



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KOAH HASTALARINDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN AKCİĞER FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice ULUÇOBAN DEDE

Antalya, 2016



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KOAH HASTALARINDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN AKCİĞER FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice ULUÇOBAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tülay ÖZDEMİR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlığa başladığım ilk günden beri her sorunumda yanımda olan, tez çalışmamda en büyük katkıyı sağlayan, bilgisi ve hayata bakışı ile her zaman yol gösteren, bizi yetiştirmek için büyük çaba harcayan değerli hocam Prof. Dr. Tülay Özdemir'e,

Hoşgörülü kişiliği ile her zaman bizi motive eden, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşarak eğitimimize destek olan, koşullar ne olursa olsun bitmeyen sabrı ile bize örnek olan Prof. Dr. Aliye Candan Öğüş'e,

Asistanlık eğitimimiz süresince iyi bir şekilde yetişmemiz için bilgi ve tecrübelerini aktararak bize yön veren Prof. Dr. Aykut Çilli'ye,

Sakin ve hoşgörülü kişiliği ile her zaman bizi motive eden, uzmanlık eğitimim boyunca akademisyen ruhu ve klinisyenliğini örnek aldığım, her konuda ilgi ve desteğini derinden hissettiğim ve birlikte çalışmaktan daima mutluluk duyduğum Prof. Dr. Ömer Özbudak'a,

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, bu zorlu yıllarda beraber çalıştığım ve en sıkıntılı anlarda bile birlikte çalışmaktan keyif aldığım arkadaşlarım Uzm. Dr. Hülya Dirol, Dr. Fatih Üzer, Dr. Başak İlke Şahin, Dr. Berat Celil Doğan ve Dr. Ayşe Ödemiş'e,

Tezimin yapım aşamasında bana yardımcı olan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Bölümü'nden Başak Oğuz Yolcular'a,

Bu noktaya gelene kadar hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, anlayışıyla hep yanımda olan eşime, anneme, babama, kardeşlerime ve varlığı ile hayatıma anlam katan biricik kızım Eva Derin'e

En içten teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
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	8
2.1.4. Patoloji	14
2.1.5. Patogenez	16
2.1.5.1. İnflamasyon	16
2.1.5.2. Oksidan / Antioksidan denge	21
2.1.5.3. Proteaz / Antiproteaz dengesizliği	21
2.1.5.4. Fizyopatoloji	22
2.1.6. Tanı	23
2.1.7. Hastalığın değerlendirilmesi	24
2.1.7.1. Semptomların değerlendirilmesi	24
2.1.7.2. Spirometrik değerlendirme	25
2.1.7.3. Alevlenme riskinin değerlendirilmesi	26
2.1.7.4. Komorbiditelerin değerlendirilmesi	26
2.1.7.5. Birleşik KOAH değerlendirilmesi	27
2.1.8. Tedavi	28
2.1.9. Komorbidite	30
2.2. D Vitamini	32
2.2.1. D vitamininin genel özellikleri	32
2.2.2. D vitamininin oluşumuna etki eden faktörler	34
2.2.3. D vitamini metabolizması	35
2.2.4. D vitamini metabolizmasının kontrolü	39
2.2.4.1. Böbrek dışı dokularda aktif D vitamini sentezinin kontrolü	40
2.2.5. D vitamininin etki mekanizması	42
2.2.6. D vitamin fonksiyonları	44
2.2.6.1. D vitamininin hedef doku yanıtları	45
2.2.7. D vitamini ve immünite	46
2.2.8. D vitamini ve diyabet	47

2.2.9. D vitamini ve kanser	47
2.2.10. D vitamini ve kalp hastalıkları	47
2.2.11. D vitamini ve kronik akciğer hastalıkları	47
2.2.11.1. Vitamin D ve astım	49
2.2.12. Vitamin D eksikliği	50
2.2.13. D vitamini eksikliği tedavisi	52
2.2.14. KOAH ve vitamin D	52
2.2.14.1. KOAH’da vitamin D eksikliği	53
2.2.14.2. Vitamin D’nin KOAH üzerindeki etkileri	54
3. MATERYAL VE METOD	59
3.1. Araştırmanın Türü	59
3.2. Evren ve Örneklem	59
3.3. Araştırmanın Veri Toplama Aşaması	59
3.4. İstatistiksel Analiz	60
4. BULGULAR	61
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇLAR	76
7. ÖZET	77
8. ABSTRACT	79
9. KAYNAKLAR	81

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

A1AT	Alfa-1 Antitripsin
AAT	α 1-Antitripsin
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Yetmezlik Sendromu)
AMP	Antimikrobiyal Poliipeptidler
ATS	American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği)
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
Ca	Kalsiyum
CAT	COPD Assessment Test
CCL2	Kemokin Ligand 2
CCR2	CC-Kemokin Reseptör 2
CRP	C- Reaktif Protein
CXCL	CXC Kemokin Ligand
DBD	D-Binding Protein (D Vitamini Bağlayıcı Protein)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Deoksiribonükleik Asit)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECRHS	European Community Respiratory Health Study
ERS	European Respiratory Society (Avrupa Solunum Derneği)
FEV₁	Forced Expiratory Volume (Zorlu Ekspiratuar Hacim)
FVC	Forced Vital Capacity (Zorlu Vital Kapasite)
GRO-α	Growth Related Onkogen Alfa
HIV	Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)
IL-1β	Interlökin 1 Beta
INF-γ	Interferon gamma
IP	Inducible Protein
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MCP1	Monosit Kemotaktik Protein 1

MMP	Matriks Metalloproteinaz
mMRC	Modified British Medical Research Council
NE	Nötrofil Elastaz
NF-κB	Nükleer Faktör- κ B
NHANES	Third National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu)
P	Fosfor
PLATINO	Proyecto Latino Americano de Investigation Obstruction Pulmonar
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
RXR	Retinoik Asit X Reseptörü
SGRQ	St. George Respiratory Questionnaire
TGF-β	Transforming Growth Faktör Beta
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
VDR	Vitamin D Reseptörü
VDRE	D Vitamini Responsive Element

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Türkiye’de yapılmış bazı KOAH prevalans çalışmaları	6
2.2. Türkiye’de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalığın cinsiyete göre yüzde dağılımı	8
2.3. KOAH’da risk faktörleri	9
2.4. KOAH’da patolojik değişiklikler	14
2.5. mMRC dispne skorlaması	25
2.6. KOAH’da hava akımı kısıtlamasının şiddeti	26
2.7. Non-farmakolojik KOAH tedavisi	29
2.8. Stabil KOAH tedavisi	30
2.9. Serum 25(OH)D düzeyinin değerlendirilmesi	50
2.10. Vitamin D eksikliği nedenleri	51
2.11. Vitamin D’nin KOAH üzerindeki etkileri	54
4.1. Hastaların tanımlayıcı değişken dağılımları	61
4.2. Hastaların klinik özellikleri	62
4.3. Hastaların kullandığı ilaçlar	63
4.4. D vitamini ile FEV ₁ , FVC, alevlenme ve hospitalizasyon ilişkisi	65
4.5. Hastalarda D vitamini eksikliği ve solunum fonksiyonları, alevlenme, hospitalizasyon ilişkisi	66
4.6. Hastaların vitamin D eksikliğine göre mMRC düzeyleri	67
4.7. mMRC ve 25OHD ₃ ilişkisi	67
4.8. GOLD sınıflaması ve ortalama D vitamini ilişkisi	67
4.9. Hastaların vitamin D eksikliğine göre laboratuvar değerleri	68
4.10. Hastalarda D vitamini eksikliği CRP, sedimentasyon, lökosit ilişkisi	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Sağlık ilişkili yaşam kalitesi ve FEV ₁ düzeyindeki ilişki	25
2.2. Birleşik KOAH değerlendirilmesi	28
2.3. D vitamini oluşumu ve etki mekanizması	38
2.4. Alfa hidroksilaz enzimini ve D vitamini reseptörü (VDR) dağılımı	39
2.5. VDR aktivasyon şeması	44
2.6. D vitamini reseptörleri	45
4.1. Hastaların GOLD evrelemesine göre dağılımı	62
4.2. Hastaların D vitamini düzeyleri	63
4.3. Hastaların D vitamini eksikliğine göre alevlenme riski	64
4.4. Hastaların D vitamini eksikliğine göre FEV ₁ ve FVC düzeyleri	65

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 etkenlere kronik maruziyeti ile oluşan, tedavi edilebilir ve önlenabilir bir hastalıktır (1).

KOAH günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sosyoekonomik sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Tüm dünya ülkelerinde ve ülkemizde mortalitesi, morbiditesi ve prevalansı oldukça yüksek ve giderek artmakta olan önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada tüm ölüm nedenleri arasında 2020 yılında üçüncü sıraya çıkacağı beklenmektedir (2, 3).

Günümüzde sigara bırakma tedavisi ve diğer çevresel etkenler maruziyetin önlenmesinin dışında, akciğer fonksiyonlarını birincil ve ikincil korumada etkili, yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla geçmiş yıllarda özellikle anti-oksidan ajanlar ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Astım alanında yapılan gözlemsel çalışmalarda anti-oksidan ajanların yararının olabileceği gösterilmiş olsa da, yapılan ilaç çalışmalarında bu ajanların ikincil korumadaki faydası gösterilememiştir (4, 5).

Son zamanlarda 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). Bu veriler D vitamini eksikliğinin KOAH'ın gelişimi, ilerlemesi ve alevlenmeleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber D vitamini eksikliğinin 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 metabolizmasının yer aldığı esas organlardır. Bununla birlikte hemen her hücrede (beyin, kalp, mide, pankreas, deri, meme, gonadlar, T ve B lenfositleri, monositler, akciğerler) vitamin D reseptörü (VDR) vardır. D vitamini hem kalsiyum metabolizması, hem de iskelet dışı etkilerini VDR aracılığı ile yapmaktadır. Direk 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 (7, 8).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, D vitamini eksikliğinin çeşitli enfeksiyonlar, astım ve KOAH ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (9). Düşük prenatal D vitamini düzeyinin astım prevalansı için risk faktörü olabileceği ve yine D vitamini eksikliğinin astımın şiddeti ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (10, 11).

D vitamini eksikliği, genel toplumda dünya çapında artmaktadır (12, 13). Vitamin D eksikliği özellikle ultraviyole B ışınlarından yetersiz sentezi ve daha az olarak besinlerle yetersiz alımı sonucunda oluşmaktadır (14). 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 nedeniyle D vitaminin aktivasyonunun bozulması sonucunda, D vitamini eksikliği açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmektedirler (18).

İnsanlarda güneş ışığı vitamini olarak bilinen D vitamininin ortalama %90 - 95'i güneş ışığı yardımı ile oluştuğu gibi, hazır olarak da alınabilir. Cilde ulaşan güneş miktarını ve 7-dehidroksikolesterolün oluşum miktarını etkileyen faktörler aynı zamanda ciltte D vitamininin yapımını da etkilemiş olur. Bu sentezi birçok faktör etkileyebilir. Bunlar arasında, yaşanan bölgenin enlemi, güneş koruyucu kremler, mevsimler, deri pigmenti, güneşlenme saati ve süresi, beden kitle indeksi olarak sıralanabilir (15). D vitamininin kemik dışında birçok dokuda fonksiyonu olduğu bilinmektedir. D vitamini reseptörleri beyin, hipofiz, tiroid, meme, kalp kası, karaciğer, böbrek, deri, kolon, ince bağırsak, prostat bezi, mononükleer hücreler, lenfositler ve pankreas adacık hücrelerinde bulunmaktadır (16).

Vitamin D güçlü immünmodülatör özelliklere sahiptir. D vitamininin hem doğal immünite, hem de kazanılmış immünite üzerine etkileri gösterilmiştir. Doğal immün sistemin hücrelerini etkileyerek öncül inflamatuvar sitokin salınımını inhibe etmekte

ve antimikrobiyal peptit sentezini indüklemektedir. Bunların yanı sıra anti-proliferatif, pro-apoptotik ve antiinflamatuvar özellikleri de bilinmektedir (8, 17).

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 (19). 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 (18). Danimarka'da KOAH hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %68'inde osteoporoz ve osteopeni saptanmıştır (20).

KOAH gelişimi ve akciğer fonksiyonları ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde 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 (FEV_1 ve FVC) arasında güçlü bir ilişki bulunmuşken, İngiltere'de yapılan The Hertfordshire kohort çalışmasında, D vitamini ile akciğer fonksiyonları arasında ilişki bulunmamıştır (125, 141). Yakın zamanda yapılan kesitsel bir çalışmada ise KOAH hastalarında 25(OH)D düzeyi ile FEV_1 arasında pozitif ilişki saptanmışken, halen sigara içen KOAH hastalarında yapılan longitudinal bir çalışmada, FEV_1 kayıp hızı yüksek olan hastalarla, FEV_1 kayıp hızı düşük olan hastaların bazal vitamin D düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır (19, 21).

2012 yılında 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 (22). Belçika'da yapılan başka bir çalışmada, vitamin D destek tedavisinin, orta ve ağır KOAH hastalarında alevlenmeleri azaltabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (23).

KOAH'da vitamin D'nin rolü konusunda elde edilen çelişkili sonuçlar nedeniyle, bu çalışmada KOAH hastalarında vitamin D düzeyinin ve vitamin D eksikliğinin KOAH'da 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 özellikle sigara ve diğer çevresel faktörlere kronik maruziyeti ile oluşmaktadır. Önlenabilir 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

Prevalans, toplumda bir sağlık olgusunun görülme yaygınlığını gösteren ve kronik hastalıklarda sıklıkla kullanılan bir ölçüttür. KOAH prevalansı ile ilgili tahminler, araştırma bölgesi, örneklem sayısı ve yöntemi, anket yanıtlama oranı, spirometrik testlerin kalite kontrolü ve bu testlerin bronkodilatör öncesi veya sonrası yapılması ve hava akımı kısıtlanmasında kullanılan ölçütlere göre farklılık gösterir (Türk Toraks Derneği Uzlaş Raporu, 2010).

KOAH tüm dünyada artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH sıklığı ve buna paralel ölümlerin artışıdaki en önemli neden muhtemelen toplumdaki sigara içme alışkanlığındaki ve yaşlı nüfus oranındaki artıştır. Hava akımı obstrüksiyonunu tanımlayacak genel kabul görmüş bir ölçütün henüz bulunmamış olması, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarında büyük güçlük yaratmaktadır. 2001 yılında GOLD tarafından önerilen ve daha sonra Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün (postbronkodilatör $FEV_1 / FVC < \%70$), FEV_1/FVC 'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir (24). 12 ülkede yapılan BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) çalışmasında, 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansının, sabit oran ölçütü (post bronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$) kullanıldığında %25'lere ulaştığını, GOLD evre II ölçütü (post bronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$ ve $FEV_1 < \text{beklenenin } \%80$ 'i)

kullanıldığında ise bu oranın %10,1 olduğu (erkeklerde %11,8, kadınlarda %8,5) gösterilmiştir (19). KOAH tanısında sabit oranın kullanılması, bu oranın yaşla paralel azalması nedeniyle, yaşlı nüfusta yanlış tanıya neden olabilmektedir. Bu nedenle, tanıda spirometrenin yanı sıra, risk faktörlerine maruziyet ve solunumsal semptomların varlığı veya post bronkodilatör $FEV_1 < \text{beklenenin } \%80$ 'i ölçütlerini dikkate almak gerekmektedir. KOAH için prevalans çalışmalarında en değerli bilgi spirometrik kriterlerin kullanıldığı çalışmalardan gelmektedir.

Spirometre kullanılarak yapılan KOAH prevalans çalışmalarından birisi Japonya'da yapılan çok merkezli NICE çalışmasıdır. Japonya'nın ulusal istatistiklerinde KOAH prevalansı %0,3 olarak bildirilmekte iken spirometrik yöntemin kullanıldığı NICE çalışmasında 30 kat daha farkla %8,5 olarak bulunmuştur. NICE çalışması aslında KOAH farkındalığının en önemli toplum sağlığı problemi olduğunu söylemiştir (25).

KOAH hastalarının sayısı, ABD'de 1996 yılında 18 yaş ve üzeri 11,9 milyon olarak tahmin edilmiştir (26). ABD'de Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nda (Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), yetişkin nüfusta 23,6 milyon kişide KOAH bulunmuş ve KOAH prevalans hızı %13,9 olarak bulunmuştur (26).

1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının metaanalizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir (27). KOAH prevalansının uluslararası karşılaştırmalarına izin veren değerli çalışmalardan biri Güney Amerika'da beş ayrı ülkeye ait beş ilde 2001-2004 yılları arasında gerçekleştirilen PLATINO (Proyecto Latino Americano de Investigacion Obstruction Pulmonar) çalışmasıdır (28). PLATINO çalışmasında KOAH prevalansının %7,8'den (Mexico City'de) %19,7'ye (Montevideo'de) kadar değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir.

BOLD girişimi tarafından KOAH prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek amacıyla 18 ülkede yapılan çalışmalarda sabit oran ölçütü ($FEV_1/FVC < \%70$) 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 (29).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), KOAH'ın 2002 yılında iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, alt solunum yolu infeksiyonları ve HIV/AIDS'in ardından 5. ölüm nedeni iken, 2030'da iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıkların ardından 3. sırada yer alacağını belirtmektedir (2, 3). KOAH, yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde ölümlerin artış gösterdiği major kronik hastalıklardandır.

Türkiye'de yapılmış KOAH prevalans çalışmaları Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Türkiye'de yapılmış bazı KOAH prevalans çalışmaları.

İlk yazar, Kaynak	Şehir	Yerleşke	Örnek hacmi	Tanı kriteri	Prevalans Hızı (%)		
					Erkek	Kadın	Toplam
Çetinkaya F. et al. 2000	Kayseri	Kır	1023 Anket	Kronik Bronşit	17.8	10.0	13.5
Özlü T. et al. 2004	Trabzon	Kent	613 Anket ve Spirometre	ATS GOLD	4.0 1.7	1.6 0.3	2.8 0.98
Güzelant A.E et al. 2004	İzmir	Konak Kent	1404 Anket ve Spirometre	GOLD	13.3	7.3	10.2
Günen H. et al. 2004	Malatya	Kent	1160 Anket ve Spirometre	-	10.6	1.5	6.0
Kocabaş A. et al. 2006 (92)	Adana	Kent	806 Anket ve Spirometre	GOLD Sabit oran Ev.II+	28.5 15.4	10.3 6.0	19.1 10.5
Budak R. 2010	İzmir	Balçova Kent	380 Anket ve Spirometre	GOLD	-	-	11.8
Örnek T. 2006	Zonguldak	Kent	305 Anket ve Spirometri	GOLD (E.0 +) (Evre1+)	21.5	10.5	15.1 11.1

Ülkemizde sigara içme prevalansının erkeklerde yüzde 50,6, kadınlarda yüzde 16,6 olduğu dikkate alındığında, Türkiye çalışmasında erkek ve kadınlar için saptanan KOAH prevalanslarında daha büyük farklılık beklenirdi. Ülkemizde KOAH prevalansını saptamak üzere yürütülmüş diğer çalışmalarda da daha yüksek prevalans hızları elde edilmiştir. Bu çalışmalardan 2000 yılında Hastalık Yüğü Çalışmasında

KOAH prevalansı %10,2 (erkeklerde %8,4 ve kadınlarda %11,9) olarak saptanmıştır (30). İzmir'in Balçova İlçesinde, 2007 yılında 40 yaş üstü popülasyonda yürütülen bir araştırmada, KOAH prevalansı bronkodilatör uygulanmaksızın spirometri ile değerlendirilmiş ($FEV_1/FVC < \%70$), KOAH prevalansı yüzde 11,8 (erkeklerde yüzde 15,6 ve kadınlarda yüzde 6,3) olarak saptanmıştır (31). BOLD protokolüne göre hazırlanan anket ve aynı protokole göre spirometrik ölçümlerle yapılan 1270 vakalık (610 vaka şehir merkezinden, 660 vaka kırsaldan) çalışmada da 1188 kişinin sonuçları değerlendirilmiş; 18 yaş ve üzerinde KOAH prevalansı %4,5 (kadınlarda %2,5; erkeklerde %6), 45 yaş ve üstünde KOAH prevalansı %11,5 (kadın %5,9; erkek %15,1) olarak bulunmuştur (32). 2008 yılında yayınlanan Günen ve arkadaşlarının yaptığı Malatya bölgesinde ilk geniş bölge çalışması olan makalede ise 1160 vaka çalışmayı tamamlamış olup, çalışmada 40 yaş üstü sigara kullanmakta olanlarda KOAH prevalansı %18,1, genç sigara içen hasta grubunda da %4,5 olarak tespit edilmiştir (33). Çetinkaya ve ark.'nın Kayseri kırsalında 1023 kişilik örnekleme (yaş aralığı: 20-83) Avrupa Toplumu Solunum Sağlığı Çalışması "European Community Respiratory Health Study (ECRHS)" Anketi kullanarak yapılan kesitsel çalışmada, kronik bronşit prevalansı %13,5 (kadınlarda %10, erkeklerde %17,8) olarak bildirilmiştir (33).

Türkiye'de 2003 yılında yapılan ulusal hastalık yükü çalışması, KOAH'ın ülkemizde üçüncü ölüm nedeni olduğu ve her yıl 26 bin kişinin ölümüne neden olduğunu göstermektedir. KOAH ölüm nedenleri sıralamasında erkeklerde %7,8 ile üçüncü, kadınlarda %3,5 ile beşinci ve toplamda %5,8 ile üçüncü ölüm nedenidir. Hastalık yükü çalışması sonuçlarına göre, Türkiye'de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk on hastalığın yüzde dağılımı Tablo 2.2'de ve hastalık yükünü oluşturan ilk on hastalığın cinsiyete ve toplam içindeki yüzdesine göre dağılımı Tablo 2.2'de verilmiştir (30).

Tablo 2.2. Türkiye’de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalığın cinsiyete göre yüzde dağılımı.

Erkek		Kadın		Toplam	
Hastalıklar	%	Hastalıklar	%	Hastalıklar	%
İskemik Kalp Hastalığı	20.7	İskemik Kalp Hastalığı	22.9	İskemik Kalp Hastalığı	21.7
Serebrovasküler Hastalıklar	14.5	Serebrovasküler Hastalıklar	15.7	Serebrovasküler Hastalıklar	15.0
KOAH	7.8	Perinatal Nedenler	5.9	KOAH	5.8
Perinatal Nedenler	5.6	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	4.5	Perinatal Nedenler	5.8
Trakea, Bronş ve Akciğer Kanseri	4.4	KOAH	3.5	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	4.2
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	4.0	Hipertansif Kalp Hastalığı	3.3	Hipertansif Kalp Hastalığı	3.0
Hipertansif Kalp Hastalığı	2.7	Diabet	2.9	Trakea, Bronş ve Akciğer Kanseri	2.7
Trafik Kazaları	2.6	Meme kanseri	2.1	Diabet	2.2
İnflamatuvar Kalp Hastalığı	1.8	İnflamatuvar Kalp Hastalığı	2.0	Trafik Kazaları	2.0
Konjenital Anomaliler	1.6	İshalle Seyreden Hastalıklar	1.6	İnflamatuvar Kalp Hastalığı	1.9

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 etiolojide önemli olduğunu desteklemektedir.

Benzer sigara içme öyküsü olan iki kişiden sadece birinde KOAH gelişmesi hastaların genetik özellikleri ve yaşam sürelerine bağlıdır. KOAH gelişimine yol açtığı bilinen, nadir saptanan alfa-1 antitripsin eksikliği dışında, kesin olarak belirlenememiş birçok genetik faktör KOAH gelişiminde rol oynar. Yaşam süresinin uzaması da kişinin yaşamı boyunca daha fazla risk faktörüne maruz kalmasına neden olur (34).

KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 2.3’de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. KOAH’da risk faktörleri.

Çevresel Faktörler	Kişiyeye Ait Faktörler
Sigara içimi Aktif sigara içimi Pasif sigara içimi Annenin sigara içimi Mesleki maruziyet Hava kirliliği İç ortam Dış ortam Sosyoekonomik faktörler Diyette 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

a) Tütün dumanı

Aktif sigara içimi veya çevresel tütün dumanı maruziyeti KOAH gelişiminde en önemli çevresel risk faktörüdür. KOAH tanısı konan hastaların yaklaşık %80’inden sigara sorumludur (35). Sigara içenlerde klinik olarak KOAH gelişme riski %20 civarındadır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre solunumsal semptomlar ve akciğer fonksiyonu anormallikleri daha yaygındır. Sigara içen ve sigaranın zararlı etkilerine duyarlı olan kişilerde yıllık FEV₁ değerlerinde düşme daha hızlı olacak, ilerleyen yıllarda KOAH gelişme riski ve mortalite artacaktır. KOAH gelişiminde kişinin sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, günlük içilen sigara sayısı ve cinsiyet önemlidir (36).

Hastalarda genellikle 20 paket-yıldan fazla sigara öyküsü saptanır (31). Kadın cinsiyet sigara dumanına erkeklerden daha duyarlıdır (37). Çevresel tütün dumanı maruziyeti de hiç sigara dumanına maruz kalmayan kişilere göre KOAH gelişme riskini artırmaktadır. Bu etki akciğere inhale edilen toplam partikül ve gaz yükünde artma ile ilişkilidir. Beş yıldan uzun süreli ve haftada 40 saatten fazla tütün dumanına maruz kalma KOAH gelişme riskini %50 oranında artırmaktadır (38). Gebelik

döneminde annenin sigara içimi intrauterin akciğer büyümesi ve gelişimini etkileyerek fetus için risk oluşturmaktadır. Sigara dumanına ergenlik döneminden itibaren maruz kalınması ise akciğer gelişimini olumsuz etkileyerek KOAH bulgularının daha erken yaşta ortaya çıkma riskini arttırmaktadır (39).

b) Mesleki ve çevresel maruziyet

KOAH gelişiminde sigara içimi temel risk faktörüdür, ancak sigara içenlerdeki KOAH'ın %15-19'u mesleki maruziyete bağlanabilir (40). Sigara içmeyenlerde ise bu oran %31'e ulaşmaktadır (1). Çalışma ortamlarında yasalarla denetiminin daha az olduğu ülkelerde mesleki olarak maruz kalınan risklerin, Avrupa ya da Kuzey Amerika'dan bildirilen çalışmalardan daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Mesleki maruziyeti olan sigara içen kişilerde içmeyenlere göre solunum fonksiyonlarındaki kayıp anlamlı düzeyde fazladır.

Fabrika, üretim tesisleri ve çiftlik gibi iş ortamlarında akciğere zarar verebilecek gaz ve tozların inhalasyon yoluyla alınması ve uzun süreli maruziyet sonrasında KOAH gelişebilir. Gaz ve partiküllerin yoğunluğu, miktarı ve temas süresi akciğer fonksiyonlarında kayıp ile paraleldir (41). Toz ve dumana maruziyetin olduğu kömür tozu, kadmiyum veya silika maruziyetin olduğu meslekler de KOAH gelişimi ile ilişkilidir. İşyerinde çalışanların tümünde KOAH gelişmemesi, eşlik eden diğer 23 risk faktörleri ve/veya genetik yatkınlığı düşündürmektedir. Sonuçta toplumda KOAH yükünü azaltmak için kötü çalışma koşullarının düzeltilmesiyle birlikte sigara içiminin önlenmesi gerekmektedir.

c) İç ve dış ortam hava kirliliği

İç ortam hava kirliliği özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bu ülkelerde toplam KOAH olgularının yaklaşık %20'sinden biomas maruziyeti sorumludur (42). İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni biomas maruziyetidir. Isınma veya yemek pişirme amacıyla, havalandırması iyi olmayan ortamlarda odun, odun kömürü, tezek veya kurutulmuş bitki atıklarının uygun şekilde izole edilmeden yakılması yüksek düzeyde iç ortam kirliliğine neden olmaktadır. Bu organik artıkların yakılması sonucunda ortaya çıkan gaz ve partiküllere soluma yoluyla uzun süre maruz kalınması biomas maruziyeti

olarak tanımlanır. Bu yakıtların yanma ürünleri olarak amonyum, siyanid, aldehid, akrolein, nitrojen oksid gibi gazlar ve partiküller ortama salınır. Yanma sonrası ortaya çıkan bu ürünlerin solunum sistemine zararlı etkileri bulunmaktadır.

Biyomas yakıt türleri bölgelere ve ülkelere göre farklılık gösterebilir. Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar insan evlerinde ısınma veya yemek pişirme amaçlı biyomas ürünleri kullanmaktadır. Biyomas maruziyeti gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda saptanan KOAH'dan büyük oranda sorumlu bulunmuştur (43). Bu ülkelerde iç ortam hava kirliliği, kalabalık şehirlerde araba egzozlarından salınan partiküller ve SO₂'ye göre KOAH gelişimi için daha risklidir (44).

Dış ortam hava kirliliğinin tek başına KOAH'a neden olduğuna dair yeterli veri yoktur. Araba egzozlarından salınan gazların solunum fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz etkilemektedir (45). Şehirlerde yüksek düzeydeki dış ortam hava kirliliği kalp-akciğer hastalığı olanlar için alevlenmelere ve hastalığın kötüleşmesine neden olur. Dış ortam hava kirliliği ayrıca solunum yolu infeksiyonlarında artışa neden olarak ileri yaşlarda KOAH gelişme riskini artırır. KOAH nedeni olarak dış ortam hava kirliliğinin rolü net değildir, sigara içme ile karşılaştırıldığında etkisinin daha az olduğu düşünülmektedir. Yüksek dozda kısa süreli ve düşük dozda uzun süreli maruz kalmanın etkileri net değildir.

d) Genetik faktörler

Sigara kullanan veya aynı çevresel faktörlere maruziyeti olan kişilerin bir kısmında KOAH gelişmesi ve bazı ailelerde KOAH'ın sık görülmesi, genetik faktörlerin KOAH gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. En iyi belgelenen genetik risk faktörü, ağır kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliğidir. En sık Kuzey Avrupa kökenli kişilerde görülür. Erken ve hızlanmış panlobüler amfizem gelişmesi ve akciğer işlevinde azalma hem ağır eksiklik bulunan sigara içicilerinde, hem de içmeyenlerde oluşsa da sigara içme, riski önemli ölçüde artırır. Alfa-1 antitripsin (A1AT) eksikliği dünya nüfusunun sadece küçük bir kısmını ilgilendirse de, genlerle çevresel maruziyet arasındaki etkileşimin KOAH'a yol açtığını gösterir. Bu yolla diğer genetik risk faktörlerinin KOAH'a nasıl katkıda bulunduğu düşünüldüğüne ilişkin

bir model sağlar (49). KOAH'da önemli olduğu düşünülen ve üzerinde çalışılan başlıca genler: proteaz ve antiproteaz dengesini düzenleyen genler (örneğin; AAT, serpine2, a1-antikimotripsin, a2-makroglobulin, sekretuar lökosit proteinaz inhibitör, matriks metaloproteinaz, ADAM33 ve proteaz aktive edici reseptör-2), antioksidan genler (örneğin; Mikrozomal epoksid hidrolaz, glutatyon-S-transferaz, sitokrom P4501A1 ve ekstrasellüler süperoksid dismutaz), mukosilyer klirensi düzenleyici genler (örneğin; Kistik fibrozis transmembran regülatör ve müsinler) ve inflamatuvar mediatörleri etkileyen genler (örneğin; Vitamin-D bağlayıcı protein, TNF- α , IL-11, IL-1 ailesi, IL-13, transforming growth faktör-b1, immünglobulin yetersizliği, kan grubu antijenleri ve human lökosit antijen) sayılabilir (50)

e) Yaş

Yaş KOAH gelişiminde çoğu zaman risk faktörü olarak sayılmaktadır. Yaşam süresinin uzaması kişinin daha fazla risk faktörüne maruz kalmasına neden olacaktır. Ancak risk faktörlerinden bağımsız olarak sağlıklı bir yaşlanmanın KOAH'a neden olup olmadığı belli değildir.

f) Cinsiyet

KOAH gelişiminde cinsiyetin etkisi konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. Eskiden yapılan çalışmalarda erkeklerde KOAH prevalansı ve mortalitesinin daha yüksek olmasına rağmen günümüzde gelişmiş ülkelerde KOAH prevalansı ve mortalitesi kadın ve erkek cinsiyette eşitlenmiştir (39). Gelişmiş ülkelerde kadınların sigara içime oranlarında artma, gelişmekte olan ülkelerde ise kadınların daha fazla biomas maruziyeti nedeniyle hastalığın erkek ve kadın cinsiyeti benzer oranda etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca kadın cinsiyetin sigara dumanı ve çevresel risk faktörlerine daha duyarlı olduğu konusunda yayınlar olmakla birlikte sonuçları tutarlı değildir (44).

g) Sosyoekonomik durum

Düşük sosyoekonomik durumun KOAH gelişimine etkisi konusu net değildir. Yoksulluğun KOAH için risk faktörü olduğu açıktır ancak yoksulluğa bağlı farklı bileşenlerin katkısı açıklanamamıştır. Çünkü düşük sosyoekonomik düzeyde sigara içimi, kalabalık hane, iç-dış ortam hava kirliliği, mesleki faktörler, intrauterin dönemden itibaren kötü beslenme ve sık enfeksiyon geçirme gibi KOAH gelişimine neden olabilen diğer risk faktörlerine sık rastlanmaktadır. Çalışmalarda karıştırıcı faktörlerin tümüyle ortadan kaldırılması oldukça güçtür. Sosyoekonomik durum diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra değerlendirildiğinde düşük sosyoekonomik durum KOAH gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. KOAH gelişme riski ile sosyoekonomik durumun ters orantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca düşük eğitim düzeyindeki KOAH'lılarda mortalitenin de yüksek olduğu gösterilmiştir (46).

h) Hava yolu aşırı duyarlılığı ve astım

Astımlı erişkinlerde sigara içme açısından düzeltme yapıldığında zamanla KOAH gelişme riski astım tanısı olmayan erişkinlere göre 12 kat daha fazladır (47). Astım tanısı olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise astımlı hastaların %20'sinde geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlanması ve transfer katsayısında azalma bildirilmiştir (48). Hava yolu aşırı duyarlılığı ise KOAH risk faktörleri arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer alır. Genel nüfusta atfedilebilen risk sigara için %39 iken bronş aşırı duyarlılığı için %15 olarak bildirilmiştir (49).

ı) Solunum yolu enfeksiyonları

Çocukluk döneminde geçirilen sık ve ağır solunum yolu enfeksiyonları erişkin yaşta akciğer fonksiyonlarında azalma ve solunumsal belirtilerde artış ile ilişkilidir. Enfeksiyonlara yatkınlık KOAH alevlenmesinde rol oynar, ancak hastalık gelişimindeki etkisi net değildir. Solunum yollarının bakteriyel ajanlarla kronik kolonizasyonu sonucu ortaya çıkan inflamatuvar yanıt akciğer hasarını artırabilir (23).

2.1.4. Patoloji

KOAH patolojisi santral ve periferik hava yollarında tıkalıcı nitelikte değişiklikler, akciğer parankiminde kalıcı değişiklikler ve bunlara eşlik eden akciğerin vasküler yatağında meydana gelen değişiklikler olarak özetlenebilir. 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 2.4’de özetlenmiştir.

Tablo 2.4. KOAH’da patolojik değişiklikler.

	İnflamatuvar 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 Skuamöz metaplazi
Periferik havayolları (çapı < 2 mm 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

a) Büyük hava yolları

Büyük proksimal hava yollarında (trakea, iç çapı 2 mm’den büyük hava yolları) makrofajlar, CD8+ T lenfositler artmıştır. Az sayıda nötrofiller ve eosinofiller bulunur (kronik obstrüktif bronşit). Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarındaki inflamasyondan kaynaklanmaktadır. Sigara

dumanı, sık geçirilen bakteriyel infeksiyonlar ve diğer iritanlara kronik olarak maruziyet, submukozal bez kütlelerinde (bez hücrelerinin sayı ve büyüklüğünde), kas dokusunda ve yüzey epitelinde birçok değişikliğe yol açmaktadır. Skuamoz epitel hücrelerinde metaplazi vardır. Goblet hücreleri, submukozal bezler ve mukus sekresyonu artmıştır (53).

b) Küçük hava yolları

Küçük, distal, periferik hava yollarında (iç çapı 2 mm'den küçük bronşiyoller) makrofajlar, T lenfositler, B lenfositler, fibroblastlar artmıştır. Bronşiyollerin duvarında lenfoid foliküller vardır. Az sayıda nötrofil ve eosinofil bulunur. Hava yolu duvarında kalınlaşma, peribronşiyal adventisyada fibrozis, lümende inflamatuvar eksüda hava yolunda daralmaya (obstrüktif bronşiyolit) sebep olmaktadır (53).

c) Akciğer parankimi

Akciğer parankiminde (alveoller ve respiratuar bronşiyoller) makrofajlar, CD8+ T-lenfositleri artmıştır. Epitel ve endotel hücrelerinde apoptoz ve alveol duvarlarında destrüksiyon vardır. 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.

Hastalığın asinüsteki lokalizasyonuna göre 4 morfolojik tipi tanımlanmıştır:

1. Proksimal asiner (sentrasiner ya da sentlobüler) amfizem sadece respiratuar bronşiyollerde sınırlı irreverzibl fokal bir destrüksiyon alanıdır. Özellikle uzun süreli sigara içicilerde ve pnömokonyozda izlenen amfizem tipidir. Üst loblarda ve alt lobun üst bölgelerinde gelişir.
2. Panasiner amfizemde her iki akciğerde diffüz tutulum ve asinüsteki tüm alveollerde harabiyet vardır ve daha çok akciğerlerin alt loblarını tutar. AAT eksikliğinde, intravenöz ilaç ve uyuşturucu kullananlarda görülür.
3. Distal asiner amfizem (paraseptal, subplevral, veya lokalize amfizem) terminal respiratuar ünitenin proksimal kısımları sağlam kalırken periferik bölgelerde alveollerin duvarlarının hasarlanması sonucu sıklıkla üst loblarda ve plevra altlarında görülür. Apikal bül oluşumuna sebep olabilir ve özellikle gençlerde bülün rüptürü sonucu spontan pnömotoraks gelişebilir.

4. Düzensiz amfizem daha önce herhangi bir nedenle hasarlanmış akciğerde oluşan skar dokusuna eşlik eden amfizem tipidir.

Sentrilobuler amfizem KOAH'da en yaygın görülen amfizem tipi olup, genellikle üst lobları tutar (54).

d) Akciğer damarları

Pulmoner damarlardaki temel değişiklikler damar duvarında kalınlaşma ve endotelial disfonksiyondur. Akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın erken döneminde başlar. Damar düz kas artışı, CD8+ T lenfositler ve makrofajların damar duvarına infiltrasyonu, hastalığın ileri dönemlerinde amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Sonuçta bu yapısal değişiklikler, pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofi gelişerek kor pulmonaleye yol açar (54).

2.1.5. Patogenez

KOAH'lı hastaların hava yollarında gözlenen inflamasyon, kronik iritanlara karşı, normalde oluşan inflamatuvar yanıtın abartılı hali gibi görünmektedir. Enflamasyondaki bu artışın mekanizması henüz tam anlaşılamamıştır, ancak genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir. Sigara içicisi olmayan bazı hastalarda da KOAH gelişebildiği açıktır ancak bu hastalardaki inflamatuvar yanıtın nasıl geliştiği bilinmemektedir. Akciğerdeki inflamasyon sigara bırakıldıktan sonrada sürer, bunun mekanizması bilinmemektedir, ancak bu süreçte otoantijenlerin ve kalıcı mikroorganizmaların rolü olabilir. Oksidatif stres ve akciğerdeki proteinaz fazlalığı inflamasyonu daha da değiştirir. Bu mekanizmalar hep birlikte KOAH'ta gözlenen patolojik değişikliklere yol açar (1).

2.1.5.1. İnflamasyon

KOAH patogenezindeki esas faktörün akciğer parankiminde, hava yollarında ve pulmoner damarlarda normal olmayan inflamasyon cevabı olduğu kabul edilen görüştür.

KOAH'lı hastaların akciğer dokuları, balgamları ve bronko alveolar sıvılarında inflamatuvar hücreler ve mediatörlerin arttığı gösterilmiştir. İnflamasyona katılan

değişik hücreler (makrofajlar, T lenfositler, özellikle de CD8(+) T lenfositler, nötrofiller) ve bu hücrelerden salınan değişik mediyatörler (proteazlar, oksidanlar ve toksit peptidler) akciğerlerde hasar gelişimine neden olmaktadır. Başta sigara olmak üzere, zararlı toz ve partiküllerin inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmaktadır. Aktive makrofajlar epiteloid hücreler ve CD8(+) T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaksik faktörler salınmasına yol açmaktadır (55). 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 fibroze 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 artırır. NF- $\kappa\beta$ 'nin DNA'ya bağlanması histon 4 asetilizasyonunu artırıp histon deasetilizasyonunu (HDCA2) azaltarak, sitokin transkripsiyonunun sürmesine neden olur (56).

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 (57).

b) Makrofajlar

KOAH'lı hastaların BAL sıvıları incelendiğinde nötrofillerle birlikte makrofaj hücreleri oranlarının da KOAH olmayan hastalardan yüksek olduğu belirtilmiştir. Makrofaj hücreleri KOAH'ta temel savunma hücreleridir. 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 salınmaktadır. Alveolar makrofajlar aynı zamanda MMP- 2, MMP-9, MMP-12 gibi elastolitik etki gösteren matriks metalloproteinazların salımına neden olur. 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 Bcl-XL artışı nedeniyle yaşam sürelerinin uzadığına dair indirekt bulgular da gösterilmiştir. Makrofaj hücreleri MMP'leri salgılayarak alveol hücre duvarında sayılarını arttırarak hasara uğrattıkları; sayılarının da hastalığın şiddetiyle orantılı olduğu belirtilmiştir. Bu hücrelerin normal şartlar altında akciğerlerin gelişimine katkı sunmasına karşın aşırı ekspresyon durumlarının hasara yol açtıkları ifade edilmiştir (58).

c) Lenfositler

Lenfositlerin sayısı KOAH'ta akciğer parankiminde ve bronş duvarında artmıştır. CD8+ (sitotoksik) hücreler ağırlıklı olmak üzere T-lenfositler bulunur ve hastalık patogenezinde anahtar rol oynarlar. Bu etkinin ise T lenfositleri tarafından salgılanan bazı enzim ve sitokinler (perforin, garanzim, TNF- α) aracılığıyla gerçekleştiği ifade edilmektedir. Ortamda daha az oranda bulunan CD4+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler (23). Yapılan çalışmalarda T lenfosit sayısının alveolar yıkım miktarı ve havayolu inflamasyonunun şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (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. Yapılan çalışmalar akciğer parankim hasarının CD8T lenfositlerden salınan perforin ve garanzim gibi litik maddelerin etkisine bağlı olabileceğini göstermektedir. B lenfositler ise küçük hava yollarında ve lenfoid folliküllerde bulunurlar. Bu hücrelerin artışı kronik enfeksiyonu ya da hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir (59).

d) Eozinofiller

KOAH patogenezindeki rolü tam olarak bilinmeyen eozinofiller konusundaki çalışmaların bazılarında KOAH'lı hastaların balgamlarında sayıları artarken, bazı

Çalışmalarda ise sayılarında herhangi bir artışın olmadığı bildirilmiştir. Buna karşın eozinofil sayılarının artmamasına rağmen eozinofil katyonik protein ve eozinofil peroksidaz düzeylerinin yükseldiğı belirtilmiştir. Çalışmaların çoğunda ise alevleme dönemlerinde eozinofil sayısında artışın olduğu ifade edilmiştir. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak ışık mikroskobunda görülememeleri ile açıklanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, balgamla aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünölmektedir (60).

e) Epitelyal hücreler

KOAH'ta oluşan ve inflamasyondan sorumlu inflamatuvar medyatörlerin ve proteazların önemli bir kaynağı olan epitel hücreleri, havayollarında ve alveollerde bulunmaktadır. Epitelyal hücreler hava yollarında konak savunmasını, defensin, anti-oksidadlar ve anti-proteazlar üreterek sağlarlar. Goblet hücrelerinden salınan mukus bakterileri ve partikülleri tutar. Havayolu ve alveol epitelyum hücreleri de önemli inflamatuvar mediatör ve proteinaz 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 (61).

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 düşünölmektedir. Sigara içiciliğı 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 (62).

2.1.5.2. Oksidan / Antioksidan denge

Reaktif oksijen türleri (ROS) antioksidan savunma mekanizmalarından fazla üretilir ve lipidler, proteinler ve deoksiribonükleik asit hasarı dahil olmak üzere zararlı etkilere yol açarak hücrede oksidatif strese neden olur. Oksidatif stres KOAH'ta süreci hızlandıran önemli bir mekanizma olabilir. Sigara dumanı, aktifleşmiş nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerin KOAH'ta oksidatif stres artışına sebebiyet verdiği ifade edilmiştir. KOAH hastalarında ekshale soluk kondensatı, balgam ve sistemik dolaşımdaki biyolojik oksidatif stres göstergelerinde (örn. hidrojen peroksit, 8-izoprostan) artış vardır. Oksidanlar protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek, ECM hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açarlar. Aynı zamanda alfa-1 antitripsin, sekretuar lökoproteaz inhibitörü gibi antiproteinazları da inaktive ederler. Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve nitrik oksit, sigara dumanı ve inflamatuvar hücrelerden serbestleşen başlıca oksidanlar olup bunların dışında süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali ($-OH$), nitrojen dioksit (NO_2) gibi oksidanlarda vardır. İzoprostan F2 alfa 3 de yine bir oksidan olup, akciğer oksidatif stresin in-vivo biyolojik belirleyicisidir ve hidrojen peroksit ile birlikte bronkokonstrüksiyon yapabilir (63).

Akciğerlerin normal antioksidan savunmasında; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır. KOAH'lı hastalarda oksidatif stresin artmasıyla beraber bu faktörlerde azalış meydana geldiği belirtilmiştir. 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 yol açar (1).

2.1.5.3. Proteaz / Antiproteaz dengesizliği

İnflamasyon ve oksidatif stresin etkisiyle birlikte aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden salgılanan proteolitik enzimler sayesinde KOAH'ta proteaz aktivitesinin arttığı bildirilmiştir. Proteinazlar içinde en önemlisi bir serin proteaz olan nötrofil elastazdır. Organizma solunum yollarında bulunan α 1-antitripsin, α 1-antikimotripsin, 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. Amfizemli hastalarda kollojenaz (MMP1) ve jelatinaz (MMP3) düzeyleri yüksek saptanmıştır. İnflamatuvar 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 düşünülmektedir (64).

2.1.5.4. Fizyopatoloji

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, pulmoner hiperinflasyon, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon, korpulmonale ve sistemik etkilerdir. 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 tutamaların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar. Ekspirasyonda solunum yollarının aşırı daralması ve erken kapanma nedeniyle aşırı havalanma artışı, 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. KOAH'ın geç evrelerinde pulmoner hipertansiyon gelişebilir; bu süreç esas olarak küçük pulmoner arterlerde hipoksik vazokonstriksiyon sonucunda giderek intimal hiperplazi daha sonrada düz kas hipertrofisi/hiperplazisi gibi yapısal değişiklikler gelişmesine bağlıdır (56).

2.1.6. Tanı

KOAH, kronik hava akımı sınırlaması, akciğer parankiminde bir grup patolojik değişiklik ve önemli bazı sistemik etkiler ve komorbid hastalıklarla birlikte olan hastalıktır. Bu nedenle KOAH bir taraftan akciğer hastalığı olarak ele alınır, bir taraftan da klinik seyri ve prognozu etkilediği için sistemik etkiler ve eşlik eden hastalıklarla da göz önüne alınır ve izlenir. Dispne, kronik öksürük veya balgam çıkarma şikayeti 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 (FEV_1) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV_1/FVC) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleriyle karşılaştırılmalıdır. Tipik KOAH'lı hastalarda hem FEV_1 , hem de FVC azalmıştır. KOAH ile ilgili olarak yayınlanan rehberlerde tanının spirometri ile kanıtlanması konusunda ortak görüş vardır, ancak spirometrik kriterlerin ne olması gerektiği net değildir (65, 66). GOLD 2006 rehberine göre; postbronkodilatör $FEV_1/FVC < 70\%$, ATS/ERS 2004 rehberine göre; postbronkodilatör $FEV_1/FVC < 70\%$, Kanada 2004 rehberine göre; postbronkodilatör $FEV_1/FVC < 70\%$ ve $FEV_1 < 80\%$, NICE/BTS rehberine göre; $FEV_1/FVC < 70$ ve $FEV_1 < 80$ olmalıdır (67). Fakat daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, FEV_1/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 (68). 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) eşik değer olarak kullanımı önerilmiştir (69). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, hava akımı kısıtlanması 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 (70). 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 değerlendirilmesinde tedaviye yön vermek amacıyla hastalığın şiddetini, kişinin sağlık durumunu üzerindeki etkilerini ve gelecekte karşılaşılabilecek (alevlenmeler, hastaneye yatışlar ya da ölüm gibi) olay riskini belirlemek hedeflenir. 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 geçerliliği gösterilmiş ölçekler bulunmaktadır. GOLD 2015 tarafından Modified British Medical Research Council (mMRC) ve COPD Assessment Test (CAT) önerilmektedir. Tanınmış bir test olan mMRC anketinde yalnızca nefes darlığına bağlı engellilik değerlendirilmektedir. MRC dispne skorlaması KOAH hastalarının sağlık durumunun diğer bileşenlerini ve mortaliteyi göstermede anlamlı bulunmuştur (Tablo 2.5) (71,72). CAT ise KOAH hastalarının günlük yaşamı ile ilgili

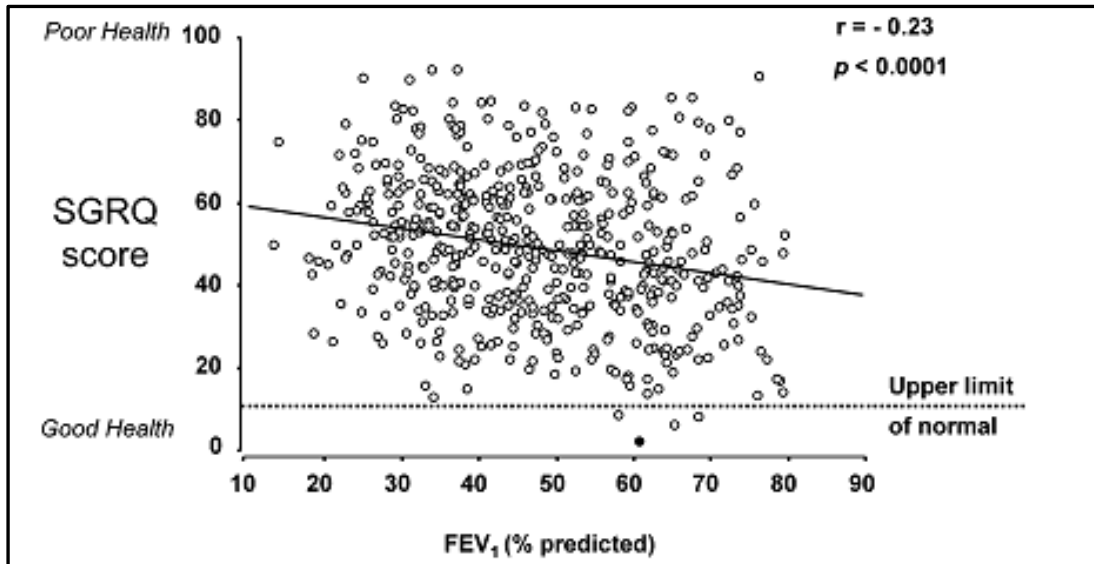
değerlendirme yaparak sağlık durumlarını göstermeye yönelik 8 soruluk bir anket olup, St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) ile çok yakın ilişkili bulunmuştur (73).

Tablo 2.5. 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 2.6’da hava akımı kısıtlamasının şiddeti gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda FEV₁ değeri, semptomlar ve sağlık ilişkili yaşam kalitesi arasında zayıf bir ilişki saptandığı gösterilmiştir (74, 75). Şekil 2.1’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).



Şekil 2.1. Sağlık ilişkili yaşam kalitesi ve FEV₁ düzeyindeki ilişki.

Tablo 2.6. 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)

2.1.7.3. Alevlenme riskinin değerlendirilmesi

KOAH alevlenmesi hastada solunum yolu septomlarını günlük normal değişkenliklerin ötesinde ve ilaç tedavisinde değişkenlik gerektirecek ölçüde kötüleştiren akut olay şeklinde tanımlanmaktadır (76, 77). Hastalar arasında alevlenme sıklığı değişiklik göstermektedir (78). Eclipse çalışmasında sık alevlenme (yılda 2 veya daha fazla alevlenme) geçirmenin en iyi göstergesi daha önce tedavi edilen alevlenme öyküsünün olması olarak gösterilmiştir. GOLD spirometri derecelendirme sistemleri kullanarak sınıflandırılan hastalara ait çok sayıda veri birikmiş olup bu veriler hava akımı kısıtlaması arttıkça alevlenme hastaneye yatırılma ve ölüm riskinde artış olduğu göstermektedir. GOLD2’de (orta dereceli hava akım kısıtlaması) antibiyotik ve ve/veya sistemik steroid tedavisi gerektiren alevlenmelerin sık geliştiği hasta oranı %20 iken GOLD3 (ağır) ve GOLD4 (çok ağır) alevlenme riski anlamlı boyutlarda daha yüksek bulunmuştur (79). Bu nedenle alevlenmelerin değerlendirilmesi, genel olarak kötü prognoz riskini göstermesi nedeniyle önemlidir.

2.1.7.4. Komorbiditelerin değerlendirilmesi

KOAH çoğu zaman uzun süredir sigara içen orta yaşlılarda geliştiği için, hastalarda sigara içme ya da yaşlanmayla bağlantılı çeşitli başka hastalıklarda sık görülür. KOAH’ın kendisinin de, kilo kaybı, beslenme anormallikleri ve iskelet kası işlev bozukluğu gibi extrapulmoner etkileri vardır. 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. Komorbiditeler hafif, orta ya da ağır hava akımı kısıtlaması bulunan hastalarda gelişebilir (80). KOAH ile komorbid

hastalıkların giderek artan sıklığı ve neden oldukları toplumsal yük nedeniyle, bu hastalıklar multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmelidirler.

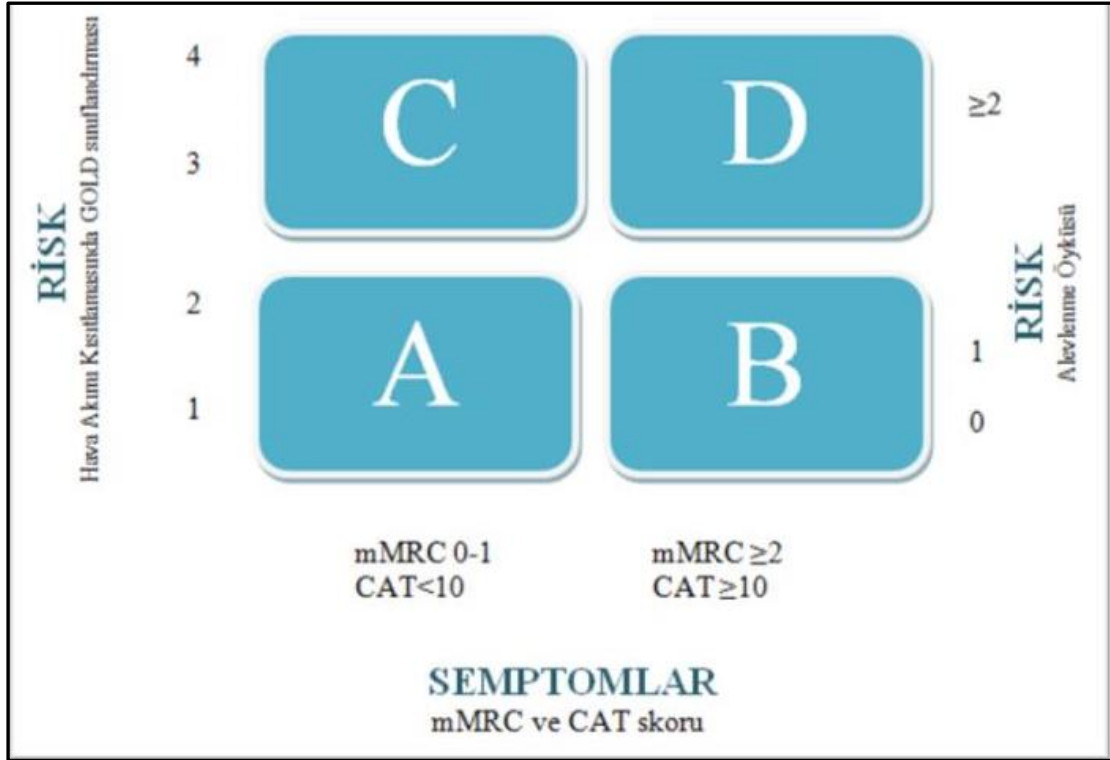
2.1.7.5. Birleşik KOAH değerlendirilmesi

KOAH'ın hastaların her birinin üzerindeki etkisini anlamak için, semptomatik değerlendirme spirometrik sınıflandırmayla ve/veya alevlenme riskiyle birlikte ele alınmalıdır (Şekil 2.2). Semptomların değerlendirilmesinde mMRC dispne skalası veya CAT anketi önerilmektedir. mMRC değeri ≥ 2 veya CAT skoru ≥ 10 olması, hastaların semptomlarının fazla olduğunu göstermektedir. Alevlenme riskinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek iki yöntem vardır. Toplumu genel alan GOLD spirometri sınıflandırmasını kullanan birinci yöntemde GOLD3 ve GOLD4 kategorileri yüksek riske işaret etmektedir. Diğer yöntemde ise her bir hastanın alevlenme öyküsü temel alınmakta, önceki yıla iki ya da daha fazla daha fazla alevlenme olması yüksek risk kabul edilmektedir (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.

Potansiyel komorbidite değerlendirilmesiyle birlikte bu yaklaşım KOAH'ın karmaşıklığını, geçmişte hastalık evrelerini belirlemede kullanılan tek boyutlu hava akım kısıtlaması analizinden daha iyi yansıtmaktadır.



Şekil 2.2. Birleşik KOAH değerlendirilmesi.

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 (Tablo 2.7).

- a) Risk faktörlerinin azaltılması:** Sigarayı bırakma KOAH'ın doğal seyrini etkileme kapasitesi en yüksek girişimdir. Sigara bırakma akciğer fonksiyon kaybını azaltan ve tüm nedenli mortaliteleri azaltarak, KOAH'ın doğal seyrini değiştirebilen tek tedavi yöntemidir. 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.

Farmakolojik KOAH tedavisinde semptomları hafifletmek alevlenme sıklığını ve şiddetini azaltmak ve sağlık durumunu ve egzersiz kapasitesini arttırmak amaçlanır. Var olan hiçbir ilaç tedavisi, akciğer fonksiyonlarındaki azalma üzerine uzun süreli etkili değildir. Bronkodilatörler, genellikle havayolunda düz kas tonusunu değiştirerek FEV₁'i arttıran ya da diğer spirometrik değişkenleri etkileyen ilaçlar olarak adlandırılırlar, nitekim bu ilaçlarla expiratuvar akımda gözlenen artış akciğerlerin elastik geri çekilmesini değil, hava yollarının genişlemesini yansıtır. Bronkodilatör ilaçlar; beta-2 agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinleri içerir. İnhal 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. İnhal 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 (81, 82, 83). Diğer farmakolojik tedaviler; aşılar, α 1-antitripsin güçlendirici tedavi, antibiyotikler, mukolitik ajanlar, antioksidan ajanlar, immünomodülatörler, antitusifler, vazodilatörler ve narkotikleri kapsar (Tablo 2.8).

Tablo 2.7. Non-farmakolojik KOAH tedavisi.

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

Tablo 2.8. Stabil KOAH tedavisi.

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

2.1.9. Komorbidite

KOAH'ta eşlik eden başka hastalıklar (komorbideteler) sık görülür ve bunların prognoz üzerinde önemli etkileri olabilir. Bunlardan bir bölümü KOAH'tan bağımsız gelişir, bir bölümünün ise KOAH'la nedensel ilişkisi vardır. 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 glomdur. 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, 84, 85).

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 (86). 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 (87). TNF- α inflamatuvar süreçte; lökosit ve epitelyum hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunda, diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunda ve angiogeneze rol oynar. TNF- α 'nın KOAH'daki kas erimesi ve kaşeksiden sorumlu temel faktör olduğu bilinmektedir (88). KOAH'daki alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği sonucu oluşan hipoksinin de, sitokinlerin salınımına yol açarak inflamasyon sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir (89). 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 (90). Ayrıca fibrinojenin, alevlenme şiddetini belirlemede belirteç olarak kullanılabileceği de bildirilmiştir (91).

2.2. D Vitamini

D vitamini, A, E ve K vitaminleri ile birlikte yağda eriyen vitaminler grubuna girmekte olup, aynı zamanda bir dokuda sentezlenip, hedef dokuya etki etmesi için dolaşım sistemine salınan, miktarı feedback mekanizması ile düzenlendiği için vitamin özelliği yanında, hormon olarak da görev yapan bir vitamindir (92).

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 (93).

2.2.1. D vitamininin genel özellikleri

D vitamininin, insan vücudunda güneş ışınlarının etkisi ile üretildiği ve bitkiler aracılığı ile hazır alındığı gibi, 750 milyon yıl öncesinden beri okyanuslarda yaşayan planktonlar tarafından da üretildiği belirtilmiştir. İlk kez 1919 - 1920'li yıllarda vitamin olarak adlandırılan D vitamininin, insanlarda eksikliğinin ilk olarak Endüstri Devriminin ortaya çıkması ile gündeme geldiği belirtilmiştir. D vitamininin

öneminin anlaşılması ile raşitizm tedavisinde önemli sonuçlar elde edilmiştir. Birçok gıda maddesinin D vitamini yönünden zenginleştirilmesi ile 1930 - 1940'lı yıllarda raşitizmin önüne geçilmiştir (92).

1970'li yılların sonlarında, kandaki D vitamini seviyesinin sadece kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde etkili olduğu sanılmaktaydı. Ancak ilerleyen yıllarda birçok dokuda (pankreas, meme, bağırsak, akciğer, gonadlar, T ve B lenfositler, mide, deri, beyin, kalp) VDR'nin varlığı saptanınca D vitamininin sadece kalsiyum ve fosfor metabolizması değil, immün fonksiyonların regülasyonu, hücresel proliferasyon ve diferansiyasyonun regülasyonu, hormon sekresyonun regülasyonunda etkili olduğu anlaşılmıştır (94).

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 Amerika Birleşik Devletleri'nde 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 (92).

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (NHANES) verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde adolesan ve erişkinlerin ancak dörtte birinde vitamin D düzeyi yeterlidir (95). Ondördüncü vitamin D çalışma raporuna göre, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'nın yaklaşık yarısında ve geri kalan dünyanın üçte ikisinde vitamin D eksikliği vardır (96). Bu veriler vitamin D eksikliğin giderek artan önemini ortaya koymaktadır.

2.2.2. D vitamininin oluşumuna etki eden faktörler

İnsanlarda güneş ışığı vitamini olarak bilinen vitamininin ortalama %90 - 95'i güneş ışığı yardımı ile oluştuğu gibi hazır olarak da alınabilir. Cilde ulaşan güneş miktarını ve 7-dehidroksikolesterolün oluşum miktarını etkileyen faktörler aynı zamanda ciltte D vitamininin yapımını da etkilemiş olur. Bu sentezi birçok faktör etkileyebilir. Bunlar arasında, yaşanan bölgenin enlemi, güneş koruyucu kremler, mevsimler, deri pigmenti, güneşlenme saati ve süresi, vücut kitle indeksi olarak sıralanabilir (94).

Yaşanılan bölgenin enlemi

Ülkemiz 36 - 42 derece kuzey enlemleri ve bol güneş alan jeopolitik bir alanda bulunduğu için yılın sadece 4 ayı D vitamini üretimine yetersiz güneş ışığı almaktadır. Yılın geri kalan aylarında gelen güneş ışığı, D vitamini yapımı açısından yeterli düzeydedir (92). Yapılan çalışmalarda, serum D vitamini seviyesinin ilkbahar ve kış aylarında daha düşük olduğu saptanmıştır.

Yaşanılan bölgeye gelen güneş açısı (Zenith Açısı)

Zenith Açısı, D vitamini sentezi için gerekli güneş ışını açısıdır. Bu açının büyümesi, güneş ışığındaki fotonların daha uzun yol kat etmelerine neden olmaktadır. Bu da bize neden 35 derece enlemden daha büyük enlemlerde yaşayanların D vitamini sentezi açısından yetersiz olduğunu açıklamaktadır (92).

Güneşlenme saati ve süresi

Yapılan araştırmalara göre, eller ve yüzün haftada en az 2 saat veya günde en az 20 dk olmak üzere direk güneş ışığı alması gerektiğini belirtmişlerdir. D vitamini sentezi için derideki sınır değer cm^2 başına 18 - 20 mJ (UVB) olarak belirlenmiştir. D vitamini sentezi için en uygun saatin saat 11.00 ile 15.00 arası olduğu belirtilmiştir (94).

Pencere camı, güneş ışınlarındaki D vitamini yapan Ultraviyole B (UVB) ışınlarını geçirmediği için, cam arkasından alınan güneşin D Vitamini açısından hiçbir yararı yoktur.

Deri pigmenti (Melanin)

Melanin, D vitamini sentezini etkileyen bir filtre olup 290 - 310 nmol dalga boyunda UVB ışınlarını absorbe eder. Başka bir deyişle derideki ultraviyole ışınların

emilimini azaltarak D vitamini oluşumunu %99 oranında azaltabileceği belirtilmiştir. Melanin, bir filtre görevi gördüğü ve koyu tenli kişilerdeki melanin oranı açık tenlilere oranla daha fazla olduğundan, koyu tenlilerin D vitamini sentezi için açık tenlilere göre güneş ışığında daha fazla kalması gerekmektedir. Çünkü melanin, D vitamini sentezi için pro-D₃ vitamini denilen 7-dehidroksikolesterol ve güneş ışığı ile yarışma halindedir. Açık tenli birinin kol ve bacaklarının ortalama 10-20 dk güneşte kalması ile yeterli D vitamini miktarının yarısını alabilir bu da oral yoldan alınan 3000 IU'ye eşittir. Ancak koyu tenli bir kişinin yeterli D vitamini alması için açık tenli birine oranla 3 - 6 kat daha fazla güneşte kalması gerektiği belirtilmiştir (92, 94).

Cilde sürülen güneş koruyucu kremlerin etkisi

Güneş koruyucu kremlerin, D vitamini sentezi ile aralarında ters bir kolerasyon vardır. Güneş koruyucu kremler, güneş ışınlarının etkisini belirgin derecede azaltır. Örneğin, koruyucu krem eğer 8 faktör değerinde ise D vitamini üretimini %92,5, 15 faktör değerinde ise %99 oranında azalttığı belirtilmiştir (92).

Vücut kitle indeksi

Vücut kitle indeksi ile 25(OH)D₃ arasında ters kolerasyon vardır. D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için kilolu kişilerde artan yağ dokusu ile orantılı olarak depolanan oranı da artar. Böylelikle dolaşımdaki miktarı azalır. Fazla miktarda sentezlenen D vitamininin toksik etkisi yoktur. Nedeni ise güneş ışığına maruz kalındığında UVB ışınları öncül molekül olan pre-D₃ vitaminini, D vitaminine dönüştürdüğü gibi, vücuttaki D vitaminini inaktif metabolitlere çevirir. Bu durum neden fazla güneşlenmenin D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklamaktadır (94).

2.2.3. D vitamini metabolizması

D vitamini dört halka sistemi ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir. B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağlı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sisteminden oluşmaktadır. Bunlardan en önemlileri diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol (D₂ vitamini) ve hayvansal kökenli deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterol (pro-D₃) türeyen kolekalsiferoldür (D₃ vitamini). İnsan vücudunda sadece D₃ vitamini sentezlenir.

Genellikle balık yağı, somon, morino, sardalya, ringa, uskumru, alabalık, ton, hamsi gibi birçok balık türü, yumurta sarısı, balık karaciğerinde bulunmaktadır. Bitkisel kökenli D₂ vitamini (ergokalsiferol) morötesi ışınlar aracılığı ile yapraklarda sentezlenir. D₂ vitamini genellikle yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi ve mantarlarda bulunmaktadır. Her ikisi de hem diyetle alınır, hem de sentetik olarak üretilir (97).

Pro-D₃, D vitamini yapımında öncül maddedir, karaciğerde sentezlenerek sonra dolaşım sistemi aracılığı ile derideki malphigi tabakasına gelir. Pro-D₃ derinin malphigi tabakasındaki, keratinositlerin plazma zarında bulunur. 290-310 nm dalga boyundaki güneş ışınları, derinin malphigi tabakasına etki ederek pro-D₃ vitaminini nonenzimatik fotoliz sonucu pre-D₃ vitaminine çevirir. Derideki pro-D₃ vitamininden pre-D₃ vitamin sentezi organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır. 15 dakika gibi kısa bir sürede sentez gerçekleşir. Pre-D₃ vitamininden D vitaminine dönüşüm ise oldukça yavaş, ısıya duyarlı olarak izomerizasyon ile gerçekleşir ve bu durum organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır (98).

Pre-D₃ vitamini olarak adlandırılan kolekalsiferol, kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidroksikolesterolden sentezlenmektedir (98).

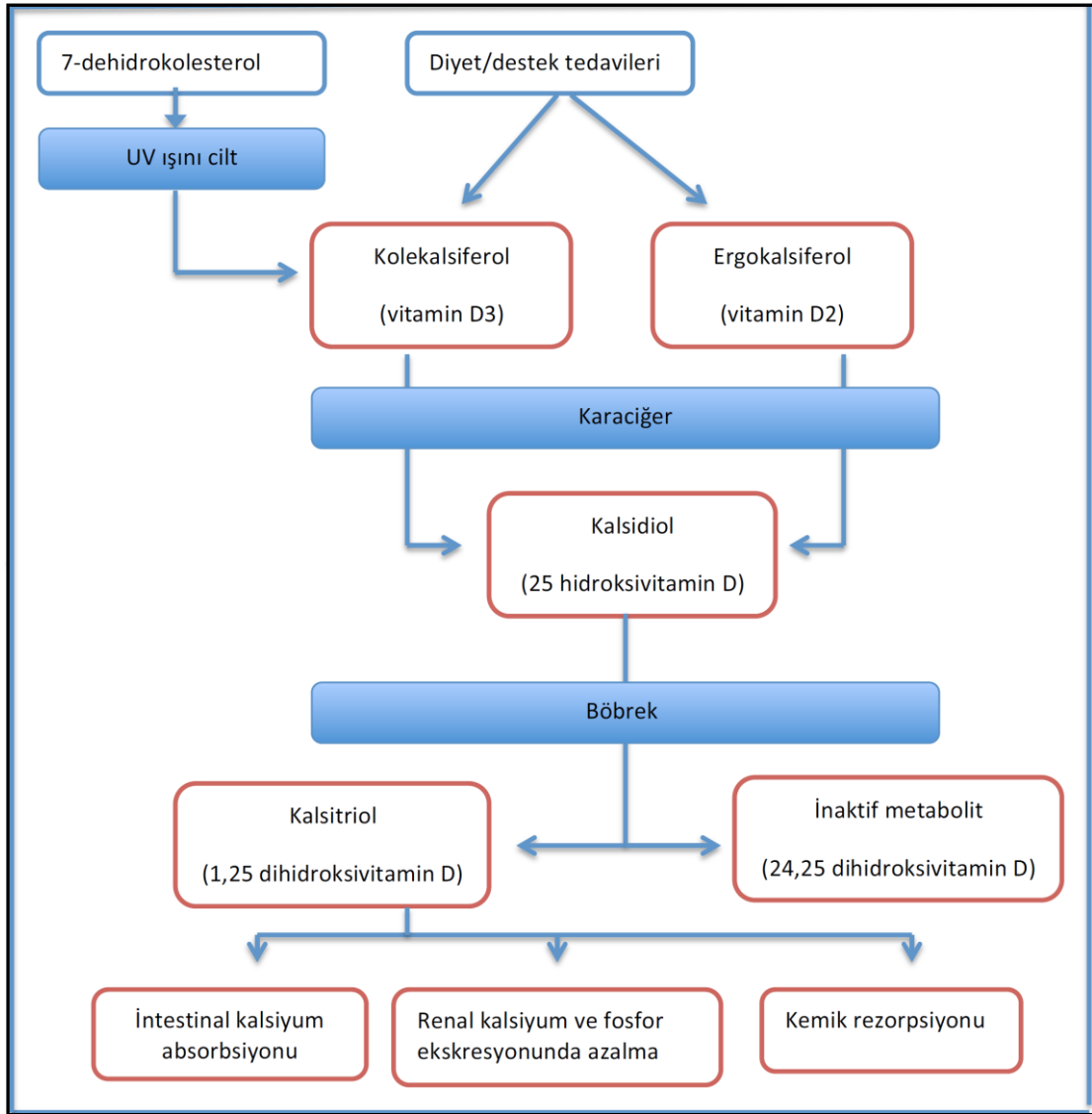
Kolekalsiferol ve ergokalsiferol etki mekanizması açısından aynı etkiyi gösterir. Ancak insan vücudunda yalnız kolekalsiferol sentezlenir, ergokalsiferol daima dışarıdan hazır alınmaktadır. İnsan vücudu, yeteri kadar 7-dehidroksikolesterol içermektedir. Yaşın ilerlemesine bağlı olarak epidermisteki 7-dehidroksikolesterol miktarı azalır. Bu nedenle 70 yaşındaki bir kişi ile 20 yaşındaki biri karşılaştırıldığında, aynı sürede güneş ışığına maruz kalma durumunda, 70 yaşındaki bir kişinin 20 yaşındakine oranla %25 daha az D vitamini sentezlediği bilinmektedir. Ancak yeteri miktarda güneş ışığına maruz kalındığında yaşlılarda bu açığın kapandığı bilinmektedir (99).

D vitamini, deride pre vitamin olarak sentezlendikten veya diyet ile dışarıdan alındıktan sonra D vitamini bağlayıcı protein (D-binding protein; DBP) olan α -1 globuline bağlanarak karaciğere taşınır. DBP, D vitamininin bütün şekillerini bağlar. Serbest formda bulunan miktarı %1-3 iken, DBP bağlı miktarı %97-99 oranındadır. Karaciğere gelen D vitamininde ilk hidroksillenme 25- hidroksilaz enzimi (CYP2, CYPA4, CYP2R1, CYP27A1) aracılığı ile mitokondri ve mikrozoamlarda 25.

pozisyonda gerçekleşir, besinin dışarıdan hazır alınıp alınmamasına bağlı olarak, 25-hidroksiergokalsiferol $25(\text{OH})\text{D}_2$ veya $25(\text{OH})\text{D}_3$ oluşur (94).

Deride üretilen ve dışarıdan alınan D vitamini 25- hidroksilaz (CYP27A1) enzimi aracılığı ile $25(\text{OH})\text{D}$ 'ye dönüşür. Bu madde 'kalsidiol' olarak adlandırılmaktadır (94).

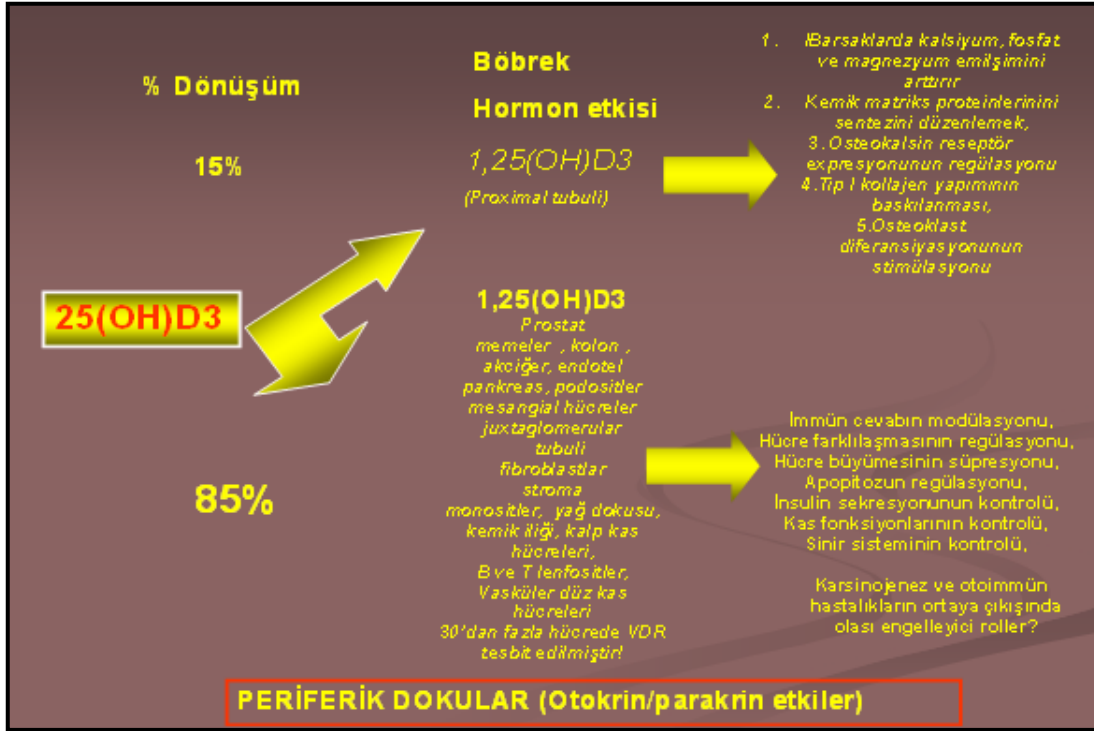
Kalsidiol, DBP'ye bağlanarak dolaşım yolu ile böbreğe gelir. Böbrekte proksimal tübül hücrelerinin mitokondrileri, 1α hidroksilaz enzimi içeriği bakımından zengindir. Kalsidiol, böbrekte 1α hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1. pozisyonda tekrar hidroksillenerek 1,25 hidroksikolekalsiferol $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ veya 1,25 hidroksiergokalsiferol'e $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ dönüşür ve oluşan madde $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ "kalsitriol" olarak adlandırılır (98).



Şekil 2.3. D vitamini oluşumu ve etki mekanizması.

Birçok çalışmada $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'den 1-alfa hidroksilaz enzimi vasıtası ile $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e dönüşümünün sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı bildirilmiştir. 1- alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini reseptörü (VDR) geni renal hücreler dışında, deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, lenfosit, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir. Belirtilen dokularda aktif D vitamininin, daha çok intakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü, dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, tüberküloz, granülomatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir. Örnek olarak; aktif

makrofajlarda aktif D vitamininin üretilmesi sarkoidoz ve tüberküloz gibi granümatöz hastalıklarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişmesine neden olmaktadır (100, 101).



Şekil 2.4. Alfa hidroksilaz enzimini ve D vitamini reseptörü (VDR) dağılımı.

D vitamininin katabolize olma yolu hem karaciğer ve hem böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. 24,25(OH)₂D₃ daha polardır ve hızla böbrekten atılır. 1,25(OH)₂D₃ 24-hidroksilasyonla “kalsitroik aside” dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25(OH)₂D₃ vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta, böylece 1,25(OH)₂D₃ vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmasını sağlamaktadır (102).

2.2.4. D vitamini metabolizmasının kontrolü

Derideki pro-D₃, pre-D₃ ve D₃ vitamin dönüşümü güneş ışınlarının denetimi altındadır. UV ışığa ve solar radyasyona uzun bir süre maruz kalınması durumunda pre-D₃ vitamini biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz inaktif yan ürünlerine dönüşür. Deride sentezlenen D₃ vitamin fazlası yine UV etkisi altında inaktif fotoliz yan ürünlerine dönüşmektedir. Bu durum gereksiz D vitamini

sentezini önleyerek canlıyı D vitamini intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır (100). Karaciğerde 25 hidroksilasyon hızı D vitamini alımı arttıkça azalmaktadır. Fakat yüksek dozda D vitamini alındığında 25(OH)D₃ sentezindeki bu düzenleme D vitamini zehirlenmesini önleyememektedir.

Serum aktif D vitamini düzeyleri sağlıklı erişkinlerde dar limitler içerisinde değişmektedir. Hatta D vitamini zehirlenmesi durumlarında bile normal düzeylerde olabilmektedir. Böbrekte 1-alfa hidroksilasyon aktivitesini kontrol eden faktörler PTH, Ca ve fosfordur. Hipokalsemi, artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemide renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu yolu ile aktif D vitamini yapımını artırırken, hiperkalsemi, osteoblastlardan salgılanan fibroblast growth faktör 23 (FGF 23) ve aktif D vitamininin kendisi ise 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinden aktif D vitamini sentezi üzerine inhibitör etki yapmaktadır. Aktif D vitamininin osteoblastlardan FGF 23 sentezini arttırmasına rağmen, 1-alfa hidroksilaz enzimini süprese ederken 24-hidroksilaz enzim aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Yine kalsitonin, prolaktin ve seks hormonlarının aktif D vitamini sentezini stimüle ettiği bildirilmiştir (103,104).

Serum Ca, P, PTH düzeylerinin normal sınırlarda olduğu durumlarda 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃, böbreklerden 24-alfa hidroksilaz enziminin aktivasyonu yolu ile biyolojik olarak inaktif şekillere metabolize olmaktadır (24,25 dihidroksi D vitamini ve 1, 24, 25 trihidroksi D vitamini). Bu enzim tercihen 1,25(OH)₂D₃'ye bağlanır ve böylece inaktivasyon yolu ile dokulardaki aktif D vitamininin etkisi sınırlanır. 24-hidroksilaz enzim aktivitesinin düşük olması, 1,25(OH)₂D₃ düzeyinin gereksiz yüksek olmasına ve bu durumunda hiperkalsemi yanında intramembranöz kemik mineralizasyonunun da bozulmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Diğer yandan 1,25(OH)₂D₃ sentezi azaldığında 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi artarken, 24-hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır. Yine FGF 23'ün, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (105,106).

2.2.4.1. Böbrek dışı dokularda aktif D vitamini sentezinin kontrolü

1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığı ile aktif D vitamini sentezinin sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve VDR geni renal hücreler dışında, deri, plasenta, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, B ve T lenfositler, damar düz kas

hücreleri, hipofiz, over, mide, pankreas β hücreleri, timus, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir. Aktif D vitamininin bulundukları dokularda daha çok intrakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü bildirilmektedir. Bu hücrelerde aktif D vitamini yapımı birincil olarak substrat bağımlıdır. Bu dokularda PTH ve FGF 23'e ait reseptörler bulunmadığından aktif D vitamini yapımı ve denetiminde görev almazlar. Aktive makrofajlarda aktif D vitamininin 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinden negatif geri bildirimi de yoktur. Yine bu hücrelerde 24-hidroksilaz enzimi eksprese olmakla birlikte fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Keratinositler ilgili reseptörler vasıtası ile uyarılır ve TNF-alfa ve interferon-gamma keratinositlerde aktif D vitamini üretimini artırır. Makrofajların aksine keratinositler de tam fonksiyon gören 24-hidroksilaz enzim aktivitesi vardır ve aktif D vitamini tarafından indüklenir ve böylece aktif D vitamini epidermiste kendi sentezini alternatif katabolizma yoluyla sınırlamış olur (107, 108).

D vitamini reseptörü (VDR)

Steroid hormonlar gibi D vitamini de gelişim, farklılaşma ve çeşitli uyaranlara karşı hızlı bir şekilde cevap vermekle görevlidir. Hücre içi reseptörleriyle etkileşerek gen ekspresyonunu düzenler. Kalsitriol [1-25(OH)₂D₃] Vit D'nin aktif metabolitidir (109). Kalsitriole bağımlı gen transkripsiyonu, nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesi olan, Vit D reseptörüne (VDR) ve hedef genin promotör bölgesindeki özel Vit D cevap elementine (VDRE) bağlıdır (110).

VDRE hormonunun DNA'ya bağlanma bölgesiyle ilişkiye girerek onun hetero veya homodimerizasyonunun oluşmasına yardımcı olur. Genellikle her gen için farklı bir VDRE görev alır. VDR, D vitamininin hormonal formu olan kalsitriolün bağlanmasıyla, kalsiyum dengesini sağlayacak olan proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu sağlar (109,111). İnsan VDR geni, kromozom 12q13-14 bölgesinde bulunur (110). Yaklaşık 75 kb olup, 9 eksondan oluşur (109-112).

Bazı kaynaklarda VDR geninin 11 eksondan oluştuğu da bildirilmiştir (112). Bu durum 5' ucunda bulunan ve 1A, 1B, 1C olarak isimlendirilen 3 eksonun tek bir ekson olarak kabul edilmesinden kaynaklanır. Ekson 1A, 5' ucunda translasyonu yapılmayan bölgeyi, ekson 2 ve ekson 3 DNA bağlanma bölgesini (C ve D bölgesi) ve ekson 4- 9 ligand bölgesini (E bölgesi) kodlar (112).

VDR aracılı 1,25(OH)₂D₃ verilen yanıtın derecesi hücresel VDR içeriği, genetik ve posttranslasyonel VDR modifikasyonları ve nükleer koregülatörlerin mevcudiyet ve aktivasyon durumlarıyla ilişkilidir (113). VDR, ligandına bağlanmış durumdayken nükleusda bulunur. VDR'nin ligandına bağlanmadığı durumda hücredeki dağılımı ise tartışma konusudur.

İmmunositokimyasal çalışmalar, liganda bağlanmamış VDR'nin az miktarda sitozolde bulunabileceğini ileri sürmektedir. Bunun yanında liganda bağlanmamış VDR'nin kromozomal DNA'ya gevşek olarak bağlanmış şekilde nükleusda ve sitozolde bir denge halinde bulunduğu da bildirilmiştir (110). Floresan işaretli kalsitriol kullanarak yapılan bir çalışmada ligandına bağlanmamış VDR'nin çoğunun sitoplazmada, genellikle golgi kompleksi, endoplazmik retikulum ve mikrotubullerde bulunduğu, fakat plazma membranında bulunmadığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda kalsitriol verilmesini takip eden beş dakika içinde sitoplazmik ve nükleer VDR miktarının dengelendiği görülmüştür (109).

VDR ekspresyonunun düzenlenme mekanizması iyi bilinmemekle birlikte, bu mekanizma kalsitriol sentezi ve kalsitriol metabolizmasına bağlıdır. VDR ekspresyonunun düzenlenmesinin hücre tipine özel olduğu ve hem transkripsiyonal, hem de transkripsiyon sonrası mekanizmaları içerdiği farklı hücre soylarında yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (100, 103). Serum kalsiyum ve fosfat seviyelerindeki değişiklikler hedef dokudaki VDR ekspresyonunda farklılıklara neden olur (109, 112). Bunun yanında, PTH, VDR ekspresyonunun düzenlenmesinde rol alır. Östradiol'ün postmenapozal kadınlarda osteoporoza karşı koruyucu etkisini osteoblastik hücrelerde VDR ekspresyonunu arttırarak sağladığı düşünülmektedir (114).

D vitamini reseptörü (VDR) geni renal hücreler dışında, deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, lenfosit, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir (110, 111).

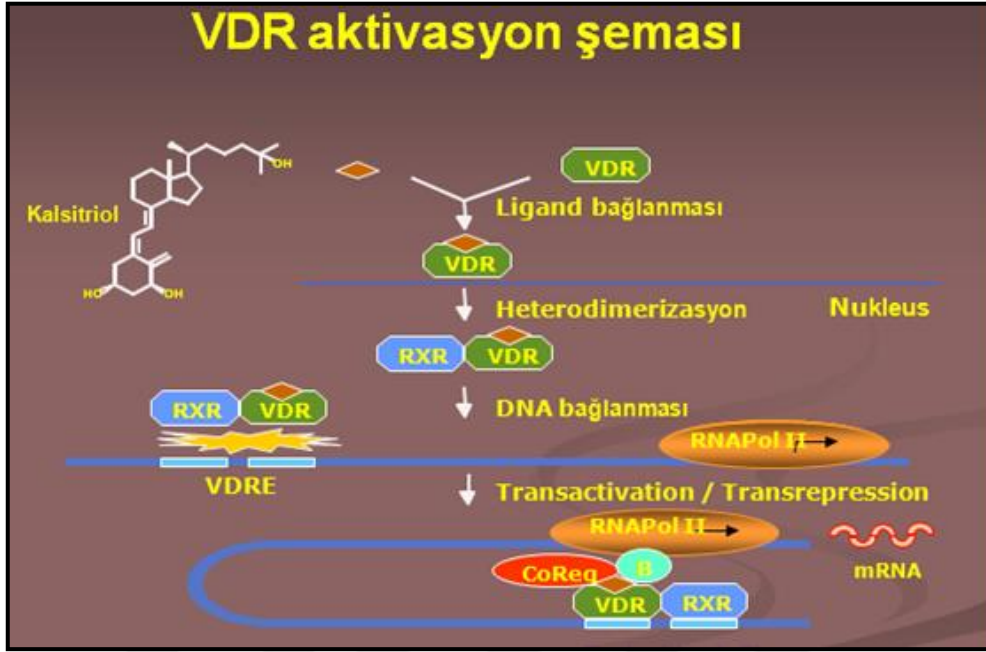
2.2.5. D vitamininin etki mekanizması

D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini sayesinde gerçekleşir. Bu etki diğer steroid hormonlarda olduğu gibi ya doğrudan olarak (saatler veya günler içinde gerçekleşen) nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonunu regüle ederek (genomik etki) ya da daha kısa sürede (dakikalar) gerçekleşen hücre membranı

üzerindeki VDR üzerinden genellikle geçici olan iyonların Ca, klorür (Cl) transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini aktive ederek gerçekleştirmektedir (non-genomik etki). D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak total genomun %0,8-5'ini regüle ettiğini vurgulamaktadır. Bu durum aktif D vitamininin hücresel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, diferansiasyon, apoptozis, membran transportu, hücresel metabolizma, adezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (106).

VDR; steroidler, tiroid hormonları ve retinoik asit reseptörlerini içeren bir nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Aktif D vitamini hedef hücre membranını kat ettikten sonra her reseptörde aktif D vitamininin bağlandığı bir ligant bağlayıcı bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır. VDR geninin hedef gende eksprese olabilmesi için hedef gendeki retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturması gerekir. Böylece, aktif D vitamininin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan D vitamini cevap elemanı (D vitamini responsive element, VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır.

Sonuç olarak; $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonucunda transkripsiyon gerçekleşmiş olur. Bu transkripsiyonel aktivite ko-aktivatör ve ko-reseptörlerle denetlenmektedir. Böylece, VDR gen ekspresyonu marifeti ile Ca bağlayıcı protein veya osteokalsin gibi gen ürünleri down veya up regüle edilerek aktif D vitamininin genomik etkisi gerçekleşir. VDR genindeki olası genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olur ve böylece, Ca metabolizması yanında hücre proliferasyonu, immün fonksiyonların etkilendiği önemli defektler ortaya çıkabilir. Diğer yandan aktif D vitamini, plazma membran reseptörüne bağlanmak sureti ile MAP veya cAMP gibi ikinci habercileri aktive ederek Ca kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, bağırsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (non-genomik etki). Aslında D vitamini nükleer reseptörü ligantına ait genomik ve non-genomik aktivitelerin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu bildirilmiştir (106, 107).

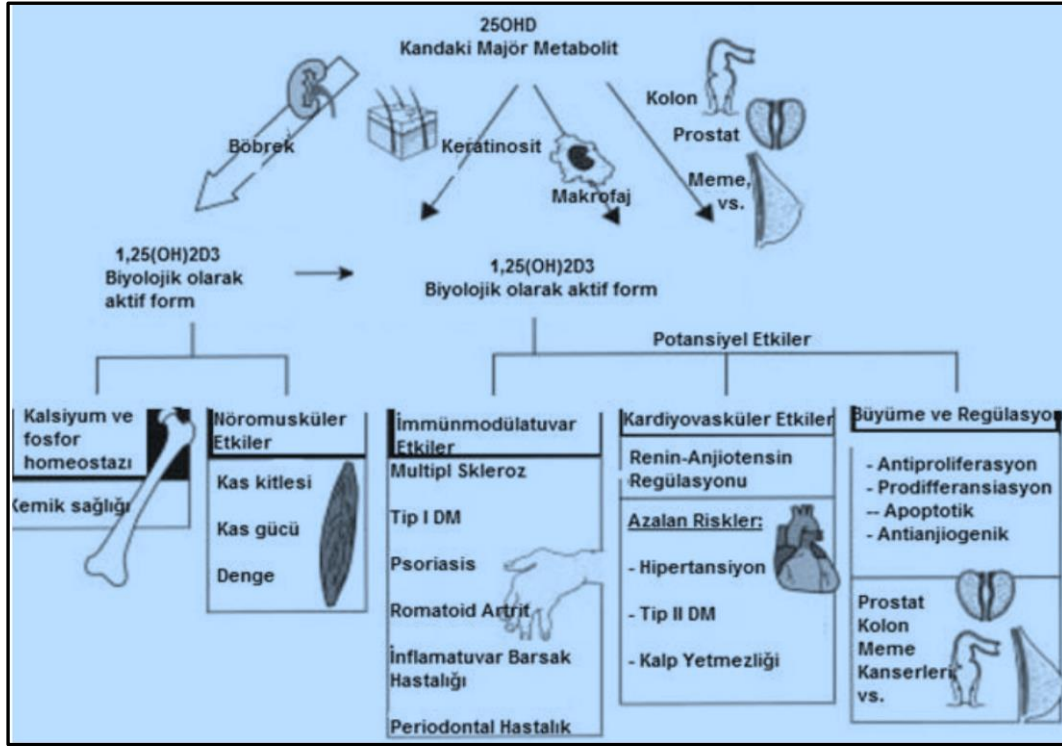


Şekil 2.5. VDR aktivasyon şeması (114).

2.2.6. D vitamin fonksiyonları

Aktif D vitamininin en önemli etkisi enterosit diferansiyasyonunu ve intestinal kalsiyum emilimi üzerinedir. İntestinal fosfat emilimini de arttırmak, paratiroid bezlerden PTH salınımını baskılamak gibi fonksiyona da sahiptir. Plazma kalsiyum fosfat dengesinde rolü büyüktür. 1,25(OH)₂D₃, hedef dokularındaki etkilerini vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak göstermektedir (115). VDR, steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir ve retinoik asit reseptörü ve tiroid hormon reseptörü ile oldukça benzer özellik taşımaktadır (185). VDR, hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerde bulunmaktadır. İnsanlarda VDR'yi kodlayan gen 12.kromozomda bulunmaktadır. 1,25(OH)₂D₃'ün VDR'ye bağlanması, D vitamin kontrolündeki genlerin transkripsiyonuna yol açmaktadır (115).

D vitamini reseptörleri beyin, hipofiz, tiroid, meme, kalp kası, karaciğer, böbrek, deri, kolon ve ince bağırsak, prostat bezi, gonadlar, osteoblastlar, monoküler hücreler, lenfositler ve pankreas adacık hücreleri gibi pek çok dokuda bulunmaktadır (115) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. D vitamini reseptörleri (107).

Aktif D vitamininin sinyal ileti sistemlerini uyararak oluşan ve etkisi hızla başlayan non-genomik etkileri de bulunmaktadır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün en iyi bilinen non-genomik etkisi kalsiyumun hücre içine geçişini uyarmasıdır. Bunu plazma membran reseptörü, MAP kinaz ve cAMP üzerine etki göstererek gerçekleştirmektedir. İkincil haberci yardımıyla oluşan diğer non-genomik etkileri pankreasın β hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, monositler ve bağırsakta da görülmektedir (101).

2.2.6.1. D vitamininin hedef doku yanıtları

Kemik üzerine ve kemik dışı etkileri olmak üzere 2 ayrı grupta incelenebilir.

D vitamininin kemik üzerine etkileri

$1,25$ dihidroksivitamin D'nin kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine etkileri bilinmektedir. Bu hormon ince bağırsakta bulunan bir kalsiyum bağlayıcı protein olan calbindin 9K'nin majör indükleyicisidir. Aktif D vitamini ince bağırsaktaki birçok genin ekspresyonunu artırarak intestinal kalsiyum Emilimi üzerine etkisini göstermektedir (107).

VDR, osteoblastlardaki bazı genlerin ekspresyonunu da düzenlemektedir. PTH ile birlikte $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini arttıran RANK ligandının ekspresyonunu arttırarak kemik rezorbsiyonunu düzenlemektedir (101). Yapılan çalışmalar aktif D vitamininin asıl etkisinin kalsiyum ve fosfor emilimini uyarak kemik mineralizasyonunun devamını sağlamak olduğunu göstermişlerdir.

Düşük D vitamini düzeyi, eğer çocukluk çağında başlamışsa iskelet yapısında değişikliklerle seyreden “Rickets Hastalığı”na, epifizler kapandıktan sonra meydana geldiyse kas güçsüzlüğü, halsizlik, yaygın kas ve kemik ağrılarıyla seyreden “Osteomalazi”ye sebep olmaktadır (116).

Yapılan çalışmalarda $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi ile kırık riski arasında da ilişki olduğu, $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi düştükçe kırık riskinin arttığı saptanmıştır (117).

D vitamininin kemik dışı etkileri

Yapılan çalışmalarda VDR’nin cilt, kolon, beyin, meme, aktive olmuş T ve B lenfositler, monositler ve makrofajlar gibi birçok doku ve organda bulunduğu tespit edilmiştir (106).

2.2.7. D vitamini ve immünite

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hem T hem de B hücreleri için güçlü bir düzenleyicidir. Aktif D vitamini immünglobulin sentezini baskılamaktadır. İnterferon gamma ve interlökin-2 (IL-2) üretiminden sorumlu olan T helper 1 (Th1) hücreleri inhibe ederek etkilerini göstermektedir. Ayrıca IL-4, IL-5 ve IL-10’un yapımını arttırarak dengeyi Th2 yönüne kaydırmaktadır (17).

Ayrıca aktif D vitamini birçok otoimmün süreçte rol oynayan Th17’yi baskılayarak otoimmün hastalıkların önlenmesinde görev almaktadır (106).

Lenfositlerde 1α -hidroksilaz enzimi olmadığı için aktif D vitamini sentezlenemez ancak aktif D vitamini lenfositler üzerindeki etkisini, makrofajlarda sentezlenen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ’in parakrin etki ile aktif lenfositler üzerindeki VDR’yi uyarmasıyla göstermektedir (107). Aktif D vitamininin monosit ve makrofajlar yardımıyla doğal bağışıklık üzerine de etkisi vardır. Bu etkisi ile de enfeksiyonları önlemede rolü olduğu öngörülmektedir (98).

2.2.8. D vitamini ve diyabet

D vitamininin insülin yapım ve sekresyonunda artışa sebep olduğu bilinmektedir. D vitamini eksikliği görülen yerlerde diyabet görülme sıklığının artmış olduğu gözlenmiştir (118). D vitamini eksikliğinin glikoz metabolizmasını bozduğu saptanmıştır (119).

2.2.9. D vitamini ve kanser

D vitamini ve kanser arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda kanserli olmayan ve D vitamini takviyesi verilen grupta kanser gelişiminde düşme gözlenmiştir (106). Aktif D vitamininin transkripsiyonel aktivitesi sayesinde çoğalmayı, diferansiyasyonu, apoptozisi ve anjiogenezi düzenleyen genlerin arasında bulunduğu birçok gen üzerinde etkisi vardır. D vitamini hücreyi G1/S fazında tutarak DNA sentezini ve hücre büyümesini engelleyen siklin bağımlı kinaz inhibitörlerini arttırmaktadır (106). Birçok kanser hücresinde VDR bulunduğu saptanması üzerine araştırmacılar tarafından aktif D vitamininin kanser tedavisinde kullanılmasını araştıran çalışmalar düzenlenmiş ancak net olarak bir sonuca ulaşılamamıştır.

2.2.10. D vitamini ve kalp hastalıkları

D vitamininin endotel hücresi, vasküler düz kas hücreleri ve kardiyomyositler üzerine etkili olduğu bilinmektedir (106). Renin kan basıncını düzenleyen bir hormondur. Yapılan çalışmalarda aktif D vitamininin renin üzerine baskılayıcı özelliği olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda kan basıncı ile D vitamini düzeyi arasında ters ilişki dikkati çekmektedir (120). Hipertansiyon ve D vitamini ile ilgili yapılmış bir meta analizde D vitamini desteği alan hipertansif hastalarda, plasebo grubuna göre diyastolik kan basıncında küçük ancak anlamlı bir düşme, sistolik kan basıncında da yine küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş saptanmıştır (121).

2.2.11. D vitamini ve kronik akciğer hastalıkları

Vitamin D eksikliği birçok kronik akciğer hastalığında gözlenmektedir. Diffüz parankimal akciğer hastaları arasında yapılan bir çalışmada %59 hastada D vitamini eksikliği saptanmıştır (122).

Steroid tedavisi almayan KOAH hastaları arasında yaşça eşitlenmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak vitamin D eksikliği tespit edilmiştir (123). KOAH'lı hastalarda vitamin D eksikliği D vitamininden fakir diyet, yaşlanan cildin D vitamini sentezleme kapasitesinde azalma, güneşiyle temasın azalması, glukokortikoidlerle katabolizmanın artması, böbrek disfonksiyonu nedeniyle aktivasyonun engellenmesi, kilo kaybı nedeniyle kaslarda veya yağ dokusunda depolanmasının azalmasına bağlanmıştır (107). D vitamini eksikliğinin akciğer parankim hasarıyla korele olduğu gösterilmiştir (124).

Solunum fonksiyonları ve vitamin D düzeyi arasındaki ilişki NHANES III çalışmasında detaylı olarak ele alınmıştır. 14091 hastanın vitamin D düzeylerine bakılarak spirometri ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Yüksek vitamin D düzeyi ($>85,7$ nmol/L) olan kişilerin vitamin D seviyesi ($<40,4$ nmol/L) düşük olanlarla karşılaştırıldığında ortalama FEV₁ değerleri 126 ml ve ortalama FVC değerleri 172 mL kadar daha fazladır ($p<0.0001$). En yüksek ve en düşük vitamin D düzeyleri arasındaki ortalama fark FEV₁ için 106 mL ve FVC için 142 mL bulunmuştur. NHANES III çalışmasında vitamin D düzeyi ile FEV₁ ve FVC arasında güçlü bir ilişki vardır (125).

Kistik fibrozisli hastalarda da D vitamini eksikliği yaygın görülmektedir. Yapılan bir çalışmada da kistik fibrozisli D vitamini düşük olan hastalarda D vitamini normal olanlara göre akciğer fonksiyonlarının anlamlı olarak daha düşük olduğunu gösterilmiştir (126). Kistik fibrozisde tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarından dirençli mikroorganizmalar sorumludur. Katelisin bir antimikrobiyal peptittir ve aktif D vitamini tarafından üretimi arttırılmaktadır. Yim ve ark. hem normal hem kistik fibrozisli hastaların bronşiyal epitel hücrelerinde 1,25(OH)₂D₃'nin katelisin salınımını uyardığını göstermişlerdir. Ayrıca 1,25(OH)₂D₃ ile tedavi edilen bronşiyal epitelyum hücrelerinin antibakteriyel aktivitelerinin arttığını göstermişlerdir. Çalışmadan yola çıkarak kistik fibrozisde inhale 1,25(OH)₂D₃ kullanımını gündeme getirmişlerdir (127).

Güneş ışığı ile derinin mikobakteriyel enfeksiyonlarının tedavisinin yapıldığı çok eskiden beri bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamininin diğer kronik akciğer hastalıklarında olduğu gibi tüberkülozda da etkisi araştırılmıştır (127, 128, 129). Tüberküloz hastalarında yapılan çalışmalarda D vitamininin antimikobakteriyel immüniteyi düzenlediğine dair sonuçlar elde edilmiştir (130).

2.2.11.1. Vitamin D ve astım

Vitamin D ile astım gelişimi arasındaki ilişki halen araştırılmaktadır. Bazı çalışmalarda vitamin D takviyesinin astım sebebi olduğuna dair veriler elde edilmiştir. Bu görüşü destekleyen Hypponen'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 (52). 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 (51). 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 (167). 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 (168). Bir diğer çalışmada, vitamin D alımının artırılması ile çocuklarda beş yaşındaki astım ve alerjik rinit gelişim riskinin azaldığı gösterilmiştir (169).

Astım patogenezindeki 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 (170).

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 (171).

2.2.12. Vitamin D eksikliği

D vitamini düzeyi birçok faktörden etkilenmektedir. Bunlar yaş, ırk, yaşanılan bölge, mevsim gibi faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda 25 hidroksivitamin D düzeyi 20 ng/ml (50 mmol/L)'nin altındaki değerler D vitamini eksikliği, 21-29 ng/ml (50-75 mmol/L) arası değerler D vitamini yetmezliği olarak sınıflandırılmaktadır (118).

Tablo 2.9. 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

D vitamininin kanda dolaşan metaboliti 25-hidroksivitamin D [25(OH)D]'dir. Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği PTH'da yükselmeye neden olup 1α-hidroksilaz enzimini indükleyip [25(OH)D]'den 1,25(OH)₂D₃ üretimini arttırmaktadır, bu da düşük D vitamini olan durumlarda bile normal 1,25(OH)₂D₃ düzeyi saptanmasına yol açmaktadır (107). Bu nedenle D vitamini düzeyi belirlemek amacıyla 1,25(OH)₂D₃ düzeyi ölçülmemektedir.

Bunun yerine D vitamininin en iyi göstergesi olan D vitamininin metaboliti 25(OH)D kullanılmaktadır.

D vitamini eksikliği tüm yaş gruplarında yaygın görülmektedir. D vitamini yetmezliği tüm dünyada birçok toplumda yaygın görülen fark edilmemiş bir epidemidir.

D vitamini eksikliği sağlıklı çocuklarda, genç erişkinlerde, orta yaşlılarda ve ileri yaştakilerde saptanmıştır (117, 31). Amerika’da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada D vitamini eksikliği (<20 ng/ml), 18-29 yaş arası sağlıklı genç erişkinlerde yaklaşık %36, 15-49 yaşlar arası siyah kadınlarda %42, 49-83 yaşlar arası erişkinlerde %41 ve hastanede yatanlarda %57 olarak saptanmıştır. Bu değerler Avrupa’da çok daha yüksek bulunmuştur (Hastanede yatanların %70-100’ünde) (131-134).

Tablo 2.10. 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 vitamini metabolizması bozuklukları
Sitokrom P-450 enziminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital, rifampin)
Bozuk 25(OH)D vitamini yapımı
Difüz karaciğer hastalığı
Düşük 1,25(OH)2D vitamini sentezi (İlerlemiş renal hastalıklar)
Hereditör renal alfa-1 hidroksilaz eksikliği (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 1)
1,25(OH)2D vitaminine son organ direnci (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 2)

D vitamininin asıl kaynağı güneş ışınlarıdır. Bazı ülkelerde D vitamini takviyeli besinler bulunmaktadır. Son yıllarda D vitamini eksikliği giderek artmaktadır (96). Yapılan birçok çalışmada D vitamini eksikliğine sebep olabilecek faktörler değerlendirildiğinde D vitamininin birincil kaynağı olan UV-B ışınına ve dolayısıyla güneşe maruziyetin azalmasının D vitamini eksikliği prevalansının artmasının esas nedeni olduğu kanısına varılmıştır (131).

D vitamini eksikliğinin bir takım risk faktörleri vardır. Cilt rengi, mevsim, yaşanan enlem (37. paralelin üzerinde yaşayanlarda kış aylarında, yeterli UV-B ışınlarına maruz kalmadıkları için D vitamini yeterli sentezi yapılamamaktadır), kapalı

giyinme, güneş ışığının en yoğun olduğu 10.00-14.00 saatleri arasında güneşe çıkmamak, uzun süreli 8 faktörden yüksek koruyucu krem kullanmak, obezite, yağlı balık, balık yağı veya D vitamini ile doyurulmuş ürünlerden az tüketmek, gebelik, aşırı emzirme, yaşa bağlı ciltten D vitamini sentezinin azalması, D vitamini metabolizmasını bozan ilaçların kullanımı sayılabilir (135).

2.2.13. D vitamini eksikliği tedavisi

Günlük D vitamini miktarı 0-1 yaş arası çocuklar için en az 400 IU/gün, 1 yaşından büyük çocuklar ve 19-70 yaş arası erişkinler için en az 600 IU/gün ve 70 yaş üzeri kişiler için en az 800 IU/gün olarak belirtilmiştir (99). D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar, yaşlılar, post- menopozal kadınlar, dış aktiviteleri az olan kişiler gibi D vitamini eksikliği ve osteoporoz açısından yüksek riskli olanlarda D vitamini ihtiyacı belirgin olarak artmaktadır. D vitamini tedavisinde vitamin D eksikliği (<20 ng/ml) olanlara 50.000 IU/hafta yükleme dozu 8 hafta boyunca verilmelidir. İdame dozu olarak ise 1500-2000 IU/gün önerilmektedir. Vitamin D yetmezliği (<30 ng/ml) olanlara yükleme tedavisi yapmadan idame tedavisine geçilmektedir. D vitamini eksikliği riski olanlara da idame tedavisi başlanmalıdır. Obezite, malabsorbsiyon, D vitamini metabolizmasını bozan ilaç kullananlarda D vitamini ihtiyacı 2-3 kat artmaktadır. D vitamini eksikliği olan yüksek riskli kişilerde 100.000 IU/hafta yükleme dozu 8 hafta boyunca, idame dozu ise 3000-6000 IU/gün olarak verilmelidir. D vitamini tedavisinde hedef 30-80 ng/ml olmalıdır. D vitamini düzeyi 88 ng/ml üzerinde hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gibi yan etkiler başlayabilmektedir. Vitamin D intoksikasyonunun bulguları da hiperkalsemiye bağlı gelişir. Genellikle bulantı, kusma, karın ağrıları, kabızlık, çok su içme, ateş, iştahsızlık gözlenebilir. Kardiyavasküler sistemde hipertansiyon, QT aralığında kısalma ve aritmilere neden olurken, santral sinir sisteminde hipotoni, letarji, psikoz, komaya kadar giden durumlara yol açabilir (118).

2.2.14. KOAH ve vitamin D

KOAH ile vitamin D arasındaki ilişki son yıllarda ilgi çeken bir konu olup, bu ilgi KOAH hastalardaki vitamin D seviyesini gösteren gözlemsel çalışmalardan ileri gelmektedir. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar, D vitamini eksikliğinin akciğer

fonksiyonlarında azalma, inflamasyonda artış ve immünitede azalma ilişkili olduğunu göstermektedir (21). Bu veriler D vitamini eksikliğinin KOAH'ın gelişimi, ilerlemesi ve alevlenmeleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. KOAH'lı hastalarda vitamin D eksikliğinin tahmin edilebilir bazı faktörleri vardır; fakir diyet, yaşa bağlı azalmış vitamin D sentez kapasitesi, azalmış hareketlilik ve bununla ilişkili daha az güneş ışığına maruz kalma, kullanılan glukokortikoidlerin katabolizmayı arttırması, böbrek yetmezliği nedeniyle hasar görmüş vitamin D aktivasyonu, azalmış depo kapasitesidir (kas ve yağ dokusu) (20). Vitamin D sentez yolunun birçok kademesi bu faktörler yüzünden KOAH hastalarında potansiyel olarak aksayabilir. Bununla beraber D vitamini tedavisi, akciğer fonksiyonlarının birincil ve ikincil korumasında umut ışığı olmuştur.

2.2.14.1. KOAH'da vitamin D eksikliği

Son yıllarda KOAH'lı hastalarda serum vitamin D seviyelerini belirleyen birçok çalışma yapılmıştır.

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) tespiti yapılmıştır (136).

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 (18).

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. 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 ($p=0,54$) (19).

2.2.14.2. Vitamin D'nin KOAH üzerindeki etkileri

Vitamin D'nin KOAH üzerindeki etkileri Tablo 2.11'de özetlenmiştir.

Tablo 2.11. 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

a) KOAH'da vitamin D eksikliğinin immünolojik 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 (137). 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 (138). Multipl skleroz, tip 1 diyabet, romatoid artit 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 (139).

Sigaranın indüklediği inflamasyonla serbest kalan elastin fragmanları Th1 hücreleri uyabilir, bunun da KOAH şiddetinin derecesinin bulunmasında kullanılabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde 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 (140). 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. İlkbahar ve kış

aylarında 25OHD'nin en düşük seviyede olduğu dönemlerde, otoimmün hastalıkların ve KOAH ataklarının arttığı döneme denk gelmesi KOAH adaptif immünite ve vitamin D arasında bir ilişki olduğunu göstermek açısından önemlidir (140).

b) 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 saptanmıştır (125). 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 (125).

Shaheen ve ark. tarafından Hertfordshire kohort çalışmasının verilerinin kullanılarak yapıldığı bir çalışmada, 2937 katılımcının 521'inde (%18) spirometrik olarak KOAH tespit edilmiştir. 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 negatif bir ilişki saptanmış olup, daha yüksek vitamin D düzeyleri olan bireylerde hava akımı kısıtlaması olma olasılığının arttığı gösterilmiştir. Ancak bu ilişki D vitamini kullananlarda saptanmamış olup yalnızca D vitamini kullanmayanlarda saptanmıştır. Buna karşın, D vitamini alımının daha iyi akciğer fonksiyonları ve daha düşük KOAH prevalansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (141).

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'inde vitamin D eksikliği saptanırken, GOLD spirometrik sınıflamasına göre Evre1 hastaların %39'unda, evre 2 hastaların %47'sinde, evre 3 hastaların %60'ında ve Evre 4 hastaların ise %77'sinde vitamin D eksikliği saptanmıştır. Ortalama vitamin D düzeyi, hastalar ($19,9 \pm 8,2$ ng/mL) ile kontrol grubu ($24,6 \pm 8,7$ ng/mL) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0,0001$). 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 azalmıştır (GOLD 2, 3 ve 4 sırasıyla $20,35$, $18,8$ ve $16,0$ ng/mL; $p < 0,0001$) (21).

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 karşılaştırılmış ve 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 ($p = 0,54$) (19).

c) KOAH'da vitamin D eksikliğinin kemik üzerine olan etkileri

Schlaich ve ark. Tarafından 9502 katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada 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 (142). Osteoporoz ile ilişkili kifoz, kostaların hareketinde ve inspiratuvar kasların fonksiyonunda kısıtlamalara neden olmuş, bu da FEV₁ ve FVC'deki kayıpla ilişkili bulunmuştur (143). NHANES III verilerinin kullanıldığı Sin ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise hava akımı obstrüksiyonun varlığı, düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili saptanmıştır (142). D vitamini desteği ile vertebral kırıkların önlenileceği, böylece pulmoner fonksiyonların korunacağı düşünülmektedir (144).

d) KOAH'ta vitamin D eksikliğinin alevlenmeler üzerine olan etkisi

KOAH alevlenmelerinde; %50-70 trakeabronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50, viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10) sorumlu tutulmaktadır (145). 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 (146). Antibiyotik tedavisi ile hem inflamasyonun azaltılması hem de patojenlerin kolonize hava yollarından eradikasyonu amaçlanmaktadır. Hava yollarındaki inflamasyonun azalması ile bakteriyel kolonizasyonun da azaldığı saptanmıştır (147). Bu nedenle akut alevlenmelerin tedavisinde uygun antibiyotik tedavisi önerilmektedir.

Diğer bir yaklaşım ise doğal immün sistemin up-regülasyonudur. Wang ve ark. epitelyal hücreler ve beyaz kan hücreleri gibi farklı hücre tiplerinde, VDR içeren promotor bölgeleri olan katelisidin (LL-37) gibi antimikrobiyal polipeptidleri (AMP) kodlayan genlerin olduğunu göstermişlerdir (148). 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 (149). LL-37 aynı zamanda *Pseudomonas Aureginosa* ve *Staphylococcus Aureus*, çeşitli virüsler ve *Clamidy*a gibi çeşitli antibiyotiğe dirençli suşların öldürülmesinde etkilidir (150). LL-37 insan hava yolları yüzey epitelinde, submukozal glandlarda ve makrofaj ve nötrofillerin sekretuvar granüllerinde yaygın olarak eksprese edilmektedirler (151). Vitamin D eksikliği durumunda, LL-37 üretiminin azalması, kronik respiratuvar enfeksiyonlara ve hava yolu kolonizasyonuna neden olabilmektedir (151). 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 (19). %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 (23). 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=0.04].

e) 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 (152). MMP-9’un KOAH’lı hastaların balgamında arttığı tespit edilmiştir ve KOAH gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (153). Aynı zamanda vitamin D’nin, keratinositlerde TNF-alfa kaynaklı MMP-9 up-regülasyonunu azalttığı gösterilmiştir (154). Vitamin D eksikliğinin ise MMP-9 kaynaklı akciğer parankim harabiyetine neden olduğu düşünülmektedir.

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).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın Türü

Araştırma tek merkezli retrospektif bir çalışmadır.

3.2. Evren ve Örneklem

Bu çalışmaya Ocak 2014- Eylül 2015 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, 40 yaş ve üzeri 10 paket/yıl üzeri sigara içme öyküsü olan, solunum fonksiyon testi ile GOLD kılavuzuna göre KOAH tanısı konulan ve 25(OH)D₃ düzeyi bakılmış 216 yetişkin alınmıştır.

Çalışmaya astım, bronşektazi, pnömoni, tüberküloz, kanser gibi diğer akciğer hastalıkları bulunan kişiler dahil edilmemiştir.

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

3.3. Araştırmanın Veri Toplama Aşaması

Araştırmanın verileri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon Sisteminin taranması ile retrospektif olarak oluşturuldu. Hastaların yaş ve cinsiyet verileri, solunum fonksiyon testleri, sigara öyküleri, BMI, kullanılan bronkodilatör tedaviler, bir yıllık toplam yatış sayıları ve bir yıllık toplam acil servis başvuru sayıları kaydedildi. Vitamin D ölçümü için, serum 25(OH)D₃ düzeyine bakıldı. 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. Hastaların eş zamanlı CRP, lökosit ve sedimentasyon değerleri kaydedildi. Hastaların modifiye British Medical Research Council (MRC) ölçütü kullanılarak 0'dan 4'e kadar derecelendirilmiş olan dispne düzeyleri kaydedildi. Sadece ağır egzersizle olan nefes darlığı evre 0, yokuşta veya düz yolda hızlı yürüyüşte olan nefes darlığı evre 1, yaşlılarından daha yavaş yürüme veya düz yolda dinlenme ihtiyacı olması evre 2, 90 m düz yolda nefes darlığı ve 1-2 dk. dinlenme ihtiyacı olması evre 3, ev içi aktivitelerinde nefes darlığı olması evre 4 olarak kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 21.0 paket programı ile yapıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak verildi. 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 (vitamin D eksikliği var/yok gibi) karşılaştırmada varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için ikili alt grup karşılaştırmaları uygun Post Hoc testleri (Bonferroni-Dunn, Sidak) veya Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi ile yapıldı. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda üç grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi ve ikili karşılaştırmalar için Sidak testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, KOAH hastalarında vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliğinin KOAH gelişimi ve akciğer fonksiyonları ile ilişkini araştırmak amacıyla, 216 KOAH'lı hasta incelenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur. Hastaların %83,8'i (181) erkek, %16,2'si (35) kadın olup, yaş ortalaması $66,88 \pm 10,3$ yıl olarak saptanmıştır.

Çalışmadaki hastaların sigara içme yoğunluğu $41,2 (\pm 26)$ paket yıldır. Hastaların %85,2'sinin sigarayı bıraktığı, %14,8'inin ise hala sigara içtiği görülmüştür. Hastaların %4,6'sında biomass maruziyeti saptanmıştır.

Tablo 4.1. Hastaların tanımlayıcı değişken dağılımları.

Cinsiyet (n) (%) Erkek Kadın	181 (83,8) 35 (16,2)
Yaş (yıl) [Ortalama$\pm$SD (minimum-maximum)]	$66,88 \pm 10,31$ (41-89)
BMI (kg/m²) [Ortalama$\pm$SD (minimum-maximum)]	$26,22 \pm 5,48$ (16-49)
Sigara (p/yıl) [Ortalama$\pm$SD (minimum-maximum)]	$41,22 \pm 26,20$ (0-200)
Sigara (n) (%) Bırakmış Halen kullanıyor	184 (85,2) 32 (14,8)
Biomass (%)	4,6
25OHD₃ (ng/ml)	$21,1 \pm 13,73$ (3-81)

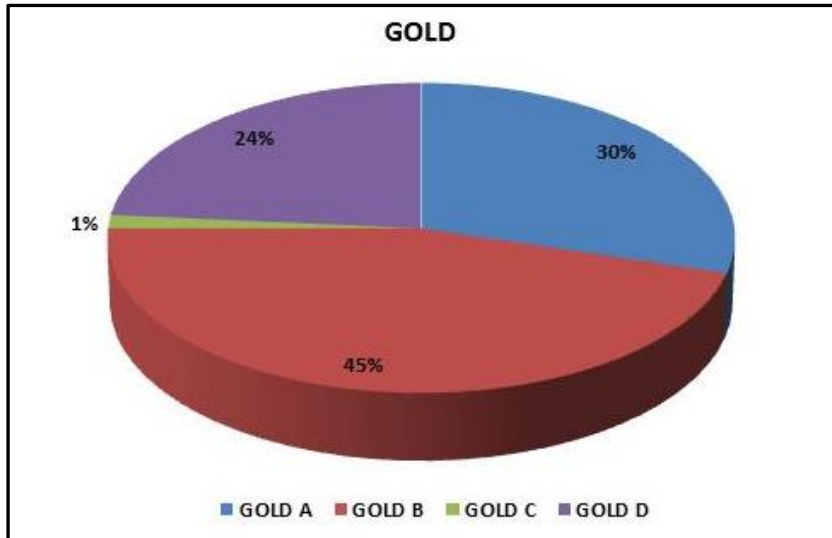
Hastaların GOLD sınıflamasına göre dağılımları Tablo 4.2'de sunulmuştur. Buna göre hastaların %29,6'sı A grubunda, %45,4'ü B grubunda, %1,4'ü C grubunda, %23,6'sı D grubunda yer almaktadır. FEV₁ evrelemesinde hastaların %3,7'si evre 1, %44,9'u evre 2, %38,4'ü evre 3, %13 ü evre 4 olarak saptanmıştır. Hastaların GOLD evreleme dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Hastaların %25'i C veya D grubunda yer almakta iken %68,1'inin inhale kortikosteroid içeren kombinasyon tedavisi kullandığı görülmüştür.

Hastaların kullandıkları ilaçlar Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri.

	Hasta (n=86) n (%)
GOLD	
A	64 (29,6)
B	98 (45,4)
C	3 (1,4)
D	51 (23,6)
FEV₁	
Evre 1	8 (3,7)
Evre 2	97 (44,9)
Evre 3	83 (38,4)
Evre 4	28 (13)
Alevlenme riski	
Düşük	170 (%78,7)
Yüksek	46 (21,3)
mMRC dispne skalası	
1	59 (27,3)
2	98 (45,4)
3	55 (25,5)
4	4 (1,9)
Sigara	
Bırakmış	184 (85,2)
Halen kullanıyor	32 (14,8)
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	
<18,5	5 (2,3)
18,5-24,9	90 (41,7)
25-29,9	75 (34,7)
≥30	40 (18,5)
≥40	6 (2,8)

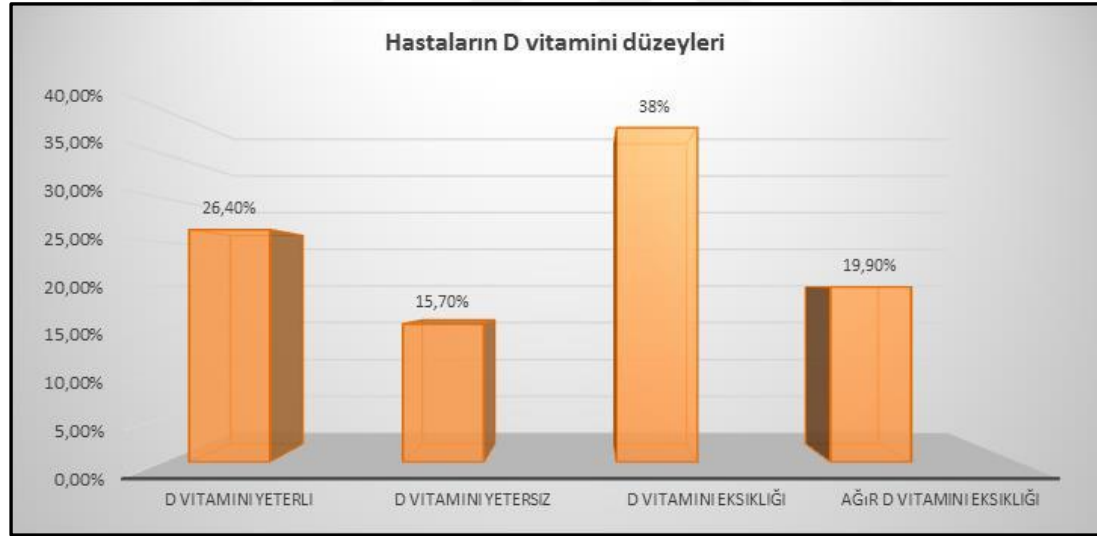


Şekil 4.1. Hastaların GOLD evrelemesine göre dağılımı.

Tablo 4.3. Hastaların kullandığı ilaçlar.

Kullanılan İlaçlar	Hasta (n=216) n (%)
Yok	1 (0,5)
LAMA	62 (28,7)
LABA	0 (0)
LAMA+ LABA	6 (2,8)
LABA+ İKS	12 (5,6)
LAMA+ LABA+ İKS	110 (50,9)
LAMA+ LABA+ İKS+ Teofilin	24 (11,1)
LAMA+ LABA+ İKS+ Roflimulast	1 (0,5)

Çalışmadaki hastaların ortalama 25OHD3 düzeyleri 21,1 ($\pm$ 13,73) ng/ml olarak saptanmıştır. Hastaların %19,9’unda ağır D vitamini eksikliği, %38’inde D vitamini eksikliği, %15,7’inde D vitamini yetersizliği görülürken, %26’ında D vitamini düzeyi yeterli bulunmuştur.

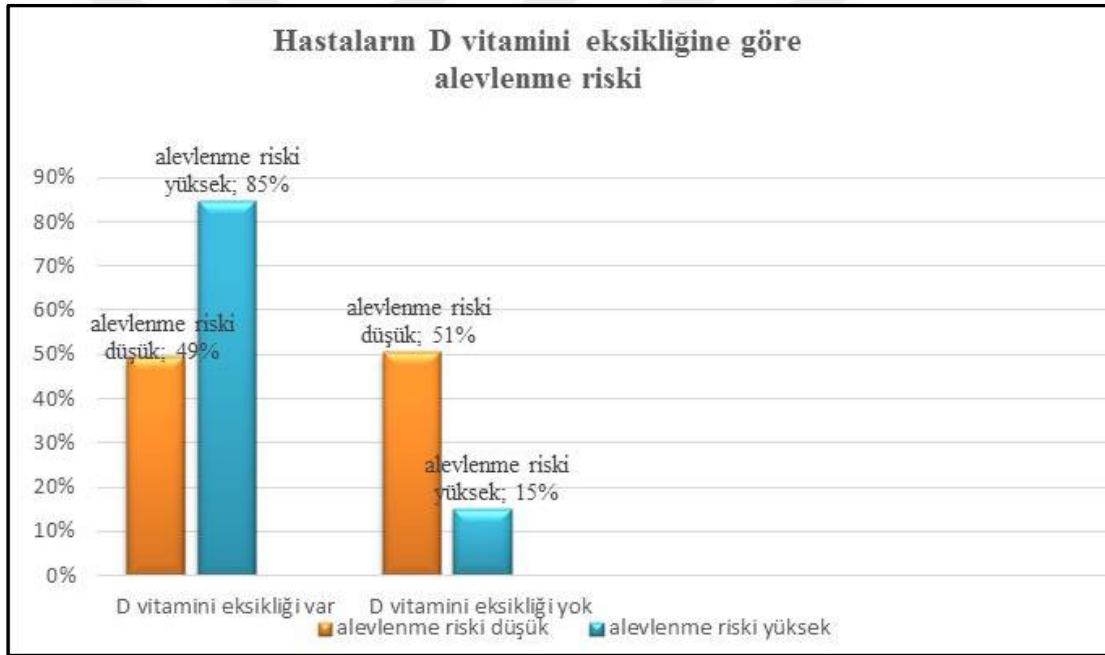


Şekil 4.2. Hastaların D vitamini düzeyleri.

Çalışmamızda KOAH’lılarda D vitamini eksikliği olanların ortalama FEV₁ ve FVC düzeyleri D vitamini eksikliği olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. D vitamini düzeyleri alt gruplarına bakıldığında alt grupların FEV₁ (% L) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,001). D vitamini yetersizliği olan hastaların FEV₁ (%) ortalamaları ağır D vitamini eksikliği olanlara

göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). D vitamini düzeyi yeterli olan hastaların FEV₁ (%) ortalamalarının D vitamini eksikliği ve ağır D vitamini eksikliği olanlardan daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Ağır D vitamini eksikliği olan grubun FEV₁ (L) değerleri diğer 3 gruba göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,027$; $p=0,001$; $p<0,001$). D vit eksikliği olan grubun FEV₁ (L) değerlerinin D vitamini düzeyi yeterli olan hastalardan daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Çalışma grubumuz vitamin D düzeylerine göre ayrıntılı değerlendirildiğinde, D vitamini yetersizliği olan hastaların FVC (L, %) ortalamaları ağır D vitamini eksikliği olanlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,002$, $p=0,004$). D vitamini düzeyi yeterli olan hastaların FVC (L, %) ortalamalarının ağır D vitamini eksikliği olanlara ve D vitamini eksikliği olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

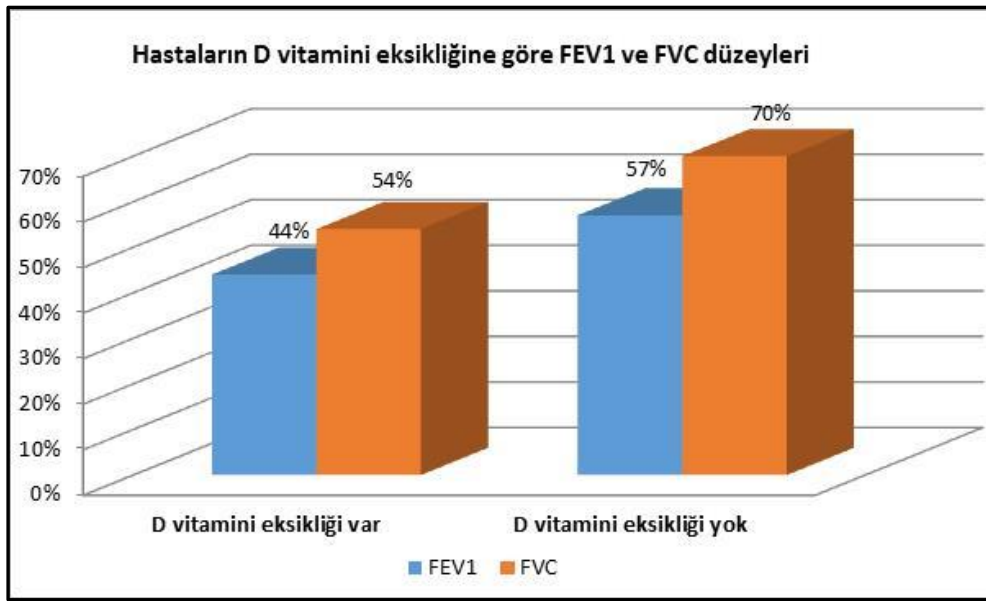


Şekil 4.3. Hastaların D vitamini eksikliğine göre alevlenme riski.

Hastalar D vitamini eksikliği olanlar ve D vitamini eksikliği olmayanlar olarak iki gruba ayrıldığında, D vitamini eksikliği olanlarda alevlenme riski yüksekliği oranı ve hastane yatış sayısı daha fazla saptanmıştır ($p<0,001$). Benzer şekilde D vitamini düzeyi alt gruplarında da ağır D vitamini eksikliği olan hastalarda alevlenme riski yüksek olma oranının istatistiksel olarak daha fazla olduğu ($p<0,001$) ve D vitamini

düzeyi yeterli olan hastalarda alevlenme riski düşük olma oranının diğer gruplara göre daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,00$, $p=0,001$, $p=0,001$).

D vitamini alt gruplarının hastane yatış sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). D vitamini düzeyi yeterli olan grubun hastane yatış sayılarının ağır D vitamini eksikliği ve D vitamini eksikliği olan hasta grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$; $p=0,011$). Ağır D vitamini eksikliği olan KOAH hastalarının hastane yatış sayıları diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).



Şekil 4.4. Hastaların D vitamini eksikliğine göre FEV₁ ve FVC düzeyleri.

Tablo 4.4. D vitamini ile FEV₁, FVC, alevlenme ve hospitalizasyon ilişkisi.

		D vitamini eksikliği var	D vitamini eksikliği yok	P
FEV ₁ L [median (min-max)]		1,14 (0,34-2,21)	1,66 (0,54-2,88)	$p<0,001$
FEV ₁ % [median (min-max)]		44 (15-85)	57 (21-86)	$p<0,001$
FVC L [median (min-max)]		1,8 (0,54-3,65)	2,4 (0,67-4,28)	$p<0,001$
FVC % [median (min-max)]		54 (17-90)	70 (21-120)	$p<0,001$
Alevlenme [median (min-max)]		1 (0-6)	0 (0-3)	$p<0,001$
Alevlenme riski (%)	Düşük	49,4	50,6	$p<0,001$
	Yüksek	84,8	15,2	
Hastane yatışı (n)		0 (0-5)	0 (0-3)	$p<0,001$

D vitamini gruplarının FEV₁/FVC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,022). Ağır D vitamini eksikliği olanların FEV₁/FVC değerleri D vitamini yeterli olanlardan daha düşük saptanmıştır (p=0,017).

Tablo 4.5. Hastalarda D vitamini eksikliği ve solunum fonksiyonları, alevlenme, hospitalizasyon ilişkisi.

	D vitamini yeterli	D vitamini yetersizliği	D vitamini eksikliği	Ağır D vitamini eksikliği	P	
FEV₁ L (ortalama±SS)	1,78±0,56	1,45±0,55	1,26±0,41	1,01±0,42	p<0,001	
FEV₁ % (ortalama±SS)	59,6±15,2	52,6±17,8	47,1±14,4	40,2±14,6	p<0,001	
FVC L (ortalama±SS)	2,63±0,81	2,25±0,74	1,92±0,62	1,66±0,68	p<0,001	
FVC % (ortalama±SS)	70,6±17,9	63,6±17,6	56,2±15,6	50,4±15,0	p<0,001	
FEV₁/FVC (ortalama±SS)	64,1±4,9	62,2± 6,1	62,8±6,4	59,1±8,3	p<0,001	
Alevlenme (ortalama±SS)	0,16±0,41	0,56±0,99	0,78±1,04	1,60±1,38	p<0,001	
Alevlenme (%)	<i>Düşük risk</i>	32,9	16,5	37,1	13,5	p<0,001
	<i>Yüksek risk</i>	2,2	13	41,3	46,5	p<0,001
Hospitalizasyon (ortalama±SS)	0,07±0,25	0,41±0,82	0,51±0,86	1,28±1,26	p<0,001	

Hastalar vitamin D eksikliğine göre cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların obezite durumuna göre vitamin D düzeyleri ve vitamin D eksikliği durumları incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan hastaların klinik özellikleri incelendiğinde, vitamin D eksikliği olan hastaların ortalama mMRC dispne skalası daha yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 4.6. Hastaların vitamin D eksikliğine göre mMRC düzeyleri.

	D vitamini eksikliği Var	D vitamini eksikliği Yok
mMRC 1 (%)	10,4	50,5
mMRC 2 (%)	49,6	39,6
mMRC 3 (%)	37,6	8,8
mMRC 4 (%)	2,4	1,1

Halen sigara içen hastaların mMRC düzeyleri sigarayı bırakmış olanlara göre istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,009$).

Sigarayı bırakmış ve halen sigara içen hastaların FEV₁ değerleri ve 25OHD₃ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

mMRC düzeyi 1 olan hastaların vitamin D düzeylerinin 2, 3 ve 4'e göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,024$).

Tablo 4.7. mMRC ve 25OHD₃ ilişkisi.

	mMRC 1	mMRC 2	mMRC 3	mMRC 4	P
25OHD₃ (ortalama±SS)	32,9±14,39	18,8±11,34	13,08±7,71	12,6±8,55	$p<0,001$

Hastaların klinik özellikleri ve ortalama 25OHD₃ düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında GOLD A grubu KOAH hastalarının 25OHD₃ düzeyleri GOLD B ve GOLD D hastalara göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Benzer şekilde Evre 2 hastaların 25OHD₃ düzeyleri Evre 3 ve Evre 4 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4.8. GOLD sınıflaması ve ortalama D vitamini ilişkisi.

	GOLD A	GOLD B	GOLD C	GOLD D	P
25OHD₃ (ortalama±SS)	32,8±14,32	17,9±9,77	15,6±11,5	12,77±9,69	$p<0,001$

Laboratuvar parametrelerine bakıldığında, D vitamini eksikliği olanlarda CRP, sedimentasyon, lökosit değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. D vitamini seviyeleri alt gruplarında da benzer şekilde CRP, sedimentasyon ve lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). D vitamini düzeyi yeterli olan KOAH'lılarda CRP, lökosit ve sedimentasyon değerleri, ağır D vitamini eksikliği ve D vitamini eksikliği olan gruba göre daha düşük bulunmuştur [($p<0,001$; $p=0,005$) ($p<0,001$; $p<0,001$) ($p<0,001$; $p<0,001$)].

Tablo 4.9. Hastaların vitamin D eksikliğine göre laboratuvar değerleri.

	D vitamini eksikliği var	D vitamini eksikliği yok	P
CRP [median (min-max)]	1,04 (0,0-24)	0,41 (0,1-31)	2,4±0,44
Sedimentasyon [median (min-max)]	15 (2-74)	9 (2-51)	19,09±1,5
Lökosit [median (min-max)]	9650 (4800-30000)	7380 (4800-14000)	10035±344

Tablo 4.10. Hastalarda D vitamini eksikliği CRP, sedimentasyon, lökosit ilişkisi.

	D vitamini yeterli	D vitamini yetersizliği	D vitamini eksikliği	Ağır d vitamini eksikliği	P
CRP (ortalama±SS)	1,0±0,53	1,4±0,41	2,4±0,44	4,1±0,78	$p<0,001$
Sedimentasyon (ortalama±SS)	10,91,2	16,94±2,2	19,09±1,5	23,28±2,5	$p<0,001$
Lökosit (ortalama±SS)	7671±214	8603±397	10035±344	10900±741	$p<0,001$

5. TARTIŞMA

Epidemiyolojik çalışmalar vitamin D eksikliği prevalansının Kuzey Amerika ve Batı Avrupa başta olmak üzere, tüm dünyada arttığını göstermektedir. Genel popülasyona bakıldığında, dünya çapında yaklaşık bir milyar insanın vitamin D düzeylerinin yeterli olmadığı öngörülmektedir (13). ABD’nde toplumun yaklaşık üçte birinde vitamin D eksikliği tespit edilmiştir (131). Avrupa ve ABD’de yaşlılarda yapılan çalışmalarda ise, %40-100 arasında değişen vitamin D eksikliği saptanmıştır (12, 13). Türkiye’de ise yeterli veri bulunmamakla birlikte, kadınlarda yapılan az sayıdaki çalışmalarda, %45-75 oranında değişen vitamin D eksikliği tespit edilmiştir (156-158).

Vücutta çoğu doku ve hücrelerin D vitaminin aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bulundurmasının anlaşılmasıyla, vitamin D’nin pek çok biyolojik fonksiyonları araştırılmaya başlanmıştır. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki diğer dokuların fonksiyonlarında da önemli rolü olduğu ve pek çok hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidozis, tüberküloz, granümatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumların da katkı sağladığı bildirilmektedir (106,101 Lips 2006). Granümatöz inflamasyonda, aktif makrofajlardan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ’ün aşırı üretimi oldukça sıktır. Böylece sarkoidoz ve tüberküloz gibi granümatöz hastalıklarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişir. İlk kez 1986’da Rook ve ark. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ’ün kültüre edilmiş makrofajlarda *M.tuberculosis* büyümesini inhibe ettiğini saptamışlardır. Birçok çalışma da D vitamini yetersizliğinin aktif tüberküloz gelişiminde bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Vitamin D eksikliği için bir risk faktörü olarak bilinen koyu cilt pigmentasyonunun, birçok enfeksiyöz kaynaklı granümatöz hastalık gelişiminde risk artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (159, 160).

Günümüzde vitamin D eksikliği prevalansının giderek artmasının başlıca nedeni olarak, dışarıda yapılan aktivitelerin azalması sonucu güneş ışınlarına temasın azalması, süt ve süt ürünleri tüketiminin azalması, obezite ve kronik hastalıkların prevalansının artışı olduğu belirtilmiştir (20, 161-163). KOAH hastaları yetersiz beslenme, cildin D vitamini sentezinin azalması, dışarıda yapılan aktivitelerin azalması

sonucu güneş ışınlarına temasın azalması, tedavide kullanılan glukokortikoid nedeniyle katabolizmanın artışı ve renal disfonksiyon sonucu vitamin D aktivasyonun bozulması nedeniyle bu açıdan yüksek risk altındadırlar (14). Janssens ve ark.'nın çalışmasında 262 KOAH'lı hastanın serum ortalama vitamin D değerleri ($19,9 \pm 8,2$ ng/mL), 152 sağlıklı erişkinden oluşan kontrol grubundan ($24,6 \pm 8,7$ ng/mL) anlamlı boyutta daha düşük saptanmıştır (21). Persson ve ark. tarafından 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 $25,2 \pm 10,0$ ng/mL, $25,0 \pm 9,5$ ng/mL) ve vitamin D eksikliği yönünden (sırasıyla %33, %34) anlamlı farklılık saptanmamıştır (164). Fakat yapılan çok değişkenli analizde yaş, cinsiyet, VKİ, sigara öyküsü, komorbiditeler ve mevsim değişimlerine göre standardizasyon yapıldıktan sonra, KOAH'm, daha düşük vitamin D düzeyi ($p < 0,001$) ve daha yüksek vitamin D eksikliği riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR=2,32, $p=0,001$) (164).

KOAH'lı hastalarda yapılan diğer çalışmalara bakıldığında; Kunisaki ve ark. tarafından yapılan çalışmada, serum ortalama vitamin D değeri $25,7 \pm 12,8$ ng/mL olup, %32 hastada vitamin D eksikliği saptanmıştır (22). Franco ve ark.'nın çalışmasında, serum ortalama vitamin D değeri $20,8 \pm 0,9$ ng/mL olup, %35 hastada D vitamini eksikliği saptanmıştır (136). Jung ve ark. 193 KOAH hastası ile yaptıkları prospektif çalışmada, %6,2 hastada D vitamini düzeyinin normal, %14,5 hastada D vitamini yetersizliği ve %79,3 hastada ise D vitamini eksikliği olduğunu tespit etmişlerdir ve D vitamini eksikliği olan hastaların ise %29'unda ağır D vitamini eksikliği saptamışlardır (165). Bizim çalışmamızda ise 57 (%26) hastada D vitamini düzeyi normal, 34 (%15,7) hastada D vitamini düzeyi yetersiz, 125 (%57,9) hastada ise D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. D vitamini eksikliği olan hastaların ise 43 (%34)'ünde ağır D vitamini eksikliği saptanmıştır.

Yaş, boy ve cinsiyet akciğer fonksiyonlarının önemli belirleyicilerindendir. Bunun yanında 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 (166). Yapılan son çalışmalarda vitamin D'nin de akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir (167, 168). Sigara ise akciğer

fonksiyonlarının bozulmasının önemli bir sebebidir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre solunumsal semptomlar ve akciğer fonksiyonu anormallikleri daha yaygındır. Sigara içen kişilerde yıllık FEV₁ değerlerinde düşme daha hızlı, ilerleyen yıllarda KOAH gelişme riski ve mortalite daha yüksektir (36, 169, 170). Bununla birlikte demografik özellikler ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişkinin incelendiği epidemiyolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Black ve ark. tarafından NHANES III çalışmasındaki 20 yaş ve üzeri 14,091 erişkinin 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 (125). Jung ve arkadaşları ise KOAH'lı hastalardaki D vitamini eksikliğinin, daha düşük FEV₁ ve FEV₁/FVC ile ilişkili olduğunu bulmuştur (165). Shaheen ve ark. tarafından Hertfordshire Kohort çalışmasındaki 59-73 yaş arası 2942 erişkinin verilerinin kullanılarak yapıldığı bir çalışmada, serum 25(OH)D₃ 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 (141).

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 (21). Öte yandan Jung ve ark. çalışmalarında D vitamini eksikliği olan ve olmayan KOAH'lı hastaları karşılaştırdığında, VKİ, yaş ve sigara içme durumları arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (165). Persson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, mevsimsel değişim, yaş, sigara ve VKİ'ye göre standardizasyon yapıldıktan sonra, KOAH'lı hastalarda obezitenin, aktif sigara içme öyküsünün, GOLD evre III-IV hasta grubunda bulunmanın ve depresyon öyküsünün daha düşük ortalama serum vitamin D düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (164). 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 ilişkisi 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 saptanmış ve (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , $p<0,0002$) ve FEV_1 düşüşünün daha hızlı olduğu gösterilmiştir ($p=0,023$). Sigarayı bırakan ya da hiç sigara içmemiş KOAH hastalarında ise bu ilişki saptanmamıştır (171). Bizim çalışmamızda ise, D vitamini eksikliği olan/olmayan KOAH'lı hastalarda yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme durumu (bırakmış/halen kullanıyor, ortalama p/yıl) açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmalara bakıldığında, FEV_1 düzeyinin düşmesi ya da hastalık şiddetinin artması ile vitamin D düzeyinin azaldığı görülmektedir. Janssens ve ark. tarafından Belçika'da 262 KOAH hastası ile halen sigara içen veya bırakmış 152 sağlıklı yetişkinden oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, kontrol grubunun %31'inde, hasta grubunda ise 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 düzeylerinin de anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (GOLD 2, 3 ve 4 için sırasıyla 20,35 ng/mL, 18,8 ng/mL ve 16,0 ng/mL; $p<0,0001$) (21). Persson ve arkadaşları 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 (164). Son olarak Biyuan Zhu ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan, 18 çalışmadan (8 kohort, 5 vaka kontrol, 5 randomize) oluşan bir meta-analizde, ağır D vitamini eksikliği KOAH şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (172). Bizim çalışmamızda da, diğer çalışmalara benzer olarak KOAH şiddeti arttıkça vitamin D eksikliğin arttığı ve ortalama mMRC dispne skalasının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların KOAH şiddetine göre ortalama vitamin D düzeyleri değerlendirildiğinde, GOLD A grubu KOAH hastalarının 25(OH)D₃ düzeyleri, GOLD B ve GOLD D hastalara göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışmamızda GOLD C grubu hastanın az olmasından dolayı bu gruba yönelik istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Yine benzer şekilde Evre 2 hastaların 25(OH)D₃

düzeyleri Evre 3 ve Evre 4 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Hastalık şiddetinin ya da FEV₁ düşüklüğünün, serum vitamin D düzeyini hangi mekanizmayla düşürdüğü konusu tartışmalıdır. 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 yavru farelerin 2 haftalık iken akciğer fonksiyonları ve histolojik olarak akciğer yapıları incelenmiş ve Vitamin D eksikliğinin, göğüs kafesi yapısını değiştirmeden akciğer hacmini azalttığı bulunmuştur (173). Benzer şekilde 2015 yılında Foong ve ark. tarafından farelerde yapılan *iv vivo* çalışmada, anne rahminde D vitamini eksikliği olan farelerde, D vitamini normal olanlara göre postnatal dönemde havayolu direnci ve havayolu infiltrasyonu daha fazla saptanmıştır (174). Zosky ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan bir diğer çalışmada, Batı Avustralya Gebelik kohortundaki 929 gebenin 16-20. gestasyon haftaları arası serum örneklerinde D vitamini düzeyi incelenmiş ve bu çocukların 6 yaşında yapılan solunum fonksiyon testlerinde D vitamini eksikliği olanlarda FVC düzeyi daha düşük saptanmıştır (175). D vitamini eksikliğinin akciğer fonksiyonlarını olumsuz etkilemesi yanında, KOAH şiddetinin ve FEV₁ düzeyinin de D vitamini seviyesini etkilediği düşünülmektedir. KOAH şiddeti artıp, FEV₁ düzeyi azaldıkça dışarıda yapılan aktivitelerin azalması ve bununla ilişkili daha az güneş ışığına maruz kalma, tedavide kullanılan glukokortikoidlerin katabolizmayı arttırması sonucu kas ve yağ dokusunda kayıp nedeniyle depo kapasitesinin azalması hastalarda D vitamini eksikliği riskini artırmaktadır (136, 107). Bunun yanında KOAH'ın en önemli risk faktörü olan sigara içiminin akciğer epitel hücrelerinde vitamin D'nin aktif formu olan 1,25(OH)₂D'nin üretimini ve vitamin D reseptörünün ekspresyonunu azalttığı da gösterilmiştir (176, 177). Birçok mekanizma öne sürülse de, KOAH'ın şiddet artışının mı vitamin D düzeyinin azalttığı, yoksa vitamin D eksikliğinin mi FEV₁ değerini düşürdüğü tam olarak açıklanamamaktadır. Çünkü bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle kesitsel çalışmalardır ve bu yüzden neden-sonuç ilişkisinin belirlenmesi oldukça güçtür (178).

D vitamini eksikliğinin akciğer fonksiyonlarında azalma yanında, inflamasyonda artış ve immünitede azalma ile de ilişkili olduğunu gösterilmiştir. KOAH'ta vitamin D eksikliğinin alevlenmeler üzerine olan etkisi ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar

elde edilmiş olup, KOAH alevlenmeleri ve D vitamini ilişkisi ile ilgili bazı patofizyolojik mekanizmalar öne sürülmektedir. Wang ve ark. *antimikrobiyal peptid katelisin* (LL-37) kodlayan genlerin, VDR içeren promotor bölgeleri tarafından düzenlendiğini göstermişlerdir (148). LL-37 insan hava yolları yüzey epitelinde, submukozal glandlarda ve makrofaj ve nötrofillerin sekretuar granüllerinde yaygın olarak eksprese edilmektedirler (151). Vitamin D eksikliği durumunda, LL-37 üretiminin azalması, kronik respiratuvar enfeksiyonlara ve hava yolu kolonizasyonuna neden olabilmektedir. Bu nedenle, KOAH hastalarında vitamin D konsantrasyonunun artırılması ile bakteriyel yük ve eşlik eden alevlenmelerin azaltılabileceği ileri sürülmüştür (179). D vitamini tedavisinin ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi etkilediği, alevlenme sayısı ve şiddetini azalttığına dair çalışmalar görülmektedir. Martineau ve ark.'nın 240 KOAH hastasıyla yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, D vitamini tedavisi alan ve almayan hastalarda, ilk alevlenmeye kadar geçen süre açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmazken, bazal D vitamini 50 nmol/L'nin altında olan ve D vitamini tedavisi alan grupta orta ve ağır alevlenme riskinde anlamlı azalma tespit edilmiştir. D vitaminin alevlenmeleri azaltma etkisinin IL-6 ve CCL-5 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini azaltmasına bağlı olabileceği öngörülmüştür (180). Bununla birlikte Kunisaki ve ark.'nın çalışmasında KOAH'lı hastalardaki vitamin D düzeyi ile yıllık alevlenme sayısı ya da ilk alevlenme olana kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmanın sonuçları değerlendirilirken hastaların %80'inden fazlasının yüksek alevlenme riskine sahip olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (22). Başka bir çalışmada ise, 182 KOAH'lı hastaya bir yıl süreyle her dört haftada bir, yüksek doz vitamin D veya plasebo verilmiştir. 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 (≤ 25 ng/mL) olan 30 kişide yapılan *post hoc* analizde, vitamin D tedavisi alan grupta alevlenme sayısında anlamlı azalma tespit edilmiştir (23). Biyuan Zhu ve ark. tarafından yapılan meta-analizde, 25(OH)D₃ düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan hastalara D vitamini desteği verilmesinin KOAH alevlenmesini engellemede etkili olduğu gösterilmiştir (173). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak D vitamini

eksikliği olan KOAH'lılarda alevlenme riski yüksek olma oranı ve hastaneye yatış sayısı, D vitamini eksikliği olmayan KOAH'lı hastalardan daha fazla saptanmıştır ($p<0,001$).

Bu çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken çalışmanın bazı kısıtlılıkları da dikkate alınmalıdır. Bunlar; çalışmanın retrospektif bir çalışma olmasından dolayı kontrol grubu bulundurmaması, sadece üçüncü basamak sağlık kuruluşuna (üniversite hastanesi) başvuran hastalarda yürütülmüş olması, vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerden beslenmenin, güneş ışınlarına temasın ve giyim tarzının, mevsimsel farklılıkların tam olarak değerlendirilememesi ve vitamin D eksikliği olan katılımcılarda D vitamini desteğinin nasıl etkileyeceğinin saptanamamasıdır.

6. SONUÇLAR

KOAH hastalarında vitaminin D düzeyi ve vitamin D eksikliğinin, KOAH gelişimi ve akciğer fonksiyonları ile ilişkisini araştırmak amacıyla 216 KOAH'lı hasta incelendi.

1. Çalışmadaki hastaların ortalama 25(OH)D3 düzeyleri 21,1 ($\pm$ 13,73) ng/ml idi. Hastaların %19,9'unda ağır D vitamini eksikliği, %38'inde D vitamini eksikliği, %15,7'sinde D vitamini yetersizliği saptanırken, %26'sında D vitamini düzeyi yeterli bulundu.
2. KOAH'lı hastalarda D vitamini eksikliği olanların ortalama FEV₁ ve FVC, FEV₁/FVC düzeyleri D vitamini eksikliği olmayanlara göre daha düşük bulundu.
3. KOAH şiddetine göre D vitamini düzeyleri değerlendirildiğinde; GOLD A grubu KOAH hastalarının 25(OH)D3 düzeyleri GOLD B ve GOLD D hastalara göre daha yüksek saptandı.
4. KOAH hastalarında D vitamini düzeyi yeterli olanların ($\geq$ 30 ng/ml) hastaneye yatış sayılarının, ağır D vitamini eksikliği ve D vitamini eksikliği olan hasta grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. D vitamini düzeyi yeterli olan hastalarda alevlenme riski yüksekliği diğer gruplara göre daha az saptandı. D vitamini eksikliği olan KOAH'lı hastaların, D vitamini eksikliği olmayanlara göre daha ağır KOAH'a sahip oldukları ve ortalama mMRC dispne düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda, hastalık şiddeti arttıkça vitamin D eksikliğinin arttığını ve vitamin D eksikliği olan hastalarda akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğunu saptadık. D vitamini eksikliği olan KOAH'lı hastalara D vitamini desteği verilmesiyle alevlenmelerde azalma ve semptom skorlarında iyileşme sağlanabileceğini düşünmekteyiz. 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.

7. ÖZET

KOAH Hastalarında D Vitamini Eksikliğinin Akciğer Fonksiyonları Üzerine Etkisi

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

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2014-Eylül 2015 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, 40 yaş ve üzeri, en az 10 paket/yıl sigara içme öyküsü olan, GOLD kılavuzuna göre KOAH tanısı konulan ve 25(OH)D₃ düzeyi bakılmış 216 yetişkin alındı. Çalışmaya katılan hastaların sosyo-demografik özellikleri, mMRC skalası ve medikal öyküleri kaydedildi. Serum 25(OH)D₃ ve eşzamanlı CRP, lökosit ve sedimentasyon değerleri kaydedildi. 25(OH)D₃ düzeyi 20 ng/mL altındaki değerler eksiklik, 21-29 ng/ml olması yetersizlik olarak kabul edildi. Vitamin D düzeyi ile KOAH şiddeti, akciğer fonksiyonları, cinsiyet, yaş, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), sigara içme durumu, alevlenme sıklığı arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışmadaki hastaların ortalama 25(OH)D₃ düzeyleri 21,1 (±13,73) ng/ml idi. Hastaların %19,9'unda ağır D vitamin eksikliği, %38'inde D vitamin eksikliği, %15,7'sinde D vitamini yetersizliği saptanırken, %26'sında D vitamin düzeyi yeterli bulundu. Hastaların solunum fonksiyonları ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; vitamin D eksikliği bulunan hasta grubunda, FEV₁, FEV₁ (%), FVC, FVC (%), FEV₁/FVC değerleri daha düşük saptandı (p<0,001). KOAH şiddetine göre D vitamini düzeyleri değerlendirildiğinde; GOLD A grubu KOAH hastalarının 25OHD₃ düzeyleri GOLD B ve GOLD D hastalara göre daha yüksek saptandı (p<0,001). Hastalar vitamin D eksikliğine göre cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise anlamlı fark bulunmadı. Hastaların obezite durumuna göre vitamin D düzeyleri ve vitamin D eksikliği (serum vitamin D düzeyi ≤20 ng/ml) durumları incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. D vitamini düzeyi yeterli olan hastaların hastaneye yatış sayıları, ağır D vitamini eksikliği ve D vitamini eksikliği olan hasta grubuna göre daha düşük idi (p<0,001; p=0,011). D vitamini düzeyi yeterli olan hastalarda alevlenme riski yüksekliği diğer gruplara göre daha az

saptandı($p<0,00$, $p=0,001$, $p=0,001$) ve D vitamini eksikliği bulunan KOAH'lılarda ortalama mMRC dispne düzeyi daha yüksek idi ($p<0,001$).

Sonuç: Bu çalışmada vitamin D eksikliği olan KOAH'lı hastalarda akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu saptandı. Buna ek olarak hastalarda KOAH şiddeti arttıkça vitamin D eksikliğinin arttığı gösterildi. 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.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Fonksiyonları, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), Vitamin D.

8. ABSTRACT

The Effect of Vitamin D Deficiency on Pulmonary Function in COPD Patients

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 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 Akdeniz University Medical Faculty Hospital between January 2014 and September 2015, clinically suspected diagnosis of COPD and were diagnosed COPD by lung function tests according to GOLD criteria, who still smoke or stopped smoking 216 stable patients. The demographic data, mMRC scale and medical history were recorded. Serum 25-hydroxyvitamin D, CRP and ESR levels were recorded. 25(OH)D₃ levels <20 ng/mL defined deficiency. Associations between Vitamin D levels and COPD severity, pulmonary functions, sex, age, body mass index (BMI), smoking habit, exacerbation frequency were examined.

Results: Mean serum vitamin D levels of COPD patients were 21,1 ($\pm$ 13,73) ng/ml. Among the 216 patients, 19,9%, 38%, 15,7% and 26,4% were categorized into severe deficiency, deficiency, insufficiency and normal groups. Reduced FEV₁, FVC and FEV₁/FVC have been associated with lower 25(OH)D levels in COPD patients ($p < 0,001$). According to the severity of COPD, vitamin D levels were evaluated in COPD patients that GOLD group A patients revealed higher levels of 25(OH)D₃ than GOLD B and GOLD D patients ($p < 0,001$). We did not find any significant difference according to vitamin D deficiency, when evaluated in terms of age, gender and BMI. Patients that vitamin D levels are adequate had lower number of hospitalization than the group of patients with vitamin D deficiency and severe vitamin D deficiency ($p < 0,001$; $p = 0,011$). In our study, patients with normal serum vitamin D levels were associated with the lower risk of exacerbations and average mMRC dyspnea scales were significantly higher in patients with vitamin D deficiency ($p < 0,001$).

Conclusion: In this study, it is revealed that lung functions are worse in COPD patients with vitamin D deficiency. In addition, In patients with more severe COPD, vitamin D deficiency is more prevalent and serum 25(OH)D₃ concentrations are lower. However new long-followed, randomized- controlled studies are needed to use of vitamin D deficiency treatment in primary and secondary prevention of COPD.

Key Words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Pulmonary Functions, Vitamin D Deficiency.



9. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, revised 2015.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
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: 1031-5.
6. Sundar IK, Rahman I. Vitamin D and Susceptibility of Chronic Lung Diseases: Role of Epigenetics. *Frontiers in Pharmacology* 2011; 2: 50.
7. Visweswaran RK, Lekha H. Extraskeletal effects and manifestations of Vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 602-10.
8. Holick MF. Vitamin D: extra skeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
9. Seif O, Shaheen and Adrian R. Martineau "Vitamin D and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Justified Optimism or False Hope?" *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012; 185(3): 239-41.
10. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 875-82.
11. 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: 765-71.
12. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
13. 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: 204-5.
14. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-6.

15. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *JCEM* 2010; 95: 471-8.
16. Matusiak D, Murillo G, Carroll RE. Expression of Vitamin D Receptor and 25-Hydroxyvitamin D3-1 α -Hydroxylase in Normal and Malignant Human Colon. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2370.
17. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *JCEM* 2009; 94: 26-34.
18. 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: 261–7.
19. 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: 238–43.
20. 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: 177–85.
21. 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: 215-20.
22. 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: 286-90.
23. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Eldere JV, et al. High Doses of Vitamin D to Reduce Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 105-14.
24. 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.
25. Fukuchi Y. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004; 9(4): 458-65.
26. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 10 1999; 200: 93.
27. 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: 523-32.
28. Menezes AM. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875–88.

29. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005; 2: 277-83.
30. Sağlık Bakanlığı Hastalık Yüğü Çalışması 2004.
31. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: First epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 499-504.
32. Deveci F, Deveci SE, Turkoglu S. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Elazig, Eastern Turkey. *Eur J Intern Med* 22: 172-6.
33. Cetinkaya F, Gulmez I, Aydin T, Ozturk Y, Ozesmi M, Demir R. Prevalence of chronic bronchitis and associated risk factors in a rural area of Kayseri, Central Anatolia, Turkey. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 189-93.
34. Provinciali M, Cardelli M, Marchegiani F. Inflammation, chronic obstructive pulmonary disease and aging. *Curr Opin Pulm Med* 17 (1): 3–10.
35. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance - United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51(6): 1-16.
36. Petty. The history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1(1): 3–14.
37. Silverman EK. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2152-8.
38. Yin P. Passive smoking posture and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370(9589): 751-7.
39. Cigarettes smoking and health. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(2): 861-5.
40. Oxman AD. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(1): 38-48.
41. Burge PS. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1994; 7(6): 1032-4.
42. Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology* 2003; 8(2): 192-8.
43. Mannino DM. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. 2007; 370: 9589, 1–7 September 2007, Pages 765–773.
44. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi Ve Risk Faktörleri 2010; Cilt: 1, Sayı: 2.

45. Grigg J. Particulate Matter Exposure in Children Relevance to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2009; 6(7): 564-9.
46. Prescott E. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 737-41.
47. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59-65.
48. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58: 322-7.
49. de Marco R. Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a European Cohort of Young Adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 183(7): 891-7.
50. Zervou et al. Differences in microsatellite DNA level between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 28: 472-8.
51. Garbo M, Nicola AH. Vitamin D and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2011; 17:1- 5.
52. Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, Jarvelin MR. Vitamin D supplementation in infancy and the risk of allergies in adulthood: a birth cohort study. *Ann Am Acad Sci* 1 2004; 37: 84-95.
53. Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97: 6-10.
54. Saetta M. Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 17-20.
55. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Epidemiyoloji Ve Doğal Gelişim*.
56. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2010.
57. Quint JK, Wedzicha JA. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1065-71.
58. Barnes PJ. New Concepts in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Rev Med* 2003; 54: 113-5.
59. Barnes PJ. The Citokine Network In COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41: 631-8.
60. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646-52.

61. Barnes PJ. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 515-48.
62. 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.
63. 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: 957-61.
64. Yıldırım N. KOAH Patogenezi. Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Bursa: Galenos Yayıncılık 2008; 36-52
65. Pellegrino R, Brusasco V, Viegi G, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Definition of COPD: based on evidence or opinion? *Eur Respir J* 2008; 31: 681-2.
66. Miller MR, Pedersen OF, Pellegrino R, Brusasco V. Debating the definition of airflow obstruction: time to move on? *Eur Respir J* 2009; 34: 527-8.
67. 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* 2001; 163: 1256-76.
68. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-55.
69. 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: 932-46.
70. 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: 588-97.
71. 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.
72. 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: 581-6.

73. Dodd JW, Hogg L, Nolan J. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011; 66: 425-9.
74. 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.
75. Jones PW. Health status and spiral of decline. *COPD* 2009; 6: 59-63.
76. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 41: 46-53.
77. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224-38.
78. Agusti A, Calverley PM, Celi B. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
79. Hurst JR. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (ECLIPSE). *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
80. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, et al. COPD as a Lung Disease with Systemic Consequences-Clinical Impact, Mechanisms, and Potential for Early Intervention. *COPD* 2008; 5: 235-56.
81. 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: 449-56.
82. Calverley PM, Spencer, Willits L, Burge PS, Jones PW. Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* 2003; 124: 1350-6.
83. 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.
84. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
85. 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: 211-8.
86. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co- morbidity- a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006; 7: 70-9.

87. Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van Den BA. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation* 2005; 111: 996-1005.
88. 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.
89. Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 26-33.
90. 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: 1336-43.
91. 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: 269-78.
92. Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296-307.
93. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66: 182-94.
94. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *JCEM* 2010; 95: 471-8.
95. Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in atopic Dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* 2010; 30: 397-409.
96. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Kips P. 14th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 103: 204-5.
97. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J Clin Nutr* 2004; 80: 1689-6.
98. Holick MF. McCollum award lecture, vitamin D: new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-30.
99. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. D vitamin and Cardiovascular Disease Will It Live Up to its Hype? *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58: 1547-56.
100. Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). *Vitamin D and Rickets Switzerland*: S Karger AG 2003; 6: 1-13.
101. Lips P. vitamin D physiology. *Progr Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
102. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004; 29(12): 664-73.

103. Shinki T, Ueno Y, DeLuca HF, Suda T. Calcitonin is a major regulator for the expression of renal 25-hydroxyD vitamin3-1alphahydroxylase gene in normocalcemic rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8253-8.
104. Liu S, Tang W, Zhou J. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1305-15.
105. Cantorna MT. vitamin D and its role in immunology: multipleclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60-4.
106. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
107. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-6.
108. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008; 13: 6-20.
109. Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of Vit D receptor action. *Inflamm Res* 1997; 47: 451-75.
110. Kitagawa I, Kitagawa Y, Kawase Y, Nagaya T, Tokudome S. Advanced onset of menarche and higher bone mineral density depending on Vit D receptor gene polymorphism. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 522-7.
111. Elaroussi MA, Prahl JM, DeLuca HF. The avian Vit D receptors: primary structures and their origins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11596-600.
112. Ferrari S, Bonjour JP, Rizzoli R. The D vitamini3 receptor gene and calcium metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9/7: 259-63.
113. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, van Leeuwen H, Pols HA. D vitamin receptor gene polymorphisms in relation to D vitamin related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 187-93.
114. Dusso AS. *Semin Nephrol* 2004; 24: 10-6.
115. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 371(1-2): 1-12.
116. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(2): 301-17.
117. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, Lee JS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008; 149(4): 242-50.
118. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011.

119. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(7): 1247-57.
120. Bouillon R. Vitamin D as potential baseline therapy for blood pressure control. *Am J Hypertens* 2009; 22(8): 816.
121. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27(10): 1948-54.
122. Forli L, Halse J, Haug E. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. *J Intern Med* 2004; 256: 56-62.
123. Riancho JA, Gonzalez Macias J, Del Arco C, Amado JA, Freijanes J, Anton MA. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42: 962-6.
124. Herr C, Greulich T, Koczulla RA. The role of vitamin d in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respiratory Research* 2011; 12: 31. doi: 10.1186/1465-9921-12-3.
125. 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: 3792-8.
126. Stead RJ, Houlder S, Agnew J. Vitamin D and parathyroid hormone and bone mineralisation in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1988; 43: 190-4 (Erratum in 1988; 43: 424).
127. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; 65: 106-13.
128. Hewison M. Vitamin D and the immun system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 365-79.
129. Malloy PJ, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin D actions. *Endocrinol Metab North Am* 2010; 39: 333-46.
130. Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 793-8.
131. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112(8): 659-62.
132. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1): 187-92.

133. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351(9105): 805-6.
134. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338(12): 777-83.
135. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Can Fam Physician* 2007; 53(5): 841-54.
136. Franco CB. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1881-7.
137. Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 93-101.
138. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 974-9.
139. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
140. Linden A, Adachi M. Neutrophilic airway inflammation and IL-17. *Allergy* 2002; 57: 769-75.
141. Shaheen SO, Jameson KA, Robinson SM, Boucher BJ, Syddall HE, Sayer AA, et al. Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax* 2011; 66: 692.
142. Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* 2003; 114: 10-4.
143. 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: 261-7.
144. 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.
145. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250-8.
146. Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, Shmarkov O, Gelfer Y, Varshavsky R, et al. Serological evidence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 1-6.

147. 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: 680–5.
148. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25- dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004; 173: 2909–12.
149. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770–3.
150. 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: 385–94.
151. 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: 9541–6.
152. 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: 467–72.
153. 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: 703-10.
154. 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: 729-37.
155. Damera G, Fogle HW, Lim P, Goncharova EA, Zhao H, Banerjee A, et al. 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: 1429–41.
156. 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: 173-7.
157. 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.

158. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Türker G, Gökalp AS. Maternal serum vitamin D levels in the third trimester of pregnancy. *Turk J Med Sci* 2002; 32: 237-41.
159. Rook GA, Steele J, Fraher L. Vitamin D3, interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology* 1986; 57: 159–63.
160. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum Vitamin D levels and tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113-9.
161. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-3.
162. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013 Jan 1;5(1):51-108.
163. Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F. The vitamin D status of Australian dermatologists. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 621-38.
164. 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.
165. JUNG. Relationship of vitamin D status with lung function and exercise capacity in COPD *Respirology* 2015; 20(5): 782-9.
166. Gilliland FD, Berhane KY, Li YF. Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit juice and vegetable intake. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 576–84.
167. Tabak C, Smit HA, Rasanen L. Dietary factors and pulmonary function: a cross sectional study in middle aged men from three European countries. *Thorax* 1999; 54: 1021–6.
168. Kelly Y, Sacker A, Marmot M. Nutrition and respiratory health in adults: findings from the health survey for Scotland. *Eur Respir J* 2003; 21: 664–71.
169. Marvisi M, Civardi G. Chronic Obstructive Pulmonary Disease beyond Cigarette Smoke. *Respiration* 2005; 72: 575-6.
170. Calverley P, Bellamy D. The challenge of providing better care for patients with chronic obstructive disease: the poor relation of airways obstruction. *Thorax* 2000; 117: 15-9.
171. 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; Oct 1;186(7):616-21.
172. Zhu. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of COPD* 2015; 10: 1907–16.

173. 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: 1336-43.
174. Rachel E. Foong, Anthony Bosco, Anya C. Jones, Alex Gout, Shelley Gorman, Prue H. Hart, and Graeme R. Zosky "The Effects of In Utero Vitamin D Deficiency on Airway Smooth Muscle Mass and Lung Function", *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2015; 53(5): 664-75.
175. Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJ, Kusel MM, Ang W, Foong RE, et al. Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(4): 571-7.
176. Hansdottir S, Monick MM, Lohan 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.
177. Haley KJ, Manoli SE, Tantisira KG, Litonjua AA, Nguyen P, Kobzik L, Weiss ST. Maternal smoking causes abnormal expression of the vitamin d receptor. American Thoracic Society: *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: A5874.
178. Quint JK, Wedzicha JA. Is vitamin D deficiency important in the natural history of COPD? *Thorax* 2010; 65: 192-4.
179. Zasloff M. Fighting infections with vitamin D. *Nat Med* 2006; 12: 388–90.
180. Martineau AR, James WY, Hooper RL, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 120–30.