsitriol varlığında dendritik hücrelerde (DC), antijen sunan moleküllerin (CD1a ve MHC class II, ve ko-stimülatör moleküller CD40, CD80 ve CD86) yüzey ekspresyonu azalır ve tam olgunlaşamaz. Pro-inflamatuvar sitokin IL-12 üretimleri azalır, anti-inflamatuvar sitokin IL-10 yapımları artar. Kalsitriol CD4+T hücrelerine direkt etki ederek IL-10 sekrete eden CD4+ Treg hücre popülasyonunu artırır.¹⁰²

2.2.5.2.2. Vitamin D ve Steroid Direnci

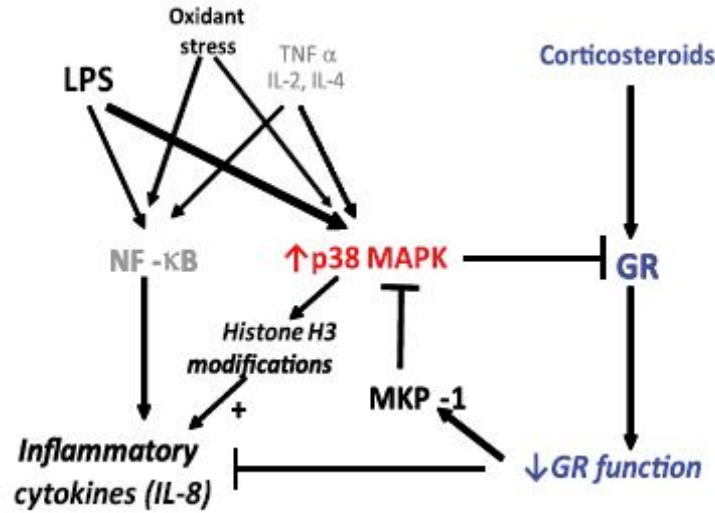
Şiddetli astımda ve KOAH'da monositler ve makrofajlar tarafından salınan pro-inflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Özellikle astımda hava yolu inflamasyonunun temel olay olduğu ve inhale glukokortikoidlerin de temel tedavi olduğu bilinmektedir ancak bazı astımlı hastalarda yüksek doz oral glukokortikoid tedaviye rağmen klinik cevabın kötü olduğu görülmekte ve bu hastalar steroid-rezistan hastalar olarak sınıflandırılmaktadırlar.¹⁰⁴ Glukokortikoid direncinin mekanizması karmaşık olmakla birlikte, öne sürülen mekanizmalardan biri regülatör T hücrelerinin (Tregs) azalmasıdır.¹⁰⁴ Bu hücreler, hava yolu inflamasyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığına sebep olan immün yanıtın aktivasyonunu engeller. Hücresel düzeyde,

dendritik hücreler Th2 hücrelerini alerjen sunarak aktive ederler, Tregs, Th2 hücreleri direkt olarak ya da dendritik hücreler aracılığıyla inhibe etmek için IL-10 ve TGF- β salgırlar.¹⁰⁵ Vitamin D'nin Tregs sayısının üretimini arttırdığına dair veriler bulunmaktadır.^{106,107} Bu hücrelerin özellikle steroid rezistan astımda rol oynadıkları düşünülmektedir. Steroid rezistan hastaların CD4+ hücreleri deksametazon ile uyarıldığında IL-10 salgılamamaktadır.¹⁰⁸ Vitamin D'nin tek başına veya deksametazon varlığında Tregs hücrelerinden IL-10 üretimini arttırdığı gösterilmiştir.^{109,110} Vitamin D'nin, glukokortikoidler ile IL-10 salınımı bozulmuş olan steroid rezistan hastalarda Tregs hücrelerden IL-10 salınımını indüklediği gösterilmiştir.¹¹¹ Ancak yakın zamanda yapılan in vivo çalışmalarda, in vitro çalışmaların aksi sonuçlar elde edilerek, glukokortikoid maruziyetinde periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-10 salınımının artmadığı gösterilmiştir.¹¹² Vitamin D'nin insan hava yolu düz kas hücrelerinin kemokin ekspresyonunu değiştirdiği ve ek olarak steroid rezistans geninin ekspresyonunu inhibe ettiği öne sürülmüştür.¹¹³

Steroid rezistansı için öne sürülen bir diğer mekanizma da glukokortikoid reseptörleri ve inflamatuvar gen ekspresyonunu düzenleme kabiliyetini ile ilişkilendirilmiştir. Aktive glukokortikoid reseptörleri, anti-inflamatuvar gen ekspresyonunu aktive etmek için glukokortikoid-reseptör-elementleri ile etkileşir. Ayrıca, sitokin transkripsiyon faktör üzerinde etki göstererek inflamatuvar gen ekspresyonunu inhibe eder. Glukokortikoid reseptör fosforilasyonu mitogen-activated protein kinase (MAPK) ile uyarılır ve bu uyarılma glukokortikoid reseptörlerinin fonksiyon kaybına neden olur.¹¹⁴ Glukokortikoidler ise MAPK'nin inaktivatörü olan MAPK-1 fosfataz (MPK-1) ekspresyonunu arttırarak anti inflamatuvar hücresel yanıt oluştururlar.¹¹⁵ Yakın zamanda, artmış vitamin D serum konsantrasyonları ile in vitro glukokortikoid-induced MPK-1 ekspresyonu arasında pozitif ilişki saptanmıştır, bu tüm astımlı hastalarda önemli olmakla beraber özellikle steroid tedavi almamış olan hastalarda daha dikkat çekici olmuştur. Bu çalışma ile vitamin D takviyesi ile astım hastalarındaki glukokortikoid cevabının arttırılabileceği öne sürülmüştür.¹¹² KOAH'lı hastaların ise inhale steroidlere verdikleri cevap değişkendir. Bunun nedeni ise henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Astım çalışmalarından yola çıkılarak, Kunisaki ve ark. tarafından 60 KOAH hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeyi ile

inhale kortikosteroidlere cevap arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.¹¹⁶

Yakın zamanda, p38 MAPK aktivasyonu ile kortikosteroid yolağındaki ilişkinin KOAH'da ve astımda steroid duyarsızlığına neden olduğu gösterilmiştir. (Şekil 5)



Şekil 5. p38 MAPK aktivasyonu ile kortikosteroid yolağı arasındaki ilişki

p38 MAPK aktivasyonu, NF-κB fosforilasyonuna neden olarak glukokortikoid reseptörünün (GR) etkileşimini azaltmaktadır. Bunu GR'nin direk fosforilasyonu yoluyla, histon H3 fosforilasyonu yaparak NF-κB ilişkili olayların inhibisyonunu ya da MKP-1 etkisini azaltarak yaptıkları gösterilmiştir. Ayrıca IL-2 ve IL-4 kaynaklı steroid duyarsızlığının, p38 MAPK inhibisyonu ile düzeltildiği gösterilmiştir.¹¹⁷ Buna ek olarak IL-13, TNF-α ve IL-1α'nın, GR'deki Ser211 substratına bağlanıp, p38 MAPK aktivasyonu neden olarak glukokortikoidlerin etkisini azalttığı gösterilmiştir.¹¹⁸ p38 MAPK aktivasyonu, aynı zamanda NF-κB p65'in fosforilasyonunu, CXCL8 ve CCL2 gibi NF-κB bağımlı genlerden olan H3 gibi histonların fosforilasyonunu ve fosfoasetilasyonunu arttırmaktadır.^{119,120} Barnes ve ark. tarafından inhale steroid kullanmayan KOAH hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalara 4 hafta MAPK inhibitörü (dilmapiomod) verilmiş olup, balgam nötrofil düzeyinde ve serum fibrinojen düzeyinde azalma tespit edilmiştir. Ancak serum CRP, IL-8, IL-1 beta veya IL-6

düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. Aynı zamanda FVC düzeyinde düzelme saptanırken, FEV₁'de değişiklik saptanmamıştır.¹²¹ p38 MAPK inhibitörleri ile kronik hava yolu hastalıkları tedavisinde umut verici gelişmeler olsa da şu an için daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.5.2.3. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Enfeksiyon Hastalıkları

Vitamin D yetersizliği ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkinin en tipik örneği tüberkülozdur (TB). Yapılan bir meta-analizde, düşük vitamin D seviyelerinin aktif TB riskinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır.¹²² Birçok çalışmada düşük vitamin D seviyeleri ile TB enfeksiyonuna yatkınlık ve hastalığın progresyonu arasındaki kuvvetli ilişkisi gösterilmiştir.¹²³ Davies ve ark. kültür pozitif TB hastalarının serum 25(OH)D konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğunu göstermişlerdir. Daha yakın zamanda, Londra'da yaşayan Hint popülasyonunda yapılan bir çalışmada aktif TB olanlarda vitamin D eksikliği, kontrol grubu olarak seçilen enfekte olmayan ev içi temaslılardan daha sık bulunmuştur.¹²⁴ Yapılan bir çalışmada, TB hastalarına 6 haftalık standart TB tedavisine ek olarak vitamin D veya plasebo verilmiş, vitamin D tedavisi alan grupta, balgam ve radyolojik düzelme (% 100) plasebo grubuna göre (% 76,7) daha yüksek oranda tespit edilmiş.¹²⁵ Virülent *M. tuberculosis* enfekte insan makrofajlarında yapılan bir çalışmada, tedaviye 1,25(OH)₂D eklenmesi ile yaşayan basil sayısında azalma tespit edilmiştir.¹²⁶

İmmün sistem, Toll-like reseptörler (TLRs) ile *M. Tuberculosis* gibi birçok patojeni, patojen-ilişkili moleküler paternlerle (PAMPs) tespit edebilmektedir. *M. Tuberculosis* tarafından sunulan PAMPs'lar makrofajların TLR2/1 dimerleri ile ilişkiye girer ve bu da hem CYP27b1 hem de VDR up-regülasyonu ile sonuçlanır.^{20,127} IL 15'in 25(OH)D'nin 1,25(OH)₂D dönüşümünü, VDR aktivasyonunu ve katelisidin indüksiyonunu sağlayan CYP27b1 indüksiyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir.¹²⁸ Katelisidin geni LL-37 anti-mikrobiyal geni kodlamaktadır. Bu da insanlarda vitamin D cevap elementi içermektedir. Böylece vitamin D bağlanması LL-37 ilişkili *M. Tuberculosis* öldürülmesini sağlamaktadır.¹²⁹ Katelisidin geninin solunum epitelyum hücrelerinde eksprese edildiği ve vitamin D kaynaklı katelisidin bronşiyal epitelyum hücreleri gibi birçok hücre serisinde bulunduğu gösterilmiştir.¹³⁰

Kistik fibrozis, tekrarlayan enfeksiyonlar ve yetersiz vitamin D konsantrasyonu ile karakterize bir diğer hastalıktır. Bu hastalarda malabsorpsiyon sorunu vardır ve D vitamini dâhil diğer yağda eriyen vitamin takviyeleri almaları gerekir. Pek çok çalışmada KF'li hastaların desteğe rağmen 25(OH)D seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu da hastaların ya daha yüksek desteğe ihtiyacı olduğunu ya da diyetteki vitamin D'nin 25(OH)D'ye dönüşümünde yetersizliği düşündürmektedir. DBP, α -makroglobulin yapısında multifonksiyonel bir protein olup kemik rezorpsiyonunda, ayrıca makrofaj aktivasyonunda görevlidir. Normal serum düzeyi 300-600 mg/l olup akut respiratuvar distress sendromunda ve KF' de düşük konsantrasyonlar bildirilmiştir.¹³¹

Kistik fibrozisli hastalarda ağır pulmoner enfeksiyonlar sıklıkla hastanede yatışı gerektirir. Tedavide antibiyotik direnci önemli bir problemdir. Antibiyotik tedavisinin etkinliğini arttırmak için antimikrobiyal peptitlerin (AMP) kullanımı ile ilgili çalışmalar umut vericidir. Katelisidin, konak savunmasında multifonksiyonel rolleri olan, salınımı 1,25(OH)₂D ile artan bir AMP'dir. Yim ve ark. hem normal hem KF'li hastaların bronşiyal epitel hücrelerinde salınımını 1,25(OH)₂D'nin uyardığı katelisidin varlığını göstermişlerdir. Ayrıca 1,25(OH)₂D ile tedavi edilen bronşiyal epitelyum hücrelerinin antibakteriyel aktivitelerinin arttığını göstermişlerdir. Bu sonuçlarla, bronşiyal epitelde katelisidin salınımını arttıracak inhale 1,25(OH)₂D kullanımını gündeme getirmişlerdir.¹³²

VDR gen polimorfizmi ile ilgili çalışmalar, vitamin D ve diğer enfeksiyöz hastalıklar arası ilişkiyi desteklemektedir. Janssens ve ark. RSV bronşiyolitine genetik yatkınlık ile VDR ve doğal immün fonksiyonlarla ilgili genlerde bazı tek nükleotid polimorfizimleri (SNPs) arasında önemli ilişkiyi göstermiştir.¹³³ Roth ve ark. hastaneye yatan Kanadalı çocuklarda vitamin D konsantrasyonları ve akut ASYE arası ilişkiyi araştırmış, vitamin D durumunun akut ASYE için hastaneye yatma riskiyle ilişkili olmadığını saptamışlardır.¹³⁴ Ancak Roth ve ark. bu çalışma popülasyonunda TaqI ve FokI restriksiyon endonükleazları kullanarak iki SNPs göstermişlerdir. VDR'nin ff genotipine sahip çocuklarda akut ASYE özellikle RSV bronşiyoliti gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. VDR'nin ff genotipi daha az aktif VDR kodlamakta ve immün hücrelerin antimikrobiyal aktivitesi ve immünmodülatör etkisi için vitamin D kullanımı azalmaktadır. Bronşiyolitinin önemli bir sorun oluşturduğu dünyada, vitamin D

desteği gibi basit bir tedaviyle hastalığın insidansında azalma sağlanabileceği ileri sürölmüştür.¹³⁵

2.2.5.2.4. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Oto-immün Hastalıklar

1,25(OH)₂D nükleer reseptöre ulaşır, aktive olması sonrasında, monositlerin makrofajlara dönüşümünde azalma olur ve bu da makrofajların T lenfositlerine antijen sunumunu azaltır. Aynı zamanda hem B lenfositlerinden immünglobulin sentezi hem de antijen sunan dendritik hücrelerinin maturasyonu baskılanır. Böylece gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları 1,25(OH)₂D tarafından inhibe edilir. Vitamin D reseptörünün aktivasyonu, aktive olmuş lenfositlerin üzerinde anti-proliferatif etkiye neden olur ve doğal öldürücü lenfositlerin oluşumunu ve fonksiyonlarını baskılar.^{136,137} Vitamin D eksikliğinde ise inflamatuvar sürecin reaktivasyonu olduğundan, oto-immün hastalıklar için risk artmış olur. 1,25(OH)₂D ile Th-1 ilişkili inflamatuvar cevabın baskılanması, D vitaminin, Th-1 ilişkili oto-immün hastalıkları önlemedeki ana mekanizmayı oluşturmaktadır.¹³⁸ Vitamin D eksikliği ile ilişkili oto-immün hastalıklar multiple skleroz (MS), romatoid artrit, kron hastalığı ve tip1 diyabeti içerir. Buna ek olarak, vitamin D reseptör geninde oluşan polimorfizmler ise Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı ve Addison hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^{139,140}

Tip1 DM’de, maternal vitamin D eksikliği sonucu, anne karnında pankreatik beta hücrelerine karşı oto-immünite geliştiği gösterilmiştir.¹⁴¹ Buna ek olarak, yalnızca anne sütü alan bebeklerde, tip1 DM insidansının arttığı gösterilmiştir.^{142,143} Doğumdan itibaren ilk bir yıl günde 2000 IU vitamin D takviyesi alan 10.266 çocuğın katıldığı bir çalışmada, 30 yıl sonra tip1 DM gelişiminin % 78 oranında azaldığı gösterilmiştir.¹⁴⁴

Güneş ışığı ve enlem ilişkisinin epidemiyolojik çalışmalarla en iyi gösterildiği oto-immün hastalıklardan biri multiple sklerozdur. Avustralya’da yapılan bir retrospektif çalışmada, 1920-1950 yılları arasında tüm tanı alan MS hastaları incelenmiş olup, Kasım ve Aralık ayında doğan kişiler, Mayıs ve Haziran ayında doğan kişilere göre % 30 daha fazla MS tanısı almışlardır.¹⁴⁵ Bu durum doğumdan önceki beş ve dokuzuncu aylardaki maternal daha az güneş ışığına temas edilmesine denk düştüğü için, Avustralya’da maternal vitamin D eksikliğini ve bebekte MS oluşumunun engellemek için hamilelikte vitamin D tedavisi önerilmektedir.¹⁴⁶ 35.000 çift anne ve kız çocuğının

katıldığı başka bir çalışmada ise, 199 kız çocuğunda MS geliştiği gözlemlenmiş olup, hamilelik süresince yüksek doz vitamin D alan annelerin kızlarında, düşük doz vitamin D alan annelerin kızlarına oranla % 45 daha az MS geliştiği gösterilmiştir.¹⁴⁷

2.2.5.2.5. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Kanser

Ekvatordan uzaklaştıkça, kanser riskinde ve insidansında artış gözlemlenmiştir.¹⁴⁸ Ayrıca yaz aylarında tanı alan kanserlerin, sağ kalımlarının daha da iyi olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁹ Kanseri gelişme riskinin artmasının ve daha yüksek enlemlerde daha kötü prognoza sahip olmasının en olası açıklaması vitamin D eksikliğidir.^{150,151} 1,25-(OH)₂D'nin kansere karşı koruyucu etkisini, hem anti-proliferatif etkiyle hem de hücrelerin diferansiyasyonunu düzenleyerek gösterdiği düşünülmektedir. Vitamin D aynı zamanda tümörün yayılımını kolaylaştıran telomeraz ekspresyonunu, apoptozisi ve anjiyogenezi inhibe etmektedir.^{152,154} Ayrıca vitamin D, DNA'yı tamir eden genlerle, genomun bütünlüğünü sağlayan genlerin ekspresyonunu uyarmaktadır.¹⁵⁵

Kolon, meme, over ve prostat kanserleri vitamin D eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. Vitamin D alımının artmasıyla hem meme hem de kolon kanseri riskinde % 50, prostat kanseri riskinde % 49 ve over kanseri riskinde ise % 36 azalma tespit edilmiştir.¹⁵³ 25(OH)D düzeyi normal sınırlardaki değerler içinde bile kanser riskiyle ters orantılı bulunmuştur.¹⁵⁴ Örneğin meme kanseri riskiyle 62 ng/mL'ye kadar olan vitamin D düzeyi arasında lineer bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca meme kanserinin 10 yıllık mortalitesi, 25(OH)D düzeyi < 30 ng/mL olan kişilerde, 25(OH)D düzeyi > 30 olanlara göre daha yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla % 26 ve % 14).^{154,155}

2.2.5.2.6. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)

Framingham Offspring çalışmasında, 25(OH)D düzeyi en düşük çeyrekte olan hastalarla karşılaştırıldığında, 25(OH)D düzeyi en yüksek çeyrekte olan hastalarda, T2DM insidansında % 40 azalma tespit edilmiştir. Ayrıca en yüksek seviyede vitamin D değerleri olan hastaların açlık glikoz seviyeleri anlamlı derecede düşük saptanırken, daha az oranda insülin rezistansı saptanmıştır.¹⁵⁶

Düşük vitamin D düzeyinin düzeltilmesi ile insülin rezistansının azaltılmasında aşağıdaki mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir.

1. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin direk olarak insülin reseptörünü uyarması,
2. Ekstraselüler kalsiyum, kalsiyum geçişi ve sitozolik kalsiyumu düzenleyerek miyositlerin ve adipositlerin glikoz alımını arttırması,
3. Adipositlerdeki ve miyozitlerdeki serbest yağ asidini düzenleyen nükleer PPAR delta reseptörünü aktive ederek insülin rezistansını düzeltmesi,
4. Renin-anjiyotensin–aldesteron sistemini baskılayarak insülinin etkisine olan rezistansın azaltması¹⁵⁷⁻¹⁵⁸

İnsülin rezistansı olan kişilerin büyük çoğunluğunda, T2DM gelişmemektedir. Çünkü bu kişiler insülin rezistansının etkileri ile baş edebilecek yeterli insülin salgılayabilmektedirler. Tanı anında, beta hücre fonksiyonlarının % 50 oranında azaldığı, 5 yıl sonra ise % 25 oranında azalmanın devam ettiği tespit edilmiştir. Tanıdan 10 yıl sonra ise bu hastaların büyük çoğunluğunda insülin tedavisi gerekmektedir.¹⁵⁹ T2DM'de beta hücrelerinin fonksiyonlarının kaybetmesindeki ana faktör apoptozisteki artıştır. Vitamin D eksikliğinde ise apoptozisin arttığı, vitamin D eksikliğinin düzeltilmesi ile de apoptozisin azaldığı gösterilmiştir.¹⁶⁰ Vitamin D eksikliğinin, beta hücrelerindeki disfonksiyona neden olan mekanizma, bazal insülin salınımından çok, glikozun uyardığı insülin salınımının azaltması kaynaklıdır.¹⁶⁰ Bunun nedeni, nükleer $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeyinin azalması ile ekstraselüler ve sitozolik kalsiyum dengesinin bozulmasıdır. Ekstraselüler ve sitozolik kalsiyum dengesinin bozulması sonucu ise kalsiyum geçişi azalır, bu da insülin salınımını inhibe etmektedir. Birçok çalışmada, vitamin D eksikliğinin düzeltilmesi ile hem insülin salınımında hem de post-prandiyal glikoz seviyelerinde düzelme saptanmıştır.¹⁶⁰⁻¹⁶⁶

2.2.5.2.7. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Vitamin D eksikliği, insülin rezistansı, hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon, inflamasyon ve sol ventriküler hipertrofi gibi kardiyak risklerle ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda vitamin D eksikliği konjestif kalp yetersizliğinin insidansında ve kalp yetersizliği mortalitesindeki artışla ilişki bulunmuştur.¹⁶⁷

Vitamin D eksikliği sonucunda hem renin-anjiyotensin aktivasyonunda görevli hem de kalsiyum kanallarının fonksiyonları ile görevli genlerin ekspresyonu artmaktadır.¹⁶⁸ Bu genlerin aktivasyonu ise hipertansiyon, sol ventriküler hipertrofi ve konjestif kalp yetersizliğine neden olmaktadır.¹⁶⁸

Vitamin D eksikliği sonucu oluşan primer veya sekonder hiperparatiroidizm (PTH), insülin rezistansı, inflamasyon, artmış karotid intima-media kalınlığı ve kardiyak olaylarla ilişkili bulunmuştur.¹⁶⁹ NHANES çalışmasında, vitamin D düzeyi < 18 ng/mL olan kişilerde, kardiyak olaylarda % 40 artış gösterilmiştir.¹⁷⁰ Vitamin D düzeyi 5 ng/mL'den yüksek olan kişilerle karşılaştırıldığında, vitamin D düzeyi 15 ng/mL'den düşük olan kişilerde, kardiyovasküler hastalıklarda % 53 artış saptanmıştır. Vitamin D düzeyi < 10ng/mL olan kişilerde ise bu oran % 80'ne yükselmiştir.¹⁷⁰ Vitamin D eksikliğinde, endotelyal disfonksiyonun göstergesi olan asimetrik dimetil arjinin seviyesinde ve inflamasyonun göstergesi olan C-reaktif protein seviyesinde artış saptanmıştır. Bu da vitamin D eksikliğinin, inflamasyon ve endotelyal disfonksiyon için risk faktörü olduğunu göstermektedir.¹⁷¹

Hipertansiyon ile vitamin D eksikliğinin beraber görüldüğü durumlarda, vitamin D eksikliğinin düzeltilmesiyle kan basıncı düzeylerinde düzeltilmeler saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeylerinin artmasıyla, sistolik kan basıncında ortalama 6 mm Hg düşüş saptanmıştır.¹⁷² İskoçya'da kış mevsiminin sonunda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, vitamin D eksikliği olan hastalardan oluşan bir gruba 100 000 IU tek doz vitamin D, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında, tek doz vitamin D tedavisi alan grupta, sistolik kan basıncında ortalama 14 mm Hg düşüş saptanmıştır.¹⁷³ 100 000 IU ve 200 000 IU tek doz vitamin D tedavisi verilen hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, 200 000 IU vitamin D alan grupta hem sistolik kan basıncında hem de beyin natriüretik peptit düzeyinde azalma tespit edilmiştir. Böylece daha yüksek vitamin D düzeylerinde, sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme olduğu saptanmıştır.¹⁷⁴

Vitamin D destek tedavisinin, yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) genişliğini artırarak, toplam HDL miktarını arttırdığı saptanmıştır.¹⁷⁵ HDL'nin genişliğinin artması ise kolesterol taşınmasını, ters yönde etkilemektedir. Dahası, T2DM'li hastaların makrofajları kullanılarak in vitro yapılan çalışmalarda, vitamin D eksikliğinde, makrofajlar tarafından okside olan düşük yoğunluklu lipoproteinlerin

(LDL) alımında ve köpük hücrelerinin oluşumunda artış saptanmıştır.¹⁷⁶ Ancak 1,25(OH)₂D reseptörünün aktivasyonu, okside LDL'nin makrofajlar tarafından alımını ve köpük hücre oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.¹⁷⁶

Vitamin D eksikliğinde, kardiyovasküler olay gelişiminde de artış saptanmıştır. Framingham çalışmasında, vitamin D düzeyi > 15 ng/mL olan hipertansif hastalarla karşılaştırıldığında, vitamin D düzeyi < 15 olan hipertansif hastalarda, 5 yıl sonra kardiyovasküler hastalık geçirme olma olasılığı % 62 arttığı gösterilmiştir.¹⁷⁷ Bu çalışmada vitamin D eksikliğinin kardiyak olayların tek sebebi olamayacağı kabul edilse de vitamin D düzeyinin normale gelmesinden bir yıl sonra, kardiyak mortalitenin % 30 azaltıldığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada, vitamin D düzeyi için eşik değeri 43 ng/mL olup, bu değerin üzerindeki değerlerin, kardiyovasküler olaylar ve kalp yetersizliği mortalitesinde ek yarar sağlamadığı tespit edilmiştir.¹⁷⁷

Vitamin D eksikliğinin aynı zamanda kalp yetersizliği ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Koroner anjiyografi yapılan 3299 hasta, prospektif olarak yedi yıl süreyle takip edilmiştir. Bakılan ilk vitamin D düzeylerinin düşüklüğü, hem kalp yetersizliği ile hem de ani kardiyak ölüm riskiyle ilişkili saptanmıştır.¹⁷⁸ NHANES çalışmasında, vitamin D düzeyi normal olan kişilere göre, vitamin D yetersizliği olanlarda kalp yetersizliğinden ölümlerde 2 kat, vitamin D eksikliği olanlarda ise 3,4 kat risk artışı saptanmıştır. Yine bu çalışmada, kalp yetersizliğinden ölen hastaların % 50'sinden fazlasında vitamin D eksikliği tespit edilmiştir.¹⁷⁹ Başka bir çalışmada, sistolik kalp yetersizliği olanlarda, vitamin D eksikliği daha düşük egzersiz toleransı ile ilişkili bulunmuştur.¹⁸⁰ Bu olumsuz sonuçların inflamasyon artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çünkü kalp yetersizliği bir inflamatuvar durum olup, inflamatuvar sitokin seviyesi yüksek olan hastaların prognozu daha kötü olmaktadır. Vitamin D eksikliği olan kalp yetersizliği hastalarında, sitokin seviyelerinde daha fazla artış olup, vitamin D tedavisi ile bu sitokinlerin düzeyi azalmaktadır.¹⁸¹ Kalp yetersizliği, artmış renin-anjiyotensin aldesteron sisteminin aktivitesiyle de ilişkili olup, vitamin D eksikliğinde bu sistemin aktivitesi daha da artış gösterse de vitamin D tedavisi ile bu durum düzeltilmektedir.¹⁸²

Vitamin D eksikliği ile kalp yetersizliği ilişkisi sekonder hiperparatiroidizm kaynaklı da olabilmektedir. Çünkü paratiroid hormon artışı hem insülin rezistansı, inflamasyon ve vasküler katılık ile hem de myokardiyal hipertrofi ve fibrozis ile ilişkili

bulunmuştur.^{183,184} 1,25(OH)₂D nükleer reseptörünün aktive olması, myokardiyal hipertrofiyi baskılandığı, diyastolik kalp yetersizliğinde görülen hiperkontraktibilitiyi ise düzelttiği gösterilmiştir.¹⁸⁵⁻¹⁸⁶ Bu nedenle vitamin D eksikliği ile kalp yetersizliği ilişkisinin, hem vitamin D'nin hem de sekonder hiperparatiroidizmin, myokardiyum üzerindeki etkisi sonucu olduğu düşünülmektedir. Vitamin D eksikliğinin düzeltilmesi ile de hem kalp yetersizliğinin hem de kalp yetersizliğine bağlı oluşabilecek egzersiz intoleransının düzeltilebileceği düşünülmektedir.

2.2.5.2.8. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Astım

Vitamin D ile astım gelişimi arasındaki ilişki halen araştırılmaktadır. Bazı çalışmalarda vitamin D takviyesinin astım sebebi olduğuna dair veriler elde edilmiştir.¹⁸⁷ Bu görüşü destekleyen Hyponen'in yaptığı çalışmada süt çocukluğu döneminde yüksek doz (2000 IU/gün) D vitamini kullananlarda 31 yaşında atopi, alerjik rinit ve astım görülme sıklığının arttığı gösterilmiş ancak bunun yüksek doz kullanım ile ilgili (doz-ilişkili etki) olabileceği belirtilmiştir.¹⁸⁸ Bir diğer çalışmada ise gebelikte serum vitamin D düzeyleri yüksek olan annelerin çocuklarında dokuzuncu ay ve dokuzuncu yılda astım riskinde artış olduğu saptanmıştır.¹⁸⁹ Ancak bu çalışmada da dokuz yıllık takipte hastaların yalnızca % 40'ı çalışmayı tamamlamıştır.

Bu çalışmaların aksine vitamin D yetersizliği/eksikliğinin giderilmesi ile astım gelişimi arasında negatif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁰⁴ İskoçya'da yapılan kohort çalışmasında, yeni doğum yapmış ve vitamin D alımı düşük olan annelerin bebeklerinde yapılan 5 yıllık izlem sonucunda, tekrarlayan hışıltı riskinin arttığı saptanmıştır.¹⁹⁰ Boston'da yapılan başka bir epidemiyolojik çalışmada ise annenin gebelik boyunca aldığı vitamin D miktarının artışı, üç yaşında tekrarlayan hışıltı riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur.¹⁹¹ Bir diğer çalışmada, vitamin D alımının artırılması ile çocuklarda beş yaşındaki astım ve alerjik rinit gelişim riskinin azaldığı gösterilmiştir.¹⁹²

Astım patogeneziindeki vitamin D'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, vitamin D'nin immün hücreler üzerindeki etkileri ön planda sorumlu tutulmaktadır. Astım ve alerjik hastalıklar Th2 tipi lenfosit cevabının hâkim olduğu, inflamasyonla karakterize hastalıklardır. Vitamin D eksikliği, Th1-Th2 dengesini

etkileyerek, düz kas kontraksiyonuna, hava yolu inflamasyonunda artışa ve prostaglandin regülasyonunun bozulmasına neden olmaktadır.¹⁹³ Yapılan bir çalışmada, vitamin D takviyesi ile MKP-1 ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin azaldığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada, vitamin D eksikliği olan astım hastalarında, vitamin D eksikliğinin giderilmesi ile deksametazon cevabında 10 kat artış saptanmıştır. Aynı zamanda, inhale ve oral glukokortikoid ve beta agonist gereksiniminde de azalma tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise 25(OH)D düzeyinin 1 ng/mL artışı ile FEV₁ düzeyinin 21 mL/dk arttığı saptanmıştır. Aynı zamanda, 25(OH)D eksikliğinin, > 30 ng/mL olacak şekilde düzeltilmesi ile ise hava yolu reaktivitesinde % 50 azalma tespit edilmiştir.¹⁹³

Ayrıca astımda düz kas hücrelerinin sayısında artışla beraber havayolu yeniden yapılanması görülmektedir. Ağır geri dönüşümsüz hava yolu kısıtlaması olan hastalarda eksprese edilen MMP-9, havayolu yeniden yapılanmasında rol alan en önemli enzimdir. MMP-9 enzimine ek olarak metalloproteinaz-33 (ADAM33)'ün de hava yolu yeniden yapılanmasında büyük rol oynadığı tespit edilmiştir. Yapılan in vitro çalışmalarda, 1,25(OH)₂D'nin MMP-9 ve ADAM33 ekspresyonunu inhibe ederek insan havayolu düz kas hücreleri üzerine direk anti-proliferatif etki gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁹⁴

2.3. KOAH ve Vitamin D

KOAH ile vitamin D arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar, D vitamini eksikliğinin akciğer fonksiyonlarında azalma, inflamasyonda artış ve immünitelerde azalma ilişkili olduğunu göstermektedir.⁶⁻⁸ Bu veriler D vitamini eksikliğinin KOAH'ın gelişimi, ilerlemesi ve alevlenmeleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber D vitamini tedavisi, akciğer fonksiyonlarının birincil ve ikincil korumasında umut ışığı olmuştur.

2.3.1. KOAH'da Vitamin D Eksikliği

KOAH hastalarında D vitamini düzeyini gösteren çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Ringbaek ve ark. tarafından 311 KOAH hastasında yapılan bir çalışmada, 61 hastada (% 19,6) vitamin D eksikliği (< 20 ng/ml) saptanırken, 13 hastada

(% 4,2) ağır vitamin D eksikliği (< 10 ng/ml) saptanmıştır. 82 (% 26,4) hastada ise vitamin D yetersizliği (20-29 ng/ml) saptanmıştır.²²

Kunisaki ve ark. tarafından Lung Health Study III kohortu kullanılarak 196 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 60 (% 31) hastada vitamin D eksikliği, 69 (% 35) hastada vitamin D yetersizliği tespit edilmiştir.²¹

Franco ve ark. tarafından yapılan hafif ve orta derecede KOAH hastalığı olan 49 hastada yapılan kesitsel bir çalışmada, yalnızca 3 (% 6) hastanın vitamin D düzeyi yeterli (> 30 ng/mL) olarak saptanırken, 29 (% 59) hastada vitamin D yetersizliği (21-29 ng/mL), 17 (% 35) hastada ise D vitamini eksikliği (< 20 ng/mL) tespit edilmiştir.¹⁹⁵

Danimarka’da KOAH hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise hastaların % 68’inde osteoporoz ve osteopeni saptanmıştır.²³

Vitamin D yetersizliği veya eksikliği, yalnızca KOAH hastalarına özgü bir bulgu değildir. Dünya çapında yaklaşık 1 milyar insanda vitamin D düzeylerinde bozukluk öngörülmektedir. Avrupa ve ABD’de yaşlılarda yapılan çalışmalarda, % 40 ila % 100 arasında değişen vitamin D eksikliği tespit edilmiştir.¹⁶⁻¹⁸ Ancak KOAH hastaları yetersiz beslenme, cildin D vitamini sentezinin azalması, dışarıda yapılan aktivitelerin azalması sonucu güneş ışınlarına temasın azalması, glukokortikoid nedenli katabolizmanın artması, renal disfonksiyon sonucu vitamin D aktivasyonun bozulması sonucunda vitamin D eksikliği açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmelidirler.²⁰ Erişkinlerde günlük 800-1000 IU ek D vitamini desteği serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml düzeylerine ulaşmasını sağlasa da vitamin D’nin kemik dışı etkileri için daha yüksek konsantrasyonlar gerektiği düşünülmektedir.^{196,197}

2.3.2. Vitamin D’nin KOAH Üzerindeki Etkileri

Vitamin D’nin KOAH üzerindeki etkileri Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo10. Vitamin D’nin KOAH üzerindeki etkileri

İmmünolojik etkisi
Akciğer fonksiyonları üzerine etkisi
Kemik üzerine etkisi
Alevlenmeler üzerine etkisi
Akciğer hücre yeniden yapılanması üzerine etkisi
İskelet Kası üzerine etkisi

2.3.2.1. KOAH'da Vitamin D Eksikliğinin İmmünolojik Etkileri

Adaptif immün sistemin tüm hücreleri (dendritik hücreler, monositler, T-hücreleri, B-hücreleri ve NK hücreleri) yapısal olarak ya da uygun immün uyarı sonrasında VDR eksprese eder. Yüksek vitamin D düzeyi, MHC class II moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak dendritik hücre matürasyonunu inhibe eder. Yine D vitamini, ko-stimülatuar moleküllerin down-regülasyonunu sağlar. Bununla beraber IL-2, IL-12, INF-gama ve IL-23 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır.¹⁹⁸⁻¹⁹⁹ Farelerde yapılan birçok çalışmada, 1,25-(OH)₂D'nin Th1/Th17 cevabını Th2 yönüne kaydırıldığı gözlenmiştir. Bu da vitamin D'nin, insanlardaki Th1-ilişkili otoimmün hastalıkların oluşumunu ve progresyonunu önleyici etkisi olduğunu düşündürmektedir.²⁰⁰⁻²¹³ Multipl skleroz, tip 1 diyabet, romatoid artrit ve Crohn hastalığından farklı olarak KOAH otoimmün hastalık olarak değerlendirilmemektedir. Yine de, hastalığın şiddeti arttıkça pulmoner CD-4 ve CD-8 hücrelerinin sayısının artmasına bağlı olarak KOAH'da adaptif immün sistemin önemli rolü olduğu düşünülmektedir.²¹⁴⁻²¹⁵ Dumana bağlı inflamasyonda salgılanan elastin fragmanları, KOAH'ın ileri evrelerinde yakın zamanda belirlenen elastin fragman spesifik Th1 hücrelerini uyarır. Benzer olarak Th17, romatoid artrit ve birçok otoimmün hastalıkla beraber KOAH'da da rol oynar ve nötrofil toplanmasındaki ve goblet hücrelerinin mukus salgılanmasındaki kilit sitokin olan IL17 salgılar.²¹⁶ Antijen spesifik "otoimmün" lenfosit alt-gruplarının ve Th17 hücrelerinin KOAH seyrinde bozulmaya neden olduğu, D vitamininin ise tüm bu hücrelerde azalmaya neden olması sonucunda seyri olumlu etkilediği düşünülmektedir.

2.3.2.2. KOAH'da Vitamin D Eksikliğinin Akciğer Fonksiyonları Üzerine Olan Etkileri

Bu alanda yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde 14,091 kişi üzerinde yapılan NHANES III çalışmasının verilerinin Black ve ark. tarafından incelendiği bir çalışmada, yaş cinsiyet, ırk, VKI ve sigara öyküsü gibi faktörlere göre düzenlemeler yapıldıktan sonra, serum vitamin D düzeyi ile FEV₁ ve FVC arasında güçlü bir ilişki saptamıştır.²⁴ Ancak çalışmanın sonucunda vitamin D düzeyi ile KOAH varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yalnızca günde 20'den fazla sigara içen grupta FEV₁ değeri ile vitamin D düzeyi arasında daha kuvvetli bir ilişki saptanmıştır.

Vitamin D düzeyinin en üst ve en alt çeyreği arasında bakılan ortalama FEV₁ farkı ise 126 mL saptanmıştır ($p < 0,0001$). Vitamin D düzeyinin en üst ve en alt çeyreği arasında bakılan ortalama FVC farkı ise 172 mL (SE, 26 mL) saptanmıştır ($p < 0,0001$). Ancak Vitamin D düzeyinin en üst ve en alt çeyreği arasında bakılan FEV₁/FVC oranı benzer olarak bulunmuş olup vitamin D düzeyi ile hava akımı kısıtlaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yalnızca sigara içen grupta FEV₁ değeri ile vitamin D düzeyi arasında daha kuvvetli bir ilişki saptanmıştır.²⁴

Shaheen ve ark. tarafından Hertfordshire kohort çalışmasının verilerinin kullanılarak yapıldığı bir çalışmada, 2937 katılımcının 521'inde (% 18) spirometrik olarak KOAH tespit edilmiştir.²⁵ Yapılan analizlerde, vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerle ilgili düzenlemeler yapıldıktan sonra serum 25(OH)D konsantrasyonu ile FEV₁ ve FVC arasında ilişki saptanmamıştır. FEV₁/FVC oranı ile zayıfta olsa pozitif bir ilişki saptanmıştır. Buna karşın, daha önce yeterli D vitamini almış kişilerin, daha iyi akciğer fonksiyonlarına sahip olduğu ve daha düşük KOAH prevalansı görüldüğü saptanmıştır.²⁵

Janssens ve ark. tarafından 262 KOAH hastası ile halen sigara içen veya bırakmış 152 sağlıklı yetişkinden oluşan kontrol grubunda yapılan kesitsel bir çalışmada, kontrol grubunun % 31'de vitamin D eksikliği saptanırken, GOLD spirometrik sınıflamasına göre evre 1 hastaların % 39'unda, evre 2 hastaların % 47'sinde, evre 3 hastaların % 60'ında ve evre 4 hastaların ise % 77'sinde vitamin D eksikliği saptanmıştır.²⁶ Ortalama serum vitamin D düzeyi, hasta grubunda ($19,9 \pm 8,2$ ng/mL) kontrol grubundan ($24,6 \pm 8,7$ ng/mL) daha düşük bulunmuştur ($p < 0,0001$). Ortalama vitamin D düzeyleri, evre 1 hastalarda ve kontrol grubunda benzer olarak saptanırken, GOLD spirometrik sınıflamasına göre evre arttıkça ortalama serum vitamin D düzeylerinin de anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. (GOLD 1, 2, 3 ve 4 sırasıyla 22,4, 20,35, 18,8 ve 16,0 ng/mL; $p < 0,0001$). Ayrıca vitamin D eksikliği ile FEV₁ değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0,28$, $p < 0,0001$).

Kunisaki ve ark. tarafından Lung Health Study III kohortu kullanılarak 196 hasta üzerinde yapılan longitudinal bir çalışmada, FEV₁ kayıp hızı yüksek olan hastalarla, düşük olan hastaların vitamin D düzeyleri karşılaştırılmıştır. FEV₁ kayıp hızı yüksek

olan hastaların vitamin D düzeyi (25,0 ng/mL) ile FEV₁ kayıp hızı yavaş olan hastaların vitamin D düzeyi (25,9 ng/mL) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,54).²¹

2.3.2.3. KOAH'da Vitamin D Eksikliğinin Kemik Üzerine Olan Etkileri

Sin ve ark. tarafından yapılan NHANES III verilerinin kullanıldığı bir çalışmada hava akımı obstrüksiyonun varlığı, bağımsız olarak düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili saptanmıştır.²¹⁷ 9502 katılımcı üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise ağır derecede KOAH'ı olan kadın hastaların % 33'ünde osteoporoz, hafif ve orta derecede KOAH'ı olan kadın hastaların hemen hepsinde osteopeni saptanmıştır. Ağır derecede KOAH'ı olan erkek hastalarının % 11'inde osteoporoz, % 60'ında ise osteopeni saptanmıştır. Bu değerler beklenenden 3 kat daha fazla olarak bulunmuştur.²¹⁷ Leech ve ark. tarafından KOAH hastalarında yapılan bir çalışmada ise torasik vertebra kırıkları arttıkça vital kapasitede ve total akciğer kapasitesinde azalma tespit edilmiştir.²¹⁸ Osteoporoz ile ilişkili kifoz, kostaların hareketinde ve inspiratuvar kasların fonksiyonunda kısıtlamalara neden olmuş, bu da FEV₁ ve FVC'deki kayıpla ilişkili bulunmuştur.²¹⁹ Vitamin D'nin osteoporoz ve osteoporotik kırıkları önlediği, bu nedenle yeterli D vitamini desteği ile vertebral kırıkların önlenebileceği, böylece pulmoner fonksiyonların korunacağı düşünülmektedir.²²⁰

2.3.2.4. KOAH'ta Vitamin D Eksikliğinin Alevlenmeler Üzerine Olan Etkisi

KOAH hastalarında akciğer fonksiyonlarının progresif azalması sonucunda alevlenmelerin daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir. KOAH alevlenmelerinde; % 50-70 trakeabronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler % 40-50, viral etkenler % 30-40, atipik bakteriyel etkenler % 5-10) sorumlu tutulmaktadır.²²¹ Alevlenmelerin yaklaşık % 50'sinde bakteriyel patojenler kültürde tespit edilir. Benzer patojenler stabil KOAH hastalarının kültürlerinde yaklaşık % 30-40 oranında da saptanmaktadır. Ancak bu bakteriyel kolonizasyonun önemi tam olarak anlaşılamamıştır.²²²⁻²²⁴ Antibiyotik tedavisi ile hem inflamasyonun azaltılması hem de patojenlerin kolonize hava yollarından eradikasyonu amaçlanmaktadır. Hava yollarındaki inflamasyonun azalması ile

bakteriyel kolonizasyonun da azaldığı saptanmıştır.²²⁵ Bu nedenle akut alevlenmelerin tedavisinde uygun antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Diğer bir yaklaşım ise doğal immün sistemin up-regülasyonudur.²²⁶ Wang ve ark. epitelyal hücreler ve beyaz kan hücreleri gibi farklı hücre tiplerinde, VDR içeren promotor bölgeleri olan katelisin (LL-37) gibi antimikrobiyal polipeptidleri (AMP) kodlayan genlerin olduğunu göstermişlerdir.²²⁷ Monositlerde, 1,25(OH)₂D-VDR kompleksinin TLR-2 yoluyla lokal olarak artması LL-37 üretimini arttırmaktadır. Bu da *M.Tuberculosis*'in intraselüler eradikasyonunu güçlendirmektedir.²²⁸ LL-37 aynı zamanda *Pseudomonas Aureginosa* ve *Staphylococcus Aureus*, çeşitli virüsler ve *Clamidy*a gibi çeşitli antibiyotiğe dirençli suşların öldürülmesinde etkilidir.^{229,230} LL-37 insan hava yolları yüzey epitelinde, submukozal glandlarda ve makrofaj ve nötrofillerin sekreter granüllerinde yaygın olarak eksprese edilmektedirler.²³¹ Vitamin D eksikliği durumunda, LL-37 üretiminin azalması, kronik respiratuvar enfeksiyonlara ve hava yolu kolonizasyonuna neden olabilmektedir.²³² Bu nedenle, KOAH hastalarında vitamin D konsantrasyonunun artırılması ile bakteriyel yük ve eşlik eden alevlenmelerin azaltılabileceği düşünülmektedir. Ancak şu an için bu alanda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Kunisaki ve ark. tarafından Kuzey Amerika'da 973 KOAH hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeyi ile alevlenme riski arasındaki ilişki araştırılmıştır.²⁷ % 33 hastada vitamin D yetersizliği, % 32 hastada vitamin D eksikliği ve % 8,4 hasta ağır vitamin D eksikliği tespit edilmiştir. Yapılan analizlerde 25(OH)D düzeyi ile ilk alevlenme olana kadar geçen süre ya da yıllık alevlenme sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Lehouck ve ark. tarafından Belçika'da yapılan başka bir çalışmada ise 182 KOAH hastasına 1 yıl süreyle her dört haftada bir 100 000 IU vitamin D veya plasebo verilmiştir.²⁸ Yüksek doz vitamin D tedavisi alan hastalarla, almayan hastaların ilk alevlenme olana kadar geçen süreleri karşılaştırılmıştır. Vitamin D tedavisi alan grubun 25(OH)D düzeyi beklenildiği gibi anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. İki grup arasında, ilk alevlenme olana kadar geçen süre karşılaştırıldığında ise anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Yine alevlenme sayısı, FEV₁, hastaneye yatış, hayat kalitesi ve mortalite açısından benzer sonuçlar saptanmıştır. Yalnızca çok ağır vitamin D eksikliği olan 30 kişide yapılan *post hoc* analizde, vitamin D tedavisi alan grupta

alevlenme sayısında anlamlı azalma tespit edilmiştir (rate ratio, 0.57 [GA, 0.33-0.98]; p=0.042).

2.3.2.5. KOAH'da Vitamin D Eksikliğinin Akciğer Dokusu Yeniden Yapılanması Üzerine Etkisi

Vitamin D yalnızca farklı hücrelerin proliferasyonunun, farklılaşmasının ve apoptozisinin düzenlenmesinde yer almakla kalmayıp direkt veya indirekt olarak transforming growth factor-beta, matriks metalloproteinaz (MMP) ve plazminojen aktivatör sistemleri kontrol ederek özellikle akciğer ve deri dokusu gibi belirli kemik dışı dokularda ekstraselüler matriks dengesini düzenlemektedir.^{233,234} MMP-9'un KOAH'lı hastaların balgamında arttığı tespit edilmiştir ve KOAH gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.²³⁵ Aynı zamanda vitamin D'nin, keratinositlerde TNF alfa kaynaklı MMP-9 up-regülasyonunu azalttığı gösterilmiştir.²³⁶ Vitamin D eksikliğinin ise MMP-9 kaynaklı akciğer parankim harabiyetine neden olduğu düşünülmektedir.

1,25(OH)₂D eksikliği olan mutant Klotho fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada, bu farelerde amfizem, deri atrofisi ve osteoporoz geliştiği gösterilmiştir.²³⁷ Şu an için yapılan çalışmalar sonucunda vitamin D eksikliğinin akciğerlerdeki ekstra selüler matriks oluşumunu negatif yönde etkilediği, bunun da insanlarda amfizeme neden olabileceği öngörülmektedir.

Damera ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, vitamin D'nin insan havayolu düz kas hücrelerinin büyümesini, retinoblastoma proteinin ve checkpoint kinaz 1'in fosforilasyonunu inhibe ederek azalttığı gösterilmiştir.²³⁸ Bu verilerden yola çıkarak, astım ve KOAH gibi kronik havayolu hastalığı olan kişilerde vitamin D tedavisi ile havayolu düz kas hücrelerinin kitlesinin büyümesinin engellenebileceği düşünülmektedir.²³⁸

2.3.2.6. KOAH'da Vitamin D Eksikliğinin İskelet Kası Üzerine Etkileri

İskelet kası zayıflığı orta ve ağır derecede KOAH hastalarında çok sık karşılaşılan bir bulgu olup, solunum yetmezliği ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir.²³⁹ İskelet kası disfonksiyonuna neden olan mekanizma tam olarak anlaşılamamakla

beraber genel olarak kabul gören görüş; hem artmış oksidatif stres, sistemik inflamasyon, hipoksi ve solunum kısıtlanmasına bağlı kas kullanımının azalması hem de sık steroid alımına bağlı olduğudur.^{240,241} Kas güçsüzlüğü; raşitizm, kronik böbrek hastalığı gibi birçok hastalıkta belirgin bir özellik olup, epidemiyolojik çalışmalarda 25-(OH)D düzeyi ve yaşlı hastalarda alt ekstremitte fonksiyonu arasında pozitif bir ilişki olduğunu saptanmıştır.²⁴² Birçok çift kör randomize kontrollü çalışmada, vitamin D desteğinin yaşlılarda kas gücünü, dengeyi ve düşme riskini azalttığı gösterilmiştir.²⁴³ Bununla beraber, KOAH'daki kas gücü zayıflığının, vitamin D düzeyi ile ilişkili olabileceği ve rehabilitasyon sürecinde uygun vitamin D desteği ile düzeltilebileceği düşünülmüştür. KOAH'daki vitamin D reseptör genotip polimorfizmi ve kuadriseps gücü ilişkisini araştıran yakın zamanda yapılan bir çalışma ise bu görüşü desteklemektedir.²⁴⁴ Yine kesitsel NHANES çalışmasında, 25-(OH)D'nin serum düzeyi 9 ng/mg. 37 ng/ml. arttırılmasının, kas gücünü arttırdığı gösterilmiştir.²⁴⁵ Böylece vitamin D tedavisi ile kas gücünün arttırılabileceği, bunun da akciğer fonksiyonlarını olumlu etkileyebileceği düşünülmektedir.

2.4. Vitamin D İhtiyacı ve Vitamin D Eksikliği/Yetersizliği Tedavisi

D vitamini eksikliği gelişmemesi için doğumdan itibaren günde ilk bir yıl 400 IU, 50 yaşlara kadar 200-400 IU ve 50 yaşından sonra 400-600 IU D vitamini alınması ve günde 5-15 dakika güneş ışınları ile karşılaşma önerilmektedir.⁸⁶ Son yıllarda yapılan çalışmalarda genel sağlık ve iyilik hali için serum 25(OH)D düzeyinin ≥ 30 ng/ml olması gerektiği belirtilmektedir. Be nedenle serum 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml'ye yükseltmek için çocuklarda ve erişkinlerde günde 800-1000 IU vitamin D alımı önerilmektedir.⁹⁷⁻⁹⁸

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya Temmuz 2011- Ekim 2011 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, klinik olarak KOAH düşünülen ve solunum fonksiyon testi ile GOLD kılavuzuna göre KOAH tanısı konulan 40 yaş üzeri, halen sigara içen veya bırakmış 86 stabil hasta ile benzer yaş ve cinsiyete sahip sigara içen veya bırakmış 72 sağlıklı yetişkin alınmıştır.

Son 4 hafta içerisinde üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren, son 3 ay içinde alevlenme geçiren, son 3 ay içinde sistemik steroid kullanımı öyküsü olan, diğer akciğer hastalıkları bulunan (astım, bronşektazi, pnömoni, tüberküloz, kanser), AAT düzeyi düşük olan ve otoimmün hastalığı bulunan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişilerden onam formu alındıktan sonra, sosyo-demografik özellikleri, semptomları ve medikal öyküleri sorgulayan anket formu uygulanmıştır.

Hastalığın özelliği ve şiddeti ile birlikte komorbiditelerin de varlığını belirlemek amacıyla; hemogram ve biyokimyasal testleri de içeren periferik venöz kan incelemesi, arteriyel kan gazı incelemesi, PA Akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri (SFT, DLCO, TLC ve RV), EKG, EKO, kardiyak zedelenme skoru (CIIS), mMRC dispne skorlaması, BODE indeksi, kemik dansitometri ölçümü, yağsız vücut kitle indeksi ölçümü, kan basıncı ölçümü, hastane anksiyete-depresyon ölçeğinin Türkçe uyarlaması (HAD-S), uluslararası fiziksel aktivite anketi ve altı dakika yürüme testi yapıldı.

Vitamin D düzeyini değerlendirmek amacıyla, 3 cc periferik venöz kan örneği alınarak 25(OH)D₃ ile beraber albümin, parathormon, kalsitonin, fosfor, kalsiyum değerlerini de içeren biyokimyasal analiz yapıldı.

3.2. İncelemeler

1- Antropometrik ölçümler, kan basıncı ve fizik muayene:

Hastalara sosyo-demografik ve klinik bilgilerini içeren anket formu uygulandı. Boy, ağırlık, kan basıncı ölçümü ve fizik muayene tek kişi tarafından ÇÜTF Göğüs Hastalıkları servisinde yapıldı.

a) Boy-ağırlık ölçümleri: Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta gerçekleştirildi. Ağırlık ölçümü hafif sportif kıyafetler ile tartı üzerine çıkılarak, boy ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe 0,5 cm hassasiyetinde ölçüldü.

b) Vücut kitle indeksi (VKİ) : Ağırlığın boyun karesine (kg/m^2) oranı ile hesaplandı ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine göre 4 gruba ayrıldı. Buna göre VKİ:

< 18,5 olanlar; düşük kilolu

18,5-24,99 olanlar; normal kilolu

≥ 25 -29,9 olanlar; aşırı kilolu

≥ 30 olanlar ise obez olarak kabul edildi.²⁴⁶

c) Yağsız vücut kitle indeksi (FFMI): Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişiler boş mide ile 15 dakika sepin pozisyonunda dinlendikten sonra ÇÜTF Dahiliye Endokrinoloji bölümünde bulunan biyoelektrik empedans analizatörü ile yağsız vücut kitlesi (FFM) ölçüldü; FFM'nin boyun karesine oranı ile FFMI (kg/m^2) elde edildi. FFMI < 17 kg/m^2 (E) , < 14 kg/m^2 (K) veya BMI < 18,5 kg/m^2 değerleri kaşeksi olarak değerlendirildi.²⁵¹

d) Kan basıncı: 15 dakika dinlenme periyodundan sonra yatar pozisyonunda iken her iki koldan ölçüm yapıp en yüksek değer kaydedildi.

e) Bel çevresi: En alt kosta ile prosessus spina ilaca anterior superior arasındaki en küçük bel çevresi, göbek üzerinden yere paralel mezru ile ölçüldü.

f) Bel- kalça oranı: Arkada gluteus maksimus'un önde ise simfiz pubis'in üzerinden geçen en geniş çap ölçümü kalça çevresi olarak alındı ve bel/kalça oranı kaydedildi.

2-Dispne düzeyleri (fonksiyonel):

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişilerin dispne düzeyleri modifiye British Medical Research Council (MRC) ölçütü kullanılarak 0'dan 4'e kadar derecelendirildi.⁵⁶ (Tablo 3)

3-Fiziksel aktivite düzeyleri

Fizik aktivite düzeyini belirlemek için "Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi kısa form-7 gün" Türkçe versiyonu kullanıldı.²⁴⁷ (Ek-2) Anketin kısa formu, aktiviteleri hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 ayrı gruba ayırıp, her bir aktivitenin haftada kaç gün ve kaç dakika yapıldığını sorgulamaktadır. Listede hafif, ağır ve çok ağır olarak 3 kategoride toplanan aktiviteler için literatürde yer alan MET (metabolik eşdeğer) değerleri bulundu. Günlük yapılan aktiviteler dakika cinsinden toplanıp haftalık değerler elde edildi. Hafif aktiviteler 3,3 ile ağır aktiviteler 4,0 ile çok ağır aktiviteler 8,0 ile çarpılarak 3 ayrı MET değeri toplamından toplam MET hesaplandı. MET puanı 600 kcal/dk'dan düşük değer alanlar inaktif, 600-3000 kcal/dk orta aktif, 3000 kcal/dk'nın üzeri değer alanlar ise ağır aktif olarak değerlendirildi.

4- Altı dakika yürüme testi

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişilerin egzersiz kapasiteleri 6 dakika yürüme testi ile değerlendirildi. Bu test ATS önerilerine göre yapıldı.²⁴⁸ Bunun için ÇÜTF Göğüs Hastalıkları servisinde 30 metrelik hastane koridorunda 6 dakika boyunca kendi ritimlerinde mümkün olduğu kadar uzun mesafe yürümeleri istendi ve alınan mesafe metre cinsinden kaydedildi. 6 dakika boyunca zorlandıkları an istirahat etmelerine izin verildi.

5- BODE indeksi

BODE indeksi vücut kitle indeksi, FEV₁, mMRC dispne skoru ve 6 dk yürüme testine göre skorlandırıldı. Ek olarak BODE skoru puanlara göre evrelendirildi. Buna göre BODE skoru 0-2 arasında olanlar evre 1, 3-4 arasında olanlar evre 2, 5-7 arasında olanlar evre 3, 8-10 arasında olanlar evre 4 olarak değerlendirildi.²⁴⁹ BODE indeksi Tablo10'da gösterilmiştir.

Tablo 11. BODE indeksi

BODE İndeksi	0	1	2	3
FEV₁ (% beklenen)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
6 dakika yürüme testi	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
mMRC dispne skoru	0-1	2	3	4
Vücut kitle indeksi (BMI)	> 21	≤ 21		

6-Solunum fonksiyon testleri

Hastalara ATS kriterlerine uygun olarak Jeager marka spirometri cihazı ile ÇÜTF Göğüs Hastalıkları ABD solunum fonksiyon laboratuvarında solunum fonksiyon testi üç kez yapıldıktan sonra en iyi test kaydedildi. Bronkodilatasyon testinde ise hava haznesi ile 4 puf salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra FEV₁/FVC (%),FEV₁ (% , lt), FVC (% , lt) değerleri ölçüldü. GOLD 2009'a göre KOAH evrelendirmesi yapıldı. (Tablo 4) Yine Jeager marka analiz cihazı ile tek soluk yöntemi kullanılarak DLCO ve DLCO/VA; Jeager marka vücut pletismografisi ile akciğer volümleri (RV, TLC, RV/TLC) ölçüldü.

7- Kan gazları

Oda havasında ve oturur pozisyonda heparinle yıkanmış enjektörle radikal arterden alınan 1 cc arteryel kan gazı örnekleri ÇÜTF Merkez Laboratuvarında kan gazı analiz cihazı ile değerlendirildi.

8- Biyokimyasal ve Hormonal İncelemeler

Katılımcılardan alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 cc konularak hemogram ölçümü yapıldı. HDL-K, LDL-K, Trigliserid COBAS İNTEGRA 800 cihazında enzimatik kolorimetrik yöntem ile açlık kan şekeri ve açlık insülini ise 12 saatlik bir açlıktan sonra enzimatik heksokinaz yöntemiyle merkez laboratuvarında ölçüldü.

HOMA (Homeostasis Model Assesment) indeksi ise açlık kan şekeri mmol'e çevrildikten sonra aşağıdaki formüle göre hesaplandı ve insülin direnci olarak kaydedildi. HOMA indeksi $> 2,7$ olanlar insüline dirençli kabul edildi.

HOMA indeksi: Açlık kan şekeri x Açlık insülini / 22,5

Kan üre azotu (BUN), T3-T4-TSH, total protein-albümin, kan elektrolitleri (Na, K), SGOT, SGPT, BNP, Fe, Ferritin ve spot idrarda mikroalbümin ise yine aynı gün merkez laboratuvarında ölçüldü.

Vitamin D ölçümü için, 25(OH)D₃ düzeyine bakıldı. Katılımcılardan alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 cc konularak 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan plazma örnekleri -20 derecede saklandı ve örnekler topluca Shimadzu Beckman Coulter cihazında yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemi ile Çukurova Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Serum 25(OH)D düzeyi, < 10 ng/ml ise ağır vitamin D eksikliği, ≤ 20 ng/ml ise vitamin D eksikliği, 21-29 ng/ml ise vitamin D yetersizliği, ≥ 30 ng/ml ise yeterli olarak kabul edildi.⁹⁶

Parathormon, DxI 800 cihazında kemilüminesans yöntemi ile kalsiyum Beckman coulter DxC 800 cihazında iyon seçici elektrot dolaylı potansiyometri yöntemi ile fosfor ve albümin, Beckman coulter DxC 800 cihazında turbidometri yöntemi ile kalsitonin, immulite 2000 cihazında solid-faz, enzim-labeled iki yönlü kemilüminesans immünometrik assay yöntemi ile aynı gün merkez laboratuvarında ölçüldü.

9- Komorbitelerin varlığı

Komorbitelerin varlığı;

1. Yapılan tetkiklerle,
2. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişilerin kendi ifadelerine göre, bir doktor tarafından tanı konulan hastalıkları olup olmadığı sorularak,
3. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişilerin başka hastalıkları nedeniyle almış oldukları ilaçlar sorgulanarak ya da kullanılan ilaçlar dosya incelemesi ile tespit edilerek, değerlendirildi.

A) Komorbiditelerin tanısı için yapılan tetkikler

a) Depresyon ve anksiyete varlığı: Depresyon ve anksiyete bozukluğu Hastane anksiyete-Depresyon Ölçeğinin Türkçe uyarlaması (HAD-S) ile ölçüldü.²⁵⁰ (Ek-3) Bu ölçek, 14 maddeden oluşmaktadır. Tek sayılı maddeler anksiyete ve çift sayılı maddeler depresyonu araştırmaktadır. Ölçek dörtlü likert tipi bir kendini değerlendirme aracıdır ve maddelerin puanları 0-3 arasındadır. Ancak her maddenin puanlaması değişik biçimdedir. Bu ölçeğin Türkçe formunun anksiyete alt ölçeğinin kesme noktası 10, depresyon alt ölçeğinin kesme noktası 7 olarak bulunmuştur. Bu puanların üzerinde puan elde edilen hastalar risk grubu olarak kabul edildi.

b) Kaşeksi FFMI < 17 kg/m² (E) , < 14 kg/m² (K) veya BMI < 18,5 kg/m² değerleri kaşeksi olarak değerlendirildi.²⁵¹

c) **Hipertansiyon** Join National Committee VII'ye göre arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması ile hipertansiyon tanısı konuldu.²⁵²

d) **Anemi**; Hb değeri erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL'nin altı olarak kabul edildi.²⁵³

e) **Osteoporoz**; ÇÜTF Radyoloji ABD de yapılan kemik dansitometresinde L1-L4 vertebra ve femur boynu ölçümlerinde T skoru ≤ -2.5 olması osteoporoz olarak kabul edildi.²⁵⁴

f) **Kardiyovasküler hastalıklar**

1- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişilere Acuson Sequa C 256 model cihaz (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) ve 3,5 mHz frekanslı transduser kullanılarak transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. İnceleme hasta sırtüstü yatar pozisyonunda veya sol yana yatar şekilde uygun ekokardiyografik pencereler bulunarak yapıldı.

M-mod inceleme; Amerikan ekokardiyografi derneğinin önerileri doğrultusunda parasternal uzun aks üzerinde mitral kapak ile papiller kas arasından uygun M-mod görüntüleri elde edildi. Ultrasonografik ışınların interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarına dik düşmesi ile elde edilen kesitlerden sol ventrikül sistol ve diyastol sonu iç boyutları ölçüldü ve ekokardiyografi cihazı ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı. $EF < \% 50$, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olarak değerlendirildi.²⁵⁵

2- Diyastolik disfonksiyon Nabız dalgalı ekokardiyografi ölçümleri ile sol ventrikül diyastolik erken ve geç dalgaların akım zirve hızları ve bu dalgaların oranları ölçülerek sol ventrikül diyastolik fonksiyonu değerlendirildi.²⁵⁵

3- Pulmoner hipertansiyon Var olan triküspit yetersizliğinden faydalanılarak sistolik pulmoner arter basıncı ekokardiyografi ile belirlendi. Sağ ventrikül sistolü sırasında meydana gelen triküspit yetersizlik akım hızı, sistol sırasında sağ ventrikül ile sağ atriyum arasında meydana gelen zirve basınç farkını yansıtır. Bu basınç farkı ile sağ ventrikül sistolik basıncı tahmin edildi. Hastada eş zamanlı pulmoner kapak veya sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu olmadığında, bulunan sağ ventrikül sistolik basıncı sistolik pulmoner arter basıncına eşit kabul edildi. Sistolik pulmoner arter basıncı > 40 mmHg olanlarda pulmoner hipertansiyon tanısı konuldu.²⁵⁶

4-Koroner arter hastalığı Koroner arter hastalığı varlığı semptom ve CIIS (kardiyak zedelenme indeksi) ile araştırıldı. Kardiyak zedelenme indeksi, bir EKG skorlama sistemidir ve myokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda ve uzun süre hastanede yatan hastalarda uzun dönem kardiyovasküler mortaliteyi yansıtır. Minnesota Code (epidemiolojik çalışmalarda kullanılan EKG sınıflandırması) rehberliğinde myokard enfarktını gösteren 12 kritere göre geliştirilmiştir. Bu kriterlere göre toplam skor elde edildi. Buna göre indeks ≥ 20 ise muhtemel kardiyak zedelenme (koroner arter hastalığı) olarak değerlendirildi.²⁵⁷ (Ek-4)

g) Akciğer Ca: Semptom, fizik muayene, PA Akciğer grafisi ile değerlendirildi.

h) DM varlığı: Açlık kan şekeri < 100 mg/dl olması normal kabul edilirken, açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl olması hiperglisemi, > 126 mg/dl üzerinde olması DM olarak kabul edildi.²⁵⁸

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım gösterip, göstermedikleri Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Sayısal ölçümlerin iki grup arasında (hasta-kontrol, vitamin D eksikliği var, yok gibi) karşılaştırmada varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin ikiden fazla grup arasında (eğitim düzeyi, meslek gibi) karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için ikili alt grup karşılaştırmaları uygun Post Hoc testleri (Scheffe, Bonferroni, Tamhane gibi) veya Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal ölçümler arasındaki korelasyon varsayımların sağlanıp, sağlanmamasına göre Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları ile incelendi. Solunum fonksiyon testi sonuçlarını etkileyen ölçümleri belirlemede ise Lineer Regresyona başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, KOAH hastalarında vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliğinin KOAH gelişimi ve akciğer fonksiyonları ile ilişkini araştırmak amacıyla, 86 KOAH'lı hasta ile herhangi bir akciğer rahatsızlığı olmadığı saptanan 72 sağlıklı yetişkin incelenmiştir.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 12'de sunulmuştur. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $60,4 \pm 8$ yıl ve sağlıklı yetişkinlerin oluşturduğu kontrol grubunun yaş ortalaması $59,7 \pm 6,6$ yıl olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında ortalama yaş, yaş grubu dağılımı ve cinsiyet yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunun eğitim düzeyi ve halen çalışanların oranı daha düşük bulunmuştur. İl merkezinde oturanlar ve aylık gelir düzeyleri orta-iyi olanların oranı kontrol grubunda hasta grubundan daha yüksektir ($p < 0,001$).

Çalışmadaki hastaların % 41'i, kontrol grubunun ise % 57'si halen sigara içmektedir ($p < 0,001$). Sigara içme yoğunluğu hasta grubunda $50,8 (\pm 29,4)$ paketxyıl, kontrol grubunda ise $23,5 (\pm 15,8)$ paketxyıldır. Hasta grubunda sigara içme süresi ve içilen sigara miktarı kontrol grubundan daha yüksektir ($p < 0,001$).

Çalışmadaki hastaların, solunumsal semptomları Tablo 13'de, kullandıkları ilaçlar Tablo 14'te gösterilmiştir. Çalışmadaki hastaların GOLD sınıflamasına göre dağılımları Tablo 15'te sunulmuştur. Buna göre hastaların % 61,6'sı hafif-orta evre, % 38,4'ü ağır-çok ağır evre KOAH'a sahiptir. Yeni GOLD sınıflandırmasına göre ise hastaların % 40,7'si C ve D grubunda yer almaktadır.

Çalışmadaki hastaların klinik özellikleri Tablo 16'da gösterilmiştir. Çalışmadaki hastaların ortalama mMRC dispne skalası ve BODE indeksi kontrollere göre anlamlı boyutta daha yüksek bulunurken, fiziksel aktivite düzeyi ve ortalama 6 dakika yürüme testi sonuçları ise daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Ortalama FFMI düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken, FFMI düzeyine göre konulan kaşeksi prevalansı (FFMI erkeklerde $< 17 \text{ kg/m}^2$, kadınlarda $< 14 \text{ kg/m}^2$) hasta grubunda % 12, kontrol grubunda ise % 1 olarak saptanmıştır ($p=0,012$). Ortalama vücut kitle indeksi ise hasta grubunda sınırda anlamlı

($p=0,055$) olacak şekilde daha düşük bulunurken, VKI skoruna ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$) göre konulan kaşeksi prevalansı hasta grubunda % 4,6, kontrol grubunda ise % 1,3 olarak saptanmıştır. (Tablo 16) Ortalama kemik mineral yoğunluğu hasta grubunda anlamlı boyutta düşük bulunmuştur. ($p < 0,001$). (Tablo 16) Üç ve daha fazla komorbidite bulunanların oranı, hasta grubunda % 65,1, kontrol grubunda % 17 saptanmıştır ($p < 0,001$). (Tablo 16) Solunum fonksiyonlarına bakıldığında, tüm solunum fonksiyon parametreleri ve akciğer volümleri, hasta grubunda kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. (Tablo 17)

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri Tablo 18’de gösterilmiştir. Serum ortalama vitamin D düzeyi hasta grubunda ($24,2 \pm 9,9 \text{ ng/mL}$), kontrol grubundan ($30,8 \pm 8,3 \text{ ng/mL}$) anlamlı boyutta daha düşüktür ($p < 0,001$). Buna ek olarak vitamin D eksikliği hasta grubunda (% 39,5), kontrol grubundan (% 5,6) daha fazladır ($p < 0,001$).

Diğer laboratuvar parametrelerine bakıldığında, hasta grubunda ortalama hemoglobin, hematokrit, kalsiyum ve albümin düzeyleri kontrol grubundan daha düşük, ortalama trombosit, BNP, CRP, fibrinojen ve AAT düzeyleri daha yüksek olduğu saptanmıştır. (Tablo 18)

Hasta ve kontrol gruplarında komorbidite dağılımlarına bakıldığında (Tablo 19) tanıli kaşeksi, osteoporoz, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, koroner arter hastalığı, depresyon, pulmoner hipertansiyon, anemi ve hipertansiyon prevalansının KOAH’lı hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan hasta ve kontrol gruplarının sosyo-demografik özellikleri Tablo 20’ de gösterilmiştir. Buna göre, vitamin D eksikliği bulunan hastalar daha düşük eğitim düzeylerine ve daha yüksek sigara içme yoğunluğuna sahiplerken, semptomlar (Tablo 21) ve kullandıkları ilaç (Tablo 22) yönünden farklılık göstermemektedirler. Fakat vitamin D eksikliği bulunan hastaların daha ağır KOAH’a sahip oldukları görülmektedir. (Tablo 23)

Hasta ve kontrollerin vitamin D eksikliğine göre klinik özellikleri incelendiğinde (Tablo 24), vitamin D eksikliği olan hastaların ortalama mMRC dispne skalası ve BODE indeksi daha yüksek, ortalama 6 dakika yürüme testi ve kemik dansitometresinde AP-vertebra t skoru daha düşük saptanmıştır. Diğer sonuçlar her iki grupta benzer olarak saptanmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının vitamin D eksikliğine göre komorbidite bilgileri incelendiğinde, vitamin D eksikliği olan hastalarda sol ventrikül sistolik disfonksiyonun daha yüksek olduğu saptanmıştır. Vitamin D eksikliği olan hastalarla olmayan hastaların diğer komorbidite prevalansları farklılık göstermemektedir. (Tablo 25)

Vitamin D eksikliği olan hastalarda ortalama FEV₁, FVC ve DLCO değerleri vitamin D eksikliği olmayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur(p< 0,001). (Tablo 26) Kontrol grubunda ise FEV₁/FVC oranı vitamin D eksikliği olanlarda daha yüksek çıkmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının vitamin D eksikliğine göre laboratuvar parametreleri incelendiğinde, vitamin D eksikliği olan hasta grubunda ortalama serum kalsiyum ve albümin düzeylerinin daha düşük, ortalama serum parathormon ile kalsitonin düzeylerinin de daha yüksek olduğu görülmüştür. (Tablo 27) Diğer serum laboratuvar parametrelerinde ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

KOAH'lı hastalarda vitamin D düzeyini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan univaryant analizde, sigara içen, son bir sene içinde sistemik steroid kullanan, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı olan hastaların vitamin D düzeyi daha düşük saptanmıştır. Ayrıca FEV₁ (Şekil 6-7), FVC (Şekil 7-8) ve DLCO düzeylerini ile ortalama serum kalsiyum, albümin değerlerinin vitamin D düzeyi ile pozitif ilişkili, ortalama mMRC skorunun ise negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Tablo 28-29)

Kontrol grubunda ise sadece yaş gruplarının ve gelir düzeyinin vitamin D düzeyini etkilediği görülmüştür.(Tablo 30-31)

KOAH'lı hastalarda vitamin D düzeyini (sürekli değişken) etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla yapılan lineer regresyon analizi sonuçları ise Tablo 32'te gösterilmektedir. Bu modelde (yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme yoğunluğuna göre standardize edilmiştir) vitamin D düzeyini etkileyen bağımsız faktör olarak FEV düzeyi denkleme alınmıştır ve FEV₁ düzeyinin vitamin D düzeyini belirleyen bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır (beta=0,286 p=0,007).

KOAH'lı hastalarda, hastalık şiddetinin vitamin D eksikliğinin üzerine etkisini gösteren çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 33'te gösterilmiştir. Bu modelde (yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme öyküsüne göre standardize edilmiştir), Evre 1-2 KOAH'ı olanlar referans alındığında, Evre 3-4 KOAH olma durumu vitamin D

eksikliği riskini 2,8 kat arttırmaktadır (OR:2,8, p=0,024). Yeni GOLD sınıflamasına göre; (yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme öyküsüne göre standardize edilmiştir), A grubu referans alındığında, D grubunda olma durumu, vitamin D eksikliği riskini 4,83 kat arttırmaktadır (OR:4,83, p=0,003).

Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan halen sigara içen KOAH'lı hastaların özelliklerini karşılaştırıldığında (Tablo 34), vitamin D eksikliği bulunan ve halen sigara içen hastaların sigara içme yoğunluğu daha yüksek, FEV₁ (% beklenen değer) (Şekil10), FVC (% beklenen değer) (Şekil 11), serum kalsiyum ve albümin değerleri daha düşük bulunmuştur.

Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan sigarayı bırakmış KOAH'lı hastaların özelliklerini karşılaştırıldığında (Tablo 35), vitamin D eksikliği bulunan ve sigarayı bırakmış hastaların mMRC dispne skalası daha yüksek, FEV₁ (L) (Şekil 12), FVC (L) (Şekil 13), serum kalsiyum ve parathormon değerleri daha düşük bulunmuştur.

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Gruplar		P
	Hasta (n=86)	Kontrol (n=72)	
	n(%)	n(%)	
Yaş (X±SD) (yıl)	60,4±8,0	59,7±6,6	0,560
Yaş grupları			
40-49	9(10,5)	5(6,9)	0,606
50-59	34(39,5)	29(40,3)	
60-69	29(33,7)	31(43,1)	
> 70	14(16,3)	7(9,7)	
Cinsiyet			
Erkek	76(88,3)	62(86,1)	0,811
Kadın	10(11,7)	10(13,9)	
Eğitim durumu			
0-5 yıl	62(72,1)	25(34,7)	<0,001
≥6 yıl	24(27,9)	47(65,3)	
Meslek			
Çalışıyor	19(22,1)	43(59,7)	<0,001
Çalışmıyor	67(77,9)	29(40,3)	
Oturduğu yer			
İl merkezi	65(75,6)	64(88,9)	0,031
Diğerleri	21(24,4)	8(11,1)	
Aylık gelir durumu			
Düşük (< 600 TL)	35(40,7)	11(15,3)	<0,001
Orta+İyi (≥ 600 TL)	51(59,3)	61(84,7)	

(Tablo 12 devamı)

Sigara öyküsü			
Bırakmış	51(59,3)	3(43,0)	0,042
Halen içiyor	35(40,7)	41(57,0)	
Sigara içme süresi (X±SD) (yıl)	35,9±11,6	20,2±9,3	<0,001
Sigara içme süresi			
< 30 yıl	19(22,1)	52(72,2)	<0,001
30 yıl	67(77,9)	20(27,8)	
Sigara içme yoğunluğu (X±SD) (paketx yıl)	50,8±29,4	23,5±15,8	<0,001

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarında solunum semptomlar

	Gruplar		P
	Hasta (n=86)	Kontrol (n=72)	
	n(%)	n(%)	
Semptomlar			
Yok	13(15,2)	61(84,8)	<0,001
Var	73(84,8)	11(15,2)	
Semptom sayısı			
Yok	13(14,7)	61(84,7)	<0,001
1-2 semptom	34(39,9)	3(4,1)	
> 2 semptom	39(45,4)	8(11,2)	
Öksürük			
Var	39(45,3)	10(13,9)	<0,001
Yok	47(54,7)	62(86,1)	
Balgam			
Var	39(45,3)	10(13,9)	<0,001
Yok	47(54,7)	62(86,1)	
Kronik bronşit			
Var	39(45,3)	10(13,9)	<0,001
Yok	47(54,7)	62(86,1)	
Hışiltı			
Var	64(74,4)	1(1,4)	<0,001
Yok	22(25,6)	71(98,6)	
Nefes darlığı			
Var	73(84,9)	1(1,4)	<0,001
Yok	13(15,1)	71.8(98,6)	

Tablo 14. Hasta grubunda kullanılan ilaçlar

Kullanılan İlaçlar	Hasta (n=86)
	n(%)
Yok	26(30,2)
Kısa etkili B2Agonist	55(64,0)
Uzun etkili B2Agonist	45(52,3)
Kısa etkili antikolinerjik	29(33,7)
Uzun etkili antikolinerjik	40(46,5)
İnhale steroid	35(40,7)
Teofilin	6(7,0)

Tablo 15. Hastalığın şiddetine göre hasta grubunun özellikleri

	Hasta (n=86)
	n(%)
GOLD spirometrik sınıflama	
Evre1	15(17,4)
Evre2	38(44,2)
Evre3	25(29,1)
Evre4	8(9,3)
GOLD sınıflaması	
FEV ₁ ≥ 50	53(61,6)
FEV ₁ < 50	33(38,4)
GOLD sınıflaması – 2011	
A	39 (45,3)
B	12(14,0)
C	11 (12,8)
D	24(27,9)

Tablo 16. Hasta ve kontrol gruplarının klinik özellikleri

	Gruplar		P
	Hasta (n=86)	Kontrol (n=72)	
	n(%)	n(%)	
mMRC dispne skalası (X±SD)	1,9±1,4	0,4±0,5	<0,001
mMRC dispne skalası			<0,001
0	7(8,1)	44(61,1)	
1	43(50,0)	28(38,9)	
2	4(4,7)	-	
3	14(16,3)	-	
4	18(20,9)	-	
mMRC dispne skalası			<0,001
0-1	54(62,8)	72(100,0)	
≥ 2	32(37,2)	-	
BODE indeksi (X±SD)	3,2±3,1	0,1±0,2	<0,001
BODE indeksi grupları			<0,001
0-2	45(52,3)	72(100,0)	
3-4	14(16,3)	-	
5-7	15(17,4)	-	
8-10	12(14,0)	-	
BODE İndeksi grupları			<0,001
0-4	59(68,6)	72(100,0)	
≥ 5	27(31,4)	-	
6 dakika yürüme testi (X±SD) (m)	340,7±136,7	601,1±83,3	<0,001
Fiziksel aktivite düzeyi			<0,001
Düşük	73(84,8)	19(26,3)	
Orta	10(11,6)	46(63,8)	
İyi	3(3,6)	7(9,9)	
FFMI(X±SD) (kg/m²)	19,5±1,8	20,7±1,8	<0,001
Vücut kitle indeksi (X±SD) (kg/m²)	26±4,6	27,8±5	0,055
Kaşeksi varlığı			0,012
FFMI sonucuna göre(erkeklerde < 17 kg/m², kadınlarda< 14 kg/m²)	10(11,6)	1(1,4)	
VKI sonucuna göre(< 18,5 kg/m²)	4(4,7)	1(1,4)	0,24
Vücut kitle indeksi (kg/m²)			0,21
< 18,5	4(4,7)	1(1,4)	
18,5- 24,9	30(34,9)	18(25,0)	
25-29,9	31(36,0)	33(45,8)	
≥ 30	21(24,5)	20(27,8)	

(Tablo 16 devamı)

	Gruplar		P
	Hasta (n=86)	Kontrol (n=72)	
	n(%)	n(%)	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²) < 21 21-24,9 25-29,9 ≥ 30	10(11,6) 24(27,9) 31(36,0) 21(24,5)	3(4,2) 16(22,2) 33(45,8) 20(27,8)	0,23
Kemik mineral yoğunluğu L1-L4 vertebra t skoru (X±SD)	-1,3±1,3	0±1,3	<0,001
Femur boynu t skoru (X±SD)	-1±1,1	0,2±1,2	<0,001
Son 1 yıl içinde sistemik steroid kullanımı Var Yok	17(19,8) 69(80,2)	- 72(100,0)	<0,001
Son 1 sene içinde geçirilen alevlenme sayısı 0 1 ≥ 2	66(% 76,7) 5(% 5,8) 15(17,4)	- - -	<0,001
Ortalama alevlenme sayısı (X±SD)	0.72±2,0	-	
Komorbidite sayısı 0 1-2 ≥ 3	3(3,5) 27(31,4) 56(65,1)	32(44,4) 30(41,7) 10(13,9)	<0,001
Arteriyel katılık (X±SD)	6,1±0,4	5,7±0,4	0,40

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarının solunum fonksiyonları

	Gruplar		P
	Hasta (n=86)	Kontrol (n=72)	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (L)	1,5±0,7	2,9±0,8	<0,001
Post-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (L)	1,6±0,6	-	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (% beklenen değer)	53,4±20,8	89,4±13,1	<0,001
Post-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (% beklenen değer)	57,7±21,3	-	
Pre-bronkodilatör FVC (X±SD) (L)	2,6±0,9	3,7±0,9	<0,001
Post-bronkodilatör FVC (X±SD) (L)	2,8±0,8	-	
Pre-bronkodilatör FVC (X±SD) (% beklenen değer)	70,6±22,5	91,5±12,4	<0,001
Post-bronkodilatör FVC (X±SD) (% beklenen değer)	75,2±20,8	-	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı (X±SD)	56,6±9,3	79,8±6,3	<0,001

(Tablo 17 devamı)

	Gruplar		P
	Hasta (n=86)	Kontrol (n=72)	
Post-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı (X±SD)	57,7±21,3	-	
DLCO (X±SD) (% beklenen değer)	56,1±16,9	82,9±19	<0,001
DLCO/VA(X±SD) (% beklenen değer)	61,6±17,7	91,6±17,7	<0,001
IC (X±SD) (% beklenen değer)	70,1±25,6	91,6±23,8	<0,001
RV (X±SD) (% beklenen değer)	166,6±86,6	108,3±39,2	<0,001
TAK (X±SD) (% beklenen değer)	125,8±134,3	99,2±37,6	0,001
RV/TAK(X±SD) (% beklenen değer)	146±44,4	110,2±41,7	<0,001

Tablo 18. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri

	Gruplar		P
	Hasta (n=86)	Kontrol (n=72)	
Vitamin D düzeyi (X±SD) (ng/mL)	24,2±9,9	30,8±8,3	<0,001
Vitamin D sınıflandırması (ng/mL)			
Ağır Vitamin D Eksikliği (< 10)	4(4,7)	1(1,4)	<0,001
Vitamin D Eksikliği (≤ 20)	34(39,5)	4(5,6)	
Vitamin D Yetersizliği (21-29)	26(30,2)	28(38,9)	
Vitamin D Yeterli düzeyi (30-150)	26(30,2)	40(55,6)	
Vitamin D İntoksikasyonu (> 150)	-	-	
Hemoglobin(X±SD) (g/dL)	13,4±1,6	14,3±1,5	0,002
Hematokrit (X±SD) (%)	39,8±7,1	43,4±8,1	0,015
Trombosit(X±SD) (uL)	290,9±120,8	254,6±65,7	0,018
Ferritin(X±SD) (ng/mL)	96,8±233,3	63,9±44,5	0,614
BNP (X±SD) (pg/mL)	139,4±155,6	42,6±51,3	<0,001
Kan şekeri(X±SD) (mg/dL)	100±36,2	97±38,1	0,087
Kalsiyum (X±SD) (mg/dL)	9±0,5	9,2±0,4	0,012
Fosfor (X±SD) (mg/dL)	3,2±0,5	3,3±0,5	0,191
Parathormon (X±SD) (pg/mL)	45±16,8	43,2±14,8	0,474
Kalsitonin (X±SD) (pg/mL)	3,1±2,5	2,8±1,7	0,264
albümin (X±SD) (g/dL)	3,8±0,5	4,1±0,4	<0,001
CRP(X±SD) (mg/dL)	1,2±1,9	0,5±0,7	<0,001
Fibrinojen (X±SD) (mg/dL)	369,9±131,7	290,9±88,6	<0,001
AAT (X±SD) (mg/dL)	178,1±40,3	159,1±18,4	<0,001

Tablo 19. Hasta ve kontrol gruplarında komorbiditeler

Komorbiditeler	Gruplar		P
	Hasta (n=86)	Kontrol (n=72)	
	n(%)	n(%)	
Kaşeksi varlığı (FFMI)			
Tanılı	10(11,6)	1(1,4)	0,012
Dr. tanılı	4(4,6)	-	0,064
İlaç kullanımı	-	-	-
Osteoporoz varlığı			
Tanılı	16(18,6)	1(1,4)	0,001
Dr. tanılı	5(5,8)	1(1,4)	0,147
İlaç kullanımı	4(4,6)	1(1,4)	0,243
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu			
Tanılı	16(18,6)	1(1,4)	0,001
Dr. tanılı	14(16,2)	1(1,4)	0,001
İlaç kullanımı	14(16,2)	1(1,4)	0,001
Koroner arter hastalığı varlığı			
Tanılı	32(37,2)	8(11,1)	0,001
Dr. tanılı	22(25,5)	4(5,5)	0,001
İlaç kullanımı	21(24,4)	4(5,5)	0,001
Depresyon varlığı			
Tanılı	30(34,9)	4(5,6)	0,001
Dr. tanılı	4(4,7)	4(5,6)	0,796
İlaç kullanımı	4(4,7)	3(4,2)	0,883
Anksiyete varlığı			
Tanılı	18(20,9)	-	0,001
Dr. tanılı	1(1,2)	-	0,359
İlaç kullanımı	1(1,2)	-	0,313
Pulmoner hipertansiyon varlığı			
Tanılı	14(16,3)	-	0,001
Dr. tanılı	2(2,3)	-	0,193
İlaç kullanımı	1(1,2)	-	0,359
Diyabet varlığı			
Tanılı	19(22,1)	8(11,1)	0,068
Dr. tanılı	12(14,0)	8(11,1)	0,593
İlaç kullanımı	12(14,0)	8(11,1)	0,593
Hipertansiyon varlığı			
Tanılı	40(46,5)	15(20,8)	0,001
Dr. tanılı	38(44,2)	9(12,5)	0,001
İlaç kullanımı	38(44,2)	9(12,5)	0,001
Anemi varlığı			
Tanılı	16(18,6)	-	0,001
Dr. tanılı	4(4,7)	-	0,064
İlaç kullanımı	3(3,5)	-	0,11

Tablo 20. Hasta ve kontrol gruplarının vitamin D eksikliğine göre sosyo-demografik özellikleri

	Hasta n=86			Kontrol n=72			
	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)			P
	Var (n=34)	Yok (n=52)		Var (n=4)	Yok (n=68)		
	n(%)	n(%)		(n,%)	(n,%)		
Yaş (X±SD) (yıl)	59,7±8,2	60,8±7,9	0,546	68,5±3	59,2±6,4	0,005	
Yaş grupları							
40-49	4(11,8)	5(9,6)	0,771	-	5(7,3)	<0,001	
50-59	15(44,1)	19(36,5)		-	29(42,6)		
60-69	11(32,3)	18(34,6)		1(25,0)	30(44,1)		
> 70	4(11,8)	10(19,3)		3(75,0)	4(6,0)		
Cinsiyet							
Erkek	30(88,2)	46(88,4)	0,999	3(75,0)	59(86,7)	0.50	
Kadın	4(11,8)	6(11,6)		1(25,0)	9(13,3)		
Eğitim durumu							
Okuryazar değil	3(8,8)	3(5,7)	0,013	1(25,0)	1(1,4)	0,062	
İlkokul	24(70,5)	32(61,5)		1(25,0)	22(32,3)		
Ortaokul	6(17,6)	2(3,8)		1(25,0)	10(14,7)		
Lise	-	11(21,4)		-	19(27,9)		
Yüksekokul	1(3,1)	4(7,6)		1(25,0)	16(23,7)		
Meslek							
Çalışıyor	4 (11,7)	15(28,8)	0,057	1(25,0)	42 (61,7)	0,202	
İşsiz	4 (11,7)	-		-	-		
Ev hanımı	3 (8,8)	5(9,6)		1(25,0)	4(5,8)		
Emekli	20 (59,0)	29(55,7)		2(50,0)	22(32,5)		
Hastalıktan çalışmıyor	3 (8,8)	3(5,9)		-	-		
Oturduğu yer							
İl merkezi	24(70,5)	41(78,8)	0,38	3(75,0)	61(89,7)	0,36	
Diğerleri	10(29,5)	11(21,2)		1(25,0)	7(10,3)		
Aylık gelir durumu							
Düşük	17(50,0)	18(34,6)	0,15	2(50,0)	9(13,2)	0,04	
Orta+İyi	17(50,0)	34(65,4)		2(50,0)	59(86,8)		
Sigara öyküsü							
Bırakmış	17(50,0)	34(65,3)	0,182	2(50,0)	29(42,6)	0,999	
Halen içiyor	17(50,0)	18(34,7)		2(50,0)	39(57,4)		
Sigara içme süresi (X±SD) (yıl)	38,2±11	34,5±11,8	0,149	17,5±13,2	20,4±9,1	0,545	
Sigara içme süresi < 30 yıl	4(11,7)	15(68,1)	0,062	3(75,0)	49(72,0)	0,89	
≥ 30 yıl	30(88,3)	37(31,9)		1(25,0)	19(28,0)		
Sigara içme yoğunluğu (X±SD) (paketx yıl)	58,7±31,3	45,6±27,1	0,042	17,5±13,2	23,8±16	0,468	

Tablo 21. Hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre semptomları

	Hasta (n=86)		
	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P
	Var (n=34)	Yok (n=52)	
	n(%)	n(%)	
Semptomlar			
Yok	6(17,7)	7(13,5)	0,759
Var	28(82,3)	45(86,5)	
Semptom sayısı			
Yok	6(15,1)	7(13,4)	0,927
1-2 semptom	13(37,8)	22(42,3)	
3-5 semptom	16(47,1)	23(44,3)	
Öksürük			
Var	16(47,0)	23(44,2)	0,828
Yok	18(53,0)	29(55,8)	
Balgam			
Var	16(47,0)	23(44,2)	0,828
Yok	18(53,0)	29(55,8)	
Kronik bronşit			
Var	16(47,0)	23(44,2)	0,828
Yok	18(53,0)	29(55,8)	
Hışiltı			
Var	25(73,5)	39(75,0)	0,999
Yok	9(26,5)	13(25,0)	
Nefes darlığı			
Var	29(85,2)	44(84,6)	0,999
Yok	5(14,8)	8(15,4)	

Tablo 22. Hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre ilaç kullanımı

	Hastalarda Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL) n:86		P
	Var (n=34)	Yok (n=52)	
	n(%)	n(%)	
Yok	12(35,3)	14 (26,9)	0,40
Kısa etkili B2Agonist	19(55,8)	36(69,2)	0,253
Uzun etkili B2Agonist	15(44,1)	30(57,6)	0,272
Kısa etkili antikolinerjik	9(26,4)	20(38,2)	0,351
Uzun etkili antikolinerjik	16(47,0)	24(46,1)	0,999
İnhale steroid	13(38,0)	22(42,3)	0,823
Teofilin	4(11,7)	2(3,8)	0,208

Tablo 23. Hasta grubunun vitamin D eksikliğine göre hastalığın şiddeti

	Hastalarda Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/mL) n:86		P
	Var (n=34)	Yok (n=52)	
	n(%)	n(%)	
GOLD sınıflaması - 2009			
≥ 80	5(14,1)	10(19,2)	0,144
50-79	11(32,5)	27(51,9)	
30-49	13(38,3)	12(23,0)	
< 30	5 (15,1)	3(6,9)	
GOLD sınıflaması			
FEV ₁ ≥ 50	16(47,0)	37(71,1)	0,040
FEV ₁ < 50	18(53,0)	15(28,9)	
GOLD sınıflaması - 2011			
A	10(29,4)	29(55,7)	0,037
B	5(14,7)	7(13,4)	
C	4(11,7)	7(13,4)	
D	15(44,2)	9(17,5)	
GOLD sınıflaması - 2011			
A+B	15(44,1)	36(69,2)	0,020
C+D	19(55,9)	16(30,8)	

Tablo 24. Hasta ve kontrol gruplarının vitamin D eksikliğine göre klinik özellikleri

Ölçümler	Hasta (n=86)			Kontrol (n=72)		
	Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/mL)		P
	Var (n=34)	Yok (n=52)		Var (n=4)	Yok (n=68)	
	n(%)	n(%)		(n,%)	(n,%)	
mMRC dispne skalası (X±SD)	2,4±1,5	1,6±1,2	0,015	0,5±0,6	0,4±0,5	0,713
mMRC dispne skalası						
0	3(8,8)	4(7,6)	0,053	2(50,0)	42(61,7)	0,63
1	11(32,3)	32(61,5)		2(50,0)	26(38,3)	
2	2(5,8)	2(3,8)		-	-	
3	6(17,6)	8(15,3)		-	-	
4	12(35,5)	6(11,8)		-	-	
mMRC dispne skalası						
0-1	16(47,0)	38(73,0)	0,022	4(100,0)	68(100,0)	-
≥ 2	18(53,0)	14(27,0)		-	-	
BODE indeksi (X±SD)	4,2±3,3	2,6±2,9	0,034	0±0	0,1±0,2	0,859

(Tablo 24 devamı)

Ölçümler	Hasta (n=86)			Kontrol (n=72)		
	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P
	Var (n=34)	Yok (n=52)		Var (n=4)	Yok (n=68)	
	n(%)	n(%)		(n,%)	(n,%)	
BODE indeksi grupları						
0-2	12(35,2)	33(63,4)	0,055	4(100,0)	68(100,0)	-
3-4	6(17,6)	8(15,3)		-	-	
5-7	9(26,4)	6(11,6)		-	-	
8-10	7(20,8)	5(9,7)		-	-	
BODE indeksi grupları						
0-4	18(53,0)	41(78,8)	0,017	4(100,0)	68(100,0)	-
≥ 5	16(47,0)	11(21,2)		-	-	
6 dakika yürüme testi (X±SD) (m)	304,8±133	364,2±135,3	0,048	598,8±129,8	601,3±81,2	0,954
Fiziksel aktivite düzeyi						
Düşük	30(88,2)	43(82,6)	0,273	1(25,0)	18(26,4)	0,780
Orta	2(5,9)	8(15,3)		3(75,5)	43(63,2)	
İyi	2(5,9)	1(2,1)		-	7(10,4)	
FFMI (X±SD) (kg/m ²)	19,5±2	19,5±1,7	0,701	20±1,4	20,7±1,8	0,384
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25,1±4,4	26,6±4,7	0,149	26,3±4,5	27,9±5,1	0,425
Kaşeksi tanısı						
FFMI sonucuna göre (erkeklerde < 17 kg/m ² , kadınlarda < 14 kg/m ²)	5(14,7)	5(9,6)	0,47	-	1(1,5)	0,80
VKI sonucuna göre (<18,5 kg/m ²)	3(8,8)	1(1,9)	0,13	-	1(1,5)	
Vücut kitle indeksi grupları (kg/m ²)						
< 18,5	3(8,8)	1(1,9)	0,23	-	1(1,5)	0,52
18,5-24,9	12(35,3)	18(34,6)		2(50,0)	16(23,5)	
25-29,9	14(41,1)	17(32,6)		1(25,0)	32(47,0)	
≥ 30	5(14,8)	16(30,9)		1(25,0)	19(28,0)	
Vücut kitle indeksi grupları (kg/m ²)						
< 21	4(11,7)	6(11,5)	0,39	-	3(4,4)	0,56
21-24,9	11(32,3)	13(25,0)		2(50,0)	14(20,5)	
25-29,9	14(41,1)	17(32,6)		1(25,0)	32(47,0)	
≥ 30	5(14,7)	16(30,7)		1(25,0)	19(27,9)	
Kemik mineral yoğunluğu						
L1-L4 vertebra t skoru (X±SD)	-1,7±1,2	-1±1,3	0,022	0±2,2	0,1±1,2	0,931
Femur boynu t skoru (X±SD)	-1,2±1,1	-0,8±1,0	0,16	0,45±0,24	0,23±1,1	0,71
Son 1 yıl içinde sistemik steroid kullanımı						
Evet	11(34,3)	6(11,5)	0,026	-	-	1
Hayır	23(65,7)	46(88,5)		4(100,0)	68(100,0)	

(Tablo 24 devamı)

Ölçümler	Hasta (n=86)			Kontrol (n=72)		
	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P
	Var (n=34)	Yok (n=52)		Var (n=4)	Yok (n=68)	
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
Son 1 senede geçirilen atak sayısı						
0	24(70,6)	42(80,8)	0,479	4(100,0)	68(100,0)	1
1	2(5,9)	3(5,8)		-	-	
≥ 2	8(23,5)	7(13,5)		-	-	
Ortalama alevlenme sayısı (X±SD)	1,03±2,6	0,52±1,5	027	-	-	-
Komorbidite sayısı						
2	11(32,4)	19(36,5)	0,69	4(100,0)	58(85,3)	0,40
≥ 3	23(67,6)	33(63,5)		-	10(14,7)	
Arteriyel katılık	5,8±0,4	6,0±0,4	0,24	5,6±0,4	5,8±0,5	0,34

Tablo25 Hasta ve kontrol gruplarının vitamin D eksikliğine göre komorbidite bilgileri

Komorbiditeler	Hasta (n=86)			Kontrol (n=72)		
	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P
	Var (n=34)	Yok (n=52)		Var (n=4)	Yok (n=68)	
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
Kaşeksi varlığı (FFMI)						
Tanılı	5(14,7)	5(9,6)	0,47	-	1(1,5)	0,80
Dr. tanılı	3(8,8)	1(1,9)	0,13	-	-	
İlaç kullanımı	-	-		-	-	
Osteoporoz varlığı						
Tanılı	9(26,5)	7(13,5)	0,13	-	1(1,5)	0,80
Dr. tanılı	2(5,9)	3(5,8)	0,98	-	1(1,5)	0,80
İlaç kullanımı	1(2,9)	3(5,8)	0,54	-	1(1,5)	0,80
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu						
Tanılı	11(32,4)	5(9,6)	0,008	-	1(1,5)	0,80
Dr. tanılı	10(29,4)	4(7,7)	0,008	-	1(1,5)	0,80
İlaç kullanımı	10(29,4)	4(7,7)	0,008	-	1(1,5)	0,80
Koroner arter hastalığı varlığı						
Tanılı	16(50,0)	16(50,0)	0,12	-	8(11,8)	0,46
Dr. tanılı	11(50,0)	11(50,0)	0,24	-	4(5,9)	0,61
İlaç kullanımı	11(52,4)	10(47,6)	0,16	-	4(5,9)	0,61
Depresyon varlığı						
Tanılı	14(41,2)	16(30,8)	0,32	-	4(5,9)	0,61
Dr. Tanılı	-	4(7,7)	0,098	-	4(5,9)	0,61
İlaç kullanımı	-	4(7,7)	0,098	-	3(4,4)	0,66
Anksiyete varlığı						
Tanılı	9(26,5)	9(17,3)	0,30	-	-	
Dr. tanılı	1(2,9)	-	0,21	-	-	
İlaç kullanımı	1(2,9)	-	0,21	-	-	

(Tablo 25 devamı)

Komorbiditeler	Hasta (n=86)			Kontrol (n=72)		
	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P
	Var (n=34)	Yok (n=52)		Var (n=4)	Yok (n=68)	
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
Pulmoner hipertansiyon varlığı						
Tanılı	7(20,6)	7(13,5)	0,38	-	-	
Dr. tanı	1(2,9)	1(1,9)	0,75	-	-	
İlaç kullanımı	1(2,9)	-	0,21	-	-	
Dişabet varlığı						
Tanılı	8(23,5)	11(21,2)	0,79	-	8(11,8)	0,46
Dr. tanı	7(20,6)	5(9,6)	0,15	-	8(11,8)	0,46
İlaç kullanımı	7(20,6)	5(9,6)	0,15	-	8(11,8)	0,46
Hipertansiyon varlığı						
Tanılı	13(38,2)	27(51,9)	0,21	-	15(22,1)	0,29
Dr. tanı	14(41,2)	24(46,2)	0,65	-	9(13,2)	0,43
İlaç kullanımı	14(41,2)	24(46,2)	0,65	-	9(13,2)	0,43
Anemi varlığı						
Tanılı	9(26,5)	7(13,5)	0,13	-	-	
Dr. tanı	2(5,9)	2(3,8)	0,61	-	-	
İlaç kullanımı	2(5,9)	1(1,9)	0,32	-	-	

Tablo 26. Hasta ve kontrollerin vitamin D eksikliğine göre solunum fonksiyon testi sonuçları

Ölçümler	Hasta (n=86)			Kontrol (n=72)		
	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P
	Var (n=34)	Yok (n=52)		Var (n=4)	Yok (n=68)	
	n(%)	n(%)		(n,%)	(n,%)	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD)(L)	1,3±0,6	1,6±0,7	0,017	2,4±0,6	2,9±0,8	0,196
Post-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (L)	1,4±0,62	1,7±0,69	0,064	-	-	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (beklenen değer)	48,1±20,4	57±20,4	0,051	87,5±10,8	89,5±13,2	0,767
Post-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (beklenen değer)	52,8±20,9	61,0±21,2	0,082	-	-	
Pre-bronkodilatör FVC (X±SD)(L)	2,3±0,8	2,8±0,9	0,12	3,6±0,9	3,7±0,9	0,928
Post-bronkodilatör FVC (X±SD) (L)	2,6±0,83	2,9±0,91	0,12	-	-	
Pre-bronkodilatör FVC (X±SD) (beklenen değer)	64,2±19,4	74,8±23,6	0,031	88,5±8,6	91,7±12,6	0,622

(Tablo 26 devamı)

Ölçümler	Hasta (n=86)			Kontrol (n=72)		
	Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/mL)		P
	Var (n=34)	Yok (n=52)		Var (n=4)	Yok (n=68)	
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
Post-bronkodilatör FVC ($X \pm SD$) (beklenen değer)	69,3 $\pm$ 18,6	79,0 $\pm$ 21,5	0,034	-	-	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı ($X \pm SD$)	55,6 $\pm$ 9,9	57,3 $\pm$ 8,9	0,407	86,1 $\pm$ 9,6	79,4 $\pm$ 5,9	0,038
Post-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı ($X \pm SD$)	52,8 $\pm$ 20,9	61,0 $\pm$ 21,2	0,49	-	-	
DLCO ($X \pm SD$) (beklenen değer)	50,7 $\pm$ 12,5	59,6 $\pm$ 18,5	0,010	81,2 $\pm$ 23,4	83 $\pm$ 18,9	0,860
DLCO/VA ($X \pm SD$) (beklenen değer)	57,7 $\pm$ 16,7	64,1 $\pm$ 18	0,101	76,5 $\pm$ 41	92,5 $\pm$ 15,5	0,493
IC ($X \pm SD$) (beklenen değer)	67,6 $\pm$ 25,8	71,7 $\pm$ 25,6	0,473	94,2 $\pm$ 28,9	91,4 $\pm$ 23,7	0,820
RV ($X \pm SD$) (beklenen değer)	175,2 $\pm$ 98,6	161 $\pm$ 78,3	0,461	71,8 $\pm$ 28,8	110,4 $\pm$ 38,8	0,055
TAK ($X \pm SD$) (beklenen değer)	116,3 $\pm$ 39,1	132 $\pm$ 170,2	0,587	158,8 $\pm$ 150,4	95,7 $\pm$ 16,1	0,529
RV/TAK ($X \pm SD$) (beklenen değer)	157,8 $\pm$ 38,9	138,2 $\pm$ 46,4	0,044	151,8 $\pm$ 156,8	107,7 $\pm$ 25,1	0,614

Tablo 27. Hasta ve kontrol gruplarının vitamin D eksikliğine göre laboratuvar değerleri

Ölçümler	Hasta (n=86)			Kontrol (n=72)		
	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P
	Var (n=34)	Yok (n=52)		Var (n=4)	Yok (n=68)	
Ortalama vitamin D düzeyi (X±SD) (ng/mL)	14,6±4,21	30,4±7,0	0,000	13,5±6,3	31,8±7,2	0,000
Beyazküre (X±SD) (uL)	9,5±3,5	11,2±10,1	0,715	7,6±0,7	11,3±14,4	0,593
Hemoglobin (X±SD) (g/dL)	13,1±1,8	13,6±1,3	0,103	15±1,2	14,2±1,5	0,339
Hematokrit (X±SD)	40,6±6,2	39,3±7,7	0,975	43,2±3,3	43,4±8,3	0,696
Trombosit (X±SD) (uL)	317±148,7	273,8±96,2	0,105	231±26,1	256±67,1	0,463
Ferritin (X±SD) (ng/mL)	79,5±90,1	108,1±291,8	0,771	91±47,1	62,3±44,2	0,212
BNP (X±SD) (pg/mL)	153,3±163,5	130,3±151,1	0,310	27,2±5,9	43,4±52,7	0,953
Kan şekeri (X±SD) (mg/dL)	107,1±53,5	95,2±16,6	0,724	85±8,2	97,7±39	0,513
Kalsiyum (X±SD) (mg/dL)	8,8±0,4	9,2±0,5	0,002	9,2±0,3	9,2±0,4	0,999
Fosfor (X±SD) (mg/dL)	3,2±0,6	3,2±0,5	0,727	3,5±0,9	3,3±0,5	0,591
Parathormon (X±SD) (pg/mL)	50,4±17,5	41,4±15,4	0,014	50±12,5	42,8±14,9	0,346
Kalsitonin (X±SD) (pg/mL)	3,8±3,5	2,6±1,3	0,026	3,8±2,1	2,7±1,7	0,309
albümin (X±SD)(g/dL)	3,6±0,6	3,9±0,4	0,003	4,2±0,1	4,1±0,4	0,696
CRP (X±SD) (mg/dL)	1,1±1,9	1,2±1,9	0,686	0,2±0,1	0,5±0,7	0,121
Fibrinojen (X±SD) (mg/dL)	369,6±100,4	370,1±149,5	0,988	231,5±24,6	294,4±89,9	0,170
AAT (X±SD) (mg/dL)	173,8±45,2	180,9±37	0,723	153,8±22	159,5±18,3	0,713

Tablo 28 Hasta grubunda vitamin D düzeyini ve vitamin D eksikliği prevalansını etkileyen faktörler

	Vitamin D Düzeyi	P	Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/mL)	P
	(X $\pm$ SD)		(n=34) n(%)	
Cinsiyet Erkek Kadın	24,4 $\pm$ 10,0 22,5 $\pm$ 8,7	0,55	30(39,5) 4(40,0)	0,999
Yaş 40-49 50-59 60-69 >70	26,2 $\pm$ 10,2 22,9 $\pm$ 10,5 23,4 $\pm$ 8,6 27,5 $\pm$ 10,3	0,46	4(44,4) 15(44,1) 11(37,9) 4(28,6)	0,771
Oturduğu yer İl merkezi Diğerleri	24,5 $\pm$ 9,5 23,2 $\pm$ 10,9	0,58	24(36,9) 10(47,6)	0,38
Aylık gelir durumu Düşük Orta+İyi	24,4 $\pm$ 9,8 23,9 $\pm$ 10,0	0,82	17(48,6) 17(33,3)	0,15
Sigara öyküsü Bırakmış Halen içiyor	26,1 $\pm$ 10,0 21,4 $\pm$ 9,0	0,031	17(33,3) 17(48,6)	0,182
Sigara içme süresi < 30 yıl $\geq$ 30 yıl	28,2 $\pm$ 9,4 23,0 $\pm$ 9,7	0,042	4(21,1) 30(44,8)	0,062
GOLD spirometrik evreleme Evre1 Evre2 Evre3 Evre4	 26,4 $\pm$ 9,9 25,1 $\pm$ 10,8 22,6 $\pm$ 8,9 20,6 $\pm$ 7,1	0,43	 (33,3) 11(28,9) 13(52,0) 5(62,5)	0,144
GOLD sınıflaması FEV ₁ < 50 FEV ₁ $\geq$ 50	22,1 $\pm$ 8,4 25,5 $\pm$ 10,5	0,12	16(30,2) 18(54,5)	0,040
GOLD sınıflaması-2011 A B C D	26,1 $\pm$ 10,7 24,5 $\pm$ 9,6 24,4 $\pm$ 7,1 20,7 $\pm$ 9,1	0,21	10(25,6) 5(41,7) 4(36,4) 15(62,5)	0,037
MRC Skoru 0-1 $\geq$ 2	25,6 $\pm$ 10,4 21,7 $\pm$ 8,3	0,07	16(33,3) 18(56,2)	0,022
BODE sınıflama 0-2 3-4 5-7 8-10	26,4 $\pm$ 10,3 23,0 $\pm$ 9,1 20,6 $\pm$ 9,7 21,9 $\pm$ 7,8	0,16	12(26,7) 6(42,9) 9(60,0) 7(58,3)	0,055

(Tablo 28 devamı)

	Vitamin D Düzeyi	P	Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/mL)	P
	(X $\pm$ SD)		(n=34) n(%)	
BODE skoru 0-4 ≥ 5	25,6 $\pm$ 10,0 21,1 $\pm$ 8,7	0,053	18(30,5) 16(59,3)	0,017
BMI Evre (kg/m ²) < 18,5 18,5-24,9 25-29,9 ≥ 30	21,0 $\pm$ 6,3 22,5 $\pm$ 9,7 24,5 $\pm$ 10,3 26,7 $\pm$ 9,8	0,45	3(75,0) 12(40,0) 14(45,2) 5(23,8)	0,23
BMI evre (kg/m ²) < 21 21-24,9 25-29,9 ≥ 30	24,2 $\pm$ 6,2 21,6 $\pm$ 10,3 24,5 $\pm$ 10,3 26,7 $\pm$ 9,8	0,38	4(40,0) 11(45,8) 14(45,2) 5(23,8)	0,39
BMI evre (kg/m ²) < 18,5 $\geq 18,5$	21,0 $\pm$ 6,3 24,3 $\pm$ 10,0	0,50	3(75,5) 31(91,2)	0,13
İnhale steroid kullanımı Var Yok	24,9 $\pm$ 9,0 23,7 $\pm$ 10,4	0,58	13(37,1) 21(41,2)	0,823
Son 1 yıl içinde sistemik steroid kullanımı Var Yok	19,3 $\pm$ 7,4 25,4 $\pm$ 10,0	0,022	11(64,7) 23(33,3)	0,026
Son 1 yılda geçirilen alevlenme sayısı 0-1 ≥ 2	24,7 $\pm$ 10,0 21,7 $\pm$ 8,5	0,30	26(36,1) 8(57,1)	0,231
Komorbidite sayısı 0 1-2 ≥ 3	22,3 $\pm$ 5,5 25,3 $\pm$ 11,0 23,7 $\pm$ 9,5	0,75	1(33,3) 10(37,0) 23(41,1)	0,91
Kaşeksi varlığı (FFMI) Var Yok	23,7 $\pm$ 11,1 24,2 $\pm$ 9,7	0,85	5(50,0) 29(38,2)	0,47
Osteoporoz varlığı Var Yok	22,7 $\pm$ 10,6 24,6 $\pm$ 9,6	0,44	9(51,2) 25(36,4)	0,34
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu Var Yok	18,8 $\pm$ 6,9 25,4 $\pm$ 10,0	0,014	11(68,8) 23(32,9)	0,008
Koroner arter hastalığı tanısı Var Yok	21,1 $\pm$ 7,3 26,0 $\pm$ 10,7	0,025	16(50,0) 18(33,3)	0,12

(Tablo 28 devamı)

	Vitamin D Düzeyi	P	Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/mL)	P
	(X $\pm$ SD)		(n=34) n(%)	
Depresyon varlığı Var Yok	22,8 $\pm$ 10,2 24,9 $\pm$ 9,6	0,33	14(41,2) 20(33,6)	0,26
Anksiyete varlığı Var Yok	21,9 $\pm$ 9,6 24,8 $\pm$ 9,9	0,27	9(26,5) 25(36,8)	0,30
Pulmoner hipertansiyon varlığı Var Yok	21,3 $\pm$ 8,1 24,7 $\pm$ 10,1	0,23	7(20,6) 27(37,5)	0,38

Tablo 29. Hasta grubunda vitamin D düzeyini etkileyen faktörler

	Vitamin D Düzeyi	P
	Korelasyon katsayısı	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ ölçümü (lt)	0,256	0,017
Post-bronkodilatör FEV ₁ ölçümü (lt)	0,18	0,09
Pre-bronkodilatör FEV ₁ ölçümü (beklenen değer)	0,240	0,026
Post-bronkodilatör FEV ₁ ölçümü (beklenen değer)	0,19	0,07
Pre-bronkodilatör FVC ölçümü (lt)	0,224	0,038
Post-bronkodilatör FVC ölçümü (lt)	0,15	0,16
Pre-bronkodilatör FVC ölçümü (beklenen değer)	0,240	0,026
Post-bronkodilatör FVC ölçümü (beklenen değer)	0,17	0,10
Pre-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı	0,11	0,27
Post-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı	0,06	0,56
DLCO (beklenen değer)	0,351	0,001
DLCO/VA (beklenen değer)	0,189	0,082
IC (beklenen değer)	0,03	0,78
RV (beklenen değer)	-0,117	0,282
RV/TAK (beklenen değer)	-0,158	-0,158
TAK (beklenen değer)	-0,086	0,431
Yaş	0,049	0,657
Sigara (paket/yıl)	-0,149	0,172
6 dakika yürüme testi (m)	0,195	0,073
mMRC dispne skalası	-0,214	0,048
BODE İndeksi	-0,178	0,101
Fiziksel aktivite düzeyi skoru	-0,002	0,988

(Tablo 29 devamı)

	Vitamin D Düzeyi Korelasyon Katsayısı	P
FFMI(kg/m ²)	-0,061	0,576
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0,133	0,221
L1-L4 vertebra t skoru	0,162	0,137
Femur boynu t skoru	0,162	0,137
Arteriyel Katılık	0,117	0,215
Kalsiyum (mg/dL)	0,311	0,004
Fosfor (mg/dL)	0,071	0,515
Parathormon (pg/mL)	0,071	0,515
Kalsitonin (pg/mL)	-0,204	0,060
albümin (g/dL)	0,246	0,022
Kan şekeri (mg/dL)	-0,105	0,336
Beyazküre (uL)	-0,020	0,860
Hematokrit	0,000	0,999
Hemoglobin (g/dL)	0,167	0,125
Trombosit (uL)	-0,185	0,089
Ferritin (ng/mL)	0,064	0,592
AAT(mg/dL)	0,093	0,439
BNP (pg/mL)	-0,163	0,135
CRP (mg/dL)	-0,020	0,857
Fibrinojen (mg/dL)	-0,112	0,305

Tablo30. Kontrol grubunda vitamin düzeyini ve vitamin D eksikliği prevalansını etkileyen faktörler

Ölçümler	Vitamin D Düzeyi	P	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)	P
	(X±SD)		(n=4) n(%)	
Cinsiyet Erkek Kadın	30,7±8,5 31,3± 7,1	0.84	3(4,8) 1(10,0)	0.50
Yaş grupları 40-49 50-59 60-69 > 70	36,8±9,1 29,8±7,2 33,2±7,4 20,6±9,0	<0.001	- - 1(3,2) 3(42,9)	<0,001
Oturduğu yer İl merkezi Diğerleri	31,5±7,8 24,8±10,21	0.031	3(4,7) 1(12,5)	0,36
Eğitim Okur-yazar değil İlkokul Ortaokul Lise Yüksekokul	17,5±6,3 29,0±8,2 32,0±9,5 32,0±7,6 32,5±7,5	0.10	1(50,0) 1(4,3) 1(9,1) - 1(5,9)	0,062
Aylık gelir durumu Düşük+Orta İyi	29,2±8,0 35,2±7,7	0,007	2(18,2) 2(3,3)	0,047
Sigara öyküsü Bırakmış Halen içiyor	30,3±6,8 31,1±9,3	0,68	2(6,5) 2(4,9)	0,999
Sigara içme süresi < 30 yıl ≥ 30 yıl	30,6±7,5 31,4±10,2	0.71	3(5,8) 1(5,0)	0,89
BODE Skoru 0-4 ≥ 5	30,8±8,3 -	-	4(5,6) -	-
BMI evre(kg/m ²) < 18,5 18,5-24,9 25-29,9 ≥ 30	28,0±0 30,3±8,9 30,8±8,3 31,4±8,2	0.96	- 2(10,5) 1(3,0) 1(5,0)	0,67
BMI evre(kg/m ²) < 21 21-24,9 25-29,9 ≥ 30.0	31,6±6,3 29,9±9,2 30,8±8,3 31,4±8,2	0.96	- 2(12,5) 1(3,0) 1(5,0)	0,56
BMI evre(kg/m ²) < 18.5 ≥ 18.5	28,0±0 30,8±8,3	0.73	- 4(5,6)	0,80

(Tablo 30 devamı)

Ölçümler	Vitamin D Düzeyi	P	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)	P
	(X±SD)		(n=4) n(%)	
Komorbidite sayısı 0 1-2 ≥ 3	30,5±8,4 30,5±8,8 32,3±6,8	0,83	2(6,3) 2(6,7) -	0,70
Kaşeksi varlığı (FFMI) Var Yok	28,0±0 30,8±8,3	0,73	- -	
Osteoporoz varlığı Var Yok	34,3±6,0 30,6±8,4	0,45	- -	
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu Var Yok	21,0±0 30,9±8,3	0,23	- -	
Koroner arter hastalığı tanısı Var Yok	34,75±4,11 30,59±8,47	0,63	- -	
Depresyon varlığı Var Yok	34,7±4,1 30,5±8,4	0,33	- -	
Anksiyete varlığı Var Yok	- 30,8±8,3	-	- -	
Pulmoner hipertansiyon varlığı Var Yok	- 30,8±8,3	-	- -	

Tablo31. Kontrol grubunda vitamin D düzeyini etkileyen faktörler

	Vitamin D Düzeyi	P
	Korelasyon katsayısı	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ ölçümü (lt)	0,020	0,866
Pre-bronkodilatör FEV ₁ ölçümü (beklenen değer)	-0,039	0,743
Pre-bronkodilatör FVC ölçümü (lt)	-0,011	0,924
Pre-bronkodilatör FVC ölçümü (beklenen değer)	-0,020	0,866
Pre-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı	0,119	0,277
DLCO (beklenen değer)	-0,116	0,330
DLCO/VA (beklenen değer)	0,055	0,648
IC (beklenen değer)	-0,001	0,997
RV (beklenen değer)	0,148	0,214
RV/TAK (beklenen değer)	-0,060	0,619
TAK (beklenen değer)	-0,041	0,733
Yaş	-0,181	0,128
Sigara (paket/yıl)	0,026	0,828
6 dakika yürüme testi (m)	-0,105	0,379
mMRC dispne skalası	0,098	0,412
BODE indeksi	0,076	0,526
Fiziksel aktivite düzeyi skoru	-0,032	0,793
FFMI(kg/m ²)	0,136	0,256
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0,050	0,678
L1-L4 vertebra t skoru	0,060	0,619
Femur boynu t skoru	0,009	0,941
Arteriyel katılık	0,028	0,844
Kalsiyum (mg/dL)	0,094	0,434
Fosfor (mg/dL)	-0,052	0,662
Parathormon (pg/mL)	-0,059	0,624
Kalsitonin (pg/mL)	0,126	0,291
albümin (g/dL)	0,076	0,526
Kan şekeri (mg/dL)	-0,024	0,844
Beyazküre (uL)	0,117	0,328
Hematokrit	0,055	0,644
Hemoglobin (g/dL)	0,045	0,708
Trombosit (uL)	-0,0007	0,952
Ferritin (ng/mL)	0,070	0,521
AAT(mg/dL)	0,105	0,334
BNP (pg/mL)	-0,053	0,660
CRP (mg/dL)	0,052	0,665
Fibrinojen (mg/dL)	-0,018	0,883

Tablo32. KOAH'lı hastalarda hastalık şiddetinin, vitamin D eksikliği üzerine etkisini gösteren lojistik regresyon analizi

	Vitamin D eksikliği			
	Var	Yok	OR (% 95 GA)	p
GOLD spirometrik sınıflama				
Evre1	5	10	Referans	-
Evre2	11	27	0,81(0.22-2.93)	0,751
Evre3	13	12	2,16(0.57-8.19)	0,252
Evre4	5	3	3,33(0.55-19.94)	0,220
GOLD sınıflama				
FEV ₁ ≥ 50	16	37	Referans	-
FEV ₁ < 50	18	15	2,8(1.1-6.8)	0,024
GOLD 2011 sınıflaması				
A	10	29	Referans	-
B	5	7	2,07(0.53-8.02)	0,280
B	4	7	1,65(0.40-6.87)	0,472
B+C	9	14	1,86(0.62-5.62)	0,265
D	15	19	4,83(1.61-14.45)	0,003

Yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara öyküsüne göre standardize edilmiştir.

Tablo 33. KOAH' lı hastalarda vitamin D düzeyini etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek için yapılan lineer regresyon analiz sonuçları

	Vitamin D (ng/mL)			
	Beta	% 95 GA		p
		AS	ÜS	
Cinsiyet	0,046	-3,337	5,996	0,574
Yaş	-0008	-0,214	0,193	0,921
Sigara yoğunluğu (paketxyıl)	0,010	-0,059	0,066	0,911
Komorbidite sayısı	-0,072	-1,464	0,690	0,478
VKİ	0,115	-0,078	0,538	0,143
FEV ₁	0,286	0,786	4,848	0,007

Yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara öyküsüne göre standardize edilmiştir.

Tablo 34. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan halen sigara içen KOAH'lı hastaların özelliklerinin karşılaştırımı

	Sigara içen Vitamin D Eksikliği var (n=17)	Sigara içen vitamin D eksikliği yok (n=18)	P
Yaş (X±SD) (yıl)	56,4±5,8	56,8±6,8	0,8
Yaş grupları 40-49 50-59 60-69 > 70	2(11,8) 10(58,8) 5(29,4) -	3(16,7) 10(55,6) 4(22,2) 1(5,6)	0,73
Cinsiyet Erkek Kadın	16(94,1) 1(5,9)	13(72,2) 5(27,8)	0,086
Sigara içme yoğunluğu (X±SD) (paketxyl)	56,8±29,0	36,5±18,5	0,018
GOLD spirometrik sınıflama Evre1 Evre2 Evre3 Evre4	1(5,9) 6(42,9) 8(47,1) 2(11,8)	5(27,8) 8(44,4) 4(22,2) 1(5,6)	0,20
GOLD sınıflaması FEV ₁ ≥ 50 FEV ₁ < 50	7(41,2) 10(58,8)	13(72,2) 5(27,8)	0,064
GOLD sınıflaması – 2011 A B C D	4(23,5) 2(11,8) 3(17,6) 8(47,1)	12(66,7) 1(5,6) 1(5,6) 4(22,2)	0,084
mMRC dispne skalası (X±SD)	1,4±0,5	1,2±0,4	0,25
Vücut kitle indeksi (X±SD) (kg/m ²)	24,1±4,1	26,2±5,1	0,18
FFMI(X±SD) (kg/m ²)	19,0±1,9	19,1±1,9	0,93
Boy (X±SD) (cm)	159,2±37,1	168,2±7,7	0,32
MRC Skoru 0-1 ≥2	9(52,9) 8(47,1)	13(72,2) 5(27,8)	0,23
BODE indeksi (X±SD)	4,2±3,1	2,4±3,1	0,09
BODE sınıflama 0-2 3-4 5-7 8-10	6(35,3) 2(11,8) 5(29,4) 4(23,5)	12(66,7) 1(5,6) 3(16,7) 2(11,1)	0,32
6 dakika yürüme testi (X±SD) (m)	311,5±137,5	360,9±131,8	0,28
Fiziksel aktivite düzeyi Düşük Orta İyi	14(82,4) 2(11,8) 1(5,9)	12(66,7) 5(27,8) 1(5,6)	0,49

(Tablo 34 devamı)

	Sigara içen Vitamin D Eksikliği var (n=17)	Sigara içen vitamin D eksikliği yok (n=18)	P
Son 1 sene içinde geçirilen alevlenme sayısı			
0	12(70,6)	15(83,3)	0,61
1	1(5,9)	1(5,6)	
≥ 2	4(23,5)	2(11,1)	
Ortalama alevlenme sayısı (X±SD)	1,6±0,4	1,4±0,5	0,24
Komorbidite sayısı			
0	-	1(5,6)	0,61
1-2	4(23,5)	4(22,2)	
≥ 3	13(46,5)	13(72,2)	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (L)	1,4±0,6	1,6±0,5	0,19
Post-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (L)	1,5±0,6	1,8±0,7	0,21
Pre-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (% beklenen değer)	44,4±17,5	56,6±17,5	0,048
Post-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (% beklenen değer)	49,6±16,6	61,5±20,9	0,073
Pre-bronkodilatör FVC (X±SD) (L)	2,4±0,6	2,8±,93	0,15
Post-bronkodilatör FVC (X±SD) (L)	2,7±0,7	2,8±0,9	0,76
Pre-bronkodilatör FVC (X±SD) (% beklenen değer)	60,0±13,2	76,8±21,8	0,01
Post-bronkodilatör FVC (X±SD) (% beklenen değer)	66,2±10,8	78,0±21,8	0,051
Pre-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı (X±SD)	54,4±9,5	59,2±8,7	0,13
Post-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı (X±SD)	56,8±10,3	61,3±9,9	0,20
DLCO (X±SD) (% beklenen değer)	48,0 ±11,3	58,8±20,4	0,063
DLCO/VA(X±SD) (% beklenen değer)	59,6±18,4	64,5±20,0	0,25
IC (X±SD) (% beklenen değer)	58,0±24,3	76,2±25,4	0,038
RV (X±SD) (% beklenen değer)	189,5±122,8	159,0±64,0	0,35
TAK (X±SD) (% beklenen değer)	116,4±33,0	169,8±287,8	0,45
RV/TAK(X±SD) (% beklenen değer)	162,5±38,7	143,3±40,9	0,16
Hemoglobin(X±SD) (g/dL)	12,7±2,3	13,5±1,3	0,21
Hematokrit (X±SD) (%)	40,1±8,0	38,8±7,8	0,62
Trombosit(X±SD) (uL)	376,8±184,5	270,6±82,4	0,033
Ferritin(X±SD) (ng/mL)	90,8±114,7	39,8±28,4	0,07
BNP (X±SD) (pg/mL)	151,7±172,9	107,9±116,4	0,38
Kan şekeri(X±SD) (mg/dL)	107,9±65,0	97,5±17,5	0,51
Kalsiyum (X±SD) (mg/dL)	8,8±0,4	9,2±0,4	0,016
Fosfor (X±SD) (mg/dL)	3,3±0,7	3,1±0,5	0,55
Parathormon (X±SD) (pg/mL)	45,7±18,8	35,6±11,2	0,062
Kalsitonin (X±SD) (pg/mL)	4,4±4,5	2,5±1,3	0,098
albümin (X±SD) (g/dL)	3,5±0,6	3,9±0,2	0,005
CRP(X±SD) (mg/dL)	1,7±2,4	0,6±0,6	0,097
Fibrinojen (X±SD) (mg/dL)	402,8±114,5	333,1±106,2	0,07
AAT (X±SD) (mg/dL)	181,1±42,5	168,9±14,3	0,26

Tablo 35. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan sigarayı bırakmış KOAH'lı hastaların özelliklerinin karşılaştırımı

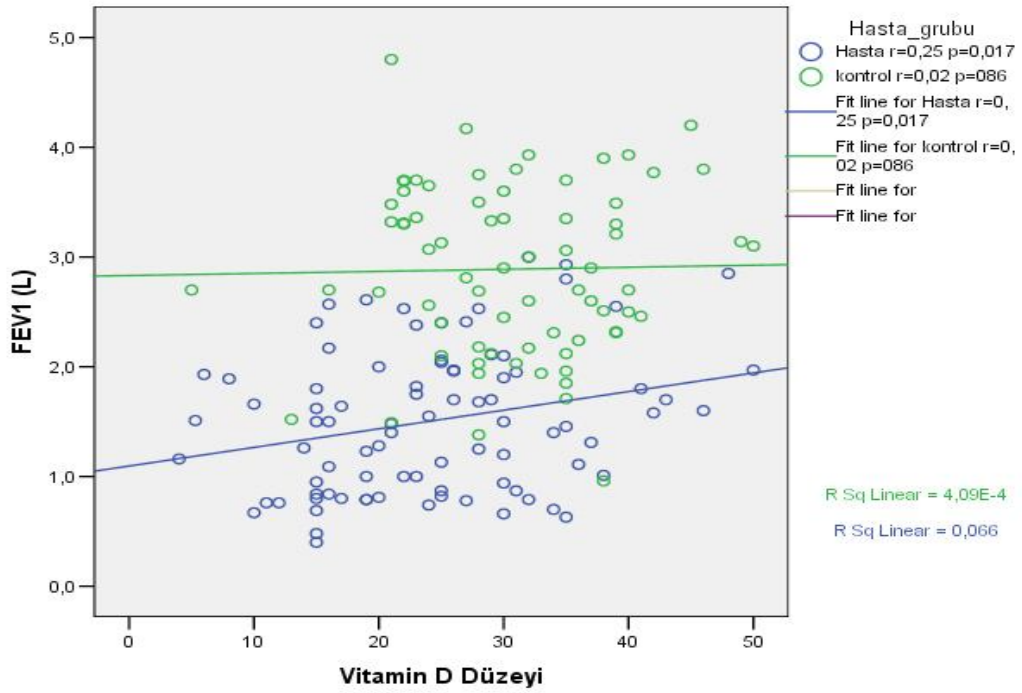
	Sigarayı Bırakmış Vitamin D Eksikliği var (n=17)	Sigara Bırakmış Vitamin D eksikliği Yok (n=34)	P
Yaş (X±SD) (yıl)	63,0±8,9	62,9±7,7	0,92
Yaş grupları 40-49 50-59 60-69 > 70	2(11,8) 5(29,4) 6(35,3) 4(23,5)	2(5,9) 9(26,5) 14(41,2) 9(26,5)	0,87
Cinsiyet Erkek Kadın	14(82,4) 3(17,6)	33(97,1) 1(2,9)	0,066
Sigara içme yoğunluğu (X±SD) (paketxyıl)	60,4±34,2	50,3±29,8	0,28
GOLD spirometrik sınıflama Evre1 Evre2 Evre3 Evre4	4(23,5) 5(29,4) 5(29,4) 3(17,6)	5(14,7) 19(55,9) 8(23,5) 2(5,9)	0,26
GOLD sınıflaması FEV ₁ ≥ 50 FEV ₁ < 50	9(52,9) 8(47,1)	24(70,6) 10(29,4)	0,21
GOLD sınıflaması – 2011 A B C D	6(35,3) 3(17,6) 1(5,9) 7(41,2)	17(50,0) 6(17,6) 6(17,6) 5(14,7)	0,16
mMRC dispne skalası (X±SD)	1,5±0,5	1,2±0,4	0,024
Vücut kitle indeksi (X±SD) (kg/m ²)	26,0±4,6	26,6±4,5	0,62
FFMI(X±SD) (kg/m ²)	20,0±1,9	19,7±1,5	0,56
MRC Skoru 0-1 ≥2	7(41,2) 10(58,8)	25(73,5) 9(26,5)	0,024
Boy (X±SD) (cm)	167,2±9,5	168,1±8,8	0,72
BODE indeksi (X±SD)	4,1±3,4	2,6±2,8	0,11
BODE sınıflama 0-2 3-4 5-7 8-10	6(35,5) 4(23,5) 4(23,5) 3(17,6)	21(61,8) 7(20,6) 3(8,8) 3(8,8)	0,25
6 dakika yürüme testi (X±SD) (m)	298,0±132,1	365,9±138,9	0,10
Fiziksel aktivite düzeyi Düşük Orta İyi	16(94,1) - 1(5,9)	31(91,2) 3(8,8) -	0,17

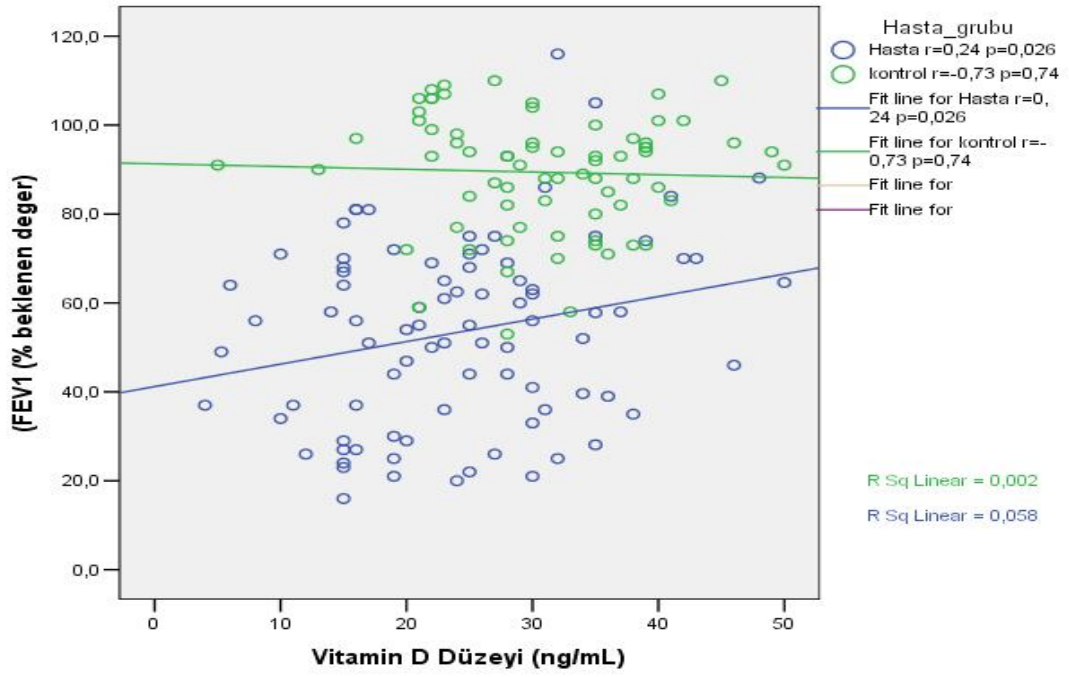
(Tablo 35 devamı)

	Sigara Bırakmış Vitamin D Eksikliği var (n=17)	Sigara Bırakmış Vitamin D Eksikliği Yok (n=34)	P
Son 1 sene içinde geçirilen alevlenme sayısı			
0	12(70,6)	27(79,4)	0,73
1	1(5,9)	2(5,9)	
≥ 2	4(23,5)	5(14,7)	
Ortalama alevlenme sayısı (X±SD)	1,5±0,5	104±0,5	0,33
Komorbidite sayısı			
0	1(5,9)	1(2,9)	0,87
1-2	6(31,6)	13(38,2)	
≥ 3	10(58,8)	20(58,8)	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (L)	1,2±0,5	1,6±0,6	0,034
Post-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (L)	1,4±0,6	1,7±0,6	0,14
Pre-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (% beklenen değer)	51,7±22,8	57,1±22,0	0,41
Post-bronkodilatör FEV ₁ (X±SD) (% beklenen değer)	55,9±24,5	60,0±21,7	0,48
Pre-bronkodilatör FVC (X±SD) (L)	2,2±0,8	2,8±0,9	0,044
Post-bronkodilatör FVC (X±SD) (L)	2,4±0,8	2,9±0,9	0,068
Pre-bronkodilatör FVC (X±SD) (% beklenen değer)	68,3±23,6	73,6±24,6	0,46
Post-bronkodilatör FVC (X±SD) (% beklenen değer)	72,5±24,0	79,5±21,6	0,29
Pre-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı (X±SD)	56,7±10,3	56,2±8,9	0,87
Post-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı (X±SD)	56,6±10,7	56,6±9,1	0,99
DLCO (X±SD) (% beklenen değer)	53,4±13,4	59,9±17,7	0,18
DLCO/VA(X±SD) (% beklenen değer)	58,5±15,3	63,8±17,1	0,28
IC (X±SD) (% beklenen değer)	77,1±24,2	69,2±25,6	0,29
RV (X±SD) (% beklenen değer)	160,7±67,0	162,±85,9	0,95
TAK (X±SD) (% beklenen değer)	116,1±45,4	111,9±29,6	0,69
RV/TAK(X±SD) (% beklenen değer)	153,1±39,6	135,4±49,3	0,20
Hemoglobin(X±SD) (g/dL)	13,3±1,0	13,6±1,3	0,45
Hematokrit (X±SD) (%)	40,9±3,8	39,5±7,7	0,48
Trombosit(X±SD) (uL)	257,1±62,4	275,5±103,8	0,50
Ferritin(X±SD) (ng/mL)	68,1±57,4	144,2±35,6	0,38
BNP (X±SD) (pg/mL)	154,7±158,8	142,1±166,9	0,79
Kan şekeri(X±SD) (mg/dL)	106,6±40,9	94,0±16,1	0,13
Kalsiyum (X±SD) (mg/dL)	8,8±0,4	9,1±0,4	0,046

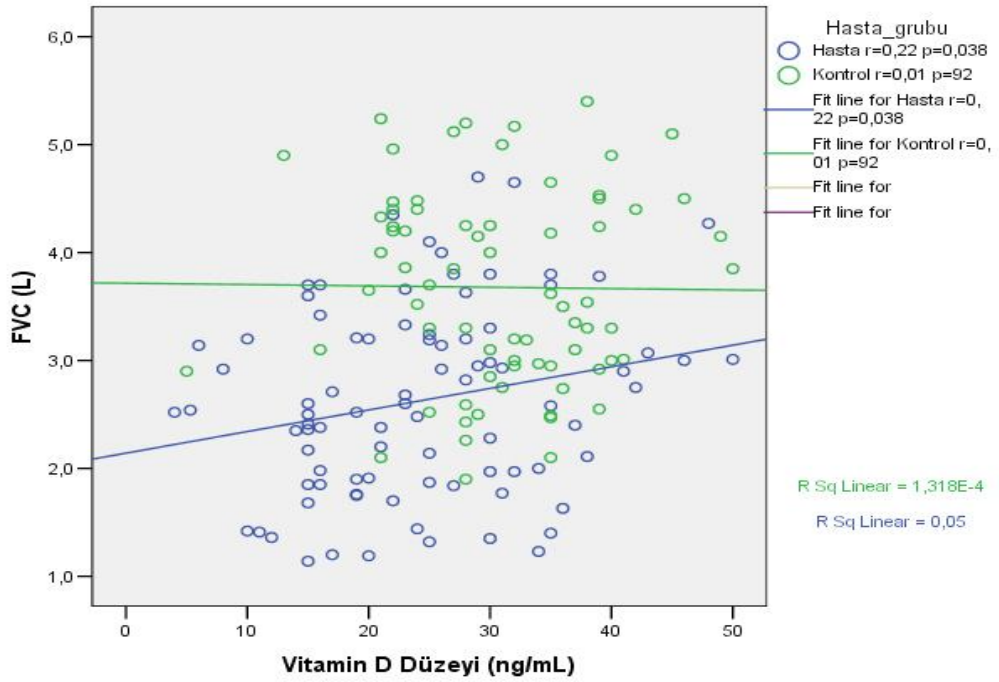
(Tablo 35 devamı)

	Sigara'yı Bırakmış Vitamin D Eksikliği var (n=17)	Sigara Bırakmış Vitamin D Eksikliği Yok (n=34)	P
Fosfor (X±SD) (mg/dL)	3,0±0,5	3,2±0,4	0,21
Parathormon (X±SD) (pg/mL)	55,1±15,1	44,4±16,5	0,03
Kalsitonin (X±SD) (pg/mL)	3,1±1,7	2,6±1,3	0,28
Albümin (X±SD) (g/dL)	3,6±0,5	3,8±0,4	0,22
CRP(X±SD) (mg/dL)	0,4±0,2	1,5±2,2	0,07
Fibrinojen (X±SD) (mg/dL)	336,3±72,9	389,6±166,2	0,21
AAT (X±SD) (mg/dL)	166,4±47,4	187,1±43,4	0,12

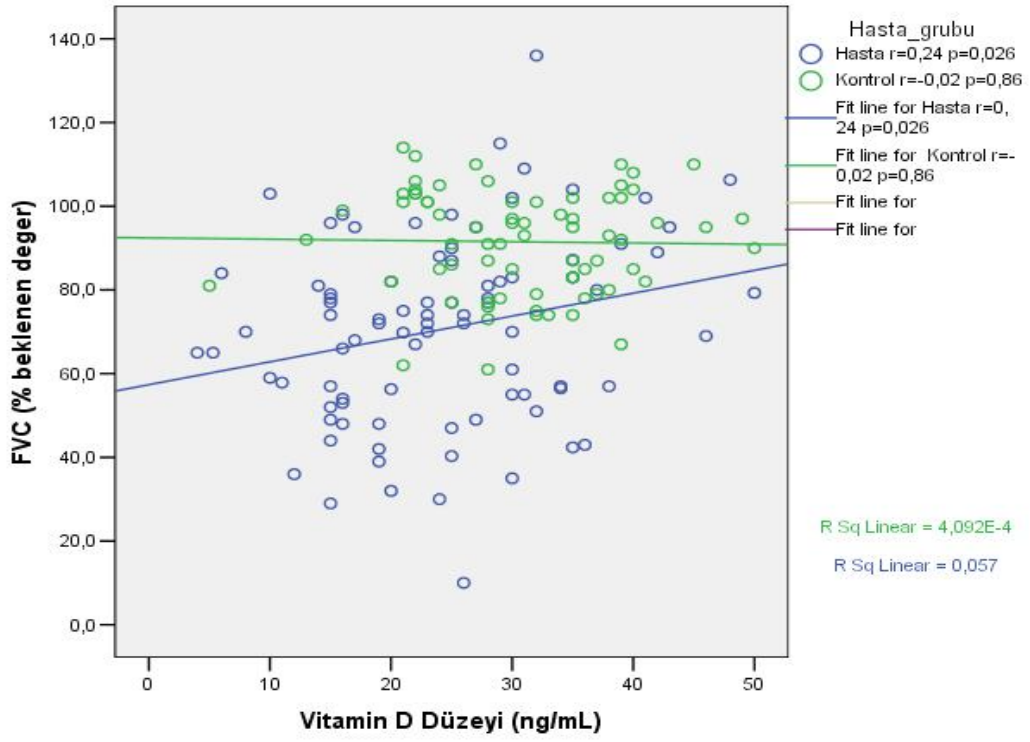
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile FEV₁ (L) arasındaki ilişki



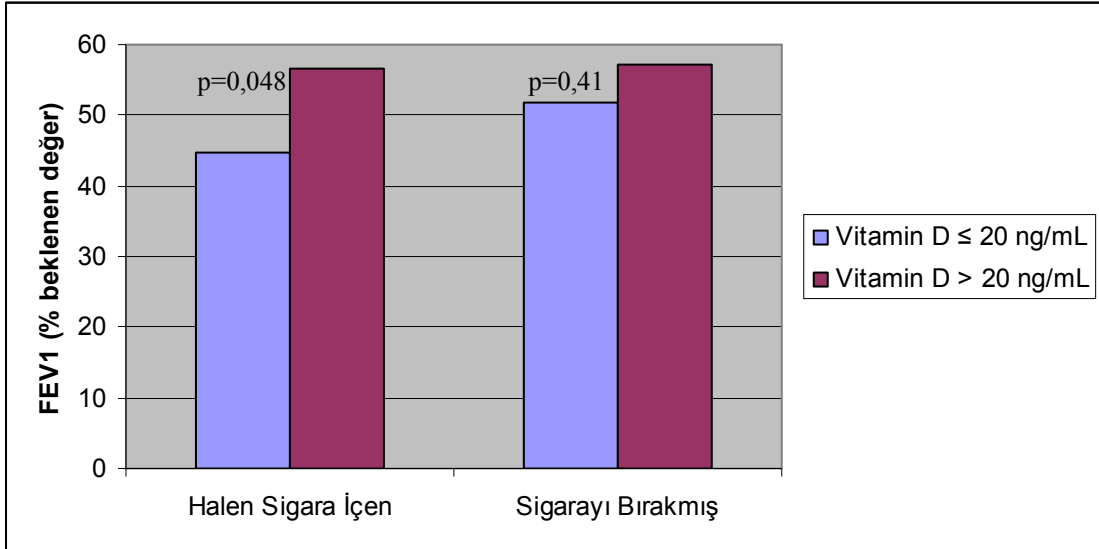
Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile FEV₁ (%) arasındaki ilişki



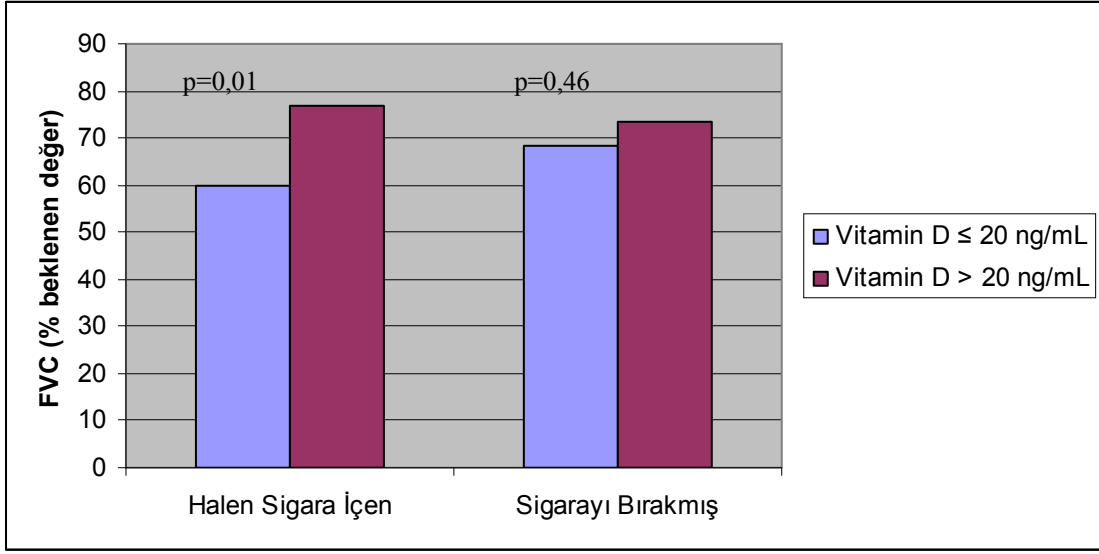
Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile FVC (L) arasındaki ilişki



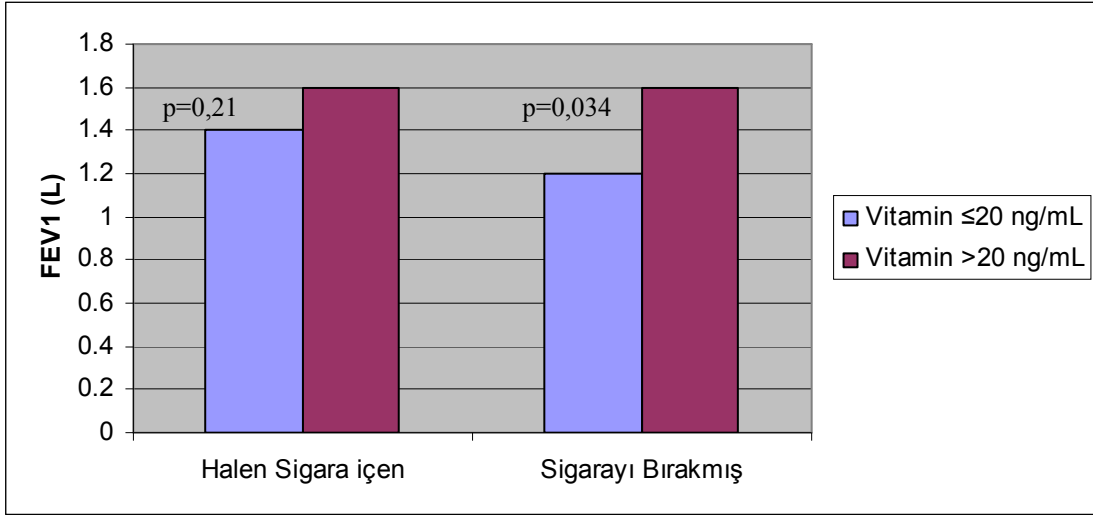
Şekil 9. Hasta ve kontrol grubunda vitamin D düzeyleri ile FVC (% beklenen değer) arasındaki ilişki



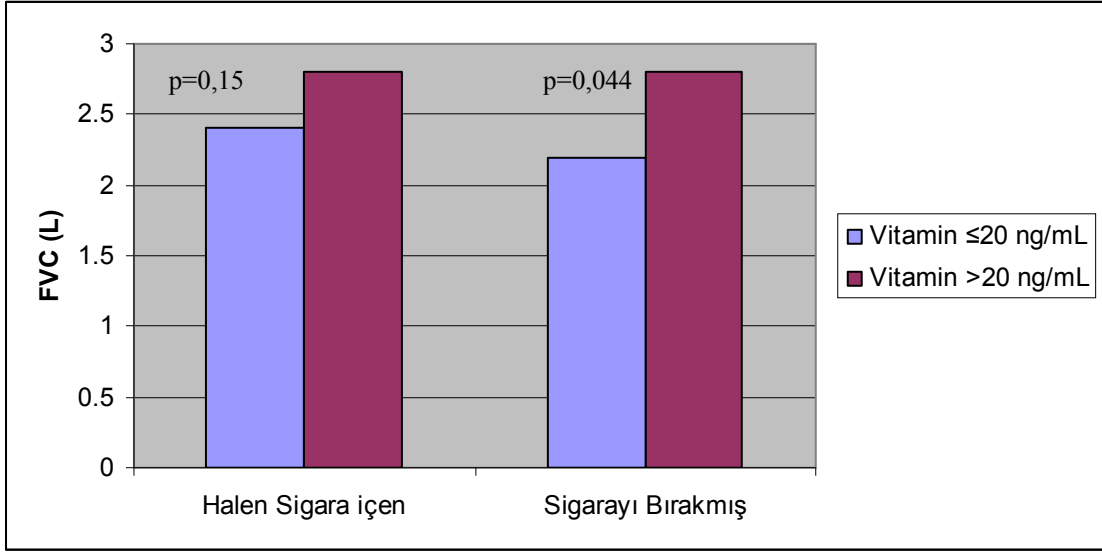
Şekil 10. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan halen sigara içen ve sigarayı bırakmış KOAH'lı hastaların FEV₁ % beklenen değer karşılaştırması



şekil 11. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan halen sigara içen ve sigarayı bırakmış KOAH'lı hastaların FVC (% beklenen değer) karşılaştırımı



şekil 12. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan halen sigara içen ve sigarayı bırakmış KOAH'lı hastaların FEV1 (L) karşılaştırımı



Şekil 13. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan halen sigara içen ve sigarayı bırakmış KOAH'lı hastaların FVC (L) karşılaştırımı

5. TARTIŞMA

KOAH hastalarında vitamini D düzeyi ve vitamin D eksikliğinin, KOAH gelişimi ve akciğer fonksiyonları ile ilişkisini araştırmak amacıyla 86 stabil hasta ile 72 sağlıklı yetişkin incelendiği bu çalışmada, (a) serum ortalama vitamin D düzeyinin, KOAH'lı hastalarda ($24,2 \pm 9,9$ ng/mL), kontrol grubundan ($30,8 \pm 8,3$ ng/mL) anlamlı boyutta daha düşük olduğu ($p < 0,001$), (b) vitamin D eksikliğinin (≤ 20 ng/mL), KOAH'lı hastalarda (% 39,5) kontrol grubundan (% 5,6) daha yaygın olduğu ($p < 0,001$), (c) KOAH'lı hastalarda vitamin D düzeyini etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla yapılan lineer regresyon analizinde, FEV₁ düzeyinin vitamin D düzeyini belirleyen bağımsız bir faktör olduğu (beta:0,286, $p = 0,007$), (d) KOAH'lı hastalarda, hastalık şiddetinin vitamin D eksikliğinin üzerine etkisini gösteren çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, Evre 3-4 KOAH'da, vitamin D eksikliği gelişme riskinin 2,8 kat arttığı (OR:2,8, $p = 0,024$) ve yeni GOLD sınıflamasına göre ise D grubunda vitamin D eksikliği gelişme riskinin 4,83 kat arttığı (OR:4,83, $p = 0,003$), (e) vitamin D eksikliği bulunan hasta grubunda, halen sigara içen ve sigarayı bırakmış olanların FEV₁ ve FVC değerleri daha düşük bulunmuştur.

Bu çalışmanın güçlü yanları, yeterli sayıda hasta ve kontrol grubu içermesi, KOAH'lı hastaların benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı yetişkinlerden oluşmuş kontrol grubuyla karşılaştırılması, mevsimsel etkiyi ortadan kaldırmak için vitamin D düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda aynı zamanda ölçülmesi ve hasta grubunda her şiddet grubundan hasta bulunması olarak söylenebilir.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken çalışmanın bazı kısıtlılıkları da dikkate alınmalıdır. Bunlar; çalışmanın longitudinal bir çalışma değil de kesitsel bir çalışma olması, çalışmanın bir üçüncü basamak sağlık kuruluşuna (üniversite hastanesi) başvuran hastalarda yürütülmüş olması, vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerden beslenmenin, güneş ışınlarına temasın ve giyim tarzının tam olarak değerlendirilememesi, VDR genetik varyantlarının incelenememesi, vitamin D düzeyindeki mevsimsel farklılıkların değerlendirilememesi ve vitamin D eksikliği olan katılımcılarda vitamin D desteğinin etkilerinin incelenememesi olarak sayılabilir.

KOAH'lı Hastalarda Vitamin D Düzeyleri ve Vitamin D Eksikliği

Genel popülasyona bakıldığında, dünya çapında yaklaşık bir milyar insanın vitamin D düzeylerinin yeterli olmadığı öngörülmektedir.¹⁶ Yapılan bir çalışmada, Amerikan toplumunun yaklaşık üçte birinde (% 32) vitamin D eksikliği tespit edilmiştir.²⁵⁹ Avrupa ve ABD'de yaşlılarda yapılan çalışmalarda ise, % 40 ila % 100 arasında değişen vitamin D eksikliği tespit edilmiştir.¹⁶⁻¹⁸ Türkiye'de ise yeterli veri bulunmamakla birlikte kadınlarda yapılan az sayıdaki çalışmalarda % 45-75 oranında değişen vitamin D eksikliği tespit edilmiştir.²⁵⁹⁻²⁶¹

Epidemiyolojik çalışmalar vitamin D eksikliği prevalansının Kuzey Amerika ve Batı Avrupa başta olmak üzere tüm dünyada arttığını göstermektedir.²⁶² Günümüzde vitamin D eksikliğin prevalansının giderek artışının ana nedeni, dışarıda yapılan aktivitelerin azalması sonucu güneş ışınlarına temasın azalması, süt ve süt ürünleri tüketiminin azalması, obezite ve kronik hastalıkların prevalansının artışı olarak değerlendirilmektedir.²³

KOAH hastaları yetersiz beslenme, cildin D vitamini sentezinin azalması, dışarıda yapılan aktivitelerin azalması güneş ışınlarına temasın azalması, glukokortikoid nedenli katabolizmanın artışı, renal disfonksiyon sonucu vitamin D aktivasyonunun bozulması nedeniyle vitamin D eksikliği açısından yüksek risk altındadırlar.²⁰

KOAH'lı hastalarda serum vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliğini araştıran çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Janssens ve ark. tarafından Belçika'da yapılan bir çalışmada, KOAH'lı hastalarda serum ortalama vitamin D değeri (19,9±8,2 ng/mL), kontrol grubundan (24,6±8,7 ng/mL) anlamlı boyutta daha düşük saptanmıştır.²⁶

Persson ve ark. tarafından Norveç'te 433 KOAH'lı hasta ile 325 sağlıklı yetişkinden oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada, KOAH'lı hastalarla kontrol grubu arasında, serum ortalama vitamin D değeri (sırasıyla 25,2±10,0 ng/mL, 25,0±9,5 ng/mL) ve vitamin D eksikliği yönünden (sırasıyla % 33, % 34) anlamlı farklılık saptanmamıştır.²⁶³ Fakat yapılan çok değişkenli analizde yaş, cinsiyet, VKİ, sigara öyküsü, komorbiditeler ve mevsim değişimlerine göre standardizasyon yapıldıktan sonra, KOAH'lı hastaların, daha düşük serum ortalama vitamin D düzeyleri (beta=-4,34, P=<0,001) ve daha yüksek vitamin D eksikliği riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR=2,32, P=0,001).²⁶³

KOAH'lı hastalarda yapılan diğer çalışmalara bakıldığında, Franco ve ark. tarafından yapılan çalışmada, serum ortalama vitamin D değeri $20,8 \pm 0,9$ ng/mL olup, %35 hastada vitamin D eksikliği saptanmıştır¹⁹⁵. Kunisaki ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise serum ortalama vitamin D değeri $25,7 \pm 12,8$ ng/mL olup, % 32 hastada vitamin D eksikliği saptanmıştır²⁷.

Bizim çalışmamızda, KOAH'lı hastalarda elde edilen veriler, diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyum içindedir. Yalnızca bizim çalışmamızda kontrol grubunda, vitamin D eksikliği prevalansının daha düşük olduğu görülmektedir. Bunun nedeni hem çalışmanın Türkiye'nin güneyi olan Adana ilinde yapılması hem de serum ortalama vitamin D düzeylerinin yaz mevsiminde ölçülmesi olabilir. Çünkü çalışmanın yapıldığı bölge, güneş ışınlarını daha dik almakta olup, yaz mevsimi çok daha sıcak geçmektedir.

Vitamin D Düzeyini ve Vitamin D Eksikliğini Etkileyen Faktörler

Janssens ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, çok değişkenli analizde KOAH'lı hastalarda serum ortalama vitamin D düzeyinin, mevsimsel değişim ve VKİ'nin yanı sıra FEV₁ değeri ve vitamin D bağlayıcı proteinindeki rs7041 varyantı ile ilişkili olduğu gösterilirken, oral kortikosteroid kullanımı, yaş, cinsiyet, vitamin D bağlayıcı proteinindeki rs4588 varyantı ve halen sigara içimi ile ilişkisi gösterilememiştir.²⁶

Persson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, mevsimsel değişim, yaş, sigara ve VKİ'ye göre standardizasyon yapıldıktan sonra, obezitesi olan, halen sigara içen, GOLD evre III-IV olan ve depresyonu olan KOAH'lı hastaların daha düşük ortalama serum vitamin D düzeylerine sahip oldukları ve daha yüksek vitamin D eksikliği riskine sahip oldukları gösterilmiştir.²⁶³

Bizim çalışmamızda ise univaryant analizde, sigara içen, son bir sene içinde sistemik steroid kullanan, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı olan KOAH'lı hastaların ortalama serum vitamin D düzeyi daha düşük saptanmıştır. Ayrıca FEV₁, FVC ve DLCO düzeyleri ile serum ortalama kalsiyum ve albümin değerinin, vitamin D düzeyi ile pozitif ilişkili, ortalama mMRC skorunun ise negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak yapılan çok değişkenli analizde (yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme öyküsüne göre standardizasyon yapıldığında), yalnızca FEV₁ düzeyinin serum vitamin D düzeyini anlamlı boyutta etkilediği saptanmıştır.

KOAH'lı hastalarda yapılan bu çalışmalara bakıldığında, farklı faktörlerin vitamin D düzeyini etkilediği görülmektedir. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda vitamin D düzeyinin, yaş, ırk, cinsiyet, obezite, mevsimsel değişim ve yaşanılan bölge (kuzey bölgelerde 37° üzeri enlemde Kasım-Mart aylarında yetersiz UVB ışınları olması), cilt kanserinden korunma amaçlı güneş kremlerinin kullanımı ve dışarıda yapılan aktivitelerin azalması sonucu güneş ışınlarına temasın azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁰³ Aynı bölgede yaşayan kişilerde bile beslenme, giyim tarzı veya günlük alışkanlıklardaki farklılıklar, vitamin D düzeyini etkilemektedir.^{82,89,90} Sigara ise cildin yaşlanmasını arttırarak, vitamin D sentezleme kapasitesini azaltmaktadır.²⁶⁴ Bu nedenle, KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmalarda vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerin farklılık göstermesi seçilen hasta popülasyonun sosyo-demografik özelliklerinin, çalışmanın yapıldığı bölgenin kültürel ve coğrafi özelliklerinin ya da incelenen hastaların klinik özelliklerinin farklılığından kaynaklı olabilir.

Değişik çalışmalarda gerek hasta gerekse kontrol grubundaki vitamin D düzeyinin ve vitamin D eksikliğinin farklı olması, vitamin D reseptöründeki veya vitamin D bağlayıcı proteinindeki ilgili alellerdeki varyantlarla ilişki olabilir. Janssens ve ark. tarafından yapılan çalışmada, vitamin D bağlayıcı proteininde rs7041 varyantında TT aleli taşıyan KOAH'lı hastalarda, serum ortalama vitamin D düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Benzer ilişki Sinotte ve ark. tarafından premenopozal kadınlarda da gösterilmiştir.²⁶⁴ Bununla beraber, TT aleli taşıyan rs7041 varyantı olan kişilerin vitamin D takviyesine ise duyarlı oldukları gösterilmiştir.²⁶⁶

KOAH'lı hastalarda mevsimsel değişimlerden de etkilendiği gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. 198 KOAH hastası üzerinde yapılan Lung Health Study III (LHS III) çalışmasında, mevsimsel değişim ortalama 13,4 ng/mL, İngiltere'de yapılan başka bir çalışmada ise mevsimsel değişim ortalama 14,2 ng/mL olarak tespit edilmiştir.^{267,268} Bu durum KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmaların sonuçları arasındaki farklılığa katkıda bulunmuş olabilir.

Bizim çalışmamızda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile koroner arter hastalığı olan KOAH'lı hastaların ortalama serum vitamin D düzeyi daha düşük saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, vitamin D eksikliği, insülin rezistansı, hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon, inflamasyon ve sol ventriküler hipertrofi gibi kardiyak risklerle ilişkili bulunmuştur.¹⁶⁷⁻¹⁶⁸ Ancak bizim çalışmamızda yapılan çok değişkenli analizde,

KOAH'lı hastalarda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı ile serum vitamin D düzeyi arasında ilişki gösterilememiştir. Bunun nedeni hem vitamin D eksikliği olan hem de sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile koroner arter hastalığı olan hasta sayısının az olmasından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda, serum ortalama vitamin D düzeyi ile kalsiyum ve albümin değerinin pozitif ilişki bulunmuştur. Zaten kalsiyum metabolizmasına bakıldığında, D vitamini ile kalsiyum ve albümin arasındaki ilişki görülmektedir. Vitamin D hem bağırsak ve böbrekler üzerine etki ederek kalsiyum Emilimini artırır hem de kemik dokusu üzerine etki ederek kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Böylece serum kalsiyum düzeyini artırır. Kalsiyumun ise normal fizyolojik fonksiyon için metabolik olarak aktif kısmı iyonize, yani serbest kısımdır. Ekstraselüler sıvıda kalsiyum sadece % 50 iyonize, % 40 proteine bağlı, % 10 ise sitrat ve fosfatla kompleks oluşturmuş haldedir. Proteine bağlı kalsiyumun ise % 90'nı albümine bağlıdır.⁹³ Albümin düşüklüğü durumunda serum kalsiyum değerinin albümine göre ise düzeltilmiş değeri kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda bütün hastaların albümin değerleri normal sınırlarda olup, beklenildiği gibi kalsiyum ve albümin değerleri serum ortalama vitamin D değeri ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir Ancak yapılan çok değişkenli analizde bu ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızda vitamin D eksikliği olan ve olmayan KOAH'lı hastaların özellikleri incelendiğinde, vitamin D eksikliği olan hastaların eğitim düzeylerinin daha düşük, sigara içme yoğunluklarının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca vitamin D eksikliği olan KOAH'lı hastaların, daha ağır KOAH'a sahip oldukları, ortalama mMRC dispne skalası ve BODE indekslerinin daha yüksek, ortalama 6 dakika yürüme testinin daha düşük ve osteoporozun daha yaygın (kemik dansitometresinde AP-vertebra t skorlarına göre) olduğu saptanmıştır. Yine ortalama FEV₁, FVC ve DLCO ölçümleri ile ortalama serum kalsiyum ve albümin düzeylerinin vitamin D eksikliği olan KOAH'lı hastalarda daha düşük, ortalama serum parathormon ile kalsitonin düzeylerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu klinik özellikler ve solunum fonksiyon parametrelerindeki bulgular, vitamin D eksikliği olan hastaların daha ağır KOAH'a sahip olmasına bağlı olarak gelişen kaşeksi, sedanter yaşam, daha sık steroid kullanımı, beslenme yetersizliği ve osteoporoz ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Serum ortalama kalsiyum ve albümin düzeylerinin daha düşük, serum ortalama parathormon ile

kalsitonin düzeylerinin ise daha yüksek olması ise yine vitamin D metabolizmasıyla açıklanabilir.

KOAH Şiddetine Göre Vitamin D Düzeyleri ve Vitamin D Eksikliği

Yapılan değişik çalışmalarda, düşük serum vitamin D düzeylerinin düşük FEV1 düzeyleri ile ya da hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Janssens ve ark. tarafından Belçika’da 262 KOAH hastası ile halen sigara içen veya bırakmış 152 sağlıklı yetiştikten oluşan kontrol grubunda yapılan bir çalışmada, kontrol grubunun % 31’inde, Evre 1 hastaların % 39’unda, Evre 2 hastaların % 47’sinde, Evre 3 hastaların % 60’ında ve Evre 4 hastaların % 77’sinde vitamin D eksikliği saptanmıştır. Ortalama vitamin D düzeyleri ise GOLD sınıflamasına göre evre 1 olan hastalarla (22,4 ng/mL) ile kontrol grubu arasında benzer olarak saptanırken, GOLD evresi arttıkça ortalama vitamin D düzeyleri de anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (GOLD 2, 3 ve 4 sırasıyla 20,35 ng/mL, 18,8 ng/mL ve 16,0 ng/mL; $p<0,0001$).²⁶

Persson ve ark. tarafından Norveç’te yapılan çalışmada, kontrol grubunun % 34’ünde, Evre 2 hastaların % 20’sinde, Evre 3 hastaların % 43’ünde ve Evre 4 hastaların % 55’inde vitamin D eksikliği saptanmıştır.²⁶³

Bizim çalışmamızda da, diğer iki çalışmaya benzer olarak KOAH şiddeti arttıkça vitamin D eksikliğinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda ilk kez GOLD-2011 sınıflamasındaki hastalık şiddeti ile vitamin D arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ancak Janssens ve ark. tarafından yapılan çalışmayla karşılaştırıldığında hem bizim çalışmamızda hem de Persson ve ark. tarafından yapılan çalışmada KOAH şiddetine göre vitamin D eksikliği prevalansı daha düşük saptanmıştır. Bunun nedeni; bizim çalışmamızın yapıldığı yerin (Adana/Türkiye), güneş ışınlarının daha dik almasından, çalışmamızda vitamin D düzeylerinin yaz mevsiminde ölçülmüş olmasından ve yine çalışmaya katılan hastaların KOAH şiddeti gruplarının farklı olmasından, Norveç’te yapılan çalışmada ise yıl boyu balık ve vitamin D içeriği bakımından zengin olan Morina karaciğer yağının tüketiminin çok fazla olmasından ve yine çalışmaya katılan hastaların KOAH şiddeti gruplarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Vitamin D ile Akciğer Fonksiyonları Arasındaki İlişki

Yaş, boy ve cinsiyet akciğer fonksiyonlarının önemli belirleyicilerindendir. Sigara ise akciğer fonksiyonlarının bozulmasının önemli bir sebebidir. Buna ek olarak beslenmenin de FEV₁ ve vital kapasiteyi etkilediğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Anti- oksidan ürünlerden vitamin C, vitamin E, beta karoten, magnezyum ve selenyum akciğer fonksiyonunu olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Yapılan son çalışmalarda vitamin D'nin de akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir.²⁶⁹⁻²⁷⁴

Bu alanda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Black ve ark. tarafından NHANNES III çalışmasının verilerinin incelendiği bir çalışmada, yaş cinsiyet, ırk, VKİ ve sigara öyküsüne göre standardizasyon yapıldıktan sonra, serum vitamin D düzeyi ile FEV₁ ve FVC arasında güçlü bir ilişki saptanırken, FEV₁/FVC ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.²⁴

Shaheen ve ark. tarafından Hertfordshire Kohort çalışmasının verilerinin kullanılarak yapıldığı bir çalışmada, serum 25(OH)D konsantrasyonu ile FEV₁ ve FVC arasında ilişki saptanmamış olup, FEV₁/FVC ile zayıfta olsa pozitif bir ilişki saptanmıştır. Buna karşın, daha önce yeterli D vitamini almış olan kişilerin daha iyi akciğer fonksiyonlarına sahip olduğu ve bu kişilerde daha düşük KOAH prevalansı görüldüğü saptanmıştır.²⁵

KOAH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada, FEV₁ değeri ile serum ortalama vitamin D düzeyi arasında, diğer bir çalışmada ise KOAH şiddeti ile serum ortalama vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliği arasında ilişki bulunmuştur.^{26,263} Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yapılan longitudinal bir çalışmada ise, FEV₁ kayıp hızı yüksek olan hastalarla, düşük olan hastaların vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.²¹

KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmalara bakıldığında, FEV₁ düzeyinin düşmesi ya da hastalık şiddetinin artması ile vitamin D düzeyinin azaldığı görülmektedir. Hastalık şiddetinin ya da FEV₁ düşüklüğünün, serum vitamin D düzeyini hangi mekanizmayla düşürdüğü konusu ise tartışmalıdır.

Vitamin D eksikliği KOAH'ın gelişimi, ilerlemesi ve alevlenmeleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.^{11,12} Bu görüşte vitamin D'nin bu etkisini açıklamak için önerilen mekanizmalar şunlardır;

1. Vitamin D'nin anti-inflamatuvar ve immün düzenleyici etkileri:

a) Sigara içiminin, akciğer epitel hücrelerinde vitamin D'nin aktif formu olan 1,25(OH)₂D'nin üretimini ve vitamin D reseptörünün ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.^{275,276} Bu durum, hastalık ilerledikçe vitamin D'nin kan düzeyinin düşmesini açıklayabilir.

b) Vitamin D'nin, pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL1, IL2, IL12, IL17 ve gamma interferon) ekspresyonlarının azalttığı, anti-inflamatuvar sitokinlerin (IL10 ve TGF-β) ekspresyonlarını da arttırdığı gösterilmiştir.¹⁰⁰ Bu durum vitamin D eksikliğinin, inflamasyon arttırıcı bir işlev görmesine neden olarak KOAH patogeneze katkıda bulunabilir.

c) Vitamin D'nin, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını, diferansiyasyonunu ve fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir.²⁷⁷ Dendritik hücrelerin ise makrofaj, nötrofil T ve B lenfosit gibi çeşitli inflamatuvar ve immün sistem hücrelerini aktive ettiği ve KOAH'da immün yanıtın başlamasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir.⁴⁷ Bu mekanizmayla vitamin D eksikliği immün savunmayı bozarak hastalık gelişimini kolaylaştırıcı rol oynayabilir

d) Vitamin D'nin T-hücre aktivasyonu ve proliferasyonunda ve Th-1 hücre gelişiminde önemli etkileri gösterilmiştir.^{279,280} Böylece Th1 ve Th17 gibi sitokinleri inhibe ettiği, T_{reg}'leri ise arttırdığı gösterilmiştir. Nötrofil toplanmasındaki ve goblet hücrelerinin mukus salgılanmasındaki kilit sitokin olan IL17 salgılayan Th17'nin ise KOAH seyrinde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir.²¹⁶ Bu durum vitamin D eksikliğinin, Th17 yapımını ve IL17 salınımını arttırarak hastalık gelişimine yardımcı olabilir.

e) Vitamin D'nin hem anti-oksidan gibi görev yaptığı hem de anti-oksidanların üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Böylece KOAH'da görülen oksidatif strese etkili olabileceği düşünülmektedir.^{281,282}

2. Vitamin D eksikliği ile akciğer yapı ve fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla fareler üzerinde yapılan *in vivo* bir çalışmada, diyet düzenlemesiyle vitamin D eksikliği geliştirilen farelerin yavrularının 2 haftalıkken somatik gelişmeleri (kilo ve boy), akciğer fonksiyonları ve histolojik olarak akciğer yapıları incelenmiştir. Vitamin D eksikliğinin, somatik gelişimini ve göğüs kafesi yapısını değiştirmeden akciğer hacmini azalttığı bulunmuştur. Bununla beraber tam olarak akciğer volümlerinin

azalmasıyla açıklanamayan akciğer fonksiyonlarında azalma saptanmıştır. Volüm bağımlı akciğer mekanikleri, akciğer dokusunda da değişiklikler olduğunu düşündürse de, histolojik olarak yalnızca akciğer hacminde azalma saptanmıştır. Bu çalışmayla, vitamin D eksikliğinin öncelikle akciğer hacim değişimlerinden kaynaklanan fonksiyon kayıplarına neden olduğu saptanmıştır. Bu çalışmayla diğer çalışmalardan farklı olarak vitamin D eksikliğinin akciğer gelişimindeki etkisi gösterilmiştir.²⁸³

3. Vitamin D'nin doku yeniden yapılanması ile ilişkisi (remodeling): Vitamin D, transforming growth factor-beta, matriks metalloproteinaz (MMP) ve plazminojen aktivatör sistemlerini kontrol ederek özellikle akciğer ve deri dokusu gibi belirli kemik dışı dokularda ekstraselüler matriks dengesini düzenlemektedir.^{233,234} Vitamin D eksikliği, MMP yapımı ve hücre dışı matrikslerde bozulmaya neden olarak hastalık gelişimine katkıda bulunabilir. MMP-9'un, KOAH'lı hastaların indüklenmiş balgamlarında arttığı ve akciğer parankim hasarında ise önemli rolü olduğu bilinmektedir. Vitamin D'nin TNF-alfanın indüklediği MMP-9'u azaltarak doku hasarını azaltabileceği düşünülmektedir.²⁸⁴

4. Vitamin D'nin enfeksiyon riski ile ilişkisi: Wang ve ark. *antimikrobiyal peptit katelisin* (LL-37) kodlayan genlerin, VDR içeren promotor bölgeleri tarafından düzenlendiğini göstermişlerdir.²²⁷ Monositlerde, 1,25(OH)₂D-VDR kompleksinin artması LL-37 üretimini arttırmaktadır. Bu da *M.Tuberculosis*'in intraselüler eradikasyonunda ve antibiyotığe dirençli suşların öldürülmesinde etkilidir.^{229,230} LL-37 insan hava yolları yüzey epitelinde, submukozal glandlarda ve makrofaj ve nötrofillerin sekretuar granüllerinde yaygın olarak eksprese edilmektedirler.²³¹ Vitamin D eksikliği durumunda, LL-37 üretiminin azalması, kronik respiratuvar enfeksiyonlara ve hava yolu kolonizasyonuna neden olabilmektedir.²³² Bu nedenle, KOAH hastalarında vitamin D konsantrasyonunun arttırılması ile bakteriyel yük ve eşlik eden alevlenmelerin azaltılabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla KOAH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeyi ile yıllık alevlenme sayısı ya da ilk alevlenme olana kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Başka bir çalışmada ise, 182 KOAH'lı hastaya bir yıl süreyle her dört haftada bir, yüksek doz vitamin D veya plasebo verilmiştir.²⁸ Yüksek doz vitamin D tedavisi alan ve almayan hastalar; ilk alevlenme olana kadar geçen süre, alevlenme sayısı, FEV1, hastaneye yatış, mortalite ve hayat kalitesi açısından karşılaştırıldıklarında, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yalnızca çok ağır vitamin D eksikliği (≤ 10 ng/mL) olan 30 kişide yapılan *post hoc* analizde, vitamin D tedavisi alan grupta alevlenme sayısında anlamlı azalma tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da vitamin D düzeyi veya eksikliği ile alevlenme sayısı arasında ilişki görülmemiştir.

5. Vitamin D'nin kalsemik etkisi: KOAH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada ise torasik vertebra kırıkları arttıkça vital kapasitede ve total akciğer kapasitesinde azalma tespit edilmiştir.²¹⁸ Osteoporoz ile ilişkili kifoza, kostaların hareketinde ve inspiratuvar kasların fonksiyonunda kısıtlamalara neden olmuş, bu da FEV1 ve FVC'deki kayıpla ilişkili bulunmuştur.²¹⁹ Vitamin D'nin osteoporoz ve osteoporotik kırıkları önlediği, bu nedenle yeterli D vitamini desteği ile vertebral kırıkların önlenebileceği, böylece pulmoner fonksiyonların korunacağı düşünülmektedir.²²⁰

6. Vitamin D'nin genetik varyantlarla olan ilişkisi: Vitamin D yolağındaki genetik varyantlar KOAH gelişimi ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin vitamin D bağlayıcı proteininde oluşan tek nükleotid polimorfizminin (SPN), mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber KOAH'a karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.²⁹ Vitamin D bağlayıcı proteininde bulunan benzer SPN'ler ise dolaşımdaki 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D düzeylerini etkilemektedirler.³⁰⁻³¹ Dolaşımda 1,25(OH)₂D düzeyinin artması ise KOAH'a karşı vitamin D'nin koruyucu rolü olabileceğini düşündürmektedir.

7. Vitamin D'nin komorbiditelerle olan ilişkisi: KOAH birçok komorbiditesi olan sistemik bir hastalıktır. İlginç olarak vitamin D'nin, koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, kanser, hipertansiyon, osteoporoz ve diyabet gibi KOAH'da çok sık görülen komorbid durumlarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁹⁸ Vitamin D eksikliğinin ise bu hastalıkları olumsuz yönde etkileyerek KOAH'ın seyrini değiştirebileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda birçok mekanizma öne sürülse de, KOAH'ın şiddeti artışının mı vitamin D düzeyinin azalttığı yoksa vitamin D eksikliğinin mi FEV₁ değerini düşürdüğü tam olarak açıklanamamaktadır. Çünkü yapılan bu çalışmalar genellikle kesitsel çalışmalar olup, bu çalışmalarla neden-sonuç ilişkisinin belirlenmesi oldukça güçtür.²⁸⁵

KOAH'lı Hastalarda Sigara ve Vitamin D İlişkisi

Lange ve ark. tarafından ABD’de yapılan 626 erkek KOAH’lı hastanın katıldığı Normative Aging Study verilerinin incelendiği çalışmada, vitamin D eksikliğinin akciğer fonksiyonları ile ilişki saptanmamış olup, sigara içen ve vitamin D eksikliği olmayan hastalarla karşılaştırıldığında sigara içen ve vitamin D eksikliği olan KOAH’lı hastalarda, akciğer fonksiyonları daha düşük saptanmıştır. (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , $p<0,0002$). Aynı zamanda sigara içen ve vitamin D eksikliği olmayan hastalarla karşılaştırıldığında sigara içen ve vitamin D eksikliği olan KOAH’lı hastalarda, FEV_1 düşüşünün daha hızlı olduğu gösterilmiştir ($p=0,023$). Sigarayı bırakan veya hiç sigara içememiş hastalarda ise bu ilişki saptanmamıştır.²⁸⁶

Bizim çalışmamızda, Lange ve ark. tarafından yapılan çalışmaya benzer olarak halen sigara içen ve vitamin D eksikliği olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, halen sigara içen ve vitamin D eksikliği olan KOAH’lı hastaların FEV_1 ve FVC değerleri daha düşük saptanmıştır. Benzer durum sigarayı bırakmış KOAH’lı hastalarda da görülmüştür. Bu veriler, vitamin D’nin sigaranın akciğer fonksiyonları üzerindeki etkilerini azalttığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, vitamin D’nin anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğu ve matriks metalloproteinazlar gibi sigara ile ilişkili enzimlerin, vitamin D tarafından düzenlendiği saptanmıştır. Vitamin D aynı zamanda hem anti-oksidan gibi görev yapmakta hem de anti-oksidanların üretimini arttırmaktadır. Bütün bunlar, vitamin D’nin sigara dumanının yol açtığı oksidatif strese etkili olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırıldığında, KOAH’lı hastalarda serum ortalama vitamin D düzeylerinin daha düşük, vitamin D eksikliğinin daha yaygın olduğu görülmüştür ve KOAH şiddeti arttıkça vitamin D eksikliğinin arttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak vitamin D’nin, sigaranın akciğer fonksiyonları üzerindeki etkilerini azalttığı saptanmıştır. Ancak şu an için KOAH’da akciğer fonksiyonlarının birincil ve ikincil korumasında vitamin D eksikliği tedavisinin kullanımı için, uzun takipli randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

5. SONUÇ

KOAH hastalarında vitaminin D düzeyi ve vitamin D eksikliğinin, KOAH gelişimi ve akciğer fonksiyonları ile ilişkisini araştırmak amacıyla 86 stabil hasta ile 72 sağlıklı yetişkin incelenmiştir.

1. Serum ortalama vitamin D düzeyi, KOAH'lı hastalarda ($24,2 \pm 9,9$ ng/mL), kontrol grubundan ($30,8 \pm 8,3$ ng/mL) anlamlı boyutta daha düşüktür ($p < 0,001$). KOAH'lı hastalarda (% 39,5) vitamin D eksikliğinin (≤ 20 ng/mL), kontrol grubundan (% 5,6) daha yaygın olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$).

2. KOAH'lı hastalarda serum vitamin D düzeyini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan analizde, sigara içen, son bir sene içinde sistemik steroid kullanan, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı olan hastaların, ortalama serum vitamin D düzeyi daha düşük saptanmıştır. Ayrıca ortalama FEV₁, FVC ve DLCO düzeyleri ile ortalama serum kalsiyum ve albümin değerinin vitamin D düzeyi ile pozitif ilişkili, ortalama mMRC skorunun ise negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir.

3. KOAH'lı hastalarda vitamin D düzeyini etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla yapılan lineer regresyon analizinde (yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme yoğunluğuna göre standardize edilmiştir) FEV₁ düzeyinin vitamin D düzeyini belirleyen bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır ($\beta = 0,286$ $p = 0,007$).

4. Vitamin D > 20 ng/mL ile karşılaştırıldığında, vitamin D eksikliği olan KOAH'lı hastaların, eğitim düzeylerinin daha düşük, sigara içme yoğunluklarının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca vitamin D eksikliği olan KOAH'lı hastaların, daha ağır KOAH'a sahip oldukları, ortalama mMRC dispne skalası ve BODE indekslerinin daha yüksek, ortalama 6 dakika yürüme testi ve kemik dansitometresinde AP-vertebra t skorlarının ise daha düşük olduğu saptanmıştır. Yine FEV₁, FVC ve DLCO düzeyleri ile ortalama serum kalsiyum ve albümin değerlerinin vitamin D eksikliği olan KOAH'lı hastalarda daha düşük, ortalama serum parathormon ile kalsitonin değerlerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır.

5. KOAH'lı hastalarda, hastalık şiddetinin vitamin D eksikliğinin üzerine etkisini gösteren çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçlarına göre; (yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme yoğunluğuna göre standardize edilmiştir), Evre 1-2 KOAH referans

alındığında, Evre 3-4 KOAH'da vitamin D eksikliği 2,8 kat artmaktadır (OR:2,8, p=0,024). Yeni GOLD sınıflamasına göre; (yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme yoğunluğuna göre standardize edilmiştir), A grubu referans alındığında, D grubunda vitamin D eksikliği riski 4,83 kat artmaktadır (OR:4,83, p=0,003).

6. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan halen sigara içen KOAH'lı hastaların özelliklerini karşılaştırıldığında, vitamin D eksikliği bulunan ve halen sigara içen hastaların sigara içme yoğunluğu daha yüksek, FEV1 (% beklenen değer), FVC (% beklenen değer), serum kalsiyum ve albümin değerleri ise daha düşük bulunmuştur. Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan sigarayı bırakmış KOAH'lı hastaların özelliklerini karşılaştırıldığında, vitamin D eksikliği bulunan ve sigarayı bırakmış hastaların mMRC dispne skalası daha yüksek, FEV1 (L), FVC (L), serum kalsiyum ve parathormon değerleri ise daha düşük bulunmuştur.

Bu çalışmada sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırıldığında, KOAH'lı hastalarda serum ortalama vitamin D düzeylerinin daha düşük, vitamin D eksikliğinin daha yaygın olduğu görülmüştür ve KOAH şiddeti arttıkça vitamin D eksikliğinin arttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak vitamin D'nin, sigaranın akciğer fonksiyonları üzerindeki etkilerini azalttığı saptanmıştır. Ancak şu an için KOAH'da akciğer fonksiyonlarının birincil ve ikincil korumasında vitamin D eksikliği tedavisinin kullanımı için, uzun takipli randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease revised 2011.
2. **Murray CJ, Lopez AD.** Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* **1997**; 349:1498-1504.
3. **Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S.** Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* **2006**; 27: 397-412.
4. **Hughes DA, Norton R.** Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* **2009**; 158:20-5.
5. **Litonjua AA, Weiss ST.** Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* **2007**; 120:1031-1035
6. **Janssens W, Mathieu C, Bonen S, Decramer M.** Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: a vicious circle. *Vitamins and Hormones* **2011**; 86:379-399.
7. **Litonjua AA.** Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. **2009**; 9:202-207.
8. **Kumar T, Sadoughi A, Kohn N, Miller R, Chandak T, Talwar A.** Vitamin D deficiency in advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. **2011**; 183:2346.
9. **Dursun A.** D vitamini'nin kemik metabolizması dışındaki etkileri. Beslenme Yenilikleri I-II, *Katki Pediatri Dergisi* **2007**; 28:225-234.
10. **Martineau AR.** Vitamin D and respiratory health. *Curr Respir Med Rev* **2011**; 7:394-395.
11. **Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J, Veijola R, Pekkanen J, Ilonen J, Simell O.** Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* **2009**; 39:875-882.
12. **Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L.** Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Care Med* **2009**; 179:765-771.

13. **Urashima M, Segawe T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H.** Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* **2010**; 1255:1260.
14. **Martineu AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, İslam K, Claxton AP, Packe GE, Moore-Gillon JC, Darmalingan M.** High-dose vitamin D3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* **2011**; 377:242-250.
15. **Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, Cumba Ba, Mikhail M, Yeh J, Berbari N.** A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementantation for yhe prevention symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect* **2009**; 137:1396-1404.
16. **Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P.** 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103:204–205.
17. **Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ.** Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7:439–443.
18. **Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R.** Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* **2005**; 16:713– 716.
19. **Özkan B, Döneray H.** Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri* **2008**. 4; 5:38-44.
20. **Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* **2007**; 357:266–281.
21. **Ken M, Kunisaki MD, Dennis E, Niewoehner MD, Ravinder J, Singh D, John E.** Vitamin D Status and Longitudinal Lung Function Decline in the Lung Health Study. *Eur Respir J.* **2011**; 37: 238–243.
22. **Ringbaek T, Martinez G, Durakovic A, Thøgersen J, Midjord AK, Jensen JEB, Lange P,** Vitamin D Status in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Who Participate in Pulmonary Rehabilitation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* **2011**; 31:261–267.
23. **Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V.** The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* **2007**; 101:177–185.
24. **Black PN, Scragg R.** Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* **2005**; 128:3792–3798.
25. **Shaheen SO, Jameson KA, Robinson SM, Boucher BJ, Syddall HE, Sayer AA, Cooper C, Holloway JW, Dennison EM.** Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax* **2011**; 66:692

26. **Janssens W, Bouillon R, Claes B.** Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* **2010**; 65:215-220.
27. **Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE.** Vitamin D levels and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2012**; 185:286-290.
28. **Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Eldere JV, MD, PhD; Decallonne B, Bouillon R, Decramer M, Janssens W.** High Doses of Vitamin D to Reduce Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* **2012**; 156:105-114.
29. **Schellenberg D, Pare PD, Weir TD, Spinelli JJ, Walker BA, Sandford AJ.** Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* **1998**; 157:957–961.
30. **Lauridsen AL, Vestergaard P, Hermann AP, Brot C, Heickendorff L, Mosekilde L, Nexø E.** Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* **2005**; 77:15–22.
31. **Taes YE, Goemaere S, Huang G, Pottelbergh VI, De Bacquer D, Verhasselt B, Van den Broeke C, Delanghe JR, Kaufman JM.** Vitamin D binding protein, bone status and body composition in community-dwelling elderly men. *Bone* **2006**; 38: 701–707.
32. **Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Murk O.** Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* **2002**; 20:1117-22.
33. **Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS.** Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* **2006**; 3:95-100.
34. **Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav A, Buist AS, Manino DM.** Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* **2006**; 28:523-532.
35. **Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG.** Chronic Obstructive Pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* **2005**; 366:1875-1881.
36. **Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, Crapo RO, Jensen RL, Burney PG.** The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* **2005**; 2:277-283.
37. **Samurkaşoğlu B.** Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Saryal SB, Acıcan T. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri, Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi **2003**; 12-32.
38. **Thurlbeck WM.** Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* **1990**; 97:6-10.

39. **Saetta M.** Airway inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**; 160:17-2010
40. **Kocabaş A.** KOAH'da Doğal Gelişim. Umut S, Yıldırım N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), İstanbul: Turgut Yayıncılık **2005**; 10-27.
41. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2010
42. **Quint JK, Wedzicha JA.** The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* **2007**; 119:1065-1071.
43. **Barnes PJ.** New Concepts In Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med* **2003**; 54:113-115
44. **Barnes PJ.** The Cytokine Network In COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol* **2009**; 41:631-638.
45. **Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, Calcagni P, Mapp CE, Ciaccia A, Fabbri LM.** Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* **1994**; 150:1646-1652.
46. **Barnes PJ.** Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacol Rev* **2004**; 56:515-548.
47. **Soler P, Moreau A, Basset F, Hance AJ.** Cigarette smoking-induced changes in the number and differentiated state of pulmonary dendritic cells/Langerhans cells. *Am Rev Respir Dis* **1989**; 139:1112-7.
48. **Yıldırım N.** KOAH Patogenezi. Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdiñç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. 6, Bursa: Galenos Yayıncılık, **2008**; 36-52.
49. **Pellegrino R, Brusasco V, Viegi G, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J.** Definition of COPD: based on evidence or opinion? *Eur Respir J* **2008**; 31:681-682.
50. **Miller MR, Pedersen OF, Pellegrino R, Brusasco V.** Debating the definition of airflow obstruction: time to move on? *Eur Respir J* **2009**; 34:527-528.
51. **Mannino DM.** Defining chronic obstructive pulmonary disease and the elephant in the room. *Eur Respir J* **2007**; 30:189-190.
52. **Pauwels R, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**; 163:1256-1276.

53. **Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van WC, Zielinski J.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**; 176:532-555.
54. **Celli BR, MacNee W.** Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* **2004**; 23:932-946.
55. **Vollmer WM, Gislason T, Burney P, Enright PL, Gulsvik A, Kocabas A, Buist AS.** Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J* **2009**; 34:588-597.
56. **Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA.** Usefulness of the Medical Research Council(MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* **1999**; 54:581-586.
57. **Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T.** Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* **2002**; 121:1434-40.
58. **Dodd JW, Hogg L, Nolan J.** The COPD assessment test (CAT):response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* **2011**; 66:425-429.
59. **Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, anderson JA, Maslen TK.** Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* **2000**; 320:1297-303.
60. **Jones PW.** Health status and spiral of decline. *COPD* **2009**; 6:59-63.
61. **Rodriguez-Roisin R.** Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* **2000**; 117:398-401.
62. **Burge S, Wedzicha JA.** COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* **2003**; 41:46-53.
63. **Celli BR, Barnes PJ.** Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **2007**; 29:1224-1238.
64. **Agusti A, Calverley PM, Celi B.** Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* **2010**; 11:122.
65. **Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, Wouters E, Sethi S, Cooper CB.** COPD as a Lung Disease with Systemic Consequences-Clinical Impact, Mechanisms, and Potential for Early Intervention. *COPD* **2008**; 5:235-256.

66. **Calverley PM, Anderson JA, Celi B.** Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl Med* **2007**; 356:775-789.
67. **Calverley PM, Pauwels R, Vestbo J.** Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* **2003**; 361:449-456.
68. **Calverley PM, Spencer, Willits L, Burge PS, Jones PW.** Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* **2003**; 124:1350-1356.
69. **Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM.** Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* **2003**; 21:68-73.
70. **Mahler DA, Wire P, Horstman D.** Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 166(8):1084-1091.
71. **Szafranski W, Cukiera, Ramirez A.** Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **2003**; 21:74-81.
72. **Barnes P.J, Celli BR.** Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* **2009**; 33: 1165-1185.
73. **Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J.** Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 166: 333-393.
74. **Foster TS, Miller JD, Marton JP.** Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. *COPD* **2006**; 3: 211-218.
75. **Sevenoaks MJ, Stockley RA.** Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity- a common inflammatory phenotype? *Respir Res* **2006**; 7: 70-79.
76. **Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van Den BA.** Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation* **2005**; 111: 996-1005.
77. **Nakamura H, Abe S.** The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**; 161: 1179-84.
78. **Wouters EFM.** Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* **2005**; 2: 26-33.
79. **de Torres JP, Pinto-Palata V, Casanova C.** C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* **2008**; 133: 1336-1343.

80. **Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J.** Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2001**; 177: 269-278.
81. **Polatli M, Cakir A, Cildag O, ve ark.** Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation *J Thromb Thrombolysis* **2008**; 26: 97-102.
82. **Arslan D.** Yaşlılarda oral ve parenteral D vitamininin etkisi: Prospektif çift kör plasebo kontrollü çalışma. Yandal uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, **2007**.
83. **Holick MF.** Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* **2008**; 66:182-194.
84. **Searing DA, Leung DYM.** Vitamin D in atopic Dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* **2010**; 30:397-409.
85. **Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Kips P.** 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2010**; 103:204-205.
86. **Dursun A.** D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. Beslenme Yenilikler I-II, *Katki Pediatri Dergisi* **2007**; 8:225-234.
87. **Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D.** Williams Textbook of Endocrinology (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). Tenth edition. Philadelphia, Saunders Elsevier.1317-1323, **2003**.
88. **Özkan B, Döneray H.** Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri* **2008**; 4: 38-44.
89. **Holick MF.** Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80: 1678-1688.
90. **Erçin S.** 1-24 ay sağlıklı süt çocuklarında serum 25-OHD düzeyi. Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul, **2008**.
91. **Zittermann A.** Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* **2003**; 89:552-572.
92. **Deluca HF.** Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80:1689-1696.
93. **Holick MF.** Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* **2009**; 19:73-78.

94. **Dong Y, Pollock N, Stallman-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, Keton D, Petty K, Holick MF.** Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics* **2010**; 1256:1104-1111.
95. **Holick MF.** The D-lemma: To screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clinical Chemistry* **2010**; 56(5): 729-731.
96. **Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF.** Vitamin D deficiency: An important, common, and Easily treatable cardiovascular risk factor? *J. Am. Coll. Cardiol* **2008**; 52: 1949-1956.
97. **Holick MF.** Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* **2010**; 39(2): 381-400.
98. **Holick MF, Chen TC.** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* **2008**; 874: 1080-1086.
99. **Baeke F, Etten EV, Gysemans C, Overbergh L, Mathieu C.** Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* **2008**; 29:376-387.
100. **Emma S, Chambers Catherine M.** The Impact of Vitamin D on Regulatory T Cells *Curr Allergy Asthma Rep* **2011**; 11:29-36.
101. **Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA.** Vitamin D, Respiratory Infections, and Asthma. *Current Allergy and Asthma Reports* **2009**; 9:81-87.
102. **Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C.** Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2010**; 120:86-95.
103. **Matheu V.** Inhibition of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* **2003**; 112: 585-592.
104. **Garbo M, Nicola AH.** Vitamin D and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* **2011**; 17:1-5.
105. **Robinson DS.** Regulatory T cells and asthma. *Clin Exp Allergy* **2009**; 39.
106. **Gregori S, Casorati M, Amucha stegui S.** Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* **2001**; 167:1945-1953.
107. **Gregori S, Giarratana N, Smioldo S.** A 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* **2002**; 51:1367-1374.

108. **Hawrylowicz C, Richards D, Loke TK.** A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T lymphocytes from corticosteroid-resistant asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* **2002**; 109:369-370.
109. **Urry Z, Xystrakis E, Richards DF.** Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *J Clin Invest* **2009**; 119:387-398.
110. **Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A.** In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4⁺T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med* **2002**; 195:603-616.
111. **Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S.** Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* **2006**; 116:146-155.
112. **Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP.** Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 181:699-704.
113. **Banerjee A, Damera G, Bhander R.** Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* **2008**; 155:84-82.
114. **Adcock IM, Barnes PJ.** Molecular mechanisms of corticosteroid resistance. *Chest* **2008**; 134:394-401.
115. **Clark AR.** MAP kinase phosphatase 1: a novel mediator of biological effects of glucocorticoids? *J Endocrinol* **2003**; 178:15-12.
116. **Kunisaki KM, Rector TS.** Vitamin D and responses to inhaled fluticasone in severe chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* **2010**; 6:
117. **Irusen E, Matthews JG, Takahashi A, Barnes PJ, Chung KF, Adcock IM.** p38 Mitogen-activated protein kinase-induced glucocorticoid receptor phosphorylation reduces its activity: role in steroid-insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* **2002**; 109: 649-657.
118. **Miller AL, Webb MS, Copik AJ.** p38 Mitogen-activated protein kinase (MAPK) is a key mediator in glucocorticoid-induced apoptosis of lymphoid cells: correlation between p38 MAPK activation and site-specific phosphorylation of the human glucocorticoid receptor at serine 211. *Mol Endocrinol* **2005**; 19: 1569-1583.
119. **Koch A, Gienbycz M, Ito K.** Mitogen-activated protein kinase modulation of nuclear factor- κ B-induced granulocyte macrophage-colony-stimulating factor release from human alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* **2004**; 30: 342-349.
120. **Saccani S, Pantano S, Natoli G.** p38-Dependent marking of inflammatory genes for increased NF- κ B recruitment. *Nat Immunol* **2002**; 3:69-75.

121. **Barnes N, Pavord I, Maden C.** Evaluation of an oral p38 mitogen activated protein kinase (MAPK inhibitor) SB-681323 in COPD. *Eur Respir J* **2009**; 34:648.
122. **Nnoaham KE, Clarke A.** Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* **2008**; 37:113-19.
123. **Liu PT, Modlin RL.** Human macrophage host defense against *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Opin Immunol* **2008**; 20:371-6.
124. **Holick MF, Chen TC.** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* **2008**; 87: 1080-1086.
125. **Ewaz N, Rumende CM.** The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones* **2006**; 38:3-5.
126. **Liu PT, Stenger S, Li H.** Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* **2006**; 311:1770-1773.
127. **Ralph AP, Kelly PM, Anstey NM.** L-arginine and vitamin D: novel adjunctive immunotherapies in tuberculosis. *Trends Microbiol* **2008**; 16:336-44.
128. **Krutzik SR, Hewison M, Liu P.** IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol* **2008**; 181:7115-7120.
129. **Adams JS, Chen H, Chun R.** Substrate and enzyme trafficking as a means of regulating 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis and action: the human innate immune response. *J Bone Miner Res* **2007**; 22: 4.
130. **Adams JS, Hewison M.** Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **2008**; 4:80-90.
131. **Hughes DA, Norton R.** Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* **2009**;158:20-25.
132. **Walker VP, Modlin RL.** The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* **2009**; 65:106-113.
133. **Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, Vant Slot R, Wijmenga C, Goemann JJ, Kimpfen JL, van Houwelingen HC, Kimman TG, Hoebee B.** Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* **2007**; 196: 826-834.
134. **Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S.** Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* **2009**; 63: 297-299.

135. **Roth DE, Jones AB, Prosser C.** 89/57 *JID* **2008**;197:676-680.
136. **Tsoukas CD, Provini DM, Manolagar SC.** 1.25 Dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science* **1984**;14:423-430.
137. **Palomer X, Gonza'lez-Clemente JM, Blanco-Vaca F.** Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* **2008**;10:185-197.
138. **Cantorna MT, Mahon BD.** Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease. *Exp Biol Med* **2004**; 29: 1136-1142.
139. **Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M.** Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80:1717-1720.
140. **Lin WY, Wan L, Tsai CH.** Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* **2006**; 20:109-112.
141. **Fronczak CM, Baro'n AE, Chase HP.** In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* **2003**; 26:3237-3242.
142. **Hyppo'nen E, La'a'ra' E, Reunanen A.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* **2001**; 358:1500-1503.
143. **Mohr SB, Garland CF, Gorham ED.** The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* **2008**; 51:1391-1398.
144. **Staples JA, Ponsonby AL, Lim LC.** Ecologic analysis of some immunerelated disorders, including type 1 diabetes in Australia: latitude regional ultraviolet radiation and disease prevention. *Environ Health Perspect* **2003**; 111:518-523.
145. **Perrine CG, Sharma AJ, Jefferds ME.** Adherence to vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics* **2010**; 125:627-632.
146. **Mirzaei F.** Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in the offspring. Paper presented at the American Academy of Neurology; Toronto, Canada; April 10, **2010**.
147. **Munger KL, Chitnis T, Ascherio A.** Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology* **2009**; 73:1543-1550.
148. **Freedman DM, Looker AC, Chang SC.** Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* **2007**; 99:1594-1602.

149. **Lim HS, Roychoudhuri R, Peto J.** Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure. *Int J Cancer* **2006**; 119: 1530-1536.
150. **Deeb KK, Trump DL, Johnson CS.** Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* **2007**; 7: 684-700.
151. **Tavera-Mendoza LE, White JH.** Cell defenses and the sunshine vitamin. *Sci Am* **2007**; 297:62-65, 68-70, 72.
152. **Richards JB, Valdes AM, Gardner JP.** Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* **2007**; 86:1420-1425.
153. **Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM.** Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* **2007**; 85:1586-1591.
154. **Garland CF, Gorham ED, Mohr SB.** Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2007**; 103: 708-711.
155. **Stajner I.** Season of breast cancer diagnosis and probability in the United States. *Int J Cancer* **2010**; 126:3010-3013.
156. **Liu E, Meigs JB, Pittas AG.** Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* **2010**; 91:1627-1633.
157. **Eliades M, Pittas AG.** Vitamin D and type 2 diabetes. *Clinic Rev Bone Miner Metab* **2009**; 7:185-198.
158. **Ashraf A, Alvarez J, Saenz K.** Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* **2009**; 94:3200-3206.
159. **Turner RC, Cull CA, Frighi V.** Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirements for multiple therapies. CUKPDS 49)UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* **1999**; 281: 2005-2012.
160. **Pittas AG, Lau J, Hu FB.** The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **2007**; 92:2017-2029.
161. **Pittas AG, Sun Q, Manson JE.** Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* **2010**; 33:2021-2023.
162. **Knekt P, Laaksonen M, Mattila C.** Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* **2008**; 19:666-671.

163. **Forouhi NG, Luan J, Cooper A.** Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990Y2000. *Diabetes* **2008**; 57:2619-2625.
164. **Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS.** Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the *National Health and Nutrition Examination Survey Diabetes Care*. **2010**; 33:1236-1238.
165. **Diaz VA, Mainous AG 3rd, Carek PJ.** The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for health disparities. *J Am Board Fam Med* **2009**; 22:521-527.
166. **Aksoy H, Ak0ay F, Kurtul N.** Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)2D3), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy.**2000**; 33:47Y51.
167. **Lee JH, O'Keefe JH, Bell D.** Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* **2008**; 52:1949Y1956.
168. **Forman JP, Williams JS, Fisher ND.** Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension* **2010**; 55:1283-1288.
169. **Walker MD, Fleischer J, Rundek T.** Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **2009**; 94: 3849-3856.
170. **Kendrick J, Targher G, Smits G.** 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the *Third National Health and Nutrition Examination Survey Atherosclerosis* **2009**; 205:255-260.
171. **Ngo DT, Sverdllov AL, McNeil JJ.** Does vitamin D modulate asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein concentrations? *Am J Med* **2010**; 123:335-341.
172. **Krause R, Bu"hring M, Hopfenmu"ller W.** Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* **1998**; 352:709-710.
173. **Sugden JA, Davies JI, Witham MD.** Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* **2008**; 25:320-325.
174. **Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M.** The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* **2010**; 53: 2112-2119.
175. **Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J.** Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr* **2009**; 63:458-464.

176. **Oh J, Weng S, Felton SK.** 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* **2009**; 120:687-698.
177. **Blair TM.** Paper presented at the American College of Cardiology meeting; *Atlanta, GA*; March 16, **2010**.
178. **Pilz S, Marz W, Wellnitz B.** Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiograph. *J Clin Endocrinol Metab* **2008**; 93:3927-3935.
179. **Liu L.** Serum 25-hydroxy vitamin D concentration: heart failure mortality and premature death from all causes in US adults: an eight year follow-up study. *Heart Failure Society of America*. **2010**. Abstract 018.
180. **Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ.** The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc* **2008**; 56:454-461.
181. **Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E.** Medscape Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* **2009**; 6:621-630.
182. **Li YC, Kong J, Wei M.** 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* **2002**; 110:229-238.
183. **Nemerovski CW, Dorsch MP, Simpson RU.** Vitamin D and cardiovascular disease. *Pharmacotherapy* **2009**; 2:691-708.
184. **Rostand SG, Dru'eke TB.** Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* **1999**; 56: 383-392.
185. **Wu J, Garami M, Cheng T.** 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* **1996**; 97:1577-1588.
186. **Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR.** Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **2010**; 95:2172-2179.
187. **Wjst M, Dold S.** Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases? *Allergy* **1999**; 54:757 – 759.
188. **Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, Jarvelinb MR.** Vitamin D supplementation in infancy and the risk of allergies in adulthood: a birth cohort study. *Ann Am Acad Sci* **2004**; 37: 84-95.
189. **Gale CR, Robinson SM, Harvey NC.** Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* **2008**; 62:68– 77.

190. **Devereux G, Litonjua AA, Turner SW.** Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* **2007**; 85:853–859.
191. **Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA.** Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheezing in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* **2007**; 85:788–795.
192. **Erkkola M, Kaila M, Nwaru B.** Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* **2009**; 39:875–882.
193. **Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP.** Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 181:699-704.
194. **Song Y, Qi H, Wu C.** Effect of 1,25-(OH)₂D₃ (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells. *Respirology* **2007**; 12:486–94.
195. **Franco CB, PazFillho G, Gomes PE, Nascimento VB, Kulak CAM, Boguszewski CL, Borba VZC.** Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int* **2009**; 20:1881-1887
196. **Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B.** Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* **2006**; 84:18–28.
197. **Vieth R.** Vitamin D, policy, and science. *J Bone Miner Res* **2007**; 22:64–68.
198. **Etten E, Mathieu C.** Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2005**; 97:93–101.
199. **Baeke F, Etten EV, Gysemans C, Overbergh L, Mathieu C.** Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* **2008**; 29:376–387.
200. **Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W.** Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res* **2008**; 23:974–979.
201. **Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM.** Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* **2008**; 324:23–33.
202. **Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R.** Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia* **1994**; 37:552–558.

203. **Mathieu C, Adorini L.** The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* **2002**; 8:174–179.
204. **Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO.** The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **2004**; 350:2645–2653.
205. **Cosio MG, Majo J, Cosio MG.** Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells. *Chest* **2002**; 121:160–165.
206. **Houghton AM, Quintero PA, Perkins DL, Kobayashi DK, Kelley DG, Marconcini LA, Mecham RP, Senior RM, Shapiro SD.** Elastin fragments drive disease progression in a murine model of emphysema. *J Clin Invest* **2006**; 116:753–759.
207. **Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, Green L, Hacken-Bitar J, Huh J, Bakaeen F.** Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* **2007**; 13:567–569.
208. **Linden A, Adachi M.** Neutrophilic airway inflammation and IL-17. *Allergy* **2002**; 57:769–775.
209. **Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC.** The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research. *Proc Am Thorac Soc* **2007**; 4:512–521.
210. **Barnes PJ.** Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* **2008**; 8:183–192.
211. **Likuni N, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Okamoto H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H.** What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. *Rheumatology* **2007**; 46:846–848.
212. **Boyan BD, Wong KL, Fang M, Schwartz Z.** 1[alpha],25(OH)2D3 is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2007**; 103:467–472.
213. **Koli K, Keski-Oja J.** Vitamin D3 regulation of transforming growth factor-beta system in epithelial and fibroblastic cells—relationships to plasminogen activation. *J Invest Dermatol Symp Proc* **1996**; 1:33–38.
214. **Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO.** The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **2004**; 350:2645–2653.
215. **Cosio MG, Majo J, Cosio MG.** Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells. *Chest* **2002**; 121:160S–165S.
216. **Linden A, Adachi M.** Neutrophilic airway inflammation and IL-17. *Allergy* **2002**; 57:769–775.

- Iikuni N, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Okamoto H, Hara M,
217. **Sin DD, Man JP, Man SF.** The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* **2003**; 114:10–14.
 218. **Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J.** Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis* **1990**; 141:68–71.
 219. **Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, Ziegler R, Leidig-Bruckner G.** Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* **1998**; 8:261–267.
 220. **Nuti R, Siviero P, Maggi S, Guglielmi G, Caffarelli C, Crepaldi G, Gonnelli S.** Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int* **2008**; Epub 2008 Oct 1.
 221. **Sapey E, Stockley RA.** COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* **2006**; 61: 250-8.
 222. **Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, Shmarkov O, Gelfer Y, Varshavsky R, Ohana B, Lazarovich Z, Boldur I.** Serological evidence of Mycoplasma pneumoniae infection in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2002**; 44:1–6.
 223. **Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, Bayindir U, Celikel T, Korten V, Colpan N.** Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**; 160:349–353.
 224. **Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, Fabbri LM, Johnston SL.** Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* **2006**; 173:1114–1121.
 225. **White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O'Brien C, Unsal I, Stockley RA.** Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* **2003**; 58:680–685.
 226. **Zasloff M.** Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* **2002**; 415:389–395.
 227. **Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera- Mendoza L, Lin R, Hanrahan JW, Mader S.** Cutting edge: 1,25- dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* **2004**; 173:2909–2912.
 228. **Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C.** Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* **2006**; 311:1770–1773.

229. **Gordon YJ, Huang LC, Romanowski EG, Yates KA, Proske RJ, McDermott AM.** Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. *Curr Eye Res* **2005**;30:385–394.
230. **Antimicrobial peptide of human neutrophils.** *Antimicrob Agents Chemother* **1998**;42:2206–2214.
231. **Bals R, Wang X, Zasloff M, Wilson JM.** The peptide antibiotic LL-37/ hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc Natl Acad Sci USA* **1998**; 95:9541–9546.
232. **Zasloff M.** Fighting infections with vitamin D. *Nat Med* **2006**; 12:388–390.
233. **Boyan BD, Wong KL, Fang M, Schwartz Z.** 1[alpha],25(OH)₂D₃ is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2007**; 103:467–472.
234. **Koli K, Keski-Oja J.** Vitamin D3 regulation of transforming growth factor-beta system in epithelial and fibroblastic cells–relationships to plasminogen activation. *J Investig Dermatol Symp Proc* **1996**;1:33–38.
235. **Culpitt SV, Rogers DF, Traves SL, Barnes PJ, Donnelly LE.** Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med* **2005**; 99:703–710.
236. **Bahar-Shany K, Ravid A, Koren R.** Upregulation of MMP-9 production by TNFalpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J Cell Physiol* **2010**; 222:729–737.
237. **Razzaque MS, Sitara D, Taguchi T, St-Arnaud R, Lanske B.** Premature aging-like phenotype in fibroblast growth factor 23 null mice is a vitamin D-mediated process. *FASEB J* **2006**;20:720–722.
- 238- **Damera G, Fogle HW, Lim P, Goncharova EA, Zhao H, Banerjee A, Tliba O, Krymskaya VP, Panettieri RA.** Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *British Journal of Pharmacology* **2009**; 158:1429–1441.
239. **Gosselink R, Troosters T, Decramer M.** Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir* **2010**; 8:152–155.
240. **Decramer M, De Benedetto F, Del Ponte A, Marinari S.** Systemic effects of COPD. *Respir Med* **2005**; 99 Suppl B:S3–10.
241. **Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, Wouters E, Sethi S, Cooper CB.** COPD as a lung disease with systemic consequences–clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* **2008**;5:235–256.

242. **Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B.** Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged >60 y. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80:752–758.
243. **Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB.** Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* **2004**; 291:1999–2006.
244. **Hopkinson NS, Li KW, Kehoe A, Humphries SE, Roughton M, Moxham J, Montgomery H, Polkey MI.** Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* **2008**; 87:385–390.
245. **Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B.** Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged >60 y. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80:752–758.
246. **Köktürk N.** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Komorbiteler. Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdinç E. *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*, 6, Bursa: Galenos Yayıncılık **2008**; 73-82
247. Scoring Protocol, **2005**. <http://www.ipaq.ki.se/IPAQ>
248. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 166: 111-7.
249. **Ong KC, Earnest A, Lu SJ.** A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* **2005**; 128:3810-6.
250. **Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S.** Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliğinin araştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi*; **1997**; 8: 280-7.
251. **Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF.** Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* **2005**; 82:53-9.
252. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT.** The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* **2003**; 289:2560.
253. **World Health Organization.** Nutritional anemia: report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization; 1968. *Tech Rep Ser.* **1968**; 405:5-37.
254. **Ionescu AA, Schoon E.** Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Resp J* **2003**; 22:64-75.

255. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology and Circulation* **2005**; 71- 328.
256. **Rich, S.** Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension, Evian, France, September 6-10, **1998**, The World Health Organization
257. **Rautaharju PM, Warren JV, Jain U, Wolf HK, Nielsen CL.** Cardiac infarction injury score: an electrocardiographic coding scheme for ischemic heart disease. *Circulation* **1981**; 64:249-56.
258. **Don D. Sin, MD, MPH; S.F. Paul Man, MD.** Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? The Potential Role of Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation* **2003**; 107:1514-1519.
259. **Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalcı O.** Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish Women. *J Endocrinol Invest* **2000**; 23:173-177.
260. **Andıran N, Yordam N, Özön A.** The risk factors for Vitamin D Deficiency in Breast-fed Newborns and their mothers. *Nutrition* **2002**; 18:47-50.
261. **Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M Babaoğlu K, Türker G, Gökarp AS.** Maternal serum vitamin D levels in the third trimester of pregnancy. *Turk J Med Sci* **2002**; 32:237-241.
262. **Guzel R, Kozanoglu E, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T.** Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Womens Health Gend Based Med* **2001**; 10(8):765-770.
263. **Persson LJP, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TML.** COPD is associated with low levels of vitamin D. *PLoS One* **2012**; 7:6.
264. **Janssens W, Lehouck A, Carremans C, et al.** Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. *Am J Respir Crit Care Med* **2009**; 179:630-636.
265. **Sinotte M, Diorio C, Berube S, et al.** Genetic polymorphisms of the vitamin D binding protein and plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* **2009**; 89:634-640.
266. **Fu L, Yun F, Oczak M, et al.** Common genetic variants of the vitamin D binding protein (DBP) predict differences in response of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] to vitamin D supplementation. *Clin Biochem* **2009**; 42:117-147.

267. **Dockery DW, Ware JH, Ferris BG Jr, et al.** Distribution of forced expiratory volume in one second and forced vital capacity in healthy, white, adult never-smokers in six U.S cities. *Am Rev Respir Dis* **1985**; 131:511–520.
268. **Ferris BG Jr, Stoudt HW.** Correlation of anthropometry and simple tests of pulmonary function. *Arch Environ Health* **1971**; 22:672–676.
269. **Xu X, Dockery DW, Ware JH, et al.** Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am Rev Respir Dis* **1992**; 146:1345–1348.
270. **Xu X, Weiss ST, Rijcken B, et al.** Association of smoking and changes in smoking habits with rate of loss of FEV1: a new insight into gender differences. *Eur Respir J* **1994**; 7:1056–1061.
271. **Strachan DP, Cox BD, Erzinclioglu SW, et al.** Ventilatory function and winter fresh fruit consumption in a random sample of British adults. *Thorax* **1991**; 46:624–629.
272. **Tabak C, Smit HA, Rasanen L, et al.** Dietary factors and pulmonary function: a cross sectional study in middle aged men from three European countries. *Thorax* **1999**; 54:1021–1026.
273. **Kelly Y, Sacker A, Marmot M.** Nutrition and respiratory health in adults: findings from the health survey for Scotland. *Eur Respir J* **2003**; 21:664–671.
274. **Gilliland FD, Berhane KY, Li YF, et al.** Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit juice and vegetable intake. *Am J Epidemiol* **2003**; 158:576–584.
275. **Hansdottir S, Monick MM, Lavan N, Powers LS, Hunninghake GW.** Smoking disrupts vitamin d metabolism in the lungs. *New Orleans: American Thoracic Society: Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 181:A1425.
276. **Haley KJ, Manoli, S.E., Tantisira, K.G., Litonjua, A.A., Nguyen, P., Kobzik, L., Weiss, S.T.** Maternal smoking causes abnormal expression of the vitamin d receptor. *American Thoracic Society: Am J Respir Crit Care Med* **2009**; 179:A5874.
278. **Penna G, Adorini L.** 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* **2000**; 164: 2405–2411.
279. **Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R.** 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* **1985**; 134: 3032–3035.
280. **Adams JS, Hewison M.** Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **2008**; 4: 80–90.
281. **Danilenko M, Wang Q, Wang X, Levy J, Sharoni Y, Studzinski GP.** Carnosic acid potentiates the antioxidant and prodifferentiation effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin d3 in leukemia

cells but does not promote elevation of basal levels of intracellular calcium. *Cancer Res* **2003**; 63:1325-1332.

282. **Hanada K, Sawamura D, Nakano H, Hashimoto I.** Possible role of 1,25-dihydroxyvitamin d3-induced metallothionein in photoprotection against uvb injury in mouse skin and cultured rat keratinocytes. *J Dermatol Sci* **1995**; 9:203-208.
283. **Zosky GR, Berry LK, Eliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH.** Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med* **2011**; 183:1336-1343.
284. **Culpitt SV, Rogers DF, Traves SL, Barnes PJ, Donnelly LE.** Sputum matrix metalloproteases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med* **2005**; 99:703-710.
285. **Quint JK, Wedzicha JA.** Is vitamin D deficiency important in the natural history of COPD? *Thorax* **2010**; 65:192-194.
286. **Lange NE, Sparrow D, Vokonas P, Litonjua AA.** Vitamin D deficiency, Smoking, and Lung Function in the Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* **2012**; Articles in Press. doi:10.1164/rccm.201110-1868OC1164/rccm.201110-1868OC

EKLER

Ek1: CAT:COPD Assessment Test⁵⁸

Hiç öksürmüyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Sürekli öksürüyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Akciğerlerimde hiç balgam yok

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Akciğerlerim tamamen balgam dolu

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Göğsümde çok daralma var

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Rahat uyuyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Toplam Skor

Ek 2: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (kısa form)¹⁹⁹

İnsanların günlük hayatlarının bir parçası olarak yaptıkları fiziksel aktivite tiplerini bulmayla ilgileniyoruz. Sorular son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zamanla ilgili olarak sorulacaktır. Lütfen yaptığınız aktiviteleri düşünün; işte, evde, bir yerden bir yere giderken boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence aktiviteleri.

Son 7 günde yaptığınız şiddetli aktiviteleri düşünün. Şiddetli fiziksel aktiviteler zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Haftada ___ gün

☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → (3. soruya gidin.)

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat Günde ___ dakika ☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktiviteleri ve yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

3. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız? Yürüme hariç.

Haftada ___ gün

☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (5. soruya gidin.)

4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5. Geçen 7 gün, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Haftada ___ gün

☐ Yürümedim. → (7. soruya gidin.)

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Son soru, geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken, ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dâhildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Geçen 7 gün içerisinde, günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Ek 3: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği¹⁴¹

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınız ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1. Kendimi gergin, “patlayacak gibi” hissediyorum.

Çoğu zaman

Birçok zaman

Zaman zaman, bazen

Hiçbir zaman

2. Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

Aynı eskisi kadar

Pek eskisi kadar değil

Yalnızca biraz eskisi kadar

Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3. Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli

Evet, ama çok da şiddetli değil

Biraz, ama beni endişelendirmiyor

Hayır, hiç öyle değil

4. Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Şimdi pek o kadar değil Şimdi kesinlikle o kadar değil

Artık hiç değil

5. Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

Çoğu zaman

Birçok zaman

Zaman zaman, ama çok sık değil

Yalnızca bazen

6. Kendimi neşeli hissediyorum.

Hiçbir zaman

Sık değil

Bazen

Çoğu zaman

7. Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

Kesinlikle

Genellikle

Sık değil

Hiçbir zaman

8. Kendimi sakin, durgunlaşmış gibi hissediyorum.

Hemen hemen her zaman

Çok sık

Bazen

Hiçbir zaman

9. Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

Hiçbir zaman

Bazen

Oldukça sık

Çok sık

10. Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

Kesinlikle

Gerektiği kadar özen göstermiyorum

Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum

Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11. Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

Gerçekten de çok fazla

Oldukça fazla

Çok fazla değil

Hiç değil

12. Olacakları zevkle bekliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Her zamankinden biraz daha az

Her zamankinden kesinlikle daha az

Hemen hemen hiç

13. Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

Gerçekten de çok sık

Oldukça sık

Çok sık değil

Hiçbir zaman

14. İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

Sıklıkla

Bazen

Pek sık değil

Çok seyrek

Değerlendirme

Bu ölçek 14 maddeden oluşmaktadır ve tek sayılı maddeler anksiyete, çift sayılı maddeler depresyonu araştırmaktadır. Ölçek dördümlük likert tipi bir kendini değerlendirme aracıdır ve maddelerin puanları 0-3 arasındadır. Ancak her maddenin puanlaması değişik biçimdedir.

1, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 13. maddeler giderek azalan şiddeti gösterirler, puanlama 3-2-1-0 biçimindedir.

2, 4, 7, 9, 12, 14. maddeler ise 0-1-2-3 biçiminde puanlanırlar.

Alt ölçeklerin toplam puanları bu madde puanlarının toplamı ile elde edilir.

Anksiyete alt ölçeği: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13. maddelerin

Depresyon alt ölçeği: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14. maddelerin puan toplamı ile bulunur.

Bu ölçeğin Türkçe formunun anksiyete alt ölçeğinin kesme noktası 10, depresyon alt ölçeğinin kesme noktası 7 olarak bulunmuştur.

Bu puanların üzerinde puan elde edilen hastalar risk grubu olarak kabul edilebilir.

Kaynak

Türkçe formu için: Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S : Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

Türkçe formunun geçerliliği ve güvenirliğinin araştırılması. Türk Psikiyatri Dergisi;1997, 8: 280-287

Orijinal formu için: Zigmond AS, Snaith PR: The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scand; 1983, 67: 361-370

Ek-4: Kardiak zedelenme skoru (CHS)²⁰²

	Puan
(1) aVL de Q dalgasının süresi (ms)	
Q yokluğu	5
10 ms	1
20 ms	3
30 ms	9
40 ms	10
50 ms	12
(2a) aVL de pozitif T dalgasının amplitüdü	
<0,5 mm veya >3 mm	3
(2b) aVL de pozitif T dalgasının amplitüdü (mm)	mm x 2
(3) aVR de negatif R dalgasının amplitüdü <5 mm	mm x -1
(4) a VR de negatif T dalgasının amplitüdü (mm)	
Yokluğu	6
1	3
2	0
3	-2
4	-5
5	-7
6	-9
7	-11
8	-13
(5) aVF>1/5 veya DII de en geniş Q/R amplitüd oranı	12
(6) aVL veya DIII de Q süresi (>40 ms)	5
(7) D III te T amplitüdü(>1 mm)	5
(8) V1 de pozitif R nin amplitüdü (<2 mm)	5
(9) V2 de negatif R nin amplitüdü(<3 veya <1/4 mm)	5
(10) V2 de negatif T nin amplitüdü (<14 mm)	5
(11) V3 de en geniş Q/R amplitüdü (<1/20)	9
(12) v5 de S amplitüdü (<2 mm)	5
Kaynak:PM Rautaharju, JW Warren Cardiac infarction injury score: an electrocardiographic coding scheme for ischemic hear disease Circulation 64, No 2, 1981.	

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Müjde Ciğerli Ocak
Doğum Tarih ve Yeri : 05.01.1982-Gaziantep
Medeni Durumu : Evli
Adres : Güzelyalı M. 81004 S. Necdet Hilmi Bey Apt.
No:8/13 Çukurova/ADANA
Telefon : 05056466281
E. posta : drmujde_c@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Marmara Üniversitesi
Görev Yerleri :
Dernek Üyelikleri : Toraks Derneği
Yabancı Dil : İngilizce