



T.C.
DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOAH HASTALARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE
HIPOFOSFATEMİNİN ATAK SIKLIĞI, FEV1 VE PROGNOZ
ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. TARIK KILIÇ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOAH HASTALARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE
HİPOFOSFATEMİNİN ATAK SIKLIĞI, FEV1 VE PROGNOZ
ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. TARIK KILIÇ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GÖKHAN KIRBAŞ

DİYARBAKIR-2023

TEŞEKKÜRLER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, tez çalışmamın her aşamasında desteğiyle yanımda olan tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Gökhan KIRBAŞ'a,

Eğitimim boyunca her zaman bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, uzmanlık eğitimimde büyük destekleri olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Recep IŞIK, Prof. Dr. Ayşe Füsün TOPÇU, Prof. Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT, Prof. Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN, Prof. Dr. Süreyya YILMAZ, Doç. Dr. Melike DEMİR, Doç. Dr. Cengizhan SEZGİ ve Dr. Öğretim Üyesi Veysi TEKİN'e bana kattıkları için teşekkürü bir borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, her zaman yanımda olan ve tez sürecimde yardımlarını eksik etmeyen değerli dostum Dr. Şehmus IŞIK'a,

Tez çalışmamın istatistiğini yaparken kafamdaki sorulara sıkılmadan cevap veren değerli dostum Uzm. Dr. İbrahim GÜNAY'a,

Tez çalışmamda büyük yardımları olan SFT teknikerlerimiz Cahide SARILI ve Veysi KILIÇ'a,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta araştırma görevlisi arkadaşlarım olmak üzere, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan hemşire, sekreter ve tüm çalışanlara teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olan, beni koşulsuz seven ve eğitim hayatım boyunca desteklerini hep hissettiğim sevgili aileme sonsuz teşekkür ediyorum, iyi ki varsınız.

Diyarbakır, 2023

Dr. Tarık KILIÇ

ÖZET

KOAH Hastalarında D Vitamini Düzeyi ve Hipofosfateminin Atak Sıklığı, FEV1 ve Prognoz Üzerine Etkisi

Giriş ve Amaç: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), progresif hava akımı kısıtlılığı ile seyreden irreversibl bir akciğer hastalığıdır. KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara ve iritan gazlara maruziyettir. D vitamini, kemik metabolizmasında görev alan önemli bir hormondur. Kemik metabolizması dışında da pek çok etkisi vardır. Yapılan çalışmalarda KOAH hastalarında atak sıklığı, akciğer fonksiyonları ve enfeksiyonla mücadelede önemli etkileri görülmüştür. Fosfor canlı yaşamının temel bileşenlerinden olup insan vücudunda en bol bulunan mineraldir. Hipofosfatemi respiratuar kaslarda zayıflığa ve diyafram kontraktilitesinde bozulmaya neden olarak solunum yetmezliğine neden olur. Bu çalışmada KOAH hastalarında D vitamini ve fosfor eksikliğinin atak sıklığı ve akciğer fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Ocak 2022 - Eylül 2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, solunum fonksiyon testi ile KOAH tanısı konulan hastalar retrospektif olarak Hastane Yönetim Bilgi Sistemi (HBYS-Probel) üzerinden incelenerek istenen kriterlere uyan 85 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalarda D vitamini ve fosfor çalışıldı. Alevlenme sayıları, mMRC dereceleri, CAT skorları, 6 dakika yürüme mesafeleri ve BODE skorları hesaplandı.

Bulgular: Hastaların 74'ü (%87.1) erkek, 11'i (%12.9) kadındı. 33 hastanın ek hastalığı varken, 52 hastanın KOAH dışı kronik hastalığı yoktu. GOLD spirometrik evrelemeye göre hastaların 6'sı (%7.1) GOLD-1, 35'i (%41.2) GOLD-2, 35'i (%41.2) GOLD-3 ve 9'u (%10.6) GOLD-4 olarak değerlendirildi. Bakılan D vitamini değerlerine göre 46 hastada (%54.1) eksiklik varken, 39 hastada (%45.9) D vitamini eksikliği yoktu. Fosfor çalışılan 79 hastanın

72'sinde (%84.7) fosfor eksikliği yok iken 7 hastada (%8.2) fosfor eksikliği saptandı. Hastaların FEV1 ortalaması $1,50\pm 0,58$, FEV1 (%Pred) ortalaması $50,58\pm 17,55$ olarak bulundu. GOLD evresine göre atak sayıları değerlendirildiğinde GOLD-4 evresi ve diğer evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). D vitamini ve fosfor eksikliği olan hastaların atak sayıları ve FEV1 ölçümleri eksiklik olmayan gruba göre istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamız sonunda KOAH hastalarında D vitamini ve fosfor eksikliğinin atak sayısı, akciğer fonksiyonları ve prognoz üzerinde bir etkisi bulunmamıştır. D vitamini replasman tedavisi sonrası hastalığın değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, D Vitamini, Fosfor

ABSTRACT

The Effect of Vitamin D Level and Hypophosphatemia on Exacerbation Frequency, FEV1 and Prognosis in COPD Patients

Introduction and Aim: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is an irreversible lung disease with progressive airflow limitation. The most important risk factors for the development of COPD are smoking and exposure to irritant gases. Vitamin D is an important hormone involved in bone metabolism. It has many effects other than bone metabolism. Studies have shown significant effects on the frequency of attacks, lung functions and the fight against infection in COPD patients. Phosphorus is one of the basic components of life and is the most abundant mineral in the human body. Hypophosphatemia causes respiratory muscle weakness and impaired diaphragm contractility, resulting in respiratory failure. In this study, we aimed to evaluate the effect of vitamin D and phosphorus deficiency on attack frequency and lung functions in COPD patients.

Methods: Between January 2022 and September 2022, patients who applied to the Chest Diseases Outpatient Clinic of the Dicle University Faculty of Medicine and were diagnosed with COPD by pulmonary function test were retrospectively examined through the Hospital Management Information System (HBYS-Probel), 85 patients who met the desired criteria were included in the study. Vitamin D and phosphorus were measured from the patients included in the study. Exacerbation numbers, mMRC grades, CAT scores, 6-minute walking distances and BODE scores were calculated.

Results: Of the patients, 74 (87.1%) were male and 11 (12.9%) were female. While 33 patients had comorbidities, 52 patients had no chronic disease other than COPD. According to GOLD spirometric staging, 6 (7.1%) of the patients were GOLD-1, 35 (41.2%) GOLD-2, 35 (41.2%) GOLD-3 and 9 (10.6%) GOLD-4. According to the vitamin D values measured, 46 patients (54.1%) had deficiency, while 39 patients (45.9%) did not have vitamin D

deficiency. 72 (84.7%) of 79 patients in whom phosphorus was studied, phosphorus deficiency was not found, while phosphorus deficiency was found in 7 (8.2%) patients. The mean FEV1 of the patients was 1.50 ± 0.58 , and the mean FEV1 (%Pred) was 50.58 ± 17.55 . When the number of exacerbations was evaluated according to the GOLD stage, a statistically significant difference was found between the GOLD-4 stage and the other stages ($p < 0.05$). The number of exacerbations and FEV1 measurements of the patients with vitamin D and phosphorus deficiency were not statistically different from the non-deficient group ($p > 0.05$).

Conclusion: At the end of our study, vitamin D and phosphorus deficiency did not have an effect on the number of exacerbations, lung functions and prognosis in COPD patients. Prospective studies are needed to evaluate the disease after vitamin D replacement therapy.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Vitamin D, Phosphorus

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
TABLO DİZİNİ	VII
ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ	VIII
KISALTMA DİZİNİ	IX
1) GİRİŞ VE AMAÇ	1
2) GENEL BİLGİLER	2
2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Prevalans	2
2.1.3. Morbidite	3
2.1.4. Mortalite	3
2.1.5. Risk faktörleri	3
2.1.6. Patoloji, patogenez ve patofizyoloji	5
2.1.7. Tanı	14
2.1.8. Tedavi	20
2.2. D VİTAMİNİ	28
2.2.1. D vitamini metabolizması	28
2.2.2. D vitamini düzeyinin ölçülmesi	31
2.2.3. D vitamini eksikliği nedenleri	31
2.2.4. Ciltte D vitamini sentezini etkileyen faktörler	33
2.2.5. D vitamininin fonksiyonları	34
2.2.6. KOAH'ta D vitamini eksikliği	39
2.2.7. D vitamini eksikliği tedavisi	42
2.3. FOSFOR	42
2.3.1. Hipofosfatemi	43
2.3.2. KOAH'ta hipofosfatemi	46
2.3.3. Hipofosfatemi tedavisi	47
3) MATERYAL VE METOD	48
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	48
3.2. ETİK KURUL	48
3.3. İNCELEMELER	49
Boy-Ağırlık Ölçümü	49
Vücut Kitle İndeksi	49
Solunum Fonksiyon Testi	50
Dispne Skalası	50
Semptom ve Yaşam Kalitesi Anketleri	50
Altı Dakika Yürüme Testi	51
BODE İndeksi	51
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	52
4) BULGULAR	53
5) TARTIŞMA	73
6) SONUÇLAR	78
KAYNAKLAR	80

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. KOAH'ta Risk Faktörleri	4
Tablo 2. KOAH'ta Patolojik Değişiklikler	7
Tablo 3. KOAH Düşündürülen Göstergeler	15
Tablo 4. Modified Medical Research Council (mMRC) Dispne Skalası.....	16
Tablo 5. GOLD Sınıflaması	17
Tablo 6. Stabil KOAH'ta Non-Farmakolojik Tedavi (GOLD 2023)	23
Tablo 7. KOAH Alevlenmesinde Ayırıcı Tanı (GOLD 2023)	25
Tablo 8. KOAH Alevlenme Sıklığını Azaltacak Girişimler (GOLD 2023)	27
Tablo 9. Serum 25(OH)D Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 10. D Vitamini Eksikliği Nedenleri [74]	32
Tablo 11. Hipofosfatemini Nedenleri [123].....	44
Tablo 12. Şiddetli Hipofosfateminin Belirtileri [126].....	45
Tablo 13. Vücut Kitle İndeksi	49
Tablo 14. BODE İndeksi	51
Tablo 15. Hastaların Demografik Özellikleri	54
Tablo 16. Hastaların Aşı Durumları	55
Tablo 17. Hastaların KOAH Değerlendirmeleri.....	56
Tablo 18. Hastaların SFT Sonuçları	57
Tablo 19. Hastaların D Vitamini ve Fosfor Ölçümleri.....	58
Tablo 20. Cinsiyetlere Göre D Vitamini ve Fosfor Eksikliği.....	59
Tablo 21. GOLD Evresine Göre D Vitamini ve Fosfor Eksikliği.....	59
Tablo 22. KOAH Gruplarında D Vitamini ve Fosfor Eksikliği	61
Tablo 23. Hastaların İnhaler Kullanımı	62
Tablo 24. Hastaların GOLD Evresiyle Atak Sayıları Arasındaki İlişki.....	63
Tablo 25. KOAH Gruplarında FEV1 Değerleri	67
Tablo 26. KOAH Grupları ile FEV1 Arasındaki İlişki	67
Tablo 27. D Vitamini Gruplarında FEV1 Ölçümleri.....	68
Tablo 28. Fosfor Gruplarında FEV1 Ölçümleri.....	68
Tablo 29. D Vitamini Eksikliği ile CAT Karşılaştırılması	71
Tablo 30. Fosfor Eksikliği ile CAT Karşılaştırılması	71
Tablo 31. Serum D Vitamini ve Fosfor Düzeyi ile Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması	72
Tablo 32. Serum D Vitamini ve Fosfor Düzeyi ile SFT Parametrelerinin Karşılaştırılması	72

ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ

Şekil 1. Semptomlar ve alevlenme riskiyle gruplar arasındaki ilişki	20
Şekil 2. KOAH'ta Başlangıç Tedavisi (GOLD 2023)	24
Şekil 3. GOLD Evrelerine Göre D Vitamini Eksikliği	60
Şekil 4. KOAH Birleşik Değerlendirmeye Göre D Vitamini Eksikliği	61
Şekil 5. GOLD Evresiyle Atak Sayısı Arasındaki İlişki	63
Şekil 6. D Vitamini Düzeyi ile Atak Sayısı İlişkisi	65
Şekil 7. D Vitamini Eksikliği ile Atak Sayısı İlişkisi	66
Şekil 8. D Vitamini Eksikliği ile BODE Skoru Arasındaki İlişki	69
Şekil 9. Fosfor Eksikliği ile BODE Skoru Arasındaki İlişki	70



KISALTMA DİZİNİ

- AAT:** Alfa-1 Antitripsin
AKO: Astım KOAH Overlap
ATP: Adenozin Trifosfat
BAL: Bronkoalveolar Lavaj
BNP: Beyin Natriüretik Peptit
BODE: Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise Capacity /Vücut Kitle İndeksi, Obstrüksiyon, Dispne, Egzersiz Kapasitesi
BOLD: Burden of Obstructive Lung Disease /Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yükü Çalışması
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CAT: KOAH Değerlendirme Testi
DALY: Disability Adjusted Life Year /Yeti Kaybına Uyarlanmış Yaşam Yılları
DAMP: Hasar İlişkili Moleküler Patern
DBP: D Vitamini Bağlayıcı Protein
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi Ölçümü
DVT: Derin Ven Trombozu
ECM: Ekstrasellüler Matriks
EOS: Eozinofil
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
FEF: Zorlu Ekspirasyon Akım Hızı
FEV1: Zorlu Ekspirasyonun 1. Saniyesinde Atılan Hava Hacmi
FVC: Zorlu Vital Kapasite
GM-CSF: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GOLD: Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease
GTP: Guanosin Trifosfat
HMGB1: High-Mobility Group Box-1
IFN: İnterferon
IgE: İmmünglobulin E
IL: İnterlökin
İKS: İnhale Kortikosteroid
LABA: Uzun Etkili Beta Agonist
LAMA: Uzun Etkili Antikolinergik
LTB4: Lökotrien B4
MMP: Matriks Metalloproteinaz
mMRC: Modified Medical Research Council
Nrf2: Nükleer Eritroid 2-İlişkili Faktör
PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör
PGE2: Prostaglandin E2
PTH: Parathormon
RA: Romatoid Artrit
RANK: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B
RANKL: RANK Ligand
RNA: Ribo Nükleik Asit
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
RXR: Retinoik Asit X Reseptörü

SD: Standart Sapma
SFT: Solunum Fonksiyon Testi
SGRQ: St. George Solunum Anketi
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SOD: Süperoksit Dismutaz
SPF: Güneş Koruma Faktörü
SVO: Serebrovasküler Olay
TB: Tüberküloz
TGFB: Transforming Büyüme Faktörü B
TLC: Total Akciğer Kapasitesi
TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon
UV: Ultraviyole
VDR: Vitamin D Reseptörü
VKİ: Vücut Kitle İndeksi



1) GİRİŞ VE AMAÇ

KOAH, zararlı partikül ve gazlara maruziyet sonrası gelişen, kronik, ilerleyici, irreversibl, obstrüktif bir akciğer hastalığıdır. KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigaradır. Bunun dışında biomass dumanı gibi zararlı gazlar da hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sigaranın bırakılması mevcut hastalığın progrese olmasını önlemede etkili olan tek girişimdir.

KOAH'ın evrelemesinde spirometrik değerlendirmenin yanı sıra semptom skorları (CAT ve mMRC) ve alevlenme sıklığı da kullanılır. Bunun sonucunda hastalar GOLD'a göre A, B ve E gruplarına ayrılmaktadır [1].

D vitamini kemik metabolizmasında etkili olan önemli bir vitamindir. D vitamini reseptörleri vücudun pek çok yerinde olduğu için kemik metabolizması dışında da etkileri vardır. İmmün sistem üzerine etkileri nedeniyle akciğer enfeksiyonlarında ve özellikle tüberkülozda mikroorganizmalara karşı olan savaşta önemlidir [2].

KOAH'ta D vitamini çok çalışılan bir parametredir. KOAH hastalarında D vitamini eksikliği sık görülen bir durumdur. D vitamini eksikliğinin, alevlenme sıklığı ve akciğer fonksiyonları üzerinde negatif etkileri vardır [3], [4].

Fosfor, hücre biyolojisinde önemli etkileri olan temel bir elementtir. Hücre zarı ve genetik materyallerin yapısında bulunur. ATP üretiminde görevlidir [5]. Eksikliğinde solunum yetmezliği, diyafram kontraktilitesinde azalma gibi obstrüktif bir hastalık olan KOAH'ta negatif etkiler görülebilir [6], [7].

Bu çalışmada KOAH hastalarında D vitamini ve fosfor düzeyi incelenmiş olup KOAH hastalarında akciğer fonksiyonları, alevlenme sıklıkları, semptom skorları değerlendirilecektir. Çalışmanın sonunda elde edilen bulgularla KOAH hastalarında D vitamini eksikliği ve hipofosfateminin hastalık üzerindeki etkileri değerlendirilecektir.

2) GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), kalıcı, genellikle ilerleyici hava akımı obstrüksiyonuna neden olan hava yollarının (bronşit, bronşiolit) ve/veya alveollerin (amfizem) anormalliklerine bağlı kronik solunumsal semptomlar (dispne, öksürük, balgam) ile seyreden bir akciğer hastalığıdır [1]. Çevresel ve genetik faktörlerden etkilenir. Önemli komorbiditeler ve alevlenmeler hastalığın prognozunu kötü yönde etkilemektedir. 2019 yılında dünya genelinde >70 yaş üstü kişilerde görülen morbiditelerde KOAH beşinci sıradayken, mortalitede üçüncü sıradadır [8].

2.1.2. Prevalans

KOAH prevalansı, tanı kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle değişkenlik gösterir. KOAH tanısı için en kabul gören yaklaşım solunum fonksiyon testinde kalıcı obstrüksiyonun gösterilmesidir. Post-bronkodilatör FEV1/FVC < %70 olduğu hastalar KOAH olarak değerlendirilir. Hastalık aktif sigara içicilerde ve ex-smoker'larda sigara içmeyenlere göre daha fazla görülür. >40 yaş üstünde ve erkeklerde daha sıktır. Latin Amerika'nın 5 büyük şehrinde (Caracas, Mexico City, Montevideo, Santiago, Sao Paulo) yapılan PLATINO çalışmasında KOAH prevalansı %7.8 ile %19.7 arasında bulunmuştur [9]. Kronik havayolu obstrüksiyonunun değerlendirildiği, 2020 yılında 41 merkezde yapılan BOLD çalışmasında prevalans erkeklerde %11.2, kadınlarda %8.6 olarak bulunmuştur [10]. Aynı çalışmada Adana verilerine bakacak olursak ülkemizde kronik havayolu obstrüksiyonu erkeklerde %19.79, kadınlarda %9.11 olarak bulunmuştur. 2019 yılında dünya genelinde 212.3 milyon KOAH hastası bildirilmiştir [11].

2.1.3. Morbidite

KOAH morbiditesi, sigara içimi, yaşlılık ve KOAH ilişkili diğer kronik durumlardan (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kas-iskelet harabiyeti vs.) etkilenebilir. Mevcut veriler incelendiğinde morbiditenin yaşla arttığı gözlenmiştir. Küresel hastalık yükünü değerlendirmek için geliştirilen bir ölçüt olan DALY (Yeti Kaybına Uyarlanmış Yaşam Yılları - Disability Adjusted Life Years) erken ölümler nedeni ile kaybedilen yıllar (YLL - Years of Life Lost) ve yeti kaybı ile yaşanan yılların (YLD - Years of Life with Disabilities) toplamından oluşur. KOAH 2005 yılında 8. en önemli DALY nedeni iken, 2013'te 5. DALY nedeni haline gelmiştir. Sigara (%46.0), ortamdaki partiküler maddeden kaynaklanan kirlilik (%20.7) ve partiküler madde, gazlar ve dumanlara çevresel maruziyet (%15.6) KOAH'a bağlı DALY'lere en yüksek katkıyı sağlamıştır [11].

2.1.4. Mortalite

KOAH, ülkemizde ölüm bildirim sisteminde primer ölüm sebebi olarak değil de ölüme katkısı olan faktör olarak işaretlendiği için veriler güvenilir değildir. Ancak yine de dünya çapında en önde gelen ölüm sebeplerinden biridir. 2020 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık 6. ölüm sebebi olarak bulunmuştur [12].

2.1.5. Risk faktörleri

KOAH gelişimi genetik ve çevresel risk faktörlerinden oluşan multifaktöriyel bir süreçtir. Sigara en önemli çevresel risk faktörüdür. Ancak sigara içmeyenlerde de KOAH gelişebileceği unutulmamalıdır. Sigara öyküsü olmayan KOAH hastalarında, aktif sigara içicilerde ve ex-smoker'lara göre daha az semptom, daha hafif hastalık ve daha düşük inflamatuvar belirteçler görülür. Akciğer kanseri ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından da risk artışı görülmemektedir [13]. Mesleki maruziyet ve ortamdaki hava kirliliği de önemli risk faktörlerindedir (Tablo 1).

Alfa-1 Antitripsin eksikliği, 2000-5000 bireyde bir görülen, karaciğer hastalığı ve erken başlangıçlı amfizem ile karakterize bir genetik hastalıktır [14]. KOAH gelişimi için en iyi bilinen genetik risk faktörüdür. Alfa-1 Antitripsin esas olarak karaciğerde üretilmesine karşın en önemli görevi nötrofil elastazların yol açtığı proteolitik yıkımdan akciğerleri korumaktır. Şiddetli α 1-antitripsin eksikliğine neden olan en sık mutasyon SERPINA-1 geninde ortaya çıkan ve Z allel'ine yol açandır. 20 Avrupa ülkesinde yapılan çalışmaların incelemesinde, PiZZ allel'ine sahip α 1-antitripsin eksikliği olan KOAH hastalarının oranı %0.12 olarak bulunmuştur [15]. Aynı çalışmadan elde edilen sonuçlara göre α 1-antitripsin eksikliği Avrupa genelinde;

- 1) Kuzey Avrupa 1:408
- 2) Batı Avrupa 1:944
- 3) Orta Avrupa 1:1051
- 4) Güney Avrupa 1:711
- 5) Doğu Avrupa 1:1274 olarak bulunmuştur.

Tablo 1. KOAH'ta Risk Faktörleri

Çevresel Faktörler	Kişiyeye Ait Faktörler
1) Sigara a) Aktif İçicilik b) Pasif İçicilik c) Annenin Sigara İçmesi	1) Genetik Faktörler 2) Yaş 3) Cinsiyet
2) Hava Kirliliği a) İç Ortam Kirliliği b) Dış Ortam Kirliliği	4) Akciğer Büyüme ve Gelişimi 5) Havayolu Hiperreaktivitesi 6) Kronik Bronşit
3) Sosyoekonomik Faktörler	7) Çocukluk Çağı Enfeksiyonları
4) Beslenme Yetersizliği	

2.1.6. Patoloji, patogenez ve patofizyoloji

Sigara ve biomass yakıtların dumanı gibi zararlı partiküllerin inhalasyonu sonucu kronik akciğer inflamasyonu meydana gelir. Bu inflamasyon sonucu parankim doku destrüksiyonu olur ve normal tamir ve defans mekanizmaları bozulur. Bu değişiklikler hava hapsi ve hava akımı kısıtlılığına yol açar [16].

2.1.6.1. Patoloji

KOAH'ta hava yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner vasküler yapılarda patolojik değişiklikler görülür [17]. KOAH'ta gözlemlenen patolojik değişiklikler, akciğerin farklı bölümlerinde artan sayıda spesifik inflamatuvar hücre tipi ile kronik inflamasyonu ve tekrarlayan hasar ve onarım mekanizmalarından kaynaklanan yapısal değişiklikleri içerir. Yapısal ve inflamatuvar değişiklikler hastalığın ağırlığıyla artar ve sigara bırakmaya kadar devam eder.

Büyük Hava Yolları

Büyük hava yollarının başlıca hastalığı olan kronik bronşitte, kronik mukus hipersekresyonu, bronşiyal mukus bezlerinin boyutundaki artışla yansıtılır. Bu, özellikle hava yolu duvarındaki ödemin eşlik ettiği hava yolu daralmasında bir faktör olabilir. Artmış hava yolu kası ve kıkırdak atrofisi, kronik bronşitin özellikleridir [18].

Küçük Hava Yolları

Küçük hava yollarının inflamasyonu (bronşiolit) sigara içenler için önemli bir komplikasyondur ve hafif kronik hava akımı obstrüksiyonunun önemli bir nedenidir. Goblet hücre metaplazisi, kronik küçük hava yolu inflamasyonunun bir yansımasıdır [18].

Akciğer Parankimi

KOAH'ta akciğer parankim hasarı amfizeme yol açar. Amfizem akciğerin distalden respiratuar bronşiolle kadar olan hava boşluklarının anormal kalıcı dilatasyonudur. Beraberinde duvar destrüksiyonu da olmalıdır. Üç tipi vardır.

- 1) **Sentrilobüler Amfizem:** Asinüsün proksimal parçasının (lobülün santrali) tutulduğu tiptir. Üst lob ağırlıklıdır ve en sık görülen tiptir. Sıklıkla sigara ile ilişkilidir.
- 2) **Panasiner Amfizem:** Asinüs (lobül) homojen olarak tutulmuştur. Alt loblarda üstlere göre daha çok görülür. Sıklıkla α 1-antitripsin eksikliğinde görülür.
- 3) **Paraseptal Amfizem:** Asinüsün proksimali normalken, distali tutulmuştur. Tek başına ya da diğer formlarla beraber görülebilir. Tek görüldüğünde genç yetişkinlerde görülen spontan pnömotoraks ile ilişkilidir [19].

Pulmoner Vasküler Yapılar

Pulmoner damarlardaki temel değişiklikler, damar duvarında kalınlaşma ve endotelial disfonksiyondur. Daha sonradan damarlardaki düz kas artışı, CD8+ T lenfositler ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerle infiltrasyon meydana gelir [20]. Hastalığın ileri dönemlerinde amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Pulmoner hipertansiyon (PH), sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofi gelişerek kor pulmonaleye yol açar [21] (Tablo 2).

Tablo 2. KOAH'ta Patolojik Değişiklikler

	İnflamatuvar Hücreler	Yapısal Değişiklikler
Büyük hava yolları (Trakea, ana bronşlar ve çapı >2 mm hava yolları)	-Makrofaj -CD8+ T Lenfositler -Az sayıda polimorf nüveli lökosit (PMNL) -Eozinofil	-Goblet hücre hiperplazisi -Mukus glandlarında artış -Skvamöz metaplazi
Küçük hava yolları (Çapı <2 mm olan hava yolları)	-Makrofaj -T Lenfosit CD8 > CD4 -B Lenfosit -Fibroblast -Az sayıda PMNL -Eozinofil	-Bronş duvarlarında kalınlaşma -Peribronşiyoller fibrozis -İntraluminal inflamatuvar eksüda -Havayollarında daralma (Obliteratif Bronşiolit)
Akciğer Parankimi	-Makrofaj -CD8+ T Lenfositler	-Alveol duvar hasarı -Alveol duvarında apoptoz -Sentrilobüller amfizem -Panasiner amfizem
Pulmoner Vasküler Yapılar	-Makrofaj -Lenfosit	-İntimal kalınlaşma -Endotel disfonksiyonu -Düz kas hiperplazisi

2.1.6.2. Patogenez

KOAH'ta solunum traktında gözlenen kronik inflamasyon, sigara gibi iritanlara karşı solunum yolunun verdiği normal bir tepkidir. Bu inflamasyonun mekanizmaları henüz net değildir. Sigara içmeden KOAH gelişen bazı hastalardaki inflamatuvar yanıtın mekanizmaları henüz net bilinmemektedir [22]. Akciğerlerdeki oksidatif stres ve aşırı proteinaz varlığı inflamasyonu arttırabilmektedir. Patogenezde, akciğer mikrobiyatasındaki çeşitliliğin azalması ve antielastin antikörlerin varlığı da rol oynayabilir [23], [24].

A) KOAH'ta İnflamasyon

KOAH'ta hava yolu lümeninde, başta sigara dumanı olmak üzere iritan maruziyeti sonucu, artan sayıda makrofaj, nötrofil, B lenfosit ve T lenfositlerle karakterize bir inflamasyon görülür. Hem doğal bağışıklık hem de kazanılmış bağışıklık görev alır.

Sigara dumanı ve diğer iritan maddeler epitel hücreleri ve makrofajları uyarır, inflamatuvar hücreleri akciğerlere çekmek için çeşitli kemotaktik maddeler salınır. Makrofajlardan salınan CC-kemokin ligand 2 (CCL2) monositleri CC-kemokin reseptör 2 (CCR2) aracılığıyla ortama çeker. Bu monositler doku makrofajlarına diferansiye olur [25].

Makrofajlardan salınan CXC-kemokin ligand 1 (CXCL1) ve CXC-kemokin ligand 8 (CXCL8) nötrofilleri reseptörleri aracılığıyla ortama çeker. İritanlarla uyarılmış epitel hücreler ve makrofajlardan salınan CXCL9, CXCL10 ve CXCL11, Th1 ve Tc1 lenfositleri CXCR3 reseptörleri aracılığıyla ortama çeker [20].

Tüm bu inflamatuvar hücreler, makrofajlar ve epitel hücrelerle beraber nötrofil elastaz ve matriks metalloproteinaz 9 (MMP9) gibi proteazlar salınır [25]. Neticede alveoler duvar yıkımı olur ve amfizem gelişir. Nötrofil elastaz aynı zamanda mukus hipersekresyonuna da yol açar.

Epitel hücrelerden salınan transforming growth factor- β (TGF β) fibroblastları uyarır. Fibroblastlar küçük hava yollarında fibrozise ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olur [26].

İnflamasyonda Yer Alan Hücreler

a) Epitel Hücreler

Sigara dumanı, KOAH için ana etiyolojik faktördür. Sigara, hava yolu epitel yapısında dramatik değişikliklere neden olur ve hava yolu epitelinin geçirgenliğini artırarak, silyaların atma kabiliyetini zayıflatarak ve mukosilyer klirensi azaltarak bronşial epitel hücrelerdeki bariyer fonksiyonlarını bozar [27]. KOAH'ta sıklıkla görülen bu bariyer disfonksiyonu, virüslerin bağlanmasını ve hücre içine girişini arttırarak daha çok yapısal bozukluklara neden olur [28].

Kronik sigara dumanı maruziyeti sonucunda epitel hücrelerdeki zayıflamış immün bariyer diğer çevresel faktörlere de anormal yanıtlar vermeye başlar. İnhale toksik ajanlar direkt olarak epitel hücelere hasar verir ve hasar-ilişkili moleküler paternler (DAMP) adı verilen endojen moleküllerin salınımına yol açar [29]. Önemli DAMP olan high-mobility group box 1 (HMGB1), ürik asit ve hücre dışı ATP konsantrasyonlarının KOAH'lı hastaların bronkoalveolar lavaj sıvısında KOAH'ı olmayan sigara içenlere göre arttığı gösterilmiştir [30], [31]. Açığa çıkan bu maddeler epitel hücrelerdeki patern tanıma reseptörleri tarafından tanınır ve ardından non-spesifik bir inflamasyon meydana gelir. Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), İnterlökin-1 (IL-1), IL-8/CXCL8, IL-1 β , GM-CSF gibi mediatörler salınır. Bronşial epitel hücrelerden gelen proteolitik enzimlerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) arttırılmış aktivitesi, alveolar epitel hücreleri tarafından üretilen ve salgılanan sürfaktanı etkiler [27]. Sürfaktan disfonksiyonu, artmış hava yolu direncine, hasarlı ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerine ve alveolar duvarların yırtılmasına katkıda bulunarak amfizem gelişimine yol açar [32].

b) Makrofajlar

Alveolar makrofajlar, doğal ve kazanılmış bağışıklıkta, solunum yolunun patojenlere karşı savunmasında ve inhale partiküllerin temizlenmesinde kritik bir rol oynar. İnflamatuar cevapta ve KOAH patofizyolojisinde de çok önemlidir.

Sigara içenlerin ve KOAH'lı hastaların hava yollarında, akciğer parankiminde, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında ve balgamında makrofajların sayısında belirgin bir artış (5-10 kat) vardır [22],[33]. Amfizemli hastalarda makrofajlar alveolar duvar yıkım bölgelerindedir [34]. KOAH'ın ağırlığı ile hava yollarındaki makrofaj sayısı arasında korelasyon vardır. İnsan alveolar makrofajları sitozolik fosfolipaz A2'yi eksprese eder ve aktivasyon üzerine LTB4 ve trombosit aktive edici faktör (PAF) salınır [35]. Alveolar makrofajlar ayrıca PGE2 salgırlar ve KOAH hastalarının ekshalasyon nefeslerinde PGE2'nin artmasına katkıda bulunabilirler [36]. Makrofajlar, monositler, nötrofiller ve T-lenfositler dahil olmak üzere pek çok hücreyi etkileyen kemokinler salgırlar. En iyi çalışılan kemokin, sigara dumanı, endotoksin ve IL-1 β dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara yanıt olarak alveolar makrofajlar tarafından salınan IL-8'dir [33]. Tc1 lenfositleri CXCR3 reseptörleri üzerinden etkileyen CXCL9, CXCL10 ve CXCL11 gibi kemokinleri de salırlar. Alveolar makrofajlar, sigara dumanı da dahil olmak üzere inflammatuar uyaranlara yanıt olarak TNF- α salgırlar ve KOAH hastalarında belirgin artış göstermeyen GM-CSF salınımı yapar. Alveolar makrofajlar, MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsinler K, L, S ve nötrofillerden salınan nötrofil elastaz dahil olmak üzere birçok elastolitik enzim salgırlar [37].

c) Nötrofiller

KOAH hastalarının balgam ve BAL sıvılarında artmış oranda aktive nötrofil bulunur. Hızlı geçişlerine bağlı olarak hava yolu duvarı ve akciğer parankiminde daha az bulunur. Hastalığın ağırlığıyla orantılıdır. KOAH

hastalarında hava yollarındaki endotelial hücrelerde E-Selektin artışı nedeniyle nötrofil adezyonu olur. Yapışan nötrofiller LTB₄, CXCL1, CXCL5 ve CXCL8 gibi kemotaktik maddelerin yol göstericiliğiyle respiratuar traktta ilerler [25]. Bu mediatörler alveolar makrofajlar, T lenfositler ve epitel hücrelerden gelir. Ancak nötrofillerin kendisi majör bir CXCL8 kaynağıdır. Nötrofiller, nötrofil elastaz, katepsin G, proteinaz-3 ve MMP-8, MMP-9 gibi serin proteazlar salgılar. Nötrofil elastaz, katepsin G, proteinaz-3 submukozal bezler ve goblet hücrelerden mukus sekresyonunu stimüle ettiklerinden hava yollarındaki nötrofil mukus hipersekresyonu ile ilişkilidir .

d) Eozinofiller

Astım hastalarında predominant lökosit eozinofil olmasına rağmen, KOAH'ta rolü net değildir. Stabil KOAH hastalarında hava yollarında ve BAL sıvısında artmış eozinofil sayısı tanımlanmıştır [38]. KOAH hastalarında eozinofili varlığı, bronkodilatör ve inhale kortikosteroidlere daha iyi terapötik yanıt sağlayabilir [37]. Eş zamanlı astım varlığı ya da Astım-KOAH Overlap (AKO) göstergesi olabilir [39].

e) Lenfositler

KOAH hastalarında, akciğer parankiminde ve santral-periferik hava yollarında T lenfosit sayısı artmıştır. CD8+ lenfositler CD4+ T lenfositlere göre daha çok artmıştır. T hücre sayıları ile alveolar yıkım miktarı ve hava akımı obstrüksiyonunun şiddeti arasında bir ilişki vardır. 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. Bronşiyolar epitel hücrelerde yüksek seviyelerde tespit edilen interferon inducible protein 10 tarafından CXCR3 reseptörlerinin aktive edilerek, CD8+ hücrelerin toplanmasına neden olduğu düşünülmektedir. CD8+

hücreler perforin, granzyme-B, TNF- α salınımı ile alveolar epitel hücrelerinde sitoliz ile apoptoze neden olur. B lenfositler ise küçük hava yollarında ve lenfoid foliküllerde bulunurlar [22]. Bu hücrelerin artışı kronik enfeksiyonu ya da hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir [40].

f) Dendritik Hücreler

Hava yolları ve akciğerler, yüzeyin yakınında yer alan zengin bir dendritik hücre ağı içerir. Dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller ve T ve B lenfositler dahil olmak üzere çeşitli diğer inflamatuvar ve bağışıklık hücrelerini aktive edebilir ve bu nedenle dendritik hücreler, sigara dumanına ve diğer inhale zararlı ajanlara karşı pulmoner yanıtta önemli bir rol oynayabilir [37]. Dendritik hücreler, KOAH hastalarının akciğerlerinde aktive olur ve hastalık şiddeti ile bağlantılıdır [38].

B) Oksidatif Stres

KOAH'ta majör etiyolojik faktörün, sigara ve biomass gibi yakıtların dumanına uzun süre maruziyet sonucu akciğerlerde oluşan oksidatif ve karbonil stres olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stres, endojen antioksidan mekanizmalarının genetik olarak ya da reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından aşırı yüklenmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu da çevre dokulardaki oksidatif hasarın proteinleri non-enzimatik bir şekilde değiştirebilen, oldukça reaktif organik moleküllerin oluşumuna yol açtığı karbonil strese yol açabilir. Özellikle alevlenme dönemlerinde alveolar makrofajlar ve periferik nötrofiller süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi reaktif oksijen türlerini yüksek oranda salar. KOAH'ta oksidatif stres ve karbonil stres belirteçleri arasında yüksek konsantrasyonlarda nitrotirozin ve 8-izoprostan, 4-hidroksi-2-nonenal ve malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünleri bulunur [41].

Sigara içmeyenlere göre, sigara içenlerde ve stabil KOAH hastalarının BAL sıvısında glutasyon düzeyi yüksektir. Ancak alevlenme dönemlerinde stabil döneme göre glutasyon düzeyleri düşer [42].

İnsan solunum yollarında oksidanlara karşı, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutasyon gibi antioksidan mekanizmalar vardır. İntrasellüler antioksidanlar görece olarak düşük seviyededir. Ekstrasellüler antioksidanlar, özellikle glutasyon peroksidaz, sigara dumanı ve oksidatif strese cevap olarak up-regüle olur. Vitamin C (askorbik asit), Vitamin E (α -tokoferol), ürik asit, laktoferrin ve SOD3 diğer ekstrasellüler antioksidanlardandır. Antioksidanların büyük bir kısmı, oksidatif stresle aktive olan nükleer eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nrf2) adlı transkripsiyon faktörü ile regüle olur [38]. KOAH'ta yüksek oranda oksidatif stres olmasına rağmen Nrf2 aktivitesi düşüktür. Buna yol açan sebebin de histon deasetilaz 2'nin azalmış seviyesine bağlı asetilasyon artışıdır [43].

C) Proteaz-Antiproteaz İmbalansı

Akciğer parankiminde önemli bir bağ dokusu bileşeni olan elastinin proteaz aracılı yıkımının, amfizemin önemli bir özelliği olduğuna inanılmaktadır. α 1 antitripsin'in genetik kaybının düzensiz nötrofil elastaz aktivitesi sonucu erken yaşta amfizeme yol açmasının anlaşılması üzerine KOAH patogenezinde unregüle proteaz aktivitesi olabileceği gündeme gelmiştir. Özellikle matrix metalloproteinazlar (MMP) olmak üzere diğer proteazlar o zamandan beri KOAH ile ilişkilendirilmiştir. MMP-1, MMP-9 ve MMP-12 ön plana çıkmıştır [44]. Nötrofil kaynaklı nötrofil elastaz, katepsin G, nötrofil proteinaz 3 de rol oynar. Özellikle nötrofillerden salınan nötrofil elastaz ve alveolar makrofaj kaynaklı MMP-12 büyük ölçüde sigara ile ilişkilidir.

2.1.6.3. Patofizyoloji

KOAH'taki inflamasyona özgü patolojik değişiklikler, hava akım kısıtlaması ve hiperinflasyon, gaz değişim anormallikleri, aşırı mukus sekresyonu, siliyer fonksiyon bozukluğu, pulmoner hipertansiyon ve sistemik olarak bazı anormalliklerin ortaya çıkmasına neden olur [37]. İnflamasyon ve periferik hava yollarındaki daralma FEV1 azalmasına neden olur. Amfizeme bağlı parankimal yıkım da hava akımı kısıtlamasına ve azalmış gaz transferine katkıda bulunur. FEV1/FVC'deki kalıcı azalma KOAH'ın belirleyici bir özelliğidir [45], [46]. Periferik hava yolu kısıtlaması progresif olarak ekspirasyonda hava hapsi yapar ve bu da hiperinflasyona neden olur. Statik hiperinflasyon inspiratuar kapasiteyi azaltır ve genellikle dinamik hiperinflasyonla ilişkilidir. Efor dispnesi olur ve egzersiz kapasitesi azalır. Solunum kaslarının kasılma özelliği bozulur [47], [48]. KOAH hastalarında ventilasyon/perfüzyon dengesizliği; pulmoner hiperinflasyon, solunum mekaniğinde değişiklik ve hızlı yüzeyel solunum biçimi gaz değişiminde bozulmaya neden olur. Böylece hipoksi ve hiperkapni gelişir [49]. Mukus hipersekresyonu kronik bronşitin bir özelliğidir ve KOAH hastalarında her zaman görülmeyebilir. Sigara ve diğer zararlı iritanların solunum yollarında yaptığı irritasyon ile ilgilidir. Artan sayıda goblet hücresi ve genişlemiş submukozal bezlerle ilişkilidir [16]. Küçük pulmoner arterlerde hipoksiye bağlı olarak vazokonstrüksiyon olur. Bu durum önce intimal hiperplazi, sonra düz kas hipertrofisini içeren yapısal değişikliklere neden olur [50]. KOAH'ın geç döneminde görülür.

2.1.7. Tanı

Nefes darlığı, kronik öksürük, balgam çıkarma gibi şikayetleri olan, sık sık alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren ve/veya hastalıkla ilgili çeşitli risk faktörlerine maruziyet öyküsü (sigara, biomass yakıtı, mesleki maruziyet vb.) olanlarda KOAH düşünülmelidir [1].

KOAH düşünülen hastalarda tanıyı kesinleştirmek için solunum fonksiyon testi (SFT) yapılmalıdır. Spirometride maksimum inspirasyon sonrası zorlu

ekspirasyonla çıkarılan toplam hava miktarı (FVC) ve bu manevranın 1. saniyesinde çıkarılan hava miktarı (FEV1) ölçülmeli. Post-bronkodilatör sonrası yapılan solunum fonksiyon testinde FEV1/FVC<%70 olması durumunda, uygun semptomları olan ve maruziyet öyküsü olan hastalarda KOAH tanısı konulur.

Bu ölçümler yaş, boy, cinsiyet ve ırka uyarlanmış referans değerlere göre karşılaştırılmalıdır. KOAH tanısını düşündüren temel göstergeler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. KOAH Düşündüren Göstergeler

KOAH TANISINI DÜŞÜNDÜREN TEMEL GÖSTERGELER	
Dispne	-Progresif
	-Eforla Kötüleşen
	-Persistan
Kronik Öksürük	-İntermittan ve Kuru Olabilir.
Rekürrent Wheezing	
Rekürrent Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	
Risk Faktörü Öyküsü	-Kişisel Faktörler (Genetik Faktörler, Kalıtsal/Gelişimsel Anomaliler)
	-Düşük Doğum Ağırlığı, Prematürite
	-Çocukluk Çağı Respiratuar Enfeksiyonlar
	-Tütün Kullanımı
	-Pişirme ve Isınma Yakıtlarından Çıkan Duman
	-Mesleki Duman, Buhar, Gaz ve Diğer Kimyasal Maruziyeti
Hastalarda bu göstergelerin varlığında KOAH düşün. Spirometri tanı için gereklidir.	

Kaynak: GOLD 2023 Raporu

2.1.7.1. Semptomların değerlendirilmesi

KOAH'ta semptomların değerlendirilmesi için pratikte kullanılan iki önemli ölçek vardır. Modified British Medical Research Council (mMRC) skoru ağırlıklı olarak nefes darlığını değerlendirir ve beş derecesi vardır [51]. St. George Solunum Anketi (SGRQ), 76 sorudan oluşan semptomların, aktivitenin ve hastalığın günlük yaşama etkisinin değerlendirildiği bir ankettir [52]. Günlük hayatta kullanımı zor olduğundan KOAH hastalarının değerlendirilmesinde daha pratik bir yöntem olan KOAH Değerlendirme Testi (CAT) tanımlanmıştır [53]. GOLD 2023 rehberi KOAH'ta semptom değerlendirme için mMRC ve CAT skorunu önermektedir.

Tablo 4. Modified Medical Research Council (mMRC) Dispne Skalası

Derece 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
Derece 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
Derece 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
Derece 3	Düz yolda 100 m veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum.
Derece 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor.

2.1.7.2. Spirometrik değerlendirme

KOAH'ta spirometri tanı koymada, hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde ve hastaların takiplerinde kullanılmaktadır. Hava yolu obstrüksiyonunun kalıcı olup olmadığını değerlendirmek için post-bronkodilatör solunum fonksiyon testi yapılmaktadır. Hava akımı kısıtlılığı derecesi ile hastaların yaşam kalitesi ve semptomları arasında zayıf bir ilişki vardır [54].

Düşük evredeki hastalarda belirgin semptom olabileceği gibi yüksek evredeki hastalarda semptomlar çok hafif olabilmektedir. Bu nedenle KOAH değerlendirilmesinde sadece spirometrik sınıflama değil de çok boyutlu bir değerlendirme gerekmektedir [55].

Tablo 5. GOLD Sınıflaması

KOAH'ta Hava Akımı Kısıtlılığının Ciddiyet Evrelemesi (Post-Bronkodilatör FEV1)		
FEV1/FVC < 0.7 olan hastalarda		
GOLD-1	HAFİF	FEV1 ≥ %80 (Prediktif Değer)
GOLD-2	ORTA	%50 ≤ FEV1 < %80 (Prediktif Değer)
GOLD-3	ŞİDDETLİ	%30 ≤ FEV1 < %50 (Prediktif Değer)
GOLD-4	ÇOK ŞİDDETLİ	FEV1 < %30 (Prediktif Değer)

2.1.7.3. Alevlenme riskinin değerlendirilmesi

KOAH alevlenmesinin en genel tanımı, stabil seyreden hastanın günlük değişimlerin ötesinde genel durumunun ek tedavi gerektirecek bir şekilde akut olarak kötüleşmesidir [56]. Solunumsal semptomlar; majör semptom (dispne, balgam pürülansı, balgam miktarında artış) ve minör semptom (hışıltı, boğaz ağrısı, öksürük ve soğuk algınlığı benzeri semptomlar) olmak üzere iki sınıfta incelenir. Alevlenme ise, bir KOAH hastası tedavi altındayken gelişen, ardışık iki gün devam eden herhangi iki majör ya da bir majör ve bir minör semptomda artış olması olarak da tanımlanabilir [57]. KOAH'ın ağırlığı arttıkça alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti de artar [58]. Sık alevlenmenin (≥ 2 Atak/Yıl) en iyi göstergesi hastanın önceki yıl içinde tedavi edilen alevlenme sayısı

ve/veya alevlenme nedeniyle hastane yatış öyküsüdür. Sık alevlenme olan hastalarda belirgin olarak FEV1'de daha hızlı bir düşüş görülür [59]. Hastane yatışı gerektiren şiddetli alevlenmeler mortalite riskinde artışa yol açar [60]. GOLD spirometri sınıflamasında evre arttıkça alevlenme riski ve mortalite artmaktadır [16]. GOLD Evre 2 hastaların yaklaşık %20'si antibiyotik ve/veya steroid kullanımı gerektiren sık alevlenme gösterebilir [58]. GOLD Evre 3 ve 4'te alevlenme riski belirgin artmıştır. Alevlenmelerin değerlendirilmesi, genel olarak kötü prognoz göstergesi olduğu için önem verilmesi gerekmektedir [22].

2.1.7.4. Komorbiditelerin değerlendirilmesi

KOAH hastalarında sigarayla ilişkili kronik komorbid durumların prevalansı daha yüksektir [61]. Başlıca komorbid durumlar; kaşeksi, iskelet kas güçsüzlüğü, kardiyovasküler sistem hastalıkları, metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon, anksiyete ve glokomdur. Hafif, orta ve şiddetli hava akımı kısıtlılığı olan hastalarda komorbiditeler ortaya çıkabilir [62]. Mortaliteyi ve hastane yatışlarını etkilediğinden dolayı herhangi bir KOAH hastasında komorbiditeler rutin olarak aranmalı ve tedavi edilmelidir.

2.1.7.5. Alfa-1 antitripsin eksikliğinin değerlendirilmesi

Alfa-1 antitripsin eksikliği, kromozomal segment 14q32.1 üzerindeki AAT gen lokusu üzerinde bulunan iki proteaz inhibitör (PI) eksikliği allelinin kalıtımı sonucu oluşur. Şiddetli alfa-1 antitripsin eksikliği olan bireylerin büyük çoğunluğu PiZZ tipidir [63]. Erken başlangıçlı (<45 yaş), panlobüler amfizemi olan KOAH hastalarında, belirgin bir etiyolojisi olmayan bronşektazi hastalarında alfa-1 antitripsin eksikliği düşünülmelidir.

2.1.7.6. KOAH'ta birleşik değerlendirme

KOAH'ta birleşik değerlendirmede, hastaların semptom durumları, spirometrik değerleri ve alevlenme riskleri beraber değerlendirilmektedir. Semptomatik değerlendirmede CAT skoru veya mMRC skalası kullanılmaktadır. CAT skoru ≥ 10 olan veya mMRC derecesi ≥ 2 olan hastalar fazla semptomlu olarak değerlendirilir. Hava akımı kısıtlamasını değerlendirmek için yapılan spirometrik değerlendirmeye göre hastalar Evre 1-2-3-4 olarak belirlenir. Alevlenme riskini belirlemek için de hastaların bir önceki yılki orta ve ağır alevlenme sayıları değerlendirilir. Son bir yıl içinde ≥ 2 kez orta alevlenme veya en az 1 kez hastane yatışı gerektirecek alevlenme geçiren hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilir [16].

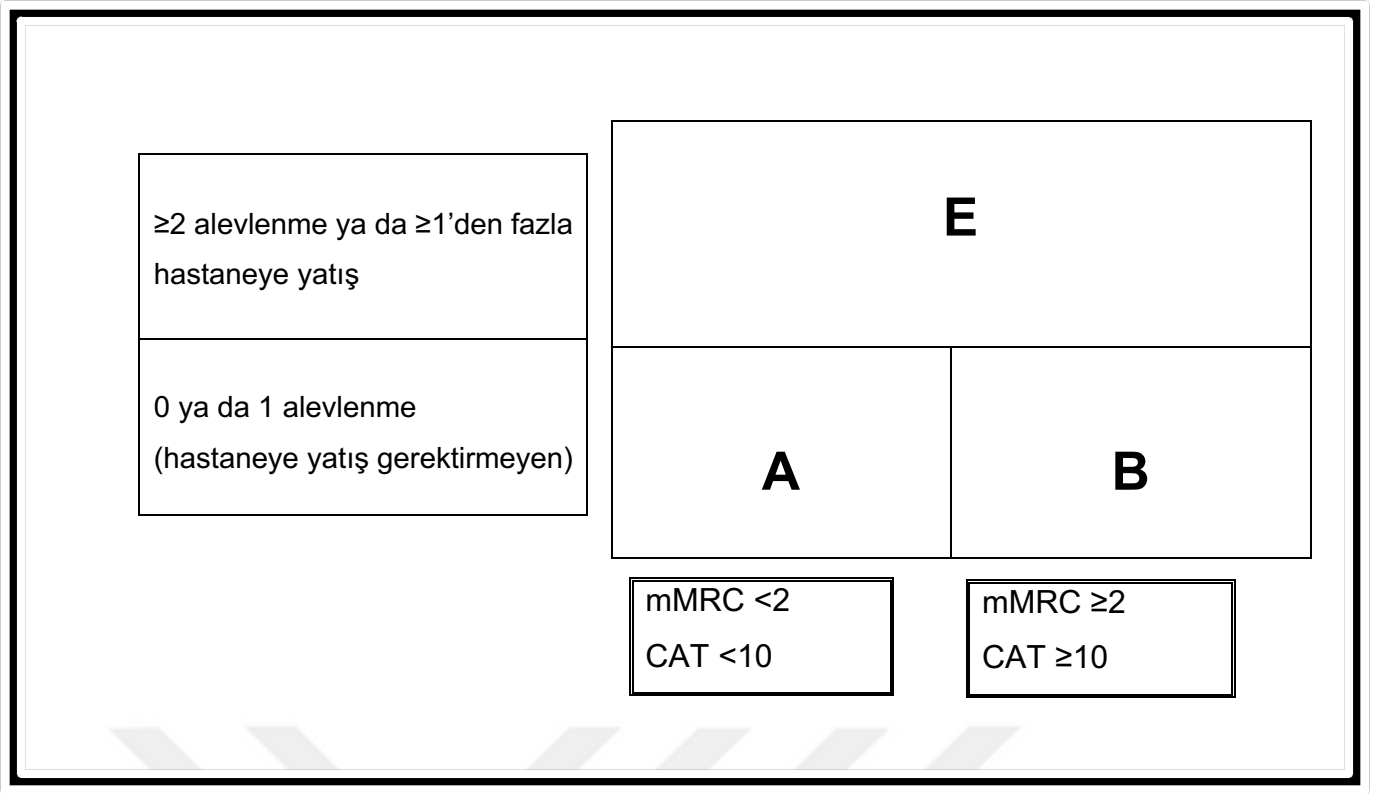
Hastalar bu yaklaşıma göre GOLD 2023 rehberine göre 3 grupta incelenir;

Grup A: mMRC < 2 ya da CAT Skoru < 10 ve hastane yatışı gerektirmeyen 0-1 alevlenmesi olan hastalar,

Grup B: mMRC ≥ 2 ya da CAT Skoru ≥ 10 ve hastane yatışı gerektirmeyen 0-1 alevlenmesi olan hastalar,

Grup E: Son bir yılda ≥ 2 alevlenme ya da ≥ 1 hastane yatışı gerektiren alevlenmesi olan hastalar,

Böylece hastalar düşük alevlenme riski olanlar (Grup A ve B), yüksek alevlenme riski olanlar (Grup E) olarak sınıflandırılır. Bu yöntem sadece hava akımı kısıtlamasına şiddetine göre yapılan evlendirmeye oranla KOAH'ın daha bütüncül değerlendirilmesini sağlar.



Şekil 1. Semptomlar ve alevlenme riskiyle gruplar arasındaki ilişki

2.1.8. Tedavi

KOAH tedavisinde temel amaçlar; semptomları hafifletmek, egzersiz toleransını arttırmak, sağlık durumunu düzeltmek, hastalığın ilerlemesini ve alevlenmeleri önlemek, tedavi etmek ve mortaliteyi azaltmaktır. Tedavi, risk faktörlerinin azaltılması, stabil KOAH tedavisi ve alevlenmelerin tedavisinden oluşur.

2.1.8.1. Risk faktörlerinin azaltılması

Sigara KOAH için en sık karşılaşılan ve kolayca tanımlanabilen bir risk faktörüdür. Sigara içen tüm bireyleri sigara bırakma konusunda sürekli teşvik etmek gerekmektedir. Sigara içmeye devam eden KOAH hastalarında semptom devam etme sıklığı, akciğer fonksiyonlarındaki kayıp hızı, alevlenme sıklığı ve mortalite sigara içmeyenlere göre daha yüksektir. Bu nedenle sigara bırakma hastalık progresyonunu azaltmada en önemli faktördür [64].

İç ve dış hava kirliliğine maruziyetin azaltılması, kamu politikasını, yerel ve ulusal kaynakların birlikte çalışmasını, kültürel değişiklikleri ve hastaların bireysel katkılarına gerektirir. Biomass yakıt dumanına maruziyetin azaltılması dünya çapında KOAH prevalansını azaltmak için önemli bir hedeftir. Etkili havalandırma, kirliliğe yol açmayan pişirme ocakları ve benzeri hedefler uygulanabilir olup önerilmektedir [65].

2.1.8.2. Stabil KOAH tedavisi

A) Farmakolojik tedavi

Farmakolojik tedaviler semptomları, alevlenme riskini ve şiddetini azaltabilir. Hastaların sağlık durumunu ve egzersiz toleransını da artırır. İlaçların çoğu inhaler olduğu için uygun inhaler tekniği önemlidir ve hastalar kontrole geldiğinde mutlaka ilaçları doğru bir şekilde kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Bir sistematik derlemede, farmakolojik tedavinin plasebo grubuna göre FEV1'de daha az yıllık düşüşe neden olduğu görülmüştür [66]. Bronkodilatörler FEV1 ve diğer spirometrik parametrelerde artışa neden olan ilaçlardır. Hava yolu düz kas tonusunu değiştirerek hareket ederler ve ekspiratuar akıdaki iyileşmeler, akciğer elastik geri tepmesindeki değişikliklerden ziyade hava yollarının genişlemesini yansıtır. Dinamik hiperinflasyonu azaltarak egzersiz performansını artırırlar. Bronkodilatör ilaçlar, Beta-2 agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinleri içerir. Glukokortikoidler KOAH'ta astıma kıyasla etkileri daha az olsa da inflamatuvar kaskad içinde birçok noktada etki gösterirler. İn hale kortikosteroidlerin yıllık FEV1 düşüşüne etkileri olmasa da FEV1'de küçük de olsa bir artış sağlar ve semptomatik düzelmeye neden olarak alevlenmeleri azaltırlar [67]. İn hale uzun etkili beta-2 agonist ve inhaler kortikosteroid kombinasyon tedavisi semptomların ve akciğer fonksiyonunun daha iyi kontrol edilmesini sağladığı ve yan etki profili bakımından tekli kullanımlara göre belirgin artış göstermediğinden kombinasyon tedavisi KOAH hastalarında düşünülmelidir [68]. Aşılar, alfa-1 antitripsin replasmanı, antibiyotikler, mukolitik ajanlar,

antioksidanlar, immünmodölatörler ve antitussifler diğer farmakolojik tedavilerdendir.

→ Başlangıç farmakolojik tedavide hızlı semptomatik rahatlama için tüm hastalara kısa etkili kurtarıcı bronkodilatör reçete edilmelidir.

Grup A: Hastalara nefes darlığı üzerindeki etkisine göre kısa veya uzun etkili bir bronkodilatör tedavi önerilmelidir. Fayda gösterirse devam edilmelidir.

Grup B: Başlangıç tedavisi LABA+LAMA ile olmalıdır. Yapılan çalışmalara göre CAT skoru ≥ 10 olan ve bir önceki yıl orta alevlenme sayısı < 2 olan hastalarda LABA+LAMA tedavisinin tek başına LAMA'ya göre daha üstün olduğu görölmüştür [69].

Grup E: Sistemik bir derlemede, uzun etkili bronkodilatörlerle kıyaslandığında LABA+LAMA kombinasyonu KOAH alevlenmelerini azaltmada en etkili tedavi olduğu gösterilmiştir [70]. Grup E hastalarında LABA+LAMA tercih edilen başlangıç tedavisidir.

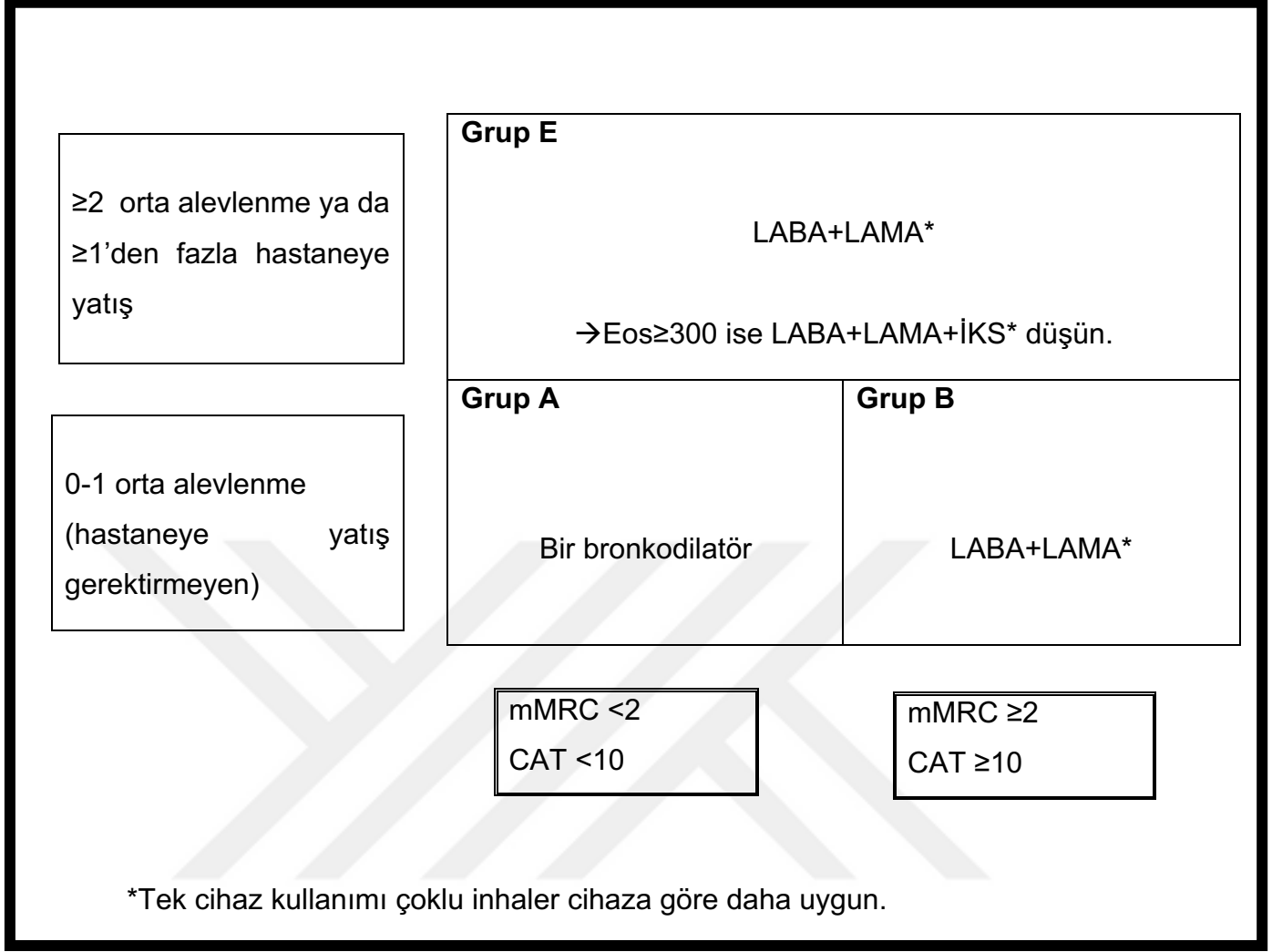
LABA+İKS tedavisi KOAH'ta önerilen bir tedavi değildir. İnhaler kortikosteroid endikasyonu varsa LABA+LAMA+İKS kombinasyonu, LABA+İKS'ye üstün bulunmuştur ve tercih edilmelidir [71], [72]. $Eos \geq 300$ ise LABA+LAMA+İKS tedavisi düşünölmelidir (şekil 2).

B) Non-Farmakolojik tedavi

Farmakolojik tedaviyi tamamlayıcı niteliktedir ve kapsamlı KOAH yönetiminin bir parçasını oluşturmaktadır. KOAH teşhisi konulduktan sonra hastaya detaylı bilgi verilmelidir. Doktorlar, dumansız bir ortamın önemini vurgulamalı, aşıları reçete etmeli, reçeteli ilaçlara uyumu güçlendirmeli, uygun inhaler tekniğini sağlamalı, fiziksel aktiviteyi teşvik etmeli ve hastaları pulmoner rehabilitasyona (GOLD B ve E) sevk etmelidir [1].

Tablo 6. Stabil KOAH'ta Non-Farmakolojik Tedavi (GOLD 2023)

Hasta Grubu	Zorunlu	Önerilen	Yerel Rehberlere Göre Karar Verilen
GOLD A	Sigarayı bırakırma (Farmakolojik destek verilebilir.)	Fiziksel Aktivite	Grip Aşısı Pnömonokok Aşısı Boğmaca Aşısı Covid-19 Aşısı Zona Aşısı
GOLD B ve E	Sigarayı bırakırma (Farmakolojik destek verilebilir.) Pulmoner Rehabilitasyon	Fiziksel Aktivite	Grip Aşısı Pnömonokok Aşısı Boğmaca Aşısı Covid-19 Aşısı Zona Aşısı



Şekil 2. KOAH'ta Başlangıç Tedavisi (GOLD 2023)

2.1.8.3. Alevlenmelerin tedavisi

KOAH alevlenmesi, morbidite ve mortaliteyi arttıran, semptomların akut olarak kötüleştiği ataklardır. KOAH alevlenmeleri artan sistemik ve hava yolu inflamasyonu ve hiperinflasyon gelişimi gibi fizyolojik değişimlerle ilişkilidir. Alt solunum yollarını enfekte edip inflamasyon oluşturan respiratuar virüsler ve bakteriler neden olur [73]. Hava yolunda meydana gelen inflamasyon nedeniyle mukus oluşumu ve hava hapsi artar. Nefes darlığında artış görülür. Balgam pürülansında ve miktarında artış olur. Alevlenmede görülen semptomlar KOAH'a özgü olmadığı için ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Tablo 7. KOAH Alevlenmesinde Ayırıcı Tanı (GOLD 2023)

Daha Sık	Pnömoni →Akciğer Grafisi
	Pulmoner Emboli →Klinik Olasılık Değerlendirmesi (hemoptizi, cerrahi, kırık, kanser öyküsü, DVT) →D-Dimer →BT Anjiyografi
	Kalp Yetmezliği →Akciğer Grafisi →NT Pro-BNP ya da BNP →Ekokardiyografi
Daha Az Sık	Pnömotoraks, Plevral Effüzyon →Akciğer Grafisi →Toraks Ultrasonu
	Miyokard İnfarktüsü ve/veya Kardiyak Aritmi (Atrial fibrilasyon) →Elektrokardiyografi →Troponin

Alevlenmeler üç kategoride değerlendirilir:

- a) **Hafif:** Sadece kısa etkili bronkodilatörlerle tedavi edilir.
- b) **Orta:** Kısa etkili bronkodilatör ve antibiyotik ve/veya oral kortikosteroidlerle tedavi edilir.
- c) **Ağır:** Acil servise başvuru veya hastane yatışıyla sonuçlanır. Akut solunum yetmezliği gelişebilir.

Kısa etkili inhaler beta-2 agonist ve kısa etkili inhaler antikolinergik alevlenmede başlangıç tedavisi olarak verilir [74]. Sistemik kortikosteroidler akciğer fonksiyonunda ve oksijenizasyonda düzelme sağlar, iyileşme süresini ve hastane yatışını kısaltır [75], [76]. 5-7 günlük tedavi önerilir. Uygun endikasyonda verilen antibiyotikler iyileşme süresini kısaltır, relaps riskini ve tedavi başarısızlığını azaltır. Hipoksemisi olan hastalarda hedef oksijen saturasyonu %88-92 aralığında olacak şekilde oksijen desteği verilir. Akut solunum yetmezliği gelişmişse non-invaziv mekanik ventilasyon önerilir. Solunum işini azaltarak gaz alışverişini iyileştirir. Akut alevlenmelerden sonra daha fazla alevlenmeyi önlemek için çeşitli önlemler başlatılmalıdır.

Tablo 8. KOAH Alevlenme Sıklığını Azaltacak Girişimler (GOLD 2023)

Girişim Sınıfı	Girişim
Bronkodilatörler	LABA LAMA LABA+LAMA
Kortikosteroid İçeren Tedaviler	LABA+İKS LABA+LAMA+İKS
Antienflamatuarlar (Non-Steroid)	Roflumilast
Antienfektifler	Aşılar Uzun Dönem Makrolid
Mukoregülatörler	N-Asetilsistein Karbosistein Erdostein
Diğerleri	Sigaranın Bıraktırılması Rehabilitasyon Akciğer Volüm Azaltılması D Vitamini Koruyucu Önlemler (Maske kullanımı, sosyal temasın azaltılması, sık sık el yıkama)

2.2. D Vitamini

D vitamini, kemik mineralizasyonunda rol oynayan yağda çözünen bir vitamindir. Diyetle kolekalsiferol (D3) ve ergokalsiferol (D2) olarak alınabilir. Aynı zamanda güneş ışığına maruziyet sonrası deriden de sentezlenir [77]. D vitamini, 750 milyon yılı aşkın bir süredir en erken yaşam formlarında dahi üretilen en eski hormonlardan biridir [2]. Fitoplankton, zooplankton, güneş ışığına maruz kalan çoğu bitki ve hayvan vitamin D üretme kapasitesine sahiptir.

D vitamini, büyüme, gelişme ve sağlıklı bir iskelet sistemi için doğumdan ölüme kadar çok önemlidir. D vitamininin esas görevi kalsiyum homeostazını sağlamaktır. Bunu diyetteki kalsiyumu absorbe etmek için bağırsakların etkinliğini arttırarak başarır. Yetersiz kalsiyum alımında, D vitamini osteoblastlarla iletişime geçer, osteoklast prekürsörlerinin olgunlaşması sağlanarak kemiklerden kalsiyum yıkımı olur [2]. D vitamini eksikliği, sadece risk gruplarında değil, tüm dünyada yüksek prevalansa sahiptir. Özellikle Ortadoğu ve Asya'da yetişkinlerde D vitamini eksikliği oldukça yaygındır [78].

2.2.1. D vitamini metabolizması

D vitamini, deride bir kolesterol türevi olan 7-dehidrokolesterol üzerinde etkili olan güçlü bir fotolitik işlem yoluyla previtamin D üretilerek elde edilir. D3 vitamin izomerine dönüşür. D3 vitamini deride üretilen D vitamininin doğal şeklidir [79].

Güneş ışığına maruziyet sonrası ultraviyole B (UVB) radyasyon deride bulunan 7-dehidrokolesterol tarafından absorbe edilir ve previtamin D3'e dönüşür. Yapısı gereği kararsız bir molekül olan previtamin D3 ısıya bağlı bir süreçle hızla vitamin D3'e dönüşür. Dönüştükten sonra deri hücresinden

ekstrasellüler boşluğa atılır ve burada D vitamini bağlayıcı protein (DBP) tarafından dermal kılcıl damar yatağına çekilir. Derideki D3 vitamini sentezinin etkinliği, epidermise nüfuz eden UVB fotonlarının sayısına bağlıdır. UVB fotonlarını emen cilt melanin pigmentasyonundaki artış ve güneş kremi kullanımı D3 vitamini üretimini %90'dan fazla azaltabilir [80].

D vitamini biyolojik olarak inert bir moleküldür ve aktif formuna geçmesi için karaciğer ve böbreklerde iki kez hidroksilasyona uğraması gerekir [81]. D2 ve D3 vitaminleri, gıdalardan, takviyelerden ve diyetle alınan balıklardan elde edilir. Şilomikronlara katılır ve lenfatik sisteme emilir. Buradan sistemik dolaşıma geçer, D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ve lipoproteinlere bağlanarak karaciğere gelir [80]. Burada DBP'den ayrılarak C-25 üzerinden hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) formuna geçer. D vitamininin dolaşımdaki başlıca formu 25(OH)D olduğu için kişinin D vitamini seviyesini belirlemek için kullanılır. Hepatik 25-hidroksilasyon adımı iç mitokondriyal membranda (CYP27A1 veya sterol 27-hidroksilaz) veya mikrozomlarda (CYP2D11, CYP2D25, CYP3A4 ve özellikle CYP2R1 gibi) lokalize olan birden fazla enzim tarafından gerçekleştirilir [81]. 25(OH)D, biyolojik olarak inaktif olduğu için böbreklerde bir hidroksilasyon işlemine daha uğrar. 25(OH)D, DBP'ye bağlanır ve bu kompleks renal tübül hücresinin plazma zarındaki megaline bağlanır ve hücreye taşınır. Mitokondriye alındıktan sonra 25(OH)D'nin tamamen aktif olması için, bir mitokondriyal P450 enzimi olan 1 α -hidroksilaz (CYP27B1) aracılığıyla 1,25(OH)₂D'ye dönüştürülmesi gerekir. Proksimal renal tübüldeki CYP27B1'in düzenlenmesi enzimi stimüle eden parathormon (PTH) ve inhibe eden fibroblast büyüme faktörü FGF-23 aracılığıyla olur [82]. 1 α -hidroksilaz aktivitesi; 1,25(OH)₂D (negatif ancak muhtemel indirekt feedback etkisiyle), parathormon (PTH), kalsitonin ve insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (hepsi pozitif feedback), fosfat, kalsiyum ve FGF-23 (negatif feedback) tarafından sıkıca kontrol edilir [81]. 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D'nin katabolik kaskadı insan kromozomunda 20q13 bölgesinde kodlanan 24-hidroksilaz (CYP24A) enzimiyle C-24 konumundan hidroksilasyonu ile başlar [81]. 24,25(OH)₂D

daha polardır ve hızla böbreklerden atılır. 1,25(OH)₂D, 24-hidroksilasyonla kalsitroik aside dönüşür ve safrayla atılır. 1,25(OH)₂D, 24-hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta ve böylece vitamin inaktif formuna çevrilmekte ve atılımı sağlanmaktadır.

1,25(OH)₂D, kalsiyum ve fosfor homeostazından sorumlu olan D vitaminin biyolojik olarak aktif başlıca formudur. İnce bağırsak hücrelerindeki vitamin D reseptörü (VDR) adlı nükleer reseptörü ile etkileşime geçerek sağlar. 1,25(OH)₂D-VDR kompleksi çekirdekte retinoik asit X reseptörü (RXR) ile kompleks oluşturur. Bu heterodimerik kompleks spesifik DNA dizileri (D Vitamini Yanıt Elemanları - VDRE) ile etkileşime girerek bazı genlerinin transkripsiyonunun aktivasyonuna ya da inhibisyonuna neden olur [80], [82]. Non-genomik yolda ise D vitamini plazma membranındaki VDR reseptörlerine bağlanarak kalsiyum veya klorür kanallarının açılmasını ve ikinci haberci sinyal yollarını aktive eder [81]. Non-genomik yolda daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde, bağırsak hücrelerinde ve monositlerde etkindir.

2.2.2. D vitamini düzeyinin ölçülmesi

Deri yoluyla üretilen ya da diyetle alınan D vitamini karaciğerde 25-hidroksivitamin D'ye (25(OH)D) dönüştürülür. Dolaşımda olan majör formudur. Yarılanma ömrü 2-3 hafta olduğu için D vitamini düzeyinin saptanmasında 25(OH)D kullanılır. Optimal düzeyi hakkında net görüş birliği olmamasına rağmen kandaki 25(OH)D düzeyinin <20 µg/L (ng/mL) (50 nmol/L) olması eksiklik olarak kabul edilmektedir. 20-30 µg/L (50-75 nmol/L) arasında olması yetersizlik, >30 µg/L (75 nmol/L) yeterli olarak kabul edilir. <10 µg/L (25 nmol/L) olması durumunda ağır vitamin D eksikliği olarak kabul edilirken, >150 µg/L (375 nmol/L) üzerinde olması halinde intoksikasyondan bahsedilir [83]–[85].

Tablo 9. Serum 25(OH)D Düzeyinin Değerlendirilmesi

D Vitamini Durumu	Serum 25(OH)D Düzeyi
Ağır D Vitamin Eksikliği	< 10 µg/L
Vitamin D Eksikliği	<20 µg/L
Vitamin D Yetersizliği	20-30 µg/L arası
Vitamin D Yeterli	>30 µg/L
İntoksikasyon	>150 µg/L

2.2.3. D vitamini eksikliği nedenleri

D vitamini eksikliği, güneşe maruz kalmayan (güneş kremi ile korunanlar dahil) ve/veya hiperpigmente ciltlerde veya diyetle alımı düşük olan kişilerde ortaya çıkabilir. En sık ekvator dan uzak ülkelerde yaşayan ve D vitamini ile zenginleştirilmemiş gıdaları tüketenlerde görülür. Yeterli alıma rağmen çölyak hastalığı gibi intestinal malabsorbsiyona yol açan durumlarda da görülebilir [86].

Tablo 10. D Vitamini Eksikliği Nedenleri [74]

Yetersiz alım veya emilim
1) Besinlerle yetersiz alım 2) Yetersiz güneş ışığı maruziyeti (kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı vb.) 3) Yağ malabsorbsiyonu 4) Gastrektomi 5) İnce bağırsak hastalıkları (çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları...) 6) Pankreas yetersizliği
Defektli 25-hidroksilasyon
1) Kronik karaciğer hastalıkları (siroz...)
Vitamin D'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı
1) Antikonvülsanlar (fenitoin, fenobarbital) 2) Antifungal ilaçlar (ketokonazol) 3) Antitüberküloz ilaçları (rifampisin, izoniazid) 4) Anti-retroviral ilaçlar 5) Glukokortikoidler
Vitamin D bağlayan protein kaybı
1) Nefrotik sendrom
Defektli 1-alfa 25-hidroksilasyon
1) Hipoparatiroidi 2) Renal yetmezlik 3) 1-alfa hidroksilaz eksikliği (Vitamin D bağımlı rikets tip 1)
Aktif vitamin D'ye hedef organ cevapsızlığı (Vitamin D rezistansı)
1) Herediter vitamin D bağımlı rikets (Vitamin D bağımlı rikets tip 2)

2.2.4. Ciltte D vitamini sentezini etkileyen faktörler

Deriye nüfuz eden UVB fotonlarının sayısını etkileyen veya ciltteki 7-dehidrokolesterol miktarını değiştiren herhangi bir şey, D vitamininin ciltte üretimini etkiler [87].

Yaş: İleri yaşlarda ciltte, D vitamini sentezinde kullanılan 7-dehidrokolesterol düzeyi azalır. Bu da cildin D vitamini sentez kapasitesini düşürür [88].

Pigmentasyon: Melanin efektif bir güneş koruyucu görevi görür. UVB fotonlarını verimli bir şekilde absorbe ettiği için koyu tenli kişiler, açık tenli kişilere göre aynı miktarda D vitamini yapmak için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekir [87], [89].

Güneş Koruyucular: UVB radyasyonu ve bir miktar UVA radyasyonun (321-400 nm) deriden emilimini engeller, güneş yanığını, erken yaşlanmayı ve cilt kanseri gelişimini önler. SPF 8 olan bir güneş kremi derinin D vitamini üretme kapasitesini >%95 üzerinde azaltırken, 15 SPF'li doğru kullanılan bir güneş kremi >%98 oranında azaltır [87], [90].

Mevsim ve Enlemler: Mevsim, enlem ve güneş ışığına maruz kalınan saat D vitamini üretimini etkileyen diğer faktörlerdendir. Mevsim ve enlem, dünya yüzeyine ulaşan radyasyonun hem miktarını hem de kalitesini etkiler. 37° enlem üzerinde, kasım ile şubat ayları arasında, dünya yüzeyine ulaşan UVB fotonlarının sayısında belirgin düşüş vardır. Ancak 37° enlem altında ve ekvatora daha yakın yerlerde, yıl boyunca deride daha fazla D vitamini sentezi gerçekleşir. Sabahın erken saatleri ve akşamüstü güneş ışınları daha oblik açıyla geldikleri için yazın bile çok az üretim olur. İlkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde saat 10.00 – 15.00 arasında dünya yüzeyine yeterli UVB fotonları ulaştığı için D vitamini üretimi için en optimal zamandır [87], [91].

Obezite: Fazla sentezlenen D vitamini yağ dokusunda depolanır ve üretimin az olduğu kış aylarında kullanılır. Obezite ile ilişkili D vitamini eksikliği, yağ dokusunda birikmesi nedeniyle deri ve diyet kaynaklarından alınan D vitamininin biyoyararlanımının azalmasından kaynaklanmaktadır [87], [92].

2.2.5. D vitamininin fonksiyonları

Kemik dokusu ve kemik dokusu dışında etkileri olarak iki grupta incelenir.

2.2.5.1. D vitamininin kemik metabolizmasındaki etkileri

Diyetle alınan kalsiyum günlük 700-900 mg arasındadır ancak ince bağırsaktaki kayıplar sonucunda günlük yaklaşık 200 mg net alım olur. D vitamini yokluğunda vücuda alınan kalsiyumun %10-15'i, fosforun ise %60'ı emilir. 1,25(OH)₂D ile vitamin D reseptörleri (VDR) arasındaki etkileşim sonucu kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi ise %80'e çıkar. 1,25(OH)₂D, intestinal kalsiyum emilimine katkıda bulunan claudin-2 ve claudin-12 ekspresyonunu indükler. 1,25(OH)₂D, aktif kalsiyum transportunda görevli intestinal membran kalsiyum bağlayıcı protein gibi bazı proteinlerin sentezinde görev alarak kalsiyumun transportunu artırır [85], [93].

1,25(OH)₂D'nin kemik üzerinde iki önemli etkisi vardır: Osteoklastogenezisi ve kemik rezorpsiyonunu uyarır ve osteoblast fonksiyonları ve kemik mineralizasyonunu modifiye eder. 1,25(OH)₂D, en bol bulunan iki kemik matriks proteininin majör transkripsiyon regülatörüdür. Tip I kollajen sentezini baskılar ve osteokalsin sentezini indükler. D vitamini, osteoklastların monosit-makrofaj kök hücre öncüllerinden farklılaşmasına yardım eder ve yüksek dozlarda osteoblastlardan RANKL (osteoklast diferansiyasyon faktörü olarak da bilinir) üretimini stimüle ederek osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırır. Olgun osteoklastlar çeşitli enzimlerle kemik matriksinden kalsiyum mobilizasyonunu ve bazı minerallerin de dolaşıma katılmasını sağlar [81], [93].

Böbrekler hem 1,25(OH)₂D'nin metabolizması hem de kalsiyum ve fosforun yeniden emilimi için çok önemlidir. Böbrek, özellikle proksimal tübül 1α-hidroksilasyonun merkezidir. Diyette kalsiyum eksikliğinde, kandaki düşük iyonize kalsiyum parathormon (PTH) salgılanmasını uyarır. PTH, böbreklerin proksimal tübüllerinde D vitamini sentezini artırır. Daha sonra 1,25(OH)₂D, enterositlere direkt etki ederek kalsiyumun aktif transportunu artırır. Renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonu, distal tübüllerde 1,25(OH)₂D ile uyarılan kalbindin-D28K ekspresyonunun artmasıyla güçlenen bir etkiyle PTH tarafından artırılır. PTH renal proksimal ve distal tübüllerde kalsiyum emilimini ve fosfor atılımını artırır. Kronik böbrek yetmezliğinde 1α-hidroksilaz aktivitesi düşer ve bunun sonucunda renal osteodistrofi veya üremik kemik hastalığı gelişir [81], [93].

2.2.5.2. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri

Günümüzde biliniyor ki D vitamini diğer steroid hormonlar gibi hücredeki nükleer reseptörlerle etkileşime girer. Hücre içine girdikten sonra 1,25(OH)₂D, VDR'ye bağlanır ve RXR ile heterodimer oluştururlar. VDR, bağırsaklar, osteoblast, aktive T ve B lenfositlerde ve beyin, kalp, deri, gonadlar, prostat, meme ve mononükleer hücreler gibi vücuttaki pek çok yerde bulunur. D vitamininin, insülin üretiminin uyarılması, aktive T ve B lenfositlerin fonksiyonlarının düzenlenmesi, miyokardiyal kontraktilite, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının önlenmesi ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgısının desteklenmesi gibi fizyolojik etkileri vardır [87]

2.2.5.2.1. D vitamininin immünolojik etkileri

B ve T lenfositler gibi adaptif bağışıklık sisteminin çeşitli hücrelerinde VDR'lerin keşfinden bu yana D vitamininin immünomodülatör etkileri hakkında çeşitli raporlar bulunmaktadır [94]. 25-hidroksivitamin D3'ün 1α-hidroksilasyonu beyin, meme, kolon, prostat ve bağışıklık sistemi hücreleri gibi

ekstrarenal bölgelerde, enflamasyon alanlarında meydana gelir ve kalsitriolün lokal sentezine izin verir ve parakrin bir şekilde immün cevabı düzenler [95]. Kalsitriol, monosit, makrofaj, dendritik hücreler, aktive T ve B lenfositler gibi immün sistem hücrelerindeki VDR'ye bağlanarak etki eder.

Hücrel çalışmalar D vitamininin monositler, makrofajlar, lenfositler, epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli savunma ve bağışıklık hücrelerinin aktivitesini düzenlediğini göstermektedir. Rikets hastalarında düşük serum D vitamini düzeyi makrofajlarda azalmış fagositik aktivite ile ilişkilidir [96]. Makrofajların Mycobacterium tuberculosis'e karşı antimikrobiyal aktivitesi, mikobakteriyel ligandlarla stimülasyondan sonra 25(OH)D varlığında artar. Toll-like reseptör-2'nin (TLR-2) mikobakteriyel aktivasyonu VDR ve CYP27B'nin ekspresyonunu artırır. Bunun sonucunda 25(OH)D'nin 1,25(OH)₂D'ye dönüşümü ve sonrasında antimikrobiyal peptid katelisinidin VDR aracılığıyla ekspresyonu artar [97]. 1,25(OH)₂D aktive B hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonu ve apoptoz indüksiyonu ile B hücre homeostazında rol oynar. D vitamini B lenfositlerin plazma hücresine ve hafıza hücresine diferansiyasyonunu inhibe eder. Bu mekanizmalar, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi B lenfosit ile ilişkili hastalıkların patogeneze katkıda bulunabilir. SLE'li hastalarda hem 25(OH)D hem de 1,25(OH)₂D'nin serum konsantrasyonu önemli ölçüde düşüktür [98].

Doğal bağışıklık üzerine etkilerinin yanı sıra D vitamini efektör T lenfositlerin fonksiyonlarını direkt olarak etkiler. Yapılan in vitro çalışmalarda kalsitriolün, T hücre proliferasyonunu, IL-2 üretimini, CD4+ T lenfositlerden salınan interferon- γ (IFN- γ) ve Th-1 ilişkili sitokinlerin üretimini inhibe ettiği görülmüştür [95]. 25-hidroksivitamin-D₃'ün hem eksik (<25 nmol/L) hem de aşırı yüksek (>135 nmol/L) serum seviyeleri, yüksek serum IgE seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkilidir [99]. Kalsitriol varlığında, dendritik hücrelerde (DC) antijen sunan moleküllerin (CD1a ve MHC Class II ve ko-stimülatör moleküller CD40, CD80 ve CD86) yüzey ekspresyonu azalır ve tam olgunlaşamaz. Pro-inflamatuar sitokin IL-12 üretimleri azalırken, anti-inflamatuar sitokin IL-10'un

üretimi artar. Kalsitriol aynı zamanda CD4+ T hücrelerine direkt etki ederek IL-10 salgılayan regülatör T hücre popülasyonunu artırır [95].

2.2.5.2.2. D vitamini ve enfeksiyon hastalıkları

Solunum yolu enfeksiyonları kışın, yaz mevsimine göre daha sık görülür. Kış mevsiminde görülen vitamin D yetersizliği/eksikliği, influenza ve diğer solunum yolu enfeksiyonlarındaki mevsimsel değişimi açıklayabilir [100]. D vitamini eksikliğinin, solunum yolu enfeksiyonlarında riski arttırdığı ve bunun sonucunda çocuklarda ve erişkinlerde astım alevlenmelerine neden olabileceği gözlenmiştir [101]. Ginde ve ark. yaptığı bir sekonder analizde 25-hidroksivitamin D düzeyleri ile üst solunum yolu enfeksiyonları arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur [102]. Laaksi ve ark. Finlandiya'da bir askeri üste görev yapan 800 genç Fin erkek üzerinde yaptığı çalışmada serum 25(OH)D düzeyi <40 nmol/L olanların solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak, görevde olmadıkları gün sayısının daha fazla olduğu görüldü [103]. Wayse ve ark. Hindistan'da 5 yaş altı çocuklarda yaptığı çalışmada, 25-hidroksivitamin D düzeyinin ≤ 22.5 nmol/L olan çocukların akut alt solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir [104]. Okul çocuklarında yapılan bir çalışmada, 1200 IU/gün D vitamini desteği verilen çocuklarda influenza A insidansının daha düşük olduğu görüldü [105].

1840'lı yıllardan beri çevresel ve diyet kaynaklarından gelen D vitamininin tüberküloz (TB) enfeksiyonunda tedavide kullanımı tanımlanmıştır. 1930'lara gelindiğinde D vitamini izole edilmiş ve tedavide farmakolojik bir ajan olarak kullanılması mümkün hale gelmiştir [106]. Efektif kemoterapötiklerin kullanılmaya başlanmasıyla güneş ışığı ve D vitaminine olan ilgi azalmıştır. Son yirmi yılda yapılan çalışmalar, D vitamini eksikliğinin aktif TB ve bozulmuş antimikobakteriyel aktivite için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Yapılan bir derlemede, düşük serum vitamin D düzeylerinin, daha yüksek aktif TB riskiyle ilişkili olduğu görülmüştür [107]. 67 tüberküloz hastasının dahil olduğu

bir çalışmada, hastalara 6 hafta boyunca ya 0.25 mg/gün D vitamini ya da plasebo verilmiş. D vitamini alan grupta, balgam ve radyolojik düzelme (%100), plasebo grubuna göre (%76.7) daha yüksek oranda grlmştr [108].

2.2.5.2.3. D vitamini ve kanser

Yüksek enlemlerde yaşayan insanlar, kolon, pankreas, prostat, over, meme ve diğer kanserlerin yanı sıra Hodgkin lenfoma için yüksek risk altındadır ve daha düşük enlemlerde yaşayan insanlara kıyasla bu kanserlerden ölme olasılıkları daha yüksektir [85]. Yaz ve sonbahar aylarında tanı alan kanser hastalarının srvilerinin daha iyi olduğu grlmştr [109]. Günlük 2000 IU D vitamini takviyesiyle meme kanseri insidansında %25, kolorektal kanser insidansında %27'lik bir düşüş saptanmıştır [110].

2.2.5.2.4. D vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar

D vitamini eksikliği, yüksek enlemlere çıkıldıkça artar. Yüksek enlemlerde kardiyovasküler hastalık gelişimi ve mortalite gittikçe artar [111]. Yapılan bir çalışmada hipertansiyon hastaları 6 hafta boyunca, haftada üç gün UVB radyasyona maruz bırakılmış. Süre sonunda 25-hidroksivitamin D seviyeleri %162 oranında artarken, hastaların 24 saatlik sistolik ve diyastolik tansiyonları belirgin oranda (yaklaşık 6 mmHg'lık bir değişim) düşmüştür [112]. Vitamin D eksikliği, konjestif kalp yetmezliği ile de ilişkili bulunmuştur [113].

2.2.5.2.5. D vitamini ve astım

Astım ve D vitamini arasındaki ilişki yıllardır araştırılmaktadır. D vitamini eksikliği bir dönem astım riskini arttırmakla suçlanmıştır [114]. Birçok alışma vitamin D düzeyi ve astım arasında pozitif bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Costa Rica'da 616 astımlı çocukla yapılan bir çalışmada, çocukların %28'inde D vitamini yetersizliği (<30 ng/ml) olduğu ve D vitamini düzeyi düşük olan

çocukların kanda total IgE ve eozinofil sayılarının daha yüksek olduğu, D vitamini düzeyi yüksek olan çocukların hastane yatışlarının daha az ve allerjik biyobelirteçlerin daha düşük olduğu gözlenmiştir [115]. İskoçya'da yapılan bir kohort çalışmasında, D vitamini alımı düşük annelerin çocuklarında, 5 yıllık takipte tekrarlayan hışıltı riskinin arttığı saptanmıştır [116]. Massachusetts'te yapılan bir diğer çalışmada, gebelikte annenin daha yüksek D vitamini alımı, erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışıltı riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur [117].

D vitamininin astım riskini artırdığına gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur. Hypponen ve ark. yaptığı çalışmada, bebeklik döneminde D vitamini takviyesi alan çocuklarda yaşamın ilerleyen yıllarında atopi, astım gibi allerjik durumların görülme riskinin arttığı görülmüştür [118]. O dönemin şartlarında 2000 IU/gün verilen D vitamini takviyesinin günümüzde Finlandiya'da önerilen dozun 5 katı, Amerika standartlarının ise 10 katı kadar yüksek olduğu ve allerjik durumların yüksek doz ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada, gebelik döneminde serum vitamin D düzeyleri yüksek olan (>30 ng/ml) annelerin çocuklarında 9. ayda egzama, 9 yaşında da astım gelişme riski diğer çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur [119]. Ancak dokuz yıllık takipte hastaların yalnızca %40'ı çalışmayı tamamlamıştır.

2.2.6. KOAH'ta D vitamini eksikliği

D vitamininin, kemik metabolizmasında, konakçının immün sisteminde, enfeksiyon etkenleriyle savaşta, kanserde ve akciğer hastalıklarında pek çok etkisi vardır [94]. KOAH ile D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleme amacıyla son yıllarda pek çok çalışma yapılmıştır. D vitamini eksikliğinin, KOAH hastalarında alevlenme sıklığı, akciğer fonksiyonları ve hastalığın prognozu üzerinde negatif etkisi olabileceği düşünülmektedir.

KOAH hastalarında D vitamini düzeyini gösteren pek çok çalışma literatürde mevcuttur. 1988-1994 yılları arasında 14.091 kişiyle yapılmış NHANES III çalışmasının verilerinin incelendiği bir çalışmada, veriler yaşa, cinsiyete, ırka, boya, vücut kitle indeksine (VKİ) ve sigara öyküsüne göre düzeltildikten sonra D vitamini seviyeleri en yüksek olan grupta, düşük olan gruba göre FEV1 ve FVC anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [120]. Bu çalışmada, D vitamini düzeyinin erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek olduğu, vücut kitle indeksi ile ters orantılı olduğu görülmüş ve yaş arttıkça D vitamini düzeyinin azaldığı anlaşılmıştır.

Soeroto ve ark. stabil dönemdeki 30 KOAH hastası ile yaptığı bir çalışmada hastaların yarısında D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) saptanmış olup D vitamini düzeyi ile FEV1 arasında bir korelasyon bulunmamıştır ancak düşük D vitamini düzeyi atak sıklığı ve yüksek CAT skoru ile ilişkili bulunmuştur [3]. Jung ve ark. tarafından 193 KOAH hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların %79.3'ünde (n=153) D vitamini eksikliği saptanmıştır. Vitamin D eksikliği olan grupta, FEV1 ve FEV1/FVC oranında, normal olan gruba göre belirgin derecede düşüklük saptanmıştır [121].

İspanya'da yapılan VITADEPOC çalışmasında D vitamini çalışılan 51 hastanın D vitamini ortalaması 11.9 ng/ml olarak hesaplanmış. 26 hastanın D vitamini düzeyi <20 ng/ml iken 15 hastanın <12 ng/ml olarak ağır eksiklik olarak değerlendirilmiştir. İnhaler ve sistemik kortikosteroid kullanımı D vitamini eksikliği ile ilişkili bulunmuştur [122].

Janssens ve ark. tarafından yapılan 414 kişilik bir çalışmada post-bronkodilatör spirometriye göre katılımcıların 262'sinde KOAH tespit edilirken, 152'sinde spirometri normal olarak değerlendirilmiş ve kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubundaki sigara içen sağlıklı yetişkinlerde D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) %31 olarak bulunmuştur. GOLD evrelemesine göre sınıflandırılan KOAH hastalarında ise Evre 1'de %39, Evre 2'de %47, Evre 3'te %60 ve son olarak Evre 4'te %77 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada FEV1 ve

FVC ile değerlendirilen akciğer fonksiyonları ile serum 25-hidroksivitamin D düzeyi arasında g¼çlü bir ilişki saptanmıştır [4].

Shaheen ve ark. tarafından Hertfordshire kohort çalışmasının verileri ile yapılan bir çalışmada 2937 katılımcının 521'inde (%17.7) spirometrik olarak KOAH tespit edilmiştir. Vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerle ilgili düzenlemeler yapıldıktan sonra 25(OH)D düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında bir korelasyon saptanmamışken, FEV1/FVC oranı ile zayıf da olsa negatif bir ilişki bulunmuştur. Daha yüksek vitamin D konsantrasyonları olan bireylerde hava akımı kısıtlılığı olma olasılığının arttığı gösterilmiştir. Ancak bu ilişki D vitamini takviyesi alanlarda saptanmamış olup yalnızca D vitamini kullanmayanlarda gör¼lmüřtür. Buna karşın diyetle yüksek oranda D vitamini alımının daha iyi akciğer fonksiyonları ve daha düşük KOAH prevalansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır [123].

Zendedel ve ark. tarafından 88 ağır ve çok ağır KOAH hastası ile yapılan bir çalışmada katılımcılar 44 kişilik iki grupta incelenmiştir. Çalışma grubuna rutin KOAH tedavisinin yanında ayda bir 100.000 IU D vitamini verilmiştir. Kontrol grubuna ise rutin tedavi ve plasebo verilmiş. Çalışmanın başında iki grup arasında FEV1 ve alevlenmelerde belirgin farklılık yokken, çalışma sonunda D vitamini alan grupta daha yüksek FEV1 ve daha az alevlenme tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) bulunmuştur [124].

Yumrutepe ve ark. tarafından yapılan 90 KOAH hastası ve 57 sağlıklı kişi ile yapılan bir çalışmada, KOAH hastalarının 54'ünde (%60) D vitamini eksikliği (< 15 ng/ml) saptanmıştır. FVC, FEV1, FEV1/FVC, DLCO ve TLC düzeyleri eksiklik olan grupta anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir [125].

2.2.7. D vitamini eksikliği tedavisi

19-70 yaş arasındaki erişkinlere kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU/gün, serum 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU/gün olarak belirlenmiştir. 70 yaş üstünde günlük minimum ihtiyaç 800 IU'dur. Günlük ihtiyacın karşılanması için gıda ve güneş maruziyeti dışında ek takviye de gerekebilir. D vitamini tedavisinde hedef, serum 25(OH)D düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. Kolekalsiferol (D3) kullanımı tercih edilir. 25(OH)D düzeyi <20 ng/ml olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılır. Yükleme olarak 8 hafta boyunca haftada bir kez 50.000 IU vitamin D verildikten sonra, günlük 1500-2000 IU idame ile devam edilir. 25(OH)D düzeyi 20-30 ng/ml arasında olan yetişkinler direkt idame doz (1500-2000 IU/gün) ile tedavi edilir. Serum 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml olduktan sonra günlük 800-1500 IU oral idameye geçilir. Tedaviye başlandıktan 8 hafta sonra serum 25(OH)D düzeyi ölçülür. Günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU/gün'dür. Verilen her 100 IU (2.5 µg) D vitamini, serum düzeyini 0.7-1 µg/L artırır. D vitamini ile birlikte yeterli miktarda kalsiyum (1000-1200 mg/gün) da alınmalıdır [126].

2.3. Fosfor

Fosfor canlı yaşamının temel bileşenlerinden biridir. Omurga iskeletindeki mineral bileşeni olmasının yanında, hücre zarındaki fosfolipitlerin yapısında, DNA ve RNA'da, enerji metabolizmasında görevli ATP ve GTP'nin yapısında ve katalitik enzimlerin fosforilasyonunda görev alır. Fosfor, insan vücudunda en bol bulunan minerallerden biridir. Yağsız vücut kütlelerinin %1-1.4'ünü, yaklaşık olarak 12 gr/kg'ını oluşturur. Bu miktarın %85'i kemik ve dişlerin mineral yapısında, %15'i ise kanda ve özellikle miyelin olmak üzere yumuşak dokularda bulunur [5].

2.3.1. Hipofosfatemî

Normalde serum fosfor düzeyi 2.5-4.5 mg/dl arasındadır. Serum fosfor düzeyi <2.5 mg/dl olunca hipofosfatemî meydana gelir. Serum fosfor düzeyi <1 mg/dl olduğu zaman ciddi hipofosfatemiden bahsedilir [126].

Optimal hücre fonksiyonları için serum fosfor düzeyini normal aralıkta tutmak önemlidir. Böbrek ve ince bağırsaklar fosfor dengesini sağlayan esas organlardır. Diyetle alınan fosfatın büyük bir kısmı gastrointestinal sistemden emilir ve idrarla atılır. Düşük fosforlu diyet renal 1α -hidroksilaz'ı stimüle eder ve böylece $1,25(OH)_2D$ seviyesi artar. Böbreklerde fosfor homeostazı primer olarak proksimal tübüllerin apikal membranlarından reabsorbsiyon yoluyla olur. Diyetle alınan fosfor miktarı normale ve paratiroid fonksiyonları tamsa filtre edilen fosforun %80'i geri emilir [127]. Tablo 11'de hipofosfatemî nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 11. Hipofosfatemi Nedenleri [126]

Bağırsaktan azalmış fosfat emilimi

- Diyetle ciddi fosfat kısıtlaması
- Fosfat bağlayıcı antiasitler
- D vitamini eksikliği veya direnci
- Sekretuar diyare, steatore

Ekstrasellüler alandan intrasellüler alana kaçış

- Malnütrisyonun iyileşme dönemi
- Diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında
- Solunumsal alkaloz (sepsis, anksiyete, mekanik ventilasyon, salisilat zehirlenmesi, hepatik koma, gut, alkoliklerde alkol yoksunluğu)
- Hormonlar ve diğer ilaçlar (insülin, glukagon, epinefrin, dopamin, beta-2 agonistler, steroidler, ksantin türevleri)
- Hızlı hücre yapımı (aç kemik sendromu, akut lösemi, Burkitt lenfoması)

İdrarla kayıp

- Hiperparatiroidizm
- D vitamini metabolizma hastalıkları (D vitamini eksikliği, X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm)
- Volüm artışı
- Böbrek tübülüs hastalıkları (Fanconi sendromu, kronik alkolizm)
- Diüretikler
- Metabolik asidoz
- Glukokortikoid/mineralokortikoid tedavi
- Paratiroid hormon benzeri protein artışı
- Böbrek transplantasyonu sonrası gelişen tersiyer hiperparatiroidi

Renal replasman tedavileri

Hipofosfatemik hastalar genelde asemptomatik seyredeler. Plazma fosfor seviyesi <1 mg/dl olduğu zaman ciddi semptomlar görülebilir [126].

Hipofosfateminin rabdomiyoliz, hemoliz, lökosit disfonksiyonu, solunum yetmezliği, miyokard hasarı, diyabetik ketoasidoz, nörolojik hadiseler gibi sonuçları vardır [127].

Tablo 12. Şiddetli Hipofosfateminin Belirtileri [128]

-Santral Sinir Sistemi

Konfüzyon
Parestezi
Nöbet
Koma

-Kardiyak

Konjestif Kalp Yetmezliği
Disritmiler

-Pulmoner

Akut Solunum Yetmezliği
Doku Hipoksisi

-İskelet Sistemi

Miyalji
Kas Zayıflığı
Rabdomiyoliz

-Renal

Akut Tübüler Nekroz
Metabolik Asidoz

-Hematolojik

Hemoliz
Platelet Disfonksiyonu
Lökosit Disfonksiyonu

2.3.2. KOAH'ta hipofosfatemi

Hipofosfatemi solunum yetmezliğine neden olabilir. Pek çok hipofosfatemik hastada respiratuar kaslarda zayıflık vardır. Fosfat takviyesinden sonra solunum kaslarındaki zayıflık düzelir. 23 hipofosfatemik hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 16'sında respiratuar kas zayıflığı tespit edilmiştir [6].

Akut solunum yetmezliği gelişen hastalarda diyafram kontraktilesinde bozulma dikkat çekmektedir. Aubier ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, akut solunum yetmezliği gelişen sekiz hastanın diyafram kasılma özellikleri transdiyafragmatik basıncın ölçülmesiyle değerlendirilmiştir. Fosfat replasmanı sonrası değerlendirilen hastalarda ölçülen frenik stimülasyon sonrası transdiyafragmatik basınçta artış saptanmıştır [7].

Farah ve ark. tarafından 242 KOAH hastası ile yapılan bir çalışmada fosfor düzeyi ile hastalığın şiddeti, atak sıklığı, ventilasyon süresi ve weaning başarısı değerlendirilmiştir. Hastanede yatan KOAH hastaları kandaki fosfor düzeyine göre, normal fosfor düzeyi (2.5-4.5 mg/dl), düşük fosfor düzeyi (2-2.5 mg/dl) ve çok düşük fosfor düzeyi (<2 mg/dl) olarak gruplara ayrılmıştır. Hastaların %3.3'ünde düşük fosfor düzeyi saptanırken, %1.7'sinde çok düşük fosfor düzeyi tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, düşük kan fosfor düzeylerinin, KOAH alevlenmesi, ventilasyon ihtiyacı, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitelerinde geçen günler ve son olarak mortalite oranındaki artışa katkıda bulunduğu saptanmıştır [129].

Mutlu ve ark. stabil dönemdeki 53 KOAH hastasını retrospektif olarak inceleyip fosfor düzeyini değerlendirmiştir. Hastaların %11.3'ünde hipofosfatemi (<2.5 mg/dl) saptanmıştır. KOAH evresi ve semptom skoru ile fosfor düzeyi kıyaslanmıştır. Evre A'da fosfor düzeyi en yüksek, Evre D'de en düşük izlenmiştir. Ayrıca semptom skoru <10 olan hastalarda, skoru ≥10 olan gruba göre fosfor düzeyi daha yüksek saptanmıştır [130].

Zhao ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada KOAH akut alevlenmesi ile mekanik ventilatör desteği altında takip edilen 67 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar hipofosfatemik ve normofosfatemik olarak iki gruba ayrılmış. Normofosfatemik grupta weaning başarısızlığı %10.34 iken, hipofosfatemik grupta bu oran %34.21 olarak bulunmuştur. Ayrıca hipofosfatemi respiratuar kas güçsüzlüğü, spontan solunumda tidal volümde azalma, statik akciğer kompliyansında azalma, bozulmuş akciğer fonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur [131].

2.3.3. Hipofosfatemi tedavisi

Hipofosfatemi acil tedavi gerektiren bir sorun değildir. Serum fosfor seviyesi 2 mg/dl'nin altına düşmeye kadar belirgin semptom beklenmez. Kas güçsüzlüğü, rabdomiyoliz gibi ciddi semptomlar ise <1 mg/dl olduğu zaman görölür. Tedavide oral yol tercih edilir. İntravenöz tedavi hiperfosfatemi, hipokalsemi, aritmi ve akut böbrek yetmezliği gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Oral tedavide 250 mg elementer fosfor içeren sodyum-fosfat veya potasyum-fosfat tabletleri kullanılabilir. Bir hastada vücut depolarını doldurmak için 7-10 gün boyunca 1000-2000 mg fosfat verilmelidir [126].

3) MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya Ocak 2022 - Eylül 2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, solunum fonksiyon testi ile KOAH tanısı konulan hastalar retrospektif olarak Hastane Yönetim Bilgi Sistemi (HBYS-Probel) üzerinden incelenmiş olup son 6 ayda D vitamini bakılanlar dahil edilmiştir. Çeşitli nedenlerle solunum fonksiyon testine uyum sağlayamayanlar, bronşektazi, astım, interstisyel fibrozis, fiziksel hareket kısıtlılığı olanlar (SVO, RA vb.), anketleri anlama ve doldurmada bilinç ve kooperasyon ile ilgili problemi olan hastalar, yakın tarihte D vitamini replasmanı alanlar ve ileri evre akciğer kanseri tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İstenen kriterlere uyan 85 hasta çalışmaya alındı ve poliklinik kontrolüne çağrıldı.

Hastaların ad-soyad, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, memleket ve yaşadığı yerler not edildi. Hastaların oda havasında oksijen satürasyonları ölçüldü. Kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, tüberküloz ve Covid-19 geçirme öyküleri sorgulandı. Hastaların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hastaların semptomları ve alevlenme öyküleri sorgulandı. Rutin biyokimyasal kan tetkikleri çalışıldı. Güncel solunum fonksiyon testi yaptırıldı. 6 dakika yürüme testi yaptırılarak mesafeleri not edildi.

3.2. Etik Kurul

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.11.2022 tarihli 215 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.3. İncelemeler

Boy-Ağırlık Ölçümü

Ağırlık ölçümü oda havasında, hafif giysilerle tartı üzerine çıkılarak, boy ölçümü ise çıplak ayakla, dik durur pozisyonda başa temas eden zemine paralel ince bir çubukla ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe ölçüldü.

Vücut Kitle İndeksi

Ağırlığın boyun karesine oranı (kg/m^2) ile hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önerilerine göre gruplara ayrıldı.

Tablo 13. Vücut Kitle İndeksi

VKİ	Beslenme Durumu
<18.5	Aşırı Zayıf
18.5-24.9	Normal
25.0-29.9	Pre-Obezite
30.0-34.9	Obezite Sınıf I
35.0-39.9	Obezite Sınıf II
>40	Obezite Sınıf III

Solunum Fonksiyon Testi

Hastaların solunum fonksiyon testleri, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarı'nda ZAN100 marka spirometri ile görevli iki teknisyen tarafından yaptırıldı.

Stabil dönemde yapılan spirometrik incelemede hastaların 24 saat sigara içmemesine, son 2 saat ağır yemek yememesine, son 30 dakika ağır egzersiz yapmamasına ve dar giysiler giymemesine dikkat edildi. Test öncesi olgular 10 dakika dinlendirildi ve test anlatıldı. Test dik ve oturur pozisyonda, burun ince bir mandal ile kapatılarak yapıldı. Zorlu ekspirasyon manevraları sırasında hastalar oturur pozisyondayken tüm manevralar üç kez tekrarlandı. Kabul edilebilir en iyi test değerlendirmeye alındı. Karşılaştırma için aynı cihazlar kullanıldı.

Dispne Skalası

Hastaların dispne durumunu değerlendirmek için Modified Medical Research Council (mMRC) skoru kullanıldı ve hastaların dispne derecesi belirlendi.

Semptom ve Yaşam Kalitesi Anketleri

Hastaların semptomlarını ve yaşam kalitesini değerlendirmek için KOAH Değerlendirme Testi (CAT) kullanıldı. Hastaların puanları toplanarak not edildi.

Altı Dakika Yürüme Testi

Çalışmaya alınan stabil dönemdeki KOAH hastalarına altı dakika yürüme testi yaptırıldı. 30 metrelik hastane koridoru boyunca yürüebildiği en yüksek hızla yürüyen hastaların altı dakika içinde yürüdükleri maksimum mesafe metre cinsinden ölçüldü. BORG skalası kullanılarak hastaların dispne derecesi skorlandı. Testin başında ve sonunda pulse oksimetre yardımıyla hastaların oksijen satürasyonları ölçüldü.

BODE İndeksi

KOAH hastalarında mortaliteyi değerlendirmek için BODE indeksleri hesaplandı. BODE indeksinde vücut kitle indeksi (**B**), solunum fonksiyon testindeki beklenen FEV1 % (**O**), nefes darlığının şiddetini değerlendirmek için mMRC derecesi (**D**) ve egzersiz kapasitesini değerlendirmek için altı dakika yürüme mesafesi (**E**) kullanıldı (Tablo-14).

Tablo 14. BODE İndeksi

	0 Puan	1 Puan	2 Puan	3 Puan
FEV1 (%Pred)	≥65	50-64	36-49	≤35
6 Dakika Yürüme Mesafesi (metre)	≥350	250-349	150-249	≤149
mMRC Derecesi	0-1	2	3	4
VKI	>21	≤21	---	---

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel veri analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Mac versiyon 28.0 kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Sayısal ölçümlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Student T Testi, varsayımların sağlanamaması durumunda Mann Whitney U Testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin ikiden daha fazla grupta karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda One Way ANOVA Testi, varsayımların sağlanamaması durumunda Kruskal-Wallis Testi uygulandı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson ve Spearman korelasyon analizleri uygulandı. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher Kesin testleri kullanıldı. $p < 0.05$ olması durumunda istatistiksel analizler anlamlı kabul edildi.

4) BULGULAR

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 85 KOAH hastası dahil edilmiştir.

Hastaların 74'ü erkek (%87,1), 11'i kadın (%12,9) idi. Hastaların yaş ortalaması $62,3 \pm 9,6$ idi. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) ortalama $26,0 \pm 6,0$ idi. Çalışmaya katılan hastaların 37'si (%43,5) aktif olarak sigara içerken, 37 hasta ex-smoker (%43,5) ve 11'i (%12,9) hiç sigara kullanmamıştı.

Hastaların biomass maruziyet durumlarını incelediğimizde 40'ında (%47,1) maruziyet öyküsü varken, 45'inde (%52,9) maruziyet yoktu. Asbest maruziyetleri incelediğinde 32 hastada (%37,6) varken, 53 hastada (%62,4) maruziyet yoktu.

Komorbidite açısından bakıldığında 33 hastada (%38,8) en az bir ek hastalık varken, 52 hastada (%61,2) ek hastalık yoktu. Enfeksiyöz hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 10 hastanın (%11,8) tüberküloz geçirme öyküsü varken, 75 hastanın (%88,2) yoktu. Covid-19 öyküleri sorgulandığında 20 hastanın (%23,5) hastalığı geçirdiği, 65 hastanın (%76,5) hastalığı geçirmediği görüldü.

Çalışmaya katılan KOAH hastalarının demografik özellikleri Tablo 15'te özetlenmiştir.

KOAH hastalarında influenza, pnömokok ve Covid-19 aşılı önerilmektedir. Hastaların aşı durumlarını incelediğimizde sadece 16 hasta (%18,8) yıllık influenza aşısını olurken, hastaların sadece 15'i (%17,6) pnömokok aşısını almıştı. 71 hasta (%83,5) ise Covid-19 aşısı almıştı. Hastaların aşı durumları Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 15. Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler	[n (%)]
Yaş (ortalama±SD)	62,3±9,6
Cinsiyet	
Erkek	74 (87,1)
Kadın	11 (12,9)
VKİ (ortalama±SD)	26,0±6,0
Sigara Öyküsü	
Aktif İçici	37 (43,5)
Ex-Smoker	37 (43,5)
İçmedi	11 (12,9)
Biomass Maruziyeti	
Var	40 (47,1)
Yok	45 (52,9)
Asbest Maruziyeti	
Var	32 (37,6)
Yok	53 (62,4)
Ek Hastalık	
Var	33 (38,8)
Yok	52 (61,2)
Tüberküloz Öyküsü	
Var	10 (11,8)
Yok	75 (88,2)
Covid-19 Öyküsü	
Var	20 (23,5)
Yok	65 (76,5)

Tablo 16. Hastaların Aşı Durumları

Aşılar	[n (%)]
İnfluenza Aşısı	
Var	16 (18,8)
Yok	69 (81,2)
Pnömonokok Aşısı	
Var	15 (17,6)
Yok	70 (82,4)
Covid-19 Aşısı	
Bilinmiyor	5 (5,9)
Yok	9 (10,6)
1 Doz Biontech	2 (2,4)
2 Doz Biontech	29 (34,1)
3 Doz Biontech	6 (7,1)
2 Doz Sinovac	4 (4,7)
3 Doz Sinovac	8 (9,4)
2 Sinovac + 1 Biontech	12 (14,1)
2 Sinovac + 2 Biontech	8 (9,4)
4 Doz Sinovac	1 (1,2)
4 Doz Biontech	1 (1,2)

Hastaların KOAH evrelemesi spirometreye göre yapıldığında 85 hastanın 6'sı (%7,1) GOLD 1, 35'i (%41,2) GOLD 2, 35'i (%41,2) GOLD 3, 9'u (%10,6) GOLD 4 olarak belirlendi. Birleşik KOAH değerlendirmesine göre bakıldığında hastaların 18'i (%21,2) Grup A, 30'u (%35,3) Grup B, 37'si (%43,5) Grup E olarak belirlendi. Hastaların son bir yıldaki alevlenme sayısı ortanca değeri 1 (min-maks: 0-20), alevlenme sebebi ile hastane yatış sayısı ortanca değeri 0

(min-maks: 0-6) olarak belirlendi. Hastaların dispne dereceleri mMRC skoru ile değerlendirildi ve ortanca değeri 2 (min-maks: 0-4) olarak belirlendi. Semptom kontrolü için KOAH Değerlendirme Testi (CAT) skoru kullanıldı ve ortalaması $17,02 \pm 8,6$ olarak belirlendi. Hastaların 6 dakika yürüme mesafeleri ölçüldü ve ortanca değeri 336 metre (min-maks: 30-540) olarak değerlendirildi. Hastaların BODE skoru hesaplandı ve ortanca değeri 3 (min-maks: 0-9) olarak değerlendirildi. Tablo 17’de hastaların KOAH değerlendirmeleri listelenmiştir.

Tablo 17. Hastaların KOAH Değerlendirmeleri

Parametreler	n=85
GOLD Evresi [n (%)]	
1	6 (7,1)
2	35 (41,2)
3	35 (41,2)
4	9 (10,6)
Birleşik KOAH Değerlendirmesi [n (%)]	
A	18 (21,2)
B	30 (35,3)
E	37 (43,5)
Atak Sayısı [Ortanca (min-maks)]	
Son 1 yıldaki atak sayısı	1 (0-20)
Son 1 yılda KOAH atak nedeni ile hastaneye yatış	0 (0-6)
mMRC Derecesi [Ortanca (min-maks)]	2 (0-4)
CAT Skoru (ortalama\pmSD)	17,02 \pm 8,6
6 Dakika Yürüme Mesafesi [Ortanca (min-maks)]	336 (30-540)
BODE Skoru [Ortanca (min-maks)]	3 (0-9)

Çalışmaya alınan 85 hastanın SFT'leri değerlendirildi. Tüm hastaların hesaplanan FEV1 değeri ortalama $1,50 \pm 0,58$ olarak bulundu. Beklenen FEV1 yüzdeleri ortalama $50,58 \pm 17,55$ olarak bulundu. Hastaların SFT sonuçları Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Hastaların SFT Sonuçları

SFT Parametreleri	n=85
FEV1 (lt) (ortalama \pm SD)	1,50 \pm 0,58
FEV1 (%Pred) (ortalama \pm SD)	50,58 \pm 17,55
FVC (lt) [Ortanca (min-maks)]	2,43 (0,79-5,05)
FVC (%Pred) (ortalama \pm SD)	67,99 \pm 18,77
FEV1/FVC (%) [Ortanca (min-maks)]	59 (35-69)
FEF 25-75 (lt) (ortalama \pm SD)	0,78 \pm 0,38
FEF 25-75 (%Pred) (ortalama \pm SD)	30,36 \pm 13,69

Hastaların serum D vitamini ve fosfor düzeyleri ölçüldü. D vitamini ortanca değeri 18,9 (2,90-64,04) olarak bulundu. Hastaların 16'sında (%18,8) ağır D vitamini eksikliği, 30'unda (%35,3) D vitamini eksikliği, 22'sinde (%25,9) D vitamini yetersizliği bulundu. 17 hastanın (%20) D vitamini düzeyi yeterli olarak değerlendirildi. 79 hastanın fosfor düzeyi ölçüldü ve ortalama değeri $3,22 \pm 0,50$ olarak belirlendi. 72 hastanın (%84,7) fosfor düzeyi yeterliyken 7 hastada (%8,2) fosfor eksikliği saptandı. Hastaların D vitamini ve fosfor ölçümleri Tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo 19. Hastaların D Vitamini ve Fosfor Ölçümleri

	[n (%)]
D Vitamini [Ortanca (min-maks)]	18,9 (2,90-64,04)
D Vitamini Eksikliği	
Var	46 (54,1)
Yok	39 (45,9)
Ağır D Vitamini Eksikliği	16 (18,8)
D Vitamini Eksikliği	30 (35,3)
D Vitamini Yetersizliği	22 (25,9)
D Vitamini Yeterli	17 (20)
Fosfor (ortalama±SD)	3,22±0,50
Fosfor Eksikliği	
Var	7 (8,2)
Yok	72 (84,7)

Hastalar cinsiyetlerine göre D vitamini ve fosfor eksikliği açısından karşılaştırıldı. D vitamini eksikliği açısından cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan farklılık sınırda anlamlı bulundu ($p=0,048$). Fosfor eksikliği açısından cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 20)

Tablo 20. Cinsiyetlere Göre D Vitamini ve Fosfor Eksikliği

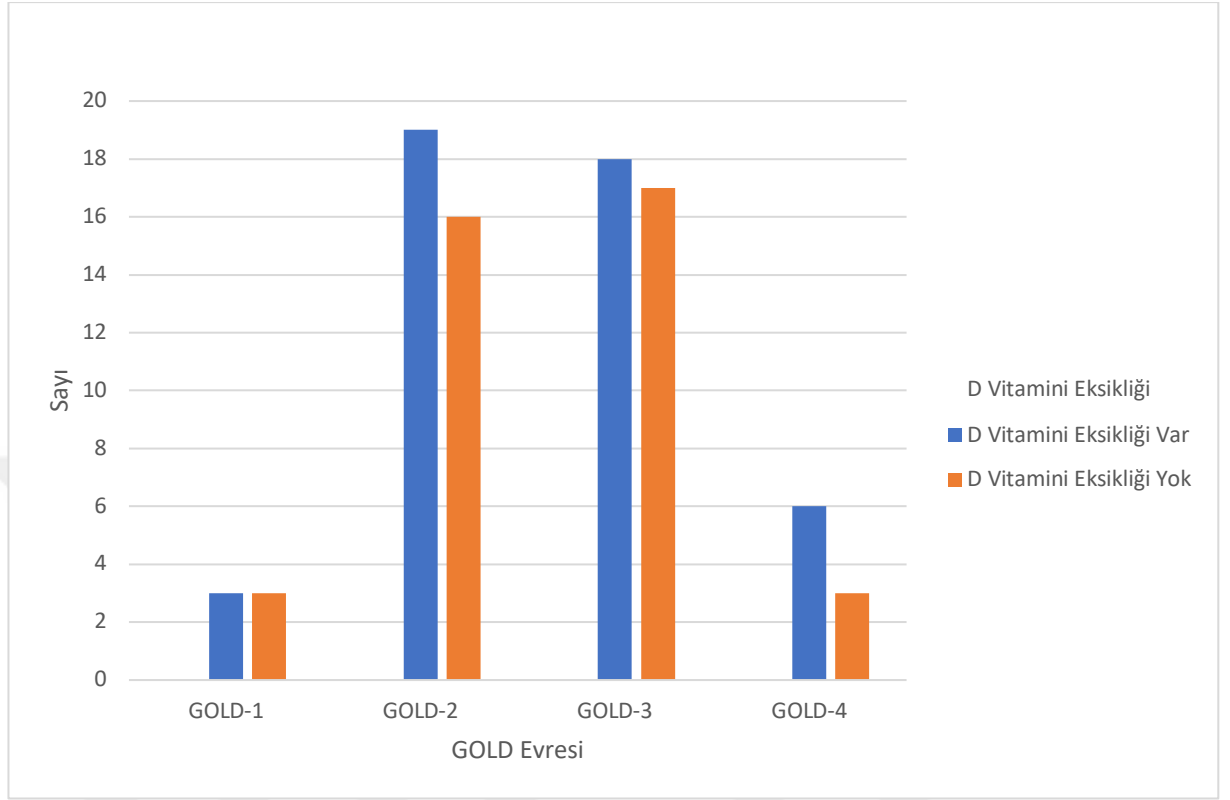
	D Vitamini		Fosfor	
	Eksiklik Var	Eksiklik Yok	Eksiklik Var	Eksiklik Yok
Erkek	37	37	6	62
Kadın	9	2	1	10
Toplam	46	39	7	72

Hastalar GOLD evrelerine göre D vitamini eksikliği açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında D vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,870$). GOLD evrelerine göre hastalar fosfor eksikliği açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,647$). Elde edilen veriler Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. GOLD Evresine Göre D Vitamini ve Fosfor Eksikliği

	D Vitamini		Fosfor	
	Eksiklik Var	Eksiklik Yok	Eksiklik Var	Eksiklik Yok
GOLD-1	3	3	1	4
GOLD-2	19	16	3	29
GOLD-3	18	17	3	30
GOLD-4	6	3	0	9
TOPLAM	46	39	7	72

Hastaların GOLD evrelerine göre D vitamini eksikliği Şekil 3'te gösterilmiştir.



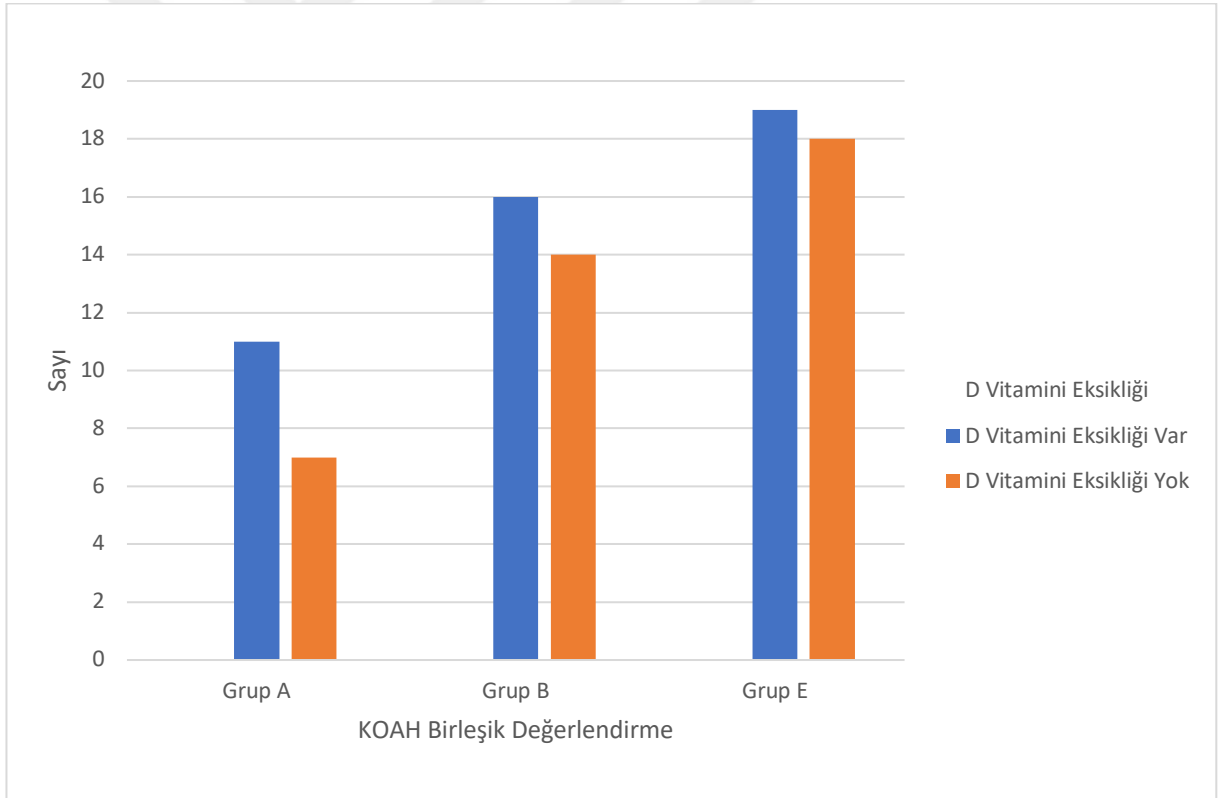
Şekil 3. GOLD Evrelerine Göre D Vitamini Eksikliği

Hastalar KOAH birleşik değerlendirmeye göre Grup A, Grup B ve Grup E olmak üzere 3 gruba ayrıldı. D vitamini eksikliği açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,788$). Fosfor eksikliği açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,545$). Elde edilen veriler Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. KOAH Gruplarında D Vitamini ve Fosfor Eksikliği

	D Vitamini		Fosfor	
	Eksiklik Var	Eksiklik Yok	Eksiklik Var	Eksiklik Yok
Grup A	11	7	2	15
Grup B	16	14	1	25
Grup E	19	18	4	32
TOPLAM	46	39	7	72

Hastaların KOAH birleşik değerlendirmeye göre yapılan gruplarda D vitamini eksikliği Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. KOAH Birleşik Değerlendirmeye Göre D Vitamini Eksikliği

Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları inhaler tedaviler değerlendirildi. Hastaların %28,2'si (n=24) İKS+LABA kombinasyonu kullanırken, %17,6'sının (n=15) inhaler kullanım öyküsü yoktu. 4 hastanın (%4,7) üçlü kombinasyon inhaler (İKS+LABA+LAMA) kullanımını mevcuttu. Hastaların kullandıkları inhaler tedaviler Tablo 23'te gösterilmiştir.

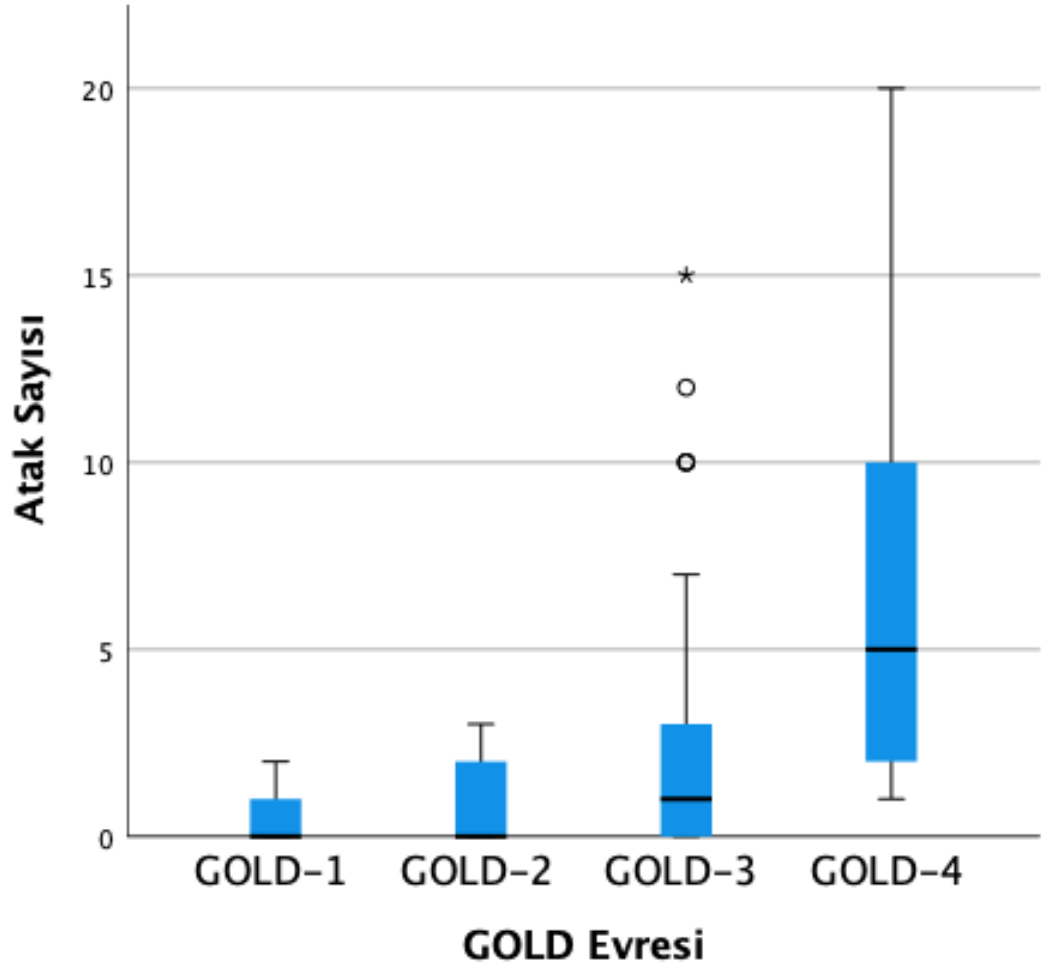
Tablo 23. Hastaların İnhaler Kullanımı

İnhaler	[n (%)]
Yok	15 (17,6)
Nebül	9 (10,6)
LAMA	6 (7,1)
İKS+LABA	24 (28,2)
LAMA+LABA	9 (10,6)
İKS+LABA/LAMA (2 Cihaz)	18 (21,2)
İKS+LABA+LAMA (Tek Cihaz)	4 (4,7)

Hastalar spirometrik değerlendirme sonucu GOLD-1, GOLD-2, GOLD-3 ve GOLD-4 olmak üzere dört evreye ayrıldı. Hastaların GOLD evresiyle yıllık atak sayıları arasındaki ilişki incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). GOLD 1 – GOLD 4, GOLD 2 – GOLD 4, GOLD 3 – GOLD 4 evrelerindeki hastalar ile atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Diğer gruplar arasında fark saptanmamıştır. Hastaların FEV1 ölçümü ile atak sayıları arasında negatif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü ($p<0,01$, $\rho = -0,378$). GOLD evresiyle atak sayıları arasındaki ilişki Tablo 24'te ve Şekil 5'te gösterilmiştir.

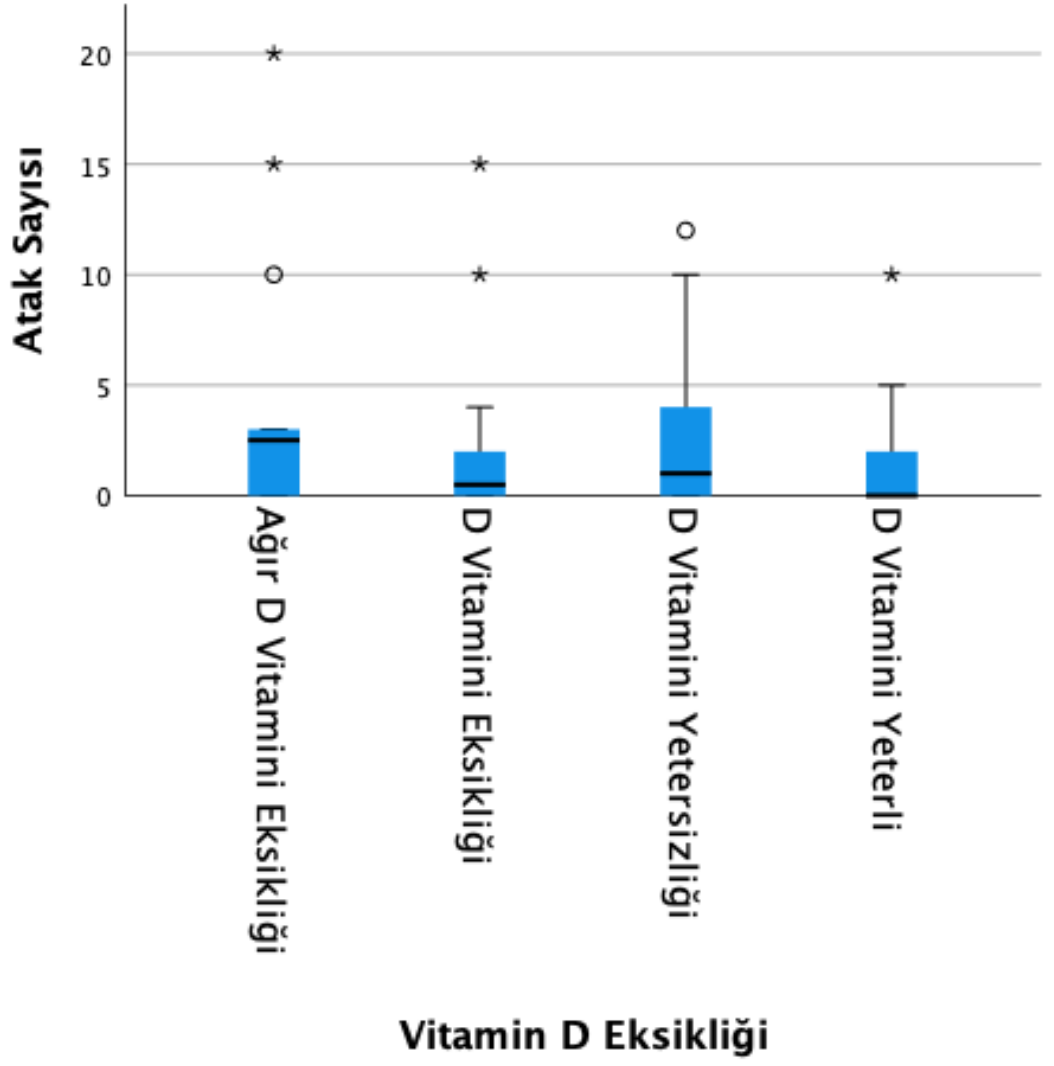
Tablo 24. Hastaların GOLD Evresiyle Atak Sayıları Arasındaki İlişki

GRUPLAR	Atak Sayısı
GOLD 1 – GOLD 2	p=0,524
GOLD 1 – GOLD 3	p=0,182
GOLD 1 – GOLD 4*	p=0,002
GOLD 2 – GOLD 3	p=0,198
GOLD 2 – GOLD 4*	p<0,001
GOLD 3 – GOLD 4*	p=0,005

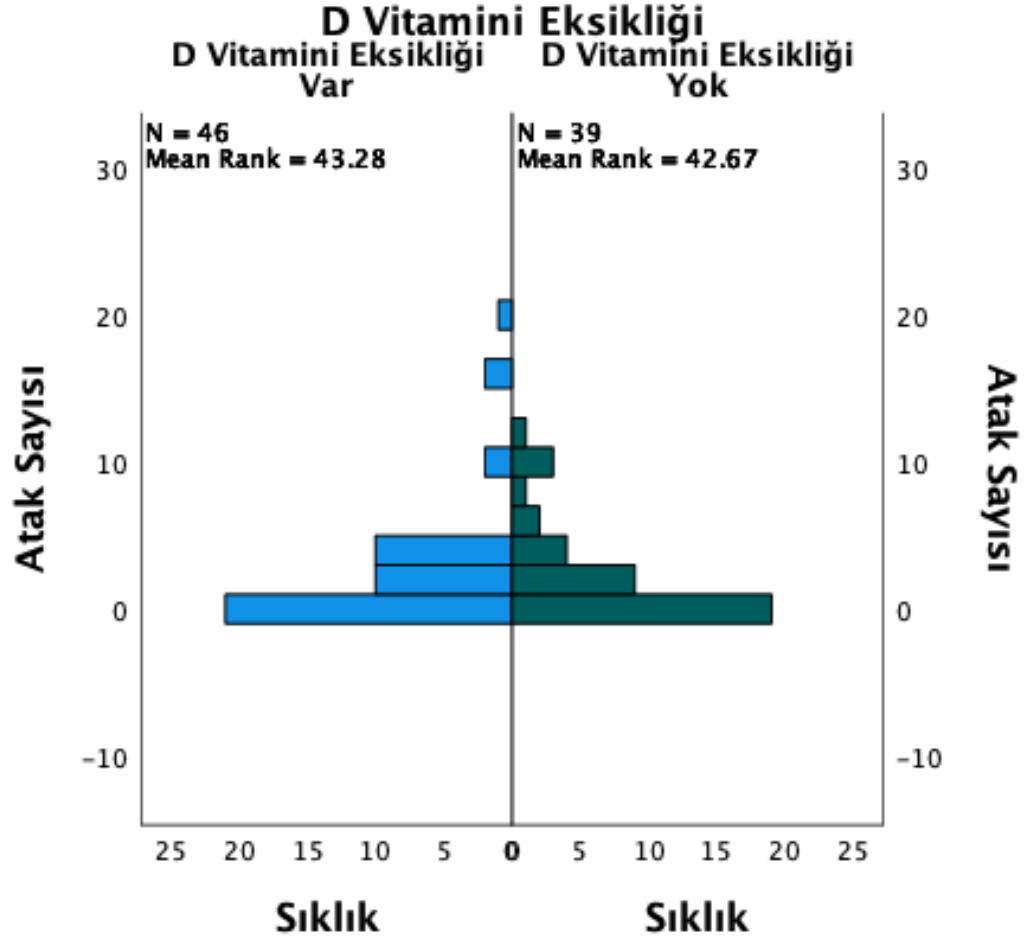


Şekil 5. GOLD Evresiyle Atak Sayısı Arasındaki İlişki

Hastalar D Vitamini yönünden gruplara ayrıldı. D Vitamini düzeyi ile hastaların atak sayısı arasındaki ilişki incelendi. Serum vitamin D düzeyi ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. D vitamini eksikliği olan gruba, eksiklik olmayan grup arasında atak sayısı açısından istatistiksel olarak farklılık görülmedi ($p=0,903$). Hastalar D vitamini düzeyi açısından 4 gruba (Ağır D vitamini eksikliği, D vitamini eksikliği, D vitamini yetersizliği, D vitamini yeterli) ayrıldı. Gruplar arasında atak sayısı açısından bir ilişki görülmedi ($p=0,492$). Vitamin D ölçümü ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönde zayıf bir ilişki saptandı ($p=0,353$, $\rho=-0,102$). D vitamini düzeyi ile atak sayısı arasındaki ilişki Şekil 6 ve 7'de gösterilmiştir.



Şekil 6. D Vitamini Düzeyi ile Atak Sayısı İlişkisi



Şekil 7. D Vitamini Eksikliği ile Atak Sayısı İlişkisi

Çalışmaya alınan 85 hastadan 79'undan fosfor ölçümü yapıldı. Fosfor eksikliği olan 7 hasta saptandı. Hastaların fosfor düzeyi ile atak sayıları arasındaki ilişki incelendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,689$). Fosfor ölçümü ile atak sayısı arasında bir korelasyon gözlenmedi ($p=0,716$).

Çalışmaya alınan KOAH hastaları KOAH birleşik değerlendirmeye göre Grup A, Grup B ve Grup E olmak üzere 3 gruba ayrıldı. FEV1 ölçümü ile gruplar arasında ilişki incelendi. Gruplardaki hasta sayısı ve FEV1 ortalamaları Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. KOAH Gruplarında FEV1 Değerleri

	Sayı (n)	FEV1 (lt) (Ort±SD)	FEV1 (%Pred) (Ort±SD)
Grup A	18	1,89±0,58	61,39±19,06
Grup B	30	1,53±0,57	50,90±16,98
Grup E	37	1,28±0,50	45,05±15,01
Toplam	85	1,50±0,58	50,58±17,55

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,001$). Yapılan post hoc analizlerde bu farkın Grup A ile Grup E arasında olduğu, Grup B ile diğer gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Gruplar arasındaki farklar Tablo 26'da gösterilmiştir. FEV1 ölçümü ile yaş arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,317$).

Tablo 26. KOAH Grupları ile FEV1 Arasındaki İlişki

Gruplar	FEV1 (lt)	FEV1 (%Pred)
Grup A – Grup B	$p=0,099$	$p=0,112$
Grup A – Grup E*	$p<0,001$	$p=0,003$
Grup B – Grup E	$p=0,201$	$p=0,468$

Hastaların D vitamini ve fosfor düzeyleri ile FEV1 ölçümleri karşılaştırıldı. D vitamini eksikliği olan grupla D vitamini eksikliği olmayan grup arasında FEV1 ölçümleri açısından istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ağır D vitamini eksikliği olan grupla D vitamini yeterli grup arasında FEV1 ölçümleri açısından istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplardaki FEV1 ortalamaları Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. D Vitamini Gruplarında FEV1 Ölçümleri

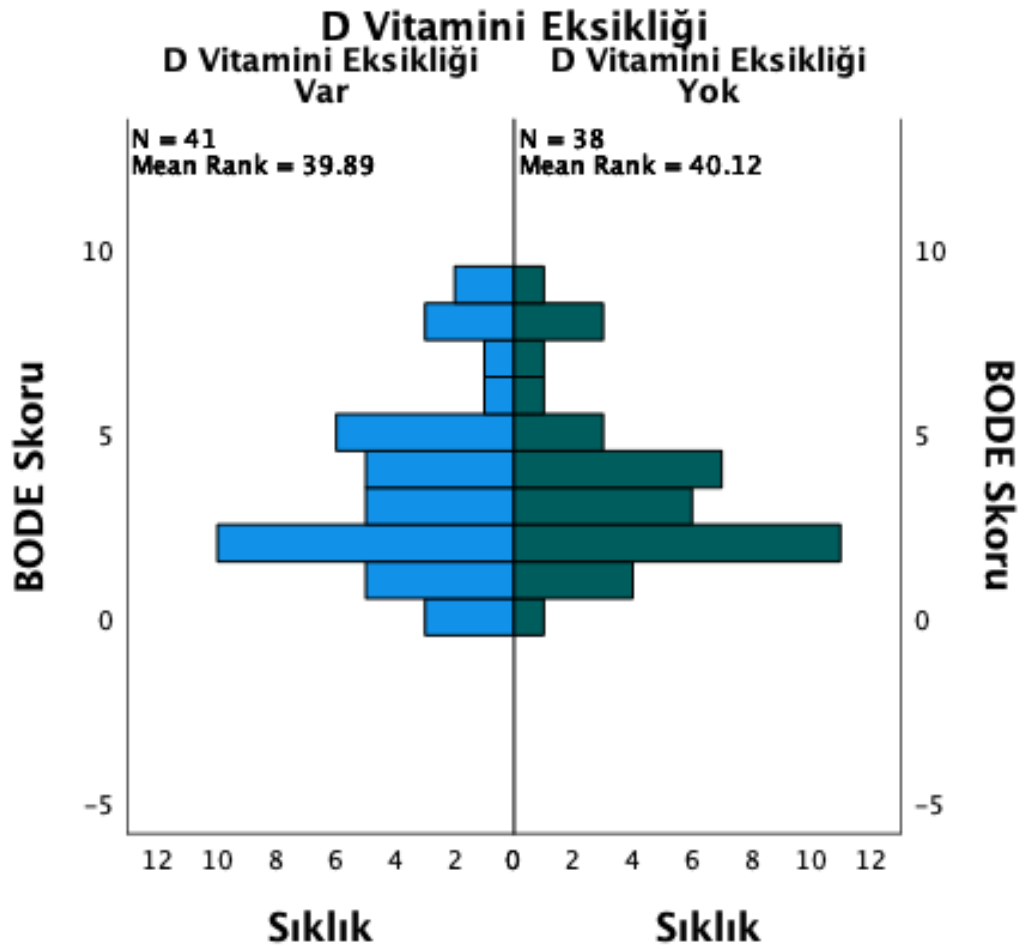
	Sayı (n)	FEV1 (lt) (Ort±SD)	FEV1 (%Pred) (Ort±SD)
Ağır D Vitamini Eksikliği	16	1,36±0,66	49,38±21,67
D Vitamini Eksikliği	30	1,54±0,59	51,80±17,17
D Vitamini Yetersizliği	22	1,44±0,53	45,77±15,04
D Vitamini Yeterli	17	1,63±0,58	55,76±16,77
Toplam	85	1,50±0,58	50,58±17,55
		p=0,549	p=0,345

Fosfor eksikliği olan grupla, olmayan grup FEV1 düzeyi açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İki grup arasındaki farklar Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28. Fosfor Gruplarında FEV1 Ölçümleri

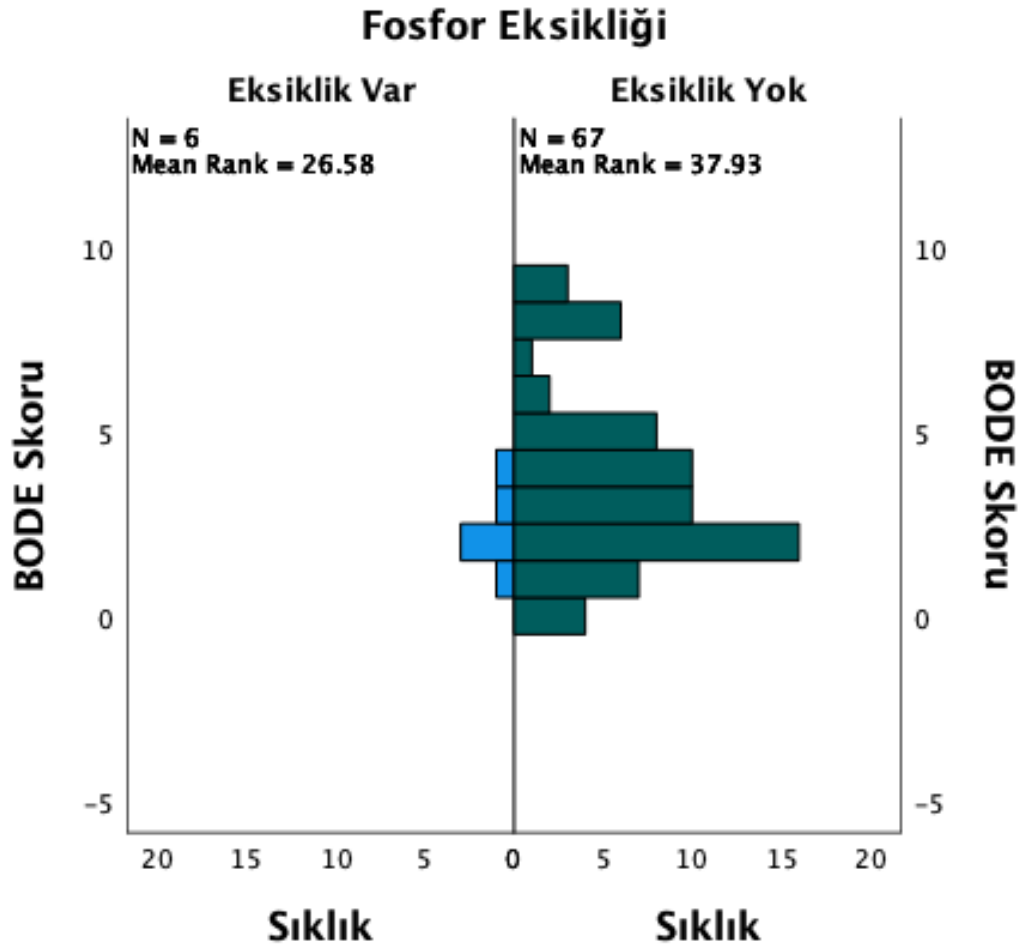
Fosfor	Sayı (n)	FEV1 (lt) (Ort±SD)	FEV1 (%Pred) (Ort±SD)
Eksiklik Yok	72	1,44±0,57	49,40±17,42
Eksiklik Var	7	1,68±0,50	55,43±14,31
		p=0,300	p=0,379

Hastaların serum Vitamin D düzeyi ile BODE skorları karşılaştırıldı. Aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,706$). Hastalar D vitamini eksikliği var ve D vitamini eksikliği yok olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında BODE skoru açısından istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı ($p=0,964$) (Şekil-8).



Şekil 8. D Vitamini Eksikliği ile BODE Skoru Arasındaki İlişki

Hastaların serum fosfor düzeyleri ile BODE skorları karşılaştırıldı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,090$). Hastalar fosfor eksikliği var ve fosfor eksikliği yok olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında BODE skoru açısından istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı ($p=0,203$). (Şekil-9)



Şekil 9. Fosfor Eksikliği ile BODE Skoru Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastaların CAT skorları ile D vitamini eksikliğinin derecesine göre oluşturulan gruplardaki farklar karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,779$). Gruplardaki CAT skorları Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29. D Vitamini Eksikliği ile CAT Karşılaştırılması

	Sayı (n)	CAT (Ort±SD)	CAT En Düşük	CAT En Yüksek
Ağır D Vitamini Eksikliği	16	17,88±8,8	5	34
D Vitamini Eksikliği	30	16,00±9,7	1	33
D Vitamini Yetersizliği	22	18,27±7,6	7	35
D Vitamini Yeterli	17	16,41±8,0	7	34
Toplam	85	17,02±8,6	1	35

Serum fosfor düzeyine göre oluşturulan gruplarda CAT skoru karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmadı ($p=0,198$). Gruplardaki CAT skorları Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30. Fosfor Eksikliği ile CAT Karşılaştırılması

	Sayı (n)	CAT (Ort±SD)
Fosfor Eksikliği Yok	72	17,21±8,8
Fosfor Eksikliği Var	7	12,71±7,7

Hastaların serum vitamin D ve fosfor düzeyleri ile yaş, VKİ, mMRC derecesi, CAT skorları ve altı dakika yürüme mesafeleri karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 31)

Tablo 31. Serum D Vitamini ve Fosfor Düzeyi ile Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametreler	D Vitamini		Fosfor	
	r	p	r	p
Yaş	0.105	0.338	-0.048	0.677
Vücut Kitle İndeksi	0.072	0.515	-0.065	0.567
mMRC Derecesi	-0.051	0.645	0.114	0.315
CAT Skoru	-0.038	0.732	0.153	0.179
6 Dakika Yürüme Mesafesi	0.038	0.740	-0.128	0.280

Hastaların serum vitamin D ve fosfor düzeyleri ile SFT parametreleri karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 32).

Tablo 32. Serum D Vitamini ve Fosfor Düzeyi ile SFT Parametrelerinin Karşılaştırılması

SFT Parametreleri	D Vitamini		Fosfor	
	r	p	r	p
FEV1 (Lt)	0.097	0.376	-0.139	0.222
FEV1 (%Pred)	0.064	0.559	-0.095	0.406
FVC (Lt)	0.092	0.400	-0.130	0.253
FVC (%Pred)	0.031	0.781	-0.031	0.784
FEV1/FVC	0.018	0.868	0.147	0.195
FEF 25-75 (Lt)	0.080	0.465	-0.140	0.218
FEF 25-75 (%Pred)	0.080	0.468	-0.160	0.158

5) TARTIŞMA

KOAH geri dönüşümsüz hava yolu kısıtlılığı ile seyreden, sigara dumanı ve/veya iritan gaz ve partiküllere maruziyet sonucu gelişen kronik bir akciğer hastalığıdır. BOLD çalışmasında KOAH prevalansı erkeklerde %11.2, kadınlarda %8.6 olarak bulunmuştur [10]. GOLD 2023 rehberinde semptom ve alevlenmelerin değerlendirildiği birleşik değerlendirmede hastalar Grup A, Grup B ve Grup E olmak üzere ayrılmıştır.

D vitamini kemik mineralizasyonunda rol oynamasının yanı sıra pek çok işlevi olan, diyetle alınan ya da güneş ışığına maruziyet sonrası deriden sentezlenen yağda çözünen bir vitamindir [77]. Deriden sentezini yaş, pigmentasyon, güneş koruyucular, mevsim, enlem ve obezite gibi faktörler etkiler [87].

Fosfor canlı yaşamının temel bileşenlerinden biri olup vücutta en bol bulunan minerallerden biridir. Yağsız vücut kitlesinin %1-1.4'ünü oluşturur [5]. Hipofosfatemide respiratuar kas zayıflığına ve diyafram kontraktilesinde bozulmaya yol açarak solunum yetmezliğine neden olur [6], [7].

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran KOAH tanısı ile takipli 85 hastada D vitamini ve fosfor eksikliğinin yıllık atak sayısı, FEV1 düzeyi ve BODE skoru üzerindeki etkileri değerlendirildi. Serum vitamin D düzeyi <10 µg/L olan hastalar ağır D vitamini eksikliği, 10-20 µg/L arasında olan hastalar D vitamini eksikliği, 20-30 µg/L arasında olanlar D vitamini yetersizliği ve >30 µg/L olan hastalar D vitamini yeterli olarak gruplandırıldı. Aynı zamanda hastalar serum vitamin D düzeyi <20 µg/L olanlar D vitamini eksikliği var, >20 µg/L olanlar D vitamini eksikliği yok olarak 2 gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan 85 hastadan 79'unda serum fosfor düzeyi çalışıldı. <2.5 mg/dl olan hastalarda fosfor eksikliği var, >2.5 mg/dl olan hastalar fosfor eksikliği yok olarak gruplandırıldı. 7 hastada fosfor eksikliği tespit edildi.

Çalışmaya alınan 85 hastadan 46'sında D vitamini eksikliği saptanırken (%54.1) 39 hasta ise (%45.9) D vitamini eksikliği yok olarak değerlendirildi. D vitamini eksikliği olan hastalardan 16'sında (%18.8) ağır D vitamini eksikliği saptandı. 22 hastada ise (%25.9) D vitamini yetersizliği saptandı. Çalışmaya alınan hastaların D vitamini ortancası 18.9 (2.90-64.04) olarak hesaplandı. D vitamini eksikliği KOAH hastalarında sıklıkla gözlenen bir problemdir. Çalışmamızda D vitamini eksikliği kadın hastalarda erkeklere göre daha sık görülmüş olup bunun sebepleri arasında, güneş kremi kullanımının yoğun olması, dışarı aktivesinin daha az olması ve İslam dinindeki baştan ayağa kapalı giyimi sayabiliriz [132].

Zhu ve ark. tarafından yapılan, 18 çalışmanın incelendiği bir sistematik derleme ve meta analizde KOAH hastalarında kontrol grubuna göre serum D vitamini düzeyinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. D vitamini eksiklik oranı hafif KOAH hastalarına göre orta ve ağır KOAH hastalarında daha düşük olarak saptanmıştır [133]. Çalışmamızda hastalar GOLD evresine göre D vitamini eksikliği açısından karşılaştırılmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p=0.870$).

Çalışmamızda D vitamini eksikliği ile atak sayısı arasındaki ilişkiyi incelemek istedik. Yapılan önceki çalışmalar incelendiğinde bu konuda bir uzlaşma olmadığı görüldü. Lokesh ve ark. tarafından Güney Hindistan'ın kırsal kesimlerinde yapılan, 100 KOAH hastası ve 100 kişilik bir kontrol grubunu içeren bir çalışmada, D vitamini eksikliği %64.5 olarak bulunmuştur. KOAH hastaları kontrol grubuna göre D vitamini eksikliği açısından daha yüksek riskli olarak bulunmuştur. Vitamin D eksikliği olan KOAH hastalarının diğer hastalara göre 3 kat daha fazla atak geçirdiği gözlenmiştir. 3 veya daha fazla atak geçiren hastaların tamamının serum vitamin D düzeyi <15 ng/ml olarak bulunmuştur [134].

Akut alevlenme tablosunda olan 278 KOAH hastası ile 563 stabil KOAH hastasının değerlendirildiği bir sistematik derlemede, serum vitamin D düzeyi

akut alevlenme tablosundaki hastalarda daha düşük olarak bulunmuş. Ancak 3 çalışmanın incelendiği aynı derlemede D vitamini eksikliği ile KOAH alevlenmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [135]. Soeroto ve ark. tarafından Endonezya'da yapılan bir çalışmaya 30 KOAH hastası dahil edilmiştir. Hastaların yarısında D vitamini eksikliği saptanmış olup yapılan analizlerde D vitamini ile atak sayısı arasında orta derecede negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır [3]. Kunisaki ve ark. tarafından yapılan bir prospektif çalışmaya 1142 hasta katılmış. Uzun dönem takiplerde bu hastaların 973'ü incelemeye alınmış. D vitamini ile alevlenme arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ağır D vitamini eksikliği olan (< 10 ng/ml) hastaların alevlenme sayısı daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [136].

Çalışmamıza alınan hastaların atak sayısı ve hastane yatışları değerlendirildi. Atak sayısı ortanca değeri 1 (0-20) olarak bulundu. Alevlenme nedenli hastane yatış ortanca değeri 0 (0-6) olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastalar spirometri ölçümlerine göre GOLD-1, GOLD-2, GOLD-3 ve GOLD-4 olmak üzere 4 gruba ayrıldı. GOLD-4 evresiyle diğer gruplar atak sayısı açısından karşılaştırıldığında GOLD-4 evresindeki hastaların atak sayısı diğer gruplara göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.002$). Alevlenme yönünden D vitamini eksikliği olan grupla eksiklik olmayan grup kıyaslandı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.903$). D vitamininin alevlenme üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar incelendiğinde kesin bir çıkarıma varılamamış olup farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmamızda D vitamini ile atak sayısı arasında bir farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda KOAH hastalarının atak sayıları ile hipofosfatemi arasındaki ilişkiyi inceledik. Farah ve ark. tarafından 242 hastayla İsrail'de yapılan bir çalışmada hastaların %5'inde serum fosfor düzeyi düşük olarak saptanmıştır. Düşük fosfor düzeylerinin KOAH alevlenmesi, mekanik ventilatör ihtiyacı, hospitalizasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde geçirilen süre ve mortaliteye

katkıda bulunduğu görülmüştür [137]. Bu çalışmamızda 79 hastadan serum fosfor düzeyi çalışıldı. 7 hastada fosfor eksikliği saptandı. Hipofosfatemi ile atak sayısı arasında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların solunum fonksiyon testleri değerlendirildi. GOLD evresine göre hastalar gruplandırıldı. GOLD-1'de 6, GOLD-2'de 35, GOLD-3'te 35 ve GOLD-4'te 9 hasta bulunmaktaydı. Hastaların FEV1 ortalaması $1,50\pm 0,58$ lt idi. FEV1 % Beklenen ortalaması $50,58\pm 17,55$ idi. Bu çalışmada hastaların FEV1 düzeyleri ile D vitamini eksikliği ve hipofosfatemi arasındaki ilişki incelendi. Jung ve ark. tarafından Kore'de 193 KOAH hastası ile yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olan grupta FEV1, FEV1 % Beklenen ve FEV1/FVC oranı eksiklik olmayan gruba göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca 6 dakika yürüme mesafesi eksiklik olan grupta daha düşük çıkmıştır.[121] Bir başka çalışmada serum vitamin D düzeyi ile FEV1 ölçümleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır [4]. Lange ve ark. tarafından 626 kişiyle yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliğinin akciğer fonksiyonları üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmış. Ancak D vitamini eksikliği olan ve halen sigara içmekte olan kişiler değerlendirildiğinde bu hastalarda FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerlerinin daha düşük olduğu ve D vitamini yeterli grupla kıyaslandığında FEV1'de daha hızlı bir düşüş olduğu gözlenmiştir [138].

Çalışmamızda hastaları D vitamini eksiklik derecesine göre 4 gruba ayırdık. Ağır D vitamini eksikliği olan grupta FEV1 ortalaması $1,36\pm 0,66$ iken, D vitamini eksikliği olan grupta FEV1 $1,54\pm 0,59$ olarak bulunmuştur. D vitamini yetersizliği olan grupta $1,44\pm 0,53$ iken, D vitamini yeterli olan grupta $1,63\pm 0,58$ olarak hesaplanmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Aynı zamanda hastalar fosfor eksikliği açısından değerlendirilmiş olup fosfor eksikliği olan grupla, eksiklik olmayan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Bu değerlendirmeler sonucunda D vitamini ve fosfor eksikliğinin KOAH hastalarında atak sayısı ve akciğer fonksiyonları üzerinde etkisi olmadığı görüldü. Bu çalışmayı sınırlayan faktörler arasında, hasta sayısının kısmen düşük olması, D vitamini eksikliği olan hastalarda replasman sonrası kontrollerin yapılmaması sayılabilir. İleri dönemlerde daha yüksek bir hasta popölasyonunun dahil edildiği, D vitamini eksikliği olan hastalarda replasman öncesi ve sonrası değerlendirmelerin (SFT, CAT, mMRC, Alevlenme sorgulaması vs.) yapıldığı prospektif çalışmalar yapılmalıdır.



6) SONUÇLAR

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda KOAH tanısı ile takip edilen 85 hasta değerlendirildi. Hastaların serum D vitamini ve fosfor düzeyleri, yıllık atak sayıları, CAT skorları, mMRC dispne dereceleri, 6 dakika yürüme mesafeleri, SFT sonuçları ve BODE skorları belirlendi. Serum D vitamini ve fosfor düzeyleri ile hastaların yıllık atak sayıları, FEV1 düzeyleri ve BODE skorları arasındaki ilişki incelendi. Elde edilen veriler özetlenecek olursa;

- 1) D vitamini eksikliği kadınlarda erkeklere göre sınırda anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldü ($p=0.048$). Fosfor eksikliği açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
- 2) Hastaların GOLD evresine göre D vitamini ve fosfor eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- 3) KOAH birleşik değerlendirmeye göre Grup A, Grup B ve Grup E arasında D vitamini ve fosfor eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- 4) Hastaların GOLD evresiyle atak sayıları arasındaki ilişki incelendi. GOLD-4 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. Hastaların FEV1 ölçümleriyle atak sayıları arasında negatif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü.
- 5) Hastaların D vitamini ve fosfor düzeyleri ile atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- 6) KOAH birleşik değerlendirmeye göre Grup A, Grup B ve Grup E arasında FEV1 ölçümü açısından farklılık bulundu. Bu farkın yapılan analizlerde Grup A ile Grup E arasında olduğu saptandı.
- 7) D vitamini ve fosfor eksikliği ile FEV1 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- 8) Hastaların BODE skorları ile serum D vitamini ve fosfor düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

9) Hastaların yaşı, vücut kitle indeksi, mMRC derecesi, CAT skoru ve 6 dakika yürüme mesafesi ile serum D vitamini ve fosfor düzeyi arasında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmadı.



KAYNAKLAR

- [1] “2023 GOLD Report”, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD*. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (erişim 14 Kasım 2022).
- [2] “Vitamin D: A millenium perspective - Holick - 2003 - Journal of Cellular Biochemistry - Wiley Online Library”.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.10338> (erişim 07 Ekim 2022).
- [3] A. Y. Soeroto, D. Setiawan, N. N. Asriputri, G. Darmawan, G. Laurus, ve P. Santoso, “Association Between Vitamin D Levels and FEV1, Number of Exacerbations, and CAT Score in Stable COPD Patients in Indonesia”, *Int. J. Gen. Med.*, c. Volume 14, ss. 7293-7297, Eki. 2021, doi: 10.2147/IJGM.S333039.
- [4] W. Janssens *vd.*, “Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene”, *Thorax*, c. 65, sy 3, ss. 215-220, Mar. 2010, doi: 10.1136/thx.2009.120659.
- [5] R. P. Heaney, “Phosphorus”, içinde *Present Knowledge in Nutrition*, John Wiley & Sons, Ltd, 2012, ss. 447-458. doi: 10.1002/9781119946045.ch29.
- [6] T. R. Gravelyn, N. Brophy, C. Siegert, ve M. Peters-Golden, “Hypophosphatemia-associated respiratory muscle weakness in a general inpatient population”, *Am. J. Med.*, c. 84, sy 5, ss. 870-876, May. 1988, doi: 10.1016/0002-9343(88)90065-4.
- [7] M. Aubier *vd.*, “Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure”, *N. Engl. J. Med.*, c. 313, sy 7, ss. 420-424, Ağu. 1985, doi: 10.1056/NEJM198508153130705.
- [8] G. 2019 A. Collaborators, “Global, regional, and national burden of diseases and injuries for adults 70 years and older: systematic analysis for the Global Burden of Disease 2019 Study”, *BMJ*, c. 376, s. e068208, Mar. 2022, doi: 10.1136/bmj-2021-068208.
- [9] A. M. Menezes *vd.*, “The PLATINO study: description of the distribution, stability, and mortality according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification from 2007 to 2017”, *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, c. 12, ss. 1491-1501, May. 2017, doi: 10.2147/COPD.S136023.
- [10] P. Burney *vd.*, “Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic

Airflow Obstruction in a Large Multinational Study”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 203, sy 11, ss. 1353-1365, Haz. 2021, doi: 10.1164/rccm.202005-1990OC.

[11] S. Safiri *vd.*, “Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019”, *BMJ*, c. 378, s. e069679, Tem. 2022, doi: 10.1136/bmj-2021-069679.

[12] “Murphy - 2021 - Mortality in the United States, 2020.pdf”. Erişim: 06 Eylül 2022. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db427.pdf>

[13] M. Thomsen, B. G. Nordestgaard, J. Vestbo, ve P. Lange, “Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study”, *Lancet Respir. Med.*, c. 1, sy 7, ss. 543-550, Eyl. 2013, doi: 10.1016/S2213-2600(13)70137-1.

[14] J. K. Stoller ve L. S. Aboussouan, “ α 1-antitrypsin deficiency”, *The Lancet*, c. 365, sy 9478, ss. 2225-2236, Haz. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)66781-5.

[15] I. Blanco, I. Diego, P. Bueno, S. Pérez-Holanda, F. Casas-Maldonado, ve M. Miravittles, “Prevalence of α 1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review”, *Eur. Respir. Rev.*, c. 29, sy 157, Eyl. 2020, doi: 10.1183/16000617.0014-2020.

[16] “2022 GOLD Reports”, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD*. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/> (erişim 06 Eylül 2022).

[17] J. C. Hogg ve W. Timens, “The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, c. 4, sy 1, ss. 435-459, 2009, doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145.

[18] W. M. Thurlbeck, “Pathology of Chronic Airflow Obstruction”, *CHEST*, c. 97, sy 2, ss. 6s-10s, Şub. 1990, doi: 10.1016/S0012-3692(15)41137-7.

[19] P. Pahal, A. Avula, ve S. Sharma, “Emphysema”, içinde *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Erişim: 08 Eylül 2022. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482217/>

[20] H. Uluçoban Dede, “KOAHA Hastalarında D Vitamini Eksikliğinin Akciğer Fonksiyonları Üzerine Etkisi”, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Antalya, 2016.

- [21] V. I. Peinado *vd.*, “Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 159, sy 5 Pt 1, ss. 1605-1611, May. 1999, doi: 10.1164/ajrccm.159.5.9807059.
- [22] G. Derinkuyu, “KOAHA’da Sistemik İnflamasyon-Vitamin D İlişkisi”, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Adana, 2013.
- [23] M. A. Sze *vd.*, “Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 192, sy 4, ss. 438-445, Ağu. 2015, doi: 10.1164/rccm.201502-0223OC.
- [24] S.-H. Lee *vd.*, “Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema”, *Nat. Med.*, c. 13, sy 5, Art. sy 5, May. 2007, doi: 10.1038/nm1583.
- [25] M. Ciğerli Ocak, “KOAHA’da Vitamin D’nin Rolü”, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Adana, 2012.
- [26] P. J. Barnes, “Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease”, *Nat. Rev. Immunol.*, c. 8, sy 3, ss. 183-192, Mar. 2008, doi: 10.1038/nri2254.
- [27] W. Gao *vd.*, “Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease?”, *Respirology*, c. 20, sy 5, ss. 722-729, 2015, doi: 10.1111/resp.12542.
- [28] A. T. Comstock *vd.*, “Rhinovirus-Induced Barrier Dysfunction in Polarized Airway Epithelial Cells Is Mediated by NADPH Oxidase 1[∇]”, *J. Virol.*, c. 85, sy 13, ss. 6795-6808, Tem. 2011, doi: 10.1128/JVI.02074-10.
- [29] G. G. Brusselle, G. F. Joos, ve K. R. Bracke, “New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease”, *The Lancet*, c. 378, sy 9795, ss. 1015-1026, Eyl. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60988-4.
- [30] N. Ferhani *vd.*, “Expression of High-Mobility Group Box 1 and of Receptor for Advanced Glycation End Products in Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 181, sy 9, ss. 917-927, May. 2010, doi: 10.1164/rccm.200903-0340OC.
- [31] M. Lommatzsch *vd.*, “Extracellular adenosine triphosphate and chronic obstructive pulmonary disease”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 181, sy 9, ss. 928-

934, May. 2010, doi: 10.1164/rccm.200910-1506OC.

[32] C. Zhao, X. Fang, D. Wang, F. Tang, ve X. Wang, "Involvement of type II pneumocytes in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease", *Respir. Med.*, c. 104, sy 10, ss. 1391-1395, Eki. 2010, doi: 10.1016/j.rmed.2010.06.018.

[33] P. J. Barnes, "Alveolar Macrophages as Orchestrators of COPD", *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.*, c. 1, sy 1, ss. 59-70, Oca. 2004, doi: 10.1081/COPD-120028701.

[34] R. Finkelstein, R. S. Fraser, H. Ghezzi, ve M. G. Cosio, "Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers.", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 152, sy 5, ss. 1666-1672, Kas. 1995, doi: 10.1164/ajrccm.152.5.7582312.

[35] M. Shamsuddin, E. Chen, J. Anderson, ve L. J. Smith, "Regulation of leukotriene and platelet-activating factor synthesis in human alveolar macrophages", *J. Lab. Clin. Med.*, c. 130, sy 6, ss. 615-626, Ara. 1997, doi: 10.1016/s0022-2143(97)90111-6.

[36] P. Montuschi, S. Kharitonov, G. Ciabattini, ve P. Barnes, "Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD", *Thorax*, c. 58, sy 7, ss. 585-588, Tem. 2003, doi: 10.1136/thorax.58.7.585.

[37] E. Karaçay Yeşiloğlu, "KOAHA Tanılı Hastalarda Serum Vitamin D Düzeyi İle KOAHA Atak Sıklığı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi", Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016.

[38] P. J. Barnes, "Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease", *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 138, sy 1, ss. 16-27, Tem. 2016, doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.

[39] P. J. Barnes, "Asthma-COPD Overlap", *CHEST*, c. 149, sy 1, ss. 7-8, Oca. 2016, doi: 10.1016/j.chest.2015.08.017.

[40] P. J. Barnes, "The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease", *J. Clin. Invest.*, c. 118, sy 11, ss. 3546-3556, Kas. 2008, doi: 10.1172/JCI36130.

[41] P. A. Kirkham ve P. J. Barnes, "Oxidative Stress in COPD", *CHEST*, c. 144, sy 1, ss. 266-273, Tem. 2013, doi: 10.1378/chest.12-2664.

[42] E. Drost vd., "Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD", *Thorax*, c. 60, sy 4, ss. 293-300, Nis. 2005, doi:

10.1136/thx.2004.027946.

- [43] N. Mercado *vd.*, “Decreased histone deacetylase 2 impairs Nrf2 activation by oxidative stress”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, c. 406, sy 2, ss. 292-298, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.bbrc.2011.02.035.
- [44] S. R. Johnson, “Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone”, *Thorax*, c. 71, sy 2, ss. 105-106, Şub. 2016, doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208204.
- [45] J. C. Hogg *vd.*, “The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, *N. Engl. J. Med.*, c. 350, sy 26, ss. 2645-2653, Haz. 2004, doi: 10.1056/NEJMoa032158.
- [46] J. E. McDonough *vd.*, “Small-Airway Obstruction and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, *N. Engl. J. Med.*, c. 365, sy 17, ss. 1567-1575, Eki. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1106955.
- [47] A. F. Elbehairy *vd.*, “Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 191, sy 12, ss. 1384-1394, Haz. 2015, doi: 10.1164/rccm.201501-0157OC.
- [48] D. Ofir, P. Laveneziana, K. A. Webb, Y.-M. Lam, ve D. E. O’Donnell, “Mechanisms of Dyspnea during Cycle Exercise in Symptomatic Patients with GOLD Stage I Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 177, sy 6, ss. 622-629, Mar. 2008, doi: 10.1164/rccm.200707-1064OC.
- [49] R. Rodríguez-Roisin, M. Drakulovic, D. A. Rodríguez, J. Roca, J. A. Barberà, ve P. D. Wagner, “Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity”, *J. Appl. Physiol.*, c. 106, sy 6, ss. 1902-1908, Haz. 2009, doi: 10.1152/jappphysiol.00085.2009.
- [50] S. Sakao, N. F. Voelkel, ve K. Tatsumi, “The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations”, *Eur. Respir. Rev.*, c. 23, sy 133, ss. 350-355, Eyl. 2014, doi: 10.1183/09059180.00007913.
- [51] J. C. Bestall, E. A. Paul, R. Garrod, R. Garnham, P. W. Jones, ve J. A. Wedzicha, “Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease”, *Thorax*, c. 54, sy 7, ss. 581-586, Tem. 1999, doi: 10.1136/thx.54.7.581.

- [52] P. W. Jones, F. H. Quirk, C. M. Baveystock, ve P. Littlejohns, “A Self-complete Measure of Health Status for Chronic Airflow Limitation: The St. George’s Respiratory Questionnaire”, *Am. Rev. Respir. Dis.*, c. 145, sy 6, ss. 1321-1327, Haz. 1992, doi: 10.1164/ajrccm/145.6.1321.
- [53] P. W. Jones, G. Harding, P. Berry, I. Wiklund, W.-H. Chen, ve N. K. Leidy, “Development and first validation of the COPD Assessment Test”, *Eur. Respir. J.*, c. 34, sy 3, ss. 648-654, Eyl. 2009, doi: 10.1183/09031936.00102509.
- [54] P. W. Jones, “Health Status and the Spiral of Decline”, *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.*, c. 6, sy 1, ss. 59-63, Oca. 2009, doi: 10.1080/15412550802587943.
- [55] M. K. Han *vd.*, “Implications of the GOLD 2011 Disease Severity Classification in the COPD Gene Cohort”, *Lancet Respir. Med.*, c. 1, sy 1, ss. 43-50, Mar. 2013, doi: 10.1016/S2213-2600(12)70044-9.
- [56] S. Burge ve J. A. Wedzicha, “COPD exacerbations: definitions and classifications”, *Eur. Respir. J.*, c. 21, sy 41 suppl, ss. 46s-53s, Haz. 2003, doi: 10.1183/09031936.03.00078002.
- [57] T. a. R. Seemungal, G. C. Donaldson, A. Bhowmik, D. J. Jeffries, ve J. A. Wedzicha, “Time Course and Recovery of Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 161, sy 5, ss. 1608-1613, May. 2000, doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9908022.
- [58] J. R. Hurst *vd.*, “Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, *N. Engl. J. Med.*, c. 363, sy 12, ss. 1128-1138, Eyl. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0909883.
- [59] G. Donaldson, T. Seemungal, A. Bhowmik, ve J. Wedzicha, “Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease”, *Thorax*, c. 57, sy 10, ss. 847-852, Eki. 2002, doi: 10.1136/thorax.57.10.847.
- [60] J. Soler-Cataluna, M. Martinez-Garcia, S. Roman, E. Salcedo, M. Navarro, ve R. Ochando, “Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease”, *Thorax*, c. 60, sy 11, ss. 925-931, Kas. 2005, doi: 10.1136/thx.2005.040527.
- [61] D. W. Mapel, J. S. Hurley, F. J. Frost, H. V. Petersen, M. A. Picchi, ve D. B.

Coultas, "Health Care Utilization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Case-Control Study in a Health Maintenance Organization", *Arch. Intern. Med.*, c. 160, sy 17, ss. 2653-2658, Eyl. 2000, doi: 10.1001/archinte.160.17.2653.

[62] A. Agusti *vd.*, "Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort", *Respir. Res.*, c. 11, sy 1, s. 122, 2010, doi: 10.1186/1465-9921-11-122.

[63] "Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting.", *Bull. World Health Organ.*, c. 75, sy 5, ss. 397-415, 1997.

[64] M. Montes de Oca, "Smoking Cessation/Vaccinations", *Clin. Chest Med.*, c. 41, sy 3, ss. 495-512, Eyl. 2020, doi: 10.1016/j.ccm.2020.06.013.

[65] I. Romieu, H. Riojas-Rodríguez, A. T. Marrón-Mares, A. Schilman, R. Perez-Padilla, ve O. Masera, "Improved Biomass Stove Intervention in Rural Mexico", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 180, sy 7, ss. 649-656, Eki. 2009, doi: 10.1164/rccm.200810-1556OC.

[66] B. R. Celli *vd.*, "Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 203, sy 6, ss. 689-698, Mar. 2021, doi: 10.1164/rccm.202005-1854OC.

[67] P. S. Burge, P. M. A. Calverley, P. W. Jones, S. Spencer, J. A. Anderson, ve T. K. Maslen, "Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial", *BMJ*, c. 320, sy 7245, ss. 1297-1303, May. 2000, doi: 10.1136/bmj.320.7245.1297.

[68] P. Calverley *vd.*, "Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial", *Lancet Lond. Engl.*, c. 361, sy 9356, ss. 449-456, Şub. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)12459-2.

[69] F. Maltais *vd.*, "Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial", *Respir. Res.*, c. 20, sy 1, s. 238, Eki. 2019, doi: 10.1186/s12931-019-1193-9.

[70] Y. Oba, E. Keeney, N. Ghatehorde, ve S. Dias, "Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease

(COPD): a systematic review and network meta-analysis”, *Cochrane Database Syst. Rev.*, c. 12, s. CD012620, Ara. 2018, doi: 10.1002/14651858.CD012620.pub2.

[71] D. A. Lipson *vd.*, “Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD”, *N. Engl. J. Med.*, c. 378, sy 18, ss. 1671-1680, May. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1713901.

[72] K. F. Rabe *vd.*, “Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD”, *N. Engl. J. Med.*, c. 383, sy 1, ss. 35-48, Tem. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1916046.

[73] J. A. Wedzicha ve T. A. Seemungal, “COPD exacerbations: defining their cause and prevention”, *Lancet Lond. Engl.*, c. 370, sy 9589, ss. 786-796, 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8.

[74] B. R. Celli *vd.*, “Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper”, *Eur. Respir. J.*, c. 23, sy 6, ss. 932-946, Haz. 2004, doi: 10.1183/09031936.04.00014304.

[75] L. Davies, R. M. Angus, ve P. M. A. Calverley, “Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial”, *The Lancet*, c. 354, sy 9177, ss. 456-460, Ağu. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(98)11326-0.

[76] F. Maltais *vd.*, “Comparison of Nebulized Budesonide and Oral Prednisolone with Placebo in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 165, sy 5, ss. 698-703, Mar. 2002, doi: 10.1164/ajrccm.165.5.2109093.

[77] “THE GLOBAL EPIDEMIOLOGY OF VITAMIN D STATUS • JARLIFE”. <https://www.jarlife.net/703-the-global-epidemiology-of-vitamin-d-status.html> (erişim 07 Ekim 2022).

[78] N. M. van Schoor ve P. Lips, “Worldwide vitamin D status”, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, c. 25, sy 4, ss. 671-680, Ağu. 2011, doi: 10.1016/j.beem.2011.06.007.

[79] H. F. DeLuca, “Overview of general physiologic features and functions of vitamin D”, *Am. J. Clin. Nutr.*, c. 80, sy 6, ss. 1689S-1696S, Ara. 2004, doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689S.

[80] M. F. Holick, “Resurrection of vitamin D deficiency and rickets”, *J. Clin.*

Invest., c. 116, sy 8, ss. 2062-2072, Ağu. 2006, doi: 10.1172/JCI29449.

[81] “Vitamin D: From Photosynthesis, Metabolism, and Action to Clinical Applications”, *Clinical Gate*, 28 Mart 2015. <https://clinicalgate.com/vitamin-d-from-photosynthesis-metabolism-and-action-to-clinical-applications/> (erişim 11 Ekim 2022).

[82] D. Bikle, “Nonclassic Actions of Vitamin D”, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, c. 94, sy 1, ss. 26-34, Oca. 2009, doi: 10.1210/jc.2008-1454.

[83] M. F. Holick, “The D-lemma: To Screen or Not to Screen for 25-Hydroxyvitamin D Concentrations”, *Clin. Chem.*, c. 56, sy 5, ss. 729-731, May. 2010, doi: 10.1373/clinchem.2009.139253.

[84] D. Gogas Yavuz vd., *OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU*. 2016.

[85] M. Holick, “Vitamin D Deficiency”, *N. Engl. J. Med.*, c. 357, ss. 266-81, Ağu. 2007, doi: 10.1056/NEJMra070553.

[86] “Causes of vitamin D deficiency and resistance - UpToDate”. <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-vitamin-d-deficiency-and-resistance> (erişim 19 Ekim 2022).

[87] M. F. Holick, “Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease”, *Am. J. Clin. Nutr.*, c. 80, sy 6, ss. 1678S-1688S, Ara. 2004, doi: 10.1093/ajcn/80.6.1678S.

[88] J. MacLaughlin ve M. F. Holick, “Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3.”, *J. Clin. Invest.*, c. 76, sy 4, ss. 1536-1538, Eki. 1985.

[89] T. L. Clemens, S. L. Henderson, J. S. Adams, ve M. F. Holick, “INCREASED SKIN PIGMENT REDUCES THE CAPACITY OF SKIN TO SYNTHESISE VITAMIN D3”, *The Lancet*, c. 319, sy 8263, ss. 74-76, Oca. 1982, doi: 10.1016/S0140-6736(82)90214-8.

[90] L. Y. MATSUOKA, L. IDE, J. WORTSMAN, J. A. MACLAUGHLIN, ve M. F. HOLICK, “Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D3 Synthesis*”, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, c. 64, sy 6, ss. 1165-1168, Haz. 1987, doi: 10.1210/jcem-64-6-1165.

[91] A. R. WEBB, L. KLINE, ve M. F. HOLICK, “Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in

Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin*”, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, c. 67, sy 2, ss. 373-378, Ağu. 1988, doi: 10.1210/jcem-67-2-373.

[92] J. Wortsman, L. Y. Matsuoka, T. C. Chen, Z. Lu, ve M. F. Holick, “Decreased bioavailability of vitamin D in obesity”, *Am. J. Clin. Nutr.*, c. 72, sy 3, ss. 690-693, Eyl. 2000, doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.

[93] “Williams Textbook of Endocrinology - 14th Edition”.
<https://www.elsevier.com/books/williams-textbook-of-endocrinology/melmed/978-0-323-55596-8> (erişim 20 Ekim 2022).

[94] C. Herr *vd.*, “The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer”, *Respir. Res.*, c. 12, sy 1, s. 31, Ara. 2011, doi: 10.1186/1465-9921-12-31.

[95] S. Dimeloe, A. Nanzer, K. Ryanna, ve C. Hawrylowicz, “Regulatory T cells, inflammation and the allergic response—The role of glucocorticoids and Vitamin D”, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, c. 120, sy 2, ss. 86-95, May. 2010, doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.029.

[96] “Evaluation of phagocytosis in rickets - PubMed”.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4910639/> (erişim 26 Ekim 2022).

[97] P. T. Liu *vd.*, “Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response”, *Science*, c. 311, sy 5768, ss. 1770-1773, Mar. 2006, doi: 10.1126/science.1123933.

[98] S. Chen, G. P. Sims, X. X. Chen, Y. Y. Gu, S. Chen, ve P. E. Lipsky, “Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Human B Cell Differentiation”, *J. Immunol.*, c. 179, sy 3, ss. 1634-1647, Ağu. 2007, doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1634.

[99] E. Hyppönen, D. J. Berry, M. Wjst, ve C. Power, “Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE – a significant but nonlinear relationship”, *Allergy*, c. 64, sy 4, ss. 613-620, 2009, doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01865.x.

[100] J. J. CANNELL *vd.*, “Epidemic influenza and vitamin D”, *Epidemiol. Infect.*, c. 134, sy 6, ss. 1129-1140, Ara. 2006, doi: 10.1017/S0950268806007175.

[101] A. A. Ginde, J. M. Mansbach, ve C. A. Camargo, “Vitamin D, respiratory infections, and asthma”, *Curr. Allergy Asthma Rep.*, c. 9, sy 1, ss. 81-87, Oca. 2009,

doi: 10.1007/s11882-009-0012-7.

[102] A. A. Ginde, J. M. Mansbach, ve C. A. Camargo, “Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey”, *Arch. Intern. Med.*, c. 169, sy 4, ss. 384-390, Şub. 2009, doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.

[103] I. Laaksi *vd.*, “An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men”, *Am. J. Clin. Nutr.*, c. 86, sy 3, ss. 714-717, Eyl. 2007, doi: 10.1093/ajcn/86.3.714.

[104] V. Wayse, A. Yousafzai, K. Mogale, ve S. Filteau, “Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y”, *Eur. J. Clin. Nutr.*, c. 58, sy 4, Art. sy 4, Nis. 2004, doi: 10.1038/sj.ejcn.1601845.

[105] M. Urashima, T. Segawa, M. Okazaki, M. Kurihara, Y. Wada, ve H. Ida, “Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren”, *Am. J. Clin. Nutr.*, c. 91, sy 5, ss. 1255-1260, May. 2010, doi: 10.3945/ajcn.2009.29094.

[106] A. F. Gombart, “The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection”, *Future Microbiol.*, c. 4, s. 1151, Kas. 2009, doi: 10.2217/fmb.09.87.

[107] K. E. Nnoaham ve A. Clarke, “Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis”, *Int. J. Epidemiol.*, c. 37, sy 1, ss. 113-119, Şub. 2008, doi: 10.1093/ije/dym247.

[108] E. W. Nursyam, Z. Amin, ve C. M. Rumende, “The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion”, *Acta Medica Indones.*, c. 38, sy 1, ss. 3-5, Mar. 2006.

[109] H.-S. Lim, R. Roychoudhuri, J. Peto, G. Schwartz, P. Baade, ve H. Møller, “Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure”, *Int. J. Cancer*, c. 119, sy 7, ss. 1530-1536, 2006, doi: 10.1002/ijc.22052.

[110] C. F. Garland, E. D. Gorham, S. B. Mohr, ve F. C. Garland, “Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective”, *Ann. Epidemiol.*, c. 19, sy 7, ss. 468-483, Tem. 2009, doi: 10.1016/j.annepidem.2009.03.021.

[111] A. Zittermann, “Vitamin D and disease prevention with special reference to

cardiovascular disease”, *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, c. 92, sy 1, ss. 39-48, Eyl. 2006, doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.001.

[112] R. Krause, M. Bühring, W. Hopfenmüller, M. F. Holick, ve A. M. Sharma, “Ultraviolet B and blood pressure”, *Lancet Lond. Engl.*, c. 352, sy 9129, ss. 709-710, Ağu. 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(05)60827-6.

[113] A. Zittermann, S. S. Schleithoff, G. Tenderich, H. K. Berthold, R. Körfer, ve P. Stehle, “Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure?”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, c. 41, sy 1, ss. 105-112, Oca. 2003, doi: 10.1016/S0735-1097(02)02624-4.

[114] A. A. Litonjua ve S. T. Weiss, “Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic?”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 120, sy 5, ss. 1031-1035, Kas. 2007, doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.028.

[115] J. M. Brehm *vd.*, “Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 179, sy 9, ss. 765-771, May. 2009, doi: 10.1164/rccm.200808-1361OC.

[116] G. Devereux *vd.*, “Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing”, *Am. J. Clin. Nutr.*, c. 85, sy 3, ss. 853-859, Mar. 2007, doi: 10.1093/ajcn/85.3.853.

[117] C. A. Camargo *vd.*, “Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age”, *Am. J. Clin. Nutr.*, c. 85, sy 3, ss. 788-795, Mar. 2007, doi: 10.1093/ajcn/85.3.788.

[118] E. HYPPÖNEN *vd.*, “Infant Vitamin D Supplementation and Allergic Conditions in Adulthood: Northern Finland Birth Cohort 1966”, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, c. 1037, sy 1, ss. 84-95, 2004, doi: 10.1196/annals.1337.013.

[119] C. R. Gale *vd.*, “Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes”, *Eur. J. Clin. Nutr.*, c. 62, sy 1, ss. 68-77, Oca. 2008, doi: 10.1038/sj.ejcn.1602680.

[120] P. N. Black ve R. Scragg, “Relationship Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Pulmonary Function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey”, *CHEST*, c. 128, sy 6, ss. 3792-3798, Ara. 2005, doi: 10.1378/chest.128.6.3792.

[121] J. Y. Jung *vd.*, “Relationship of vitamin D status with lung function and

exercise capacity in COPD”, *Respirology*, c. 20, sy 5, ss. 782-789, 2015, doi: 10.1111/resp.12538.

[122] M. Calle Rubio, J. L. Álvarez-Sala, G. Vargas Centanaro, A. M. H. Navarro, ve J. L. R. Hermosa, “Testing for Vitamin D in High-Risk COPD in Outpatient Clinics in Spain: A Cross-Sectional Analysis of the VITADEPOC Study”, *J. Clin. Med.*, c. 11, sy 5, s. 1347, Mar. 2022, doi: 10.3390/jcm11051347.

[123] S. O. Shaheen *vd.*, “Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD”, *Thorax*, c. 66, sy 8, ss. 692-698, Ağu. 2011, doi: 10.1136/thx.2010.155234.

[124] A. Zendedel, M. Gholami, K. Anbari, K. Ghanadi, E. C. Bachari, ve A. Azargon, “Effects of Vitamin D Intake on FEV1 and COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial Study”, *Glob. J. Health Sci.*, c. 7, sy 4, s. p243, Oca. 2015, doi: 10.5539/gjhs.v7n4p243.

[125] T. Yumrutepe, Z. A. Aytemur, O. Baysal, H. Taskapan, C. M. Taskapan, ve S. S. Hacievliyagil, “Relationship between vitamin D and lung function, physical performance and balance on patients with stage I-III chronic obstructive pulmonary disease”, *Rev. Assoc. Medica Bras.* 1992, c. 61, sy 2, ss. 132-138, Nis. 2015, doi: 10.1590/1806-9282.61.02.132.

[126] “OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU”, *Turk. J. Endocrinol. Metab.*, 2016, doi: 10.4274/tjem.omkhttk.

[127] J. Amanzadeh ve R. F. Reilly, “Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management”, *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, c. 2, sy 3, ss. 136-148, Mar. 2006, doi: 10.1038/ncpneph0124.

[128] J. R. Shiber ve A. Mattu, “Serum phosphate abnormalities in the emergency department1”, *J. Emerg. Med.*, c. 23, sy 4, ss. 395-400, Kas. 2002, doi: 10.1016/S0736-4679(02)00578-4.

[129] R. Farah, R. Khamisy-farah, Z. Arraf, L. Jacobson, ve N. Makhoul, “Hypophosphatemia as a prognostic value in acute exacerbation of COPD”, *Clin. Respir. J.*, c. 7, sy 4, ss. 407-415, 2013, doi: 10.1111/crj.12027.

[130] P. Mutlu, M. İ. Güven, Ö. Özerdoğan, ve N. A. Mirici, “KOAHA'DA UNUTULAN ELEMENT; FOSFOR”, *Troia Med. J.*, c. 1, sy 3, Art. sy 3, Ara. 2019.

- [131] Y. Zhao *vd.*, “Effect of hypophosphatemia on the withdrawal of mechanical ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease”, *Biomed. Rep.*, c. 4, sy 4, ss. 413-416, Nis. 2016, doi: 10.3892/br.2016.605.
- [132] D. A. Hussein *vd.*, “Pattern of vitamin D deficiency in a Middle Eastern population: A cross-sectional study”, *Int. J. Funct. Nutr.*, c. 3, sy 5, ss. 1-7, Eyl. 2022, doi: 10.3892/ijfn.2022.30.
- [133] B. Zhu, B. Zhu, C. Xiao, ve Z. Zheng, “Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis”, *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, c. 10, ss. 1907-1916, Eyl. 2015, doi: 10.2147/COPD.S89763.
- [134] K. S. Lokesh *vd.*, “Vitamin D deficiency is associated with chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation of COPD”, *Clin. Respir. J.*, c. 15, sy 4, ss. 389-399, Nis. 2021, doi: 10.1111/crj.13310.
- [135] M. Zhu, T. Wang, C. Wang, ve Y. Ji, “The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis”, *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, c. Volume 11, ss. 2597-2607, Eki. 2016, doi: 10.2147/COPD.S101382.
- [136] K. M. Kunisaki, D. E. Niewoehner, J. E. Connett, ve COPD Clinical Research Network, “Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 185, sy 3, ss. 286-290, Şub. 2012, doi: 10.1164/rccm.201109-1644OC.
- [137] R. Farah, R. Khamisy-farah, Z. Arraf, L. Jacobson, ve N. Makhoul, “Hypophosphatemia as a prognostic value in acute exacerbation of COPD: Significance of hypophosphatemia in COPD”, *Clin. Respir. J.*, c. 7, sy 4, ss. 407-415, Eki. 2013, doi: 10.1111/crj.12027.
- [138] N. E. Lange, D. Sparrow, P. Vokonas, ve A. A. Litonjua, “Vitamin D Deficiency, Smoking, and Lung Function in the Normative Aging Study”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 186, sy 7, ss. 616-621, Eki. 2012, doi: 10.1164/rccm.201110-1868OC.