



T.C.

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

KOAH'DA SİSTEMİK İNFLAMASYON-VİTAMİN D İLİŞKİSİ

Dr. Gülşah DERİNKUYU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali KOCABAŞ

ADANA-2013

TEŞEKKÜR

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

Asistanlık süresi boyunca bana her konuda destek olan, acı tatlı tüm paylaşımlarımız için başta Dr. Hatem Dilek YÜNSEL'e, olmak üzere doktor arkadaşlarım ve Göğüs Hastalıkları Kliniği hemşire ve yardımcı personeline,

Tezimin hazırlanması sürecinde, her konuda sevgi, ilgi ve desteğini hissettiğim sevgili eşim Ömer başta olmak üzere tüm ailem ve arkadaşlarıma sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Gülşah DERİNKUYU

Adana, 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER	X
ABSTRACT and KEY WORDS	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Risk Faktörleri.....	5
2.1.4. Patoloji	6
2.1.5. Patogenez	8
2.1.5.1. İnflamasyon	9
2.1.5.2. Oksidatif Stres	13
2.1.5.3. Proteaz/Antiproteaz Dengesizliği	14
2.1.5.4. Fizyopatoloji	14
2.1.6. Tanı	15
2.1.7. Hastalığın Değerlendirilmesi	16
2.1.7.1. Semptomların Değerlendirilmesi.....	16
2.1.7.2. Spirometrik Değerlendirme	17
2.1.7.3. Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi	18
2.1.7.4. Komorbiditelerin Değerlendirilmesi.....	18
2.1.7.5. Birleşik KOAH Değerlendirilmesi	19
2.1.8. Tedavi.....	20
2.1.9. Komorbidite	22
2.2. KOAH'da Sistemik İnflamasyon	23
2.2.1. Akut Faz Proteinleri	27
2.2.1.1. C Reaktif Protein (CRP).....	27
2.2.1.2. Fibrinojen.....	27
2.2.1.3. Serum Amiloid A.....	27
2.2.1.4. Sürfaktan Protein D	28
2.2.2. İnflamatuvar Sitokinler	28
2.2.2.1. Tümör Nekroze Faktör - α (TNF- α).....	28
2.2.2.2. İnterlökin -6(IL-6)	28
2.2.2.3. İnterlökin 1 β (IL-1 β).....	29
2.2.2.4. IL-8	29
2.2.3. Dolaşımdaki Hücreler	29
2.2.3.1. Monositler.....	30
2.2.3.2. Nötrofiller	30
2.2.3.3. Lenfositler.....	31
2.3. Vitamin D.....	31
2.3.1. Vitamin D Metabolizması.....	32

2.3.2. Vitamin D Eksikliği Nedenleri	34
2.3.3. Ciltte Vitamin D Sentezini Etkileyen Durumlar	35
2.3.4. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi	36
2.3.5. Vitamin D İşlevleri.....	36
2.3.6. İmmün Sistem Üzerine Etkileri.....	38
2.3.6.1. Vitamin D ve Doğal İmmünite	38
2.3.6.2. Vitamin D ve Kazanılmış İmmünite.....	39
2.3.7. Vitamin D'nin Kemik Dışı Etkileri.....	41
2.3.7.1. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Astım.....	41
2.3.7.2. Vitamin D Yetersizliği ve Enfeksiyon Hastalıkları	42
2.3.7.3. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Oto-immün Hastalıklar	44
2.3.7.4. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Kanser	45
2.3.7.5. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Diyabetis Mellitis.....	46
2.3.7.6. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar	47
2.3.7.7. Vitamin D ve Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS).....	48
2.3.8. KOAH ve Vitamin D	49
2.3.8.1. Vitamin D'nin KOAH Üzerindeki Etkileri.....	51
2.3.8.1.1. KOAH'ta Vitamin D Eksikliğinin Kemik Üzerine Olan Etkileri	51
2.3.8.1.2. KOAH'ta Vitamin D Eksikliğinin Alevlenmeler Üzerine Olan Etkisi.....	51
2.3.8.1.3. KOAH'ta Vitamin D Eksikliğinin İmmünolojik Etkileri	52
2.3.8.1.4. KOAH'ta Vitamin D Eksikliğinin Akciğer Dokusu Yeniden Yapılanması Üzerine Etkisi.....	53
2.3.8.1.5. KOAH'ta Vitamin D Eksikliğinin İskelet Kası Üzerine Etkileri	53
2.3.8.1.6. KOAH'ta Vitamin D Eksikliği ve Komorbid Hastalıklar Üzerine Etkisi	54
2.4. Sistemik İnflamasyon ve Vitamin D İlişkisi	55
2.4.1. Diabetes Mellitus'da Sistemik İnflamasyon ve Vitamin D'nin İlişkisi	55
2.4.2. Obez Hastalarda Sistemik İnflamasyon ve Vitamin D ile İlişkisi	56
2.4.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Sistemik İnflamasyon ve Vitamin D ile İlişkisi	56
2.4.4. Romatoid Artrit de sistemik inflamasyon ve vitamin D ile ilişkisi.....	57
2.4.5. Psöriazisli ve Metabolik Sendromlu Hastalarda Sistemik İnflamasyon ve Vitamin D'nin İlişkisi	58
2.4.6. Vitamin D İhtiyacı ve Vitamin D Eksikliği/Yetersizliği Tedavisi.....	59
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	60
3.1. Çalışma Grubu	60
3.2. İncelemeler.....	60
3.3. İstatistiksel Analiz	65
4. BULGULAR.....	66
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ.....	84
KAYNAKLAR	86
EKLER.....	109

Ek 1: CAT: COPD Assessment Test.....	109
Ek 2: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (kısa form)	110
ÖZGEÇMİŞ	111

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. KOAH’da Risk Faktörleri.....	6
Tablo 2. KOAH’da Patolojik Değişiklikler	7
Tablo 3. mMRC Dispne Skorlaması.....	17
Tablo 4. KOAH’da Hava Akımı Kısıtlamasının Şiddeti	17
Tablo 5. Non-Farmakolojik KOAH Tedavisi	22
Tablo 6. Stabil KOAH Tedavisi (2013)	22
Tablo 7. KOAH’la İlişkili Sistemik İnflamasyonun Temel Belirteçleri	26
Tablo 8. Vitamin D Görevleri ve Eksikliği.....	34
Tablo 9. Vitamin D Eksikliği Nedenleri	34
Tablo 10. Serum 25(OH)D Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	36
Tablo 11. BODE İndeksi	62
Tablo 12. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri	68
Tablo 13. Hasta ve Kontrol Gruplarının da Solunumsal Semptomlar	69
Tablo 14. Hastalığın Şiddetine Göre Hasta Grubunun Özellikleri.....	69
Tablo 15. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik Özellikleri.....	70
Tablo 16a. Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Değerleri.....	70
Tablo 16b. Hasta ve Kontrol Gruplarının Vitamin D Eksikliğine Göre Değerleri	71
Tablo 17. Hasta ve Kontrol Gruplarının Solunum Fonksiyonları.....	71
Tablo 18. Hasta ve Kontrol Gruplarının Vitamin D Eksikliğine Göre Sosyo-Demografik ve Klinik Özellikleri.....	72
Tablo 19. Hasta ve Kontrollerin Vitamin D Eksikliğine Göre Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları	74
Tablo 20. Hasta ve Kontrol Gruplarının Vitamin D Eksikliğine Göre Laboratuvar Değerleri	75
Tablo 21. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum İnflamasyon Belirteçleri	75
Tablo 22. Hasta Grubunda Vitamin D Eksikliğine Göre Yüksek Serum İnflamasyon Değerlerine (cut-of değerinin üzerinde) Sahip Hasta Prevelansı.....	76
Tablo 23. Hasta Grubun Serum İnflamasyon Belirteçlerine Göre Sosyo-Demografik Özellikleri	76
Tablo 24. Hasta ve Kontrol Grubunun Vitamin D Eksikliğine Göre Serum İnflamasyon Belirteçleri	77
Tablo 25. Hasta Grubunda Vitamin D Düzeyi ile Serum İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki Korelasyon.....	77
Tablo 26. Hasta Grubunda Vitamin D ve Serum İnflamasyon Belirteçlerinin Klinik Parametrelerle Korelasyonu	78
Tablo 27. Kontrol Grubunda Vitamin D ve Serum İnflamasyon Değerlerinin Klinik Parametrelerle Korelasyonu	78

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. KOAH inflamatuvar yanıtta yer alan hücre ve mediyatörler	9
Şekil 2. KOAH'ta hücresel mekanizmalar	13
Şekil 3. Sağlık ilişkili yaşam kalitesi ve FEV ₁ düzeyindeki ilişki	18
Şekil 4. Semptomlar, spirometrik evreleme ve gelecekteki alevlenme riski arasındaki ilişki	20
Şekil 5. Vitamin D metabolizma	33
Şekil 6. 25(OH)VitD'nin iskelet dışı fonksiyonlar için 1-25(OH)2VitD3'e dönüşümü ve etki mekanizması	37

KISALTMALAR LİSTESİ

α 1AT	: Alfa 1 antitripsin
ADAM33	: Metalloproteinaz-33
ALT	: Alanin transaminaz
AMP	: Antimikrobiyal peptit
AST	: Aspartat transaminaz
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
ATS	: American Thoracic Society
BNP	: B tipi natriüretik peptid
BODE	: Vücut kitle indeksi, obstrüksiyonun derecesi, dispne, egzersiz kapasitesi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
Ca	: Kalsiyum
CAT	: COPD Assessment Test
CHS	: Kardiyak zedelenme skoru
CO	: Karbonmonoksit
CRP	: C reaktif protein
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DC	: Dentritik hücre
ERV	: Ekspiratuar rezerv volüm
ERS	: European Respiratory Society
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FEV₁	: Zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde verilen hava hacmi
FFM	: Yağsız vücut kitlesi
FFMI	: Yağsız vücut kitle indeksi
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	: Zorlu vital kapasite
DM	: Diyabetes mellitus
6DYT	: 6 dakika yürüme testi
G-CSF	: Granülosit-koloni stimüle edici faktör
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör

GOLD	: Global initiative for chronic obstructive lung disease
GR	: Glukokortikoid reseptörü
HADS	: Hastane anksiyete depresyon ölçeği
hCAP-18	: İnsan katelisinidin antimikrobiyal peptid-18
HOMA	: Homeostazis model assesment
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
ICAM	: İntraselüler adezyon molekülü1
IFN- γ	: İnterferon-gama
IL	: İnterlökin
İKS	: İnhale kortikosteroid
KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
L, lt	: Litre
LABA	: Uzun etkili beta agonist
LAM	: Lenfanjioleiomiyomatozis
LAMA	: Uzun etkili muskarinik agonist
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LHN III	: Lung Health Study III
LLN	: Normalin alt sınırı
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase
MMP	: Matriks metalloproteinaz
mMRC	: Medical council research
ml	: Mililitre
MS	: Multiple skleroz
μm	: Mikrometre
NF-$\kappa$$\beta$	: Nükleer faktör-kappa beta
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması
NT-pro BNP	: N terminal pro B natriüretik peptid
OSAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon

SABA	: Kısa etkili beta agonist
SAMA	: Kısa etkili muskarinik agonist
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SGRQ	: St. George respiratory Questionnaire
SPF	: Güneş koruyucu faktör
SPN	: Tek nükleotid polimorfizmi
TB, Tbc	: Tüberküloz
TGF-β	: Doku büyüme faktörü β
TLR	: Toll-like reseptör
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- α
Tregs	: Regulator T hücre
UVB	: Ultraviyole B
VDR	: Vitamin D reseptörü
VKİ	: Vücut kitle endeksi
X$\pm$SD	: Ortalama $\pm$ standart sapma

ÖZET

KOAH'ta Sistemik İnflamasyonun Vitamin D Düzeyi İle İlişkisi

Giriş ve Amaç: Vitamin D eksikliğinin pek çok kronik hastalıkta sistemik inflamasyonla ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte günümüzde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda (KOAH) sistemik inflamasyon ile vitamin D ilişkisi henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada stabil KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyonun serum vitamin D düzeyleri ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Temmuz - Ekim 2011 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve GOLD 2009-2011 kriterlerine göre KOAH tanısı konulan kırk yaş üzeri, halen sigara içen veya sigarayı bırakmış elli stabil hasta ve benzer yaş ve cinsiyette ellibir sağlıklı kontrol olgusu dahil edildi. Çalışma grubunun klinik demografik özellikleri kaydedildikten sonra solunum fonksiyon testleri (SFT), 6 dakika yürüme testleri yapıldı. BODE indeksi, fiziksel aktivite düzeyleri, mMRC dispne skorları ölçüldü. Daha sonra hasta ve kontrol grubundan 25-OH Vitamin D3 düzeyi ile birlikte sistemik inflamasyonun değerlendirilmesi amacıyla serum IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa, CRP, Alfa 1 antitripsin ve fibrinojen düzeylerinin ölçümü için periferik venöz kan örnekleri alındı.

Bulgular: Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/ml) prevalansı sağlıklı kontrollere göre KOAH'lı hastalarda daha yüksek bulundu (% 46 vs % 11,5, $p < 0.001$). Serum ortalama vitamin D düzeyi KOAH'lı hastalarda istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($19,8 \pm 6,2$ vs $28,4 \pm 8,1$ ng/ml) ($p < 0,001$). Serum inflamasyon belirteçleri açısından karşılaştırıldığında IL-6, CRP, Fibrinojen ve AAT düzeyleri KOAH'lı hastalarda daha yüksek saptanırken ($p < 0,05$) IL-1, IL-8 ve TNF-alfa her iki grupta benzer bulundu ($p > 0.05$). KOAH'lı hasta grubunda vitamin D eksikliği olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında vitamin D eksikliği olanlarda mMRC dispne skorunun daha düşük ($1,4 \pm 1,1$ vs $2,3 \pm 1,3$, $p < 0,05$), BODE indeksinin daha yüksek ($4,1 \pm 2,1$ vs $2,3 \pm 2,6$, $p < 0,05$), fiziksel aktivite düzeyi ve 6-dakika yürüme testi mesafelerinin benzer olduğu görüldü. GOLD 2011 sınıflamasına göre yapılan karşılaştırmada KOAH şiddeti arttıkça vitamin D eksikliği daha sık saptandı. Serum inflamasyon belirteçleri açısından yapılan karşılaştırmada ise KOAH'lı hastalarda vitamin D eksikliği olan ve olmayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Serum vitamin D düzeyi ile serum inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tartışma: Bu çalışma sonucunda KOAH'lı hastalarda vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu, fakat sistemik inflamasyonla serum vitamin D düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır. KOAH'da vitamin D düzeyinin sistemik inflamasyon üzerine etkisinin aydınlatılması için daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sistemik inflamasyon

ABSTRACT

The Relationship between Vitamin D Levels and Systemic Inflammation In Patients with COPD

Introduction and Objective: Although the relationship between deficiency of Vitamin D and systemic inflammation have been demonstrated in various chronic diseases, this relationship has not been revealed in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) yet. In this study, it is aimed to evaluate the relationship between systemic inflammation and vitamin D levels in patients with stable COPD.

Materials and Methods: In this study, fifty patients with stable COPD, according to GOLD 2009-2011, who were older than forty years, and either current smoker or ex smoker, whom admitted to the Department of Chest Disease, Cukurova University, and fifty one healthy controls, with similar age and gender, were recruited between July-October 2011. After demographic characteristics of patients with COPD and healthy controls were recorded, pulmonary function tests and 6-minute walking test (6MWT) were performed in all patients. And, also, BODE index, physical activity level and mMRC dyspnea scale were recorded. Then, peripheral venous blood samples were obtained for the measurement of level of serum 25-OH Vitamin-D3, and levels of IL-1, IL-6, IL-8, TNF-Alpha, CRP and fibrinogen, for evaluation of systemic inflammation in both stable COPD patients and healthy controls.

Results: The prevalence of Vitamin D deficiency (<20 ng/ml) was found more frequent in patients with COPD than the healthy controls (46% vs 11. 5%, $p<0.001$). Mean serum vitamin D level in COPD patients was significantly lower than healthy controls (19.8 ± 6.2 vs 28.4 ± 8.1 ng/ml, $p<0.001$). When the levels of serum inflammatory markers were compared; IL-6, CRP, fibrinogen and AAT levels in patients with stable COPD were found higher than healthy controls ($p<0.05$), while IL-1, IL-8 and TNF-alpha levels were found similar in both groups ($p>0.05$). When patients with stable COPD were compared according to with or without deficiency of vitamin D, mMRC dyspnea scores was found lower (1.4 ± 1.1 vs 2.3 ± 1.3 , $p<0.05$), BODE index was found higher (4.1 ± 2.1 vs 2.3 ± 2.6 , $p<0.05$), and physical activity levels and 6-minute walking test was similar in patients with vitamin D deficiency. According to GOLD 2011 classification, as the severity of COPD increased, the deficiency of vitamin D was found higher. When the patients with COPD were compared according to systemic inflammatory markers, no significant difference was found between the patients with or without deficiency vitamin D. And, also, no significant correlation was revealed between serum vitamin D levels and systemic inflammatory markers.

Discussion: In this study, it is demonstrated that deficiency vitamin D was more frequent in patients with COPD, but any significant relationship was not found between serum vitamin D levels and systemic inflammatory markers. Further large clinical trials are needed to evaluate the impact of level of vitamin D on the systemic inflammation in patients with COPD.

Key Words: Vitamin D deficiency, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), systemic inflammation

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), zararlı partikül ya da gazlara karşı hava yollarında ve akciğerlerde güçlü bir inflamatuvar yanıt ile ilişkili ve genellikle ilerleyici nitelikte, kalıcı hava akımı kısıtlamasıyla ayırt edilen, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.¹ Genetik eğilim, iç ortam hava kirliliği ve mesleki nedenler önemli risk faktörleri olmakla birlikte, hastalığın gelişiminden büyük oranda sigara içimi sorumludur.² Sigara dumanı sadece havayolları ve akciğerde inflamasyona sebep olmaz; aynı zamanda sistemik hücresel ve humoral inflamasyon, sistemik oksidatif stres, vazomotor ve endotel fonksiyonlarında değişiklik, prokoagülan faktörlerde artışa da sebep olur.^{3,4} Sistemik inflamasyon, kronik akciğer inflamasyonuna ikincil gelişen akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayla paralellik göstermektedir. Dolaşımdaki CRP, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, sistemik inflamasyonun önemli belirteçleridir.

Son zamanlarda sağlanan önemli gelişmeler, yeni moleküler yolların keşfi ve potansiyel önemli terapötik hedeflerin bulunmasıyla kompleks KOAH patogenezi daha iyi anlamamız sağlanmıştır. Uzun etkili bronkodilatörlerin; atak hızı, yaşam kalitesi ve yaşam süresi üzerinde etkili olduğu saptanmasına rağmen sigarayı bırakmanın dışında hiçbir tedavi yönteminin KOAH progresyonunu değiştirmedeği gösterilmiştir.^{5,6} Pek çok yeni terapötik ajanlar, küçük moleküller veya rekombinant antikorların hiçbir ümitleri tam anlamıyla karşılamamaktadır. Bu spesifik ve pahalı ajanların sonuçlarındaki hayal kırıklığı, potansiyel eski ilaçların yeni endikasyonları üzerinde odaklanmayı gerektirmektedir. Statinler, anjiyotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri ve heparinlerin tamamı ilk tahminlerle karşılaştırıldığında daha geniş etki alanına sahip ve gelecekte KOAH tedavisinde önemli olabilirler.^{7,8} Bu açıdan bakıldığında diğer bir potansiyel ajan, oldukça eski bir molekül olan vitamin D'dir.

Vücutta çoğu doku ve hücrelerin D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂D bulundurmasının anlaşılmasıyla, vitamin D'nin pek çok biyolojik fonksiyonları araştırılmaya başlanmıştır. Kemik dışında hemen her hücrede (beyin, kalp, mide, pankreas, deri, meme, gonadlar, T ve B lenfositleri, monositler, akciğerler vs.) vitamin D reseptörü (VDR) tespit edilmesi ile D vitamininin kemik metabolizması dışındaki diğer dokuların fonksiyonlarında da önemli rolü olduğu ve pek çok hastalıkla ilişkili

olabileceği düşünülmektedir. Aktif D vitaminin oluşumunu katalizleyen 1α hidroksilaz enzimi havayolu epiteli, alveoler makrofajlar, dentritik hücreler ve akciğer içindeki lokal yerleşimli lenfositlerde de üretilir.⁹ Bu dokularda bulunan 1α hidroksilaz enzimlerinin ekspresyonu böbrekteki ile aynı olmasına rağmen bunların ekspresyon regülasyonunu kemik ve kalsiyum homeostazisi yerine immun sinyaller sağlamaktadır.^{10,11} Yüksek lokal $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ konsantrasyonundan bağımsız olarak birçok doku ve hücrede genişçe etki gösteren nükleer reseptör VDR vasıtasıyla otokrin ve parakrin fonksiyon gösterebilir. Vitamin D akciğerde antimikrobial peptid cathelicidine sekresyonunu arttırmak, kemokin üretimini azaltmak, dentritik hücre aktivasyonunu inhibe etmek ve T hücre aktivasyonunda değişiklik gibi fonksiyonları mevcuttur.⁹

Vitamin D Th1 ve Th17 üretimini suprese eder. D vitamini T lenfosit fonksiyonlarını direk ya da antijen sunan hücre üzerinden baskılar. Özellikle CD4^+ T hücreler üzerinde güçlü antiproliferatif etkinliğe sahiptir. Birçok araştırmada VitD'nin Th1 ilişkili sitokin yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁷⁰ D vitaminin Th2 üzerine olan etkileri daha karmaşıktır. Literatürde VitD'nin hem Th2 cevabını arttırdığını hem de azalttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.¹⁹³ D vitamini tek başına veya GK ile beraber IL-10 salgılayan $\text{CD4}^+/\text{CD25}^+$ Treg sentezi artırır.²⁰¹ Deneysel havayolu hastalıkları modellerinde IL-10'un antiinflamatuvar etkisinin olduğu ve havayolu aşırı duyarlılığını azalttığı belirlenmiştir.¹⁹⁸

Vitamin D; IL-2, TNF- α gibi sistemik inflamatuvar mediatörlerini azaltır. Vitamin D ile CRP arasında negatif bir korelasyon bulunmaktadır.¹²⁶ Vitamin D lökositlerin turnover hızını etkileyerek antiinflamatuvar, antiproliferatif aksiyonların birçoğunu, sitokinlerin ve diğer proinflamatuvar faktörlerin hepsini baştan sona azaltır.^{12,13}

KOAH ile vitamin D arasındaki ilişki ise henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak vitamin D eksikliği KOAH' da daha yüksek prevalansda görülür ve KOAH şiddetiyle koreledir. (Janssens-2010) Vitamin D'nin immunomodulator etkilerinin antiinflamatuvar ve antimikrobial orjinli olduğu yeni anlayışlarca da kabul edilmiş olup KOAH patojenizini etkileyebileceği öne sürülmüştür. (Janssens-2009) Mekanistik çalışmalar $1,25 \text{ D}$ 'nin patojenleri tanıma, öldürme, inflamasyon ve akciğerdeki adaptif immun fonksiyonların kontrolündeki önemini bildirmiştir.⁹

Kronik hastalıklarda Vitamin D'nin sistemik inflamasyonla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Danimarka'da yapılan bir çalışmada obes bireylerde vitamin D'nin antiinflamatuvar etkileri incelenmiştir. İn vitro koşullarda inflamasyonu indüklemek için subkutanöz adipoz doku örnekleri IL-1 β ile stimule edilmiş ve 1,25(OH)2D inkubasyonu sonrası inflamasyon markerların (IL-6, IL-8 gibi) azaldığı saptanmıştır. Ancak günlük 7000 IU vitamin D tedavisi verilen obez bireylerde adipoz doku ve sistemik inflamasyonda benzer azalma elde edilmemiştir.¹⁴

Güncel bir başka çalışmada tip2 DM'li hastalara 12 hafta boyunca vitamin D içeren içecekler verilmiştir. Sonuç olarak tip 2 DM bireylerde vitamin D durumunun düzeltilmesiyle sistemik inflamatuvar markerlerde (TNF α , CRP, IL-6, IL-10, SAA) anlamlı azalma saptanmıştır. Bu etki kardiyovasküler ve diğer diyabetik komplikasyonlara karşı önleyici olabilmektedir.¹⁵

Bildiğimiz kadarıyla KOAH'da sistemik inflamasyon ile vitamin D arasındaki ilişkiyi içeren bir araştırma bulunmamaktadır. KOAH'da vitamin D'nin rolü konusunda elde edilen çelişkili sonuçlar nedeniyle, bu çalışmada KOAH hastalarında vitamin D düzeyinin ve vitamin D eksikliğinin sistemik inflamasyonla ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

Günümüzde tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelen kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), hava yollarında ve akciğerlerde zararlı partikül ya da gazlara karşı güçlü bir inflamatuvar yanıt ile ilişkili ve genellikle ilerleyici nitelikte kalıcı hava akımı kısıtlamasıyla ayırt edilen, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın doğal gidişini etkilemektedir.¹

2.1.2. Epidemiyoloji

KOA tüm dünyada artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOA sıklığı ve buna paralel ölümlerin artışındaki en önemli neden muhtemelen toplumdaki sigara içme salgınındaki ve yaşlı nüfus oranındaki artıştır. Geçmişte KOA'nın genel kabul gören bir tanımlamasının olmayışı, hastalığın prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi ile ilgili gerçek bilgilerin elde edilmesini güçleştirmiştir. Nitekim, 2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün (postbronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$), FEV_1/FVC 'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusta KOA prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir.¹⁶⁻¹⁷ Dünya Bankası/DSÖ'nce yayımlanan bir çalışmaya göre, KOA'nın 2004'te dünya çapında hastalık yüküne yol açmada 13. sırada iken, 2030'da beşinci sırayı alacağı tahmin edilmektedir¹⁸. Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma, bu konuda daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki, Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasıdır.¹⁹ Diğeri ise, BOLD girişimi tarafından şimdiye kadar 18 ülkede yapılan çalışmalardır.²⁰ KOA prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek amacıyla standart yöntemlerin kullanıldığı bu çalışmalarda; sabit oran ölçütü ($FEV_1/FVC < \%70$) kullanıldığında KOA 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.¹⁹⁻²⁰

2.1.3. Risk Faktörleri

Kişi yaşamının herhangi bir döneminde KOAH'a yol açan risk faktörleri ile karşılaşabilir. Doğumdan önceki dönemde anneye ait risk faktörleri, bebeğin düşük akciğer fonksiyonları ile doğuma neden olurken, büyüme dönemindeki risk faktörleri kişinin maksimum akciğer fonksiyonlarına ulaşmasını engeller. Normalde adölesan döneme kadar FEV1 artmakta, 12-35 yaşları arasında stabil seyretmekte (plato dönemi), 35 yaşından sonra ise düşmeye başlamaktadır. Bu modele göre KOAH gelişimi için önemli sayılan faktörler:

- a. Çocukluk döneminde FEV1 artışındaki yetersizlik, sonuçta adölesan döneme düşük FEV1 düzeyi ile girilmesi;
- b. Plato döneminin kısalarak FEV1'deki azalmanın erken yaşta başlaması
- c. Yetişkinlik döneminde FEV1'deki azalmanın hızlanmasıdır.²¹

KOAH gelişiminden sorumlu risk faktörleri kişiye ait faktörleri ve çevresel etkenleri içerir. Kesin olarak kanıtlanmış risk faktörleri, sigara içimi, genetik eğilim (α -1 antitripsin yetmezliği), iç ortam hava kirliliği ve mesleki maruziyettir. Sigara içme en iyi araştırılmış risk faktörü olmakla birlikte tek faktör değildir ve epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyen kişilerde de kronik hava akımı kısıtlaması olabileceğini gösteren tutarlı kanıtlar elde edilmiştir. Sigara içenlerin % 25'inden azında KOAH gelişmesi, sigara içmeyenlerde de KOAH'a bağlı mortalitenin % 15'ten fazla olması, sigaradan başka faktörlerinde etyolojide önemli olduğunu desteklemektedir. KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.²²

Tablo 1. KOAH’da Risk Faktörleri

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

2.1.4. Patoloji

KOAH patolojisi santral ve periferik hava yollarında tıkalı nitelikte değişiklikler, akciğer parankiminde kalıcı değişiklikler ve bunlara eşlik eden akciğerin vasküler yatağında meydana gelen değişiklikler olarak özetlenebilir ²³⁻²⁷. Bu patolojik değişiklikler; inflamatuvar hücre infiltrasyonunun neden olduğu kronik inflamasyonla birlikte tekrarlayan hasar ve tamir mekanizmalarının yol açtığı yapısal değişiklikleri içerir.

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). Skuamoz epitel hücrelerinde metaplazi vardır. Goblet hücreleri, submukozal bezler ve mukus sekresyonu artmıştır.

Küçük hava yolları: Küçük, distal, periferik hava yollarında (iç çapı 2 mm’den küçük bronşiyoller) makrofajlar, T-lenfositleri, B-lenfositleri, 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 oluyor.

Tablo 2. KOAH’da Patolojik Değişiklikler

	İltihabi hücreler	Yapısal değişiklikler
Büyük havayolları (trakea, bronş ve çapı > 2 mm havayolları)	Makrofaj CD8 T lenfosit Az sayıda polimorf nüveli lökosit (PMNL) Eosinofil	Goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Skumöz metaplazi
Periferik havayolları (çapı< 2mm havayolları)	Makrofaj T lenfosit CD8 > CD4 B Lenfosit Fibroblast Az sayıda PMNL Eosinofil	Bronş duvarlarında kalınlaşma Peribronşöler fibrozis İntraluminal 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

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.²³

1. Proksimal asiner (sentrasiner ya da sentrlobüler) 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.

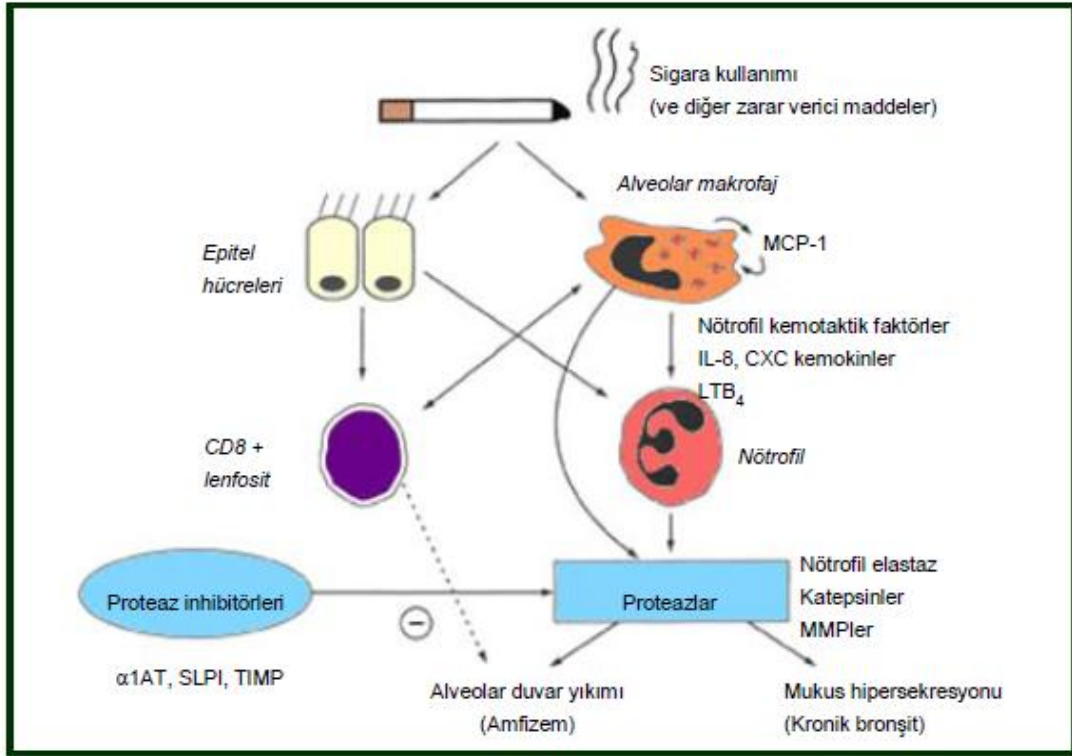
4- Düzensiz amfizem daha önce herhangi bir nedenle hasarlanmış akciğerde oluşan skar dokusuna eşlik eden amfizem tipidir.

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

Akciğer damarları: Akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın erken döneminde başlar. Pulmoner damarlardaki temel değişiklikler damar duvarında kalınlaşma ve endotelial disfonksiyondur. Damar düz kas artışı, CD8+ T lenfositler ve makrofajların damar duvarına infiltrasyonu, hastalığın ileri dönemlerinde amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Pulmoner hipertansiyon (PHT), sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofi gelişerek kor pulmonaleye yol açar.^{24,28}

2.1.5. Patogenez

KOAH'lı hastaların hava yollarında gözlenen inflamasyon, kronik irritanlara 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 enflamasyon sigara bırakıldıktan sonrada sürer, bunun mekanizması bilinmemektedir, ancak bu süreçte otoantijenlerin ve kalıcı mikroorganizmaların rolü olabilir. Oksidatif stres ve akciğerdeki proteinaz fazlalığı enflamasyonu daha da değiştirir. Bu mekanizmalar hep birlikte KOAH'ta gözlenen patolojik değişikliklere yol açar.¹



Kaynak: Barnes PJ et al. Asthma and COPD. Elsevier Science, 2002

Şekil 1. KOAH inflamatuvar yanıtta yer alan hücre ve mediyatörler

2.1.5.1. İnflamasyon

KOAH'daki inflamasyon büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarları içine alır.

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 (Şekil 1). Başta sigara olmak üzere, zararlı toz ve partiküllerin inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmaktadır. Aktive makrofajlar epitelioid hücreler ve CD8(+) T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaksik faktörler salınmasına yol açmaktadır.²⁹

KOAH inflamasyonunda çeşitli sitokin ve kemokinler vardır. 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 differansiye olurlar. Diğer makrofaj kaynaklı mediatörler 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 mediatörler CXCR3 reseptörleri aracılığı ile Th1 ve Tc1 hücrelerini ortama çeker. Ortama gelen Tc1 hücreler, interferon gamma (IFN- γ) salgılayarak CXCL9 ve 10 salgılanımını stimüle ederler. Ortama toplanan enflamatuvar hücrelerden nötrofil elastaz ya da matriks metalloproteinaz 9 (MMP9) gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin degradasyonu ve alveoler duvar destrüksiyonu ile; amfizeme, goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Epitelden salgılanan büyüme hormonları fibroblastları uyarır, fibroblastlar küçük hava yollarında fibrozise ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olur. Epitel hücrelerinden ve makrofajlardan salınan TNF- α , inflamatuvar hücreler ve epitel hücrelerinde nüklear 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 mediatörlerin yapımını artırır. NF- $\kappa\beta$ 'nin DNA'ya bağlanması histon 4 asetilizasyonunu artırıp histon deasetilizasyonunu (HDCA2) azaltarak, sitokin transkripsiyonunun sürmesine neden olur.³⁰

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. Buna karşılık havayolları veya parankimde nötrofil sayısı daha azdır. Bunun nedeni nötrofillerin havayolları ve parankimdeki hızlı geçişidir. 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 mediatörler alveolar makrofaj, epitelyal hücre ve nötrofil (IL-8) kaynaklıdır. Hava yolu ve parankime ulaşan

nötrofiller, reaktif oksijen türevleri, serum proteinazları (nötrofilelastaz, katepsin G, proteinaz 3) ve matrix metalloproteinaz 8 ve 9 salgılayarak KOAH patogeneğinde anahtar rol oynayabilirler. Bu proteazlar alveolar destrüksiyona katkıda bulunurlar ve aynı zamanda mukus üretimi için potansiyel uyaranlardır.^{22,31}

Nötrofil sayısı ile FEV1'deki düşüş arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Benzer şekilde bronş biyopsilerinde ve balgamda saptanan nötrofil sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve akciğer fonksiyonlarındaki düşme hızı arasında da korelasyon bulunmaktadır. Farklı çalışmaların sonuçlarına göre KOAH'ın ciddiyeti arttıkça, bronşial inflamasyonun paterni değişmekte ve nötrofillerin daha baskın olduğu bir görünüm kazanmaktadır.³²

B) Makrofajlar

Makrofajlar KOAH'da ki inflamasyon gelişiminde öncü rol oynayan temel hücrelerdir. KOAH'lı hastaların hava yollarında, akciğer parankiminde ve bronkoalveolar sıvılarındaki makrofaj sayısı 5-10 kat artmıştır. Yapılan çalışmalarda makrofajların amfizemli hastaların alveolar duvar destrüksiyonu olan bölgelerinde lokalize olduğu ve makrofaj sayısının hastalığın ağırlığı ile korele olduğu gösterilmiştir. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan TNF- α , IL-8, diğer CXC kemokinler, monosit kemotaktik peptid-1(MCP-1.), LTB-4 ve reaktif oksijen radikalleri salınır. 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.³³

C) Lenfositler

KOAH ta akciğer parankimi, santral ve periferik hava yollarında ve hava yolu düzkasında T hücrelerinde de artış vardır. CD8+ (sitotoksik) hücreler ağırlıklı olmak üzere T-lenfositler bulunur ve hastalık patogeneğinde anahtar rol oynarlar. Ortamda daha az oranda bulunan CD4+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler.³⁶

T lenfosit sayısı alveolar yıkım miktarı ve havayolu inflamasyonunun derecesi ile iyi koreledir.³⁵ 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 tesbit 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 granzim 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.³

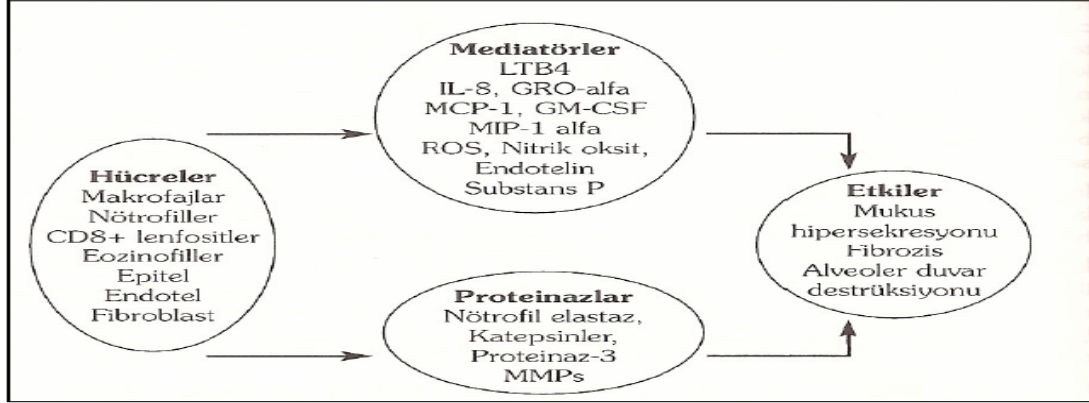
D) Eozinofiller

Eozinofillerin patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış görülmezken eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofilik peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak ışık mikroskopunda görülememeleri ile açıklanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, balgamla aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların çoğu atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığını göstermektedir.^{32,37,39}

E) Epitelyal Hücreler

Hava yolunda silyalı kolumnar epitel hücreleri ve goblet hücreleri başta olmak üzere çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır. Havayolu ve alveol epitelyum hücrelerinde önemli inflamatuvar mediatör ve proteinaz kaynağıdır. Goblet hücrelerinden salınan mukus bakterileri ve partikülleri tutar. Epitelden salınan defensinler ve diğer katyonik peptidler antimikrobial etkilere sahiptir, aynı zamanda doku tamir sürecinde de yer alır. 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.⁴⁰



Şekil 2. KOAH'ta hücresel mekanizmalar

2.1.5.2. Oksidatif Stres

Oksidatif stres KOAH'ta süreci hızlandıran önemli bir mekanizma olabilir. 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, SLP₁ gibi antiproteinazları da inaktive ederler. Hidrojen peroksit (H₂O₂) ve nitrik oksit, sigara dumanı ve inflamatuvar hücrelerden serbestleşen başlıca oksidanlar olup bunların dışında süperoksit anyonu (O₂⁻), hidroksil radikali (-OH), nitrojen dioksit (NO₂) gibi oksidanlarda vardır. İzoprostan F2 alfa -3 de yine bir oksidan olup, akciğer oksidatif stresin in-vivo biyolojik belirleyicisidir ve hidrojen peroksit ile birlikte bronkokonstrüksiyonda yapabilir.⁴¹⁻⁴³ 29 Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır. KOAH'da oksidan/antioksidan dengesizliği önemli bir sorundur ve bu proteaz/antiproteaz dengesizliğine, parankimde harabiyet ve yeniden yapılanmaya, aşırı

mukus sekresyonuna, mukusun yapı ve miktarında değişikliğe, NF- κ B aktivasyonuna ve histon deasetilaz enzim miktarında azalmaya yol açar.¹

2.1.5.3. Proteaz/Antiproteaz Dengesizliği

KOAH'ta proteinaz-antiproteinaz dengesi proteazlar lehine bozulmuştur. Proteinazlar içinde en önemlisi bir serin proteaz olan nötrofil elastazdır. Organizma solunum yollarında bulunan, α 1-antikimotripsin, α 1-antitripsin, α 2- makroglobulin, epitel hücre kaynaklı sekretuar lökoproteaz inhibitörü ve doku metalloproteinaz inhibitörü gibi proteazlarla, inhale edilen zararlı gaz ve partiküllerin etkilerini en aza indirmeye çalışır. Proteazların zararlı etkileri ise antiproteazlar tarafından giderilir. KOAH patogenezinin katılan major 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 duvarı elastinini ve kollajeni yıkıma uğratar ve ayrıca mukus sekresyonunu artırır. Proteaz-antiproteaz dengesizliğinin amfizem patogenezinde anahatar rol oynadığına inanılmaktadır. Amfizemli hastalarda kollojenaz (MMP1) ve jelatinaz (MMP3) düzeyleri yüksek saptanmıştır. İnflamatuar sitokinlerin aktive ettiği makrofajlar, proteaz ve oksidanlar serbestleştirerek doku hasarına sebep olurken aynı zamanda TGF- β gibi büyüme faktörlerindeki 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.⁴⁸

2.1.5.4. Fizyopatoloji

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, pulmoner hiperinflasyon, gaz alış verişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon, korpulmonale ve sistemik etkilerdir.

KOAH'ı fizyopatolojik olarak tanımlamak istersek;⁴⁵

1. KOAH daha çok periferik solunum yollarında daralma, solunum yolu açıklığının korunmasında azalma ve elastik gerilme gücünde azalmadan kaynaklanan ekspiratuar itici basınçta azalma,

2. Ventilasyon ve kan akımının dengesiz dağılımının sebep olduğu arteriel hipoksemi ve ilerlemiş KOAH olgularında oluşan hiperkapni,

3. Solunum mekanizmasındaki değişimlere ilave olarak çizgili kas performansındaki azalmalara bağlı olarak egzersiz performansında azalma,

4. Ekspirasyonda solunum yollarının aşırı daralması ve erken kapanma nedeniyle aşırı havalanma artışı. Aşırı havalanma ekspirasyon sonu intrinsik pozitif basıncın (iPEEP) artmasına ve inspiratuar solunum kasları üzerinde aşırı yük oluşmasına sebep olur. Bunun sonucunda, inspiratuar solunum kas yorgunluğu ve kas gücünde azalma

5. Total akciğer kapasitesi, statik kompliyansın elastik gerilme gücü ve difüzyonda azalma ile karakterize kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hava yolu rezistansında artma ve elastik gerilme gücünde azalmadan kaynaklanan ekspiratuar itici basınçta azalmaya bağlı ekspiratuar hava akımı kısıtlaması ile karakterizedir. KOAH'ta santral ve periferik hava yollarında inflamasyon görülür; havayolu duvarında kalınlaşma, alveoler-bronşiyoler bağlantı noktalarında ve elastik özelliklerde kayıp ve havayolu lümeninde daralmadan sorumludur.⁴⁶

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.⁴⁷ Damarlarda hava yollarında görölene benzer bir inflamatuvar yanıt ve endotelial hücre işlev bozukluğu geliştiğine işaret eden kanıtlar elde edilmiştir. Amfizeme bağlı pulmoner yatak kaybıda pulmoner dolaşımdaki basınç artışına katkıda bulunuyor olabilir.

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 taraftanda klinik seyri ve prognozu etkilediği için sistemik etkiler ve eşlik eden hastalıklarla da göz önüne alınır ve izlenir. Dispne, kronik öksürük, balgam çıkarma yakınması olan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine (tütün dumanı, biomass yakıt kullanımı, mesleki toz ve kimyasallar) maruziyeti olan hastalarda KOAH düşünölmelidir. KOAH tanısı, hava yolu obstrüksiyonu varlığının spirometrik olarak gösterilmesiyle konulur.¹ Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir

nefes vermayla 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 olarak KOAH'lı hastada 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. 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 $FEV_1 < 80\%$, NİCE/BTS rehberine göre; $FEV_1/FVC < 70\%$ ve $FEV_1 < 80\%$ olmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, FEV_1/FVC oranının yaşla paralel olarak azaldığını, bu nedenle sabit bir oran kullanılması yaşlılarda olduğundan fazla, gençlerde ise olduğundan az hava akımı kısıtlanması tanısı konmasına neden olacağı gösterilmiştir.⁴⁸ 2004'te ATS (American Thoracic Society) ve ERS (European Respiratory Society) tarafından yayınlanan spirometri standardizasyon raporunda ise hava akımı kısıtlanması tanısında beklenen normal değerin 5. persentilin altı değerinin (LLN) (normalin alt sınırı) (veya beklenen normal değer -1.64 SD) eşik değeri olarak kullanımı önerilmiştir.⁴⁹ 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.⁵⁰

2.1.7. Hastalığın Değerlendirilmesi

KOAH değerlendirilmesinde tedaviye yön vermek amacıyla hastalığın şiddetini, kişinin sağlık durumunu üzerindeki etkilerini ve gelecekte karşılaşılabilecek (alevlenmeler, hastaneye yatışlar yada 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 birkaç ölçek bulunmaktadır. GOLD 2011 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. (Tablo 3).⁵¹⁻⁵² CAT ise KOAH hastalarının günlük yaşamı ile ilgili değerlendirme yaparak sağlık durumlarını göstermeye yönelik 8 soruluk bir anket olup (Ek1), St. George respiratory Questionnaire (SGRQ) ile çok yakın ilişkili bulunmuştur.⁵³

Tablo 3. mMRC Dispne Skorlaması

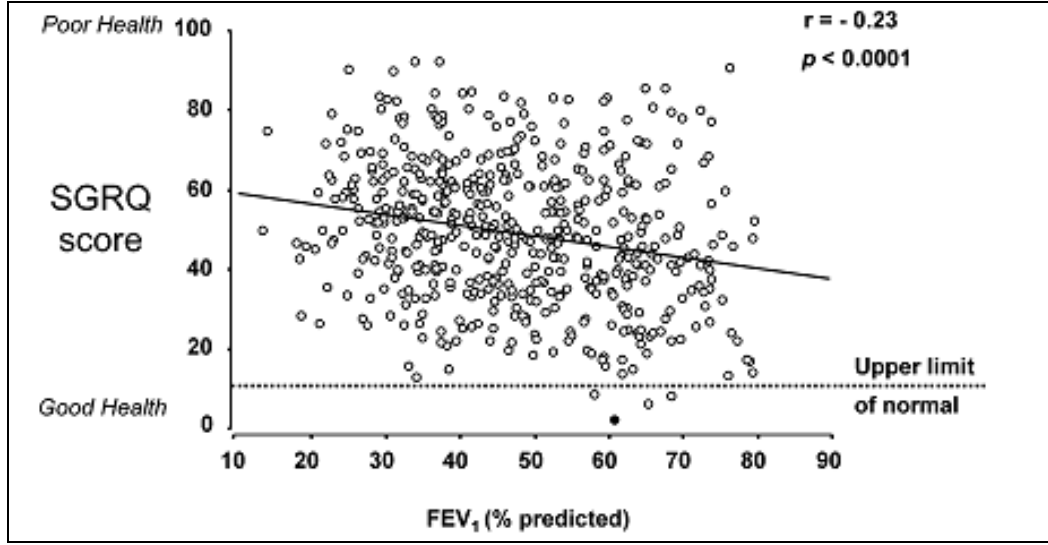
0	Ağır egzersizde nefes darlığı
1	Yokuşta veya düz yolda hızlı yürüyüşte nefes darlığı
2	Yaşlılarından daha yavaş yürüme veya düz yolda dinlenme ihtiyacı
3	90 m düz yolda nefes darlığı ve 1-2 dk dinlenme ihtiyacı
4	Ev içi aktivitelerinde nefes darlığı

2.1.7.2. Spirometrik Değerlendirme

Tablo 4’te hava akımı kısıtlamasının şiddet sınıflandırılması görülmektedir, bununla birlikte FEV₁ ile semptomlar ve hastanın sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde bozulma arasında yalnızca zayıf bir ilişki vardır. Şekil 3’de sağlık ilişkili yaşam kalitesi ile bronkodilatör sonrası FEV₁ arasındaki ilişki gösterilmiştir ve bu çerçeveye GOLD spirometri sınıflandırmasının eklenmesi görülmektedir.⁵⁴⁻⁵⁵ Buna göre herhangi bir evrede, hastaların çok çeşitli sağlık durumları olabilmektedir. Bu nedenle, formel bir semptomatik değerlendirmenin de yapılması gerekmektedir.

Tablo 4. KOAH’da Hava Akımı Kısıtlamasının Şiddeti

Evre I: Hafif	FEV ₁ /FVC < 0,70 FEV ₁ ≥% 80 (beklenenin)
Evre II: Orta	FEV ₁ /FVC < 0,70 % 50 ≤ FEV ₁ < % 80 (beklenenin)
Evre III: Ağır	FEV ₁ /FVC < 0,70 % 30 ≤ FEV ₁ < % 50 (beklenenin)
Evre IV: Çok ağır	FEV ₁ /FVC < 0,70 FEV ₁ < % 30 (beklenenin)



Şekil 3. Sağlık ilişkili yaşam kalitesi ve FEV₁ düzeyindeki ilişki⁵⁶

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.⁵⁷⁻⁵⁹ Hastalar arasında alevlenme sıklığı değişiklik göstermektedir.⁶⁰ 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. Kabaca 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. 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 yada yaşlanmayla bağlantılı çeşitli başka hastalıklarda sık görülür.⁶¹ KOAH’ın kendisinde, kilo kaybı, beslenme anormallikleri ve iskelet kası işlev

bozukluğu gibi extrapulmoner etkileri vardır. Başlıca komorbid durumlar; kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), iskelet kası güçsüzlüğü, kaşeksi, 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 yada ağır hava akımı kısıtlaması bulunan hastalarda gelişebilir.⁶² 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. Bu değerlendirme Şekil 4'de verilmiştir. 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 yada daha fazla daha fazla alevlenme olması yüksek risk kabul edilmektedir.

Bu yaklaşıma göre hastalar 4 grupta incelenmektedir:

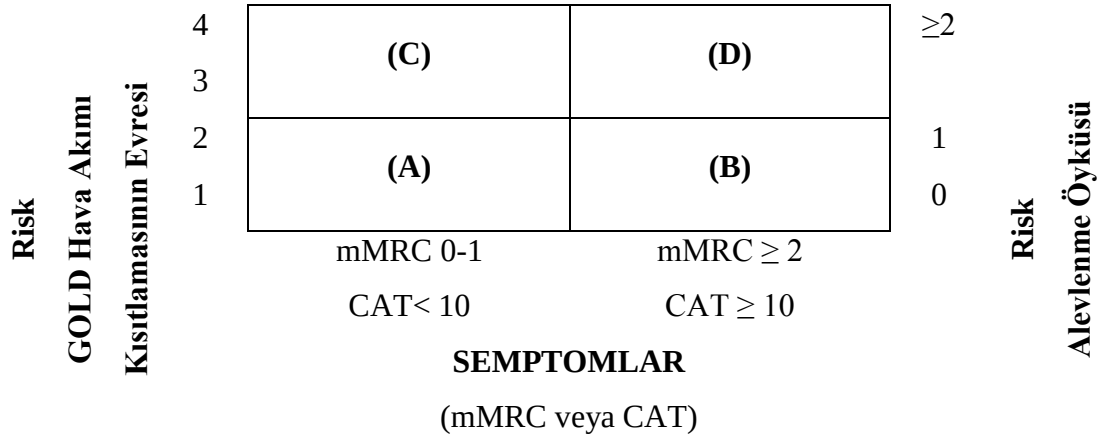
Grup A: GOLD evre1 veya evre 2 ve/veya ≤ 1 atak/yıl ve mMRC 0-1 veya CAT skor < 10 olup, semptomu az olan düşük riskli hasta grubunu kapsamaktadır.

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 0-1 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 4. Semptomlar, spirometrik evreleme ve gelecekteki alevlenme riski arasındaki ilişki

2.1.8. Tedavi

Stabil KOAH tedavisinde hedef; hastanın semptomlarını gidermek, egzersiz toleransını artırmak, sağlık durumunu iyileştirmek, alevlenmeleri önlemek, mortaliteyi azaltmak ve komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek olmalıdır. Tedavi programı; risk faktörlerinin azaltılması, stabil KOAH'ın tedavisi ve alevlenmelerin tedavisini içermektedir. (Tablo 5)

a) Risk faktörlerinin azaltılması: Sigarayı bırakma KOAH'ın doğal seyrini etkileme kapasitesi en yüksek girişimdir. Uzun dönemli, çok merkezli bir çalışmada sigara bırakma bileşeni değerlendirmesi, sigara bırakmaya etkili boyutlarda kaynak ve zaman ayrılırsa uzun vadeli sigara bırakma oranının % 25'e ulaşabileceğini göstermiştir. Farmokoterapi ve nikotin yerine koyma tedavisi uzun süre sigara içmeme oranlarının güvenilir ölçüde artmasını sağlar.

Bunun yanında mesleki maruziyetin kontrolü, ev içi ve dış ortam hava kirliliğinin önlenmesi konusunda da özel gayret sarfedilmelidir.

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. Varolan hiçbir ilaç tedavisi, akciğer fonksiyonlarındaki azalma üzerine uzun süreli etkili değildir. Bronkodilatörler, genellikle havayolunda düz kas tonusunu değiştirerek FEV₁'i arttıran yada diğer spirometrik değişkenleri etkileyen ilaçlar olarak adlandırılırlar, nitekim bu ilaçlarla expiratuvar akımda gözlenen artış akciğerlerin elastik geri çekilmesini değil, hava yollarının genişlemesini yansıtır. Bu ilaçlar akciğerlerin daha fazla boşalmasını sağlar, istirahat halinde ve efor sırasında dinamik aşırı havalandırmayı azaltabilir ve egzersiz performansını artırır. Bronkodilatör ilaçlar; β 2-agonistler, antikolinergikler ve metilksantinleri içerir. KOAH'da inhale glikokortikosteroidlerin doz yanıt ilişkisi ve uzun dönemde güvenliliği net bilinmektedir. Uzun dönemli klinik çalışmalarda yalnızca orta ve yüksek dozlar kullanılmıştır. Astımda inhale kortikosteroid dozuna ve tipine bağlıdır, ancak bunun KOAH'ta da geçerli olup olmadığı açık değildir. Stabil KOAH'da kullanımları spesifik endikasyonlar ile sınırlıdır. FEV₁ değeri beklenenin < % 60'ı olan İn hale glikokortikosteroid tedavisinin düzenli kullanımı, uzun dönemde FEV₁'deki düşüş üzerine etkili değildir. Oral glikokortikosteroidlerin faydaları konusundaki kanıt yetersizliği ve yan etkileri nedeniyle KOAH'da uzun süre kullanımları önerilmemektedir.⁶³⁻⁶⁸ KOAH'ta uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin önemli yan etkisi miyopatidir ve myopati çok ağır KOAH hastalarında kas zaafına, işlev bozukluğuna ve solunum yetmezliğine katkı yapmaktadır. Diğer farmakolojik tedaviler; aşılar, α 1-antitripsin güçlendirici tedavi, antibiyotikler, mukolitik ajanlar, antioksidan ajanlar, immünomodülatörler, antitussifler, vazodilatörler ve narkotikleri kapsar (Tablo 6).

Tablo 5. Non-Farmakolojik KOAH Tedavisi

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

Tablo 6. Stabil KOAH Tedavisi (2013)

Grup	İlk seçenek	İkinci seçenek	Alternatif seçenek
A	Kısa etkili antikolinerjik, gereksinime göre veya Kısa etkili β_2 agonist (SABA), gereksinime göre	Uzun etkili antikolinerjik veya Uzun etkili β_2 agonist veya Kısa etkili β_2 agonist ve Kısa etkili antikolinerjik	Teofilin
B	Uzun etkili antikolinerjik veya Uzun etkili β_2 agonist	Uzun etkili antikolinerjik ve Uzun etkili β_2 agonist	Kısa etkili β_2 agonist ve/veya Kısa etkili antikolinerjik Teofilin
C	İnhale kortikosteroid + Uzun etkili β_2 agonist veya Uzun etkili antikolinerjik	Uzun etkili antikolinerjik ve uzun etkili β_2 agonist veya Uzun etkili antikolinerjik ve fosfodiesteraz-4 inhibitörü veya Uzun etkili β_2 agonist ve fosfodiesteraz-4 inhibitörü	Kısa etkili β_2 agonist ve/veya Kısa etkili antikolinerjik Teofilin
D	İnhale kortikosteroid + Uzun etkili β_2 agonist ve /veya Uzun etkili antikolinerjik	İnhale kortikosteroid + uzun etkili β_2 agonist ve uzun etkili antikolinerjik veya İnhale kortikosteroid+ uzun etkili β_2 agonist ve fosfodiesteraz-4 inhibitörü veya uzun etkili antikolinerjik ve uzun etkili β_2 agonist Veya Uzun etkili antikolinerjik ve fosfodiesteraz-4 inhibitörü	Karbosistein Kısa etkili β_2 agonist ve/veya Kısa etkili antikolinerjik 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. Bu ilişki aynı risk

faktörünü paylaşmaya bağlı olabileceği gibi, bir hastalık diğerinin riskini arttırıyor olabilir. Tüm dünyada 65 yaş üzeri bireylerin % 25'inde, KOAH'ın da aralarında olduğu sık görülen kronik hastalıklardan en az iki tanesinin, % 10'unda ise üç veya daha fazlasının bulunduğu bilinmektedir.¹ Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokomdur. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Benzer şekilde KOAH da, komorbid hastalıkların seyrini değiştirmektedir. KOAH'lı hastaların % 25'i kardiyovasküler, % 30'u kanser, % 30'u diğer komorbid hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. Hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça, komorbiditelerin hastaneye yatış riskini, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını arttırdığı bilinmektedir.^{1,69-71}

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.

2.2. KOAH'da Sistemik İnflamasyon

KOAH hastalarında, özellikle hastalık şiddetli olduğunda ve alevlenmeler sırasında, dolaşımdaki sitokin, kemokin ve akut faz proteinlerindeki artış veya dolaşımdaki hücrelerin anormallikleri ile ölçülen sistemik inflamasyona dair kanıtlar vardır. Sigara içiminin kendisi sistemik inflamasyona neden olabilir, örneğin lökosit sayısının artması gibi, ancak KOAH hastalarında sistemik inflamasyonun derecesi daha yüksektir. Bu sistemik inflamasyonun belirteçlerinin akciğer periferindeki inflamasyonun bir yayılımı mı, paralel anormallikler mi yoksa akciğer üzerinde daha sonra etki gösteren bir komorbid hastalıkla mı ilişkili olduğu hala açık değildir. Sistemik inflamasyonun kaynağı için öne sürülen 2 hipotez vardır.

1- KOAH'lı hastalarda inhale edilen zararlı toz ve partiküllere karşı gelişen anormal inflamatuvar yanıt", endotel hücre hasarı, makrofaj ve nötrofil aktivasyonu, oksidan- antioksidan dengesizliği gibi bir dizi olay ile inflamatuvar süreci akciğerlerde

başlatır. Daha sonra bu yerel inflamasyon sistemik dolaşıma dökülerek sistemik inflamatuvar yanıtı neden olur.^{72,73}

2- Sigara içimi sistemik inflamasyon için önemli bir nedendir. Sigaranın farklı dokularda oluşturduğu hasarın direkt sonucu olarak, kan ve damarlarda başlayan süreç ileri evrede akciğerinde dahil olduğu çevre dokularda inflamatuvar olayları başlatır.⁷⁴

KOAH gelişimi ve KOAH'la ilişkili sistemik inflamasyon için başlıca risk faktörü sigara içimi olduğundan sigara içiminin etkileri hakkındaki çalışmalar sistemik inflamasyonun altta yatan mekanizmalarını çözümlemesi açısından yararlı olacaktır. Aslında sigara dumanı, KOAH'dan bağımsız olarak sistemik inflamasyona neden olabilmektedir.⁷⁵ Sigara içiciliğinin lipid peroksidasyon ürünleri ve diğer belirteçleri artırmak suretiyle redoks olayları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Sigara ile ilişkili oksidatif stres artışı; antiproteazların inaktivasyonu, hava yolu epitelyum hasarı, artmış mukus sekresyonu, akciğer dokusuna nötrofil geçişinin artışı ve proinflamatuvar belirteçlerin ekspresyonu ile sonuçlanır.

KOAH'lı hastalarda yapılan bir çok çalışmada dolaşımdaki nötrofil sayısı artmamış olmasına rağmen nötrofil sayısı ile FEV₁ arasında ters korelasyon olduğu ve KOAH'lı hastaların dolaşımındaki nötrofillerde, uyarıcı ajanlara yanıt olarak, reaktif oksijen türevleri üretiminin arttığı gösterilmiştir.^{76,77} Yine in vitro yapılan çalışmalar KOAH'lı hastalardan elde edilen nötrofillerde, artmış kemotaksis ve ekstrasellüler proteolizi desteklemiştir. Ancak bu çalışmaların aksine KOAH'lı hastalarda, dolaşımdaki granülositlerin MMP-9 salınımında artış olup olmadığını araştıran bazı başka çalışmalar kontrol grubu ile karşılaştıklarında, her iki grup arasında fark bulamamışlardır.⁷⁸

Dolaşımdaki lenfositlerin akciğere göçü nedeniyle lenfositlerdeki değişiklikleri yorumlamak zordur. Sigara içiminin tek başına CD4/CD8 oranını değiştirebileceği ve bunun sigaranın bırakılmasıyla normale döndüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu bağlamda yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastalar ve kontrol grubunda, dolaşımdaki lenfosit alt grupları arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte KOAH'lı sigara içmeyenlerin CD8 yüzdesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve CD4:CD8 oranının yüksek FEV₁ ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. KOAH 'lı hastaların periferik T lenfositlerinde artmış Fas, TNF- α ve TGF- β ekspresyonu ile artmış apoptozis gösterilmiştir.^{79,80}

Sigara içimi KOAH için önemli risk faktörü olmasına karşın sigara bırakıldıktan sonrada sistemik inflamasyonun devam ediyor olması, KOAH patogenizinde immun bir komponentin olabileceğini düşündürmektedir.⁸¹ KOAH hastalarında T hücreleri ile yapılan ex vivo deneylerden elde edilen son bulgu, sigara dumanına maruz kalmanın doğal immun sistem hücrelerinden proteolitik enzimlerin salınmasını uyardığını ve sonuçta akciğer elastin fragmanlarını serbestleştirdiğini düşündürmektedir.⁸² Duyarlı bireylerde elastine karşı T ve B hücre aracılıklı immun yanıt başlar. Amfizemdeki anti-elastin otoimmunitesi ile ilgili bu yeni bulgular, daha önceki gözlemler ile birlikte, koroner damar yatağı ve deri gibi major olarak yapısında elastin bulunan organları içeren daha geniş çaplı olarak sistemik otoimmun bir süreci düşündürmektedir.⁸¹

KAOH'da sistemik inflamasyona katkıda bulunabilecek bir başka mekanizma doku hipoksisidir. Yapılan bir çalışmada, KOAH hastalarında TNF- α ve reseptör düzeylerinin belirgin derecede yüksek olduğu, aynı zamanda bu yüksekliğin arteriyel hipokseminin şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.⁸³ Bu sonuçlar KOAH 'daki arterial hiposeminin in vivo olarak TNF- α sisteminin aktivasyonu ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Son yapılan çalışmalarda adipositlerin ve yağ dokusunun, glukoz ve lipid metabolizması, koagülasyon, inflamasyon, kan basıncı regülasyonu ve beslenme davranışlarında rolü olan geniş bir hormon ve sitokin grubu ürettikleri bilinmektedir. Obezite ile yağ dokusu ve plazma adipositokin düzeyleri artar.⁸⁴ Leptin ilk tanımlanan adiposit hormonudur. Leptinin immun sistem üzerinde önemli etkileri vardır.⁸⁵ Bununla birlikte monosit- makrofaj modulasyonu, nötrofiller, bazofiller, eozinofiller, NK hücreler ve dentritik hücreler üzerinde de etkileri vardır. Leptin, T hücre aktivasyonunu düzenler ve T hücre sitokin üretimini th1 yanıtı yönünde değiştirir ve bu bazı inflamatuvar durumlarda leptinin proinflamatuvar rolünü açıklayabilir.⁸⁶ İnflamatuvar uyarı sonucu (IL-1, IL-6, lipopolisakkaritler ile) dolaşımdaki leptin mRNA ve leptin düzeylerinin artması ise proinfalamtuar bir sitokin olduğunu desteklemektedir.

Yapılan bir çalışmada, bronşial epitelyum hücresi, tip2 pnömosit ve makrofajların KOAH'lı hastaların periferik akciğer dokularında önemli bir leptin kaynağı olduğu ve ağır KOAH'lı hastalar ve sigarayı bırakmış kişilerde, hiç sigara içmemiş olanlara göre alveolar makrofaj ve bronşiyal epitel hücrelerinde leptin ekspresyonunun önemli derecede daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte

kültür ortamında primer bronş epitelinin sigaraya maruziyetinin dozdan bağımsız olarak leptin mRNA ekspresyonunda ve üretiminde artışla sonuçlandığı gösterilmiştir.⁸⁷ Sistemik inflamasyonla ilgili bir başka görüş ise iskelet kasının kendisinin sistemik inflamasyona katkıda bulunduğu yönündedir. Fiziksel egzersiz, KOAH'lı hastalarda özellikle plazma TNF- α düzeylerini artırır.^{88,89} TNF- α 'nın kas harabiyetini artırıcı pek çok etkisi vardır. KOAH için karakteristik olan oksidatif stres ve inflamasyonun kısıtlamayı üzerinde sinerjik etkileri vardır.^{90,91} Beslenme dengesizliği durumunda, istirahat sırasındaki enerji gereksinimi normal olarak azalmaktadır. Bu durum bazı KOAH hastalarında karakteristik olan istirahat sırasında enerji harcamasının artması ile tersdir; bu çelişkinin sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Stabil bir hastalıkta genellikle beslenme düzeyi yeterli olduğuna göre, en akılcı yaklaşım kas dokusunun hızlı kaybının kronik inflamatuvar yanıtla bağlı olarak geliştiğidir.^{92,93}

Kemik iliğinde sistemik inflamasyonun ortaya çıktığı bir alandır. Sigara içmek artmış sayıdaki band hücreleri ile lökositoya, yüksek içerikli myeloperosidoza ve L-selektin'in artmış yüzey ekspresyonuna neden olmaktadır. Ek olarak, sekestrasyona uğramış polimorfonükleer lökositler, akciğerdeki mikrodamarlarda bulunabilir. Buda kemik iliğinin doğrudan, sigara ile indüklenen akciğer inflamasyonuna katkıda bulunabileceği görüşünü desteklemektedir.^{94,95}

Tablo 7. KOAH'la İlişkili Sistemik İnflamasyonun Temel Belirteçleri

Akut Faz Proteinleri
C-Reaktif protein Fibrinojen Serum Amiloid A Sürfaktan Protein D
Sitokinler
TNF- α IL-6 IL-1 β IL-8 AAT Leptin Homosistein
Periferik kan hücreleri
Monositler Nötrofiller T lenfositler
Reaktif Oksijen Türevleri

2.2.1. Akut Faz Proteinleri

2.2.1.1. C Reaktif Protein (CRP)

CRP, KOAH hastalarında, özellikle akut enfektif alevlenmeler sırasında artan akut faz proteinidir. Stabil KOAH'da plazma konsantrasyonları hafif-orta derecedeki hastalarda mortalite ile ilişkilidir veya mortaliteye neden olmaktadır.⁹⁶ CRP yüksekliği ayrıca sağlık durumu ve egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir ve vücut kitle indeksinin (VKI) önemli bir prediktörü olduğu görülmektedir.⁹⁷ Ancak çapraz kesitsel çalışmalarda CRP'nin birinci saniyedeki zorlu expiratuvar hacim (FEV₁) ile ilişkili olmasına rağmen longitudinal çalışmalarda FEV₁'deki progresif düşüş ile ilişkisi yoktur.⁹⁸ CRP yüksekliği ile kardiyovasküler riskin öngörülmesi arasındaki bağlantı, bunun KOAH ile kardiyovasküler hastalık insidansındaki artış arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür, ancak sigara içimi gibi belirlenmiş risk faktörleri bu ilişkiyi bozabilir.⁹⁹ CRP'nin fonksiyonel rolü kesin değildir ve tartışmalıdır. CRP harsalı dokuya bağlanmakta ve kompleman aktivasyonuna yol açarak endotel hasarına ve dokudaki inflamasyona neden olmaktadır.

2.2.1.2. Fibrinojen

Fibrinojen, karaciğerden sentez edilen bir akut faz reaktanı ve pıhtılaşma faktörüdür. Dolaşımdaki IL-6'nın hepatositleri uyarmasıyla salınır.¹⁰⁰ Stabil KOAH hastalarında dolaşımda fibrinojen düzeyinin arttığı gösterilmiştir ve bu artış akciğer fonksiyonlarındaki bozulma ve tekrarlayan alevlenmelerle doğrudan ilişkilidir. Sık alevlenmeler yaşayan hastalarında plazma fibrinojen konsantrasyonları artmaktadır.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Bir popülasyonda plazma fibrinojen yüksekliği, FEV₁'in kötü olması ve KOAH nedeniyle hastaneye yatış riskinin artması ile ilişkilidir.¹⁰⁴

2.2.1.3. Serum Amiloid A

Serum amiloid (SA)-A, karaciğerdeki ve CRP'den farklı olarak, ayrıca inflamasyonlu dokudaki dolaşan pro-inflamatuvar sitokinlerden, salınan bir akut faz proteinidir. Plazmanın proteomik analizi akut KOAH alevlenmeleri sırasında SA-A'da artış olduğunu belirlemiştir ve konsantrasyonları alevlenmelerin şiddeti ile koreledir.¹⁰⁵ SA-A Gram-negatif bakterilere bağlanmaktadır ve bakteri enfeksiyonlarına karşı doğuştan var olan savunma mekanizmasının bir parçasıdır, ancak nötrofillerin,

monositlerin ve yardımcı T-hücre(Th) Tip 17'nin aktivasyonunu içeren proinflamatuvar etkileri de vardır. Yeni olarak 34SA-A'nın Toll benzeri reseptör (TLR) 2'nin aktivatörü olduğu ve inflamatuvar transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonuna neden olduğu bulunmuştur. Plazmanın proteomik analizi KOAH alevlenmeleri sırasında SA-A'da artış olduğunu belirlemiştir ve konsantrasyonları alevlenmelerin şiddeti ile koreledir.^{105,107}

2.2.1.4. Sürfaktan Protein D

Surfaktan protein (SP)-D, kollektin ailesinin bir glikoprotein üyesi olup temel olarak tip II pnömositlerden salgılanmaktadır ve mikroorganizmalara karşı doğuştan var olan savunmada rol oynamaktadır. Serum SP-D konsantrasyonları KOAH hastalarında artmaktadır ve CRP'ye göre hastalık şiddeti ve semptomlar ile daha fazla ilişkilidir.¹⁰⁸ SP-D kaynağının sadece periferik akciğer dokusu olması nedeniyle, akciğer inflamasyonunun sistemik dolaşımda inflamatuvar değişikliklere yol açabileceğine dair iyi kanıt sağlamaktadır.

2.2.2. İnflamatuvar Sitokinler

2.2.2.1. Tümör Nekroze Faktör - α (TNF- α)

KOAH hastalarında plazma tümör nekrozis faktör (TNF)- α ve çözünür reseptörü artmaktadır.¹⁰⁹⁻¹¹¹ ve TNF- α ayrıca kaşektik KOAH hastalarının dolaşımdaki hücrelerinden salınmaktadır.¹¹² KOAH'da nötrofil, makrofaj, monosit ve epitel hücrelerinin uyarılması, proteinazların salınımı ile akciğer parankim harabiyeti gibi inflamatuvar birçok etkileri vardır. TNF- α inflamasyonu, lökositlerin ve endotelial hücrelerin üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak yönetir. (IL-1ve IL-6 üretimin arttırılması)¹¹³ Dolaşımdaki TNF- α 'nın en azından kısmen hipoksemi ile ilişkili olduğu görülmektedir.¹¹⁰ Sistemik TNF- α artışı KOAH hastalarında kaşeksi, iskelet kası atrofisi ve güçsüzlüğün mekanizması olarak sorumlu tutulmuştur

2.2.2.2. İnterlökin -6(IL-6)

İnterlökin (IL)-6 KOAH hastalarının sistemik dolaşımında özellikle alevlenmeler sırasında artmaktadır ve KOAH hastalarında bulunan C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerinin dolaşımda artmasına neden olabilir çünkü hastalık

karaciğerden akut faz proteinlerinin salınmasını indüklemektedir.¹¹⁴ IL-6 lipolizi ve yağ oksidasyonunu indükler ve farklı akut faz reaktanlarının ekspresyonunu ve protein metabolizmasını düzenler. KOAH'lı hastaların sistemik dolaşımında, özellikle alevlenmeler sırasında IL-6 düzeyinin arttığı gösterilmiştir.¹¹⁵ Akut faz proteinlerindeki artış dışında, dolaşımdaki IL-6'nın fonksiyonel etkileri henüz belirlenmiş değildir ancak iskelet kası güçsüzlüğü ile ilişkili olabileceğine dair kanıt mevcuttur.¹¹⁶

2.2.2.3. İnterlökin 1 β (IL-1 β)

IL-1 β 'da kaşeksi ile ilişkilendirilmiştir, ancak KOAH ile IL-1 β gen polimorfizmi arasında bir ilişki olmasına rağmen, KOAH hastalarında plazma konsantrasyonlarında artış veya endojen antagonisti olan IL-1 reseptör antagonistinin konsantrasyonlarında bir düşüş bulunmamıştır.¹¹¹ Kemik iliğinden nötrofillerin salınımı ile lökositoya katkıda bulunur ve çeşitli hücrelerden IL-6, IL-8, GM-CSF ve TNF- α gibi sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasını uyarır.¹¹⁷ Endotel hücreleri üzerinde ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonlarını arttırarak nötrofil ve eozinofillerin damar endoteli ve solunum epiteline adhezyonunu sağlar.

2.2.2.4. IL-8

IL-8 güçlü, selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadır. IL-8 makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitelinde salınmaktadır. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde, IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. IL-8 aynı zamanda nötrofil ve eozinofil aktivasyonunda da temel rol oynamakta ve havayolundaki inflamasyonun ciddiyetinin belirleyicisi olarak kullanılabilir. Özellikle de ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir.²²

2.2.3. Dolaşımdaki Hücreler

Sistemik inflamatuvar sürecin en önemli parçası, lökositlerin ve trombositlerin dolaşıma salınmasına neden olan kemik iliği aktivasyonudur. Büyük toplum tabanlı bir çalışmada kandaki lokosit sayısı sigara içiminden bağımsız olarak toplam mortalitenin bir prediktörüdür.^{118,119}

2.2.3.1. Monositler

Dolaşımdaki monositler CXCL1 (büyüme ile ilişkili onkojen- α) ve kemokin (C-C motif) ligandı (CCL)-2 (monosit kemotaktik protein-1) gibi kemotaktik faktörler tarafından akciğer içinde toplanır ve burada hastalığı oluşturan makrofajlar haline gelirler.¹²⁰ Sigara içmeyenlerin veya sigara içen normal kişilerin monositlerine kıyasla, KOAH hastalarının monositleri CXCL1 ve ilişkili kemokin CXCL7'ye (nötrofil aktive edici protein 2) artmış kemotaktik yanıt, ancak CXCL8 ve CXCL5'e (78kD'lik epitelyal nötrofil aktive edici peptid) normal yanıt göstermektedir. Ortak reseptör CXCR2'nin ekspresyonunda bir artış yoktur ve CXCR2 döngüsündeki artışın CXCL1'e artmış kemotaktik yanıtı açıkladığı görülmektedir.¹²¹ Bu anormallik dolaşımdaki monositlerde, normal sigara içenlere göre KOAH hastalarının akciğerlerinde makrofajların daha fazla birikmesinden sorumlu olabilecek bir içsel anormallik olabileceğini düşündürmektedir.¹²² Sigara içmeyenlerin hücrelerine kıyasla KOAH hastalarının dolaşımdaki monositler lipopolisakkarit stimülasyonundan sonra spontan olarak daha fazla matris metalloproteinaz (MMP)-9 salgılar.

Alveoler makrofajların temel fonksiyonu bakteriler dahil, inhale edilen partiküllerin fagosite edilmesidir. KOAH hastalarının alveoler makrofajlarında alt hava yollarında kolonize olan *Haemophilus influenzae* ve *S. Pneumoniae* gibi bakterilerin fagositozunda düşüş görülmektedir, ve bu bakteriyel alevlenmelerde ve immün inflamatuvar yanıtın oluşturulmasında rol alıyor olabilir. KOAH hastalarının monositleri sigara içen ve sigara içmeyen normal kişilerin hücrelerine benzer fagositik potansiyele sahiptir ancak makrofaj haline dönüştüklerinde, alveolar makrofajlarda gözlenendekine benzer fagositoz defekti göstermektedirler.¹²³

2.2.3.2. Nötrofiller

KOAH hastalarında dolaşımdaki nötrofil sayısı artmamaktadır ancak dolaşımdaki nötrofil sayısı ile FEV1 arasında ters bir korelasyon vardır.¹²⁴ Sigara içenlerde nötrofillerin döngüsü artmış olabilir çünkü nötrofillerin pulmoner dolaşımda dolaştığı ve daha sonra kemik iliğindeki artmış üretim nedeniyle periferde değiştirildiği görülmektedir.¹²⁵ Sigara içen ve içmeyen normal kişilere kıyasla amfizemli hastalarda formil-metiyonil-losilfenilalanine kemotaktik yanıtlar ve dolaşımdaki nötrofillerin proteolitik aktivitesi artmaktadır ve bu da dolaşan hücrelerdeki bir anormalliği

göstermektedir.¹²⁹ KOAH hastalarının nötrofilleri de uyarıcı ajanlara yanıt olarak reaktif oksijen türevlerinin üretiminde artış göstermektedir.¹³⁰ Sigara içen normal kişilere kıyasla KOAH hastalarının dolaşımındaki nötrofillerde spontan apoptoz açısından bildirilmiş bir farklılık olmamasına rağmen, L-selektinde azalma ve Mac-1 (CD11b) ekspresyonunda artış vardır.¹³¹

2.2.3.3. Lenfositler

Bazı çalışmalarda KOAH hastalarının toplam T-hücre popülasyonunda bir değişiklik yoktur ancak B-lenfositlerinde artış vardır. Ayrıca KOAH hastalarının periferik T-lenfositlerinde apoptoz artışı ile Fas, TNF- α ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β ekspresyonunda artış vardır. Daha yeni bir çalışma özellikle Fas eksprese eden CD8+ hücrelerinde artış bildirmektedir, bu da CD8+T-hücrelerinin apoptozunda artış olabileceğini göstermektedir. Alt küme analizi, interferon (IFN)- γ eksprese eden CD4+hücrelerinde hafif bir artış ve IL-4 eksprese eden hücrelerde azalma olduğunu göstermiş olup, bu da CD8+ hücresi alt kümelerinde bir değişiklik olmaksızın periferik dolaşımda Th1 baskınlığını göstermektedir. Sigara içen normal kişilerin dolaşımında $\gamma\delta$ T-hücreleri artmaktadır, KOAH hastalarında bu oluşmaz.¹³²⁻¹³⁷

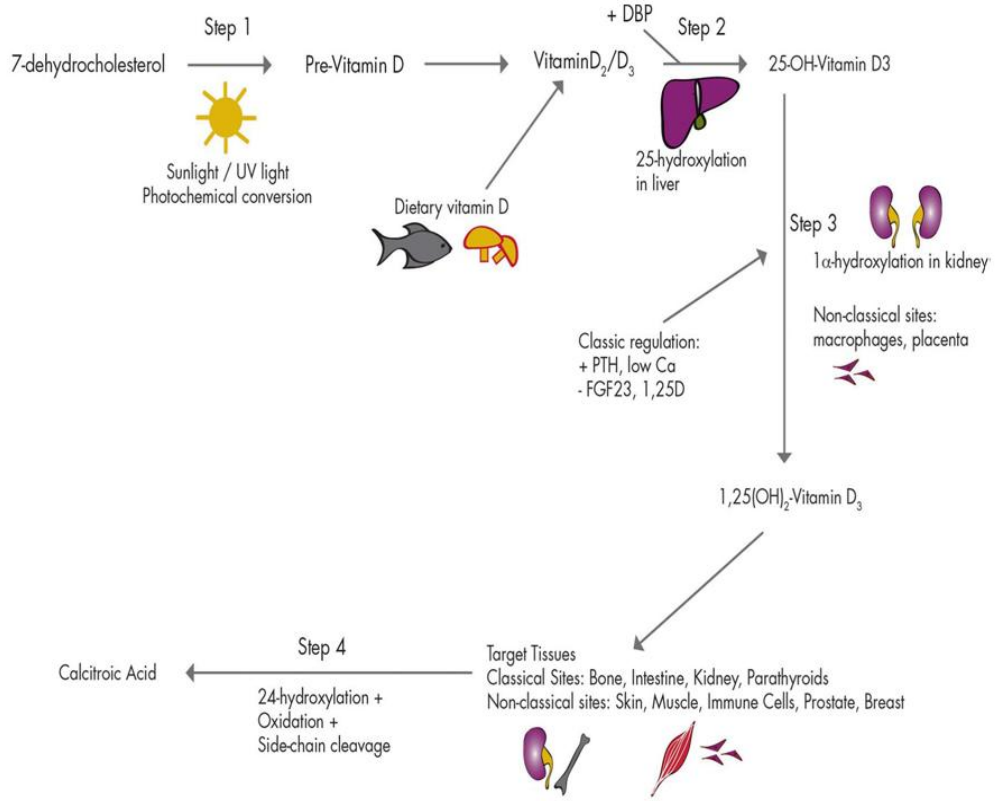
2.3. Vitamin D

Giriş; D vitamini başlıca kalsiyum – fosfor metabolizması ve kas-iskelet sistemi üzerindeki etkisi ile bilinir. D vitaminin iki temel formu; vitamin D2 (ergokalsiferol) besinlerle alınırken, vitamin D3 (kolekalsiferol) ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride hayvansal kaynaklı 7-dehidrokolesterolden sentezlenir ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır. Bu dönüşüm deri pigmentasyonu arttıkça azalırken.^{138, 139} ultraviyole ışınına maruz kalma miktarı ile doğru orantılı artar.¹⁴⁰ D3 ve D2 vitamini benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle ‘D vitamini’ (kalsiferol) olarak isimlendirilebilir.¹³⁸ Vitamin D3, D2’ye göre çok daha aktiftir.¹⁴¹ D vitamini eksikliği hipertansiyon, glukoz toleransında bozulma, çeşitli kanserler, insülin direnci, hipertansiyon, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörü oluşturan toplumda sık karşılaşılan yaygın bir halk sağlığı problemidir D vitaminin yapısı klasik steroid hormonların (östrodiol, kortizol, aldosteron) yapısına çok yakındır. Teknik olarak D vitamini sekosteroiddir.¹⁴² Deride fazla sentezlenen D3 vitamini, UV-B ışınlarının

etkisiyle biyolojik olarak inaktif fotoizomerlerine (lumisterol, takisterol) dönüştürülür. Bu durum gereksiz D vitamini sentezini önleyerek, canlıyı D vitamini intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır.¹⁴³ İnsan derisi genel olarak yeterli miktarda 7-dehidrokolesterol içermektedir.¹⁴⁵ Ancak epidermis'teki 7-dehidrokolesterol miktarı yaşla beraber azalmaktadır. Bu nedenle 70 yaşında bir insan, aynı miktarda güneş ışığına maruziyette 20 yaşındaki bir insanın %25'i kadar D vitamini sentezleyebilmektedir. Yaşlanmayla 4 kata kadar azalan D vitamini sentezine rağmen yine de yeterli miktarda güneş ışığından istifade edilirse deri D vitamini ihtiyacını karşılayacak kapasiteye sahiptir.¹⁴⁴

2.3.1. Vitamin D Metabolizması

Deride 7-dehidrokolesterolün ısınmasından oluşan kolekalsiferol deride depolanabilir, ancak büyük kısmı D vitamini barsaktan emildikten veya deriden dolaşıma geçtikten sonra kanda vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınır.¹⁹¹ DBP bütün D vitamini şekillerini bağlar, serbest D vitamini konsantrasyonu DBP'e bağlı vitamin konsantrasyonundan daha düşüktür. D vitamini karaciğerde mitokondri ve mikrozomlarda sitokrom p-450 benzeri enzimlerle (25-hidroksilaz) hidroksillenerek 25(OH)D oluşur. D3 vitamini esas olarak yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğerde depolanırken barsaklarda, kemiklerde ve böbreklerde de depolanır. Diyetle bitkisel besinlerden alınan D2 vitamini ve hayvansal besinlerden alınan (karaciğer, yağ ve etlerle) D3 vitamini safra tuzlarının etkisiyle diğer yağda eriyen vitaminlerle birlikte duodenum ve jejunumdan absorbe edilirler. Absorbsiyondan sonra, şilomikronlarla duktus torasikustan genel kan dolaşımına katılarak karaciğere gelir. Orada deriden gelen kolekalsiferol ile birlikte 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrayarak 25(OH)D3'ye dönüşür. 25(OH)D, dolaşımdaki ve depolardaki D vitaminin ana şeklidir. 25(OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. 25(OH)D daha sonra böbrekte proksimal kıvrımlı tübül hücrelerinde 1 alfa hidroksilaz'la aktif D vitamini formu 1,25(OH)2D3'ye (kalsitriol) dönüşür. Böbreklerde aktif D vitamini 1,25 (OH)2D3 sentezi serum PTH, Ca, P düzeylerine göre 1 alfa hidroksilaz enzimi üzerinden düzenlenir. Artan 1,25(OH)2D3 24 hidroksilaz enzimini uyarak kendi yıkımı arttırır ve inaktif metaboliti olan 24,25(OH)2D3 oluşturur ve idrarla atılır.^{143,144, 146-148}



Girgis *et al.* Vitamin D and Skeletal Muscle Endocrine Reviews, February 2013, 34(1):0000–0000

Şekil 5. Vitamin D metabolizma

Hücrelere taşınan aktif $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ hücre içerisinde iki yolak ile işlevsellik kazanır. Bunlar “genomik” ve “nongenomik” yolak olarak adlandırılır. Genomik yolda DBP’lerle dokulara taşınan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ hücre içine girerek vitamin D reseptörü (VDR) ile kompleks yapar. Bu kompleks retinoik asit X-reseptörünü de yanına alarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgelerine bağlanır. Üçlü kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasına neden olurken bazı genlerin ise (enflamatuvar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır. Non-genomik yolda ise D vitamini plazma membranındaki VDR’ye bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesaj yollarını aktive eder. Bu yolak sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktifleştirilir. Non-genomik yolak daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde bağırsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolağın psöriazis, tip I diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir.^{149,150}

Tablo 8. Vitamin D Görevleri ve Eksikliği^{151-152,375}

Fizyolojik sistem	Biyolojik yanıt	Vitamin D eksikliği ve Hastalıklar
Bütün hücreler	Hücre siklusun düzenlenmesi Hücre proliferasyonunun önlenmesi	Kanser, Prostat, meme, kolon, lösemi ve diğerleri
Kalsiyum dengesi	Bağırsaktan Ca Emilimi, Kemik remodeling	Rikets, osteomalasi, osteoporoz
İmmün sistem	Makrofaj fonksiyonlarının uyarılması, Dendritik ve T hücre fonksiyonu.	Enfeksiyonlarda artma, Otoimmün hast., Tip 1 DM, MS, psöriasis
Pankreas β hüç.	İnsülin salınımı	Bozulmuş glikoz intoleransı, DM
Kalp-kardiyovasküler	Renin anjiotensin düzenlenmesi, koagülasyon, fibrinoliz, Kalp kas fonk.	Yüksek reninli HT, artmış trombogenezis
Kas	Kas iskelet sisteminin gelişimi Kas gücünün artırılması	Miyopati, artmış düşme
Beyin	(Henüz araştırma aşamasında)	Sıçanlarda davranış değ.

2.3.2. Vitamin D Eksikliği Nedenleri

Vitamin D eksikliği 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'den az olması olarak tanımlanmaktadır. Her ne kadar kalıtsal veya sekonder vitamin D metabolizma bozukluklarına bağlı vitamin D eksikliği görülse de D vitaminin yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımı ülkemizde en sık görülen nedendir¹⁵³ Tablo 9'de vitamin D eksikliğinin nedenleri görülmektedir.

Tablo 9. Vitamin D Eksikliği Nedenleri

1. D Vitamininin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı
Yetersiz güneş ışını Alınan yiyeceklerin D vitamini içeriklerinin düşük olması Gebelikte kötü beslenme Koyu cilt rengi
2. Yağda eriyen vitaminlerin düşük emilimi
Kolestatik karaciğer hastalıkları Pankreatik yetmezlik Biliyer obstrüksiyon Çölyak hastalığı Kısa bağırsak sendromu
3. D Vitaminini metabolizması bozuklukları
Sitokrom P-450 enziminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital, rifampin) Bozuk 25(OH)D vitamini yapımı Diffüz 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)

2.3.3. Ciltte Vitamin D Sentezini Etkileyen Durumlar

Deriye penetre olan solar ultraviyole B (UVB) fotonlarının sayısını etkileyen faktörler veya derideki 7-dehidrokolesterolün miktarındaki değişiklikler vitamin D'nin ciltteki üretimini etkiler.¹⁴⁴

Pigmentasyon: Melanin güneş ışıkları açısından etkin bir filtredir, 290 nm ve üzerindeki dalga boyuna sahip güneş ışınlarını absorbe ederek epidermal provitamin D3 ile UVB fotonları için yarışır. UVB fotonlarını etkin olarak emer, prokolekalsiferolün fotosentezini azaltır. Ciltteki melanin pigmentasyonu ne kadar olursa olsun cilt en fazla kendi provitamin D3 içeriğinin % 10-20'si kadar previtamin D3 sentezleyebilir, güneş ışığına uzun süre maruziyette bile previtamin D3 biyolojik olarak inaktif olan iki ürüne, lumisterol ve taşisterole dönüşür. Zenciler gibi koyu renk cilde sahip, melanin pigmentasyonu fazla olan insanlarda güneş koruyucu faktör 15 (SPF) ile benzer olarak cildin D vitamini sentezleme yeteneğinde % 99 azalma olduğu tespit edilmiştir.^{144,154,155}

Yaş: Yaş arttıkça ciltteki vitamin D prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonu azalır. Bu da cildin D vitamini sentezleme kapasitesini azaltır.^{144,154,155}

Güneş koruyucular: SPF içeren güneş koruyucular cilt kanseri, cilt yanıkları gibi güneşin istenmeyen etkilerini önlemekle birlikte ciltteki D vitamini sentezini de etkilemektedir. SPF 8 içeren güneş koruyucular vitamin D'nin ciltteki sentezini % 95 oranında azaltırken SPF 15 içerenler % 99 azaltır.^{144,154,155}

Mevsimler ve enlem: Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem farklılıkları ciltteki vitamin D sentezini etkiler. Bunun nedeni; güneş kışın dünyaya daha yakın olsa da, güneş ışınlarının daha oblik açıyla düşmesi ve ozon tabakasından daha fazla absorbe edilmesidir. Oblik açıyla daha az fotonlar dünyaya ulaşır. Günün bazı saatleri, mevsim ve enlem, oblik açığı etkileyen faktörlerdir. 37° üzeri enlemde, kasım-şubat ayları arasında dünyaya ulaşan UVB fotonları sayısında belirgin düşme vardır. 37° altında ve ekvatora yakın bölgelerde yıl boyunca ciltte daha fazla vitamin D sentezi vardır. Aynı şekilde erken sabah ve geç öğleden sonrada oblik açı nedeniyle yazın bile vitamin D üretimi azdır. Saat 10. 00-15. 00 arası ciltte vitamin D sentezi için yeterli UVB fotonlarının ulaştığı saatlerdir.¹⁴⁴

Giyim: Kapalı giyim tarzı UVB ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyerek ciltteki vitamin D sentezini azaltır.^{144,154}

Obezite: Vitamin D yağda çözünebilir ve vücutta depolanır. Fazla sentezlenen vitamin D vücutta yağ dokusunda depolanır ve kışın kullanılır. Obez bireylerde abdominal yağ dokusunda 4-400 ng/g vitamin D2 ve D3 saptanmıştır. Bu nedenle obez bireylerde vitamin D eksikliği riski daha fazladır.¹⁴⁴

Hava kirliliği: Hava kirliliği de emilebilen UVB fotonu miktarını azalttığı için ciltteki D vitamini sentezini azaltarak D vitamini eksikliğine yol açabilir.¹⁵⁴

2.3.4. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi

Kan 25(OH)D düzeyi, doku vitamin durumunu gösteren en iyi göstergedir. Bu nedenle D vitamini eksikliklerini değerlendirilmesinde kullanılan temel parametredir. 25(OH)D vitamin D'nin dolaşımdaki majör formudur ve yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı göstermektedir. Biyolojik aktif form 1,25(OH)₂D ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kısa ve sirkülatuvar düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat düşüktür. Eğer hastada vitamin D yetersizliği varsa intestinal kalsiyum emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak iyonize kalsiyum azalmakta, paratiroid glandlarda PTH sentez ve salınımı artmaktadır. PTH salınımının artışına bağlı böbrekte 1,25(OH)₂D yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır. Sonuç olarak kişide D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımının artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂D seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

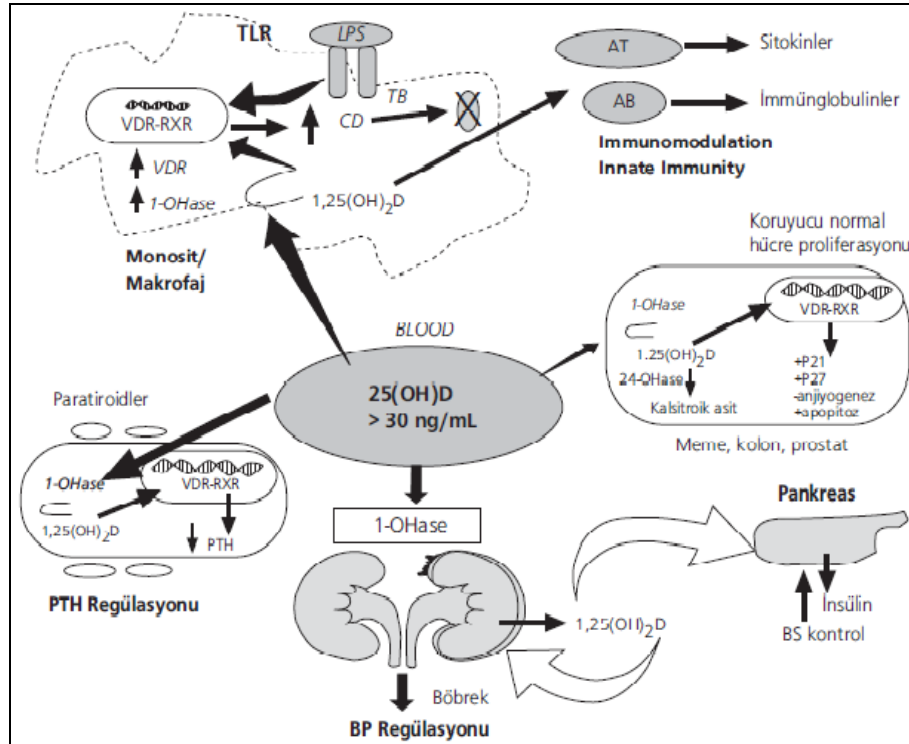
Tablo 10. Serum 25(OH)D Düzeyinin Değerlendirilmesi^{156,157,158}

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

2.3.5. Vitamin D İşlevleri

D vitaminini kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin keşfi ile çocuklarda rikets ve yaşlılarda osteoporotik kemik kırıkları gibi birçok hastalığın önlenileceği görüldü (159,160). İlerleyen yıllarda vitD etkilerinin sadece kemik metabolizmasıyla

sınırlı olmadığı ve birçok farklı hücre tipinde değişik fonksiyonlarının bulunduğu belirlendi. D vitamini endokrin bezler tarafından üretilmediği için klasik bir hormon değildir. Moleküler değişikliğe uğrayarak uzaktaki hedef hücreleri etkileyen ürünlere dönüşür. Etki mekanizması diğer nükleer reseptörler üzerinden etki eden tiroid ve steroid hormonlara benzer. İnsan genomunun yaklaşık %3'ü 1,25(OH)2D3 kontrolü altındadır. Böbrek dışında en az 10 farklı doku VitD'yi aktif forma çeviren 1. - hidroksilaz enzimi salgılama potansiyeline sahiptir (¹⁶¹⁻¹⁶³). 1,25(OH)2D3 doğrudan ya da dolaylı yollarla hücrenin çoğalması, farklılaşması, apoptosiz ve anjiyogenezisten sorumlu 200 den fazla geni kontrol eder. Böylece anormal hücre tiplerinin ve kanser hücrelerinin çoğalmasını engeller (^{164,165}) 1,25(OH)2D3 güçlü bir immun modulatördür. Artmış 1,25(OH)2D3 üretimi Mycobactrium tuberculosis ve diğer infeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan katelisin peptidinin sentezinin artırır ¹⁶⁶ 1,25(OH)2D3 renin sentezini inhibe eder, insülin üretimini artırır ve miyokard kasılmasını artırır. ¹⁶⁷ Farklı çalışmalarda VitD eksikliğine bağlı infeksiyona yatkınlık, bazı kanser türlerinde artış ve otoimmün hastalıkların gelişebileceği bildirilmiştir. ¹⁶⁸



Şekil 6. 25(OH)VitD'nin iskelet dışı fonksiyonlar için 1-25(OH)2VitD3'e dönüşümü ve etki mekanizması ³³²

2.3.6. İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Yaklaşık 30 yıl önce farklı neoplastik hücre serilerinde VDR'nin keşfi ile 1,25(OH)2D3'ün immün sistem üzerine etkileri tartışılmaya başlandı (168). İlerleyen yıllarda bazı granülatöz hastalıklarda (sarkoidoz) hiperkalseminin yüksek serum 1,25(OH)2D3 düzeyiyle ilişkili olduğu görüldü. Bunun makrofajlardaki 1 α -hidroksilaz salınımına bağlı geliştiği gösterildi. Sonuç olarak immün sistemin 1,25(OH)2D3 sentezleme potansiyeline sahip olduğu ve immün hücrelerden eksprese edilen VDR'in otokrin ve parakrin etkiye neden olabileceği gösterildi.¹⁶⁹⁻¹⁷¹

2.3.6.1. Vitamin D ve Doğal İmmünite

NK, sitotoksik T lenfosit, makrofaj ve onların monosit öncülleri patojenik mikroorganizma veya doku hasarlarına karşı özgül olmayan immün yanıt oluştur. Görevleri hücre kalıntılarını ve patojenleri fagosite etmek ve bunları ortamdaki uzaklaştırmaktır. Buna ilave olarak makrofajlar, T hücrelere antijen sunarak kazanılmış immünite üzerine de etki ederler. Aktive T ve B hücreler, makrofajlar ve dentritik hücreler gibi birçok immün sistem elemanları VDR üretebilirler.¹⁷¹⁻¹⁷³

Sarkoidozlu hastaların makrofajlarında 1. -hidroksilaz aktivitesinin gösterilmesi ile immün sistem ve VitD arasındaki ilişki yeni bir boyut kazandı. Makrofajların interferon-. (IFN-.) ile uyarıldığında 1,25(OH)2D3 sentezleyebildikleri gösterildi¹⁷⁴. TLR özgün olmayan patojeni tanıyan, erken inflamatuvar immün yanıtın başlamasında önemli olan reseptörlerdir. Monositler üzerindeki TLR'lerin sayısının azalması proinflamatuvar TNF-. üretiminde azalmaya neden olur. D vitaminin antimikrobiyal fonksiyonlarından sorumlu olan peptid hCAP-18 (human cathelicidin antimicrobial peptid-18), nötrofillerde, alveoler makrofajlarda ve keratinositlerde bulunur. Katelisin ve hCAP-18 VitD bağımlı mekanizmalarla nötrofil ve monositler kemoatraktan etki gösterir ve fagositik vakuollerde mikrobiyal öldürme işlemini hızlandırır.¹⁷⁵ hCAP-18 gen promotör bölgesi VDRE (Vitamin D için responsive element) içerir, kalsitriol çeşitli hücre dizelerinde bunun ekspresyonunu artırır.^{176,177} Liu ve ark. 2006 yılında VDR'nin ve 1.-hidroksilaz (CYP27B1) geninin indüklenmesiyle TLR 2/1 (M tuberculosis'i tanıyan reseptör) aktive olduğunu göstermişlerdir. Özellikle TLR2/1-1,25(OH)2D3 kombinasyonunun antibakteriyal protein olan katelisin ekspresyonunu tetiklediği, sonuçta M tuberculosis'in monosit tarafından ortadan kaldırılmasına katkıda bulunduğu

belirlenmiştir. Adams ve ark. 2009 yılındaki araştırmalarında VitD tedavisinin TLR2/1 bağlı katelisin ekspresyonunu arttırdığını göstermişlerdir.¹⁷⁸ Araştırmalarda 1,25(OH)2D3 bağlı VDR'nin katelisinin transkripsiyonel düzenleyicisi olduğu tespit edilmiştir.¹⁷⁹ TLR2/1'in indüklediği IL-15, CYP27B1 ve 1. -hidroksilazın güçlü bir uyarıcısıdır.¹⁸⁰ D vitaminin aynı zamanda immün yolakta negatif feed-back düzenleyici etkisi de bulunmaktadır. Özellikle 1,25(OH)2D3'in güçlü şekilde monosit TLR2 ve TLR4 ekspresyonunu azaltarak inflamasyonu baskılayabildiği bildirilmiştir.¹⁸¹ 1,25(OH)2D3, dentritik hücrelerin TLR4 ekspresyonunu down-regüle edip PAMP'ın (pathogen-associated molecular pattern) duyarlılığını azaltarak lipopolisakkaritlere verilen cevabı kolaylaştırır. 1,25(OH)2D3, IFN-. ile aktive edilmiş makrofajların efektör fonksiyonlarını baskılayarak dentritik hücrelerin immatür halde kalmasını ve fagosit fonksiyonunun azalmasını sağlar.¹⁸² Lipopolisakkaritler VDR düzeyini, VDR promoter bağlantı bölgesini ve ardında NF-. b aktivasyonu azaltırken, CD80/CD86 ve HLA-DR ekspresyonunu artırır.¹⁸³ Dentritik hücreler en iyi tanımlanmış profesyonel antijen sunucu hücrelerdir. İlk kez 1987 yılında dentritik hücrelerde VDR ekspresyonu olduğu gösterildi.¹⁸⁴ Ardından cilt Langerhans hücrelerinde 1,25(OH)2D3'in antijen sunmayı azalttığı tespit edildi.¹⁸⁵ Aktive makrofaj ve dentritik hücreler VitD'ni aktif forma dönüştüren 1.- α hidroksilaz enzimi salgılama yeteneğine de sahiptirler (186 Araştırmalarda, 1,25(OH)2D3'in monosit kaynaklı dentritik hücrelerin maturasyonunu inhibe ettiği, T hücrelere antijen sunma kapasitesini azalttığını ve T regülatuar hücre maturasyonunu indüklediği belirlenmiştir.^{187,188} Böylece T hücre cevabını baskılayarak MHC class II ve kostimülatör ligandların ekspresyonundaki azalmaya bağlı tolerans gelişimi indükleyecek, immünostimülatör olan IL-12 sekresyonunu azaltacak ve bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 salınımını artıracaktır.¹⁸⁹ IL-10, 1,25(OH)2D3'in dentritik ve T regülatuar hücre maturasyonu üzerine olan etkileri özellikle host-graft rejeksiyonu ve otoimmün hastalıkların tedavilerinde yeni ufuklar açmaktadır.

2.3.6.2. Vitamin D ve Kazanılmış İmmünite

D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine inhibitör etki gösterir. Aktif VitD özellikle immünglobulin üretimini ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını baskılar. Antijenle uyarılan T hücreleri, ortamda bulunan sitokin durumuna göre Th1 (inflamatuvar T hücreler), Th2 (anti inflamatuvar T hücreler) olarak 2 farklı T hücre tipine

ayırışılar^{190,191} Th1 hücreleri proinflamatuvar sitokinler, IFN- γ , IL-2 ve TNF- α üretirler ve bu sayede kuvvetli hücrel immün cevaptan (otoimmünite) sorumludurlar. Th2 hücreleri ise anti-inflamatuvar sitokinler IL-4, IL-5 ve IL-13 üretir ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludur. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yönde çalışacağını gösterir.¹⁹⁰

D vitamini T lenfosit fonksiyonlarını direk ya da antijen sunan hücre üzerinden baskılar. Özellikle CD4+ T hücreler üzerinde güçlü antiproliferatif etkinliğe sahiptir. Birçok araştırmada VitD'nin Th1 ilişkili sitokin yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁷⁰ D vitamini T hücreleri Th1'den Th2'ye doğru yönelttiği ve bu şekilde Th1'in hücrel immün cevabı azaltarak doku hasarının oluşmasını engelleyebileceği iddia edilmiştir. Ancak O'Kelly J ve ark.¹⁹² T hücreler üzerine yaptıkları deneysel araştırmalarında 1,25(OH)2D3'in hem Th1 (IFN- γ) ve hem de Th2 (IL-4) ilişkili sitokin salınımlarını inhibe ettiğini göstermişlerdir.

D vitaminin Th2 üzerine olan etkileri daha karmaşıktır. Literatürde VitD'nin hem Th2 cevabını arttırdığını hem de azalttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Th2 hücreler IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin salınması, B hücrelerden IgE yapımının artırılması, mast ve eozinofillerin büyüme ve diferansiyasyonunu sağlayarak astım patogeneğinde anahtar rol üstlenirler.¹⁹³ Bir araştırmada VitD'nin IL-4 ve IL-13 sentezini arttırdığı¹⁹⁴ ve bir diğerinde ise IL-4 sentezini azalttığı¹⁹⁵ bildirilmiştir. 1,25(OH)2D3, bronkoalveolar lavaj sıvısında IL-4 düzeyinde düşüklüğe, azalmış T hücre migrasyonuna ve inflamatuvar cevabı baskılanmaya neden olabilmektedir.¹⁹⁶ D vitaminin CD8+ sitotoksik T hücreleri üzerine olan etkileriyle ilgili sınırlı sayıda araştırmalarda sitotoksik T hücrelerde de yüksek oranlarda VDR belirlenmiştir. 1,25(OH)2D3'in CD8+ hücrelerin proliferasyonunu ve sitokin salınımını düzenlediği gösterilmiştir.¹⁹⁷ T hücre ailesinin yeni keşfedilen bir üyesi de Th17'dir. Th17 tarafından salınan IL-17'nin ekstraselüler bakterilere karşı savunmada önemli görevlerinin bulunduğu, otoimmün ve alerjik hastalıkların patogeneğinde yer aldığı gösterilmiştir. IL-17, VitD etkisiyle inhibe olmaktadır.¹⁹⁸ İnflamatuvar barsak hastalığı hayvan modellerinde VitD tedavisi ile IL-17 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. VitD'nin Th17 üzerinden otoimmün ve inflamatuvar hastalıklara etki edebileceği düşünülmüştür.¹⁹⁹ IL-17'nin, 1. -hidroksilaz ve VDR aktivitesinden bağımsız olarak 1,25(OH)2D3-bağlı katelisinindin indüksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir.²⁰⁰

T hücre ailesinden T regülatuar hücreler (Treg) immün cevabının kontrolünde önemli görevleri üstlenir. Th2 cevabını, havayolu inflamasyonu ve havayolu aşırı duyarlılığı baskırlar. D vitamini tek başına veya GK ile beraber IL-10 salgılayan CD4+/CD25+ Treg sentezi artırır.²⁰¹ Deneysel havayolu hastalıkları modellerinde IL-10'un antiinflamatuvar etkisinin olduğu ve havayolu aşırı duyarlılığını azalttığı belirlenmiştir.¹⁹⁸ NF- κ B'nin güçlü bir inhibitörü olan 1,25(OH) $_2$ D $_3$, dentritik hücrelerin matürasyonu önleyerek tolerans gelişimine katkıda bulunur.

2.3.7. Vitamin D'nin Kemik Dışı Etkileri

2.3.7.1. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Astım

Astım prevalansı tüm dünyada 1960'lı yıllarla beraber giderek artmıştır. Son yıllarda astımlı kişi sayısı tüm dünyada 300 milyonu aşmıştır. Gelişmiş toplumlarda astımın daha sık görülmesi sıklıkla hijyen hipotezi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak sadece hijyen hipotezi ile obezite, şehrin varoşlarında yaşayan ve çok sık hasta olan çocuklarda ve bazı Th1 aracılığı otoimmün hastalıklarda astım sıklığındaki artışı açıklamak mümkün değildir. Özellikle astımın ekvator kuşağından uzaklaştıkça artması üzerine yetersiz kutanöz VitD sentezi ile astım patogenezi arasındaki bağlantı fikri ortaya atıldı. VitD'nin immün sistemin düzenlenmesi ve akciğer olgunlaşması üzerindeki etkilerinin keşfiyle yeni bir boyut kazanmıştır.²⁰² Akciğer gelişimi intrauterin hayattan başlayarak yaşamın ilk birkaç yılı boyunca devam eder. Erken gebelikte, desidual hücreler tarafından sentezlenen 1,25(OH) $_2$ D $_3$, otokrin ve parakrin yollarla fetüsün immün sistemi etkiler. İnsan kord kan hücrelerinde VitD etkisiyle IFN- β , IL-4 ve IL-13 sentezinin azalır.^{203,204}

Gebelikte VitD'li diyet alımı ile hışıltı fenotipleri arasındaki ilişki araştıran iki farklı doğum kohort çalışmada, gebelikte yüksek VitD ile beslenen annelerin çocukların 3 yaşında iken tekrarlayan hışıltı riskinin % 62 ve 5 yaşına geldiklerinde ise persistan hışıltı olasılığının % 67 oranında azaldığı gösterilmiştir.^{205,206} Aynı çalışmada annenin yüksek maternal VitD diyetinin alerjik rinit sıklığını da azalttığı bildirilmiştir. Kuzey Finlandiya'daki doğum kohort çalışmasında ise hayatın ilk yılında VitD kullanmanın 31 yaşında iken astım ve atopi sıklığının arttığı gösterilmiştir.²⁰⁷ Gale ve ark. gebelikte serum 25(OH)D düzeyi 30 ng/mL üzerinde olan annelerin çocuklarında zeka gelişimi, psikolojik durum ve kardiyovasküler sistemin etkilenmediğini ancak 9 aylıkken egzama

ve 9 yaşında astım gelişme riskinin arttığını vurgulamışlardır.²⁰⁸ Astım tanılı çocuklarda Eylül - Haziran ayları arasında VitD desteği (500 IU/gün) almak enfeksiyona bağlı astım alevlenmelerini azaltmaktadır.²⁰⁹ Yaygın görüş VitD'nin astıma karşı koruyucu etkisi olduğu yönündedir.

Astım patogenezindeki vitamin D'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, vitamin D'nin immün hücreler üzerindeki etkileri ön planda sorumlu tutulmaktadır. Astım ve allerjik hastalıklar Th2 tipi lenfosit cevabının hakim olduğu, inflamasyonla karakterize hastalıklardır. Vitamin D eksikliği, Th1-Th2 dengesini etkileyerek, düz kas kontraksiyonuna, hava yolu inflamasyonunda artışa ve prostaglandin regülasyonunun bozulmasına neden olmaktadır.²¹⁰ 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 eksikliğin 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 eksikliğin, > 30 ng/mL olacak şekilde düzeltilmesi ile ise hava yolu reaktivitesinde % 50 azalma tespit edilmiştir.²¹⁰

2.3.7.2. Vitamin D Yetersizliği ve Enfeksiyon Hastalıkları

1,25(OH)2D3 güçlü bir immünmodulatördür. VD'nin immünmodulator etkisi ile ilgili ilk deliller; düşük 25OHD3 düzeyleri olanların *M. tuberculosis* enfeksiyonuna daha hassas ve hastalığı daha ağır geçiriyor olmalarının fark edilmesiyle gündeme gelmiştir.²⁹ Başka bazı araştırmalarda belli VDR polimorfizmi olanların tüberküloz enfeksiyonuna daha hassas oldukları saptanmıştır. Bu gerçek, zenci Amerikalıların neden sıklıkla VD eksikliği nedeniyle, tüberküloza daha yatkın olduklarını izah edilebilir. Yapılan bir meta-analizde, düşük vitamin D seviyelerinin aktif TB riskinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır.²¹¹ Birçok çalışmada düşük vitamin D seviyeleri ile TB enfeksiyonuna yatkınlık ve hastalığın progresyonu arasındaki kuvvetli ilişkisi gösterilmiştir.²¹² Monositler ve makrofajlar lipopolisakkaritlerle veya *M. tuberculosis* ile karşılaştırıldıklarında, VDR genini ve 25(OH)2D3 CYP27B1 alfa hidroksilaz genini “up-regule” eder. Artmış 1,25(OH)2D3 yapımı, “cathelicidin” senteziyle sonlanır. Bu

madde infeksiyon ajanlarını tahrip edebilecek bir peptiddir. VD yetmezliği veya eksikliğinde makrofajlar, CYP27B1 hidroksilaz için yetersiz substrat 25OHD3 varsa, lokal olarak yetersiz 1,25(OH)2D3 oluşur ve bu 1,25(OH)2D3'ün, makrofaj VDR'ye bağlanmasını azaltır, sonunda 1,25(OH)2D3-VDR'nin antimikrobiyal genlere yöneltmiş aktivasyonunu kısıtlar. Serum 25OHD3 düzeyleri, 20 ng/mL altına indiğinde monosit ve makrofajlar bu immün yanıtı başlatamazlar.

Kistik fibrozis, tekrarlayan enfeksiyonlar ve yetersiz vitamin D konsantrasyonu ile karakterize bir diğer hastalıktır. Bu hastalarda malabsorpsiyon sorunu vardır ve D vitamini dahil diğer yağda eriyen vitamin takviyeleri almaları gerekir. Pek çok çalışmada KF'li hastaların desteğe rağmen 25(OH)D seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu da hastaların ya daha yüksek desteğe ihtiyacı olduğunu ya da diyetteki vitamin D'nin 25(OH)D'ye dönüşümünde yetersizliği düşündürmektedir. DBP, α -makroglobulin yapısında multifonksiyonel bir protein olup kemik rezorpsiyonunda, ayrıca makrofaj aktivasyonunda görevlidir. Normal serum düzeyi 300-600 mg/l olup akut respiratuvar distres sendromunda ve KF'de düşük konsantrasyonlar bildirilmiştir.²¹³

Diğer mikrobiyal hastalıklarda da 25OHD3 düzeylerinin etkileri araştırılmıştır. Örneğin; üst solunum yolu infeksiyonlarının yılın hangi mevsimi olursa olsun serum 25OHD3 düştüğünde veya 25OHD3 düzeylerinin daha fazla düştüğü kış aylarında en sık görüldüğü gösterilmiştir.³³³ VDR gen polimorfizmi ile ilgili çalışmalar, vitamin D ve diğer enfeksiyöz hastalıklar arası ilişkiyi desteklemektedir. Janssen ve ark. RSV bronşiyolitine genetik yatkınlık ile VDR ve doğal immün fonksiyonlarla ilgili genlerde bazı tek nukleotid polimorfizmleri (SNPs) arasında önemli ilişkiyi göstermiştir.²¹⁴ Roth ve ark. hastaneye yatan Kanadalı çocuklarda vitamin D konsantrasyonları ve akut ASYE arası ilişkiyi araştırmış, vitamin D durumunun akut ASYE için hastaneye yatma riskiyle ilişkili olmadığını saptamışlardır.²¹³ Ancak Roth ve ark. bu çalışma popülasyonunda TaqI ve FokI restriksiyon endonükleazları kullanarak iki SNPs göstermişlerdir. VDR'nin ff genotipine sahip çocuklarda akut ASYE özellikle RSV bronşiyoliti gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. VDR'nin ff genotipi daha az aktif VDR kodlamakta ve immün hücrelerin antimikrobiyal aktivitesi ve immünmodulator etkisi için vitamin D kullanımı azalmaktadır. Bronşiyolitin önemli bir

sorun oluşturduğu dünyada, vitamin D desteği gibi basit bir tedaviyle hastalığın insidansında azalma sağlanabileceği ileri sürülmüştür.²¹⁴

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

Vitamin D eksikliği ile ilişkili oto-immün hastalıklar multiple skleroz (MS), romatoid artrit, chron hastalığı ve tip1 diyabeti içerir. Buna ek olarak, vitamin D reseptör geninde oluşan polimorfizmler ise Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı ve Addison hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^{215,216}

Uygunsuz immün saldırının nedeni bilinmemektedir. Bunda çeşitli faktörlerin rol oynadığı bilinmekle beraber, kişinin VD düzeyinin de otoimmün sistemle ilgili olduğu düşünülmektedir. Romatoid artrit, multiplskleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıkları olan kişilerdeki T hücreleri, immünsistemi bireylerin iç organları ve periferik dokularında inflamatuvar yanıt yaratmak üzere yönlendirirler. Geniş bir toplum çalışması olan “Nurses Health Study Iand II” de Vitamin D alımı en yüksek beşlide olan kadınlarda, multipl skleroz gelişmesi %40 daha az bulunmuş.²¹⁷ “Iowa Women’s Health Study” de 29.368 kadında romatoid artrit oluşu, vitamin D alımı ile ters orantılı bulunmuş, ayrıca romatoid artrit ağırlığı ile VD serum konsantrasyonlarının ilgili olduğu, anlaşılmıştır.²¹⁸

Amerika Birleşik Devletleri’ndeki Afrikalı Amerikalılarda sistemik lupus eritematozis (SLE) insidansı üç misli artmış olup, daha erken yaşlarda görülmektedir. Vemorbidite ve mortalite oranları beyazlardan daha yüksektir. Buna karşın batı Afrika’da yaşayan siyah ırktan olanlarda hastalık prevalansının yüksek olmaması; ABD’deki siyah ırktan olanlarda yüksek SLE prevalansının sadece genetik nedenlerle olduğunu izah etmez. Bu farklılık ultraviyole ışınlarının pigmenti fazla olan deriden penetrasyonu nedeniyle, batı ülkelerinde yaşayan siyah ırktan olanlardaki azalmış güneş ışığına maruziyet sonucu, kandaki düşük VD konsantrasyonlarına bağlı olabilir. Bu hipotez diğer çalışmalarda, yeni tanı almış SLE’li hastalarda kontrollere göre önemli derecede düşük 25OHD3 düzeyleri bulunması ile de desteklenmektedir. Ayrıca, SLE’li hastalarda çok çeşitli nedenlerle VD düzeyleri düşük bulunmuştur. Düşük VD düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasında korelasyon vardır ve bu nedenle SLE’li hastalarda VD eksikliğin tedavisi önem kazanmaktadır.²¹⁹

Tip1 DM'de, maternal vitamin D eksikliği sonucu, anne karnında pankreatik beta hücrelerine karşı oto-immünite geliştiği gösterilmiştir.²²⁰ Buna ek olarak, yalnızca anne sütü alan bebeklerde, tip1 DM insidansının arttığı gösterilmiştir.^{221,222} Doğumdan itibaren ilk bir yıl günde 2000 IU vitamin D takviyesi alan 10. 266 çocuğun katıldığı bir çalışmada, 30 yıl sonra tip1 DM gelişiminin % 78 oranında azaldığı gösterilmiştir.²²³

2.3.7.4. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Kanser

Ekvatordan uzaklaştıkça, kanser riskinde ve insidansında artış gözlemlenmiştir.²²⁴ Ayrıca yaz aylarında tanı alan kanserlerin, sağ kalımlarının daha da iyi olduğu gösterilmiştir.²²⁵ Kanser gelişme riskinin artmasının ve daha yüksek enlemlerde daha kötü prognoza sahip olmasının en olası açıklaması vitamin D eksikliğidir.^{226,227} 1,25-(OH)₂D'nin kansere karşı koruyucu etkisini, hem anti-proliferatif etkiyle hem de hücrelerin diferansiyasyonunu düzenleyerek gösterdiği düşünülmektedir. Vitamin D aynı zamanda tümörün yayılımını kolaylaştıran telomeraz ekspresyonunu, apoptozisi ve anjiyogenezi inhibe etmektedir.^{228,229} Ayrıca vitamin D, DNA'yı tamir eden genlerle, genomun bütünlüğünü sağlayan genlerin ekspresyonunu uyarmaktadır.²³⁰

Geniş seroepidemiolojik çalışmalar ile güneşe maruziyet çalışmalarının sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, VD yetmezliği ile prostat kanserlerinin, nedensel olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Prostat hücrelerinde 1,25(OH)₂D₃ yapımının mümkün olduğu gösterildiğinde, 25OHD₃'ün, prostat hücrelerinin diferansiyasyon ve proliferasyonunu düzenlediği düşünülmüştür. Yüksek yerlerde yaşayanlarla, siyah ırktan olanlardaki prostat kanserine bağlı mortalitenin fazlalığı bu şekilde açıklanabilir. Prostat epitel hücrelerinde yapılan in vitro çalışmalar, 25OHD₃ ve 1,25(OH)₂D₃'ün, hücre sayılarını ve büyümesini, doz ve zamana bağlı olarak inhibe ettiğini göstermiştir. Bu deneylerde kullanılan 25OHD₃ düzeyleri, insanlardaki normal fizyolojik sınırlar içerisindeki düzeylerdeydi. Dolayısıyla daha önceleri çok az biyolojik aktivitesi olduğu düşünülen 25OHD₃'ün prostat hücreleri tarafından lokal olarak 1- α -hidroksilaz enzimi eksprese etmeleri ile güçlü antiproliferatif bir hormon haline geldiği gösterilmiştir. Sonuçta prostat kanseri hem lokal hem de sistemik 1,25(OH)₂D₃ düzeylerinden etkilenir. Bu veriler, prostat kanserinin 1,25(OH)₂D₃ düzeylerinden çok 25OHD₃ düzeyleri ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir ki 25OHD₃ düzeyleri önemli

maruziyet ile ilgilidir.²³¹ Yüksek rakımda yaşayanlarda Hodgkin lenfoması, kolon, pankreas, prostat, over, meme ve diğer kanserlere artmış bir risk olduğu ve buralarda yaşayanlarda kanserden ölme olasılıklarının yüksek olduğu saptanmıştır. Prospektif ve retrospektif epidemiyolojik çalışmalar, 25OHD düzeylerinin 20 ng/mL'nin altına indiğinde kolon, pankreas, prostat, meme kanseri insidansının %30-50 ve bu kanserlere bağlı mortalitenin de arttığını göstermiştir. "Nurses Health Study" kolorektal kanserlerin ortanca serum 25OHD3 düzeyleri ile ters yönde ilişkili olduğunu göstermiştir.²³²

2.3.7.5. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Diyabetis Mellitis

Otoimmün olarak pankreasın beta hücreleri tahribatı sonucu gelişen Tip 1 diabetes mellitus (DM)'ta her ne kadar genetik faktörler etkili ise de, identik ikizlerde konkordansın düşük oluşu ve genetik yatkınlığı olan birçok çocukta hastalığın görülmemesi, çevresel faktörlerinde etkin olabileceğini düşündürmüştür. Bu çevresel faktörlerden VD'nin önemli olabileceğini düşündüren bazı araştırmalar vardır. Tip 1 DM önlenmesinde VD'nin etkin olduğu, Finlandiya'da yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Hayatlarının ilk yılında 2000 IUVD verilen çocuklarda Tip 1 DM oluşma riskinin % 78 azaldığı, 31 yıllık takip sonucu anlaşılmıştır.²³³ Tip 1 diyabetli çocuklarda 25OHD3 düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, tropik ve subtropik bölgelerde, rakımı yüksek olan yerlerde Tip 1 DM'ye daha yüksek oranda rastlanmaktadır. Tip 1 DM'nin görülme sıklığının, mevsimsel olarak değiştiği, kış ve sonbahar aylarında fazla, yaz aylarında düşük olduğu bilinmektedir. Bu mevsimler ise D vitamini yetersizliğinin daha belirgin olduğu mevsimlerdir. Yapılan bir araştırmada erken çocukluk yaşlarında raşitizmi olanlarda (dolayısıyla bu çocuklar muhtemelen en düşük VD düzeylerine sahip çocuklardır), Tip 1 DM gelişme riski yüksek olarak bulunmuştur. Ek olarak düzenli veya yüksek doz VD verilen çocuklarda Tip 1 DM riskinin azaldığı gösterilmiştir. 1,25(OH)2D3 insülin salgısını stimüle eder. Bunun mekanizması tam anlaşılmamıştır. VD eksikliğinin insülin direncine, pankreatik β hücre disfonksiyonuna ve metabolik sendroma yatkınlık yarattığı da saptanmıştır.²³⁴ Tip 2 DM olan kadınlarda, VD hipovitaminozu prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir. "Nurses Health Study" de diyabet hikayesi olmayan 84,000 kadında 20 yıl içinde 4843 diyabet oluşumunun göreceli riskinin 400 IU VD alanlarda, 800IU VD alanlara göre

daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Başka bir çalışmada ise 1200 mg Ca ile birlikte günlük 800 IU vitamin D alanlarda tip 2 diyabet riski; günlük 600 IU Ca ve 400 IU VD alanlara göre %33 daha düşük bulunmuştur.^{235,236}

“Women’s Health Study”de diyetinde VD’yi az alanlarda, metabolik sendromun önemli derecede fazla olduğu da saptanmıştır

2.3.7.6. Vitamin D Yetersizliği/Eksikliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Epidemiyolojik veriler koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıkların, VD eksikliği gibi, ekvator bölgesinden uzaklaştıkça arttığını bize göstermektedir. Miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği, diyabetik kardiyovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı olanlarda, düşük VD düzeyleri saptanmıştır. NHANES III çalışmasında 25OHD3 düzeylerinin hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu artmış kardiyovasküler risk, hipertansiyon mevcudiyetinde daha abartılı olmaktadır. NHANES III çalışmasında, ortalama sistolik kan basıncı, serum 25OHD3 düzeyleri en yüksek beşlikte olanlarda, en düşük olanlara göre 3 mm Hg daha düşük olarak bulunmuştur.²³⁷

“Framingham Offspring Study” de kardiyovasküler hastalıkları olmayan bireylerde, 5. 4 yıl izlemde, 25OHD3 düzeyleri düşük olanlarda, ana kardiyovasküler olayların % 53-80 daha yüksek olduğu saptanmıştır.²³⁸

Kronik VD yoksunluğu sekonder hiperparatiroidizme neden olur ve kardiyovasküler sistemde olumsuz durumlar yaratır. Paratiroidektomi yapılanlarda miyokard infarktüsü, inme ve ölüm riski %40 daha düşük bulunmuştur. Bir başka araştırmada yaşlılarda PTH düzeyi yüksek olanlarda, düşük olanlara göre mortalite iki misli artmaktadır. Artmış PTH düzeyleri kan basıncında ve miyokard kontraktilitesinde artışa neden olur ki, buda hem sol ventrikülün hem de damar düz kasının hipertrofisi, apoptozi ve fibrozisine neden olur. VD eksikliği ve/veya PTH artışı, özellikle de hafif veya orta derecede renal yetmezliği olanlarda, kalp kapakçıklarının, mitral anulusunun ve miyokardiyumun kalsifikasyonuna neden olur.

Kronik böbrek hastalığı, artmış kardiyovasküler risk +ve mortalite ile birliktedir ki, bu durum kısmen VD yetersizliği ile ilgili olabilir. VD tedavisi ile hastaların sağ kalımının arttığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılmış bir meta-analizde günlük > 500 IU VD verilmesinin bütün nedenlere bağlı mortaliteyi, kısmen de kardiyovasküler

ölümleri düşürdüğü saptanmıştır. Bu etki direkt kalsiyumla ilişkili değildir ve kalsiyum verilmesine göre, VD verilmesi daha etkin olmaktadır. Hatta kalsiyum verilmesinin özellikle kronik böbrek hastalığı olanlarda, kardiyovasküler riski olumsuz yönde etkilediğine dair veriler vardır. Kalsiyum tedavisi, serum kalsiyumunu yükselterek arteriyel kalsifikasyonları artırıyor olabilir.²³⁹

Vitamin D replasman tedavisinin, yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) genişliğini artırarak, toplam HDL miktarını arttırdığı saptanmıştır.²⁴⁰ HDL'nin genişliğinin artması ise kolesterol taşınmasını, ters yönde etkilemektedir. Dahası, T2DM'li hastaların makrofajları kullanılarak in vitro yapılan çalışmalarda, vitamin D eksikliğinde, makrofajlar tarafından okside olan düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) alımında ve köpük hücrelerinin oluşumunda artış saptanmıştır.²⁴¹ Ancak 1,25(OH)₂D reseptörünün aktivasyonu, okside LDL'nin makrofajlar tarafından alımını ve köpük hücre oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.²⁴¹ Vitamin D eksikliğinin düzeltilmesi ile de hem kalp yetersizliğinin hem de kalp yetersizliğine bağlı oluşabilecek egzersiz intoleransının düzeltilebileceği düşünülmektedir.

2.3.7.7. Vitamin D ve Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS)

VD eksikliği, renin anjiyotensin (AII)-Aldosteron sisteminin (RAS) upregülasyonuna ve sol ventrikül ve vasküler düz kas hücrelerinin hipertrofilerine neden olur. İnsan çalışmaları 1,25(OH)₂D₃'ün renin sentezini inhibe ettiğini ve kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir. Deri rengi koyulaştırma amacıyla, UV ışınlarına maruz kalmış (üç ay süreyle haftanın üç günü) bireylerde 25OHD₃ %80 artmış ve hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarında 6 mmHg azalma meydana gelmiştir.

Kan basıncı yükselmeleri ve hipertansiyon prevalansı ile bireyin yaşam yerinin ekvatorun kuzey ya da güneyinde oluşu ve yüksekliğiyle ilgili olduğunu bazı çalışmalar telkin etmektedir. Çin'deki ulusal bir araştırmada, hipertansiyon ve inmelere memleketin kuzeyinden, güneyine gidildiğinde azaldığı gösterilmiştir. Ilıman bölgelerde yaşayanlarda mevsimsel olarak kan basıncı değişiklikleri meydana geldiği ve (ki VD eksikliği görülme olasılığı sıktır) kan basınçlarının, kış aylarında daha da yükseldiği bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda kan basıncının normotensif ve hipertansif olanlarda serum 1,25(OH)₂D₃ düzeyleriyle tersine bir ilişki gösterdiği bilinmektedir. VD'nin bu etkileri RAS sistemini regüle etmesi ile ilgilendirilmiştir. Renin, 1,25(OH)₂D₃gen

ekspresyonunu süprese etmektedir. Normal fizyolojik şartlarda kan kalsiyum düzeyini idame ettirme yanında, 1,25(OH)₂D₃, renin uyarıcı faktörleri, vücutta uygun renin düzeyleri sağlamak üzere antagonize eder. Belki de ileride bazı VD analogları kan basıncı regülasyonunda kullanılacaktır.²⁴²

2.3.8. KOAH ve Vitamin D

KOAH ile vitamin D arasındaki ilişki son aylarda ilgi çeken bir konu olup, bu ilgi KOAH hastalardaki vitamin D seviyesini gösteren gözlemsel çalışmalardan ileri gelmektedir. NHANES III çalışması sonrası vitamin D seviyeleri ile akciğer fonksiyonları (FEV₁ ve FVC) arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur.²⁴³ KOAH'lı hastalarda serum vitamin D seviyelerini belirleyen birçok çalışma yapıldı, bir çalışmada vitamin D eksikliği bulunan (<20ng/ ml) hastaların % 50'sinden fazlası akciğer transplantasyonu beklemekteydi.²⁴⁴ Danimarka'da yapılan bir başka ayaktan takipli KOAH'lı hasta grubu çalışmasında hastaların % 68'inde osteoporoz ve/veya osteopeni mevcuttu.²⁴⁵ Güncel bir çalışmada vitamin D eksikliğinin KOAH'lı hastalarda yüksek bir prevelansta mevcut olduğu ve bunun vitamin D bağlayan gen tipleriyle korelasyonu gösterilmiştir.²⁴⁶ 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 artırması, böbrek yetmezliği nedeniyle hasar görmüş vitamin D aktivasyonu, azalmış depo kapasitesidir. (kas ve yağ dokusu)²⁴⁷ Vitamin D sentez yolunun birçok kademesi bu faktörler yüzünden KOAH hastalarında potansiyel olarak aksayabilir.

DBP'deki tek nükleotid polimorfizminin (SNP) net olmayan bir mekanizma ile KOAH riskinde azalma ile ilişkili olabileceği gösterildi.²⁴⁸ DBP'nin gen kodundaki benzer SNP'ler 25OHD₃'ün 1,25OH₂D₃'e sirkulasyonunda önemli olabilir.^{265,249} Bu nedenle bunların koruyucu rolü 1,25,OH₂D₃'ün biyoyararlanımı üzerinden oluşturulabilir.²⁵⁰

KOAH gelişiminde vitamin D'nin fizyopatolojik mekanizmaları oldukça tartışmalıdır.

1-Vitamin D eksikliği ile azalmış akciğer fonksiyonları vitamin D'nin kalsemik etkilerine bağlanmış olabilir. Vital kapasite ve total akciğer kapasitesinin vitamin D

eksikliğinin direkt sonucu olarak artan torasik vertebra fraktürü riski yüzünden azaldığı bulunmuştur.²⁵¹ Ayaktan takip edilen 3030 KOAH'lı hastada KOAH şiddeti ile fraktürler arasında kuvvetli bir ilişki bulundu.²⁵² Osteoporozla ilişkili kifoz; kaburga hareketliliğini, inspiratuar kas fonksiyonunu kısıtladı ve FEV₁ ve FVC'yide azalttı.²⁵³ Değişen torasik iskelet sistemi aktivitesi solunum kaslarında yetmezliğe yol açarak KOAH fizioopatolojisine katkıda bulunabilir.

2- Vitamin D eksikliği kişinin kendi savunma merkezinde bozulmaya yol açarak anormal floranın gelişmesine ve akciğerde inflamasyona neden olur. Akut KOAH atağı hospitalizasyonun önemli bir nedenidir ve FEV1 in daha hızlı bir şekilde azalmasına neden olur. KOAH atakları; virüsler, bakteriler, atipik zorlanmalar veya bunların kombinasyonu ile tetiklenir.²⁵⁴⁻²⁵⁷ Potansiyel bakteriyel patojenler atakların yaklaşık % 50'sinde tespit edilir. Tedavi edici bir sonuç doğal immun sistemin aktivitesini arttırabilir. Wang ve arkadaşları bir antimikrobial peptit olan cathelicidin (LL-37/hCAP-18)'in genetik kodunun VDRE-içeren promoterlar tarafından kontrol edildiğini göstermişlerdir.²⁵⁸ Yapay monositlerde; 1,25D3-VDR kompleksinin lokal artışı LL-37'nin üretimini arttırdığını, Mikobakterium tüberkülozisin intraselüler tedavisini güçlendirdiği göstermiştir.²⁶⁴ İnsan monositlerinin mikrobessidial yolunun tetiklenmesi (TLR üzerinden) hem VDR aracılı 1,25vitD3 aktivasyonu hem de vitamin D'nin endojen üretimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

3- Vitamin D'nin ekstraselüler homeostazis üzerindeki etkisi sadece kemikle sınırlı olmayıp akciğerdeki KOAH gelişimi üzerinde de role sahiptir. Boyan ve arkadaşları vitamin D'nin ekstraselüler matriks turnover ve growth faktörlerin salınımında matriks metalloproteinazlarının arcılığı ile otokrin regülasyon sağlayabileceğini buldu.²⁵⁹ Metalloproteinaz-9 (MMP-9) un KOAH'lı hastalarda tükürük salgısını arttırdığı, aynı zamanda KOAH gelişiminde ettirgen bir role sahip olduğu gösterilmiştir.²⁶⁰ Ayrıca vitamin D TNF- α 'nın tetiklediği keratinositlerce salınan MMP-9 salınımını da azaltır.²⁶¹ Vitamin D eksikliğinde MMP-9 aktivasyonunun artması suretiyle akciğer parankimi degrede olabilir.

Son zamanlarda KOAH'ın çeşitli komorbiditelerle yakından ilişkili sistemik bir hastalık olduğu kabul ediliyor.^{262,263} İlginç bir şekilde vitamin D eksikliğinin kalp hastalığı, kanser, inflamatuar hastalıklar ve infeksiyonla eşdeğer spektruma sahip

olduğu biliniyor. KOAH komorbiditelerinden azalmış mineral dansitesi ve kas zayıflığının düşük serum vitamin D konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁴⁷

2.3.8.1. Vitamin D'nin KOAH Üzerindeki Etkileri

2.3.8.1.1. KOAH'ta Vitamin D Eksikliğinin Kemik Üzerine Olan Etkileri

Sin ve ark. tarafından yapılan NHANES III verilerinin kullanıldığı bir çalışmada hava akımı obstrüksiyonun varlığı, bağımsız olarak düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili saptanmıştır.²⁶⁶ 9502 katılımcı üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise ağır derecede KOAH'ı olan kadın hastaların % 33'ünde osteoporoz, hafif ve orta derecede KOAH'ı olan kadın hastaların hemen 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.²⁶⁶ Osteoporoz ile ilişkili kifoz, kostaların hareketinde ve inspratuvar kasların fonksiyonunda kısıtlamalara neden olmuş, bu da FEV₁ ve FVC'deki kayıpla ilişkili bulunmuştur.²⁶⁷ Vitamin D'nin osteoporoz ve osteoporotik kırıkları önlediği, bu nedenle yeterli D vitamini desteği ile vertebral kırıkların önlenebileceği, böylece pulmoner fonksiyonların korunacağı düşünülmektedir.²⁶⁸

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

Progresif akciğer fonksiyon kaybının yanı sıra KOAH'lı hastalar akut atak geçirmeye daha yatkındırlar ve bu hospitalizasyonun önemli bir nedenidir aynı zamanda daha hızlı bir şekilde FEV1 azalmasıyla ilişkilidir.²⁶⁹ KOAH alevlenmelerinde; % 50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler % 40-50, viral etkenler % 30-40, atipik bakteriyel etkenler % 5-10) sorumlu tutulmaktadır.²⁷⁰⁻²⁷² Atakların % 50'sinde potansiyel bakteriyel patojenler balgam kültürlerinde tespit edilir. Benzer patojenler stabil KOAH hastalarının kültürlerinde yaklaşık % 30-40 oranında da saptanmaktadır. Ancak bu bakteriyel kolonizasyonun önemi tam olarak anlaşılamamıştır.²⁷²⁻²⁷⁴ Antibiyotik tedavisi ile hem inflamasyonun azaltılması hem de patojenlerin kolonize hava yollarından eradikasyonu amaçlanmaktadır Bu nedenle akut alevlenmelerin tedavisinde uygun antibiyotik tedavisi önerilmektedir, ancak kolonizasyon durumunda tekrar edici, uzun süreli antibiyotik tedavisi multirezistant suşlar geliştirebileceği

endişesiyle kaçınılan bir yöntemdir. Diğer bir yaklaşım ise doğal immün sistemin up-regülasyonudur.²⁷⁵ Wang ve ark. epiteliyal hücreler ve beyaz kan hücreleri gibi farklı hücre tiplerinde, VDR içeren promotor bölgeleri olan kathelisidin (LL-37) gibi antimikrobiyal polipeptidleri (AMP) kodlayan genlerin olduğunu göstermişlerdir.²⁷⁶ 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.²⁷⁷ LL-37 aynı zamanda *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Staphylococcus Aureus*, çeşitli virüsler ve *Clamidy*a gibi çeşitli antibiyotiğe dirençli suşların öldürülmesinde etkilidir.^{278,279} LL-37 insan hava yolları yüzey epitelinde, submukozal glandlarda ve makrofaj ve nötrofillerin sekretuar granüllerinde yaygın olarak eksprese edilmektedirler.²⁸⁰ Vitamin D eksikliği durumunda, LL-37 üretiminin azalması, kronik respiratuvar enfeksiyonlara ve hava yolu kolonizasyonuna neden olabilmektedir.²⁸¹ 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.

2.3.8.1.3. KOAH'ta Vitamin D Eksikliğinin İmmünolojik Etkileri

Adaptif immün sistemin tüm hücreleri (dendritik hücreler, monositler, T-hücreleri, B-hücreleri ve NK hücreleri) sürekli yada uygun stimülasyon sonrası VDR eksprese eder. Yüksek vitamin D düzeyi, MHC klas II moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak dendritik hücre maturasyonunu 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.^{282,283} 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.²⁸⁴⁻²⁹⁷ Multipl skleroz, tip 1 diabet, 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'ta adaptif immün sistemin önemli rolü olduğu düşünülmektedir.^{298,299} sigaranın indüklediği inflamasyonla serbest kalan elastin fragmanları Th1 hücreleri uyarabilir, buda KOAH şiddetinin derecesinin bulunmasında kullanılabileceği düşünülmektedir.^{300,301} Benzer şekilde romatoid artit ve

bazı otoimmün hastalıkların fare modellerinde rolu olduğu düşünölen Th17 hüvlerinde KOAH da muhtemel role sahip olduğu düşünölmektedir. Th17 nötrofil toplanmasındaki ve goblet hücrelerinin mukus salgılanmasındaki kilit sitokin olan IL17 salgılar.³⁰² Antijen spesifik “otoimmün” lenfosit alt-gruplarının ve Th17 hücrelerinin KOAH seyrinde bozulmasında spesifik role sahip olduğu, D vitamininin ise tüm bu hücrelerde azalmaya neden olduğu düşünölmektedir.^{303,304} 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.³⁰⁵

2.3.8.1.4. KOAH’ta Vitamin D Eksikliğinin Akciğer Dokusu Yeniden Yapılanması Üzerine Etkisi

1,25(OH)₂D sadece farklı hücre tiplerinin proliferasyonunun, farklılaşmasının ve apoptozisinin düzenlenmesinde yer almakla kalmayıp aynı zamanda 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.^{306,307} MMP-9’un KOAH’lı hastaların balgamında arttığı tespit edilmiştir ve KOAH gelişiminde rolü olduğu düşünölmektedir.³⁰⁸ Aynı zamanda vitamin D’nin, keratinositlerde TNF alfa kaynaklı MMP-9 up-regulasyonunu azalttığı gösterilmiştir.³⁰⁹ Vitamin D eksikliğinin ise MMP-9 kaynaklı akciğer parankim harabiyetine neden olduğu düşünölmektedir.

1,25(OH)₂D eksikliği olan mutant Klotho fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada, bu farelerde amfizem, deri atrofisi ve osteoporoz geliştiğı gösterilmiştir.³¹⁰ Şu an için yapılan çalışmalar sonucunda vitamin D eksikliğinin akciğerlerdeki ekstra selüler matriks oluşumunu negatif yönde etkilediğı, bunun da insanlarda amfizeme neden olabileceğı öngörülmektedir.

2.3.8.1.5. KOAH’ta Vitamin D Eksikliğinin İskelet Kası Üzerine Etkileri

İskelet kası zayıflığı orta ve ağır derecede KOAH hastalarında çok sık karşılaşılan bir bulgu olup, solunum yetmezliği ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir.³¹¹ İskelet kası disfonksiyonuna neden olan mekanizma tam olarak

anlaşılamamakla beraber genel olarak kabul gören görüş; hem artmış oksidatif stres, sistemik inflamasyon, hipoksi ve solunum kısıtlanmasına bağlı kas kullanımının azalması hem de sık steroid alımına bağlı olduğudur.^{312,313} KOAH daki rehabilitasyon programları faydalıdır ancak etkileri geniş bir değişkenlik göstermektedir.^{318,319} Kas güçsüzlüğü; raşitizm, kronik böbrek hastalığı gibi birçok hastalıkta belirgin bir özellik olup, epidemiyolojik çalışmalarda 25-(OH)D düzeyi ve yaşlı hastalarda alt ekstremitte fonksiyonu arasında pozitif bir ilişki olduğunu saptanmıştır.³¹⁴ Yaşlılarda vitamin D'nin durumu uzun süreli takipte fiziksel performanstaki düşüşün habercisi olabilir.³²⁰ Bazı çift kör randomize kontrollü çalışmada, vitamin D desteğinin yaşlılarda kas gücünü, dengeyi ve düşme riskini azalttığı gösterilmiştir.³¹⁵ Bununla beraber, KOAH'taki kas gücü zayıflığının, vitamin D düzeyi ile ilişkili olabileceği ve rehabilitasyon sürecinde uygun vitamin D desteği ile düzeltilebileceği düşünülmüştür. KOAH'taki vitamin D reseptör genotip polimorfizmi ve kuadriseps gücü ilişkisini araştıran yakın zamanda yapılan bir çalışma ise bu görüşü desteklemektedir.³¹⁶ Yine kesitsel NHANES çalışmasında, 25-OHD'nin serum düzeyi 9 ng/mg'dan 37 ng/ml'ye artırılmasının, kas gücünü arttırdığı gösterilmiştir.³¹⁷ Böylece vitamin D tedavisi ile kas gücünün artırılabilceği, bunun da akciğer fonksiyonlarını olumlu etkileyebileceği düşünülmektedir.

2.3.8.1.6. KOAH'ta Vitamin D Eksikliği ve Komorbid Hastalıklar Üzerine Etkisi

KOAH hala pulmoner kriterler kullanılarak tanımlanmasına rağmen, akciğerle sınırlı olmayan tipik olarak sistemik inflamasyon ve farklı komorbiditelerle ilişkili kronik bir hastalıktır. KOAH'lı hastaların 3 yıl boyunca takip edildiği bir TORCH çalışmasında ölümlerin sadece üçte birinin solunum yetmezliği, büyük çoğunluğunun kardiyovasküler hastalıklar ve ac kanseri nedeniyle olduğu tespit edilmiştir.³²⁷ Statinler KOAH daki akciğer fonksiyon kaybını yavaşlatabilirler.³²⁴ Ancak bu olumlu etkileri muhtemelen sistemik inflamasyon ve kardiyovasküler olayları azaltmaları ile ilişkilidir.³²¹ Statinlerin yanı sıra vitamin D eksikliği de arteriyel hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilidir.^{322,323} Küçük hücre dışı akciğer kanserindeki yaşam süresi 25OHD seviyesi ve VDR genotipleriyle bağlantılıdır.^{325,326} Sonuç olarak KOAH'lı hastalarda yeterli vitamin D desteğinin kardiyovasküler ve akciğer kanserine

bağlı mortaliteyi azaltıp azaltmadığını henüz bilinmemektedir. Ancak KOAH'daki statin tedavisi gibi diğer anti inflamatuvar ajanların potansiyel yararlı etkileri bilinmektedir.

2.4. Sistemik İnflamasyon ve Vitamin D İlişkisi

KOAH, özellikle sistemik inflamasyon başta olmak üzere çok çeşitli sistemik sonuçlarla ilişkilidir. KOAH'da akciğerde gözlenen inflamasyona benzer bir inflamatuvar yanıt, sistemik dolaşımda da izlenmektedir ve inflamatuvar medyatörlerin sadece akciğerde değil periferik dolaşımda da arttığı gösterilmiştir.^{72,334} Ancak KOAH'da gelişen düşük dereceli sistemik inflamasyonun varlığı diğer kronik hastalıklardaki kadar iyi anlaşılamamıştır. Son zamanlarda kronik hastalıklarda mevcut olan sistemik inflamasyon ile vitamin D durumunun araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır ancak bildiğimiz kadarıyla KOAH'ta sistemik inflamasyonla vitamin D durumu arasında ilişkiyi gösterebilecek bir çalışmaya rastlayamadık.

2.4.1. Diabetes Mellitus'da Sistemik İnflamasyon ve Vitamin D'nin İlişkisi

Diyabetin uzun dönem komplikasyonlarında, sistemik inflamasyonun santral bir rolü olduğu düşünülmektedir. TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler, insülin reseptöründe sinyal oluşumunu bloke ederek insülin direncini uyarır ve tip 2 diyabet riskini artırır.³³⁵ Plazmada yüksek CRP, TNF- α ve IL-6 konsantrasyonları ayrıca insülin direnci ve kardiyovasküler hastalığı içeren metabolik sendromda da görülmektedir.³³⁶ Yapılan güncel bir çalışmada Tip 2 DM'li bireylerde belirlenen inflamasyon biyo belirteçlerinin kalsiyum ile birlikte veya tek başına vitamin D'nin etkilerini araştırmak amaçlanmış ve inflamatuvar belirteçlerdeki değişiklikler kaydedilmiştir. Bazal değerleri ile karşılaştırıldığında vitamin D takviyeli veya kalsiyum ve vitamin D takviyeli içecek alan gruplarda IL-1 β , IL-6, fibrinojen ve retinol bağlayıcı protein -4 konsantrasyonlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Günlük vitamin D takviyeli içeceklerin alımı inflamatuvar belirteçleri düzelttiği ve extrakalsiyum eklenmesinin sadece antiinflamatuvar adiponektin için faydalı olduğu gösterilmiştir.³³⁷ Aynı şekilde vitamin D takviyeli içeceklerin verildiği bir başka çalışmada da TNF α , IL-6, hsCRP, SAA düzeylerine bakılmış ve vitamin D takviyeli içecek almayan hastalarla kıyaslandığında anlamlı derecede azalma saptanmıştır.³³⁸ Tip 2 DM'li hastalarda

vitamin D durumunun düzeltilmesi sistemik inflamasyon biyomarkerlarında düzelme ile sonuçlanmaktadır. Bu durum kardiyovasküler hastalıklar ile diyabetin diğer komplikasyonlarına karşı koruyucu olabilmektedir.³³⁸

2.4.2. Obez Hastalarda Sistemik İnflamasyon ve Vitamin D ile İlişkisi

Obezite vücut yağının miktarındaki artış olarak tanımlanan kronik bir durumdur. Bayanlarda vücut yağ oranı % 30, erkeklerde % 25'in üzerine olanlar dikkate alınacak düzeyde obezdirler. Belli bir miktar yağ dokusu; enerji depolamak, ısı yalıtımı sağlamak, darbeleri absorbe etmek ve diğer fonksiyonlar için gereklidir. Diğer yandan özellikle beyaz yağ dokusu geniş ölçüde protein sinyallerini ve adipokin adı verilen leptin, adiponektin, TNF α , IL-1 β , IL-6, monosit kemotaktik protein-1, makrofaj göçünü baskılayıcı faktör, sinir büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü ve haptoglobulin gibi faktörleri salgılayan en önemli endokrin ve sekretuar organlardan biridir. Bütün bu adipokinler inflamasyon, inflamatuvar yanıt ve insülin direnci, metabolik sendrom gibi bazı metabolik ve otoimmün hastalıklarla bağlantılıdır.³³⁹ Obezite sıklıkla düşük vitamin D biyoyarlanması ile karakterizedir. Morbid obez bireylerde yapılan kohort çalışmasında serum 25-hidroksi vitamin D ile dolaşımdaki inflamatuvar markerlar arasında bağımsız bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ortalama VKI 43 ± 4 $3/m^2$ olan 147 obez hasta çalışmaya alınmış, 25-hidroksivitamin D düzeyinin en düşük olduğu hastalarda trunkal yağ oranı daha yüksek, daha fazla insülin direnci olması anlamlı bulunmuş. Çok değişkenli regresyon analizinde 25(OH)vitamin D ile CRP, IL-6, ve TNF α değerleri; yaş, cinsiyet, BMI, FAT ve TrFAT değerleri hesaplandıktan sonra anlamlı oranda ters ilişkili olduğu bulunmuştur.³⁴⁰

2.4.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Sistemik İnflamasyon ve Vitamin D ile İlişkisi

Son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) kronik inflamatuvar bir durumdur. Serum C-reaktif protein (CRP), TNF α , serum amiloid A ve interlekin -6 (IL-6), düzeyleri inflamasyonun göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. SDBY hastalarının normal popülasyona göre 10 kat daha yüksek serum proinflamatuvar sitokin düzeylerine sahip olduğu bilinmektedir. Hemodiyaliz hastalarının % 35-60'ında inflamasyon bulgularına rastlanırken, bu oran prediyaliz hastalarında biraz daha düşüktür.³⁴¹ Hemodiyaliz (HD)

hastalarında serum CRP düzeyi 3,3mg/L'den, 15. 7 mg/L'ye yükseldiğinde tüm hastalıklardan ölüme 4,6 kat, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde ise 5,5 kat artış olduğu gösterilmiştir.³⁴² Vitamin D eksikliği hemodiyaliz hasta popülasyonunda bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Bucharles S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hiperparatiroidizmi olmayan HD hastalarında vitamin D eksikliğini (<30 ng/ml) belirlemek ve vitamin D eksikliğinin inflamasyon ve ekokardiyografik bulgularındaki değişikliklerle olan ilişkisi analiz etmek amaçlandı. Çalışmaya iPTH <300 ng/ml olan ve vitamin D tedavisi almayan 61 hasta alınmış CRP, IL-6 ve serum albumini inflamasyon markerları olarak kullanılmıştı. Hastaların % 75 vitamin D eksikliği ve vitamin D eksikliği olanlarda serum inflamasyon değerleri daha yüksek bulunmuştu. Ekokardiyografik incelemede venriküler duvar kalınlığı artmış, sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarda azalma saptanmıştı.³⁴³

2.4.4. Romatoid Artrit de sistemik inflamasyon ve vitamin D ile ilişkisi

Romatoid artrit (RA) en sık ölüm nedenleri kardiyovasküler sistem hastalıkları ve enfeksiyonlardır. Romatoid artritli hastalarda kardiyovasküler mortalite iki kat artmıştır. Kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli bir faktör olan ateroskleroz, sistemik inflamasyon ile tetiklenmektedir. Ateroskleroz gelişiminde (AS), sistemik inflamasyon en önemli tetikleyicidir. Salınan inflamatuvar mediatorler (IL-1, TNF- α gibi) sonucu AS gelişimi için endotelde bir dizi reaksiyon meydana gelir. C-reaktif protein (CRP) de AS gelişiminde direkt rol alır.³⁴⁴

Vitamin D eksikliği kardiyovasküler hastalık (KVH) ve metabolik sendrom için potansiyel bir risk faktörüdür. Romatoid artritli hastalarda yüksek prevalansta vitamin D eksikliği olduğu bilinmektedir. Güncel bir çalışmada, KVH öyküsü olmayan RA'li hastalarda vitamin D seviyeleri ile kardiyometabolik risk faktörleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan kohort çalışmasında subklinik KVH olan romatoid artritli hastalarda serum 25 hidroksivitamin D ölçülmüş ve 25 hidroksivitamin D seviyeleri ile insülin direnci, adiponektinler, sistemik inflamasyon biyomarkerları ile endotelin adezyon molekülleri (ICAM-1, selektinler) gibi KVH risk faktörleri karşılaştırılmıştır. 179 RA'li hastanın 73'ünde <30ng/ml 25 hidroksivitamin D saptanmıştır. BMI ve demografik hatalar düzeltildikten sonra 25OHD ile insulin direnci, fibrinojen, E-selektinler ve ICAM-1 arasında ters ilişki saptanmıştır.³⁴⁵

2.4.5. Psöriazisli ve Metabolik Sendromlu Hastalarda Sistemik İnflamasyon ve Vitamin D'nin İlişkisi

İmmun sistemin modülasyonunda (özellikle Th1 yolunda) vitamin D'nin keşfi ile Th1 yoluyla ilişkili inflamatuvar hastalıkların tedavisi için bir potansiyel olmuştur. Psöriazisin güncel olarak inflamasyon merkezli ve Th1 yolunun sitokinlerini içeren sistemik bir kaskat olduğu düşünülmektedir. Psöriazis deri üzerinde pullu plaklarla karakterize olan ağrılı ve kaşıntılı olabilen Th1 aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. Vitamin D'nin topikal formu psöriazisin tedavisinde büyük başarıyla kullanılmaktadır.^{346,347} 1,25 hidroksivitamin D3 (kalsitriol) vitamin D'nin hormonal olarak aktif formudur. Bu keratinositler üzerindeki VDR aktivasyonu vasıtasıyla hücrel fonksiyonları etkiler.^{348,349} VDR keratinositlere bağlanır ve büyüme, farklılaşma ve inflamasyonla ilişkili genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Kalsitriol, monositler, makrofajlar, T hücreler ve dentritik hücreler üzerinde önemli immunomodulator etkilere sahiptir. Bu mekanizmalar vasıtasıyla topikal vitamin D'nin psöriatik deri lezyonlarını tedavi ettiğine inanılmaktadır. Bununla birlikte psöriazisin sistemik bir hastalık olup birçok organ ve sistemi etkilediği düşünülmektedir. Psöriazisli hastalarda oral vitamin D kullanımını araştıran birçok çalışma mevcuttur. Perez ve arkadaşları³⁵⁰ 85 psöriazisli hastanın % 88'inin oral vitamin D tedavisi ile iyileşme gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Hastaların % 26,5'inde tam iyileşme, % 36,2'sinde orta derece iyileşme ve % 25,3 zayıf iyileşme mevcuttu. Psöriazisli hastalarda metabolik sendrom prevalansında artış mevcuttur. Metabolik sendrom da proinflamatuvar bir durum içerir. Güncel çalışmalar vitamin D'nin metabolik sendromu düzeltebileceğini desteklemektedir. Vitamin D bazı sitokin genlerin ekspresyonunu module ederek inflamasyonu azaltır. Churi ve arkadaşları hipovitaminözisli kişilerin insülin direnci ve metabolik sendrom riskine daha yüksek oranda sahip olduğunu saptamışlardır.³⁵¹ Alvarez ve Ashraf metaanaliz ve prospektif çalışmalarının her ikisinde de vitamin D yetersizliği (20-29 ng/ml) ve eksikliğinde (<20 ng/ml), insülin sekresyonu ve aksiyonunu direkt ve indirekt etkilediğini bulmuşlardır.³⁵² Ayrıca metabolik sendrom prevalansı ile serum vitamin D seviyelerinin ters ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuç metabolik sendrom ile düşük vitamin D düzeyi arasında bir bağ olduğunu desteklemektedir.

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

Birçok insan için günlük önerilen VD miktarı 1000IU/gündür. Günlük vitamin preparatlarının diyetle ilavesi ile günlük ihtiyaç sağlanabilir. Ortalama günlük multi vitaminler 400 IU VD içerir. Çocuk vitaminlerinde 200-400 IU/tablet veya tatlı kaşığı olarak verilir. Hastalarda ileri bir VD eksikliği varsa (serum düzeyleri 10ng/mL'den az) o zaman hastalar haftada bir 50,000IU/gün, 6-8 haftalık bir tedaviye alınır ve serum 25OHD düzeylerinin 32 ng/mL'ye ulaştırılması hedeflenir.

Son araştırmaların ışığında her yaşta ortalama günlük 1000 IU vitamin herkes için önerilmelidir.³²⁹ Günlük klinik uygulamalarda VD kullanımının bütün hastalar için kullanılması önerilmelidir.^{330,331} VD toksisitesi olması için serum 25OHD düzeylerinin 150 ng/mL veya üstündeki değerlere ulaşması ve bunun da 10,000 IU'dan daha yüksek değerlerin günlük verilmesi ile oluşabildiği anlaşılmıştır.³²⁸

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya Temmuz 2011- Ekim 2011 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, klinik olarak KOAH düşünülen ve solunum fonksiyon testi ile GOLD kılavuzuna göre KOAH tanısı konulan 40 yaş üzeri, halen sigara içen veya bırakmış 50 stabil hasta ile benzer yaş ve cinsiyete sahip sigara içen veya bırakmış 51 sağlıklı yetişkin alınmıştır.

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

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

Hastalığın özelliği ve şiddeti ile birlikte komorbiditelerin de varlığını belirlemek amacıyla; hemogram ve biyokimyasal testleri de içeren periferik venöz kan incelemesi, arteriyel kan gazı incelemesi, PA Akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri (SFT, DLCO, TLC ve RV), , mMRC dispne skorlaması, BODE indeksi, kemik dansitometri ölçümü, yağsız vücut kitle indeksi ölçümü, , uluslararası fiziksel aktivite anketi ve altı dakika yürüme testi yapıldı.

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

3.2. İncelemeler

1- Antropometrik ölçümler, kan basıncı ve fizik muayene:

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

a) Boy-ağırlık ölçümleri: Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta gerçekleştirildi. Ağırlık ölçümü hafif sportif kıyafetler ile tartı üzerine çıkılarak, boy

ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe 0,5 cm hassasiyetinde ölçüldü.

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

< 18,5 olanlar; düşük kilolu

18,5-24,99 olanlar; normal kilolu

≥ 25 -29,9 olanlar; aşırı kilolu

≥ 30 olanlar ise obez olarak kabul edildi.¹²⁷

c) Yağsız vücut kitle indeksi (FFMI): Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişiler boş mide ile 15 dakika supin pozisyonda dinlendikten sonra ÇÜTF Dahiliye Endokrinoloji bölümünde bulunan bioelektrik impedans analizatörü ile yağsız vücut kitlesi (FFM) ölçüldü; FFM'nin boyun karesine oranı ile FFMI (kg/m^2) elde edildi. FFMI < 17 kg/m^2 (E) , < 14 kg/m^2 (K) veya BMI < 18,5 kg/m^2 değerleri kaşeksi olarak değerlendirildi.¹²⁸

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

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

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

2-Dispne düzeyleri (fonksiyonel):

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişilerin dispne düzeyleri modifiye British Medical Research Council (MRC) ölçütü kullanılarak 0'dan 4'e kadar derecelendirildi.⁵¹ (Tablo 3)

3- Fiziksel aktivite düzeyleri

Fizik aktivite düzeyini belirlemek için “Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi kısa form-7 gün” Türkçe versiyonu kullanıldı.³⁶⁴ (Ek-2) Anketin kısa formu, aktiviteleri hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 ayrı gruba ayırıp, her bir aktivitenin haftada kaç gün ve kaç dakika yapıldığını sorgulamaktadır. Listede hafif, ağır ve çok ağır olarak 3 kategoride toplanan aktiviteler için literatürde yer alan MET (metabolik eşdeğer) değerleri bulundu. Günlük yapılan aktiviteler dakika cinsinden toplanıp haftalık değerler elde edildi. Hafif aktiviteler 3,3 ile ağır aktiviteler 4,0 ile çok ağır aktiviteler 8,0 ile çarpılarak 3 ayrı MET değeri toplamından toplam MET hesaplandı. MET puanı 600 kcal/dk’dan düşük değer alanlar inaktif, 600-3000 kcal/dk orta aktif, 3000 kcal/dk’nın üzeri değer alanlar ise ağır aktif olarak değerlendirildi.

4- Altı dakika yürüme testi

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişilerin egzersiz kapasiteleri 6 dakika yürüme testi ile değerlendirildi. Bu test ATS önerilerine göre yapıldı.³⁶⁵ Bunun için ÇÜTF Göğüs Hastalıkları servisinde 30 metrelik hastane koridorunda 6 dakika boyunca kendi ritimlerinde mümkün olduğu kadar uzun mesafe yürümeleri istendi ve alınan mesafe metre cinsinden kaydedildi. 6 dakika boyunca zorlandıkları an istirahat etmelerine izin verildi.

5- BODE indeksi

BODE indeksi vücut kitle indeksi, FEV₁, mMRC dispne skoru ve 6 dk yürüme testine göre skorlandırıldı. Ek olarak BODE skoru puanlara göre evrelendirildi. Buna göre BODE skoru 0-2 arasında olanlar evre 1, 3-4 arasında olanlar evre 2, 5-7 arasında olanlar evre 3, 8-10 arasında olanlar evre 4 olarak değerlendirildi.³⁶⁶ BODE indeksi Tablo10’da gösterilmiştir.

Tablo 11. BODE İndeksi

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

6-Solunum fonksiyon testleri

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

7- Kan gazları

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

8- Biyokimyasal ve Hormonal İncelemeler

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

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

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

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

Vitamin D ölçümü için, 25(OH)D₃ düzeyine bakıldı. Katılımcılardan alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 cc konularak 5000 devirde 5 dakika sentrifüj edildikten sonra ayrılan plasma örnekleri -20 derecede saklandı ve örnekler topluca Shimadzu Beckman Coulter cihazında yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC)

yöntemi ile Çukurova Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Serum 25(OH)D düzeyi, < 10 ng/ml ise ağır vitamin D eksikliği, ≤ 20 ng/ml ise vitamin D eksikliği, 21-29 ng/ml ise vitamin D yetersizliği, ≥ 30 ng/ml ise yeterli olarak kabul edildi.³⁶⁷

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

Serum IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve R-TNF- α ölçümü için 3 cc kan 800 devirde 1-2 saat santrifüj edilerek çöken kısım ve süpernatant olarak ayrıldı. Elde edilen süpernatant analiz yapıncaya kadar -86°C de bekletildi. Elde edilen süpernatantlarda IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve R-TNF- α İmmunoloji laboratuvarında Diasource marka hazır kitlerle, ELISA yöntemiyle ölçüldü.

9- Komorbitelerin varlığı

Komorbitelerin varlığı;

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

A) Komorbiditelerin tanısı için yapılan tetkikler

a) Kaşeksi FFMI < 17 kg/m² (E) , < 14 kg/m² (K) veya BMI < 18,5 kg/m² değerleri kaşeksi olarak değerlendirildi.³⁶⁸

b) Hipertansiyon Joint National Committee VII'ye göre arteriel kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması ile hipertansiyon tanısı konuldu.³⁶⁹

c) Anemi; Hb değeri erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL nin altı olarak kabul edildi.³⁷²

d) Osteoporoz; ÇÜTF Radyoloji ABD de yapılan kemik dansitometresinde L1-L4 vertebra ve femur boynu ölçümlerinde T skoru ≤ -2.5 olması osteoporoz olarak kabul edildi.³⁷³

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

f) DM varlığı: Açlık kan şekeri < 100 mg/dl olması normal kabul edilirken, açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl olması hiperglisemi, > 126 mg/dl üzerinde olması DM olarak kabul edildi.³⁷⁴

3.3. İstatistiksel Analiz

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

4. BULGULAR

Bu çalışmada, KOAH hastalarında vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliğinin KOAH gelişimi ve akciğer fonksiyonları ile ilişkini araştırmak amacıyla, 50 KOAH'lı hasta ile herhangi bir akciğer rahatsızlığı olmadığı saptanan 51 sağlıklı yetişkin incelenmiştir.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 12'de sunulmuştur. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $60,4 \pm 7,7$ yıl ve sağlıklı yetişkinlerin oluşturduğu kontrol grubunun yaş ortalaması $59,7 \pm 6,9$ yıl olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında ortalama yaş, yaş grubu dağılımı ve cinsiyet yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunun eğitim düzeyi ve halen çalışanların oranı daha düşük bulunmuştur. İl merkezinde oturanlar ve aylık gelir düzeyleri orta-iyi olanların oranı kontrol grubunda hasta grubundan daha yüksektir ($p < 0,001$).

Çalışmadaki hastaların % 48'i, kontrol grubunun ise % 58,8'si halen sigara içmektedir. Sigara içme yoğunluğu hasta grubunda $52,2 (\pm 27,4)$ paket x yıl, kontrol grubunda ise $24 (\pm 15,3)$ paket x yıldır. Hasta grubunda sigara içme süresi ve içilen sigara miktarı kontrol grubundan daha yüksektir ($p < 0,001$).

Çalışmadaki hastaların, solunumsal semptomları Tablo 13'de, klinik özellikleri Tablo 15'te gösterilmiştir. Çalışmadaki hastaların ortalama mMRC dispne skalası ve BODE indeksi kontrollere göre anlamlı boyutta daha yüksek bulunurken, fiziksel aktivite düzeyi ve ortalama 6 dakika yürüme testi sonuçları ise daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Tablo 16'da hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında vitamin D düzeyi hasta grubunda daha düşük saptanmıştır. Ayrıca serum hemoglobin, hematokrit, BNP, kalsiyum, kalsitonin ve albumin düzeyleri hasta grubunda daha düşük saptanmıştır. ($p < 0,001$)

Tablo 17' de solunum fonksiyonlarına bakıldığında, tüm solunum fonksiyon parametreleri ve akciğer volümleri, hasta grubunda kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur.

Vitamin D eksikliği bulunan ve bulunmayan hasta ve kontrol gruplarının sosyo-demografik özellikleri Tablo 18'da gösterilmiştir. Buna göre, vitamin D eksikliği

bulunan hastalar daha düşük eğitim düzeylerine ve daha yüksek sigara içme yoğunluğuna sahiplerken, vitamin D eksikliği bulunan hasta grubunun MRC dispne skalası, BODE indeksi, 6 dakika yürüme testi daha düşük saptanmıştır. Ayrıca GOLD 2011 evrelendirmesine bakıldığında vitamin D eksikliği olan hasta grubunda sırasıyla A, B, C, D gruplarında vitamin D eksikliği olan hasta sayısı giderek artış göstermiştir.(p:0.032).Yaş ortalaması vitamin D eksikliği olan kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Vitamin D eksikliği olan hastalarda ortalama FEV₁ ve FVC değerleri vitamin D eksikliği olmayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur (p< 0,001). (Tablo 19) Kontrol grubunda ise TAK vitamin D eksikliği olanlarda daha yüksek çıkmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının vitamin D eksikliğine göre laboratuvar parametreleri incelendiğinde, vitamin D eksikliği olan hasta grubunda albümin düzeylerinin daha düşük, ortalama serum parathormon düzeyinin de daha yüksek olduğu görülmüştür. (Tablo 20) Diğer serum laboratuvar parametrelerinde ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 21’de hasta ve kontrol grubunda serum inflamasyon belirteçleri karşılaştırıldığında IL-6, CRP, Fibrinojen ve AAT düzeyinin hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. (p<0,001)

Hasta grubunda vitamin D eksikliğine göre yüksek serum inflamasyon değerlerine (cut-of değerlerinin üzerinde) sahip hasta prevelanslarına bakıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 22)

KOAH’lı hastalarda serum inflamasyon markerlarına göre sosyo demografik özellikler incelendiğinde IL-1 için fiziksel aktivite düzeyleri yükseldikçe serum IL-1 düzeyleri yükselmektedir. BODE indeksine baktığımızda 0-4 olan grupta IL-6 nın serum düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. GOLD 2009 ve GOLD 2011 yeni evrelendirmeye göre serum inflamasyon belirteçlerine bakıldığında KOAH şiddeti arttıkça serum IL-6 düzeyinde anlamlı miktarda azalma saptandı. (Sırasıyla p:0.020, 0.006) (Tablo 23)

Hasta grubunda vitamin D eksikliğine göre serum inflamasyon belirteçleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol grubunda vitamin D eksikliğine göre serum inflamasyon belirteçlerine bakıldığında vitamin D eksikliği (<21 ng/ml) olan kontrol grubunda TNFα düzeyi daha düşük saptanmıştır. (Tablo 24) Hasta

grubunda vitamin D düzeyi ile serum inflamasyon değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında sadece AAT ile vitamin D düzeyi arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. (Tablo 25)

(Tablo 26) Hasta grubunda vitamin D ve serum inflamasyon değerlerinin klinik parametrelerle korelasyonuna bakıldığında IL-1 ile fiziksel aktivite düzeyi arasında korelasyon bulunmaktadır. ($r > 0,35$)

(Tablo 27) Kontrol grubunda vitamin D ve serum inflamasyon değerlerinin klinik parametrelerle korelasyonu bakıldığında vitamin D ile IL-1, IL-6 korelasyon bulunmuştur. ($r > 0,35$)

Tablo 12. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Ölçümler	Hasta (n=50)	Kontrol (n=51)	p
	n (%)	n (%)	
Yaş *(yıl)	60,4±7,7	59,3±6,9	0,460
Yaş grupları			
40-49	5 (10)	4 (7,8)	0,890
50-59	21 (42)	24 (47,1)	
60-69	16 (32)	17 (33,3)	
> 70	8 (16)	6 (11,8)	
Cinsiyet			
Erkek	44 (88)	44 (86,3)	0,790
Kadın	6 (12)	7 (13,7)	
Eğitim durumu			
0-5 yıl	32 (56)	19 (33,3)	0,007
≥6 yıl	18 (44)	32 (66,7)	
Meslek			
Çalışıyor	10 (20,0)	29 (56,9)	0,140
Çalışmıyor	40 (80,0)	22 (43,1)	
Oturduğu yer			
İl merkezi	36 (72,0)	45 (88,2)	0,040
Diğerleri	14 (28,0)	6 (11,8)	
Aylık gelir durumu			
Düşük (< 600 TL)	17 (34,0)	8 (15,7)	0,030
Orta+İyi (≥ 600 TL)	33 (66,0)	43 (84,3)	
Sigara öyküsü			
Bırakmış	26 (52,0)	21 (41,2)	0,270
Halen içiyor	24 (48,0)	30 (58,8)	
Sigara içme yoğunluğu (yıl) *	52,2±27,4	24,0±15,3	0,000
Sigara içme süresi			
< 20 yıl	7 (18,4)	31 (81,6)	0,000
≥ 20 yıl	43 (88,3)	20 (31,7)	

*(ort±SS)

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Gruplarının da Solunumsal Semptomlar

Semptomlar	Hasta (n=50)	Kontrol (n=51)	p
	n (%)	n (%)	
Semptomlar			
Yok	4 (8,0)	43 (84,3)	0,000
Var	46 (92,0)	8 (15,7)	
Öksürük			
Var	22 (44,0)	7 (13,7)	0,001
Yok	28 (56,0)	44 (86,3)	
Balgam			
Var	22 (44,0)	6 (11,8)	0,001
Yok	28 (56,0)	45 (88,2)	
Kronik bronşit			
Var	22 (44,0)	7 (13,7)	0,001
Yok	28 (56,0)	44 (86,3)	
Hışiltı			
Var	40 (80,0)	1 (2,0)	0,000
Yok	10 (20,0)	50 (98,0)	
Nefes darlığı			
Var	46 (92,0)	1 (2,0)	0,000
Yok	4 (8,0)	50 (98,0)	

Tablo 14. Hastalığın Şiddetine Göre Hasta Grubunun Özellikleri

	Hasta (n=50)
	n (%)
GOLD spirometrik sınıflama	
Evre1	9 (18,0)
Evre2	22 (44,0)
Evre3	13 (26,0)
Evre4	6 (12,0)
GOLD sınıflaması	
FEV ₁ ≥ 50	31 (62,0)
FEV ₁ < 50	19 (38,0)
GOLD sınıflaması – 2011	
A	23 (46,0)
B	6 (12,0)
C	7 (14,0)
D	14 (28,0)

Tablo 15. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik Özellikleri

	Gruplar		P
	Hasta (n=50)	Kontrol (n=51)	
	n(%)	n(%)	
mMRC dispne skalası *	1,9±1,3	0,3±0,4	0,000
mMRC dispne skalası			
0-1	32 (64,0)	51 (100,0)	0,000
≥ 2	18 (36,0)	0 (0)	
BODE indeksi *	3,2±3,0	0,0±0,1	0,000
BODE indeksi grupları			
0-2	26 (52,0)	51 (100,0)	0,000
3-4	7 (14,0)	0 (0)	
5-7	10 (20,0)	0 (0)	
8-10	7 (14,0)	0 (0)	
BODE İndeksi grupları			
0-4	33 (66,0)	51 (100,0)	0,000
≥ 5	17 (34,0)	0 (0)	
6 dakika yürüme testi * (m)	328,5±129,8	608,3±76,1	0,000
Fiziksel aktivite düzeyi			
Düşük	41 (82,0)	14 (27,5)	0,000
Orta-iyi	9 (18,0)	37 (72,5)	

*(ort±SS)

Tablo 16a. Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Değerleri

	Gruplar		P
	Hasta (n=50)	Kontrol (n=51)	
	(ort±SS)	(ort±SS)	
Vitamin D düzeyi (ng/mL)	19,8±6,2	28,4±8,1	0,000
Hemoglobin (g/dL)	13,4±1,6	14,1±1,5	0,021
Hematokrit (%)	40,2±6,4	43,6±9,3	0,034
Trombosit (uL)	287,7±98,1	255,9±66,9	0,600
Ferritin (ng/mL)	66,4±67,5	62,7±44,6	0,730
BNP (pg/mL)	150,3±168,0	44,5±56,6	0,000
Kan şekeri (mg/dL)	104,6±45,1	100,1±42,9	0,610
Kalsiyum (mg/dL)	8,9±0,4	9,1±0,3	0,023
Parathormon (pg/mL)	46,6±14,7	44,6±15,2	0,500
Kalsitonin (pg/mL)	3,1±1,8	2,3±0,9	0,019
Albumin (g/dL)	3,7±0,5	4,0±0,3	0,001
Fosfor (mg/dL)	3,1±0,5	3,2±0,5	0,250

Tablo 16b. Hasta ve Kontrol Gruplarının Vitamin D Eksikliğine Göre Değerleri

Vitamin D sınıflandırması (ng/mL)	Hasta (n=50)	Kontrol (n=51)	P
	n(%)	n(%)	
Ağır Vitamin D Eksikliği (< 10)	3(6,0)	1(2,0)	0,000
Vitamin D Eksikliği (<20)	26(52,0)	3(11,5)	
Vitamin D Yetersizliği (21-29)	23(46,0)	28(54,9)	
Vitamin D Yeterli düzeyi (30-150)	1(2,0)	19(37,3)	
Vitamin D İntoksikasyonu (> 150)	-	-	

Tablo 17. Hasta ve Kontrol Gruplarının Solunum Fonksiyonları

	Gruplar		P
	Hasta (n=50)	Kontrol (n=51)	
	(ort±SS)	(ort±SS)	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ (L)	1,45±0,58	2,86±0,76	0,000
Post-bronkodilatör FEV ₁ (L)	1,64±0,64	-	-
Pre-bronkodilatör FEV ₁ (% beklenen değer)	51,5±18,5	89,4±13,2	0,000
Post-bronkodilatör FEV ₁ (% beklenen değer)	56,1±19,8	-	-
Pre-bronkodilatör FVC (L)	2,60±0,86	3,61±0,91	0,000
Post-bronkodilatör FVC (L)	2,78±0,84	-	-
Pre-bronkodilatör FVC (% beklenen değer)	67,8±21,6	91,3±12,8	0,000
Post-bronkodilatör FVC (% beklenen değer)	74,7±19,4	-	-
Pre-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı	56,6±9,5	80,0±6,1	0,000
Post-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı	57,5±10,2	-	-
DLCO (% beklenen değer)	53,8±16,2	82,2±18,9	0,000
DLCO/VA (% beklenen değer)	58,8±16,7	91,1±18,9	0,000
IC (% beklenen değer)	72,8±25,5	92,4±23,7	0,000
RV (% beklenen değer)	175,6±96,3	105,1±41,9	0,000
TAK (% beklenen değer)	115,5±36,2	99,9±44,3	0,056
RV/TAK (% beklenen değer)	148,0±47,5	109,7±47,5	0,000

Tablo 18. Hasta ve Kontrol Gruplarının Vitamin D Eksikliğine Göre Sosyo-Demografik ve Klinik Özellikleri

	Hasta n=50			Kontrol n=51			
	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)			P
	Var (n=26)	Yok (n=24)		Var (n=4)	Yok (n=47)		
	n(%)	n(%)		(n,%)	(n,%)		
Yaş *(yıl)	60,5±8,4	60,2±7,0	0,890	68,5±3,0	58,5±6,6	0,005	
Yaş grupları							
40-49	3 (11,5)	2 (8,3)	0,930	0 (0)	4 (8,5)	0,001	
50-59	10 (38,5)	11 (45,3)		0 (0)	24 (51,1)		
60-69	9 (34,6)	7 (29,2)		1 (25)	16 (34,0)		
> 70	4 (15,4)	4 (16,7)		3 (25,0)	3 (6,4)		
Cinsiyet							
Erkek	23 (88,5)	21 (87,5)	0,910	3(75)	41 (87,2)	0,460	
Kadın	3 (11,5)	3 (12,5)		1(25)	6 (12,8)		
Eğitim durumu							
Okuryazar değil	3 (11,5)	1 (4,2)	0,009	1 (25)	1 (2,1)	0,151	
İlkokul(+)	23 (88.5)	23 (95.8)		3 (75)	46 (97.9)		
(Ortaokul, lise, yüksekokul)							
Meslek							
Çalışıyor	2 (7,7)	8 (33,3)	0,090	1 (25)	—	0,440	
İşsiz	3 (11,5)	0 (0)		—	28 (59,6)		
Ev hanımı	2 (7,7)	3 (12,5)		2 (50)	—		
Emekli	18 (69,2)	12 (50)		1 (25)	4 (8,5)		
Hastalıktan çalışmıyor	1 (3,8)	1 (4,2)		—	15 (31,9)		
Oturduğu yer							
İl merkezi	18 (69,2)	18 (75)	0,740	3 (75)	42 (89,4)	0,390	
Diğerleri	8(30,8)	6 (25)		1 (25)	5 (10,6)		
Aylık gelir durumu							
Düşük	11 (42,3)	6 (25)	0,190	2 (50)	6 (12,8)	0,042	
Orta+İyi	15 (57,7)	18 (75)		2 (50)	41 (87,2)		
mMRC dispne skalası							
0-1	13 (50)	19 (79,2)	0,030	4 (100)	47 (100)	—	
≥ 2	13 (50)	5 (20,8)					
mMRC dispne skalası*	2,3±1,3	1,4±1,1	0,022	0,5±0,5	0,36±0,48	0,590	
BODE indeksi *	4,1±2,1	2,3±2,6	0,034	0,0±0,0	0,04±0,2	0,684	
BODE indeksi grupları							
0-2	9 (34,6)	17 (70,8)	0,080	4 (100)	47 (100)	—	
3-4	5 (19,2)	2 (8,3)					
5-7	7 (26,9)	3 (12,5)					
8-10	5 (19,2)	2 (8,3)					
BODE indeksi grupları							
0-4	14 (53,8)	19 (79,2)	0,052	4 (100)	47 (100)	—	
≥ 5	12 (46,2)	5 (20,8)					
6 dk yürüme testi*	295,3±122.8	364.4±130.1	0.052	598±129	609±72	0.796	
Fiziksel aktivite düzeyi							
Düşük	23 (88,5)	18 (75)	0,170	1 (25,0)	13 (27,7)	0,762	
Orta-İyi	3 (11.5)	6 (25)		3 (75,0)	34 (72,3)		
GOLD sınıflaması - 2006							
≥ 80	4 (15,4)	5 (20,8)	0,090	—	—	—	
50-79							
<50	8 (30,8)	14 (58,3)		—	—		

		Hasta n=50			Kontrol n=51		
		Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P
		Var (n=26)	Yok (n=24)		Var (n=4)	Yok (n=47)	
		n(%)	n(%)		(n,%)	(n,%)	
		14 (53.8)	5 (20.9)		— —	— —	
GOLD A Sınıflama B 2011 C D		7 (26.9)	16 (66.7)	0.032	—	—	—
		4 (15.4)	2 (8.3)		—	—	
		4 (15.4)	3 (12.5)		—	—	
		11 (42.3)	3 (12.5)		—	—	
Vücut kitle indeksi grupları (kg/m ²)							
< 21		4 (15,4)	4 (16,7)	0,22	0 (0)	2 (4,3)	0,733
21-24,9		9 (34,6)	5 (20,8)		2 (50,0)	12 (25,5)	
25(+)		13(50)	15 (62,5)		2(50,0)	33 (70,3)	
Sigara öyküsü							
Bırakmış		13 (50)	13 (54,2)	0,760	2 (50)	19 (40,4)	0,700
Halen içiyor		13 (50)	11 (45,8)		2 (50)	28 (59,6)	
Sigara içme süresi)* (yıl)		38,7±10,0	36,3±10,7	0,410	17,5±13,2	21,1±8,4	0,432
Sigara içme süresi							
< 30 yıl		3 (11,5)	5 (20,8)	0,372	3 (75)	32 (68,1)	0,770
≥ 30 yıl		23 (88,5)	19 (79,2)		1 (25)	15 (31,9)	
Sigara içme yoğunluğu * (paketx yıl)		57,6±28,6	46,2±25,3	0,144	17,5±13,2	24,6±15,5	0,370
Son 1 yıl içinde sistemik steroid kullanımı							
Evet		10 (38,5)	3 (12,5)	0,030	0 (0)	0 (0)	
Hayır		16 (61,5)	21 (87,5)		4 (100,0)	47 (100)	
Son 1 senede geçirilen atak sayısı							
0-1		18 (69,2)	21 (87,5)	0,11	4 (100,0)	47 (100)	
≥ 2		8 (30,8)	3 (12,5)		0 (0)	0 (0)	
Komorbidite sayısı							
0-2		9 (34,6)	8 (33,3)	0,92	4 (100)	40 (85,1)	0,40
≥ 3		17 (65,4)	16 (66,7)		0 (0)	7 (14,9)	

*(ort±SS)

Tablo 19. Hasta ve Kontrollerin Vitamin D Eksikliğine Göre Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları

Ölçümler	Hasta (n=50)			Kontrol (n=51)		
	Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤ 20 ng/mL)		P
	Var (n=26)	Yok (n=24)		Var (n=4)	Yok (n=47)	
	ort $\pm$ SS	ort $\pm$ SS		ort $\pm$ SS	ort $\pm$ SS	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ (L)	1,2 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 0,5	0,300	2,4 $\pm$ 0,5	2,9 $\pm$ 0,7	0,212
Post-bronkodilatör FEV ₁ (L)	1,4 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,6	0,042	—	—	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ (beklenen değer)	47,8 $\pm$ 21,1	55,4 $\pm$ 14,6	0,142	87,5 $\pm$ 10,7	89,5 $\pm$ 13,4	0,765
Post-bronkodilatör FEV ₁ (beklenen değer)	51,4 $\pm$ 20,8	61,3 $\pm$ 17,6	0,077	—	—	
Pre-bronkodilatör FVC(L)	2,3 $\pm$ 0,8	2,8 $\pm$ 0,8	0,033	3,6 $\pm$ 0,89	3,6 $\pm$ 0,92	0,958
Post-bronkodilatör FVC (L)	2,5 $\pm$ 0,7	3,0 $\pm$ 0,8	0,072	—	—	
Pre-bronkodilatör FVC (beklenen değer)	63,7 $\pm$ 20,7	72,7 $\pm$ 22,1	0,160	88,5 $\pm$ 8,5	91,5 $\pm$ 13,1	0,651
Post-bronkodilatör FVC (beklenen değer)	68,7 $\pm$ 18,0	81,2 $\pm$ 19,1	0,021	—	—	
Pre-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı	55,8 $\pm$ 10,2	57,5 $\pm$ 8,8	0,520	86,1 $\pm$ 9,6	79,5 $\pm$ 5,5	0,382
Post-bronkodilatör FEV ₁ /FVC oranı	55,2 $\pm$ 11,1	59,9 $\pm$ 8,6	0,108	—	—	
DLCO (beklenen değer)	51,2 $\pm$ 13,4	56,8 $\pm$ 18,7	0,210	81,2 $\pm$ 23,4	82,3 $\pm$ 15,7	0,890
DLCO/VA (beklenen değer)	55,7 $\pm$ 16,6	62,2 $\pm$ 16,5	0,175	76,5 $\pm$ 40,9	92,2 $\pm$ 23,5	0,100
IC (beklenen değer)	68,8 $\pm$ 25,9	77,1 $\pm$ 24,8	0,250	94 $\pm$ 28,9	92,2 $\pm$ 23,5	0,870
RV (beklenen değer)	185,4 $\pm$ 109,1	165,0 $\pm$ 81,2	0,462	71,7 $\pm$ 28,7	108 $\pm$ 41,8	0,090
TAK (beklenen değer)	121,9 $\pm$ 42,7	108,5 $\pm$ 26,6	0,195	158 $\pm$ 150,4	94,8 $\pm$ 18,3	0,005

Tablo 20. Hasta ve Kontrol Gruplarının Vitamin D Eksikliğine Göre Laboratuvar Değerleri

Ölçümler	Hasta (n=50)			Kontrol (n=51)		
	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P	Vitamin D eksikliği (≤20 ng/mL)		P
	Var (n=26)	Yok (n=24)		Var (n=4)	Yok (n=47)	
	ort±SS	ort±SS		ort±SS	ort±SS	
Ortalama vitamin D düzeyi (ng/mL)	14,9±4,3	25,2±2,5	0,000	13,5±6,3	29,6±7,02	0,000
Beyazküre (uL)	9,8±3,7	9,4±2,9	0,650	7,5±0,6	10,7±15,08	0,670
Hemoglobin (g/dL)	13,2±1,9	13,5±1,3	0,540	14,9±1,1	14,09±1,5	0,280
Hematokrit	41,2±5,9	39,2±6,9	0,290	43,2±3,3	43,6±9,7	0,920
Trombosit (uL)	294,0±104,5	280,9±92,3	0,64	231±26,1	258,1±69,01	0,44
Ferritin (ng/mL)	79,5±75,6	51,3±54,9	0,14	91±47	59±44	0,18
BNP (pg/mL)	164,7±176,1	134,7±161,0	0,53	27,2±5,8	45,9±58,8	0,53
Kan şekeri (mg/dL)	109,9±60,4	98,8±17,7	0,39	85±8,2	101,4±44,5	0,46
Kalsiyum (mg/dL)	8,9±0,4	9,0±0,5	0,28	9,2±0,2	9,1±0,3	0,84
Fosfor (mg/dL)	3,2±0,5	3,1±0,4	0,44	3,4±0,86	3,2±0,5	0,47
Parathormon (pg/mL)	50,8±15,4	42,0±12,6	0,03	50±12,4	44,1±15,4	0,46
Kalsitonin (pg/mL)	3,4±2,1	2,7±1,4	0,20	3,7±2,06	2,2±0,75	0,003
Albumin (g/dL)	3,5±0,5	3,9±0,3	0,026	4,1±0,12	4,05±0,3	0,62
CRP (mg/dL)	0,8±1,1	1,2±2,4	0,49	0,2±0,08	0,5±0,7	0,40
Fibrinojen (mg/dL)	370,3±97,1	380,6±164,0	0,78	231,5±24,6	308,1±90,1	0,09
AAT (mg/dL)	171,3±44,1	178,2±33,7	0,54	153,7±22	157±16	0,63

Tablo 21. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum İnflamasyon Belirteçleri

Serum inflamasyon belirteçleri	Hasta (n=50)	Kontrol (n=51)	P
	ort±SS	ort±SS	
IL-1 (pg/ml)	20,6±11,5	20,2±9,6	0.846
IL-6(pg/ml)	46,8±23,5	18,2±14,9	0.000
IL-8 (pg/ml)	52,3±29,03	50,3±20,8	0.786
TNF-α (pg/ml)	6,8±5,5	5,8±2,6	0.580
CRP (mg/dl)	1.0±1.8	0.4±0.7	0.049
Fibrinojen (mg/dl)	375.3±132.1	302.1±89.1	0.001
AAT (mg/dl)	174.6±39.2	157.5±16.3	0.005

Tablo 22. Hasta Grubunda Vitamin D Eksikliğine Göre Yüksek Serum İnflamasyon Değerlerine (cut-of değerinin üzerinde) Sahip Hasta Prevelansı

Ölçümler	Hastalarda vitamin D eksikliği ($\leq 20\text{ng/ml}$)		p
	Var (n:26)	Yok (n:24)	
	n(%)	n(%)	
IL-1 ($>17\text{pg/ml}$)	15 (57.7)	12 (50,0)	0.586
IL-6 ($>50\text{ pg/ml}$)	10 (38.5)	10 (41,7)	0.817
IL-8 ($>132\text{pg/ml}$)	0 (0)	1 (4.2)	0.293
TNF α ($>12.4\text{pg/ml}$)	2 (7.7)	1 (4.2)	0.600
CRP ($>0.8\text{mg/dl}$)	5 (19.2)	5 (20.8)	0.887
Fibrinojen ($>380\text{mg/dl}$)	10 (38.5)	10 (48)	0.817
AAT ($>200\text{mg/dl}$)	5 (19.2)	3 (12.5)	0.517

Referans aralıkları; IL-1:(0-17pg/ml), IL-6:(0-50pg/ml), IL-8:(0-132pg/ml), TNF- α :(4.6-12.4pg/ml), CRP:(0-0.8mg/dl),fibrinojen :(180-380mg/dl),AAT:(90-200mg/dl)

Tablo 23. Hasta Grubun Serum İnflamasyon Belirteçlerine Göre Sosyo-Demografik Özellikleri

Ölçümler	IL -1		IL-6		IL-8		TNF- α	
	ort $\pm$ SS	P	ort $\pm$ SS	P	ort $\pm$ SS	P	ort $\pm$ SS	P
Cinsiyet								
Erkek: (n:44)	20.5 $\pm$ 11.8	0.959	46.6 $\pm$ 23.9	0.880	53.6 $\pm$ 29.0	0.397	7.0 $\pm$ 5.8	0.637
Kadın(n:6)	20.8 $\pm$ 10.4		48.1 $\pm$ 20.6		42.8 $\pm$ 29.2		5.8 $\pm$ 3.3	
Yaş grubu;								
40-49:(n:5)	22.2 $\pm$ 7.9	0.813	42.0 $\pm$ 26.4	0.329	55.0 $\pm$ 44.0	0.644	6.6 $\pm$ 1.6	0.937
50-59:(n:21)	22.1 $\pm$ 12.1		51.9 $\pm$ 21.8		57.3 $\pm$ 26.9		6.8 $\pm$ 4.1	
60-69:(n:16)	19.1 $\pm$ 12.1		38.8 $\pm$ 22.2		49.9 $\pm$ 29.8		7.4 $\pm$ 8.0	
>70:(n:8)	18.5 $\pm$ 11.9		52.1 $\pm$ 26.9		42.3 $\pm$ 24.6		5.8 $\pm$ 5.0	
Yaşadığı yer;								
İlmerkezi:(n:36)	21.6 $\pm$ 11.3	0.313	49.2 $\pm$ 25.8	0.476	52.0 $\pm$ 29.3	0.907	7.1 $\pm$ 6.1	0.614
Diğer :(14)	17.9 $\pm$ 12.0		43.4 $\pm$ 24.8		53.1 $\pm$ 29.1		6.2 $\pm$ 3.8	
Aylık gelir durumu								
Düşük	20.9 $\pm$ 12.3	0.166	46.3 $\pm$ 29.5	0.958	55.8 $\pm$ 26.5	0.658	5.8 $\pm$ 3.0	0.679
Orta	22.2 $\pm$ 10.8		47.8 $\pm$ 22.8		52.2 $\pm$ 26.4		7.3 $\pm$ 6.5	
İyi	12.3 $\pm$ 10.9		49.8 $\pm$ 29.0		43.0 $\pm$ 47.1		7.5 $\pm$ 6.5	
Eğitim düzeyi								
İlköğretim	20.5 $\pm$ 11.8	0.976	47.0 $\pm$ 26.5	0.827	51.5 $\pm$ 24.2	0.791	5.5 $\pm$ 2.9	0.030
>8 yıllık	20.6 $\pm$ 11.4		48.6 $\pm$ 24.2		53.8 $\pm$ 36.7		9.1 $\pm$ 8.0	
BMI:								
<18.5:(3)	9.6 $\pm$ 5.0	0.145	45.0 $\pm$ 30.5	0.990	55.6 $\pm$ 46.3	0.372	5.3 $\pm$ 1.5	0.578
18.5-24.9(n:19)	18.6 $\pm$ 11.5		46.8 $\pm$ 25.9		49.1 $\pm$ 21.6		6.2 $\pm$ 4.1	
25-29.9(n:19)	24.4 $\pm$ 11.6		47.6 $\pm$ 28.3		47.8 $\pm$ 26.9		8.2 $\pm$ 7.6	
>30 (n:9)	20.2 $\pm$ 10.8		49.8 $\pm$ 20.3		67.5 $\pm$ 39.9		5.7 $\pm$ 3.0	
FADGRUP								
Düşük(n:41)	18.9 $\pm$ 10.8	0.029	46.3 $\pm$ 23.3	0.362	50.7 $\pm$ 30.5	0.471	6.9 $\pm$ 6.03	0.785
Orta(n:6)	24.5 $\pm$ 12.1		41.0 $\pm$ 22.9		53.1 $\pm$ 20.0		5.5 $\pm$ 2.5	
Yüksek(n:3)	36.0 $\pm$ 9.1		64.3 $\pm$ 23.1		72.3 $\pm$ 17.0		8.0 $\pm$ 1.7	
BODE								
0-4 (n:33)	20.4 $\pm$ 11.4	0.883	53.6 $\pm$ 21.9	0.003	55.3 $\pm$ 28.9	0.318	7.6 $\pm$ 6.4	0.155
≥ 5 (n:17)	20.9 $\pm$ 12.0		33.5 $\pm$ 20.6		46.5 $\pm$ 29.2		5.2 $\pm$ 2.5	

Tablo 23'ün devamı

Özellikler	Hasta grubu (n :50)							
	IL -1		IL-6		IL-8		TNF- α	
	ort $\pm$ SS	P	ort $\pm$ SS	P	ort $\pm$ SS	P	ort $\pm$ SS	P
GOLD sınıflaması – 2009								
≥ 80	21.2 $\pm$ 9.3	0.974	60.2 $\pm$ 16.7	0.020	61.4 $\pm$ 27.6	0.132	6.3 $\pm$ 2.9	0.333
50-79	20.0 $\pm$ 11.9		53.7 $\pm$ 27.8		47.4 $\pm$ 26.3		8.4 $\pm$ 7.6	
30-49	21.6 $\pm$ 12.9		38.0 $\pm$ 23.2		62.8 $\pm$ 36.0		5.2 $\pm$ 2.8	
< 30	19.5 $\pm$ 12.9		26.6 $\pm$ 12.6		34.1 $\pm$ 7.9		5.3 $\pm$ 2.0	
GOLD sınıflaması - 2011								
A	20 $\pm$ 11.5	0.698	58.5 $\pm$ 27.5	0.006	54.7 $\pm$ 27.8	0.283	7.2 $\pm$ 6.9	0.377
B	25.8 $\pm$ 6.5		42.3 $\pm$ 9.4		47.6 $\pm$ 24.8		6.8 $\pm$ 1.9	
C	18.7 $\pm$ 13.2		51.7 $\pm$ 20.4		67.8 $\pm$ 37.1		9.4 $\pm$ 6.3	
D	20.2 $\pm$ 12.9		29.7 $\pm$ 18.9		42.7 $\pm$ 27.1		5.0 $\pm$ 2.6	
mMRC dispne skalası								
0-1	19.9 $\pm$ 11.4	0.612	56.1 $\pm$ 25.7	0.001	57.6 $\pm$ 29.1	0.084	7.6 $\pm$ 6.5	0.179
≥ 2	21.7 $\pm$ 12.0		32.8 $\pm$ 18.0		42.8 $\pm$ 27.0		5.4 $\pm$ 2.5	
Sigara içme süresi								
< 20 yıl	24.0 $\pm$ 14.1	0.407	64.5 $\pm$ 31.0	0.057	45.0 $\pm$ 17.6	0.475	8.0 $\pm$ 2.3	0.564
≥ 20 yıl	20.0 $\pm$ 11.1		44.8 $\pm$ 23.7		53.5 $\pm$ 30.4		6.6 $\pm$ 5.9	
Komorbidite sayısı								
0-2	23.1 $\pm$ 11.8	0.274	50.8 $\pm$ 24.7	0.526	51.7 $\pm$ 28.3	0.910	9.7 $\pm$ 8.1	0.007
≥ 3	19.3 $\pm$ 11.3		45.9 $\pm$ 26.0		52.6 $\pm$ 29.7		5.3 $\pm$ 2.7	

Tablo 24. Hasta ve Kontrol Grubunun Vitamin D Eksikliğine Göre Serum İnflamasyon Belirteçleri

Ölçümler	Hasta grubu Vitamin D eksikliği (n:50)			Kontrol grubu vitamin D eksikliği (n:51)		
	Var(<20)	Yok(>20)	P	Var(<20)	Yok(>20)	P
	ort $\pm$ SS	ort $\pm$ SS		ort $\pm$ SS	ort $\pm$ SS	
IL-1 (pg/ml)	19.8 $\pm$ 11.4	21,3 $\pm$ 11,8	0.654	16 $\pm$ 9.3	20.6 $\pm$ 9.6	0.357
IL-6(pg/ml)	44,5 $\pm$ 23.3	49,2 $\pm$ 23.6	0.482	14 $\pm$ 11.5	18.6 $\pm$ 15.2	0.559
IL-8(pg/ml)	52,2 $\pm$ 28.4	52,4 $\pm$ 30,2	0.982	44 $\pm$ 10.2	50 $\pm$ 21.5	0.533
TNF- α (pg/ml)	7,3 $\pm$ 6.9	6,3 $\pm$ 3.5	0.377	3 $\pm$ 1.8	6.1 $\pm$ 2.5	0.021
CRP(mg/dl)	0.8 $\pm$ 1.1	1.2 $\pm$ 2.4	0.490	0.2 $\pm$ 0.08	0.5 $\pm$ 0.7	0.400
Fibrinojen(mg/dl)	370.3 $\pm$ 97.1	380.6 $\pm$ 164	0.780	231.5 $\pm$ 24.6	308 $\pm$ 90	0.09
AAT(mg/dl)	171.3 $\pm$ 44.1	178.2 $\pm$ 33.7	0.540	153.7 $\pm$ 22	157 $\pm$ 16	0.630

Tablo 25. Hasta Grubunda Vitamin D Düzeyi ile Serum İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki Korelasyon

Serum inflamasyon değerleri	Vitamin d düzeyi	
	Korelasyon katsayısı	P
IL-1 β (pg/ml)	- 0,01	0,959
IL-6(pg/ml)	0,11	0,453
IL-8(pg/ml)	-0,04	0,772
TNF- α (pg/ml)	-0,07	0,618
CRP	-0.17	0.091
Fibrinojen	-0.17	0.087
AAT	-0.21	0.033

Tablo 26. Hasta Grubunda Vitamin D ve Serum İnflamasyon Belirteçlerinin Klinik Parametrelerle Korelasyonu

		IL1	IL6	IL8	TNF-α	BMI	Yaş	FADSKOR	paketxyil
VITD	r	-,01	,11	-,04	-,07	,12	-,06	,14	-,08
	p	,959	,453	,772	,618	,402	,678	,345	,570
IL1	r		,041	,289*	,141	,161	-,160	,349*	-,233
	p		,777	,042	,328	,265	,266	,013	,104
IL6	r			,185	,347*	-,029	,076	,155	-,222
	p			,198	,014	,842	,599	,282	,120
IL8	r				-,106	,103	-,140	,070	,044
	p				,465	,478	,333	,627	,762
TNF-α	r					,012	,039	,057	-,144
	p					,934	,789	,695	,318
BMI	r						,165	,042	-,291*
	p						,252	,773	,040
YAS	r							-,111	,189
	p							,444	,188
FADSKOR	r								-,264
	p								,064

*p< 0.05 ve r $\geq$ 0,35

Tablo 27. Kontrol Grubunda Vitamin D ve Serum İnflamasyon Değerlerinin Klinik Parametrelerle Korelasyonu

	IL1	IL6	IL8	TNF-α	BMI	Yaş	FADSKOR	paketxyil
VITD	,327*	,376* *	-,013	,142	,056	-,301*	-,059	,323*
	,019	,007	,930	,319	,698	,032	,679	,021
IL1		,310*	-,102	-,203	-,016	,019	-,118	,099
		,027	,477	,152	,910	,897	,412	,490
IL6			-,332*	,323*	-,033	-,007	-,090	-,013
			,017	,021	,819	,962	,529	,930
IL8				-,104	-,098	-,080	-,037	,160
				,469	,493	,579	,796	,261
TNF-α					,030	-,043	,044	,011
					,833	,766	,760	,941
BMI						,209	-,162	,044
						,140	,256	,760
YAS							-,154	-,107
							,280	,454
FADSKOR								-,107
								,454

*p< 0.05 ve r $\geq$ 0,35

5. TARTIŞMA

KOAH'lı hastalarda serum vitamini D düzeyinin ve vitamin D eksikliğinin, sistemik inflamasyon ile ilişkisini araştırmak amacıyla 50 stabil KOAH'lı hasta ile 51 sağlıklı yetişkinin incelendiği bu çalışmada (a) Serum ortalama vitamin D düzeyinin, KOAH'lı hastalarda ($19,8 \pm 6,2$ ng/mL), kontrol grubundan ($28,4 \pm 8,1$ ng/mL) anlamlı boyutta daha düşük olduğu ($p < 0,001$) (b) KOAH'lı hastalarda vitamin D eksikliğinin (≤ 20 ng/mL) (% 46), kontrol grubundan (% 11.5) daha yaygın olduğu ($p < 0,001$) (c) Hasta ve kontrol grubunda vitamin D eksikliği olan ve olmayanlar ile ortalama serum inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı fark bulunmadığı (d) Hasta grubunda serum vitamin D düzeyi ile serum inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı saptanmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken çalışmanın bazı kısıtlılıkları da dikkate alınmalıdır. Bunlar; çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, incelenen KOAH'lı hastaların gelir düzeyinin daha düşük, daha az eğitilmiş ve daha çok kırsal kesimlerde yaşayan yetişkinlerden oluşması, vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerden beslenmenin, güneş etkilerinin ve giyim tarzının tam olarak değerlendirilememesi, katılımcılardan alınan kan örneklerinden VDR genetik varyantlarının incelenememesi, vitamin D düzeyindeki mevsimsel farklılıkların saptanamaması ve vitamin D eksikliği olan katılımcılara vitamin D tedavisi sonrası değerlendirilmenin yeniden yapılamaması olarak sayılabilir.

Genel popülasyona bakıldığında, dünya çapında yaklaşık bir milyar insanda vitamin D eksikliği bulunduğu öngörülmektedir.¹⁴⁹ Ülkemizde Batı Anadolu bölgesinde yapılan bir çalışmada özellikle sonbahar ve kış dönemlerinde, özellikle de yaşlıların ve kadınların %70-75'inde vitamin D eksikliği olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de kış mevsiminde adolesanların %59'unda, yaz mevsiminde ise %25'inde vitamin D eksikliği saptanmıştır. Vitamin D eksikliği oranları; Orta Doğu ülkelerinde %80-84, Asya'da %60-65, Avrupa'da %50-55 ve Latin Amerika'da %50 boyutlarındadır.³⁵³⁻³⁵⁶ Günümüzde vitamin D eksikliği prevalansının giderek artmasının ana nedeni, dışarıda yapılan aktivitelerin azalması sonucu güneş ışınlarına temasın azalması, süt ve süt ürünleri tüketiminin azalması, obezite ve kronik hastalıkların prevalansının artışıdır.²⁴⁵ KOAH hastalarında da bu durum pek farklı değildir. Bu hastalar yetersiz

beslenme, yaşılanan derinin azalmış D vitamini sentez kapasitesi, dışarıda yapılan aktivitelerin azalması, güneş ışınlarına temasın azalması, glukokortikoid nedenli katabolizmanın artışı, renal disfonksiyon sonucu vitamin D aktivasyonun bozulması, zayıflamaya bağlı kan ve yağ dokusunda azalmış stok kapasitesi nedeniyle vitamin D eksikliği açısından yüksek risk altındadır.²⁴⁷

Janssens ve ark. tarafından Belçika’da yapılan bir çalışmada, KOAH’lı hastalarda serum ortalama vitamin D değeri ($19,9 \pm 8,2$ ng/mL), kontrol grubundan ($24,6 \pm 8,7$ ng/mL) anlamlı boyutta daha düşük saptanmıştır.²⁴⁶

Riancho ve arkadaşları KOAH’lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla D vitamini seviyesinin azaldığını bildirerek, güneşe maruz kalmak ve D vitamini seviyesi arasında bir ilişki saptadıklarını belirtmişlerdir.³⁵⁷ Akciğer transplantasyonu bekleyen ağır akciğer hastalığı olan bir grupta KOAH’lı hastaların %35’inde D vitamini eksikliği gösterilmiştir.³⁷⁹ Bu bulgular eşliğinde D vitamini eksikliği, KOAH’da azalmış fonksiyonel kapasiteye bağlı daha az güneşe maruz kalma ve zayıf beslenmeyle ilişkilendirilmiştir.³⁵⁸

KOAH’lı hastalarda yapılan diğer çalışmalara bakıldığında, Franco ve ark. tarafından yapılan çalışmada, serum ortalama vitamin D değeri $20,8 \pm 0,9$ ng/mL olup, %35 hastada vitamin D eksikliği saptanmıştır.³⁸¹ Kunisaki ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise serum ortalama vitamin D değeri $25,7 \pm 12,8$ ng/mL olup, % 32 hastada vitamin D eksikliği saptanmıştır.³⁸²

Bizim çalışmamızda da yapılan diğer çalışmalarla benzer olarak KOAH’lı hastaların daha düşük serum ortalama vitamin D düzeylerine sahip oldukları ve vitamin D eksikliğinin daha yaygın olduğu görülmektedir.

Vitamin D düzeyleri özellikle mevsimsel değişimlerden etkilenmektedir. 24 KOAH hastası üzerinde İngiltere’de yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeylerinde ortalama mevsimsel değişim $14,2$ ng/mL olarak tespit edilmiştir.³⁸³ 198 KOAH hastası üzerinde yapılan Lung Health Study III (LHS III) çalışmasında ise, ortalama $13,4$ ng/mL mevsimsel değişim saptanmıştır.³⁸ Bizim çalışmamıza katılan hasta ve kontrol grubu Temmuz-Ekim ayları arasında çalışmaya alınmış böylece mevsimin etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.

D vitaminin, immunmodulator ve antiinflamatuvar rolü son yıllarda pek çok çalışma da gösterilmiştir.^{377,378} Vitamin D nin adaptif immün sistem üzerinde hem

direkt (T ve B lenfosit) hem de indirekt (dendritik hücreler) etkileri olduğunu destekleyen veriler mevcuttur Vitamin D Th1 (IL-2,IFN γ ,TNF α) ve Th17 üretimin suprese eder. (Daniel-2008, Lewire-1995, Mora-2008) fakat Th2 yolu üzerine etkisi net değildir.Güncel çalışmalar vitamin D etkilerinin kompleks olduğunu göstermiştir ve regülatör T lenfositler tarafından üretilen IL-10 sentezini sağladığını da göstermiştir. (penna-2005) IL-10 major bir antiinflamatuardır ve immunsupresiftir. Hem Th1 hem de Th2 immun yanıtını inhibe eder.(Moore-2001). 1,25dihidroksivitamin D nin antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu bilinmekle birlikte molekuler mekanizması tam olarak tanımlanmamıştır.³⁷⁰Vitamin D nin biyolojik etkileri VDR tarafından gen ekspresyonu aracılı regülasyon sayesinde olur.(Baker 1988) VDR reseptörü NF- κ B aktivasyonunun düzenlenmesinde doğrudan ilişkili olup inflamatuvar yanıt için gerekli bir yoldur. VDR yoksun hücrelerde preinflamatuvar ve proinflamatuvar durum gözlenmektedir.³⁷⁰1,25(OH)2D3 bağışıklık hücreleri ve keratinositler gibi diğer hücrelerde inflamatuvar sitokinlerin (IL-1,IL-6,IL-8,TNF α) üretimini baskılar ve bu işlem antiinflamatuvar mekanizması için temel oluşturur.³⁷⁶

Sigara, yaş, hiperlipidemi, obezite ve hipertansiyon gibi risk faktörlerinin yol açtığı kronik hastalıklar için ortak mekanizma, sistemik inflamasyon gibi görünmektedir.^{359,360} Yapılan birçok çalışmada kronik hastalıklarda sistemik inflamasyonda vitamin D nin olumlu etkileri gözlenmiştir. Tip 2 diabetli hastalarda, vitamin D takviyeli içeceklerin verildiği bir çalışmada serum TNF α , IL-6, hsCRP, SAA düzeylerine bakılmış ve vitamin D takviyeli içecek almayan hastalarla kıyaslandığında inflamasyon biyobelirteçlerinde anlamlı derecede azalma saptanmıştır.³³⁸

Morbid obez bireylerde yapılan bir başka çalışmada serum 25-hidroksivitamin D ile dolaşımdaki inflamatuvar belirteçleri arasında bağımsız bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ortalama VKI 43 ± 4.3 /m² olan 147 obez hasta çalışmaya alınmış, 25-hidroksivitamin D düzeyinin en düşük olduğu hastalarda trunkal yağ oranı ve insülin direncinin daha yüksek olması anlamlı bulunmuş. Çok değişkenli regresyon analizinde 25(OH)vitamin D ile serum CRP, IL-6, ve TNF α değerlerinin anlamlı boyutta ters ilişkili olduğu bildirilmiştir.³⁴⁰

Bucharles S. ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise hiperparatiroidizmi olmayan hemodiyaliz hastalarında vitamin D eksikliğini (<30ng/ml) belirlemek ve vitamin D eksikliğinin inflamasyon ve ekokardiyografik bulgularındaki

değişikliklerle olan ilişkisi analiz etmek amaçlanmıştır. Çalışmaya parathormon seviyesi <300ng/ml olan ve vitamin D tedavisi almayan 61 hasta alınmış, CRP, IL-6 ve serum albumini inflamasyon markerları olarak kullanılmıştır. Hastaların %75 vitamin D eksikliği ve vitamin D eksikliği olanlarda serum inflamasyon değerleri daha yüksek bulunmuştur.³⁴³

Deney hayvanlarında yapılan bir çalışmada hücre kültürü ve hayvan modellerinde vitamin D nin organik toz kaynaklı inflamatuvar sonuçları azaltıp azaltmayacağı araştırılmıştır. Domuz tesislerinden elde edilen organik toz özü inhalasyonu ile nötrofil göçü indüklenmiş, sonrasında 1,25OH vitamin D takviyesi yapılmıştır. Zayıf vitamin D ile beslenen farelere oranla yüksek vitamin D ile beslenen farelerde kemokin salınımı azaldığı saptanmıştır.(CXCL1,CXCL2)Ayrıca trakeal epitel hücrelerinde protein kinaz aktivitesi ve akciğer dokusunda Toll-like reseptör gen ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak vitamin D nin organik toz kaynaklı hava yolu inflamasyonunda rol oynadığı bildirilmiştir.¹⁰⁶

KOAH hastalarında, özellikle hastalık şiddetli olduğunda ve alevlenmeler sırasında, dolaşımdaki sitokin, kemokin ve akut faz proteinlerindeki artış ile karakterize sistemik inflamasyon vardır.⁶⁹ Birkaç olası mekanizma öne sürülmesine rağmen, KOAH'daki sistemik inflamasyonun kaynağı halen tam olarak çözülmemiştir ve iki farklı görüş bulunmaktadır. Birincisi, sistemik etkilerin, KOAH'lı hastaların akciğerinde başlayan inflamasyonun doğrudan ya da dolaylı etkileriyle oluştuğu, ikincisi ise multipl organ tutulumu ile seyreden sistemik inflamatuvar durumun akciğer komponentinin KOAH olduğudur.³³⁴ KOAH'da gözlenen sistemik inflamasyon gelişimi ve şiddetlenmesinde, sigara, hiperinflasyon, otoimmünite, obezite, doku hipoksisi, iskelet kası disfonksiyonu ve yaşlılığında önemli rolü olabileceği ileri sürülmüştür.³⁶²

Bizim çalışmamızda da KOAH 'lı hasta ve kontrol grubunda serum inflamasyon değerlerinin karşılaştırılmasında KOAH'lı hasta grubunda serum IL-6, CRP, Fibrinojen, AAT düzeyi anlamlı yüksek saptanmıştır.(p<0,001).

Kronik hastalıklardaki sistemik inflamasyonda vitamin D'nin yararlı etkileri göz önüne alındığında KOAH'ta sistemik inflamasyonda vitamin D'nin olumlu etkilerinin olabileceğini akla getirmektedir. Fakat bildiğimiz kadarıyla KOAH'da sistemik inflamasyonla vitamin D ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda vitamin D eksikliği bulunan KOAH'lı hastalarla vitamin D düzeyi normal sınırlarda olan KOAH'lı hastalar arasında serum ortalama inflamasyon belirteçleri (IL-1,IL-6,IL8,TNF α ,Fibrinojen,CRP,AAT) karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna ek olarak vitamin D düzeyi ile serum inflamasyon belirteçleri arasındaki korelasyona bakıldığında yine anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Kronik hastalıklarda sistemik inflamasyon ile vitamin D nin etkilerinin araştırıldığı, in vivo koşullarda yapılan bazı randomize klinik çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde serum inflamasyon belirteçleri ile vitamin D arasında ilişki saptanmamıştır. Obez kişilerde 1 yıl boyunca günlük kalsiyum ile beraber haftalık 40.000IU vitamin D verilmesinin serum MCP-1,hs-CRP veya bazı diğer serum inflamasyon belirteçleri üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı bildirilmiştir.¹⁴ Benzer şekilde sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada 3 yıl boyunca 700IU vitamin D ve kalsiyum tedavisinin serum IL6 veya CRP düzeyleri üzerinde bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir.³⁸⁰

Vitamin D tedavisinin serum inflamasyon belirteçlerine etkili olmaması ve/veya bizim çalışmamızda görüldüğü gibi düşük vitamin D ile sistemik inflamasyon arasında ilişki bulunamaması birkaç nedenle açıklanabilir.1) 1,25(OH)2D nin parakrin etkileri lokal olarak ortaya konulmuşsa da, 25OHDnin plazma yoğunluğunun 1,25(OH)2D nin dokudaki etkisini ne oranda yanıtladığı bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda ve diğer birçok çalışmada serum ortalama 25OHD düzeylerine bakılmış fakat 1,25(OH)2D düzeylerine bakılamamıştır.2) Düşük vitamin D düzeyleri hastalığın bir nedeninden ziyade bu hastaların daha az aktif ve dışarda daha az zaman geçirmiş olmalarından kaynaklanabilir.3) Bazı sistemik inflamasyon belirteçlerinin çalışılmamış olması sonuçları etkilemiş olabilir.

Çalışmamızın bir kesit-alan çalışması olması, incelenen vaka sayısının düşük olması ve hastaların inflamasyonun daha düşük olduğu stabil hastalar olması elde edilen sonuçlarda rol oynamış olabilir. Fakat KOAH da sistemik inflamasyon ile vitamin D ilişkisinin araştırılması için daha büyük grublarda uzun takipli randomize kontrollü klinik çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

6. SONUÇ

KOAH hastalarında vitaminin D düzeyini ve vitamin D eksikliğinin sistemik inflamasyonla ilişkisini araştırmak amacıyla 50 stabil hasta ile 51 sağlıklı yetişkin incelenmiştir.

1. Serum ortalama vitamin D düzeyi, KOAH'lı hastalarda (19.8 ± 6.2 ng/mL), kontrol grubundan (28.4 ± 8.1 ng/mL) anlamlı boyutta daha düşüktür ($p < 0,001$). KOAH'lı hastalarda (% 46) vitamin D eksikliğinin (≤ 20 ng/mL), kontrol grubundan (% 11.5) daha yaygın olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$).

2. Vitamin D > 20 ng/mL ile karşılaştırıldığında, vitamin D eksikliği olan KOAH'lı hastaların, eğitim düzeylerinin daha düşük, sigara içme yoğunluklarının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca vitamin D eksikliği olan KOAH'lı hastaların post-bronkodilatör ve prebronkodilatör FVC değerleri anlamlı boyutta düşük saptanmıştır.(sırasıyla $p; 0.04, 0.033$). Ortalama serum albümin değerlerinin vitamin D eksikliği olan KOAH'lı hastalarda daha düşük, ortalama serum parathormon değerlerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır.

3.KOAH'lı hasta ve kontrol grubunda serum ortalama inflamasyon belirteçlerinin düzeyleriyle karşılaştırılmasında hasta grubunda serum IL-6, CRP, Fibrinojen, AAT düzeyi anlamlı yüksek saptanmıştır.($p < 0,001$). IL-1,IL8,TNF α için anlamlı fark saptanmamıştır.

4.Hasta ve kontrol grubunda vitamin D eksikliğine (< 20) göre serum inflamasyon belirteçleri karşılaştırıldığında, vitamin D eksikliği olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hasta grubunda vitamin D düzeyi ile serum inflamasyon belirteçleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

Bu çalışmada sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırıldığında, KOAH'lı hastalarda serum ortalama vitamin D düzeylerinin daha düşük olduğu, vitamin D eksikliğinin ise daha yaygın olduğu görülmüştür. Ancak KOAH da sistemik inflamasyonda vitamin D'nin anlamlı katkısı saptanamamıştır. Daha önceki çalışmalarda kronik otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda (multiple skleroz, tip1 DM, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve psöriasis gibi) vitamin D ve analoglarının antiinflamatuvar etkilerini araştıran genetik çalışmalar göz önüne alındığında kronik obstruktif akciğer hastalığı için vitamin D'nin

sistemik inflamasyonda etkisini ortaya koymada vitamin D düzeyi ölçümünün genetik çalışmalarla desteklendiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease revised **2011**;www.goldcopd.com
2. **Samurkaşoğlu B.** T.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.Eds. Saryal SB, Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi **2003**; 12-32.
3. **MacCallum PK.** Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac Soc* **2005**; 2:34-43
4. **Van Eeden SF, Yeung A, Quinlan K, Hogg JC.** Systemic response to ambient particulate matter relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* **2005**; 2:61-67.
5. **Calverley PM, Anderson JA, Celi B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yaters JC.** Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* **2007**;356:775-789
6. **Tashkin DP, Celi B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M.** A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **2008**;359:1543-1554
7. **Cazzola M, Ciapriani C, Page CP, Matera MG.** Targeting systemic inflammation: novel therapies for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Ther Targets* **2007**;11:1273-1286
8. **Mancini G, Emtian M, Zhang B, Levesque LE, Fitz Gerald JM, Brophy JM.** Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* **2006**;47:2554-2560
9. **Hansdottir S. and Martha M.M** Vitamin D Effects on Lung Immunity and Respiratory Diseases. *Vitamin D and Hormones*. **2011**;86:218-232
10. **Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, Verstuyf A, Depovere J, Laureys J, Rutgeerts O, Saint-Arnaud R, Bouillon R, Mathieu C.** Identification and immun regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophage. *Clin Exp Immunol* **2000**;120:139-146
11. **Van Etten E, Mathieu C.** Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3:basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2005**;97:93-101
12. **Deluca HF, Cantorna MT.** Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* **2001**;15:2579-85.
13. **Mathieu C, Adorini L.** The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* **2002**;8:174-9.
14. **Wamberg L, Cullberg KB, Rejnmark L, Richelsen B, Pedersen SB.** Investigations of the Anti-inflammatory Effects of Vitamin D in Adipose Tissue: Results from an In Vitro Study and a Randomized Controlled Trial *Horm Metab Res*. **2013** DOI: 10.1055/s-0032-1331746
15. **Neyestani TR, Nikooyeh B, Alavi-Majd H, Shariatzadeh N, Kalayi A, Tayebinejad N, Heravifard S, Salekzamani S, Zahedirad M.** Improvement of vitamin D status via daily intake of fortified yogurt drink either with or without extra calcium ameliorates systemic inflammatory biomarkers, including adipokines, in the subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. **2012** 97;2005-11

16. **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.
17. **Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS.** Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* **2006**;3:95-100.
18. World Health Organization, Global Burden Disease.WHO <http://www.who.int/healthinfo/Global-Burden-Disease/GBD-report2004update-full.pdf>
19. **Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG.** Chronic Obstructive Pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* **2005**; 366:1875-1881.
20. **Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, Crapo RO, Jensen RL, Burney PG.** The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* **2005**; 2:277-283.
21. **Polatlı M.** KOAH: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Eds. Özlü T. Metintaş M. Karadağ M. Kaya A. *Solumun Sistemi ve Hastalıkları. Temel Başvuru Kitabı* . İstanbul Tıp Kitabevi **2010**; 1: 663-734.
22. **Samurkaşoğlu B.** Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Eds. Saryal SB, Acıcan T Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı., Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi **2003**; 12-32.
23. **Öz B.** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Patoloji. Eds. Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Türk Toraks Derneği Kitapları.Galenos yayıncılık **2008**; (6)23-35.
24. **Peinado VI, Barbera JA, Abate P.** et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**; 159: 1605-11.
25. **Rennard SI.** Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**; 160: 12–6.
26. **Rodriguez-Roisin R, MacNee W.** Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mono* **1998**; 3: 107–26.
27. **O’Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC.** et al. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8 T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* **1997**; 155: 852–7.
28. **Saetta M.** Airway inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**; 160:17-20.
29. **Chung KF.** Cytokines. Eds. Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC. Asthma and COPD: *Basic mechanisms and clinical management*. London: Academic Press, **2002**: 261-71.
30. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu **2010**.www.toraks.org.tr
31. **Quint JK, Wedzicha JA.** The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* **2007**; 119:1065-71.
32. **Acıcan T.** Epidemiyoloji ve risk faktörleri. Eds.Bartu Saryal S, Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında KOAH, Ankara ,Bilimsel Tıp Kitabevi, **2003**;12-32
33. **Barnes PJ.** New Concepts In Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med* **2003**; 54:113 115

34. **Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Eldere JV, MD, PhD; Decallonne B, Bouillon R, Decramer M, Janssens W.** High Doses of Vitamin D to Reduce Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* **2012**; 156:105-114.
35. **Hughes DA, Norton R.** Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* **2009**;158:20-5.
36. **Barnes PJ.** The Cytokine Network In COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol* **2009**; 41:631-8.
37. **Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al.** 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**; 163:1256-1276.
38. **Ken M. Kunisaki, Dennis E. Niewoehner, Ravinder J. Singh, John E. Connett.** Vitamin D Status and Longitudinal Lung Function Decline in The Lung Health Study. *Eur Respir J* **2011**; 37(2):238-243.
39. **PJ, Shapiro S. Barnes D, Pauwels RA.** Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* **2003**;22:672-688
40. **Barnes PJ.** Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacol Rev* **2004**; 56:515-548.
41. **Acıcan T.** Epidemiyoloji ve risk faktörleri. Eds Bartu Saryal S, Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi **2003**: 21-33.
42. **Baines PJ, Shapiro SD, Pauwels RA.** Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and Cellular mechanisms. *Eur Respir J* **2003**; 22: 672-688.
43. **Pauwells RA, Buist AS, Calverley PM et al.** Global strategy for 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 (5) : 1256-1276.
44. **Yıldırım N.** KOAH Patogenezi. Eds. Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Bursa ,Galenos Yayıncılık, **2008**; 36-52.
45. **Stanescu DC. Pride NB.** Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eds. Gibson GJ, Geddes DM. Costabel U. Sterk PJ. Corrin B. *Respiratory medicine.* WB Saunders, Edinburg, **2003**; 1155-70.
46. **Jeffery PK.** Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2001**; 164: 28-38.
47. **Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA.** Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* **2008**;134:808-14
48. **Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van WC, Zielinski J.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**; 176:532-555
49. **Celli BR, MacNee W.** Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* **2004**; 23:932-946
50. **Vollmer WM, Gislason T, Burney P, Enright PL, Gulsvik A, Kocabas A, Buist AS.** Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J* **2009**; 34:588-597

51. **Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA.** Usefulness of the Medical Research Council(MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* **1999**;54:581-586
52. **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.
53. **Dodd JW, Hogg L, Nolan J.** The COPD assessment test (CAT):response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* **2011**; 66:425-429.
54. **Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK.** Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patient with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* **2000**; 320:1297-303
55. **Jones PW.** Health status and the spiral of decline. *COPD* **2009**;6:59-63
56. **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.
57. **Rodriguez-Roisin R.** Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* **2000**; 117:398-401.
58. **Burge S, Wedzicha JA.** COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* **2003**; 41:46-53.
59. **Celli BR, Barnes PJ.** Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **2007**; 29:1224-1238.
60. **Agusti A, Calverley PM, Celi B.** Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* **2010**; 11:122.
61. **Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL.** Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* **2005**;128:2099-177
62. **Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, Wouters E, Sethi S, Cooper CB.** COPD as a Lung Disease with Systemic Consequences-Clinical Impact, Mechanisms, and Potential for Early Intervention. *COPD* **2008**; 5:235-256.
63. **Calverley PM, Anderson JA, Celi B.** Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl Med* **2007**; 356:775-789.
64. **Calverley PM, Pauwels R, Vestbo J.** Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* **2003**; 361:449-456.
65. **Calverley PM, Spencer, Willits L, Burge PS, Jones PW.** Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* **2003**; 124:1350-1356.
66. **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.
67. **Mahler DA, Wire P, Horstman D.** Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 166(8):1084-1091.
68. **Szafranski W, Cukiera, Ramirez A.** Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **2003**; 21:74-81.

69. **Barnes P.J, Celli BR.** Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* **2009**; 33: 1165-1185.
70. **Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J.** Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 166: 333-393.
71. **Foster TS, Miller JD, Marton JP.** Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. *COPD* **2006**; 3: 211-218.
72. **Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD.** Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. **2004**; 59:574-580.
73. **Hoshino S, Yoshida M, Inoue K, Yano Y, Yanagita M, Mawatari H, Yamane H, Kijima T, Kumagai T, Osaki T, Tachiba I, Kawase I.** Cigarette smoke extract induces endothelial cell injury via JNK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* **2005**; 329:58-63.
74. **Zhang J, Liu Y, Shi J, Larson DF, Watson RR.** Side-stream cigarette smoke induces dose-response in systemic inflammatory cytokine production and oxidative stress. *Exp Biol Med (Maywood)* **2002**; 227:823-29.
75. **Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS.** Leptin in immunology. *J Immunol* **2005**; 174:3137-42..
76. **Sparrow D, Glynn RJ, Cohen M, Weiss ST.** The relationship of the peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult men. *Chest* **1984**; 86:383-86.
77. **Noguera A, Batle S, Miralles C, Iglesias J, Busquets X, MacNee W, Agusti AG.** Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* **2001**; 56:432-37
78. **Cataldo D, Munaut C, Noel A, Franken F, Bartsch P, Foidart JM, Louis R.** Matrix metalloproteinases and TIMP-1 production by peripheral blood granulocytes from COPD patients and asthmatics. *Allergy* **2001**; 56:145-51.
79. **Majo J, Ghezzi H, Cosio MG.** Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J* **2001**; 17:946-53.
80. **Domagala-Kulawik J, Hoser G, Dabrowska M, Chazan R.** Increased proportion of Fas positive CD81 cells in peripheral blood of patients with COPD. *Respir Med* **2007**; 101:1338-43.
81. **Agusti A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M.** Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax* **2003**; 58:832-34.
82. **Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, Green L, Hacken-Bitar J, Huh J, Bakaeen F, Coxson HO, Cogswell S, Storness-Bliss C, Corry DB, Kheradmand F.** Anti-elastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* **2007**; 13:567-69
83. **Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, Yuki H, Kato S, Tomoiike H.** 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.
84. **Hajer GR, van Haften TW, Visseren FL.** Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* **2008**; 29:2959-71.
85. **Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM.** Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* **1995**; 269:543-46.
86. **Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS.** Leptin in immunology. *J Immunol* **2005**; 174:3137-42.

87. **Vernooy JH, Drummen NE, van Suylen RJ, Cloots RH, Moller GM, Bracke KR, Zuyderduyn S, Dentener MA, Brusselle GG, Hiemstra PS.** Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax* **2009**; 64:26-32.
88. **Couillard A, Maltais F, Saey D, Debigaré R, Michaud A, Koechlin C, LeBlanc P, Préfaut C.** Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**; 167:1664-9.
89. **Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbó N, Troosters T, Filella X, Barberà JA, Fernandez-Checa JC, Argilés JM, Roca J.** Increased tumour necrosis factor- α plasma levels during moderate intensity exercise in COPD patients. *Eur Respir J* **2003**; 21:789-94.
90. **Stewart CE, Newcomb PV, Holly JM.** Multifaceted roles of TNF- α in myoblast destruction: a multitude of signal transduction pathways. *J Cell Physiol* **2004**; 198: 237-47
91. **Debigare R, Cote CH, Maltais F.** Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* **2001**; 164:1712-7.
92. **Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF.** Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* **1996**; 51:819-24.
93. **Baarends EM, Schols AM, Westerterp KR, Wouters EF.** Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinically stable patients with COPD. *Thorax* **1997**; 52:780-5.
94. **Van Eeden SF, Hogg JC.** The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J* **2000**; 15:915-21
95. **MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC.** The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. *N Engl J Med* **1989**; 321:924-8
96. **Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG.** C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**; 175: 250-255.
97. **Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM.** Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* **2006**; 61: 17-22.
98. **Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM.** Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax* **2007**; 62:515-520.
99. **Lowe GD, Pepys MB.** C-reactive protein and cardiovascular disease: weighing the evidence. *Curr Atheroscler Rep* **2006**; 8: 421-428
100. **Hubbard RC, Brantly ML, Sellers SC, Mitchell ME, Crystal RG.** Anti-neutrophil elastase defences of the lower respiratory tract in α 1 antitrypsin deficiency, direct augmentation with aerosol α 1 antitrypsin. *Ann Intern Med* **1989**; 111:206-12
101. **Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al.** Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* **2005**; 128: 1995-2004
102. **Polatli M, Cakir A, Cildag O, Bolaman AZ, Yenisey C, Yenicerioglu Y.** Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis* **2007**; 26: 97-102.
103. **Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlosser NJ, Wouters EF.** Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest* **2008**; 133: 350-357

104. **Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG.** Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2001**;164:1008-1011
105. **Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, et al.** Serum amyloid A is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2008**;177: 269-278
106. **Golden GA, Wyatt TA, Romberger DJ, Reiff D, McCaskill M, Bauer C, Gleason AM, Poole JA.** Vitamin D treatment modulates organic dust-induced cellular and airway inflammatory consequences *J Biochem Mol Toxicol*. **2013** **27**(1):77-86
107. **Cheng N, He R, Tian J, Ye PP, Ye RD.** Cutting edge: TLR2 is a functional receptor for acute-phase serum amyloid A. *J Immunol* **2008**; 181:22-26.
108. **Sin DD, Leung R, Gan WQ, Man SP.** Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med* **7**; **2007**: 13
109. **Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J.** Tumor necrosis factor- α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **1994**;150: 1453-1455.
110. **Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al.** 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**; 161:1179-1184.
111. **Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, et al.** Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile and the interleukin1 β -511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr* **2005**; 82: 1059-1064.
112. **de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM.** Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* **1996**; 153: 633-637.
113. **Wouters EF.** Local and systemic inflammation in COPD. *Proc Am Thorac Soc* **2005**; 2: 26-33.
114. **Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA.** Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* **2000**;55: 114-120.
115. **Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA.** Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* **2000**; 55:114-20.
116. **Yende S, Waterer GW, Tolley EA, Newman AB, Bauer DC, Taaffe DR, Jensen R, Crapo R, Rubin S, Nevitt M, Simonsick EM, Satterfield S, Harris T, Kritchevsky SB.** Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax*. **2006** ; 61(1):10-6.
117. **Chung KF.** Cytokines as Targets in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Current Drug Targets* **2006**; 7:541-5.
118. **Weiss ST, Segal MR, Sparrow D, Wager C.** Relation of FEV1 and peripheral blood leukocyte count to total mortality. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* **1995**; 142: 493-498.
119. **Grimm RH Jr, Neaton JD, Ludwig W.** Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all cause mortality. *JAMA* **1985**;254: 1932-1937
120. **Barnes PJ.** Macrophages as orchestrators of COPD. *COPD* **2004**; 1: 59-70.

121. **Traves SL, Smith SJ, Barnes PJ, Donnelly LE.** Specific CXC butnot CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD: a role for CXCR2. *J Leukoc Biol* **2004**; 76: 441-450.
122. **Retamales I, Elliott WM, Meshi B, et al.** Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* **2001**; 164:469-473.
123. **Taylor AE, Wedzicha JA, Quint JK, Russell RE, Barnes PJ, Donnelly LE.** Reduced phagocytosis of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* by monocyte derived macrophages from COPD subjects. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**; 127: A993.
124. **Sparrow D, Glynn RJ, Cohen M, Weiss ST.** The relationship of the peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult men. *Chest* **1984**; 86: 383-386.
125. **Macnee W, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC.** The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. *N Engl J Med* **1989**; 321: 924-928
126. **Lemire JM.** Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cell Biochem* **1992**; 49:26 –31.
127. **Köktürk N.** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Komorbiteler. Eds. Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdiñç E. *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*, Bursa: Galenos Yayıncılık **2008**; (6) 73-82
128. **Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF.** Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* **2005**; 82:53-9.
129. **Burnett D, Chamba A, Hill SL, Stockley RA.** Neutrophils from subjects with chronic obstructive lung disease show enhanced chemotaxis and extracellular proteolysis. *Lancet* **1987**; 2: 1043-1046.
130. **Noguera A, Batle S, Miralles C, et al.** Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* **2001**; 56: 432-437.
131. **Noguera A, Sala E, Pons AR, Iglesias J, Macnee W, Agusti AG.** Expression of adhesion molecules during apoptosis of circulating neutrophils in COPD. *Chest* **2004**; 125: 1837-1842.
132. **de Jong JW, Belt-Gritter B, Koeter GH, Postma DS.** Peripheral blood lymphocyte cell subsets in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: association with smoking, IgE and lung function. *Respir Med* **1997**; 91: 67-76.
133. **Kim WD, Kim WS, Koh Y, et al.** Abnormal peripheral blood T-lymphocyte subsets in a subgroup of patients with COPD. *Chest* **2002**; 122: 437-444.
134. **Hodge SJ, Hodge GL, Reynolds PN, Scicchitano R, Holmes M.** Increased production of TGF-beta and apoptosis of Tlymphocytes isolated from peripheral blood in COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2003**; 285: 492-499
135. **Domagala-Kulawik J, Hoser G, Dabrowska M, Chazan R.** Increased proportion of Fas positive CD8+ cells in peripheral blood of patients with COPD. *Respir Med* **2007**; 101:1338-1343.
136. **Majori M, Corradi M, Caminati A, Cacciani G, Bertacco S, Pesci A.** Predominant TH1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin. Immunol* **1999**; 103: 458-462.
137. **Pons J, Sauleda J, Ferrer JM, et al.** Blunted $\gamma\delta$ T-lymphocyte response in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **2005**; 25: 441-446.

138. **Norman AW.** The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone. *Ann Nutr metab.* **2012**;61(3):199-206
139. **Clemens TL, Adams JS, Henderson SL. et al.** Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* **1982**; 1: 74-6.
140. **Chesney RW, Rosen JF, Hamstra AJ. et al.** Absence of seasonal variation in serum concentration of 1,25(OH) dihydroxyvitamin D despite a rise in 25 OH vitamin D in summer. *J Clin Endocrinol Metab.* **1981**; 53: 139-42.
141. **Taskapan H, Ersoy FF. et al.** Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis, *Clin Nephrol*, **2006**;66 :247-55
142. **Anthony W.** Norman Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system *Am J Clin Nutr* **1998**; 67: 1108–10.
143. **Holick MF.** Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* **2003**; 88: 296 –307.
144. **Holick MF.** Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80: 1678-88.
145. **Wittke A, Weaver V, Mahon BD. et al.** Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *J Immunol* **2004**; 173: 3432-36.
146. **Holick MF.** Vitamin D: The underappreciated D-light hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* **2002**;9:87-98.
147. **Holick MF.** Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* **2006** ; 116(8): 2062-72.
148. **F.Richard Bringhurst et al.** Bone and Mineral metabolism in Health and Disease. Eds. Ronald Ross Watson, Victor R. Harrison's Principles of Internal Medicine, New York, McGraw Hill Yayınları, **2008**; 17: 2374.
149. **Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Kips P.** 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2010**; 103:204-205.
150. **Dursun A.** D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. Beslenme Yenilikler I-II, *Katkı Pediatri Dergisi* **2007**; 8:225-234.
151. **Holick MF:** Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80 (6): 1678-1688
152. **Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP:** Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J* **2005**; 19: 1067-1077
153. **Özkan B, Döneray H.** Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri* **2008**; 4: 38-44.
154. **Erçin S.** 1-24 ay sağlıklı süt çocuklarında serum 25-OHD düzeyi. *Uzmanlık tezi*, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul, **2008**
155. **Arsalan D.** Yaşlılarda oral ve parenteral D vitamininin etkisi: Prospektif çift kör plasebo kontrollü çalışma. *Yandal uzmanlık tezi*, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, **2007**.

156. **Zittermann A.** Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* **2003**; 89:552-572.
157. **Deluca HF.** Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80:1689-1696.
158. **Holick MF.** Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* **2009**; 19:73-78
159. **Holick MF.** Vitamin D: Extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* **2010**; 39: 381-400
160. **Prentice A.** Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev.* **2008**;66(10):153-64.
161. **Bouillon R.** Vitamin D: Jameson JL, De Groot LJ (Eds), from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: Endocrinology, Philadelphia ,Saunders Elsevier,**2010**;(1)1089.
162. **Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M.** Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* **2008**;29(6) :726-76
163. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med.* **2000**;343(15):1054-63.
164. **Holick MF.** Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* **2006**; 116: 2062-2072
165. **Nagpal S, Na S, Rathnachalam R.** Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* **2005**; 26: 662-87
166. **Liu PT, Stenger S, Li H.** et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* **2006**; 311: 1770-1773
167. **Zittermann A.** Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* **2006**; 92: 39-48.
168. **Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S.** Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* **2009**;5(6):693-702
169. **Papapoulos SE, Clemens TL, Fraher LJ, Lewin IG, Sandler LM, O'Riordan JL.** 1,25-dihydroxycholecalciferol in the pathogenesis of the hypercalcaemia of sarcoidosis. *Lancet.* **1979**;1:627-30.
170. **Adams JS, Gacad MA.** Characterization of 1 alpha-hydroxylation of vitamin D3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J ExpMed.* **1985** ;161(4):755-65.
171. **Hewison M.** Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am.* **2010**;39(2):365-79,
172. **Adorini L, Penna G, Giarratana N, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Uskokovic M.** Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **2004**;89-90(1-5):437-41.
173. **Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC.** 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J Immunol.* **1986**;136(8): 2734-40.
174. **Hewison M.** Vitamin D and the immune system. *J Endocrinol.* **1992**;132(2): 173-5.

175. **Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr.** Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* **2009** ;9(1):81-7.
176. **Schwalfenberg GK.** A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res.* **2011**;55(1):96-108.
177. **Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M.** Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig.* **2004** ;11(5):263-71.
178. **Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, Borregaard N, Modlin RL, Hewison M.** Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol.* **2009** ;182(7):4289-95
179. **Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera-Mendoza L, Lin R, Hanrahan JW, Mader S, White JH.** Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* **2004** ;173(5):2909-12
180. **Krutzik SR, Hewison M, Liu PT, Robles JA, Stenger S, Adams JS, Modlin RL.** IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol.* **2008** ;181(10):7115-20.
181. **Adorini L.** Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* **2003** ;987:258-61.
182. **Adorini L.** Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* **2003** ;987:258-61
183. **Prentice A.** Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev.* **2008** ;66(10):153-64
184. **Brennan A, Katz DR, Nunn JD, Barker S, Hewison M, Fraher LJ, O'Riordan JL.** Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology.* **1987** ;61(4):457-61.
185. **Dam TN, Møller B, Hindkjaer J, Kragballe K.** The vitamin D3 analog calcipotriol suppresses the number and antigen-presenting function of Langerhans cells in normal human skin. *J Invest Dermatol Symp Proc.* **1996** ;1(1):72-7.
186. **Adams JS, Hewison M.** Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* **2008** ;4(2):80-90.
187. **Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smioldo S, Davalli AM, Adorini L.**Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol.* **2001** ;167(4):1945-53.
188. **Penna G, Adorini L.** 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits Differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol.* **2000** ;164(5):2405-11.
189. **Urry Z, Xystrakis E, Richards DF, McDonald J, Sattar Z, Cousins DJ, Corrigan CJ, Hickman E, Brown Z, Hawrylowicz CM.** Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *J Clin Invest.* **2009** ;119(2):387-98.
190. **Autier P. Gandini S.** Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* **2007**; 167: 1730-1737
191. **Bikle D.** Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* **2009** ; 94(1):26-34.

192. O'Kelly J, Hisatake J, Hisatake Y, Bishop J, Norman A, Koeffler HP. Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in vitamin D receptor knockout mice. *J Clin Invest.* **2002**;109(8):1091-9
193. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy.* **2008** ;38(6):872 -97.
194. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* **2001** ;167(9):4974-80.
195. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. *J Immunol.* **2002** ;168(3):1181-9.
196. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, Harmelin A, Levo Y, Shachar I. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol.* **2004** ;34(4):1068-76
197. Willheim M, Thien R, Schratlbauer K, Bajna E, Holub M, Gruber R, et al. Regulatory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* **1999** ;84(10):3739-44.
198. Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol.* **2005** ;5(4):271-83.
199. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther.* **2008**;324(1):23-33.
200. Peric M, Koglin S, Kim SM, Morizane S, Besch R, Prinz JC, Ruzicka T, Gallo L, Schaubert J. IL-17 enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes. *J Immunol.* **2008** ;181(12): 8504-12
201. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, et al.. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med.* **2002** ;195(5):603-16
202. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol.* **2007** ;120(5):1031-5.
203. Pichler J, Gerstmayr M, Szépfalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1 alpha,25(OH)2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res.* **2002**;52(1):12-8.
204. Evans KN, Nguyen L, Chan J, Innes BA, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol Reprod.* **2006** ;75(6):816-22.
205. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr.* **2007**;85(3):788-95.
206. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Helms PJ, Seaton A, Weiss ST. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr.* **2007**;85(3):853-9
207. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, Järvelinb MR. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci.* **2004** ;1037:84-95.

208. **Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, Godfrey KM, Cooper C.** Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* **2008**;62(1):68-77.
209. **Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I.** Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol.* **2011**;127(5):1294-6.
210. **Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP.** Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 181:699-704
211. **Nnoaham KE, Clarke A.** Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* **2008**; 37:113-19.
212. **Liu PT, Modlin RL.** Human macrophage host defense against *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Opin Immunol* **2008**; **20**:371-6.
213. **Hughes DA, Norton R.** Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* **2009**;158:20-25.
214. **Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, Vant Slot R, Wijmenga C, Goemann JJ, Kimpen JL, van Houwelingen HC, Kimman TG, Hoebee B.** Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* **2007**; 196: 826-834
215. **Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M.** Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80:1717-1720.
216. **Lin WY, Wan L, Tsai CH.** Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* **2006**; **20**:109-112
217. **Munger KLM, Zhang S M, O'Reilly E.** Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* **2004**; 62:60-5.
218. **Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Crhan JR, Criswell LA, Saag KG.** Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* **2004**; 50:72-7.
219. **Cutolo M, Otsa K.** Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* **2008**; 17:6-10.
220. **Fronczak CM, Baro'n AE, Chase HP.** In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* **2003**; 26:3237-3242.
221. **Hypo'nen E, La'a'ra' E, Reunanen A.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* **2001**; 358:1500-1503.
222. **Mohr SB, Garland CF, Gorham ED.** The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* **2008**; 51:1391-1398.
223. **Staples JA, Ponsonby AL, Lim LC.** Ecologic analysis of some immunerelated disorders, including type 1 diabetes in Australia: latitude regional ultraviolet radiation and disease prevention. *Environ Health Perspect* **2003**; 111:518-523.
224. **Freedman DM, Looker AC, Chang SC.** Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* **2007**; 99:1594-1602.
225. **Lim HS, Roychoudhuri R, Peto J.** Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure. *Int J Cancer* **2006**; 119: 1530-1536.

226. **Deeb KK, Trump DL, Johnson CS.** Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* **2007**; 7: 684-700.
227. **Tavera-Mendoza LE, White JH.** Cell defenses and the sunshine vitamin. *Sci Am* **2007**; 297:62-65, 68-70, 72.
228. **Richards JB, Valdes AM, Gardner JP.** Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* **2007**; 86:1420-1425.
229. **Garland CF, Gorham ED, Mohr SB.** Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2007**; 103: 708-711.
230. **Stajner I.** Season of breast cancer diagnosis and probability in the United States. *Int J Cancer* **2010**; 126:3010-3013.
231. **Schwartz GG.** Vitamin D and the epidemiology of prostatecancer. *Seminars in Dialysis* **2005**; 18:276-89.
232. **Fescanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Holli BW, et al.** Plasma vitamin D metabolites an the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2004**; 13:1502-8.
233. **Hypönen E, Laara, E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM.** Intake of vitamin D and risk of Type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* **2001**; 358:1500-3.
234. **Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF.** Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and the β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* **2004**; 79:820-5.
235. **Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T.** Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* **2006**; 29:650-6.
236. **Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B.** The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **2007**; 92:2017-29.
237. **Martins D, Wolf M, Pan D.** Prevalence of cardiovascular factors and the serum levels of 25 hydroxyvitamin D in the United States: data from the third National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med* **2007**; 167:1159-65.
238. **Wang J, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelson E, Lanier K, et al.** Vitamin D deficiency, and risk of cardiovascular disease. *Circulation* **2008**; 117:503-11
239. **Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC.** Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology, and Prevention. *Circulation* **2003**; 108:2154-69
240. **Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J.** Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr* **2009**; 63:458-464.
241. **Oh J, Weng S, Felton SK.** 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* **2009**; 120:687-698.
242. **Liu YC.** Vitamin D regulation of the renin-angiotensin. *System J Cell Biochem* **2003**; 88:327-31.
243. **Black PN, Scragg R.** Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. **2005**; 128:3792–3798.

244. Forli L, Halse J, Haug E, Bjortuft O, Vatn M, Kofstad J. et al. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. *J Intern Med.* **2004**;256:56–62.
245. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med.* **2007**;101:177–185.
246. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buysschaert I. et al. Vitamin D Deficiency is Highly Prevalent in COPD and Correlates with Variants in the Vitamin D Binding Gene. *Thorax.* **2010**;65:215–20.
247. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* **2007**;357:266–281.
248. Schellenberg D, Pare PD, Weir TD, Spinelli JJ, Walker BA, Sandford AJ. Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* **1998**;157:957–961.
249. Taes YE, Goemaere S, Huang G, Van PI, De BD, Verhasselt B. et al. Vitamin D binding protein, bone status and body composition in community-dwelling elderly men. *Bone.* **2006**;38:701–707.
250. Janssens W, Lehouck A, Carremans C, Bouillon R, Mathieu C, Decramer M. Vitamin D Beyond Bones in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time to Act. *Am J Respir Crit Care Med.* **2009**;179:630–636.
251. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir dis.* **1990**;141:68–71.
252. Nuti R, Siviero P, Maggi S, Guglielmi G, Caffarelli C, Crepaldi G. et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int.* **2009**;20:989–998.
253. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M. et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* **1998**;8:261–267.
254. Camargo CA Jr, Ginde AA, Clark S, Cartwright CP, Falsey AR, Niewoehner DE. Viral pathogens in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Emerg Med.* **2008**;3:355–359.
255. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, Bayindir U, Celikel T, Korten V. et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Care Med.* **1999**;160:349–353.
256. Lieberman D, Lieberman D, Printz S, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B. et al. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* **2003**;167:406–410.
257. Papi A, Luppi F, Franco F, Fabbri LM. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* **2006**;3:245–251.
258. 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**;173:2909–2912.

259. **Boyan BD, Wong KL, Fang M, Schwartz Z.** 1 alpha,25(OH)2D3 is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **2007**;103:467–472.
260. **Culpitt SV, Rogers DF, Traves SL, Barnes PJ, Donnelly LE.** Sputum matrix metalloproteases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med.* **2005**;99:703–710.
261. **Bahar-Shany K, Ravid A, Koren R.** Upregulation of MMP-9 production by TNFalpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J Cell Physiol.* **2010**;222:729–737.
262. **Sin DD, Man SF.** Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol.* **2007**;85:141–147.
263. **Walter RE, Wilk JB, Larson MG, Vasan RS, Keaney JF Jr, Lipinska I.** et al. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study. *Chest.* **2008**;133:19–25.
264. **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**;311:1770–1773.
265. **Lauridsen AL, Vestergaard P, Hermann AP, Brot C, Heickendorff L, Mosekilde L.** et al. Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* **2005**;77:15–22.
266. **Sin DD, Man JP, Man SF.** The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* **2003**; 114:10–14.
267. **Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, Ziegler R, Leidig-Bruckner G.** Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* **1998**; 8:261–267.
268. **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**; 20(6):989-98
269. **Niewoher DE.** The impact of severe exacerbations on quality of life and the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* **2006**;119:38-4
270. **Lieberman D, Ben-Yaakov M, Shmarkov O, Gelfer Y, Varshavky R, Ohana B, Lazarovich Z, Boldur I.** Serological evidence of Mycoplasma pneumoniae infection in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2002**;44:1-6
271. **Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, Bayindir U, Celikel T, Korten V, Coplan N.** Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**;160:349-353
272. **Papi A, Belletato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, Fabbri LM, Johnston SL.** Infection and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J. Respir Crit Care Med* **2006**;173:114-1121
273. **Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF.** New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **2002**;347:465–471
274. **Sethi S, Sethi R, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Grant BJ, Murphy TF.** Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**;176:356–36

275. **Zasloff M.** Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* **2002**; 415:389–395.
276. **Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, Tavera- Mendoza L, Lin R, Hanrahan JW, Mader S.** Cutting edge: 1,25- dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* **2004**; 173:2909–2912.
277. **Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C.** Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* **2006**; 311:1770–1773.
278. **Gordon YJ, Huang LC, Romanowski EG, Yates KA, Proske RJ, McDermott AM.** Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. *Curr Eye Res* **2005**;30:385–394.
279. **Antimicrobial peptide of human neutrophils.** *Antimicrob Agents Chemother* **1998**;42:2206–2214.
280. **Bals R, Wang X, Zasloff M, Wilson JM.** The peptide antibiotic LL-37/ hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc Natl Acad Sci USA* **1998**; 95:9541–9546.
281. **Zasloff M.** Fighting infections with vitamin D. *Nat Med* **2006**; 12:388–390
282. **Etten E, Mathieu C.** Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2005**; 97:93–101.
283. **Baeke F, Etten EV, Gysemans C, Overbergh L, Mathieu C.** Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* **2008**; 29:376–387.
284. **Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W.** Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res* **2008**; 23:974–979.
285. **Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM.** Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* **2008**; 324:23–33.
286. **Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R.** Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* **1994**; 37:552–558.
287. **Mathieu C, Adorini L.** The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* **2002**; 8:174–179.
288. **Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO.** The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **2004**; 350:2645–2653
289. **Cosio MG, Majo J, Cosio MG.** Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells. *Chest* **2002**; 121:160–165.
290. **Houghton AM, Quintero PA, Perkins DL, Kobayashi DK, Kelley DG, Marconcini LA, Mecham RP, Senior RM, Shapiro SD.** Elastin fragments drive disease progression in a murine model of emphysema. *J Clin Invest* **2006**; 116:753–759.
291. **Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, Green L, Hacken-Bitar J, Huh J, Bakaeen F.** Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* **2007**; 13:567–569.

292. **Linden A, Adachi M.** Neutrophilic airway inflammation and IL-17. *Allergy* **2002**; 57:769–775.
293. **Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC.** The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research. *Proc Am Thorac Soc* **2007**; 4:512–521.
294. **Barnes PJ.** Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* **2008**; 8:183–192.
295. **Likuni N, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Okamoto H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H.** What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. *Rheumatology* **2007**; 46:846–848.
296. **Boyan BD, Wong KL, Fang M, Schwartz Z.** 1[alpha],25(OH)2D3 is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2007**; 103:467–472.
297. **Koli K, Keski-Oja J.** Vitamin D3 regulation of transforming growth factor-beta system in epithelial and fibroblastic cells—relationships to plasminogen activation. *J Investig Dermatol Symp Proc* **1996**; 1:33–38.
298. **Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO.** The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **2004**; 350:2645–2653.
299. **Cosio MG, Majo J, Cosio MG.** Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells. *Chest* **2002**; 121:160–165.
300. **Houghton AM, Quintero PA, Perkins DL, Kobayashi DK, Kelley DG, Marconcini LA, Mecham RP, Senior RM, Shapiro SD.** Elastin fragments drive disease progression in a murine model of emphysema. *J Clin Invest* **2006**; 116:753–759.
301. **Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, Green L, Hacken-Bitar J, Huh J, Bakaeen F, et al.** Anti-elastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* **2007**; 13:567–569.
302. **Linden A, Adachi M.** Neutrophilic airway inflammation and IL-17. *Allergy* **2002**; 57:769–775.
303. **Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC.** The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research. *Proc Am Thorac Soc* **2007**; 4:512–521.
304. **Barnes PJ.** Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* **2008**; 8:183–192.
305. **Likuni N, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Okamoto H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H.** What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. *Rheumatology (Oxford)* **2007**; 46:846–84.
306. **Boyan BD, Wong KL, Fang M, Schwartz Z.** 1[alpha],25(OH)2D3 is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2007**; 103:467–472.
307. **Koli K, Keski-Oja J.** Vitamin D3 regulation of transforming growth factor-beta system in epithelial and fibroblastic cells—relationships to plasminogen activation. *J Investig Dermatol Symp Proc* **1996**; 1:33–38.
308. **Culpitt SV, Rogers DF, Traves SL, Barnes PJ, Donnelly LE.** Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med* **2005**; 99:703–710.

309. Bahar-Shany K, Ravid A, Koren R: Upregulation of MMP-9 production by TNFalpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J Cell Physiol* **2010**; 222:729-737.
310. Razzaque MS, Sitara D, Taguchi T, St-Arnaud R, Lanske B. Premature aging-like phenotype in fibroblast growth factor 23 null mice is a vitamin D-mediated process. *FASEB J* **2006**; 20:720-722
311. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir* **2010**; 8:152-155.
312. Decramer M, De Benedetto F, Del Ponte A, Marinari S. Systemic effects of COPD. *Respir Med* **2005**; 99:3-10.
313. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, Wouters E, Sethi S, Cooper CB. COPD as a lung disease with systemic consequences—clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* **2008**; 5:235-256.
314. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged >60 y. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80:752-758.
315. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* **2004**; 291:1999-2006.
316. Hopkinson NS, Li KW, Kehoe A, Humphries SE, Roughton M, Moxham J, Montgomery H, Polkey MI. Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* **2008**; 87:385-390.
317. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged >60 y. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80:752-758.
318. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Exercise training in COPD: how to distinguish responders from nonresponders. *J Cardiopulm Rehabil* **2001**; 21:10-17.
319. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2005**; 172:19-38.
320. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, Knol DL, Lips P. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* **2007**; 92:2058-2065..
321. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* **2006**; 47:2554-2560.
322. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, Curhan GC. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* **2007**; 49:1063-1069.
323. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* **2008**; 117:503-511.
324. Keddissi JI, Younis WG, Chbeir EA, Daher NN, Dernaika TA, Kinasevitz GT. The use of statins and lung function in current and former smokers. *Chest* **2007**; 132:1764-1771

325. Zhou W, Heist RS, Liu G, Neuberger DS, Asomaning K, Su L, Wain JC, Lynch TJ, Giovannucci E, Christiani DC. Polymorphisms of vitamin D receptor and survival in early-stage non-small cell lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2006**;15:2239–2245.
326. Zhou W, Heist RS, Liu G, Asomaning K, Neuberger DS, Hollis BW, Wain JC, Lynch TJ, Giovannucci E, Su L, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* **2007**;25:479–485
327. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **2007**;356:775–789
328. Zitterman A. Review article: vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Brit J Nutr* **2003**;89:552–72.
329. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* **2006**; 84:18–28
330. Vitamin deficiency: implications across the life span. *J Nurse Practitioners* **2008**; 4:448–56.
331. Rosen CJ. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* **2011**;364:248–54.
332. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* **2007**;357:266–81.
333. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr Ca. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* **2009**; 169:384–90
334. Agusti A. Thomas a Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Pro Am Thorac Soc* **2006**; 3:478–81.
335. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* **2003**; 52:812–7.
336. Ndumele CE, Pradhan AD, Ridker PM. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. *J Cardiometab Syndr* **2006**; 1:190–6.
337. Neyestani TR, Nikooyeh B, Alavi-Majd H, Shariatzadeh N, Kalayi A, Tayebinejad N, Heravifard S, Salekzamani S, Zahedirad M. Improvement of vitamin D status via daily intake of fortified yogurt drink either with or without extra calcium ameliorates systemic inflammatory biomarkers, including adipokines, in the subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* **2012**;97(6):2005–2011
338. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A, Eshraghian MR, Houshiarrad A, Kalayi A, Shariatzadeh N, Khalaji N, Gharavi A. Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* **2012**;28(5):424–430
339. Berköz M, Yalın S. Yağ dokusunun immünolojik ve inflamatuvar fonksiyonları *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg.* **2008**;1(1):1–9
340. Bellia A, Garcovich C, D'Adamo M, Lombardo M, Tesaro M, Donadel G, Gentileschi P, Lauro D, Federici M, Lauro R, Sbraccia P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Intern Emerg Med.* **2013**;8(1):33–40

341. **Heimbürger O, Quereshi AR, Blaner WS. et al.** Hand-grip muscle strength lean body mass, and plasma proteins as marker of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start to dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* **2000**;6:1213-1225
342. **Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A. et al.** Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* **1999**;55:648-658
343. **Buchan S, Barberato SH, Stingham AE, Gruber B, Meister H, Mehl A, Piekala L, Dambiski AC, Souza A, Olandoski M, Pecoits-Filho R.** Hypovitaminosis D is associated with systemic inflammation and concentric myocardial geometric pattern in hemodialysis patients with low iPTH levels. *Nephron Clin Pract.* **2011**;118(4):384-391
344. **del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A.** High Incidence of Cardiovascular Events in a RA Cohort Not Explained by Traditional Cardiac Risk Factors. *Arthritis Rheum* **2001**; 44: 2737-45
345. **Haq UJ, Bathon JM, Giles JT.** Association of vitamin D with cardiometabolic risk factors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* **2012** ; 64(10):1497-504
346. **Abramovits W.** Calcitriol 3 microg/g ointment: an effective and safe addition to the armamentarium in topical psoriasis therapy. *Journal of Drugs in Dermatology.* 2009;8(8):17–22.
347. **Van De Kerkhof PCM.** The topical treatment of psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology.* **2005**;30(2):205–208.
348. **Tanghetti EA.** The role of topical vitamin D modulators in psoriasis therapy. *Journal of Drugs in Dermatology.* **2009**;8:4–8.
349. **Lehmann B.** Role of the vitamin D pathway in healthy and diseased skin—facts, contradictions and hypotheses. *Experimental Dermatology.* **2009**;18(2):97–108.
350. **Perez A, Raab R, Chen TC, Turner A, Holick MF.** Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D) for the treatment of psoriasis. *British Journal of Dermatology.* **1996**;134(6):1070–1078.
351. **Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF.** Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *American Journal of Clinical Nutrition.* **2004**;79(5):820–825.
352. **Alvarez JA, Ashraf A.** Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *International Journal of Endocrinology.* **2010**; doi: 10.1155/2010/351385.
353. **Unal Y, Kindap T, Karaca M:** Redefining the climate zones of Turkey using cluster analysis. *Int J Climatol* **2003**; 23: 1045-1055
354. **Hekimsoy Z, Dinc G, Kafesciler S, Onur E, Guvenc Y, Pala T, Guclu F, Ozmen B:** Vitamin D status among adults in the Aegean Region of Turkey. *BMC Public Health* **2010**; 10: 782
355. **Van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA:** Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* **1995**; 346: 207-210
356. **Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G:** Hypovitaminosis D in a sunny country: Relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* **2000**; 15(9): 1856-1862
357. **Riancho JA, Macias JG, Del Arco C. et al.** Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* **1987**; 42: 962– 6
358. **Diane M. Discobing MD.** *COPD and Osteoporosis Chest* **2002**; 121: 609-20.

359. **Sevenoaks MJ, Stockley RA.** Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity– a common inflammatory phenotype? *Respir Res* **2006**; 7:70.
360. **MacNee W.** Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* **2005**; 2:50-60.
361. **Nijm J, Wikby A, Tompa A, Olsson AG, Jonasson L.** Circulating levels of proinflammatory cytokines and neutrophil-platelet aggregates in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* **2005**;95:452-6.
362. **Alvar A.** Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease What We Know and What We Don't Know (but Should). *Proc Am Thorac Soc* **2007**; 4:522-5.
363. **Alkharfy KM, Al-Daghri NM, Yakout SM, Ahmed M.** Kalsitriol zayıflatıcı ağırlık bağı sistemik inflamasyon ve bir kemirgen modelinde karaciğer ultrastrüktürel değişiklikler. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, **2012**;112(1):42-9
364. Scoring Protocol, **2005**. <http://www.ipaq.ki.se/IPAQ>
365. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 166: 111-7.
366. **Ong KC, Earnest A, Lu SJ.** A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* **2005**; 128:3810-6.
367. **Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF.** Vitamin D deficiency: An important, common, and Easily treatable cardiovascular risk factor? *J. Am. Coll. Cardiol* **2008**; 52: 1949-1956.
368. **Schols AMWJ, Broekhuizen R, Welting-Scheepers CA, Wouters EF.** Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* **2005**; 82:53-9.
369. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT.** The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* **2003**; 289:2560.
370. **Jun SunJuan Kong, Yingli Duan, Frances L. Szeto, Anne Liao, James L. Madara, and Yan Chun Li** Increased NF-κB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **2006**;291:315-322
371. **Berer A, Stockl J, Majdic O, Wagner T, Kollars M, Lechner K, Geissler K, and Oehler L.** 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp Hematol* **2000**;28: 575–583
372. **World Health Organization.** Nutritional anemia: report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization; 1968. *Tech Rep Ser.* **1968**; 405:5-37.
373. **Ionescu AA, Schoon E.** Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Resp J* **2003**; 22:64-75.
374. **Don D. Sin, MD, MPH; S.F. Paul Man, MD.** Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? The Potential Role of Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation* **2003**; 107:1514-1519.
375. **Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A:** Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Am J Clinical Nutr* **2004**; 80 (6): 1717-1720

376. **Gurlek A, Pittelkow MR, and Kumar R.** Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3): implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev* **2002**;23: 763–786
377. **Bhalla AK, Amento EP, Serog B, and Glimcher LH.** 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits antigen-induced T cell activation. *J Immunol* **1984**;133: 1748–1754
378. **Rigby WF, Stacy T, and Fanger MW.** Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *J Clin Invest* **1984**;74: 1451–1455
379. **Shane E, Silverberg SJ, Donovan D.** et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* **1996**; 101:262–9.
380. **Pittas A G, Harris S S , Stark P C , Dawson-Hughes B .** The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults . *Diabetes Care* **2007**; 30 : 980 – 986
381. **Franco CB, PazFillho G, Gomes PE, Nascimento VB, Kulak CAM, Boguszewski CL, Borba VZC.** Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int* **2009**; 20:1881-1887
382. **Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE.** Vitamin D levels and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2012**; 185:286-290.
383. **Ampikaipakan SN, Hughes DA, Hughes JC, Amen T, Benthall G, Wilson AM.** Vitamin D and COPD: seasonal variation is important. *Thorax* **2011**; 66:541-542.

EKLER

Ek 1: CAT: COPD Assessment Test⁵⁸

Hiç öksürmüyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Sürekli öksürüyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Akciğerlerimde hiç balgam yok

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Akciğerlerim tamamen balgam dolu

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Göğsümde çok daralma var

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Rahat uyuyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Toplam Skor

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

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

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

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

Haftada ___ gün

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

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

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

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

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

Haftada ___ gün

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

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

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

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

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

Haftada ___ gün

☐ Yürümedim. → (7. soruya gidin.)

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

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

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

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

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gülşah DERİNKUYU
Doğum Tarih ve Yeri : 22.03.1982-Kahramanmaraş
Medeni Durumu : Evli
Adres : Sümer Mahallesi 4.5 Durak, Niyazi Kulak Apt. No:
14 Kat5 Seyhan/ADANA
Telefon : 0 (507) 265 93 70
E. posta : gulsahderinkuyu_46@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Erciyes Üniversitesi
Görev Yerleri :
Dernek Üyelikleri : Toraks Derneği
Yabancı Dil : İngilizce