



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI VE YOĞUN BAKIM ANABİLİM DALI

**D VİTAMİNİNİN KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER
HASTALIĞI'NIN KLİNİĞİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. DERYA KOCAKAYA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2014



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI VE YOĞUN BAKIM ANABİLİM DALI

**D VİTAMİNİNİN KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER
HASTALIĞI'NIN KLİNİĞİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. DERYA KOCAKAYA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. BERRİN BAĞCI CEYHAN

İSTANBUL 2014

ÖNSÖZ

Asistanlık hayatım boyunca hayat görüşünü, davranışlarını ve çalışma azmini her zaman örnek aldığım; özellikle tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında, gece gündüz demeden bilgisini ve emeğini benimle paylaşan, sevgisi ve özverisi ile her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Berrin BAĞCI CEYHAN'a,

Tıp fakültesi yıllarından başlayarak bilgi birikimi, bilgisini aktarmadaki ustalığı ve klinik yaklaşımları ile eğitimimize olan ölçülemez katkıları için Prof. Dr. Sait KARAKURT'a,

Asistanlık eğitimimiz süresince bilgisini ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Prof. Dr. Turgay ÇELİKEL'e ,

Analitik düşünme yeteneği ile her zaman sorunlarımıza çözüm arayan, çalışma disiplini ve prensipleri ile meslek yaşantıma sayısız katkısı bulunan, aynı zamanda arkadaşlığını da hep hissettiğim Doç. Dr. Emel ERYÜKSEL'e,

Henüz son sınıf öğrencisi iken tanıştığım ve o andan itibaren hayatımın vazgeçilmez bir parçası olacağını hep hissettiğim, acı tatlı her türlü olayı birlikte paylaştığım, beraber geçirdiğim her anı sonsuza kadar hatırlayacağım bir anıya dönüştüren can dostum Yrd. Doç. Dr. Şehnaz OLGUN'a,

Eğitimimiz süresince her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz canım arkadaşlarım Dr. Baran BALCAN, Dr. Hüseyin ARIKAN, Dr. Seda BEYHAN SAĞMEN ve Dr. Melahat BEKİR'e,

Bilgisini ve abiliğini benden esirgemeyen, azmi ve kararlılığına hep imrendiğim Doç. Dr. Yasin ABUL'a

Tezimin yapımı aşamasında olduğu kadar her zaman yanımda olduğunu hissettiğim Hatice ŞENOL'a, verilerimin değerlendirilmesi aşamasında istatistik bilgilerini benimle paylaşan ve her başım sıkıştığında deneyimlerine başvurduğum Prof. Dr. Sibel SAKARYA ve Doç. Dr. Zuhal

KARAKURT'a, biyokimyasal analizlerin yapılması aşamasındaki sonsuz desteği nedeni ile Dr. Özgür BAYKAN'a,

Doğduğum günden beri emekleri ve sevgileri ile bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Hatice GÜN ve babam Yunus GÜN'e, sevgileri ve destekleri için abilerim Murat ve Göksel GÜN'e, arkadaşlığı ve her daim destekleri için Ebru GÜN'e,

Hayatıma girdikleri andan beri sevgileri ile beni kucaklayan Nurcan ve Osman KOCAKAYA'ya,

Yaşamımızın anlamı ve yaşama sevinci olan biricik kızım Arya'ya,

Hayatımın her dakikasını birlikte geçirmekten büyük bir mutluluk duyduğum; sevgisi ve desteği ile iyi kötü her anımda yanımda olan, hayatıma kattıkları ve bundan sonra katacağı her şey için minnettar olduğum hayat arkadaşım, dostum Dr. Ozan KOCAKAYA'ya sonsuz teşekkürlerimle

Dr. Derya KOCAKAYA,

Mart 2014, İstanbul

ÖZET

Amaç: D vitamininin iskelet sistemi üzerindeki etkileri dışında pek çok kronik hastalıkta rolü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ise KOAH hastalarında D vitamini düzeyi ile solunum fonksiyon test parametreleri, hastalık ciddiyeti, klinik bulguları ve eşlik eden komorbiditeler arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Marmara Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran KOAH tanısı almış ve son 1 ayda alevlenme geçirmemiş olan 18 yaş üstü 92 stabil hasta alınmıştır. Hastaların semptomlarının, mMRC dispne skoru ve CAT skoru ile değerlendirmeleri yapıldıktan sonra solunum fonksiyon testleri yapılmış, hastane yatış öyküleri alındıktan sonra GOLD grupları ve yeni KOAH birleşik gruplarına ayrılmıştır. Hastane anksiyete depresyon ölçeği (HADS) uygulanmış, boy ve kilo ölçümleri yapıp vücut kitle indeksi ve biyoelektrik empedans yöntemi ile yağsız vücut kitlesi (FFM) ölçülmüştür. Ayrıca hastaların altı dakika yürüme testi, kısa fiziksel performans testi, ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü, dinamometre ile elle kavrama kas gücü ölçümleri yapılmış ve Charlson komorbidite indeksi (CCI) ile BODE indeksi hesaplanmıştır. Hastaların plazma D vitamini düzeyleri ölçümü ise elektrokemilüminesans immün ölçüm yöntemi ile yapılmıştır.

Bulgular: GOLD evrelemesine göre hastaların dağılımına bakıldığında GOLD Evre 1, Evre 2, Evre 3 ve Evre 4' te sırası ile 24 (%26,1), 43 (%46,7), 16 (%17,4) ve 9 (%9,8) hasta vardı. KOAH birleşik gruplarına göre hastaların dağılımına bakıldığında ise A, B, C ve D gruplarında sırası ile 25 (%27,2), 34 (%37,0), 10 (%10,9) ve 23 (%25) hasta yer almaktaydı. Çalışmamızda D vitamini eksikliği prevalansı oldukça yüksek olup çalışmaya katılan 92 hastanın %89,1'inde (n:82) D vitamini eksikliği saptanmıştır. Tüm gruplar bir arada değerlendirildiğinde kadınlarla erkekler arasında D vitamini düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların D vitamini düzeyleri ile birleşik KOAH grupları arasında bir ilişki gösterilememiştir (p : 0,636). D

Vitamini düzeyi ile hastalık ciddiyeti, semptom skorları, yürüme mesafesi, BODE indeksi, KİMK, anksiyete ve depresyon varlığı, kısa fiziksel performans testi, FFMI değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak D vitamini düzeyi ile elle kavrama kas gücü arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir ($r: 0,269$; $p: 0,010$). D vitamini düzeylerini <10 ng/ml ($n:48$) ve ≥ 10 ng/ml ($n:44$) olmasını baz alarak kategorize ettiğimizde kadınlarda D vitamini düzeyi düşük olanların oranı erkeklerden 1,7 kat daha fazla bulunmuştur (sırasıyla %81,8, %48,1) ($p: 0,035$). Ayrıca düşük D vitamini düzeyi <10 ng/ml olan hastaları ≥ 10 ng/ml olanlarla karşılaştırdığımızda elle kavrama kas gücündeki ($p:0,014$) ve kısa fiziksel performans testi skorundaki ($p:0,047$) azalmanın istatistiksel anlamlılığa ulaştığı görülmüştür. HADS ile depresyon saptanan hastaların %39'unun KOAH Grup D'de yer aldığı ve bu grupta depresyon olan hastalara olmayanlardan daha sık rastlandığı gözlenmiştir ($p: 0,043$). Grup D hastalarda B grubuna göre altı dakika yürüme mesafesinin azaldığı ($p: 0,036$) bulunmuştur. Birleşik KOAH gruplarında Grup A'dan Grup D' ye gidildikçe FFMI'nın azaldığı gözlenmiştir ($p: 0,049$). Hastaların beklenen %FEV1 değerleri ile karotis intima media kalınlıkları arasında negatif bir korelasyon ($r: -0,231$; $p: 0,027$), FFMI'leri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r: 0,227$; $p: 0,030$). Ayrıca hastaların BODE indeksleri ile karotis intima media kalınlıkları arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r: 0,346$; $p: 0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda birleşik KOAH grupları ve eski GOLD evrelerine göre sınıflanmış KOAH hastalarımızda; D vitamini düzeyinin kısa fiziksel performans testini, elle kavrama kas gücünü etkilediğini ve cinsiyete göre değiştiğini gösterdik. Bu çalışmanın sonunda KOAH hastalarında D vitamini düzeyinin ölçülmesi ve gerektiğinde replasman tedavisinin standart tedaviye ilave edilmesinin klinik parametrelerde düzelmeye yol açabileceği ifade edilebilir.

ABSTRACT

Objective: Besides its effects on the skeletal system Vitamin D is proven to play a role in the pathogenesis of many chronic diseases. In this study we aimed to determine the relations between serum Vitamin D levels and spirometric parameters, disease severity, clinical findings and co-existing comorbidities in patients with COPD.

Methods: Of all the patients presented to Marmara University Hospital, Department of Pulmonology outpatient clinics 92 of whom were diagnosed with COPD, 18 years old or older, who had not had an exacerbation on the preceding month were enrolled in the study. After assessment of their symptoms by mMRC and CAT questionnaires, spirometry was performed and their GOLD classification and combined assessment of COPD was carried out. Following these HADS was performed, participants' height and weight measured and their FFM was determined via bioelectric impedance analysis. Finally their 6 minute walking test, short physical performance battery, CIMT measurement via ultrasonography was performed and their CCI and BODE indexes were calculated. Serum vitamin D levels were determined by using electrochemiluminescence immune assay.

Results: When staged according to GOLD scale number of patients in GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3 and GOLD 4 were 24 (26.1%), 43 (46.7%), 16 (17.4%) and 9 (9.8%) respectively. According to combined assessment of COPD groups A, B, C and D consisted of 25 (27.2%), 34 (37%), 10 (10.9%) and 23 (25%) patients respectively. Prevalence of vitamin D deficiency was significantly high as 89.1% of the 92 enrollees (n: 82) were deficient. All groups combined, regarding serum vitamin D levels, no significant difference between males and females was observed. No relation between their vitamin D levels and combined COPD assessment groups were identified (p : 0.636). Serum vitamin D levels were not associated with disease severity, symptom scores, 6 minute walking distance, BODE index, CIMT, existence of anxiety or depression, short performance battery and FFMI. However serum vitamin D

levels were positively correlated with handgrip strength ($r: 0.269$; $p: 0.010$). When grouped in regard to serum vitamin D levels being <10 ng/ml ($n: 48$) or ≥ 10 ng/ml ($n:44$) ratio of females who were on the low side were found to be 1.7 times higher than that of males (81,8% to 48.1% respectively) ($p: 0.035$). When divided into two groups as vitamin D levels being less than or over 10 ng/ml difference between two groups were significant in terms of handgrip strength ($p: 0.014$) and short physical performance battery test scores ($p: 0.047$). 38% of the participants who were identified to be depressed according to HADS scale were in COPD Group D and in this group presence of depression was much more frequent than lack of ($p:0.043$). We found that 6 minute walking distance of participants in Group D is significantly lower than the ones in Group B ($p: 0.036$). Addressing the COPD groups and fat free mass index relation, FFMI is found to decrease significantly when progressing from Group A to Group D ($p: 0.049$). Expected FEV1 of participants were negatively correlated with their CIMT ($r: -0.231$; $p: 0.027$) and positively correlated with their FFMI ($r: 0.227$; $p: 0.030$). Finally, BODE indices of the participants are positively correlated with their CIMT ($r: 0.346$; $p: 0.001$)

Conclusions: In our participants, who were diagnosed with COPD and classified according to their combined COPD assessment groups and GOLD classifications: serum vitamin D levels are shown to be affecting short performance battery, handgrip strength and variable according to sex. As a conclusion to this study we would like to state that serum vitamin D levels should be checked in patients with COPD and when indicated adding the replacement therapy on standard treatment might result in improvement of clinical parameters.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	xii
KEYWORDS	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.....	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Risk faktörleri.....	9
2.1.4. Patoloji.....	11
2.1.5. Patogenez	14
2.1.6. Fiziopatoloji	18
2.1.7. Tanı ve değerlendirme	20
2.1.8. Komorbiditeler	31
2.2. D Vitamini	34
2.2.1. D vitamini metabolizması ve etki mekanizması.....	35
2.2.2. D vitamininin fonksiyonları.....	37
2.2.3. D vitamini eksikliği ve tedavisi	50
3. ARAÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1. Hasta Seçimi	53
3.2. Çalışma Tasarımı	53
3.3. Değerlendirilen Parametreler.....	54
3.3.1. Solunum fonksiyon testi	54
3.3.2. Dispne düzeyleri ve semptom dereceleri	54
3.3.3. Antropometrik ölçümler, vücut kitle indeksi ve yağsız vücut kitle indeksi	55
3.3.4. Altı dakika yürüme testi	55
3.3.5. BODE indeksi	55

3.3.6. Charlson komorbidite indeksi	56
3.3.7. Elle kavrama kas gücü ölçümü.....	56
3.3.8. Hastane anksiyete depresyon ölçeği.....	56
3.3.9. Karotis intima media kalınlığı	56
3.3.10. Kısa fiziksel performans testi.....	57
3.3.11. Plazma D vitamini düzeyi	58
3.4. İstatistiksel Analiz	59
4. BULGULAR	60
4.1. Demografik Özellikler	60
5. TARTIŞMA.....	77
REFERANSLAR	85
EKLER.....	114

SİMGELER VE KISALTMALAR

1,25(OH) ₂ D ₃	1,25–Dihidroksi Kolekalsiferol
25(OH)D ₃	25–Hidroksi Kolekalsiferol
ATS	American Thoracic Society
BODE	Vücut Kitle İndeksi, Havayolu Obstrüksiyonu, Nefes Darlığı, Egzersiz Kapasitesi
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAT	KOAH Değerlendirme Testi
CCA	Arteria Carotis Communis
CCI	Charlson Komorbidite İndeksi
DBP	D Vitamini Bağlayıcı Protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
DVR	D Vitamini Reseptörü
EDTA	Etilendiamintetraasetikasit
ERCHS	European Community Respiratory Health Study
ERS	European Respiratory Society
FEV1	Zorlu Ekspiratuvar Hacim, 1. Saniye
FFM	Yağsız Vücut Kitle
FFMI	Yağsız Vücut Kitle İndeksi
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

HADS	Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği
HRV	Human Rhino Virus
KFPT	Kısa Fiziksel Performans Testi
KİMK	Karotis İntima Medya Kalınlığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LLN	Lower Limit of Normal (Normalin Alt Sınırı)
mMRC	Modifiye Britanya Tıbbi Araştırma Konseyi
PTH	Paratiroid Hormonu
RANKL	NF-κB Ligandın Reseptör Aktivatörü
TLR	Toll Benzeri Reseptörler
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ANAHTAR SÖZCÜKLER

Akciğer Hastalığı, Kronik Obstrüktif

Vitamin D

Vitamin D Eksikliği

Anksiyete

Depresyon

Kas Güçsüzlüğü

Karotis İntima Media Kalınlığı

Vücut Kitle İndeksi

Obezite

KEYWORDS

Pulmonary Disease, Chronic Obstructive

Vitamin D

Vitamin D Deficiency

Anxiety

Depression

Muscle Weakness

Carotid Intima-Media Thickness

Body Mass Index

Obesity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); hava yollarında ve akciğerlerde zararlı partikül ya da gazlara karşı güçlü bir kronik yangısal yanıtla ilişkili, genellikle ilerleyici nitelikte hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir yaygın bir hastalıktır. Bu kronik hava akımı kısıtlanması, kişiden kişiye değişen katkılarla küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim harabiyetinin (amfizem) ortak etkileri sonucunda gelişmektedir. Hastalarda hastalığın şiddetine alevlenmeler ve komorbiditeler katkı yapmaktadır (1).

KOAH dünya çapında başta gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir ve giderek artan, önemli boyutlarda ekonomik ve sosyal yükten sorumludur (2, 3). Küresel hastalık yükü çalışmasında 1990'da altıncı ölüm nedeni olan KOAH'ın, 2020 yılında üçüncü ölüm nedeni olacağı öngörülmektedir (2).

KOAH, sıklıkla uzun süre sigara içen orta ve ileri yaş grubunda ortaya çıkan, birçok hastalığın eşlik ettiği sistemik etkileri olan bir hastalıktır. Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, beslenme bozukluğu ve malnütrisyon, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (ateroskleroz, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon), endokrinolojik anormallikler (diabetes mellitus, osteoporoz), normositer anemi, anksiyete ve depresyon ile akciğer kanseridir. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir (4).

Eski KOAH rehberlerinde KOAH değerlendirilmesinde tedaviye yön vermek amacı ile daha çok spirometrik değerler dikkate alınırken son yıllarda 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) değerlerinin hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmadığı vurgulanmış ve 2011'de yenilenen KOAH rehberinde (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD) hastalığın spirometrik şiddeti, alevlenme riski, semptom düzeyi ile saptanan birleşik KOAH grupları tanımlanmıştır. Sık alevlenme olmaması

durumunda bile, GOLD 3 ve 4 kategorilerindeki hastalarda hastaneye yatırılma ve ölüm riski daha yüksek olabilmektedir. Komorbidite değerlendirmesi ile birlikte ele alındığında bu yaklaşım KOAH'ın karmaşıklığını, geçmişte hastalık evrelerini belirlemede kullanılan tek boyutlu hava akımı kısıtlaması analizinden daha iyi yansıtmakta ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımının temelini oluşturmaktadır (1).

D Vitamini kemik mineralizasyonu ve kalsiyum homeostazı için önemli bir seko-steroid hormondur. Kolekalsiferol (Vitamin D₃), deride endojen 7-dehidrokolesterolün ultraviyole-B ışınları ile önce pre-vitamin D₃'e sonra da izomerizasyon ile vitamin D₃'e dönüştürülmesi ile elde edilir. Vitamin D₃ besinlerden de alınabilir ancak güneş ışınları ile oluşan D vitamini, vitamin D₃'ün büyük kısmını oluşturur. Dolaşımda D vitamini bağlayıcı protein ile taşınır ve karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile dolaşımdaki majör metaboliti olan 25-hidroksikolekalsiferole (25(OH)D₃) dönüşür. 25(OH) D₃ de böbrek ve diğer dokularda 1 α -hidroksilaz ile 1,25 dihidroksikolekalsiferole (1,25(OH)₂ D₃) dönüştürülür (5).

Yakın zamanda D vitamininin kanser, otoimmün hastalıklar, infeksiyonlar, kronik akciğer hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çok sayıda kronik hastalıkta rol oynadığına dair veriler saptanmıştır (6, 7). Toplumda D vitamini eksikliğinin prevalansı son yıllarda giderek artmaktadır. Güneşten korunma, evde daha çok vakit geçirme, güneş koruyucu kremlerin kullanımı ve D vitamini içeren yiyeceklerin az tüketimi artan D vitamini eksikliğinin nedenleri olarak gösterilmektedir (5). KOAH'ta düşük D vitamini düzeyinin nedeni, sigara kullanımı ve UVB ışınlarının yetersiz alımı nedeni ile gelişen cilt yaşlanması olarak düşünülmektedir (1, 5, 8).

D Vitamininin inflamasyonu düzenleme, antimikrobiyal peptidleri indüklemeye ve/veya kas üzerinde etkileri olduğu için akciğer fonksiyonları üzerine etkisi olabileceği varsayılmıştır. D vitamini ile çeşitli akciğer hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur (9). Amerikan popülasyonunda yapılan geniş bir kesitsel çalışmada daha yüksek D vitamini düzeylerinin daha iyi akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (10). Bu çalışmalara katılan kişilerde D vitamini eksikliği prevalansı oldukça yüksek bulunmuştur ve KOAH hastalarında D vitamini eksikliğinin daha kötü akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 9). Son yıllarda D vitamini eksikliği ile KOAH ciddiyeti arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (11, 12). Çalışmalar göstermiştir ki D vitamini eksikliğinin derecesi ile FEV1'deki düşüş ile ilişkilendirilen KOAH ağırlık derecesi arasında korelasyon mevcuttur. Ayrıca KOAH'ta solunum fonksiyon testi dışında serum 25(OH) D₃ seviyesi ile egzersiz kapasitesi arasında da korelasyon gösterilmiştir (8, 10, 11).

KOAH'ta komorbiditelerin varlığı bilinmektedir. D vitamini, kas iskelet sistemi sağlığı açısından hayati öneme sahiptir ve serum D vitamini eksikliği olan kişilerde iskelet kas gücünde azalma saptanmıştır (13, 14). Başka bir çalışmada D vitamini eksikliği tespit edilen KOAH hastalarına replasman tedavisi verilmiş ve inspiratuar kas gücünde düzelme tespit edilmiş, iskelet kas gücünde de olumlu yönde düzelme olduğu saptanmış ancak bu düzelme istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p: 0,176$) (15).

KOAH hastalarında anksiyete prevalansı genel popülasyona göre daha yüksektir (16). Önceki çalışmalarda, KOAH hastalarının %55'inde klinik olarak doğrulanmış anksiyete ve depresyon tanısı konulmuştur (16, 17). KOAH hastalarında pulmoner fonksiyon bozukluğunun derecesi ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, FEV1 ile hastalığın psikolojik yönü arasında korelasyon saptanamamıştır. Diğer yandan solunum semptomlarının varlığının ciddi anksiyete ve depresyona neden olduğu; nefes darlığı ile anksiyete ve depresyon arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (18, 19). D vitamini düzeyi ile sık görülen mental bozukluklar arasında ilişki bulunduğu gösteren çalışmalar olduğu gibi kimi çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (20). KOAH hastalarında D vitamini düzeyi ile depresyon sıklığını araştıran tek çalışma Persson ve arkadaşları tarafından yapılmış olup düşük D vitamini düzeyi ile artmış depresyon sıklığı arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır (21).

KOAH artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. KOAH hastalarında endotel disfonksiyonunu araştıran çalışmalarda KOAH ciddiyeti ile endotel disfonksiyonu arasında korelasyon gösterilmiştir (22). Ancak karotis intima medya kalınlığı (KİMK) lm ile yapılan bir çalışmada KOAH evreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (23). Literatürde, KOAH hastalarında KİMK lm ile değerlendirilen endotel fonksiyonu ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada stabil KOAH hastalarında plazma D vitamini düzeyi ile KOAH ciddiyeti, birleşik KOAH değerlendirmesi, anksiyete ve depresyon sıklığı, kas kitlesi ve iskelet kas fonksiyonları, fonksiyonel kapasite ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); hava yollarında ve akciğerlerde zararlı partikül ya da gazlara karşı güçlü bir kronik yangısal yanıtla ilişkili, genellikle ilerleyici nitelikte hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir yaygın bir hastalıktır. Birçok KOAH tanımında vurgulanan 'amfizem' ve 'kronik bronşit' terimleri 2011 yılından sonraki GOLD raporlarında tanıma dahil edilmemiştir (1). Amfizem, terminal bronşiolün distalinde kalan anatomik yapıların harabiyeti nedeni ile kalıcı olarak genişlemesi halidir. Bu alan akciğerde gaz değişiminin sağlandığı bölge olduğundan tabloya farklı semptom ve bulguların eklenmesine neden olmaktadır. Kronik bronşit ise birbirini izleyen 2 yıl boyunca yılda en az 3 ay süreyle öksürük ve balgam çıkarma olarak tanımlanır ve klinik ile epidemiyolojik açıdan önemini koruyan bir tanımdır. Ancak ne kronik bronşitteki semptomlar, ne de amfizemde bozulan işlevler KOAH'ı tek başına açıklayamaz. KOAH, kronik bronşit ve amfizemin hem semptomlarını hem de fonksiyonel değişikliklerini iç içe yansıtan bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (24).

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.2.1. Prevalans

Geçmişte KOAH tanımındaki belirsizlik ve değişkenlik KOAH'ın prevalansının değerlendirilmesini güçleştirmiştir. Ayrıca, toplumda KOAH sıklığına ilişkin tahminler, örnekleme yöntemleri, yanıt yüzdeleri, hava yolu obstrüksiyonunun

saptanmasında yanlış sınıflamalara yol açabilecek farklı spirometrik kriterler, spirometride kalite kontrolü ve spirometrinin bronkodilatör öncesinde ve sonrasında yapılması gibi değişkenlerden de etkilenmektedir. KOAH'ın bilinmemesi ve yeterince tanı almaması da bildirimlerin gerçek durumdan farklı olmasına yol açmaktadır. Ek olarak spirometri, hava yolu obstrüksiyonu tanısında altın standart olmasına rağmen ne yazık ki pratikte çok yaygın kullanılmamaktadır (25).

2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra ATS (American Thoracic Society) ve ERS (European Respiratory Society) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütü FEV1'in zorlu vital kapasiteye (FVC) oranının %70'in altında olmasıdır (FEV1/FVC<%70). FEV1/FVC'nin yaşla azalması nedeni ile yaşlı nüfusta prevalansı olduğundan daha fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir (26, 27).

1990–2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasını inceleyen analizde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9–10 olduğu bildirilmiştir (28). Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma, bu konuda daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Beş Latin Amerika şehrinde yapılan PLATINO çalışmasında, bronkodilatör sonrası FEV1/FVC <%70 olan KOAH'lı hastaların %88,7'sinin önceden tanı almadığı tespit edilmiştir. Daha önce KOAH tanısı almış olanların yalnızca %36,3'ünde bronkodilatör sonrası FEV1/FVC <%70 bulunmuştur (29). Avusturya'da yapılan Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) çalışmasında, Evre 1 KOAH oranı kadın ve erkeklerde %26,1 ve Evre 2–4 %10,7 iken, doktor tanılı KOAH oranı yalnızca %5,6 düzeyindedir (30). KOAH prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek amacıyla standart yöntemlerin kullanıldığı bu çalışmalarda, sabit oran ölçütü (FEV1/FVC <%70) kullanıldığında KOAH prevalansının %20'ler düzeyinde olduğu, hastalığın yaşla ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği fakat gelişmekte olan ülkelerde hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Amerika Birleşik

Devletleri'nde National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III verilerinden elde edilen rakamlar da KOAH'ın yetersiz tanı aldığını desteklemektedir. 45 yaş üstü yetişkin popülasyonun %10'undan fazlasında düşük solunum fonksiyon düzeyleri olmasına karşın, bu olguların %63'ünde obstrüktif akciğer hastalığı tanısı yoktur. Yazarlar bu kadar yüksek sayıda tanı konulmamış ve potansiyel olarak tedavi edilebilir grupta yer alan olguların saptanabilmesi için spirometrinin yaygın olarak kullanılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır (31).

İngiltere'de 35 yaş üstü 8215 yetişkinde KOAH oranı ATS/ERS kriterlerine göre %13,3 iken, olguların %80'den fazlasının önceden herhangi bir solunumsal hastalık tanısı almadığı bildirilmiştir. Hatta spirometrik olarak ağır ve çok ağır KOAH tespit edilenlerin bile neredeyse yarısının önceden tanısının olmadığı gösterilmiştir (32).

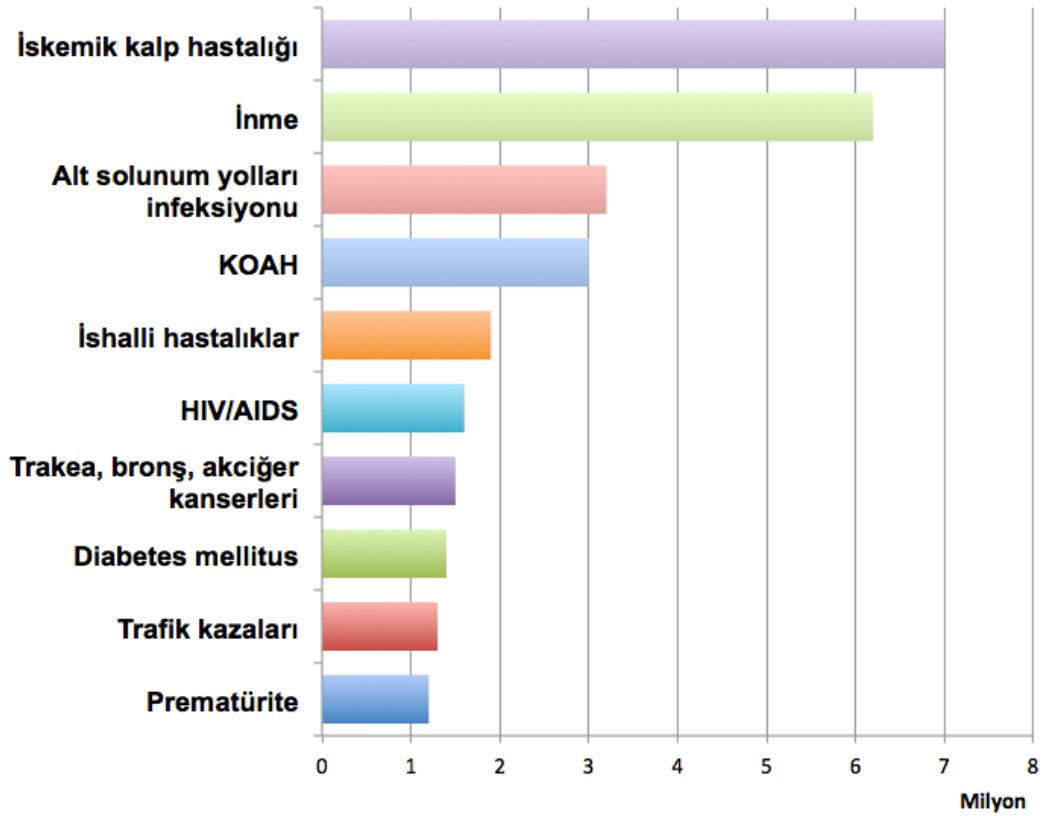
Sigara içme alışkanlığı ve iç ortam hava kirliliği gibi risk faktörlerinin oldukça yaygın olduğu Türkiye'de, KOAH'ın yüküne yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır (24). Kayseri'nin kırsal bölgesinde 20 yaş üstü nüfusta "European Community Respiratory Health Study (ERCHS)" anketi kullanılarak yapılan bir çalışmada, kronik bronşit prevalansı %13,5 (erkeklerde %17,8, kadınlarda %10) olarak bulunmuştur (33).

BOLD metodolojisi kullanılarak Adana'da 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19,1 olduğu saptanmıştır (34).

2.1.2.2. Mortalite

Mortalite verileri kolaylıkla elde edilebilir olmalarına karşın, KOAH terminolojisinin farklı kullanımları ve genel kabul gören tanısal standartların bulunmayışı nedeniyle bu verilerin güvenilirlikleri sınırlıdır. Buna karşın, KOAH sıklığının, mortalite ve morbiditesinin son 30 yılda arttığı konusunda genel bir görüş birliği vardır. Küresel hastalık yükü çalışmasında 1990'da

altıncı ölüm nedeni olan KOAH'ın, 2020 yılında dünya çapında üçüncü ölüm nedeni olacağı öngörülmektedir. 2011 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bildirilen tüm yaşlarda en fazla ölüme neden olan hastalıklar arasında KOAH tüm ölümler içinde %5,8 oranıyla iskemik kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve alt solunum yolu infeksiyonlarından sonra 4. sırada yer almaktadır (35). (Şekil 1)



Şekil 1. En sık ölüm nedenleri.

Sağlık Bakanlığı'nca Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease) yöntemi kullanılarak Türkiye'de ölüm nedenlerini tayin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH'ın 3. sırada olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, tütün kullanımının KOAH'a bağlı ölümlerin %51,4'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir.

2.1.2.3. Morbidite

Morbidite ölçütleri geleneksel olarak hekim başvuruları, acil servis başvuruları ve hastaneye yatışları kapsar. Ancak bu sonlanım parametreleri için KOAH veri tabanlarına erişim olanağı daha azdır ve genellikle bunların güvenilirliği mortalite veri tabanlarından daha düşüktür, ama eldeki sınırlı veriler KOAH'la ilişkili morbiditenin yaşla arttığını göstermektedir (29, 30).

2.1.3. Risk faktörleri

Sigara içme en iyi araştırılmış KOAH risk faktörü olmakla birlikte, tek faktör değildir ve epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyen kişilerde de kronik hava akımı kısıtlanması olabileceğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir (36-38).

KOAH genler ve çevre etkileşimi sonucunda gelişmektedir. Hastalığa genetik yatkınlık ya da yaşam süresi arasındaki farklılıklar nedeniyle, sigara içme öyküsü birbirinin aynı olan kişilerin hepsinde KOAH gelişmeyebilir. KOAH risk faktörleri daha karmaşık biçimlerde birbirleriyle ilişkili olabilir. Örneğin, cinsiyet kişinin sigara içme durumunu ya da bazı mesleki ya da çevresel etkenlere maruz kalıp kalmayacağını etkileyebilir; sosyoekonomik durum (akciğer büyüme ve gelişmesini, buna bağlı olarak da hastalığa yatkınlığını etkileyen) doğum ağırlığı ile ilişkili olabilir. Yaşam beklentisinin uzaması da yaşam boyunca daha fazla risk faktörüne maruz kalmaya yol açacaktır (1).

En iyi belgelenmiş genetik risk faktörü, dolaşımdaki başlıca serin proteaz inhibitörlerinden biri olan alfa-1-antitripsinin (A1AT) şiddetli doğumsal eksikliğidir (39). Ağır KOAH hastalarının sigara içen kardeşlerinde ailesel hava akımı kısıtlanması riskinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir (40), bu da çevresel faktörlerle birlikte genetik faktörlerin de bu yatkınlığı etkiliyor olabileceğini düşündürmektedir. Matriks metalloproteinaz (MMP)12 enzimini kodlayan gen gibi bazı genlerin tek başına akciğer fonksiyonlarında azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (41). Değişik çalışmalarda Vitamin D

bağlayıcı protein geni, kistik fibroz transmembran düzenleyici gen, ABO kan grubu, alfa-1 antikomotripsin, mikrozomal epoksid hidrolaz, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) genlerindeki polimorfik değişikliklerin KOAH'la ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Fakat değişik çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasında çelişkiler bulunmaktadır ve KOAH gelişimini etkileyen fonksiyonel genetik değişiklikler A1AT dışında tam olarak belirlenememiştir (34).

Sigara içme dünya çapında KOAH gelişimi açısından en sık rastlanan çevresel risk faktörüdür. Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içen kişilerde solunum yolu semptomları ve akciğer fonksiyon anormallikleri prevalansı daha yüksektir, FEV1'deki yıllık azalma hızı daha büyüktür, KOAH mortalitesi daha yüksektir (42). Sigara içmeyenlerin çevresel tütün dumanı ile karşılaşmasının KOAH riskini arttırdığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Bu etkinin akciğerin inhale edilen toplam partikül ve gaz yükünü artırarak gerçekleştirdiğine inanılmaktadır (43).

Mesleki ortamda organik ve inorganik tozlara ve kimyasal madde ve buharlara maruz kalma da KOAH açısından yeterince üzerinde durulmayan bir risk faktörüdür (44, 45). ABD'de toplumda 30-75 yaş arasındaki 10.000'e yakın erişkin arasında yürütülen geniş kapsamlı NHANES III analizinde, KOAH'ta iş yeri ile ilişkili faktörlerin genel nüfusta %19,2, hiç sigara içmemiş kişiler arasında %31,1 olduğu hesaplanmıştır (46). Bu tahminler ATS tarafından yayımlanan ve KOAH'la ilişkili semptomların ya da işlev bozukluğunun %10-20'sinin mesleki ortamda maruz kalınan faktörlere bağlı olduğu sonucuna varılan açıklamalarla uyumludur (47). Genellikle toz ve dumana maruz kalımın bulunduğu birçok iş kolunun (kömür tozu, silika, kadmiyum, hayvan yemi ve toz, duman ve eriticilere maruz kalınan diğer meslekler) KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Genellikle açık ocaklarda ya da iyi çekmeyen sobalarda yakılan odun, tezek, hasat atıkları ve kömür iç ortamda yüksek düzeyde hava kirliliğine yol açabilir. Havalandırmanın yetersiz olduğu konutlarda yemek pişirme ve ısınmada biomass kullanılmasına bağlı ev içi hava kirliliğinin KOAH

açısından önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmaların sayısı artmaktadır (48-50).

Yaş çoğu zaman KOAH için bir risk faktörü sayılmaktadır. Ancak yaşlanmanın mı KOAH'a yol açtığı, yoksa yaşın yaşam boyu maruz kalınan faktörlerin birikmiş ortak etkisini mi yansıttığı belli değildir. Geçmişteki çalışmaların çoğunda erkeklerde KOAH prevalansı ve mortalitesinin kadınlardan daha yüksek olduğu gösterilmekteydi, ancak gelişmiş ülkelerden elde edilen veriler kadınlarla erkekler arasında hastalık prevalansının neredeyse eşitlendiğini ortaya koymakta, bunun da tütün içme alışkanlığı dağılımındaki değişiklikleri yansıtıyor olabileceği düşünülmektedir (51, 52).

Düşük sosyoekonomik durum kişinin sağlık durumu, maluliyeti, düşük doğum ağırlığı ile yakından ilişkilidir ve KOAH'a neden olabilecek diğer risk faktörleri (özellikle sigara dumanı maruz kalımı, intrauterin dönemden itibaren beslenme bozukluğu, mesleki faktörler, iç ve dış ortam hava kirliliği) ile sıklıkla bir arada gözlemlendiğinden, KOAH gelişme riski açısından sorunun önemli bir parçası olarak düşünülmektedir (53).

Bronşial hiperreaktivite, potansiyel bir bronkokonstriktif ajanın inhalasyonunu takiben maksimal hava akımındaki ani düşüşü tanımlar. KOAH'ta bronşial hiperreaktivite FEV1'de hızlanmış bir azalma ile ilişkilidir ve kötü prognostik bir faktördür. Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Araştırması'nda bronşial hiperreaktivitenin başta gelen KOAH risk faktörleri arasında sigara içiminden sonra ikinci sırada yer aldığı ve genel nüfusta atfedilebilen riskin %15'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Sigara içme için genel nüfusta atfedilebilen risk %39'dur (54).

2.1.4. Patoloji

KOAH'taki karakteristik patolojik değişiklikler büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda gözlemlenir (55). Bu patolojik değişiklikler; inflamatuvar hücre infiltrasyonunun neden olduğu kronik

inflamasyonla birlikte tekrarlayan hasar ve tamir mekanizmalarının yol açtığı yapısal değişiklikleri içerir (25, 56).

2.1.4.1. Büyük hava yolları

Trakea, bronşlar ve çapı 2 mm'nin üzerindeki bronşiolardan oluşan santral hava yollarında; hava yolu epiteli, bezler ve duktuslarda eksüda ve hücrelerden meydana gelen bir inflamasyon gözlenir. Bu inflamatuvar eksüdada makrofajlar ve CD₈⁺ T hücreleri hakimdir. Nötrofil ve eozinofil seyrekdir. Goblet hücrelerinde artış ve submukozal bezlerde hipertrofi gelişimi aşırı mukus sekresyonuna neden olur. Hava yolu epitelinde skuamöz metaplazi gelişir.

2.1.4.2. Küçük hava yolları

Çapı 2 mm'den küçük periferik hava yollarında ise makrofajlar, CD₈⁺ T lenfositler, B lenfositler, lenfoid foliküller ve fibroblastlarda artış vardır. Az sayıda nötrofiller ve eozinofiller de bulunur. Bu inflamasyon hava yolu duvarında kalınlaşma, peribronşial fibroz, lümende inflamatuvar eksüda varlığına ve hava yollarında daralmaya (obstrüktif bronşiyolit) yol açar.

2.1.4.3. Akciğer parankimi

KOAH tanılı hastalarda akciğer parankim hasarı amfizem gelişmesine neden olur. Parankimde CD₈⁺ T lenfositlerden zengin bir inflamasyon gözlenir. Alveoler duvar harabiyeti ile birlikte epitel ve endotel hücrelerinde apoptoz gelişir. İnflamasyon sigara içenlerde sentrilobüler amfizeme, respiratuvar bronşiolarda dilatasyon ve harabiyete neden olur. A1AT eksikliğinde ise panasiner amfizem gözlenir. Bu durumda respiratuvar bronşiolle birlikte alveol keseciklerinde de hasar vardır. Sentrilobüler amfizem KOAH'ta en yaygın görülen amfizem tipi olup, genellikle üst lobları tutar. Buna karşın

panlobüler amfizem daha çok alt loblarda yer alır. Amfizemli olgularda subplevral yerleşimli, çapı 1 cm'nin üzerinde havalı alanlar olarak tanımlanan büller de gözlenebilir.

2.1.4.4. Akciğer damarları

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

KOAH patolojisinde izlenen temel değişiklikler Tablo 1'de özetlenmektedir (57).

Tablo 1. KOAH'ta patolojik değişiklikler.

	İltihabi hücreler	Yapısal değişiklikler
Proksimal hava yolları (trakea, bronş ve çapı >2mm hava yolları)	<ul style="list-style-type: none">• Makrofaj• CD₈⁺ T lenfosit• Az sayıda polimorf nüveli lökosit (PMNL)• Eozinofil	<ul style="list-style-type: none">• Goblet hücre hiperplazisi• Mukus glandlarında artış• Skuamöz metaplazi
Periferik havayolları (çapı <2mm havayolları)	<ul style="list-style-type: none">• Makrofaj• T lenfosit CD₈⁺ > CD₄⁺• B Lenfosit• Fibroblast• Az sayıda PMNL• Eozinofil	<ul style="list-style-type: none">• Bronşiol duvarlarında kalınlaşma• Peribronşiyoler fibroz• İntraluminal inflamatuvar eksüda• Havayollarında daralma (obliteratif bronşiyolit)
Akciğer parankimi	<ul style="list-style-type: none">• Makrofaj• CD₈⁺ T lenfosit	<ul style="list-style-type: none">• Alveol duvar hasarı• Alveol epiteli ve endotelinde apoptoz• Sentrilobüler amfizem• Panasiner amfizem
Vasküler yapı	<ul style="list-style-type: none">• Makrofaj• Lenfosit	<ul style="list-style-type: none">• İntimal kalınlaşma• Endotel disfonksiyonu

2.1.5. Patogenez

KOAH'lı hastaların solunum yollarındaki inflamasyonun, solunum yolunun sigara dumanı gibi kronik iritanlara verdiği inflamatuvar yanıtın abartılı hali olduğu düşünölmektedir. İnflamasyondaki bu artışın mekanizması henüz

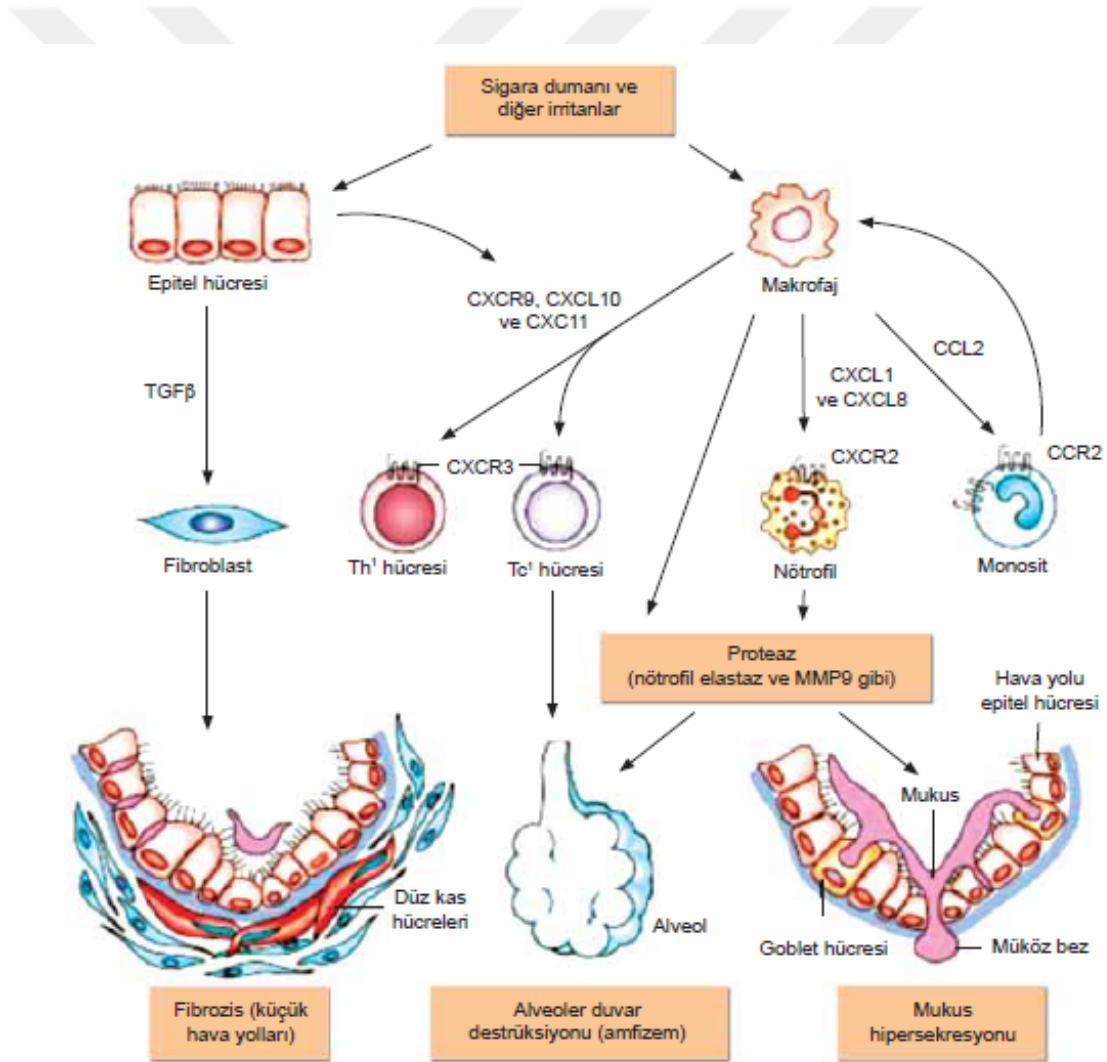
anlaşılamamıştır ancak genetik faktörlerin belirleyici olduğu düşünülmektedir. Sigara içmeyen bazı hastalarda da KOAH gelişebildiği açıktır, ancak bu hastalarda inflamatuvar yanıtın nasıl geliştiği bilinmemektedir. Oksidatif stres ve akciğerlerdeki proteinaz fazlalığı inflamasyonu daha da artırır. Bu mekanizmalar hep birlikte KOAH'taki karakteristik patolojik değişikliklere yol açar (1).

2.1.5.1. İnflamasyon

KOAH'taki inflamasyon büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarları içine alır. İnflamasyonda yer alan temel hücreler nötrofiller, lenfositler, makrofajlar ve hava yolu epitel hücreleridir (1).

İnhale edilen sigara dumanı ve diğer iritanlar, epitel hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Bu uyarım sonucu makrofajlar çeşitli kemotaktik faktörler salgılar (58) (Şekil 2). Kemotaktik faktörler arasında olan CC kemokin ligand 2 (CCL2) [monosit kemotaktik protein 1 (MCP1)], periferik monositleri CC-kemokin reseptör 2 (CCR2) reseptörleri aracılığı ile ortama çeker. Bu monositler ortamda doku makrofajlarına diferansiye olurlar. Diğer makrofaj kaynaklı araçlar olan CXC kemokin ligand 1 (CXCL1) [growth related onkogen alfa (GROalfa)] ve CXC kemokin ligand 8 (CXCL8 veya IL-8) reseptörleri aracılığı ile nötrofilleri ortama çekerler. İritan inhalasyonu ile uyarılan epitelde ve makrofağdan CXCL9, CXCL10 [Interferon γ inducible protein 10 (IP 10)] ve CXCL11 (eotaksin 1) salgılanır. Bu araçlar CXCR3 reseptörleri aracılığı ile Th1 (yardımcı T hücreleri 1, T helper 1) ve Tc1 (sitotoksik T hücreleri 1-T cytotoxic 1) hücrelerini ortama çekerler. Ortama gelen Tc1 hücreler interferon (IFN)- γ salgılayarak CXCL9 ve CXCL10 salınımını uyarırlar. Ortama toplanan inflamatuvar hücrelerden nötrofil elastaz ya da MMP9 gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin yıkımını ve alveoler duvar harabiyeti ile amfizeme, goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Epitelde salgılanan büyüme hormonları fibroblastları uyarır, fibroblastlar küçük hava yollarında

fibroz ve hava yolu duvarlarında kalınlaşmaya neden olur. Sigara dumanı epitel hücrelerinden $TNF-\alpha$ serbestleştirdiğinde bu, inflamatuvar hücrelerde ve epitel hücrelerinde nükleer faktör- κB ($NF-\kappa B$)'yi uyarır. $NF-\kappa B$ "aktivatör protein-1" ($AP-1$) ile birlikte gen transkripsiyonuna yol açarak interlökin (IL)-8, $GRO\alpha$ gibi mediatörlerin yapımını artırır. $NF-\kappa B$ 'nin DNA'ya bağlanması histon 4 ($H4$) asetilizasyonunu artırıp histon deasetilazasyonunu ($HDCA2$) azaltır. $HDCA2$ aktivitesindeki azalma $KOAH$ 'ın şiddeti arttıkça artmaktadır. Bu da inflamasyonun ve sitokin transkripsiyonunun artarak sürmesine sebep olur (58, 59).



Şekil 2. KOAH patogenezinde katkıda bulunan inflamatuvar ve immün hücrelerin etkileşimi ve salınan aracılar.

2.1.5.2. Oksidatif stres

KOAH'ta oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Bu durum hem oksidan yükteki artış hem de antioksidanlardaki azalmadan kaynaklanabilir. Oksidanlar bir başka deyişle reaktif oksijen türleri ekzojen olarak tütün dumanından ya da endojen olarak fagositlerden ve diğer hücrelerden kaynaklanır. Oksidanlar; 1) akciğer hücrelerini direkt hasara uğratarak, 2) mukus hipersekresyonu yaparak, 3) antiproteazları inaktive ederek, 4) direkt proteazların etkinliğini artırarak, 5) plazma eksüdasyonuna neden olarak, 6) redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden akciğer inflamasyonunu artırarak patogeneze katkıda bulunurlar. Oksidatif stres ayrıca histon deasetilaz aktivitesini azaltarak da inflamatuvar genlerin ekspresyonunu arttırmaktadır (60).

2.1.5.3. Proteaz-antiproteaz dengesizliği

KOAH'ta proteaz-antiproteaz dengesi proteazlar lehine bozulmuştur. Proteazlar içinde en önemlisi bir serin proteaz olan nötrofil elastazdır. Nötrofil elastaz, katepsin-G ve proteaz 3 gibi serin proteazlar nötrofillerin azurofil granüllerinde bulunurlar ve hücrelerden salındıklarında akciğer dokusundaki elastin, kollajen, fibronektin, proteoglikanlar, laminin, fibrin gibi yapısal proteinleri ve proteaz inhibitörlerini parçalarlar. Bu proteazlar aynı zamanda kendileri de doku hasarına yol açan kollajenaz, katepsin B, MMP2, MMP3 ve MMP9 gibi pro-enzimleri aktive ederler. Nötrofil elastaz aynı zamanda epitel hücrelerini hasarlandırır, silier hareketleri azaltır, elastini sindirerek bu alana mononükleer fagositik hücrelerin göçüne neden olur. Nötrofil elastazın en önemli inhibitörü A1AT'dir. Ancak KOAH'lılarda A1AT özellikle oksidan stresin etkisi ile büyük oranda inaktive hale gelmektedir (61).

2.1.6. Fizyopatoloji

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler sırasıyla; aşırı mukus sekresyonu, silier disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması ve hiperinflasyon, gaz değişim anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir (58).

2.1.6.1. Aşırı mukus sekresyonu ve silier fonksiyon bozukluğu

KOAH'ta lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir (1).

2.1.6.2. Hava akımı kısıtlanması ve pulmoner hiperinflasyon

Ekspiratuvar hava akım kısıtlılığı; mukoza inflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşöler fibroz ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda, hava yollarını açık tutan alveoler tutamakların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar. Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olmaktadır.

KOAH'lı hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Bu durum solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olmaktadır.

2.1.6.3. Gaz alışverişi

KOAH'ta hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir. KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği; solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeyel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilmektedir.

2.1.6.4. Pulmoner hipertansiyon

KOAH'ta hastalığın ileri evrelerinde hafif-orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. KOAH'ta pulmoner hipertansiyon prekapiller tiptedir ve pulmoner vasküler direnç artışı ile ilişkilidir. Sigara dumanı ve inflamasyon, endotel hücre hasarına ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. Endotel fonksiyon bozukluğu vazoaaktif faktörler ve büyüme faktörleri arasında dengesizliğe yol açarak damar düz kas hücresi proliferasyonunu tetikler. Endotelin-1, anjiotensin gibi vazokonstriktörler ve nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatörler arasındaki denge bozulur. Pulmoner hipertansiyon gelişimindeki bir diğer faktör hipoksidir. Akut hipoksi pulmoner vazokonstriksiyona yol açarken kronik hipoksi vasküler yatakta yeniden yapılanmaya neden olmaktadır.

2.1.6.5. Sistemik inflamasyon

KOAH'ta akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyonun yanı sıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Akciğer periferindeki inflamasyon TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A, surfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Alevlenmeler sırasında bu artış daha da belirgindir. Sistemik inflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye

neden olmakta, komorbid durumları başlatmakta ve şiddetini arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi), osteoporoz gibi durumlarda da KOAH'ta olduğu gibi TNF- α , IL-6, CRP ve fibrinojenin artmış bulunması, bütün bu hastalıkların benzer bir sistemik inflamasyonun sonucu olduğunu düşündürmektedir (58).

2.1.7. Tanı ve değerlendirme

2.1.7.1. Tanı

Dispne, kronik öksürük, balgam çıkarma yakınması olan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine (tütün dumanı, biomass kullanımı, mesleki toz ve kimyasallar) maruz kalma öyküsü olan her hastada KOAH düşünülmelidir. KOAH tanısı, hava yolu obstrüksiyonu varlığının spirometrik olarak gösterilmesiyle konulur (1). Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir nefes vermeye çıkarılan hava miktarı (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava miktarı (FEV1) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV1/FVC) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleriyle karşılaştırılmalıdır.

Spirometrik testlerde yerleşik hava akımı kısıtlanması için hangi eşik değer kullanılacağı konusu tartışmalıdır (62-64). 2001 yılında GOLD tarafından, bir inhale bronkodilatör uygulaması sonrasında FEV1/FVC'nin sabit bir oranın (%70) altında olması, hava akımı kısıtlanması tanısı için yeterli sayılmıştır (65). Fakat daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, FEV1/FVC oranının yaşla paralel olarak azaldığını, bu nedenle sabit bir oranın kullanılmasının yaşlılarda olduğundan fazla, gençlerde ise olduğundan az hava akımı kısıtlanması tanısı konmasına neden olacağı gösterilmiştir (66).

2004'te ATS ve ERS tarafından yayınlanan spirometri standardizasyon raporunda ise hava akımı kısıtlanması tanısında beklenen normal değer 5.

persentilin altı değerinin (LLN) (veya beklenen normal değer $-1,64$ SD) eşik değer olarak kullanımı önerilmiştir (67).

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, hava akımı kısıtlaması tanısında LLN yaklaşımının, sabit oran kullanımına göre daha uygun olduğu gösterilmiştir. Fakat pek çok toplumda referans normal değerlerin henüz bilinmemesi nedeniyle, sabit oran kullanımına devam edilmektedir (68).

2.1.7.2. Hastalığın değerlendirilmesi

KOAH değerlendirmesinde tedaviye yön vermek amacı ile hastalığın şiddetini, kişinin sağlık durumu üzerindeki etkilerini ve gelecekte karşılaşılabilecek olay riskini belirlemek hedeflenir. Bu hedeflere ulaşmak için, KOAH değerlendirmesinde hastanın mevcut semptom düzeyi, spirometrik anormalliğin şiddeti, alevlenme riski ve mevcut komorbiditeler ayrı ayrı ele alınmalıdır (1).

A) Semptomların değerlendirilmesi

KOAH hastalarında semptomları değerlendirmek için geçerliliği gösterilmiş birkaç ölçek bulunmaktadır. GOLD'un nerisi Modifiye Britanya Tıbbi Araştırma Konseyi (mMRC) anketi (

Tablo 2) ya da KOAH değerlendirme testinin (CAT) (Tablo 3) kullanılmasıdır. mMRC ile yalnızca nefes darlığına bağlı engellilik değerlendirilmekle birlikte bu anket sağlık durumunu değerlendiren diğer ölçekler ile uyumlu bulunmuş ve gelecekteki mortalite riskini değerlendirdiği gösterilmiştir (69, 70). CAT ise hastalığın, kişinin günlük yaşamı ve iyilik hali üzerindeki etkileri açısından daha kapsamlıdır. Bu test, KOAH'ta sağlık durumundaki bozulmayı ölçen, tek boyutlu 8 maddeli bir testtir. Skor 0 ile 40 arasında değişmektedir (71). Bu kısa ölçeğin çok iyi ölçüm özellikleri bulunmaktadır ve hastalıktaki durum değişikliklerine çok duyarlıdır. Tüm dünyada KOAH'ta sağlık durumunu tespit

amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ölçeğin semptomlarla, yaşam kalitesiyle yüksek korelasyon gösterdiği pek çok çalışmada saptanmıştır (1, 71).

Tablo 2. mMRC Anketi.

Derece	Semptomlar
0	Sadece zorlu egzersizle nefessiz kalıyorum.
1	Düz zeminde hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefes darlığı çekiyorum.
2	Nefes darlığı nedeni ile düz yolda yaşlılarımdan daha yavaş yürüyorum ya da düz yolda kendi hızımla yürürken nefes almak için durmak zorunda kalıyorum.
3	Yüz metre kadar ya da düz yolda birkaç dakika yürüdüktan sonra nefes almak için duruyorum.
4	Evden çıkmak için nefesim yetmiyor ya da giyinip soyunurken nefessiz kalıyorum

Tablo 3. KOAH değerlendirme testi.

Adınız: Bugünün Tarihi:

CAT
COPD Assessment Test

KOAH'ınız ne durumda? KOAH Değerlendirme Testini uygulayın

Bu anket, KOAH'ın sağlığınıza ve günlük yaşamınıza olan etkisinin değerlendirilmesinde size ve sağlık çalışanına yardımcı olacaktır. Cevaplarınız ve test puanınız, siz ve sağlık alışanız tarafından hastalığınızın tedavisinde gelişme sağlamak ve bundan en fazla faydayı elde etmeniz için kullanılabilir.

Değerlendirme formunu kağit üzerinde doldurmak istiyorsanız [lütfen burayı tıklayınız](#) ve yazıcınıza gönderiniz.

Değerlendirme formunu internet üzerinden doldurmak istiyorsanız, řu anki durumunuzu en iyi anlattığını dşndğnz maddenin yanındaki kutuya (X) işareti koyunuz.

rnek: Çok mutluyum

0 X 2 3 4 5 çok kederliyim

			SKOR
Hiç ksrmyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli ksryorum	
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu	
Gğsmde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Gğsmde çok daralma var	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum	
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum	
Toplam Skor			

Tablo 4'te hava akımı kısıtlamasının şiddeti gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda FEV1 değeri, semptomlar ve sağlık ilişkili yaşam kalitesi arasında zayıf bir ilişki saptandığı gösterilmiştir (72, 73).

Tablo 4. Bronkodilatör sonrası FEV1 temelinde KOAH şiddetinin Spirometrik sınıflandırması.

Evre I: Hafif	FEV1 /FVC < 0,70 iken FEV1 beklenenin \geq % 80'i
Evre II: Orta	FEV1 /FVC < 0,70 iken FEV1 beklenenin \geq %50'si ile < % 80'i
Evre III: Ağır	FEV1 /FVC < 0,70 iken FEV1 beklenenin \geq % 30'u ile <% 50'si
Evre IV: Çok ağır	FEV1 /FVC < 0,70 iken FEV1 beklenenin < % 30'u

Hastalığın herhangi bir evresinde, hastaların çok çeşitli sağlık durumları olabilmektedir. Bu nedenle günümüzde artık spirometrik sınıflama ile KOAH hastalığının evrelendirilmesine ilave parametreler eklenmektedir (1).

B) Alevlenme riskinin değerlendirilmesi

KOAH alevlenmesi hastada solunum yolu semptomlarını günlük normal değişkenliklerin ötesinde ve ilaç tedavisinde değişiklik gerektirecek ölçüde kötüleştiren akut olay şeklinde tanımlanmaktadır (74-76).

Alevlenme sıklığı hastadan hastaya değişir (77). ECLIPSE çalışmasında sık alevlenme (yılda 2 veya daha fazla) gelişmesi açısından en iyi tahmin göstergesinin daha önce tedavi edilen alevlenme sayısı olduğu gösterilmiştir (78).

GOLD spirometri derecelendirme sistemleri kullanılarak sınıflandırılan hastalara ait çok sayıda veri birikmiştir. TORCH, UPLIFT ve ECLIPSE gibi çalışmalardan elde edilen bu veriler, hava akımı kısıtlanması arttıkça alevlenme, hastaneye yatış ve ölüm riskinde artış olduğunu göstermektedir (78-80). ECLIPSE çalışmasına göre GOLD Evre II KOAH hastalarında antibiyotik ve/veya sistemik kortikosteroid tedavisi gerektiren alevlenmelerin sık geliştiği hasta oranı %20 civarında iken, GOLD Evre III ve GOLD Evre IV hastalarda alevlenme riski anlamlı ölçüde daha yüksek rakamlara ulaşmaktadır.

C) Komorbiditelerin değerlendirilmesi

KOAH sistemik etkileri olan bir hastalıktır. Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokomdur. KOAH'la arasında nedensel bir ilişki olsun ya da olmasın komorbiditeler, hastalığın klinik seyrini ve prognozunu etkilemektedir. Sadece ileri evre KOAH'la (Evre III-IV) sınırlı olmayıp, hastalığın erken evrelerinde de (Evre I-II) görülebilmektedirler (81).

Charlson komorbidite indeksi (CCI-Charlson Comorbidity Index) 1987'de Charlson ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, 559 hastanın kronik hastalıkları göz önünde bulundurularak oluşturulan bir skorlama sonucu, eşlik eden komorbid hastalıkların ve dolayısı ile komorbidite indeksindeki artmanın 1 yıllık takip sonrası gözlenen mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (82). (Tablo 5)

Tablo 5. Charlson komorbidite indeksi.

Komorbid durum	Puan
Miyokardiyal infarkt	1
Kalp yetmezliği	1
Periferik vasküler hastalık	1
Serebrovasküler hastalık	1
Ülser	1
Demans	1
Kronik akciğer hastalığı	1
Konnektif doku hastalığı	1
Hafif karaciğer hastalığı	1
Diyabet	1
Hemipleji	2
Orta veya ağır böbrek hastalığı	2
Diyabet (uç organ hasarlı)	2
Her türlü tümör	2
Lösemi	2
Lenfoma	2
Karaciğer hastalığı (orta veya ağır)	3
Solid tümör (metastazlı)	6
AIDS	6

Bu komorbidite skoru daha sonra KOAH hastaları ile yapılan birçok çalışmada kullanılmış ve eşlik eden komorbiditelerin hastalık ciddiyetine ve morbiditesine etkisi araştırılmıştır.

İspanya'da 688 KOAH hastasında yapılmış bir çalışmada CCI'nın mortalite açısından prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (83). Yine İspanya'da yapılmış başka bir çalışmada KOAH alevlenme nedeni ile hastaneye yatan hastalarda komorbidite sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır (84).

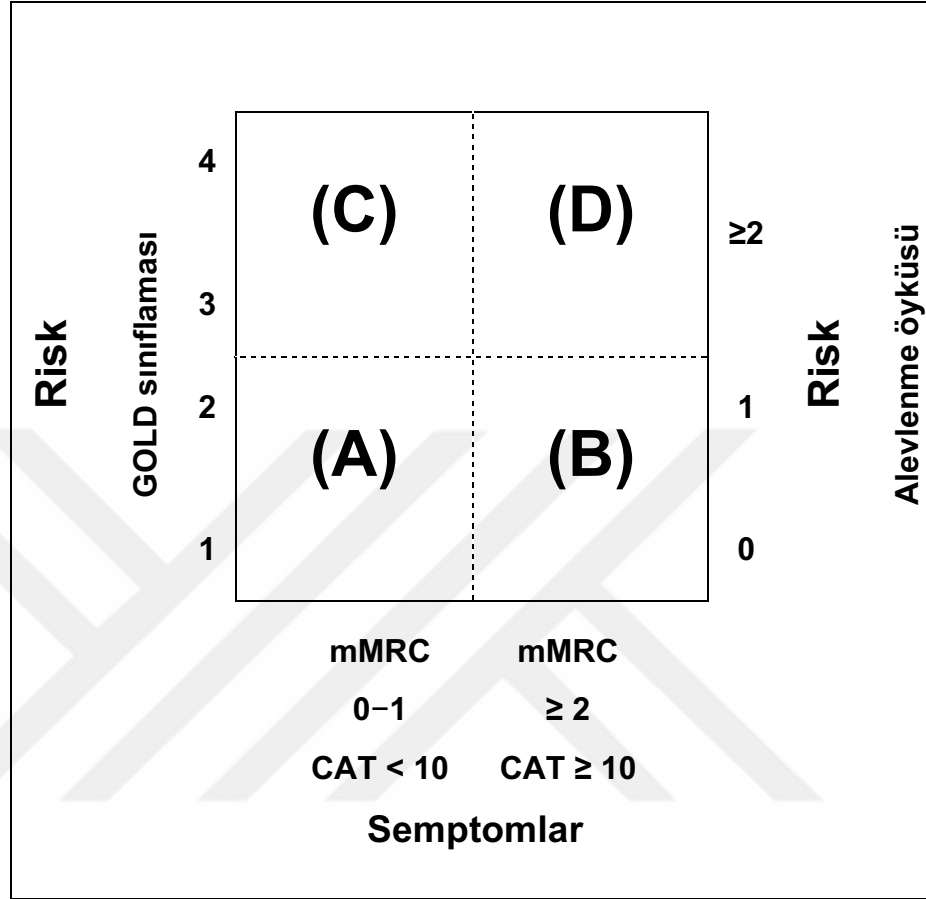
Chen ve arkadaşları tarafından 40 yaşın üzerinde olup KOAH alevlenme nedeni ile hastane yatışı olan 108.726 hasta taburculuk sonrası 1 yıl süre ile yeniden hastane yatış gerekliliği açısından takip edilmiş ve 70 yaş altı ve kadın hastalarda CCI'nın yatış gerekliliğini öngören bir belirteç olduğu gösterilmiştir (85).

C) Birleşik KOAH değerlendirilmesi

KOAH'ın hastalar üzerindeki etkisinin anlaşılması için semptomatik değerlendirme ile birlikte spirometrik sınıflama ve/veya alevlenme riski birlikte değerlendirilmelidir. Semptomların değerlendirilmesinde mMRC dispne skalası veya CAT anketi önerilmektedir. mMRC değeri ≥ 2 veya CAT skoru ≥ 10 olması, hastaların semptomlarının fazla olduğunu göstermektedir. Hastalığın semptomatik etkisini daha kapsamlı biçimde değerlendirdiği için CAT skoru tercih edilmektedir. Alevlenme riskinin belirlenmesinde ise GOLD spirometrik sınıflandırma veya daha önceden geçirilmiş olan alevlenme öyküsü kullanılmaktadır. GOLD sınıflamasına göre evre 3 veya evre 4 ya da son bir sene içinde iki ya da daha fazla alevlenme geçirilmesi ise yüksek riski göstermektedir (1).

Bu yaklaşıma göre hastalar 4 grupta incelenmektedir: (Tablo 6)

Tablo 6. KOAH birleşik değerlendirilmesi. (Semptomlar, spirometrik sınıflama ve gelecekteki alevlenme riski arasındaki bağlantı.)



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

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

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

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

D) BODE indeksi

2004 yılında Celli ve arkadaşları tarafından KOAH hastalarında KOAH derecesini değerlendirmek için FEV₁ ölçümünün yetersiz olduğu görüşünden yola çıkılarak, hastaların vücut kitle indeksleri, obstrüksiyon dereceleri, dispne düzeyleri ve egzersiz kapasitelerinin birlikte değerlendirildiği bir ölçek olan BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity) indeksi tanımlanmıştır. BODE indeksi hesaplanırken hastaların obstrüksiyon dereceleri solunum fonksiyon testi ile ölçülen %FEV₁ değeri ile, dispne düzeyleri mMRC skoru ile, egzersiz kapasiteleri ise 6 dakika yürüme mesafesi ile ölçülmüştür. (Tablo 7)

Tablo 7. BODE indeksinin hesaplanması.

BODE indeks skoru	0	1	2	3
FEV₁% beklenen	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
6 dk. yürüme mesafesi (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
mMRC	0-1	2	3	4
VKİ (kg/m²)	>21	≤ 21		

Çalışmacılar, 207 KOAH hastasında mortalite ile ilişkili nedenleri araştırmış ve tespit ettikleri faktörler ışığında oluşturdukları bu indeksi 625 KOAH hastasının prospektif izleminde kullanarak BODE indeksinin mortaliteyi öngörmeye tek başına FEV₁'den daha iyi olduğunu

göstermişlerdir (86). Sonradan yapılan birçok çalışmada bu indeksin KOAH hastalarında hastane yatışı, mortalite ve KOAH alevlenmelerin sayısı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (87-89). Bir başka çalışmada da daha kötü BODE indeksinin hayat kalitesinde kötüleşme ile korele olduğu saptanmıştır (90).

E) Ek incelemeler

Posteroanterior (PA) akciğer grafisi KOAH tanısı için faydalı değildir ancak diğer tanı seçeneklerinin dışlanması ve eş zamanlı solunum sistemi hastalıkları ve kalp hastalıklarının saptanması açısından yararlıdır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) rutin olarak önerilmez ancak KOAH tanısında şüphe varsa veya volüm küçültücü cerrahi girişim düşünülüyor ise BT görüntülemesi gereklidir. BT ile kanser taraması yapılması konusunda çalışmalar devam etmektedir.

Akciğer hacimleri ve difüzyon kapasitesi ölçümleri zorunlu değildir ancak hava akımı kısıtlanmasının derecesi ile orantısız nefes darlığı çeken hastalarda amfizeme bağlı işlev bozukluğunun etkisine ilişkin bilgi sağlayabilir.

Beklenen FEV1 değeri %35'in altında olan ya da solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliği olan hastaların hepsinde oksimetri ölçümleri yapılması, periferik satürasyon <%92 ise arter kan gazı alınması gereklidir.

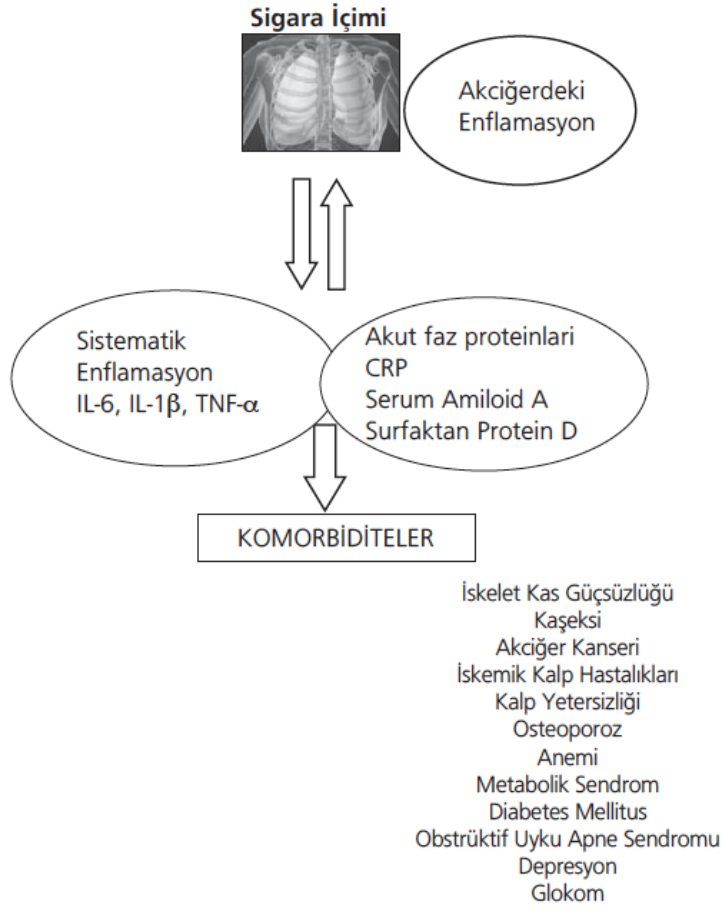
F) Ayırıcı tanı

KOAH ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar; astım, konjestif kalp yetmezliği, tüberküloz, bronşiektazi, bronş karsinomu, kistik fibroz, obliteratif bronşiyolit, diffüz panbronşiolittir (1).

2.1.8. Komorbiditeler

Tüm dünyada 65 yaş üzeri bireylerin %25'inde, KOAH'ın da aralarında olduğu sık görülen kronik hastalıklardan en az iki tanesinin, %10'unda ise üç veya daha fazlasının bulunduğu bilinmektedir. Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokomdur (58).

KOAH ve komorbiditelerin arasındaki yakın ilişkiyi açıklayacak iki görüş öne sürülmektedir. İlk görüş, akciğerlerde gerçekleşen inflamatuvar sürecin sistemik dolaşıma adeta "taşması" ile sistemik etkilerin görülmesidir. Bu görüş temel alındığında; tedavi öncelikli olarak akciğerleri hedef almakta, sistemik etkilenimler ise ikincil olarak düşünülmektedir. İkinci görüşte ise, temel patofizyolojik süreç olan sistemik inflamatuvar sürecin bir bileşeni olarak akciğerler etkilenmektedir. Bu görüşte tedavi hedefi sistemik inflamatuvar sürece odaklanmalıdır. Komorbiditeler ve inflamasyon arasındaki ilişki Şekil 3'te özetlenmiştir.



Şekil 3. KOAH'ta sistemik inflamasyon ve komorbiditeler.

2.1.8.1. KOAH ve kas güçsüzlüğü

İskelet kas güçsüzlüğü KOAH'ın en temel sistemik etkilerinden biridir ve sıklıkla yağsız vücut kitlesi kaybı ile ilişkilidir (91). KOAH'ta iskelet kas fonksiyonu ve yapısının değiştiğine dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu değişiklikler solunum fonksiyonları, egzersiz intoleransı, sağlık durumu, mortalite ve sağlık kaynaklarının kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (92). KOAH hastalarında hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak kas kitlesi kaybı; kas güçsüzlüğü ve buna bağlı olarak belirgin şekilde etkilenen egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir. Ciddi KOAH'ta kas kitlesi kaybı tekrarlayan hastane yatışları, mekanik ventilasyon ihtiyacında artış gibi sonuçlar ile morbidite üzerinde

etkiye sahiptir. Kas gücü kaybı ayrıca akciğer fonksiyonları, sigara ve VKİ'den bağımsız olarak KOAH mortalitesi üzerinde etkiye sahiptir (93, 94).

KOAH'ta iskelet kas güçsüzlüğüne neden olan muhtemel mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır (95):

- Sedenter yaşam
- Beslenme anormallikleri / kaşeksi
- Doku hipoksisi
- Sistemik inflamasyon
- İskelet kas apoptozisi
- Oksidatif stres
- Anormal nitrik oksit regulasyonu
- Sigara
- Kişisel yatkınlıklar
- Hormonal değişiklikler
- Elektrolit bozuklukları
- İlaçlar

2.1.8.2. KOAH ve endotel disfonksiyonu

KOAH ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiye dair artan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar sonucu KOAH'ta endotel disfonksiyonunun artan kardiyovasküler hastalıklara temel oluşturduğu öne sürülmektedir (96).

Barr ve arkadaşları %40'ı KOAH tanısı almış eskiden sigara içme öyküsü olan 107 kişide yaptıkları bir çalışmada FEV1 ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (97).

Eickhoff ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada hafif-orta şiddette KOAH tanısı olan 60 hasta ile KOAH tanısı olmayıp sigara içen veya içmeyen kontrol grubu karşılaştırılmış ve KOAH hastalarında endotel fonksiyonunun anlamlı olarak bozulduğunu gösterilmiştir (22).

Maclay ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında ise KOAH tanısı olan 18 hasta ile sigara içen sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında endotel fonksiyonları açısından fark saptanmamıştır (98).

2.1.8.3. KOAH ve anksiyete–depresyon

KOAH'ta hastalığın ciddiyeti hayatın kısıtlanmasına ve hayat kalitesinde azalmaya neden olabilir ve hastaların psikolojik yakınmaları gelişebilir. Fiziksel hastalığın kendisi bu şikayetlere neden olsa da, solunumsal semptomların çözülmesi her zaman psikolojik yakınmaları azaltmaz (99). KOAH'ta psikolojik durum ile ilgili çalışmaların çoğu depresyon ile ilgilidir. Birçok çalışmada KOAH'ta depresyon sıklığı çalışılmış olsa da hastalık sıklığının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arttığını gösteren çalışma azdır (100, 101).

KOAH hastalarında eşlik eden anksiyete ve panik bozukluk da hastaların hayat kalitesinde ve fonksiyonel kapasitede bozulma ile ilişkili bulunmuştur (17). Eisner ve arkadaşları tarafından 1202 KOAH hastası ve 302 kontrolden oluşan bir kohortta KOAH'lı hastalarda kontrollere göre anksiyete sıklığı daha yüksek bulunmuştur (OR 1,85; 95% CI 1,072 – 3,18) (102).

2.2. D Vitamini

Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden birisi olan D vitamini, serum kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde paratiroid hormon (PTH) ile sinerjik etki göstermekte ve kemik mineralizasyonuna katkıda bulunmaktadır (103).

Vitaminler, besinlerle veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen D vitamini bir dokuda üretilerek kan

dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin geri bildirim mekanizmalarıyla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (104).

D Vitamini eksikliği ve buna bağlı sağlık sorunları Avrupa'nın kuzeyinde sanayileşme ile paralel olarak başlamıştır. Hava kirliliği ve kapalı alanda yaşamın artması ile güneş ışınlarına maruz kalımın azalması sonucu çocuklarda iyi bilinen raşitizm ortaya çıkmıştır. Yirminci yüzyıla girerken Kuzey Avrupa ve Amerika'da çocukların %80-90'ında raşitizm olduğu saptanmıştır. Hess ve Unger 1921'de güneş ışınlarına maruz bırakılan raşitik çocukların dramatik iyileşme gösterdiklerini gözlemiştir (105). Daha sonra besinlerin D vitamini ile güçlendirilmesi gündeme gelmiştir. Bu nedenlerle Birleşik Devletler'de süt, bebek mamaları, kahvaltılık tahıllı besinler ve diğer bazı besinler sentetik D₂ vitamini veya D₃ vitamini ile güçlendirilmiştir. Ancak 1950'li yıllarda İngiltere'de hiperkalsemi olgularının görülmeye başlanmasıyla Avrupa genelinde vitamin D ile güçlendirilmiş süt ürünlerine yasaklama getirilmiştir (106).

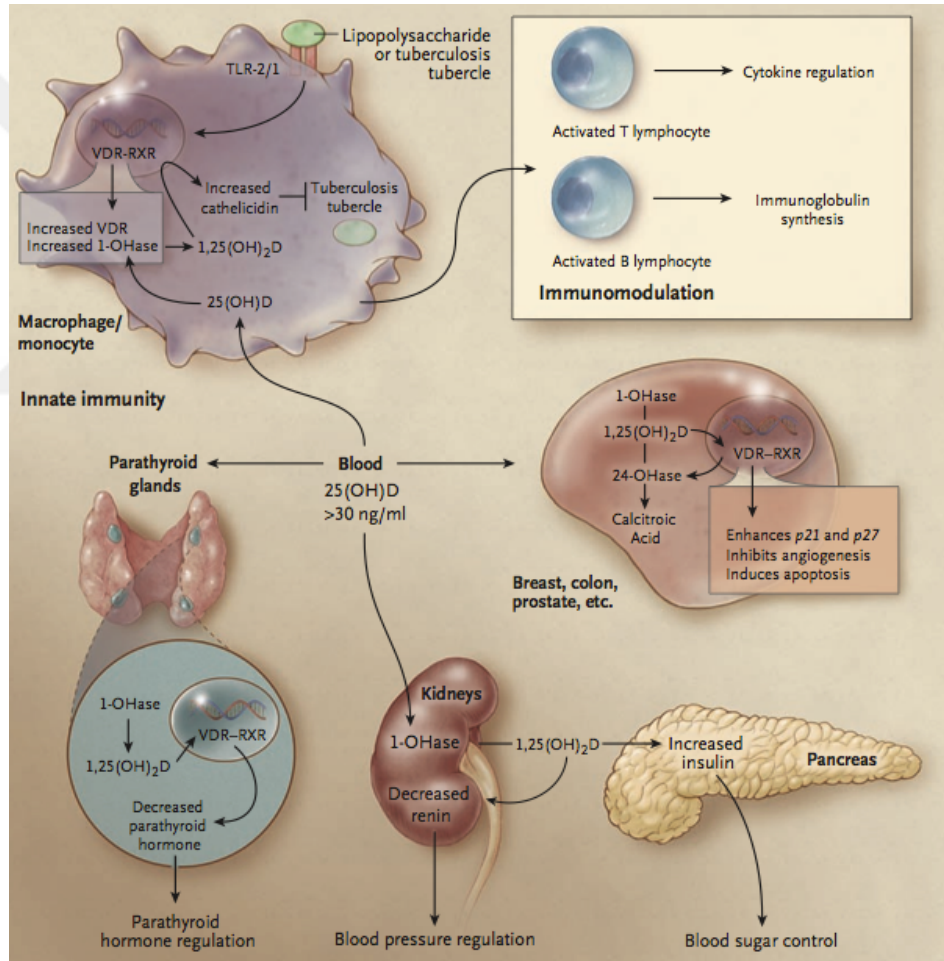
NHANES verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde adolesan ve erişkinlerin ancak dörtte birinde vitamin D düzeyi yeterlidir (107). Vitamin D çalışma raporuna göre, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'nın yaklaşık yarısında ve geri kalan dünyanın üçte ikisinde vitamin D eksikliği vardır (108). Bu veriler vitamin D eksikliğinin önemini giderek arttırmaktadır.

2.2.1. D vitamini metabolizması ve etki mekanizması

İnsanlarda D vitamininin iki şekli bulunur. Bunlar vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve vitamin D₃'dür (kolekalsiferol). Vitamin D₂ bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması sonucu oluşur. Kolekalsiferol (Vitamin D₃) ise, deride endojen 7-dehidrokolesterolün ultraviyole-B ışınları ile önce pre-Vitamin D₃'e sonra da izomerizasyon ile Vitamin D₃'e dönüştürülmesi ile elde edilir. Vitamin D₃ besinlerden de alınabilir ancak güneş ışınları ile oluşan D vitamini, Vitamin

D₃' ün büyük çoğunluğunu oluşturur. D₂ ve D₃ vitaminin her ikisi de aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılmaktadır.

Biyolojik olarak aktif olup etkisini hedef dokularda gösterebilmesi için D vitamininin aktif formuna dönüşmesi gerekmektedir (109, 110). D vitamini dolaşımında D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile taşınır ve karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile dolaşımdaki majör metaboliti olan 25(OH) D₃'e dönüşür. 25(OH) D₃ de böbrek ve diğer dokularda 1 α -hidroksilaz ile hormonal olarak aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D₃'e dönüştürülür (5). Bu organlardaki işlevler Şekil 4'de özetlenmiştir.



Şekil 4. 25-Hidroksivitamin D'nin iskelet dışı işlevleri için 1,25-Dihidroksivitamin D₃'e metabolizasyonu.

Hücrelere taşınan aktif D vitamini hücre içerisinde iki yolak ile işlevsellik kazanır. Bunlar “genomik” ve “nongenomik” yolak olarak adlandırılır. Genomik yolda DBP’lerle dokulara taşınan D vitamini hücre içine girerek D vitamini reseptörü (DVR) ile kompleks yapar. Bu kompleks retinoik asit X-reseptörünü de yanına alarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgelerine bağlanır. Üçlü kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasına neden olurken bazı genlerin ise (inflamatuvar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır. Non-genomik yolda ise D vitamini plazma membranındaki DVR’ye bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesaj yollarını aktive eder. Bu yolak sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktive edilir. Non-genomik yolak daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde bağırsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolağın psöriazis, tip I diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (111, 112).

2.2.2. D vitamininin fonksiyonları

2.2.2.1. Kemik metabolizması üzerine etkileri

Kemik metabolizması üzerine D vitaminin üç temel etkisi vardır:

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

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

3. D vitamini böbreklerden de kalsiyum emilimini artırır. Distal tübül hücrelerinden filtre edilen kalsiyumun % 1'i emilir. D vitamini PTH ile birlikte distal tübül hücrelerine etki ederek etkisini gösterir. Kalsiyum düşüklüğünde ilk aşamada D vitamini bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini artırır, eğer bu yeterli olmaz ise PTH kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezini artırır. PTH ve hipofosfatemide böbreklerde 1,25(OH)₂ D₃ sentezini arttıran önemli faktörlerdir. PTH renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde kalsiyum emilimini artırırken fosfor atılımını artırır. Hipofosfatemide PTH'dan bağımsız olarak böbreklerde 1,25 (OH)₂ D₃ sentezini artırır (111, 112).

2.2.2.2. Kemik metabolizması dışındaki etkileri

Vitamin D reseptörünün ilk saptandığı dönemlerde D vitamininin sadece kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine etkili olduğu düşünülmekteydi. Bu sebeple, D vitamini yetmezliği olan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada hayvanlara verilen işaretlenmiş 1,25(OH)₂ D₃'ün hemen tüm çekirdekli hücrelerde biriktiği saptanmıştır (113). Bunu takiben yapılan çalışmalarda DVR'nin cilt, kolon, beyin, pankreas, meme, aktive olmuş T ve B lenfositler, monositler ve makrofajların da içinde olduğu birçok doku ve organda bulunduğu tespit edilmiştir (114).

A) D vitamininin ve immün sistem

D vitamini veya onun aktif metabolitlerinin immün fonksiyonların modülasyonu üzerine olan etkileri yaklaşık 25 yıl öncesine uzanan üç keşifle önem kazanmaya başlamıştır. Bunlar insan aktif inflamatuvar hücrelerinde DVR'nin varlığı; aktif D vitamininin T hücre proliferasyonunu inhibe etme yeteneği ve sarkoidoz gibi hastalıklarda aktive olan makrofajların 1-alfa hidroksilaz ekspresyonu yolu ile aktif D vitamini üretimini sağlamasıdır (115).

Kazanılmış immün cevap makrofajlar ve dendritik hücreler gibi hücreler tarafından sunulan antijenlere karşı T ve B lenfositlerin sırası ile sitokin ve immünglobülinler üreterek egzogen ajanlara karşı spesifik olarak savaşma kabiliyeti ile fonksiyon görür. D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine inhibitör etki gösterir. Aktif D vitamini özellikle B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını baskılayarak immünglobülin üretimini engeller. Yine D vitamini, T hücre proliferasyonu üzerine baskılayıcı etki yapar (7, 116, 117). Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre iki farklı tip T hücreye ayrılır. Th1 hücreleri pro-inflamatuvar sitokinler, IFN- γ , IL-2 ve TNF- α üretirler ve bu sayede kuvvetli hücresel immün cevaptan sorumludurlar (otoimmünite). Th2 hücreleri ise anti-inflamatuvar sitokinler, IL-4 ve IL-5 üretir ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludur. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yönde çalışacağını gösterir. Yapılan çalışmalarda, D vitamininin Th2 hücrelerini uyararak anti-inflamatuvar sitokinleri (TGF-beta-1, IL-1, IL-4, IL-5) ürettiği, böylece in vivo ve in vitro olarak anti-inflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine D vitamini pro-inflamatuvar Th1 hücre üzerinden IFN- γ , IL-2, IL-3 ve TNF- α salınımını inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterebilmektedir. Yine bir antijen sunucu hücre olan dendritik hücreler bol miktarda DVR içerirler ve bu hücrelerin olgun şekilleri etkili Th1 yanıtı için ve bir pro-inflamatuvar sitokin olan IL-12 salınımı için gereklidir. Aktif D vitamini, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek IL-12 salınımını inhibe ederken, anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 salınımını artırır ve dengenin Th2 yönüne kaymasını sağlar (118).

Doğal bağışıklık, invaziv patojenlere karşılık veren ilk immün yanıttır. Polimorf nüveli lökositler, monosit ve makrofajlar kadar epidermis, akciğer, bağırsak ve mesane gibi organların hücrelerinde bulunan Toll benzeri reseptörlerin (TLR) aktivasyonu yolu ile fonksiyon görür. TLR'nin transmembran patojen mikroorganizma tanıma özelliği vardır ve patojen tarafından bu reseptörün uyarılması konakta doğal bağışıklığı uyarır. Böylece anti-mikrobiyal peptidler (defensin, katelisidin) ve reaktif oksijen ürünleri uyarılır ki bunlar da mikroorganizmaların ölümüne neden olurlar. Bu antimikrobiyal peptidler içerisinde katelisidin çok önemlidir. Aktif D vitamini epiteloid, myeloid seri hücrelerinin yanı sıra "naturel killer" hücreleri ve solunum yolunun epitelyal hücrelerinden antimikrobiyal peptid-katelisidin sentezini uyarır. Gerek makrofajlar gerekse epitelyal hücrelerin 25(OH)D'den aktif D vitamini yapabildiği ve DVR bulundurduğu öteden beri bilinmektedir. Böylece D vitamini sayesinde solunum yolu ile bulaşan mikroorganizmaların neden olabileceği hastalıkların engellenmiş olabileceği anlaşılmaktadır (115, 117, 119).

B) D vitamini ve diyabet

Pankreas β hücreleri DVR içerir ve $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'ün insülin yapımını uyardığı bilinmektedir. Etki mekanizması olarak aktif D vitamininin pankreas adacık hücrelerinde sitozolik kalsiyum düzeyini belirgin şekilde arttırarak insülin salınımını uyardığı ve vitamin D bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein olan "Calbindin" sentezi artışı sonucu sitokinlerle uyarılan β hücre hasarını önlediği düşünülmektedir (120-122). Bununla beraber yapılan çalışmalarda Tip II diyabetik hastalarda D vitamini seviyesinin düzelmesi ile insülin direncinde iyileşme görülmüştür (123, 124).

C) D vitamini ve kanser

Yapılan çalışmalarda yüksek enlemlerle coğrafi bölgelerde yaşayan insanlarda kolorektal, prostat, over, meme, akciğer ve özofagus kanserlerinin daha sık görüldüğü ve ölüme sebep olduğu saptanmıştır (125-130). D vitamini düzeyi ve kanser gelişimi arasındaki ilişkiyi daha net olarak belirlemek için bazı çalışmalarda kanserli olmayan kişilere D vitamini ve kalsiyum takviyesi verilmiş ve takip eden dönemlerde takviye alanlarda plasebo grubuna göre kanser gelişiminde düşme saptanmıştır (114, 131). Aktif D vitamininin transkripsiyonel aktivitesi sayesinde direk veya dolaylı yolla yaklaşık 200 geni düzenlemekte olduğu görülmüştür. Bu genler arasında çoğalmayı, farklılaşmayı, apoptozu ve anjiogenezi düzenleyen genler de bulunmaktadır. $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, hücre döngüsü inhibitörlerini uyarır ve siklin-siklin bağımlı kinaz kompleksleri aktivatörlerini baskılar. Bununla birlikte, hücreyi G1/S fazında tutup DNA sentezini ve hücre büyümesini engelleyen siklin-bağımlı kinaz inhibitörlerinin düzeyini de artırır (114).

Birçok kanser hücresinde DVR bulunduğu saptandığında araştırmacılar, aktif D vitamininin kanser tedavisinde yer alıp alamayacağını anlamak için çalışmalara başlamışlardır. Ancak yapılan çalışmalarda genellikle aktif D vitamini tedavisinin yan etkileri, özellikle hiperkalsemi yapıcı etkisi, ortaya çıkmış ve çalışmaları kısıtlamıştır. Sonuç olarak, D vitamini ve kanser ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcut olmakla birlikte D vitamini ile kanser önlenmesi veya tedavisi açısından kesin bir ilişkiyi göstermek henüz mümkün olmamıştır.

D) D vitamini ve kardiyovasküler sistem

D vitamini eksikliğinin; hipertansiyon, kalp yetmezliği, ateroskleroz ve periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin patogenezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (132-134). D vitamini eksikliği sonucunda hem renin-anjiyotensin aktivasyonunda görevli, hem de kalsiyum kanallarının

fonksiyonları ile görevli genlerin ekspresyonu artmaktadır. Bu genlerin aktivasyonu ise hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve konjestif kalp yetersizliğine neden olmaktadır (135). NHANES çalışmasında, D vitamini düzeyinin 18 ng/ml'nin altında olması, kardiyak olaylarda %40 artış ile ilişkilendirilmiştir. D vitamini düzeyi 15 ng/ml'nin altında olan kişiler, bu sınırın üzerindekiyle karşılaştırıldığında, kardiyovasküler hastalıklarda %53 artış saptanmıştır. D vitamini düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan kişilerde ise bu oran %80'e yükselmiştir (136). Yedi yıl takip edilen 3000 hastanın incelendiği Pilz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ciddi D vitamini eksikliği (<25 nmol/l) olan hastalar, D vitamini seviyesi optimal düzeyde olan (>75 nmol/l) hastalarla karşılaştırıldığında kalp yetmezliğine bağlı ölüm ve ani kardiyak ölüm riskinin 3–5 kat artmış olduğu saptanmıştır (137).

D vitamini eksikliği ile ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ilişkisini irdeleyen bazı çalışmalarda ateroskleroz belirteçlerinden biri olarak karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü yapılmış ve D vitamini düzeyi azaldıkça KİMK'in arttığı gözlenmiştir (138). 2006 yılında tip II diyabetiklerde yapılan bir çalışmada da D vitamini eksikliği ile karotis intima-media kalınlığının bağımsız ve güçlü bir ilişkisi olduğu gözlenmiştir (139). Bununla birlikte kuzey Manhattan kohortunun bir alt grup çalışmasında nispeten yaşlı popülasyonda D vitamini düzeyi, KİMK ve karotis plak oluşumu değerlendirilmiş ve intima–media kalınlığının yaşla, cinsiyetle (erkek>kadın) ve vücut kitle indeksi ile korele olduğu ve karotis plağı olanlarda 25(OH)D düzeyi ile KİMK arasında ters bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir (140).

E) D vitamini ile anksiyete ve depresyon

Beyinde ve santral sinir sisteminin geri kalanında D vitamini reseptörlerinin çeşitli davranışsal ve emosyonel alanlarda yerleşmiş olması, D vitamini ile anksiyete, depresyon, kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara zemin hazırlamıştır. D vitamini düzeyi ile sık görülen mental bozukluklar arasında ilişki bulunduğu gösteren çalışmalar olduğu gibi kimi

çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (20). Bir çalışmada düşük D vitamini düzeyinin artmış depresyon sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiş ancak D vitamini replasmanının depresif semptomlar üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır (141).

Milaneschi ve arkadaşları, 1102 depresyon tanısı almış hasta ile 494 sağlıklı kontrolün yer aldığı bir kohortta hastaların D vitamini düzeylerini ölçmüşler ve depresyonu olanlarda D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir ($p= 0,001$). Ayrıca D vitamini düzeyleri ile semptom ciddiyeti arasında ters orantı olduğunu da saptamışlardır (142).

Zhao ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, 20 yaş üstü 3916 kişide D vitamini düzeyi ile depresyon arasındaki ilişki araştırılmış ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (143).

F) D vitamini ve kas gcszliğ

D vitamini kasta kalsiyum transportunun düzenlenmesinde, yüksek enerjili fosfat bileşiklerin üretimi için inorganik fosfat alımında ve protein sentezinde önemli bir rol oynar. Yaşlılarda düşük serum D vitamini seviyeleri, farklı çalışmalardaki bulgular biraz çelişkili olmasına rağmen, kas zayıflığı, kötü fiziksel performans, denge problemleri ve düşmelerle ilişkilendirilmektedir (144).

Düşmeler 65 yaş ve üzeri kişilerde önde gelen ölüm nedenlerindedir. ABD’de her yıl bu yaş grubundakilerin %33’nden fazlası düşmektedir. D vitamini tedavisi proksimal kas gücünü artırır, böylece düşme riskini azaltır (145). Nonspesifik kas–iskelet ağrısı olan hastaların %93’ünde D vitamini eksikliği bulunmuştur. Muskuloskeletal ağrısı olan bu hastalardan 30 yaş altında olanların hepsinde D vitamini eksikliği görülmüştür (146).

Yapılan alışmalarda D vitamini eksikliğinde %94 hastada kas gcszliğ ve kemik ağrısı görülmüştür. D vitamini eksikliğinin kas zayıflığındaki mekanizması, kasta DVR’lere bağlanması ile ilişkilidir (146).

Yetersiz D vitamini sebebiyle artmış kemik kırığı riski sadece kemik mineral yoğunluğunun azalmasından kaynaklanmaz. Aynı zamanda kas güçsüzlüğünden, kas-iskelet ağrısından ve düşme riskinin artmasına bağlı düşmeyle ilgili kırıkların artmasından kaynaklanmaktadır (147). D vitamini eksikliğinde öncelikli olarak hızlı, güçlü ve düşmeden kaçınmamızı sağlayan tip 2 fibriller etkilenir. D vitamini eksikliği nedeniyle oluşan kas güçsüzlüğü belirgin olarak proksimal kas gruplarında görülür. Bacaklarda ağırlık hissi, kolay yorulma, sandalyeden zorlanarak kalkma gibi bulgularla kendini gösterir. Eksiklik dışarıdan D vitamini destek tedavisi ile geriye dönüşümlüdür (148). D vitamini eksikliği özellikle postural denge ve yürüyüş için gerekli olan alt ekstremitenin yük taşıyan kaslarını etkilemektedir. D vitamini eksikliği olan yaşlı popülasyonda D vitamini tedavisinin kas gücünü, yürüme mesafesini ve fonksiyonel yetenekleri artırdığı, düşmeleri ve vertebra dışı kırıkları azalttığı gösterilmiştir (147).

D vitamini eksikliği olanlarda elle kavrama kas gücünde azalma olduğuna dair çalışmalar olduğu gibi, bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (149-151).

G) D vitamini ve kronik akciğer hastalıkları

D vitamini seviyesi ile akciğer fonksiyonları arasındaki ilişkinin araştırıldığı 14.091 hastalık NHANES III çalışmasında serum 25(OH)D seviyesi düşük olan hastalarda FEV1 değerlerinin de istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (10). D vitamini seviyesi ile özellikle astım, KOAH, kistik fibroz ve solunum yolu infeksiyonları başta olmak üzere çeşitli akciğer hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır (12, 152-159).

Kistik fibroz

Kistik fibroz'lu hastalarda D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Yapılan bir çalışmada kistik fibroz tanısı olan hastalarda D vitamini düşük olanların, D vitamini normal olanlara göre akciğer fonksiyonlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (160). Kistik fibroz'da tekrarlayan akciğer infeksiyonlarından dirençli mikroorganizmalar sorumludur. Antimikrobiyal bir peptid olan ve aktif D vitamini tarafından üretilen katelisin ile ilgili olarak Yim ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, hem normal hem de kistik fibrozlu hastaların bronşial epitel hücrelerinde $1,25(OH)_2 D_3$ 'ün katelisin salınımını uyardığını göstermişlerdir (161). Ayrıca $1,25(OH)_2 D_3$ ile tedavi edilen bronşial epitel hücrelerinin antibakteriyel aktivitelerinin arttığı da gösterilmiştir (162). Diğer iki retrospektif çalışmada da serum $25(OH)D$ konsantrasyonları ile FEV1/FVC ve FEV1 ile ölçülen akciğer fonksiyonları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (157, 163).

Solunum yolu infeksiyonları

100 yıldan uzun süredir güneş ışığının tüberküloz tedavisinde yararı bilinmektedir (7). Ancak D vitamininin antimikrobiyal etkileri ilk olarak 1980'lerde yapılan çalışmalarda, *M. tuberculosis* ile infekte makrofajlara D vitamini eklenmesini takiben bakteriyel yükte azalma olduğunun gösterilmesi ile ortaya çıkmıştır (164). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde düşük serum $25(OH)D$ seviyelerinin artmış aktif tüberküloz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (165). Nursyam ve arkadaşları yaptıkları çalışmada konvansiyonel tedaviye ek olarak günlük 10.000 IU D vitamini alan hastalarda 6 haftanın sonunda konvansiyonel tedavi alanlara oranla balgam serokonversiyonunun anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermişlerdir (166).

D vitamini eksikliği ile solunum yolu infeksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda epidemiyolojik çalışma mevcuttur (5). Bu çalışmaların

en geniş kapsamlısı yaklaşık 18.000 hasta ile yapılan NHANES III analizidir ve bu çalışmada D vitamini eksikliği ile üst solunum yolu infeksiyonları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (158).

Astım

Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamini ile astım arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir (167).

Kosta Rikalı 616 çocuk ile yapılan kesitsel bir çalışmada yüksek D vitamini düzeylerinin son 1 yılda anti-inflamatuar ilaç kullanımı ihtiyacında ve hastaneye yatışlarda azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (152). Sutherland ve arkadaşları astım hastalarında yüksek 25(OH)D düzeyinin daha yüksek FEV1 değerleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (168).

Ginde ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada D vitamini yetmezliği ve astım arasında orta düzeyde bir ilişki olduğu ve bunun geçirilmiş infeksiyonlarda artış yoluyla olabileceği ileri sürülmüştür. Astımlı hastaların solunum yolu infeksiyonlarının ağır seyretmesini ve infeksiyonlara yatkınlığını D vitamininin doğal immünitadaki rolüne bağlamışlardır (158).

KOAH

KOAH ile D vitamini arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar özellikle D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂ D₃'ün akciğer fonksiyonlarında azalma, inflamasyonda artış ve immünitelerde azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (169-171). KOAH sıklıkla hava yollarının kronik infeksiyöz ve inflamatuvar durumu ile birlikte osteoporoz, kanser, iskelet kas güçsüzlüğü ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler ile birlikte seyretmektedir. Tüm bu eşlik eden hastalıkların D vitamini eksikliği ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (8). Bu veriler ışığında D vitamini eksikliğinin KOAH'ın gelişimi, ciddiyeti, progresyonu ve alevlenmeleri

ile ilgili olabileceği ve D vitamini tedavisi ile akciğer fonksiyonlarında iyileşme olabileceği yönünde çalışmalar artarak devam etmektedir.

Lange ve arkadaşları, Veterans Administration Normative Aging Study kohortundan yaptıkları bir analizde D vitamini eksikliğinin, sigaranın akciğer fonksiyonları üzerine olan etkisini etkilediğini bulmuşlardır. Bu çalışmada aynı miktarda sigara içme öyküsü olan kişilerden D vitamini eksikliği olanlarda akciğer fonksiyonlarının olmayanlara göre azalmış olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçlarla D vitamini replasmanının hızlı akciğer fonksiyon kaybı üzerine koruyucu etkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir (172). Forli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer transplantasyonu için bekleyen çoğunluğunu KOAH hastalarının oluşturduğu bir kohortta hastaların %50'sinden fazlasında D vitamini eksikliği saptanmıştır (173).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 14,091 kişi üzerinde yapılan NHANES III çalışması verilerinin Black ve arkadaşları tarafından incelendiği bir çalışmada yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi ve sigara öyküsü gibi faktörlere göre düzenlemeler yapıldıktan sonra, serum D vitamini düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Ancak çalışmanın sonucunda D vitamini düzeyi ile KOAH varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yalnızca günde 20'den fazla sigara içen grupta FEV1 değeri ile D vitamini düzeyi arasında daha kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmanın verilerine bakıldığında, D vitamini düzeyi erkeklerde, kadınlara oranla daha yüksek bulunmuş; VKİ ile ters orantılı saptanmış ve yaş arttıkça D vitamini düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Yine günde yirmi sigaradan fazla sigara içenlerde, hiç içmeyenlere oranla D vitamini düzeyi daha düşük bulunmuştur (10).

Janssens ve arkadaşları tarafından 262 KOAH hastası ile halen sigara içen veya bırakmış 152 sağlıklı yetişkinden oluşan kontrol grubunda yapılan kesitsel bir çalışmada, kontrol grubunun %31'de D vitamini eksikliği saptanırken, GOLD spirometrik sınıflamasına göre Evre 1 hastaların %39'unda, Evre 2 hastaların %47'sinde, Evre 3 hastaların %60'ında ve Evre 4 hastaların %77'sinde D vitamini eksikliği saptanmıştır. Ortalama D vitamini

düzeıı, hastalar (19,9±8,2 ng/ml) ile kontrol grubu (24,6±8,7 ng/ml) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,0001$). Ortalama D vitamini düzeyleri ise GOLD sınıflamasına göre Evre 1 olan hastalarla (22,4 ng/ml) ile kontrol grubu arasında benzer olarak saptanırken, GOLD evresi arttıkça ortalama D vitamini düzeyleri de anlamlı derecede azalmıştır (GOLD 2, 3 ve 4 sırasıyla 20,35, 18,8 ve 16,0 ng/ml; $p<0,0001$). Ayrıca D vitamini eksikliği ile FEV1 değeri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0,28$, $p<0,0001$) (12).

Shaheen ve arkadaşları tarafından Hertfordshire kohort çalışmasının verileri kullanılarak yapılan çalışmada, 2942 katılımcının 521'inde (%17,7) spirometrik olarak KOAH tespit edilmiş ve yapılan analizlerde, D vitamini düzeyini etkileyen faktörlerle ilgili düzenlemeler yapıldıktan sonra serum 25(OH)D konsantrasyonu ile FEV1 ve FVC arasında ilişki saptanmamıştır. Buna karşın, D vitamini alımının daha iyi akciğer fonksiyonları ve daha düşük KOAH prevalansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (174).

Kunisaki ve arkadaşları tarafından Akciğer Sağlığı Çalışması (Lung Health Study) III kohortu kullanılarak 196 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, FEV1 kayıp hızı yüksek olan hastalarla düşük olan hastaların D vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır. FEV1 kayıp hızı yüksek olan hastaların D vitamini düzeyi (25,0 ng/ml) ile FEV1 kayıp hızı yavaş olan hastaların D vitamini düzeyi (25,9 ng/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,54$) (175).

Franco ve arkadaşları tarafından hafif ve orta derecede KOAH hastalığı olan 49 hastada yapılan kesitsel bir çalışmada, yalnızca 3 (%6) hastanın D vitamini düzeyi yeterli (>30 ng/ml) olarak saptanırken, 29 (%59) hastada D vitamini yetersizliği (21–29 ng/ml), 17 (%35) hastada ise D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) tespit edilmiştir (176).

KOAH hastalarında akciğer fonksiyonlarının progresif azalması sonucunda alevlenmelerin daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir. KOAH alevlenmelerinde %50–70 trakeabronşial infeksiyonlar (bakteriyel etkenler

%40–50, viral etkenler %30–40, atipik bakteriyel etkenler %5–10) sorumlu tutulmaktadır (177). Wang ve arkadaşları epitel hücreleri ve lökositler gibi farklı hücre tiplerinde, DVR içeren promotor bölgeleri olan katelisin gibi antimikrobiyal polipeptidleri kodlayan genlerin olduğunu göstermişlerdir (178). Katelisin, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*, çeşitli virüsler ve Chlamydia gibi çeşitli antibiyotiğe dirençli suşların öldürülmesinde etkili bir peptitdir (179). D vitamini eksikliği durumunda, katelisin üretiminin azalması ve buna bağlı olarak kronik solunum yolu infeksiyonları ve hava yolu kolonizasyonu görülebilmektedir (180). Bu nedenle, KOAH hastalarında D vitamini konsantrasyonunun artırılması ile bakteriyel yük ve eşlik eden alevlenmelerin azaltılabileceği düşünülmektedir.

Kunisaki ve arkadaşları tarafından Kuzey Amerika'da 973 KOAH hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, D vitamini düzeyi ile alevlenme riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hastaların %33'ünde D vitamini yetersizliği (<20 ng/ml), %32 hastada D vitamini eksikliği (≥ 20 ng/ml ancak <30 ng/ml) ve %8,4'ünde ağır D vitamini yetersizliği (<10 ng/ml) tespit edilmiştir. Yapılan analizlerde 25(OH)D düzeyi ile ilk alevlenme olana kadar geçen süre ya da yıllık alevlenme sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (181).

Lehouck ve arkadaşları tarafından Belçika'da yapılan başka bir çalışmada ise 182 KOAH hastasına 1 yıl süreyle her dört haftada bir 100.000 IU D vitamini veya plasebo verilmiş ve yüksek doz D vitamini tedavisi alan hastalarla, almayan hastaların ilk alevlenme olana kadar geçen süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yine alevlenme sayısı, FEV1, hastaneye yatış, hayat kalitesi ve mortalite açısından benzer sonuçlar saptanmıştır. Yalnızca çok ağır D vitamini eksikliği olan 30 kişide yapılan *post hoc* analizde, D vitamini tedavisi alan grupta alevlenme sayısında anlamlı azalma tespit edilmiştir (RR: 0,57 [CI, 0,33–0,98]; $p=0,042$) (182).

Bir başka çalışmada, 97 KOAH hastasının D vitamini düzeyleri ile alevlenme sıklığı ve Human Rhino Virus'üne (HRV) bağlı alevlenmeler araştırılmış ve düşük D vitamini düzeyleri ile alevlenme sıklığı ve HRV'ye

bağlı alevlenmelerde artış gösterilememiştir. Bu çalışmada ayrıca günün uzunluğundan bağımsız olarak dış mekan aktivitesi daha az olan hastaların D vitamini seviyelerinin dış mekanda daha çok vakit geçirenlere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p: 0,02$) (183).

Yakın zamanda Puhan ve arkadaşları tarafından 356 stabil KOAH hastasında yapılan bir çalışmada hastaların 332'de (%93,3) D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. D vitamini düzeyleri <10 ng/ml, 10–19,9 ng/ml, 20–29,9 ng/ml ve ≥ 30 ng/ml olacak şekilde 4 grupta derecelendirildiğinde, bu gruplardaki hastaların 2 yıl içerisindeki alevlenme sayıları sırası ile $1,0 \pm 1,5$; $1,1 \pm 1,5$; $1,0 \pm 1,3$; $0,8 \pm 1,4$ olarak saptanmış ve D vitamini düzeyleri ile alevlenmeler arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (184).

Moberg ve arkadaşlarının 423 KOAH hastasında yaptıkları bir çalışmada 208 (%49,2) hastada D vitamini eksikliği tespit edilmiş ve ancak D vitamini eksikliği hastaneye yatış veya mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (161).

2.2.3. D vitamini eksikliği ve tedavisi

D vitamini düzeyi yaş, ırk, yaşanılan bölge ve mevsim gibi birçok faktörden etkilenir. Bu sebeple, yapılan çalışmalarda birbirinden farklı eşik değerler kullanılmıştır. D vitamini yetersizliği terimi için en önemli parametre serum PTH değeridir. Malabanan ve arkadaşları tarafından 25(OH)D düzeyleri 25–62,5 nmol/L (10–25 ng/ml) olan sağlıklı erişkinlere 8 hafta boyunca 50.000 IU D vitamini replasmanı verilmesinin ardından 25(OH)D düzeylerinin ortalama %109 arttığı, PTH düzeylerinin ortalama %22-45 azaldığı saptanmıştır. D vitamini düzeylerinin aralığına göre PTH değerindeki düşüslere bakıldığında 25(OH)D düzeyi 27,5–39,9 nmol/L (11–15,9 ng/ml) olan hastalarda PTH'daki düşüşün %35, 25(OH)D düzeyi 40–49,9 nmol/L (16–19,9 ng/ml) olanlarda %26 olduğu bulunmuş; 25(OH)D düzeyi 50-60 nmol/L 20–24 ng/ml) olan hastalarda PTH'daki düşüşün anlamlı olmadığı gözlenmiştir (185). Bu ve benzer çalışmalardan yola çıkarak 25(OH)D düzeyi;

20 ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (6, 186, 187).

D vitamininin kanda dolaşan önde gelen metaboliti 25(OH)D'dir. Yarı ömrü 2-3 hafta olup ciltten sentezlenen ve diyetle alınan D vitamininin en iyi göstergesidir. D vitamini düzeyini belirlemek için standart olarak 25(OH)D düzeyi ölçülmektedir (188). 1,25(OH)₂ D₃, D vitamininin aktif formu olmasına karşın yapılan çalışmalarda görülmüştür ki D vitamini eksikliği PTH'da yükselmeye sebep olup renal 1 α -hidroksilaz enzimini indüklemekte ve 25(OH)D'den 1,25(OH)₂ D₃ yapımını arttırmakta; ve düşük D vitamini durumunda bile kimi zaman normal 1,25(OH)₂ D₃ düzeyi saptanmaktadır (189). Ayrıca biyolojik aktif form 1,25(OH)₂ D₃ ideal ölçüm için uygun değildir çünkü yarı ömrü kısa (4-6 saat) ve kanda dolaşan düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat düşüktür. Bu sebeple rutin olarak D vitamini düzeyi belirlemek amacıyla 1,25(OH)₂ D₃ düzeyi ölçülmemektedir.

D vitamini yetersizliği veya eksikliği, yalnızca KOAH hastalarına özgü bir bulgu değildir. Dünya çapında yaklaşık 1 milyar insanda vitamin D düzeylerinde bozukluk öngörülmektedir. Avrupa ve ABD'de yaşlılarda yapılan çalışmalarda, %40 ila %100 arasında değişen vitamin D eksikliği tespit edilmiştir (190-192). Ancak KOAH hastaları yetersiz beslenme, cildin D vitamini sentezinin azalması, dışarıda yapılan aktivitelerin kısıtlanması sonucu güneş ışınlarına temasın azalması, glukokortikoid nedenli katabolizmanın artması, renal disfonksiyon nedeni ile D vitamini aktivasyonun bozulması gibi nedenlerle D vitamini eksikliği açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmelidirler (6). Erişkinlerde günlük 800-1000 IU ek D vitamini desteği serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml düzeylerine ulaşmasını sağlasa da D vitamininin kemik dışı etkileri için daha yüksek konsantrasyonlar gerektiği düşünülmektedir (127).

Alınması gereken günlük D vitamini miktarı 0-1 yaş arası çocuklar için en az 400 IU/gün, 1 yaşından büyük çocuklar ve 19-70 yaş arası erişkinler

için en az 600 IU/gün ve 70 yaş üzeri kişiler için en az 800 IU/gün olarak belirtilmiştir (187). Yaşlılar, D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar, post-menopozal kadınlar, dış aktiviteleri az olan kişiler gibi D vitamini eksikliği ve osteoporoz açısından yüksek riskli olanlarda D vitamini ihtiyacı belirgin olarak artmaktadır. Tedavide; D vitamini eksikliği olanlara (<20 ng/ml) 50.000 IU/hafta yükleme dozu 8 hafta boyunca verilmelidir. İdame dozu olarak ise 1500–2000 IU/gün önerilmektedir. D vitamini yetmezliği (<30 ng/ml) olanlara yükleme tedavisi yapmadan idame tedavisine geçilmektedir. D vitamini eksikliği riski olanlara da idame tedavisi başlanmalıdır. Obezite, malabsorbsiyon, D vitamini metabolizmasını bozan ilaç kullananlarda D vitamini ihtiyacı 2–3 kat artmaktadır. D vitamini eksikliği olan yüksek riskli kişilerde 100.000 IU/hafta yükleme dozu 8 hafta boyunca, idame dozu ise 3000–6000 IU/gün olarak verilmelidir. D vitamini tedavisinde hedef serum 25(OH)D düzeyini 30–80 ng/ml düzeyine yükseltmek olmalıdır. D vitamini düzeyi 88 ng/ml üzerinde hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gibi yan etkiler başlayabilmektedir (187).

3. ARAÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Araştırma projesi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Protokol Numarası: 09.2013.0168) tarafından onaylandıktan sonra Marmara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Protokole uygun hastalar yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışma T. C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya 01.11.2013 – 28.02.2014 arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, solunum fonksiyon testi ile bronkodilatör sonrası FEV1 ile FVC oranı %70'in altında ve reverzibilite testi negatif olup KOAH tanısı alan ve son 1 ayda KOAH alevlenme geçirmemiş olan 18 yaş üstü 92 stabil KOAH hastası dahil edilmiştir. D vitamini kullanımı ve malignitesi olan hastalar ile gebe hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Çalışma Tasarımı

Çalışmaya katılan hastalardan onam formu alındıktan sonra, hastaların öyküleri, semptomları ve sigara kullanım öyküleri ile kullanmakta oldukları tedaviler ve komorbid hastalıklarını sorgulayan hasta takip formu düzenlenmiştir. Hastalara solunum fonksiyon testi yapılmış, mMRC dispne skoru ve CAT uygulandıktan sonra, boy ve kilo ölçümleri yapıp kas kitlelerinin tayini için biyoelektrik empedans yöntemi ile yağsız vücut kitlesi (FFM) saptanmıştır. Altı dakika yürüme testi yapıp vücut kitle indeksi, havayolu obstrüksiyonu, nefes darlığı, egzersiz kapasitesini dikkate alan BODE indeksleri hesaplanmıştır. Ayrıca hastalara hastane anksiyete depresyon ölçeğinin Türkçe uyarlaması (HADS) ve kısa fiziksel performans

testi yapılmıştır. Ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçülerek endotel fonksiyonu değerlendirilmiş, kas gücünün değerlendirilmesi amacı ile dinamometre elle kavrama gücü ölçülmüştür. Hastalardan plazma D vitamini düzeyleri ölçümü için etilendiamintetraasetikasit (EDTA) içeren tüpe 5 cc kan alınmış, plazmaları ayrıştırıldıktan sonra -20 C derecede saklanmış ve topluca çalışılmıştır.

3.3. Değerlendirilen Parametreler

3.3.1. Solunum fonksiyon testi

Hastalara ATS kriterlerine uygun olarak MIR Spirolab II (Medical International Research, Roma, İtalya; Seri No: 149491103403) marka akım duyarlı spirometri cihazı ile solunum fonksiyon testi 3 kez yapıldıktan sonra en iyi test kaydedildi (193). Reverzibilite ölçümü için 4 puf salbutamol (400 mikrogram) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra test tekrar edildi ve FEV1 (% ve litre [lt]), FVC (% ve lt) ve FEV1/FVC (%) değerleri ölçüldü.

3.3.2. Dispne düzeyleri ve semptom dereceleri

Çalışmaya katılan hastaların dispne düzeyleri mMRC skorlaması kullanılarak 0'dan 4'e kadar derecelendirilmiştir (69). (

Tablo 2)

Semptom derecelerini değerlendirmek amacı ile hastalara KOAH değerlendirme testinin (CAT) Türkçe uyarlaması uygulanmıştır (194). (Tablo 3)

3.3.3. Antropometrik ölçümler, vücut kitle indeksi ve yağsız vücut kitle indeksi

Hastaların kilo ölçümleri hafif giysiler ile tartı üzerine çıkılarak, boy ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başın en üst noktası ile zemin arası mesafe ölçülerek kaydedildi. Kilonun boyun karesine (kg/m^2) bölünmesi ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastanemizde bulunan biyoelektrik empedans analizörü (Genius 220 Plus Body Composition Analyser, Jawon Medical, Kyungsang, Güney Kore) ile FFM ölçüldü. FFM'nin boyun karesine bölünmesi ile yağsız vücut kitle indeksi (FFMI) elde edildi.

3.3.4. Altı dakika yürüme testi

Çalışmaya katılan hastaların egzersiz kapasitelerinin değerlendirilmesi amacı ile hastaların alt dakika yürüme mesafeleri ölçüldü. ATS önerilerine göre (195) yapılan bu test ile hastalardan 25 metrelik hastane koridorunda 6 dakika boyunca kendi ritimlerinde mümkün olduğunca hızlı yürüme istendi ve alınan mesafe metre cinsinden kaydedildi. Test esnasında solunum semptomları nedeni ile zorlanan hastaların oturmadan dinlenmelerine izin verildi. Semptomları nedeni ile teste devam edemeyen hastaların testi erken sonlandırıldı.

3.3.5. BODE indeksi

BODE indeksi; vücut kitle indeksi, %FEV1, mMRC dispne skoru ve altı dakika yürüme mesafesi ölçümleri ile hesaplandı (86) (Tablo 7).

3.3.6. Charlson komorbidite indeksi

Hastaların eşlik eden kronik hastalık durumlarının değerlendirilmesi amacı ile Charlson komorbidite indeksi (CCI) kullanıldı (82). (Tablo 5).

3.3.7. Elle kavrama kas gücü ölçümü

Dominant elden dijital el dinamometresi (Takei Scientific Instruments, Niigata, Japonya) ile yapılan 3 ölçüm kilogram cinsinden kaydedildi ve ölçümlerin ortalaması alındı (196).

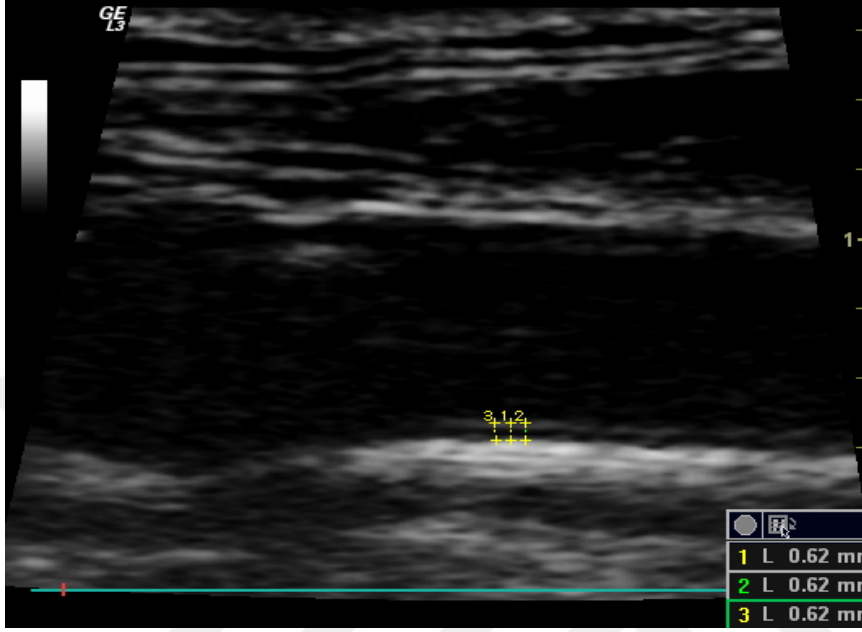
3.3.8. Hastane anksiyete depresyon ölçeği

Depresyon ve anksiyete bozukluğu hastane anksiyete depresyon ölçeğinin Türkçe uyarlaması ile ölçüldü (197). 14 maddeden oluşan bu ölçekte tek sayılı maddeler anksiyete ve çift sayılı maddeler depresyonu araştırmaktadır. Ölçek dörtlü likert tipi bir kendini değerlendirme aracıdır ve maddelerin puanları 0–3 arasındadır. Bu ölçeğin Türkçe formunun anksiyete alt ölçeğinin kesme noktası 10, depresyon alt ölçeğinin kesme noktası 7 olarak bulunmuştur. Bu puanların üzerinde puan elde edilen hastalar risk grubu olarak kabul edilmiştir. (Ek 1)

3.3.9. Karotis intima media kalınlığı

Hastaların karotis intima media kalınlığı ölçümü GE Logic 3 Expert doppler ultrasonografi cihazı kullanılarak yapıldı. Ölçümde standardizasyonu sağlamak amacıyla Mannheim karotis intima media kalınlığı hesaplanması üzerine 2012 yılında revize edilmiş olan kılavuz temel alındı (198). Buna göre; longitudinal kesitle *a. carotis communis* (CCA), carotis bifurkasyonu ve *a. carotis interna* ve *externa*'nın birlikte olduğu görüntü elde edildi. CCA'nın bitiş yerinin 1 cm proksimalinde intima–media tabakasının çift çizgi paterni

oluşturduğu görüntü ultrasonografi ile net bir şekilde tespit edildi ve posterior damar duvarından 5–8 ölçüm yapıldı ve en yüksek 3 değer kaydedildi (Şekil 5). Sağ ve soldan yapılan ölçümlerin ortalaması alındı.



Şekil 5. *A. carotis communis*'in longitudinal kesitinde intima media kalınlık ölçümü.

3.3.10. Kısa fiziksel performans testi

Dengenin ve yürümenin bir arada değerlendirildiği bir test olan kısa fiziksel performans testi (KFPT) yaşlıların epidemiyolojik çalışmaları için belirlenen topluluklarda kullanılan, alt ekstremitte performansına dayanan, fiziksel performansı özetlemek için kullanılan bir testtir. KFPT yürüme hızı, sandalyeden kalkma kabiliyeti ve kademeli olarak daha zor pozisyonlarda dengenin sürdürülmesi yeteneğini değerlendirir. Dengede kalma testleri tandem, semi-tandem ve ayaklar yan yana durma testlerini içerir. Her bir test testi yapacak kişi tarafından anlatılarak gösterilir, hastanın ayaklarına pozisyon verene kadar bir kolundan destek verilir, hasta hazır olduğunu söylediğinde destek bırakılır ve zaman başlatılır. Hasta ayaklarını hareket ettirdiğinde, destek almaya çalıştığında veya 10 saniyeyi tamamladığında

zaman durdurulur. Teste bir ayağın topuğunun diğer ayağın başparmağının yanına koyulduğu semi tandem duruşu ile başlanır. Semi tandem pozisyonunda 10 saniye kalınmaz ise ayaklar yan yana durma değerlendirilir. Semi tandem pozisyonunda 10 saniye kalınır ise bir ayağın topuğunun diğer ayağın parmaklarının önüne konulduğu tandem testine geçilir. Yürüme hızı testi için 2,44 metrelik (8 ayak) bir mesafe, öncesi ve sonrasına da 61 cm (2 ayak) içerecek şekilde hazırlanır. Hastaya bu mesafeyi normal yürüme hızında yürümesi söylenir. Yürümeye yardımcı cihazı varsa kullanabilir. İki ölçüm yapılır ve iki ölçümden daha iyi olanı kullanılır. Sandalyeden kalkma testinde düz arkalıklı bir sandalye duvara yakın yerleştirilir. Hastanın ellerini göğsünde bağlayıp bir kez kalkıp oturması istenir. Bunu yapabiliyorsa 5 kez yapabildiği kadar hızlı, eller göğüste bağlı sandalyeden kalkıp oturması istenir ve zaman kaydedilir, ayağa kalkmaya başladığında süre başlatılır ve 5 kez kalkmayı tamamladığı ayakta dik durma pozisyonunda süre durdurulur. Her üç fiziksel performans ölçümü (yürüme hızı, denge, sandalyeden kalkma) aktivitenin gerçekleştirilme süresine göre 0-4 arasında puan verilir, üç testin puanları toplanarak 0 (kötü) ile 12 (çok iyi) arasında toplam puan bulunur (199, 200). (Ek 2)

3.3.11. Plazma D vitamini düzeyi

Plazma 25(OH)D vitamini düzeylerinin belirlenmesi amacıyla EDTA'lı tüplere (Becton Dickinson, NJ, USA) alınan kan örnekleri 1400xg'de 10 dk. santrifüj edildi. Analiz edilinceye kadar -20°C'de saklanan örnekler otomatize analizörde (Modular Analytics, E170) elektro kemilüminesans immün ölçüm yöntemi aracılığıyla, ticari kit kullanılarak analiz edildi (Roche Diagnostics, Almanya). Üretici firma tarafından bildirilen test performans verileri incelendiğinde; 20,2-39,6 ng/ml konsantrasyonlarında çalışma içi değişkenlik katsayıları sırasıyla %4,6 ve %2,7, çalışmalar arası değişkenlik katsayıları ise % 4,7 ve %3,5 olarak gözlenmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 17.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \bar{x} standart sapma olarak verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen verilerin değerlendirilmesi için medyan \bar{y} çeyrekler arası fark (ÇAF) (interquartile range) kullanılmıştır. Çalışmamızda kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Dört gözlü tablolar için Fisher Exact ki-kare testi sonuçları kullanılmıştır. Çok gözlü tablolarda, beklenen değer sayısı <5 olan hücre sayısı %10'dan fazla olduğunda istatistiksel analiz yapılmamıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (One Way Anova), normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. D vitamini düzeylerinin ikili grupları ile karşılaştırılan verilerden normal dağılımlara t-testi, normal dağılmayanlarına Mann-Whitney-U testi uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren verilerin korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyenler için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Bütün analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya 01.11.2013 – 28.02.2014 arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, solunum fonksiyon testi ile bronkodilatör sonrası FEV1 ile FVC oranı %70'in altında ve reverzibilite testi negatif olup KOAH tanısı alan ve son 1 ayda KOAH alevlenme geçirmemiş olan 18 yaş üstü 92 stabil KOAH hastası dahil edilmiştir. Polikliniğe başvuran hastalardan 20'si tanı konmuş malign hastalık, 65'i son 1 ay içinde KOAH alevlenme öyküsü olması, 15 hasta D Vitamini kullanımı olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmemiştir. 14 hasta da çalışmaya katılmak istememiştir.

Çalışmaya katılan 92 hastanın %88'i (81) erkek %12'si (11) kadın iken ortalama yaşı $61,5 \pm 10,5$ olarak hesaplandı. Sigara içme öykülerine bakıldığında %53,3 hastanın sigarayı bırakmış olduğu görüldü. %38 hasta halen sigara içerken %8,7 hastanın hiç sigara içmediği gözlemlendi. Medyan \pm ÇAF sigara kullanım paket yılı $40 \pm 40,0$ olarak hesaplandı.

GOLD evrelemesine göre hastaların dağılımına bakıldığında GOLD Evre 1, Evre 2, Evre 3 ve Evre 4' te sırası ile 24 (%26,1), 43 (%46,7), 16 (%17,4) ve 9 (%9,8) hasta vardı. KOAH birleşik gruplarına göre hastaların dağılımına bakıldığında ise A, B, C ve D gruplarında sırası ile 25 (%27,2), 34 (%37,0), 10 (%10,9) ve 23 (%25) hasta yer almaktaydı. Buna göre eski GOLD evreleri ile yeni KOAH birleşik grupları arasındaki dağılım Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Eski ve yeni GOLD sınıflamasına göre hastaların dağılımı.

GOLD 2007/ 2011	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D
GOLD 1, n: 24	12 (%50)	9 (%37,5)	2 (%8,3)	1 (%4,1)
GOLD 2, n: 43	13 (%30,2)	25 (%58,1)	1 (%2,3)	4 (%9,3)
GOLD 3, n: 16	-	-	5 (%31,2)	11 (%68,7)
GOLD 4, n: 9	-	-	2 (%22,2)	7 (%77,7)

Tablo 9, Tablo 10 ve Tablo 11’de çalışmaya katılan hastaların yeni KOAH evrelemesine göre gruplandırılmış olarak yaş, cinsiyet, sigara kullanım durumları ve toplam sigara öyküleri ile solunum fonksiyonları, CAT ve mMRC skorları, BODE indeksleri, Charlson komorbidite indeksleri, karotis intima media kalınlıkları, vücut kitle indeksleri, altı dakika yürüme mesafeleri, kısa fiziksel performans testi skorları, yağsız vücut kitle indeksleri, anksiyete ve depresyon durumları, elle kavrama kas güçleri ile D vitamini düzeyleri toplu olarak verilmiştir.

Tablo 9. Çalışmaya katılan hastaların yeni KOAH gruplarına göre demografik bilgileri ve solunum fonksiyon test parametreleri

Değişken	GOLD A (n:25)	GOLD B (n:34)	GOLD C (n:10)	GOLD D (n:23)	Toplam (n:92)	P değeri
Yaş (ortalama ± ss)	63,1±10,2	58,7±10,8	60,1±10,7	64,3±10,0	61,5±10,5	0,188*
Cinsiyet % (n)						
Erkek	84,0 (21)	88,2 (30)	100,0 (10)	87,0 (20)	88 (81)	**
Kadın	16,0 (4)	11,8 (4)	0 (0)	13,0 (3)	12 (11)	
Sigara % (n)						
Hiç içmemiş	16 (4)	2,9 (1)	0 (0)	13 (3)	8,7 (8)	**
Aktif içici	36 (9)	50 (17)	40 (4)	21,7 (5)	38 (35)	
Bırakmış	48 (12)	47,1 (16)	60 (6)	65,2 (15)	53,3 (49)	
Sigara kullanım miktarı (paket yıl) (medyan ± ÇAF)	30,0±30,0	42,5±40,5	60,0±38,7	45,0±50,0	40,0±40,0	0,07***
FEV1 % beklenen (ortalama ± ss)	79,4±15,3	73,9±11,7	50,6±24,9	42,5±15,7	65,0±21,7	0,000*
FVC % beklenen (medyan ± ÇAF)	99,9±28,2	97,2±27,2	69,5±50,8	62,0±29,4	90,2±37,2	0,000***
FEV1/FVC % ortalama ± ss	63,8±4,5	60,9±8,2	54,2±8,9	50,5±10,7	58,3±9,6	0,000*

*Anova testi, **İstatistiksel analiz yapılamadı, ÇAF (çeyrekler arası fark – interquartile range), ***Kruskal-Wallis testi

Tablo 10. Çalışmaya katılan hastaların yeni KOAH gruplarına göre klinik parametreleri.

Değişken	GOLD A (n:25)	GOLD B (n:34)	GOLD C (n:10)	GOLD D (n:23)	Toplam (n:92)	P değeri
CAT skoru ortalama \pm ss	4,4 \pm 2,4	16,9 \pm 5,7	5,7 \pm 1,9	20,7 \pm 6,5	13,2 \pm 8,4	0,000*
mMRC skoru % (n)						
0	52 (13)	0 (0)	10 (1)	0 (0)	15,2 (14)	**
1	44 (11)	47,1 (16)	80 (8)	8,7 (2)	40,2 (37)	
2	0 (0)	23,5 (8)	10 (1)	13 (3)	13 (12)	
3	4 (1)	23,5 (8)	0 (0)	26,1 (6)	16,3 (15)	
4	0 (0)	5,9 (2)	0 (0)	52,2 (12)	15,2 (14)	
Alevlenme sayıları % (n)						
0	68 (17)	68 (55,9)	20 (2)	21,7 (5)	46,7 (43)	**
1	32 (8)	32 (44,1)	40 (4)	26,1 (6)	35,9 (33)	
2	0 (0)	0 (0)	40 (4)	52,2 (12)	17,4 (16)	
VKİ (kg/m ²) ortalama \pm ss	28,8 \pm 4,4	30,2 \pm 5,1	28,3 \pm 2,3	27,6 \pm 5,4	29,0 \pm 4,8	0,223
6 dakika yürüme mesafesi (metre) ortalama \pm ss	366,8 \pm 100,8	365,6 \pm 85,1	384,6 \pm 86,5	297,1 \pm 80,7	351,4 \pm 92,8	0,014*
BODE indeksi (medyan \pm ÇAF) (min:1 max:8)	0,0 \pm 1,0	1,5 \pm 2,0	2,5 \pm 2,5	5,5 \pm 2,2	2,0 \pm 4,0	0,000***

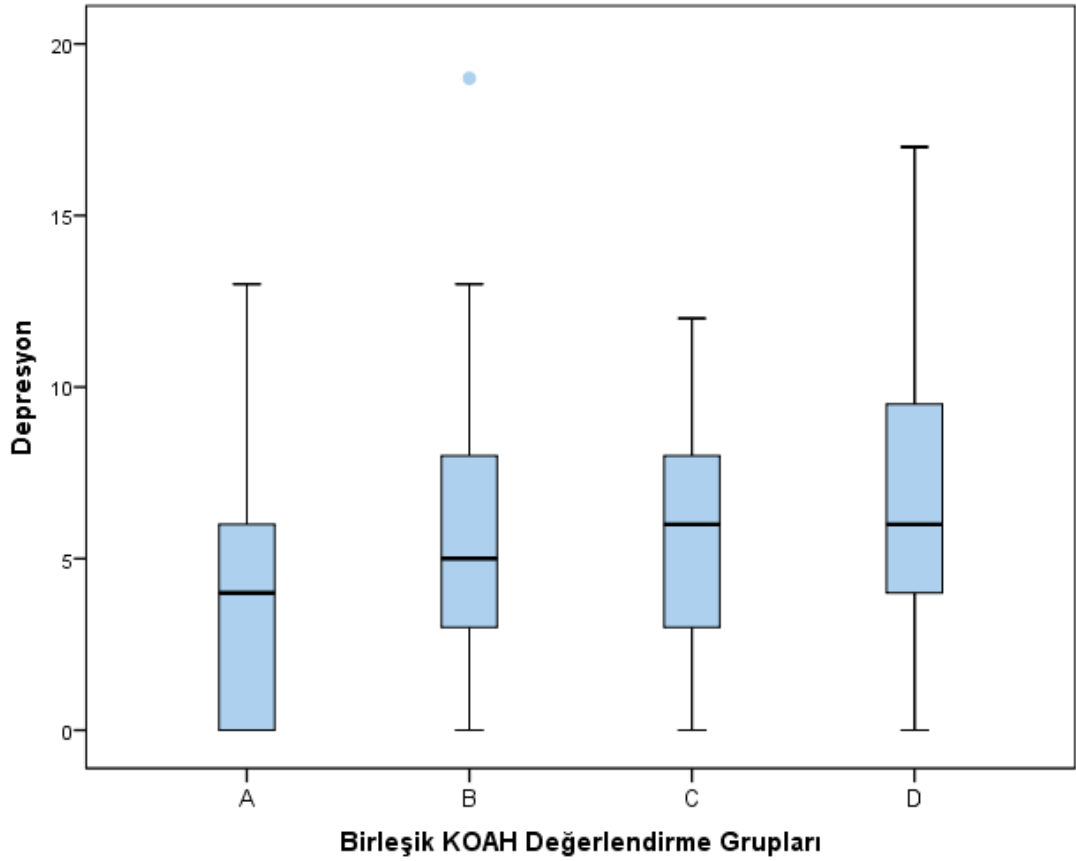
*Anova testi, **İstatistiksel analiz yapılamadı, ÇAF (çeyrekler arası fark – interquartile range), ***Kruskal-Wallis testi

Tablo 11. KOAH birleşik gruplarına göre hastaların eşlik eden komorbiditelerinin ve uygulanan değişkenlerin genel dağılımı.

Değişken	GOLD A (n:25)	GOLD B (n:34)	GOLD C (n:10)	GOLD D (n:23)	Toplam (n:92)	P değeri
Charlson komorbidite indeksi (medyan ± ÇAF) (min:1 max:6)	1,0±0,5	1,0±1,0	1,0±0,2	1,0±1,0	,0±1,0	0,439***
Anksiyete % (n) var yok	6,2 (1) 31,6 (24)	43,8 (7) 35,5 (27)	0 (0) 13,2 (10)	50,0 (8) 19,7 (15)	100,0 (16) 100,0 (76)	**
Depresyon % (n) var yok	17,2 (5) 31,7 (20)	34,5 (10) 38,1 (24)	10,3 (3) 11,1 (7)	37,9 (11) 19,0 (12)	100,0 (29) 100,0 (63)	0,043
FFMI (kg/m ²) ortalama ± ss	20,0±2,8	20,7±2,8	19,9±1,4	18,8±1,7	20,0±2,5	0,049*
Kısa fiziksel performans testi skoru (medyan ± ÇAF)	10,0±4,0	10,5±2,5	11,0±3,0	10,0±3,2	10,0±4,0	0,599***
Elle kavrama kas gücü (kg) ortalama ± ss	34,9±8,5	36,7±9,0	36,6±7,0	33,1±7,0	35,3±8,2	0,403*
KİMK ortalama ± ss (mm)	0,7±0,2	0,8±0,2	0,8±0,2	0,9±0,2	0,8±0,2	0,343*
D vitamini (ng/ml) (medyan ± ÇAF)	9,5±8,2	10,1±9,7	10,6±7,3	8,6±4,8	9,6±8,0	0,636***

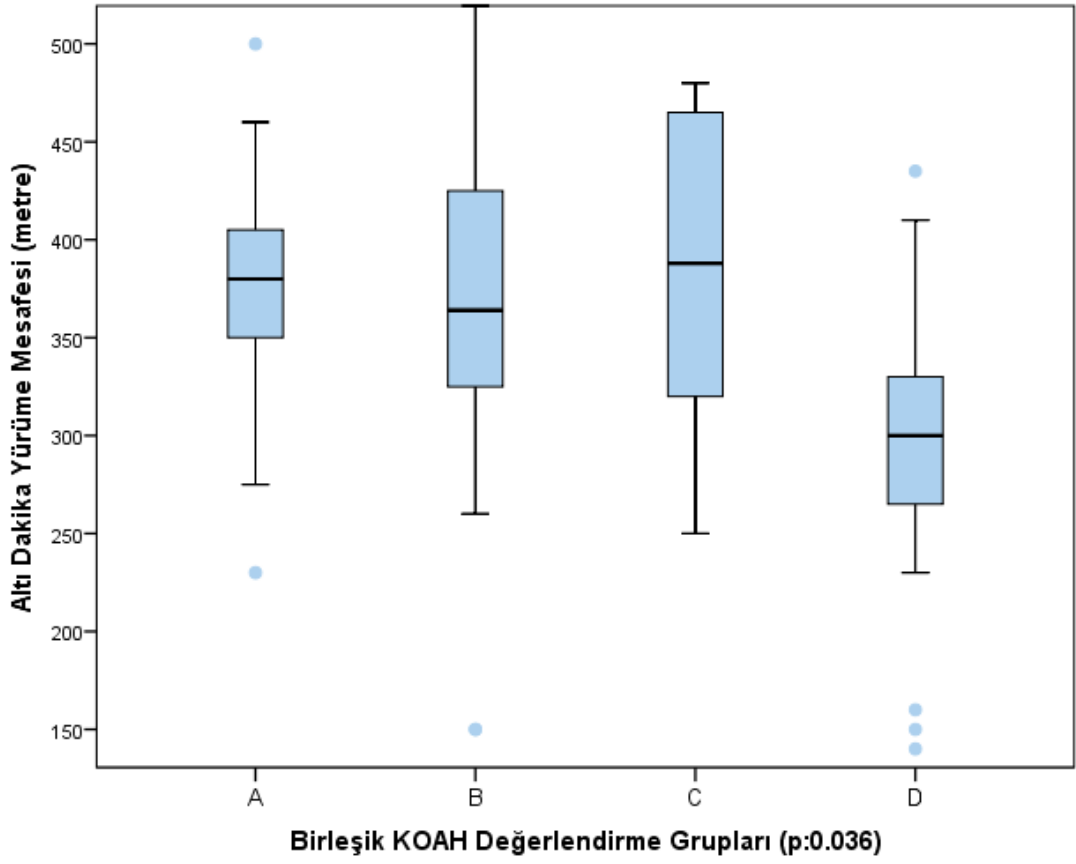
*Anova testi, **İstatistiksel analiz yapılamadı, ÇAF (çeyrekler arası fark – interquartile range), ***Kruskal-Wallis testi

Hastaların verileri KOAH birleşik gruplarına göre değerlendirildiğinde, Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği ile depresyon saptanan hastaların %39'unun KOAH Grup D hasta olduğu ve bu grupta depresyon olmayan hastalarla karşılaştırıldığında bu oranın istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir ($p: 0,043$). KOAH birleşik gruplarının depresyon skorlarını karşılaştırdığımızda D grubuna doğru bir artış olduğu ancak istatistiksel öneme ulaşmadığı saptanmıştır. (Şekil 6)



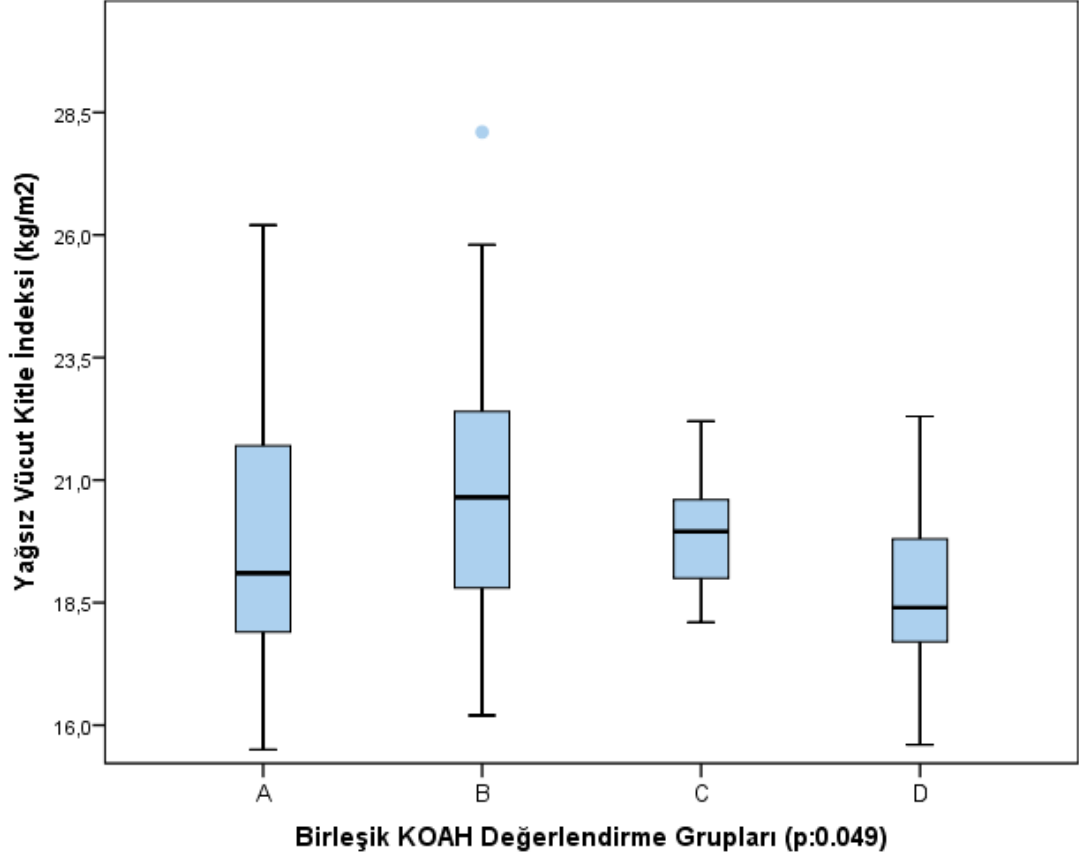
Şekil 6. Birleşik KOAH gruplarına göre depresyon varlığı.

Gruplar arasında çoklu değişkenli analizlerde Grup D hastalarda B grubuna göre altı dakika yürüme mesafesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı ($p: 0,036$) bulunmuştur. (Şekil 7)



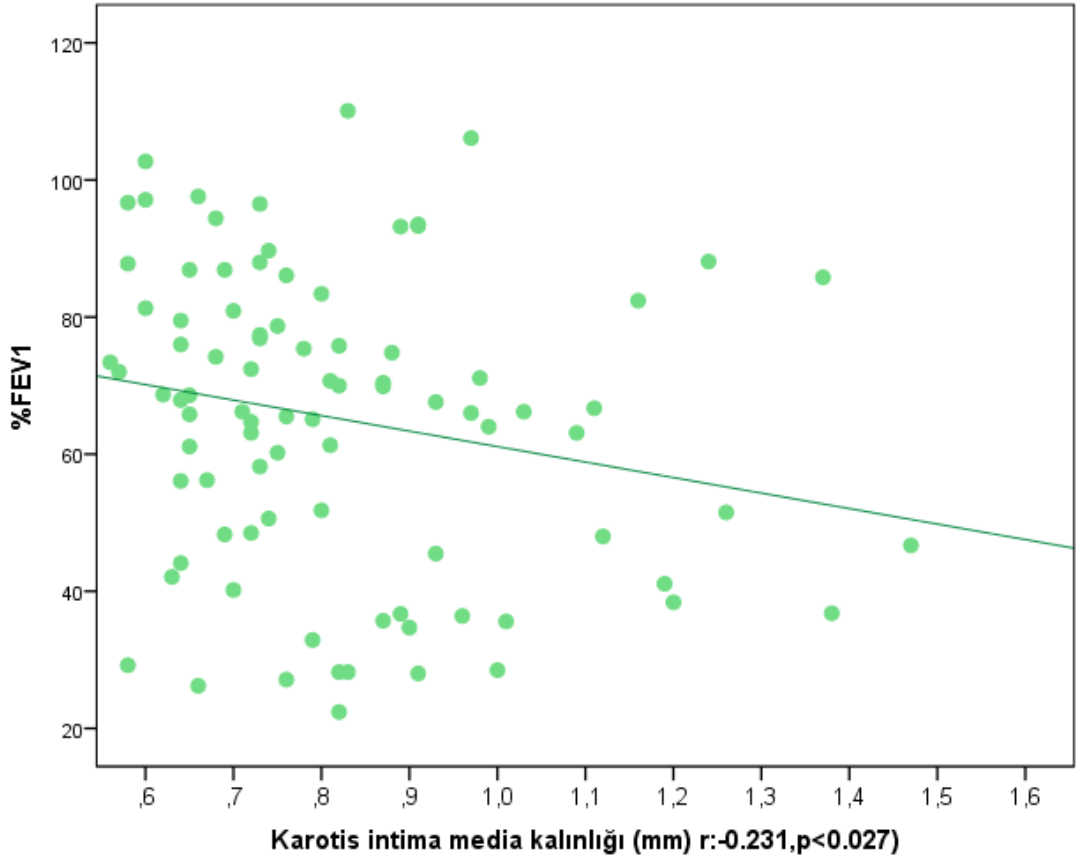
Şekil 7. Birleşik KOAH gruplarına göre 6 dakika yürüme mesafesi sonuçları.

Birleşik KOAH grupları ile yağsız vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiye bakıldığında Grup A'dan Grup D'ye gidildikçe FFMI'nın azaldığı gözlenmiştir ($p: 0,049$). (Şekil 8)



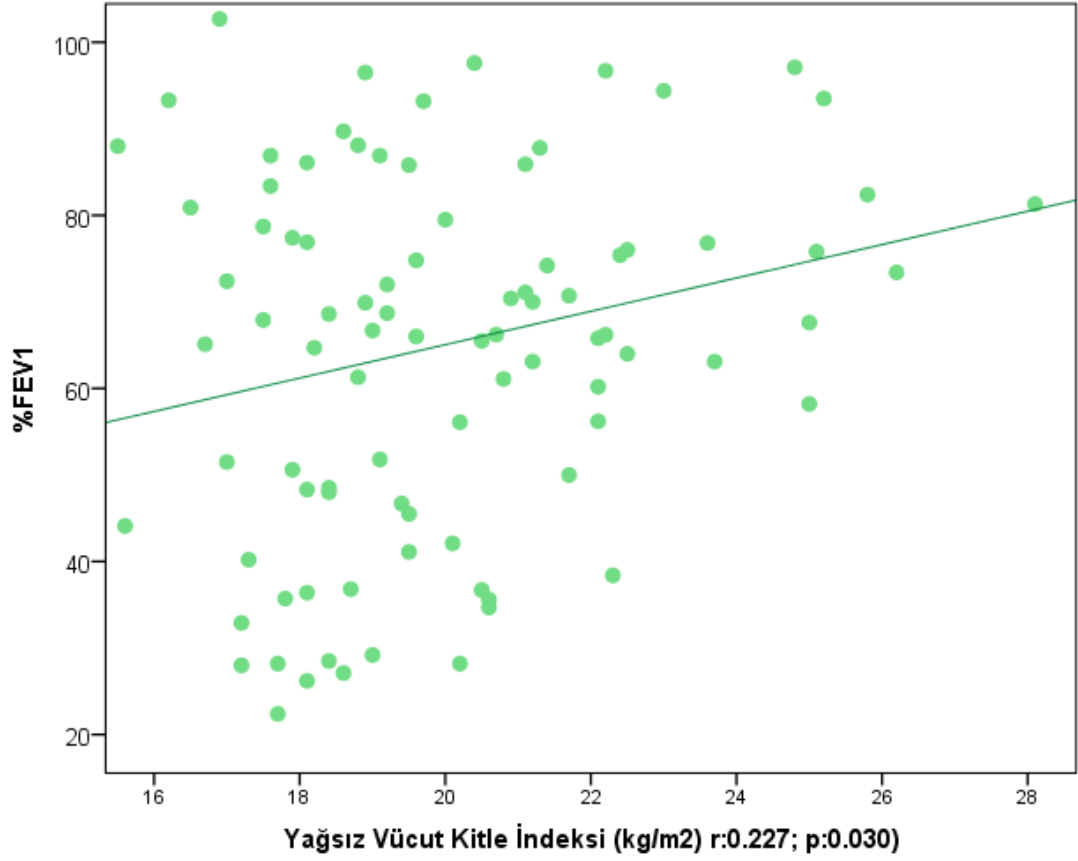
Şekil 8. Birleşik KOAH gruplarına göre yağsız vücut kitle indeksleri.

Hastaların beklenen %FEV1 değerleri ile karotis intima media kalınlıkları arasında negatif ve istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmış olup %FEV1 azaldıkça karotis intima media kalınlığının arttığı gözlenmiştir ($r: -0,231; p: 0,027$) (Şekil 9)



Şekil 9. Karotis intima media kalınlığının %FEV1 ile korelasyonu.

Hastaların beklenen %FEV1 değerleri ile FFMI ölçümleri arasında pozitif ve istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmış olup %FEV1 azaldıkça FFMI'nin de azaldığı saptanmıştır ($r: 0,227$; $p: 0,030$). (Şekil 10)

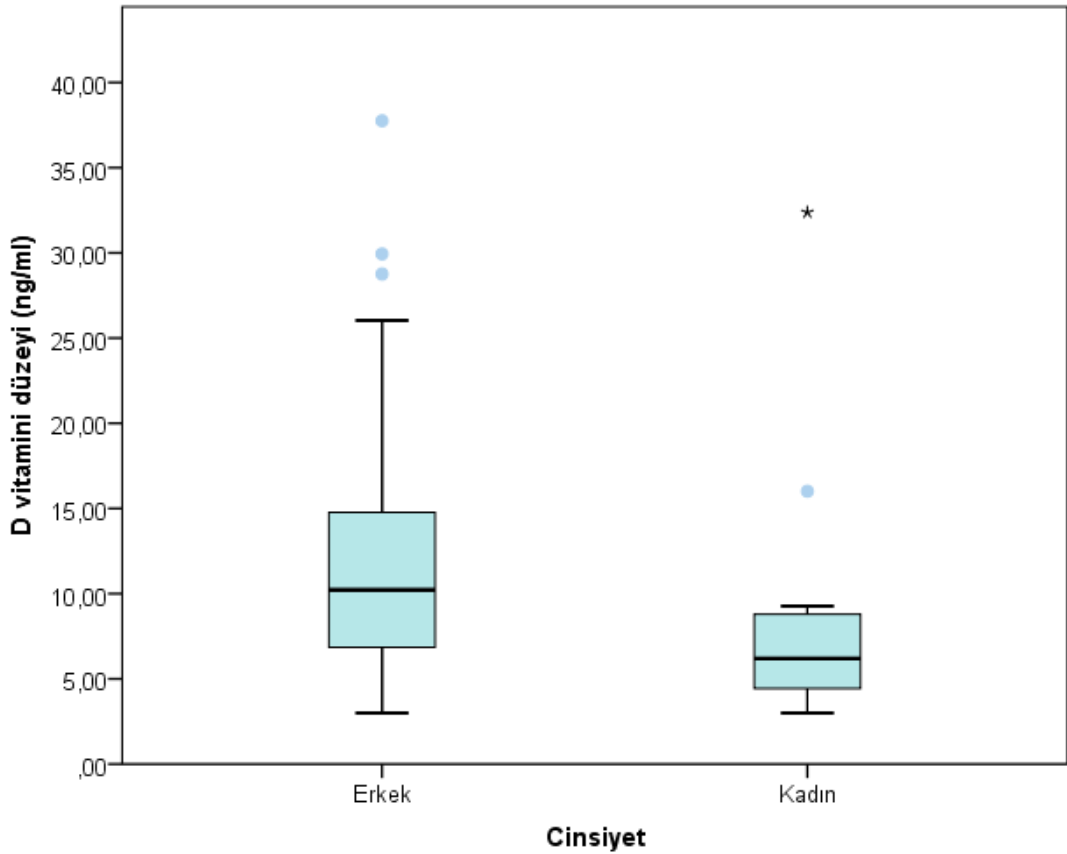


Şekil 10. Yağsız vücut kitle indeksi ile %FEV1 arasındaki korelasyon.

Hastaların BODE indeksleri ile karotis intima media kalınlıkları arasında pozitif ve istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmış olup BODE indeksi arttıkça karotis intima media kalınlıklarının da arttığı saptanmıştır ($r: 0,346; p: 0,001$).

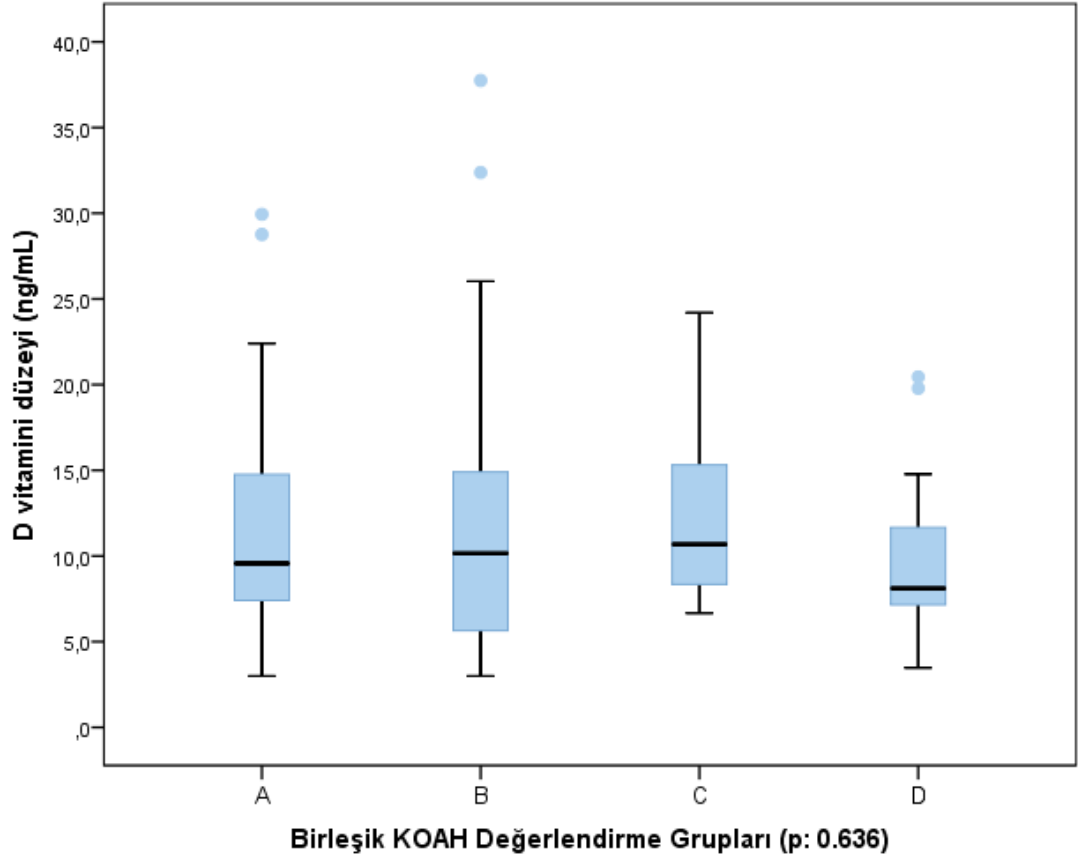
Çalışmamızda D vitamini eksikliği prevalansı oldukça yüksek olup çalışmaya katılan 92 hastanın %89,1 (n:82) 'inde D vitamini eksikliği, %7,6 (n:7)' sında D vitamini yetersizliği saptanmıştır. Yalnızca 3 hastada (%3,2) D vitamini düzeyinin yeterli olduğu görülmüştür. Hastaların D vitamini düzeylerinin medyan \pm ÇAF değeri $9,6 \pm 8,0$ olarak hesaplanmıştır.

Erkeklerde D vitamini düzeyinin medyan \pm ÇAF değeri $10,2 \pm 7,9$ iken kadınlarda $6,2 \pm 5,4$ olarak hesaplanmış olup kadınlarla erkekler arasında D vitamini düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (Şekil 11)



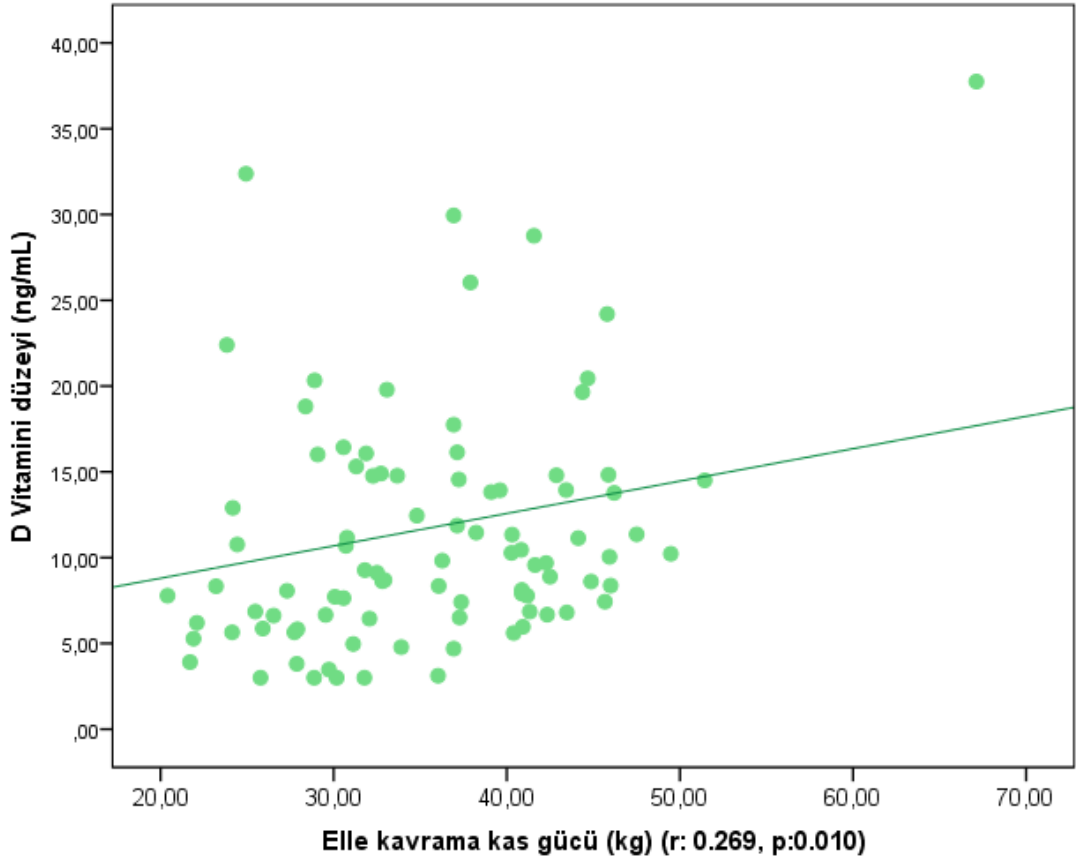
Şekil 11. Cinsiyetlere göre D vitamini düzeyleri

Hastaların D vitamini düzeyleri ile birleşik KOAH grupları arasında bir ilişki gösterilememiştir ($p: 0,636$). (Şekil 12)



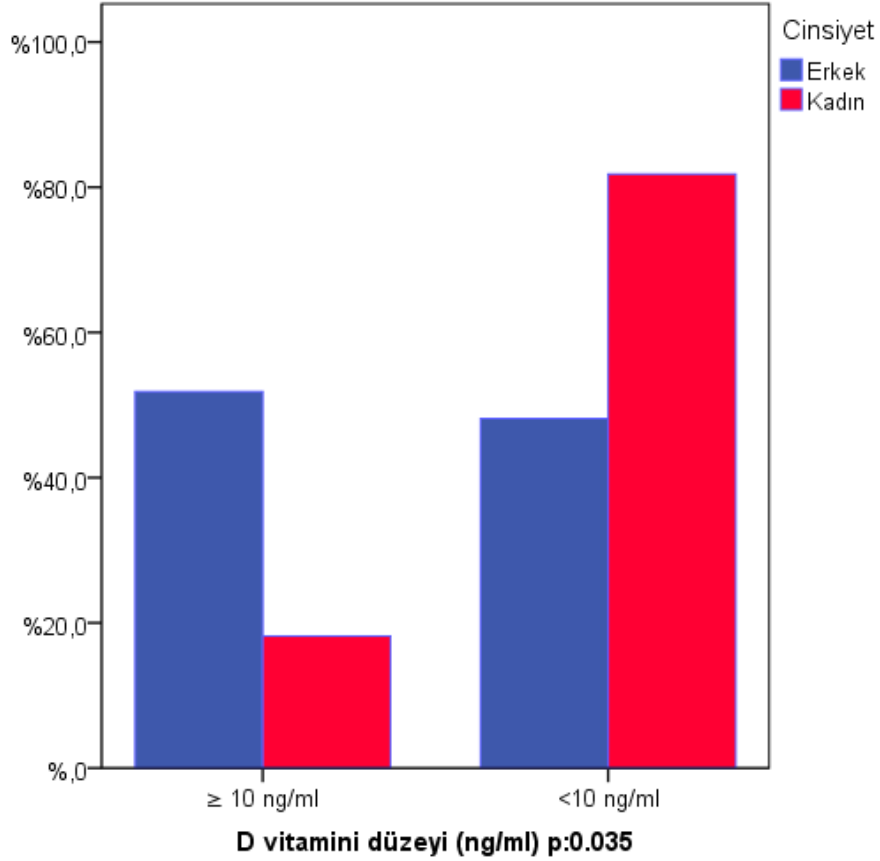
Şekil 12. Birleşik KOAH gruplarına göre D vitamini düzeyleri.

D Vitamini düzeyi ile hastalık ciddiyeti, semptom skorları, yürüme mesafesi, BODE indeksi, karotis intima media kalınlıkları, anksiyete–depresyon varlığı, kısa fiziksel performans testi, FFMI değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak D vitamini düzeyi ile elle kavrama kas gücü arasında pozitif ve istatistiksel anlamlı bir korelasyon olduğu gözlenmiştir ($r: 0,269$; $p: 0,010$) (Şekil 13)



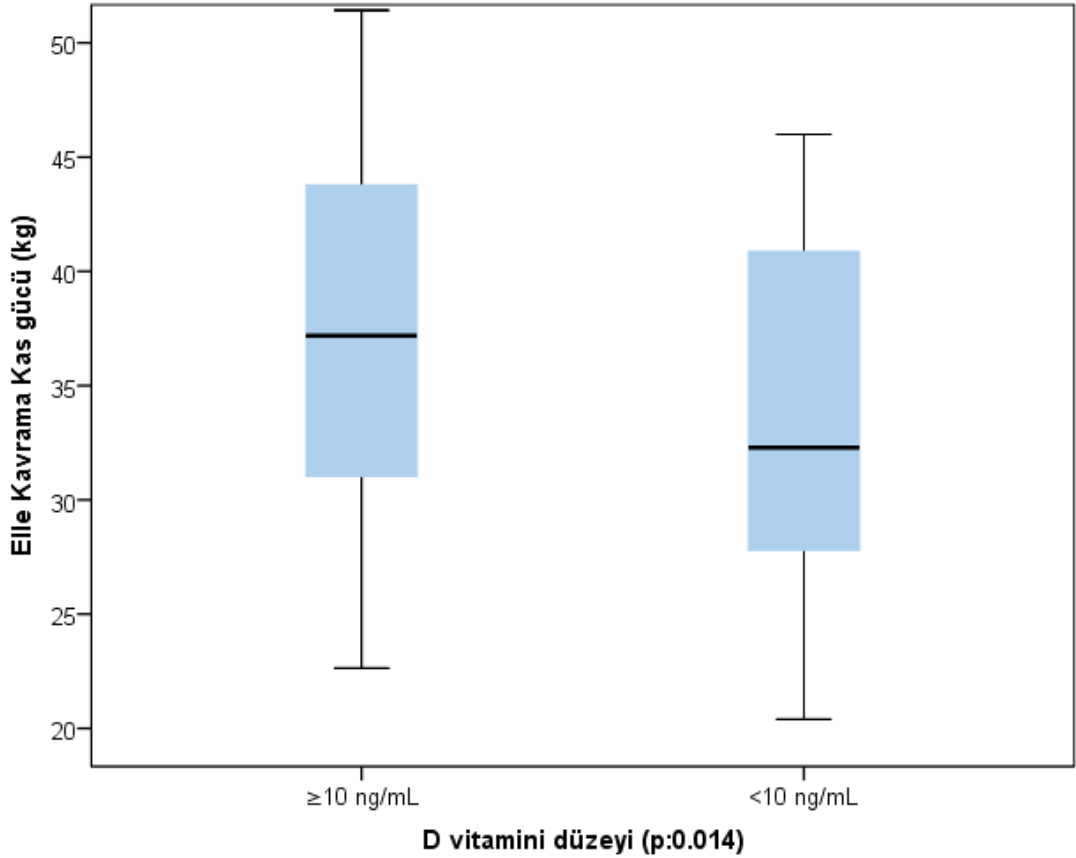
Şekil 13. D Vitamini düzeyi ile elle kavrama kas gücü arasındaki korelasyon

Hastalarımızın D vitamini düzeyleri genel olarak çok düşük olup 92 hastamızın sadece 3'ünde normal seviyede D vitamini saptanmıştır. D vitamini düzeylerini <10 ng/ml (n:48) ve ≥ 10 ng/ml (n:44) olmasını baz alarak kategorize ettiğimizde kadınlarda D vitamini düzeyi düşük olanların oranı erkeklerden 1,7 kat daha fazla bulunmuştur (sırasıyla %81,8, %48,1) ($p: 0,035$). (Şekil 14) (Tablo 12)

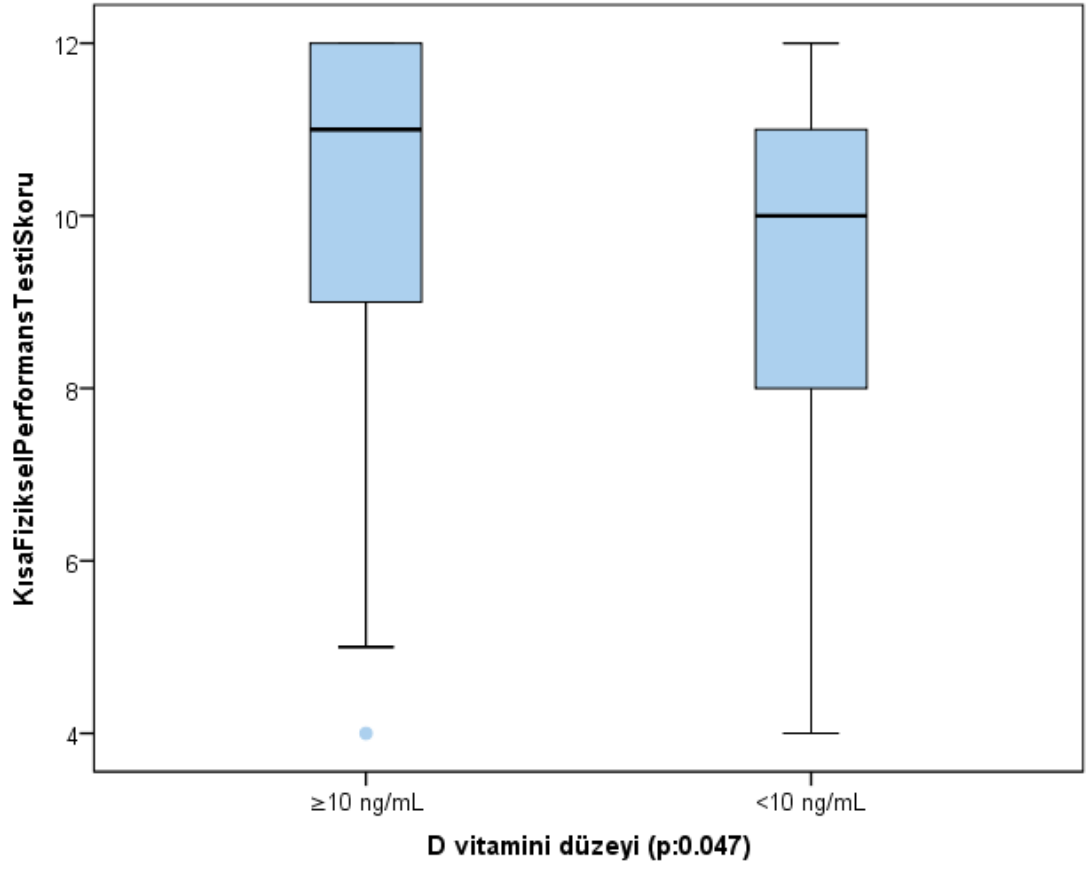


Şekil 14. D vitamini düzeyi <10 ng/ ml olan hastalarla ≥ 10 ng/mL olan hastaların cinsiyet dağılımı

D vitamini düzeyleri, <10 ng/mL olan hastalarla \geq 10 ng/mL olan hastalar olarak kategorize edildiğinde düşük D vitamini düzeyi olan hastalarda elle kavrama kas gücündeki ve kısa fiziksel performans testi skorundaki azalmanın (Şekil 15, Şekil 16) istatistiksel anlamlılığa ulaştığı görülmüştür. Diğer değişkenler için anlamlı fark gösterilememiştir. (Tablo12)



Şekil 15. D vitamini düzeyi ile elle kavrama kas gücü arasındaki ilişki



Şekil 16. D vitamini düzeyi ile kısa fiziksel performans testi skoru arasındaki ilişki

Tablo 12. D Vitamini düzeyleri ve incelenen parametrelerin genel dağılımı

	D vitamini ≥10 ng/ml (n: 44)	D vitamini <10 ng/ml (n: 48)	<i>p</i>
Kadın, % (n)	%4,5 (2)	%18 (9)	0,035*
Elle kavrama kas gücü (ortalama ± ss)	37,5±8,7	33,3±7,2	0,014**
Kısa fiziksel performans testi (ortalama ± ss)	10,0±2,2	9,1±2,6	0,047***
Anksiyete varlığı	%13,6 (6)	%20,8 (10)	0,36
Depresyon varlığı	%22,7 (10)	%39,6 (19)	0,08
Karotis intima-media kalınlığı (mm)ortalama ± ss	0,8±0,2	0,8±0,2	0,69
Charlson komorbidite indeksi (medyan ± ÇAF) (min: 1 max:6)	1,0±1,0	1,0±2,3	0,81***
BODE indeksi (medyan ± ÇAF) (min:1 max:8)	1,5±3,0	2,0±4,0	0,55***
FFMI (kg/m ²) ortalama ± ss	20,2±2,7	19,7±2,3	0,41

*Fischer-exact testi, **Student t-testi, ***Mann-Whitney-U testi

5. TARTIŞMA

D vitamininin bilinen kalsemik etkileri dışında son yıllarda diğer birçok hastalıkla olan ilişkisi araştırılmaya başlanmış ve bu hastalıkların patogenezinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. D vitamini ile KOAH arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmaların yetersiz olması nedeni ile planladığımız çalışmamızda plazma D vitamini düzeyinin KOAH ciddiyeti ve eşlik eden komorbiditeler üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamıza 92 stabil dönem KOAH hastası dahil edilmiş olup hastaların %88'i erkek %12'si kadın ve ortalama yaşları $61,5 \pm 10,5$ idi. Eski GOLD evrelemesine göre hastaların dağılımına bakıldığında GOLD Evre 1, Evre 2, Evre 3 ve Evre 4' te sırası ile 24 (%26,1), 43 (%46,7), 16 (%17,4) ve 9 (%9,8) hasta varken bu hastaların KOAH birleşik gruplarına göre dağılımına bakıldığında ise A, B, C ve D gruplarında sırası ile 25 (%27,2), 34 (%37,0), 10 (%10,9) ve 23 (%25) hasta yer almaktaydı. Hastaların D vitamini düzeyleri; yaş, cinsiyet, eski GOLD evreleri ve yeni birleşik KOAH gruplarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak D vitamini düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan hasta grubunda kadınların daha çok olduğu gözlemlendi. Bunun dışında D vitamini düzeyi ile elle kavrama kas gücü ve kısa fiziksel performans testi skoru arasında pozitif bir ilişki saptandı. KOAH birleşik gruplarına göre D grubundaki hastalarda depresyon olan hastaların olmayanlara göre daha fazla olduğu; A grubundan D grubuna gidildikçe yağsız vücut kitle indeksinde azalma olduğu ve altı dakika yürüme mesafesinde istatistiksel anlamlı azalma olduğunu saptandı. Ayrıca hastaların %FEV1 değerleri ile yağsız vücut kitle indeksleri arasında pozitif korelasyon ve karotis intima media kalınlıkları arasında negatif korelasyon olduğu saptandı.

Dünya genelinde yaklaşık bir milyar insanın D vitamini düzeylerinin yeterli olmadığı öngörülmektedir (190). Avrupa ve ABD'de yaşlılarda yapılan çalışmalarda ise % 40 ila % 100 arasında değişen oranlarda D vitamini eksikliği tespit edilmiştir (190-192). Epidemiyolojik çalışmalar D vitamini eksikliği prevalansının Kuzey Amerika ve Batı Avrupa başta olmak üzere tüm

dünyada giderek arttığını göstermektedir (108, 201). Ülkemizdeki D vitamini eksikliği prevalansına ait kesin veri bulunmamakla birlikte %30-75 arasında değiştiği gözlenmektedir. Ankara'da yaşlı popülasyon üzerinde yapılan bir çalışmada %33,4 kişide D vitamini eksikliği saptanmıştır (202). Güneş ışığından en çok faydalanan şehirlerden biri olan Adana'da osteoporozu olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise D vitamini eksikliği %51 oranında tespit edilmiştir (147). Hekimsoy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise %74,9 hastada D vitamini eksikliği, %13,8 hastada D vitamini yetersizliği saptanmıştır. Türkiye, coğrafik konum itibariyle güneş ışığından yeterli faydalanan bir ülke olmasına rağmen ülkemizde giyinme alışkanlıkları, D vitamini ile desteklenmiş gıdaların az tüketimi ve ev dışında yapılan aktivitelerin kısıtlı olması gibi sebeplerle D vitamini eksikliği sık olarak görülmektedir (203).

KOAH'lı hastalarda D vitamini eksikliğinin sıklığı ile ilgili olarak yayınlanmış birçok çalışma mevcuttur. Forli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer transplantasyonu için bekleyen çoğunluğunu KOAH hastalarının oluşturduğu kohortta hastaların %50'sinden fazlasında D vitamini eksikliği saptanmıştır. (173). Yine Franco ve arkadaşları tarafından hafif ve orta derecede KOAH hastalığı olan 49 hastada yapılan kesitsel bir çalışmada, yalnızca 3 (%6) hastanın D vitamini düzeyi yeterli (>30 ng/ml) olarak saptanırken, 29 (%59) hastada D vitamini yetersizliği (21-29 ng/ml), 17 (%35) hastada ise D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) tespit edilmiştir (176). 462 hastada yapılan bir başka çalışmada da KOAH'ta D vitamini eksikliğinin sık olduğuna vurgu yapılmış ve %44,8 hastada D vitamini eksikliği, %30,5 hastada D vitamini yetersizliği saptandığı belirtilmiştir (204). Adana bölgesinde yapılan bir tez çalışmasında KOAH ve D vitamini arasındaki ilişki araştırılmış ve serum ortalama D vitamini düzeyi KOAH'lı hastalarda (24,2±9,9 ng/ml), kontrol grubundan (30,8±8,3 ng/ml) anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p<0,001). KOAH'lı hastalarda D vitamini eksikliğinin (% 39,5) kontrol grubundan (% 5,6) daha yaygın olduğu belirtilmiştir (p<0,001) (205). Bizim çalışmamızda da D vitamini eksikliği prevalansı oldukça yüksek olup çalışmaya katılan 92 hastanın %89,1'inde D vitamini eksikliği,

%7,6'sında D vitamini yetersizliği saptanmıştır. Yalnızca 3 hastada (%3,2) D vitamini düzeyinin yeterli olduğu görülmüştür.

KOAH ve D vitamini düzeyi ilişkisini araştıran çalışmalarda solunum fonksiyon testi parametreleri ile D vitamini düzeyi ilişkilendirilmiştir. Shaheen ve arkadaşları tarafından Hertfordshire kohort çalışmasının verileri kullanılarak yapılan çalışmada, 2942 katılımcının 521'inde (%17,7) spirometrik olarak KOAH tespit edilmiş ve yapılan analizlerde, D vitamini düzeyini etkileyen faktörlerle ilgili düzenlemeler yapıldıktan sonra serum 25(OH)D konsantrasyonu ile FEV1 ve FVC arasında ilişki saptanmamıştır. (174). Adana'da yapılan bir çalışmada ise ortalama FEV1, FVC ve DLCO düzeyleri ile D vitamini düzeyi arasında pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (205). Janssens ve arkadaşları tarafından 262 KOAH hastası ile halen sigara içen veya bırakmış 152 sağlıklı yetiştikten oluşan kontrol grubunda yapılan kesitsel bir çalışmada, kontrol grubunun %31'inde D vitamini eksikliği saptanırken, GOLD spirometrik sınıflamasına göre Evre 1 hastaların %39'unda, Evre 2 hastaların %47'sinde, Evre 3 hastaların %60'ında ve Evre 4 hastaların %77'sinde D vitamini eksikliği saptanmıştır (12). Bu çalışmada ayrıca GOLD evresi arttıkça ortalama D vitamini düzeylerinin de anlamlı derecede azaldığı gösterilmiş (GOLD 2, 3 ve 4 sırasıyla 20,35, 18,8 ve 16,0 ng/ml; $p<0,0001$) ve D vitamini eksikliği ile FEV1 değeri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,28$; $p<0,0001$). Bizim çalışmamızda ise hastaların FEV1 değerleri ve yeni GOLD evrelemesine göre hesaplanan birleşik KOAH grupları ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Amerika Birleşik Devletleri'nde 14,091 kişi üzerinde yapılan NHANES III çalışması verilerinin Black ve arkadaşları tarafından incelendiği bir çalışmada yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi ve sigara öyküsü gibi faktörlere göre düzenlemeler yapıldıktan sonra, serum D vitamini düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında güçlü bir ilişki saptanmasına karşın D vitamini düzeyi ile KOAH varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (10).

KOAH hastalarında D vitamini düzeyleri ile alevlenme sıklığı arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur (181, 184, 206). Kunisaki ve arkadaşları tarafından 973 KOAH hastası ile yapılan bir çalışmada, 25(OH)D düzeyi ile ilk alevlenme olana kadar geçen süre ya da yıllık alevlenme sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (181). Lehouck ve arkadaşları tarafından Belçika'da yapılan başka bir çalışmada ise 182 KOAH hastasına 1 yıl süreyle her dört haftada bir 100.000 IU D vitamini veya plasebo verilmiş ve iki grup arasında; ilk alevlenme olana kadar geçen süre arasında anlamlı fark saptanmamıştır (206). Yakın zamanda 356 stabil KOAH hastasında yapılan bir başka çalışmada da D vitamini düzeyleri ile alevlenmeler arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (184). Bizim çalışmamızda da hastaların son 1 yıldaki alevlenme sayıları ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p: 0,73$).

NHANES III çalışmasının verilerine bakıldığında, D vitamini düzeyi erkeklerde, kadınlara oranla daha yüksek bulunmuş; VKİ ile ters orantılı saptanmış ve yaş arttıkça D vitamini düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Yine günde yirmi sigaradan fazla sigara içenlerde, hiç içmeyenlere oranla D vitamini düzeyi daha düşük bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda da D vitamini düzeyleri ≥ 10 ng/ml olan hastalarla < 10 ng/ml olan hastalar olarak kategorize edilip cinsiyetleri açısından karşılaştırıldığında kadınların D vitamini düzeyi düşük grupta daha fazla sayıda oldukları saptanmıştır ($p: 0,035$). Ancak çalışmamızda hastaların D vitamini düzeyleri ile toplam paket yıl sigara öyküleri ve aktif sigara kullanıp kullanmama durumları arasında bir ilişki saptanmamıştır. Yine hastaların D vitamini düzeyleri ile yaş ve vücut kitle indeksleri arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Düşük serum D vitamini seviyeleri kas zayıflığı, kötü fiziksel performans, denge problemleri ve düşmelerle ilişkilendirilmektedir (144) Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinde % 94 hastada kas güçsüzlüğü ve kemik ağrısı görülmüştür. D vitamini eksikliği nedeniyle oluşan kas güçsüzlüğü belirgin olarak proksimal kas gruplarında görülmekte olup bacaklarda ağırlık hissi, kolay yorulma, sandalyeden zorlanarak kalkma gibi

bulgularla kendini göstermektedir (148). Kısa fiziksel performans testi özellikle ileri yaş hastalarda çalışılmış, alt ekstremite fiziksel performansını değerlendiren ve bu hastalarda hastane yatışları, morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen bir test grubudur (199, 207, 208). 109 KOAH hastasında yapılmış bir çalışmada kısa fiziksel performans testi ile quadriceps kas gücü, altı dakika yürüme mesafesi, rektus femoris kas alanı ölçümleri karşılaştırılmış ve kısa fiziksel performans testi, kas kitlesi ve kas gücü kaybını gösteren basit bir test olarak tanımlanmıştır (209). Literatürde KOAH hastalarında D vitamini düzeyi ile kısa fiziksel performans testi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyleri ≥ 10 ng/ml olan hastalarla < 10 ng/ml olan hastalar karşılaştırıldığında, düşük D vitamini düzeyi olanların daha düşük kısa fiziksel performans test skoruna sahip olduğu görülmüştür ($p: 0,047$)

D vitamini eksikliği olanlarda elle kavrama kas gücünde azalma olduğuna dair çalışmalar olduğu gibi, bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (144). von Hurst ve arkadaşları 19-29 yaşları arasındaki 137 genç kadın üzerinde yaptıkları çalışmadaki lojistik regresyon analizlerinde 25(OH)D düzeyi ile elle kavrama kas gücü arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir ($R^2 = 0,13$; $p < 0,001$) (149). Şahin ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da 14 sağlıklı kadına kesitsel olarak elle kavrama kas gücü ve D vitamini ölçümü yapılmış, ortalama D vitamini düzeyi $19,5 \pm 2,96$ ng/ml and ortalama kas gücü $32,6 \pm 5,7$ kg olarak bulunmuş olup D vitamin düzeyi ile elle kavrama kas gücü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (150). Dhanwal ve arkadaşları tarafından 95 kalça kırığı olan hasta ile aynı sayıda sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada D vitamini düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve hasta grubunda D vitamini düzeyi ile elle kavrama kas gücü arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir ($r = 0,482$; $p < 0,01$) (151). Hindistan'da KOAH'lı hastalarda yapılmış bir çalışmada da elle kavrama kas gücünün sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede ($p < 0,001$) azalmış olduğu ve bu azalmanın FEV1 ile FVC değerlerindeki azalma ile korele olduğu gösterilmiştir (210). Forli ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akciğer transplantasyonu için aday olan 71 hastanın 40 tanesinin KOAH tanısı olup bu alt grupta D vitamini düzeyi ile elle kavrama kas gücü arasında ilişki saptanmamıştır (173). Bizim çalışmamızda ise hastaların D vitamini düzeyleri ile elle kavrama kas güçleri arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir ($r: 0,269$; $p: 0,010$).

Romme ve arkadaşları tarafından 151 KOAH hastasında D vitamini düzeyi ile egzersiz kapasitesinin araştırıldığı bir çalışmada 87 hastada (%58) D vitamini eksikliği saptanmış ve bu hastalarda altı dakika yürüme mesafesi ile D vitamini düzeyi arasında pozitif ve istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$) (211). Agusti ve arkadaşları, ECLIPSE kohortunun bir sonucu olarak Grup B hastaların yürüme mesafesinin Grup C hastalara göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir ($p < 0,001$) (212). Ancak bizim çalışmamızda KOAH birleşik grupları ile altı dakika yürüme mesafeleri karşılaştırıldığında, D grubunda B grubuna göre anlamlı derecede düşük yürüme mesafesi olduğu saptanmıştır ($p: 0,036$). Bizim çalışmamızda C grubundaki hasta sayısının çok az olması bu grup ile diğer gruplar arasındaki ilişkinin anlamlılığını etkileyen bir neden olmuştur. Çalışmamızda hastaların D vitamini düzeyleri ile altı dakika yürüme mesafeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

KOAH hastalarında modifiye BODE indeksi (i-BODE'nin farkı altı dakika yürüme testi yerine ISWT [Incremental Shuttle Walk Test] ve mMRC yerine MRC skoru kullanmasıdır) ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran tek çalışma olup 423 hastada yapılan bu çalışmada i-BODE indeksi ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (213). Bizim çalışmamızda da D vitamini düzeyi ile BODE indeksi arasında ilişki gösterilememiştir.

KOAH hastalarında D vitamini düzeyi ile hastalık özelliklerinin araştırıldığı Persson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 403 KOAH hastasında D vitamini düzeyleri ile depresyon varlığı arasında istatistiksel

olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (21). Bizim çalışmamızda ise D vitamini düzeyi ile depresyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Agusti ve arkadaşlarının ECLIPSE çalışmasının kohortundan yaptıkları analizde yeni GOLD evrelemesine göre Grup B olan hastaların FFMI değerleri Grup C hastalardan daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (212). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer olarak Grup A 'dan Grup D' ye gidildikçe hastaların FFMI değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır ($p: 0,049$). Vermeeren ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 389 KOAH hastasının FFMI ölçümleri ile FEV1 değerleri arasında bir ilişki gösterilememiştir (214). 408 KOAH hastasından oluşan bir kohortta ise, hastaların FFMI değerlerindeki düşüşün FEV 1'deki düşüş ile istatistiksel anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p: 0,00$) (215). Kore'de yapılan bir başka çalışmada da hava yolu obstrüksiyonu olanlarda FEV1 düştükçe FFMI'nın da düştüğü gösterilmiştir. ($p: 0,001$) (216). Bizim çalışmamızda da hastaların %FEV1 değerleri ile FFMI değerleri arasında pozitif ve istatistiksel anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür ($r: 0,227$; $p: 0,030$). Çalışmamızda FFMI ölçümleri ile D vitamini düzeyleri arasında ilişki saptanmamış olup literatürde de KOAH hastalarında D vitamini düzeyi ile FFMI arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Karotis intima media kalınlığındaki artış gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini göstermede önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir (217). KOAH'lı hastalarda karotis intima media kalınlığı ile ilişkili faktörleri araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur (218-221). Alpsy ve arkadaşları tarafından 65 KOAH hastası ile 50 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada KOAH'lı hastalarda KİMK değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p: 0,034$) gösterilmiş ancak FEV1 değerleri ile KİMK arasında bir ilişki gösterilememiştir (221). Beşir ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise 46 KOAH hastası ile 47 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve KOAH'lı hastalarda ortalama KİMK $0.79 \pm 0,16$ mm; kontrol grubunda ise $0,61 \pm 0,1$ mm olarak ölçülmüş olup KOAH'lı hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca FEV1 değerleri ile

KİMK arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir ($p: 0,04$) (220). Bizim çalışmamızda da KOAH'lı hastaların %FEV1 düzeyleri ile KİMK ölçümleri arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür ($r: -0,231$; $p: 0,027$). Ayrıca hastaların BODE indeksleri arttıkça KİMK değerlerinin de arttığı görülmüştür ($r:0,346$; $p:0,001$). Ancak hastaların D vitamini düzeyleri ile KİMK ölçümleri arasında ilişki gösterilememiş olup literatürde de KOAH hastalarında D vitamini düzeyi ve BODE indeksi ile KİMK arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda ayrıca KOAH hastalarında D vitamini düzeyi ile Charlson komorbidite indeksleri, CAT skorları ve anksiyete varlığı arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı ilişki gösterilememiştir. Literatürde benzer çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakılacak olursa, hasta sayısının az olması en önemli kısıtlılık olarak belirtilebilir. Bu nedenle daha önceki çalışmalarda D vitamininin solunum fonksiyon test parametreleri ve KOAH evreleriyle olan ilişkisi bizim çalışmamızda saptanamamış olabilir. Hastaların D vitamini düzeylerinin kış aylarında ölçülmüş olması nedeni ile mevsimsel farklılık için izlem yapılamaması, kadın erkek cinsiyet dağılımının orantılı olmaması, hastaların polikliniğe gelen hastalardan rastgele seçim yöntemi ile çalışmaya dahil edilmesi nedeni ile birleşik KOAH değerlendirmesine göre C grubuna düşen hasta grubunun az olması da diğer kısıtlılıklar olarak sayılabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda birleşik KOAH grupları ve eski GOLD evrelerine göre sınıflanmış KOAH hastalarımızda, D vitamini düzeyinin kısa fiziksel performans testini, depresyonu, elle kavrama kas gücünü etkilediğini ve cinsiyete göre değiştiğini gösterdik. Bu çalışmanın ışığında KOAH hastalarında D vitamini replasman tedavisinin, hastaların standart tedavilerine ilave edilmesinin faydalı olabileceği ve bunu araştıran çalışmalara ihtiyaç olduğu ifade edilebilir.

REFERANSLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Revised 2011. ed. ix, 78 pages.
2. Mathers, C.D. ve Loncar, D., Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 2006. 3(11): p. e442.
3. Lopez, A.D., Shibuya, K., Rao, C., Mathers, C.D., Hansell, A.L., Held, L.S., Schmid, V. ve Buist, S., Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J, 2006. 27(2): p. 397-412.
4. Barnes, P.J. ve Celli, B.R., Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J, 2009. 33(5): p. 1165-85.
5. Finklea, J.D., Grossmann, R.E. ve Tangpricha, V., Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. Adv Nutr, 2011. 2(3): p. 244-53.
6. Holick, M.F., Vitamin D deficiency. N Engl J Med, 2007. 357(3): p. 266-81.
7. Holick, M.F. ve Chen, T.C., Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr, 2008. 87(4): p. 1080S-6S.
8. Janssens, W., Lehouck, A., Carremans, C., Bouillon, R., Mathieu, C. ve Decramer, M., Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. Am J Respir Crit Care Med, 2009. 179(8): p. 630-6.

9. Hopkinson, N.S., Li, K.W., Kehoe, A., Humphries, S.E., Roughton, M., Moxham, J., Montgomery, H. ve Polkey, M.I., Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*, 2008. 87(2): p. 385-90.
10. Black, P.N. ve Scragg, R., Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*, 2005. 128(6): p. 3792-8.
11. Ferrari, M., Schenk, K., Papadopoulou, C., Ferrari, P., Dalle Carbonare, L. ve Bertoldo, F., Serum 25-hydroxy vitamin D and exercise capacity in COPD. *Thorax*, 2011. 66(6): p. 544-5.
12. Janssens, W., Bouillon, R., Claes, B., Carremans, C., Lehouck, A., Buysschaert, I., Coolen, J., Mathieu, C., Decramer, M. ve Lambrechts, D., Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*, 2010. 65(3): p. 215-20.
13. Bischoff-Ferrari, H.A., Dietrich, T., Orav, E.J., Hu, F.B., Zhang, Y., Karlson, E.W. ve Dawson-Hughes, B., Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr*, 2004. 80(3): p. 752-8.
14. Ceglia, L., Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009. 12(6): p. 628-33.
15. Hornikx, M., Van Remoortel, H., Lehouck, A., Mathieu, C., Maes, K., Gayan-Ramirez, G., Decramer, M., Troosters, T. ve Janssens, W., Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respir Res*, 2012. 13: p. 84.
16. Hynninen, K.M., Breitve, M.H., Wiborg, A.B., Pallesen, S. ve Nordhus, I.H., Psychological characteristics of patients with chronic obstructive

- pulmonary disease: a review. *J Psychosom Res*, 2005. 59(6): p. 429-43.
17. Brenes, G.A., Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. *Psychosom Med*, 2003. 65(6): p. 963-70.
 18. Yohannes, A.M., Willgoss, T.G., Baldwin, R.C. ve Connolly, M.J., Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010. 25(12): p. 1209-21.
 19. Tetikkurt, C., Ozdemir, I., Tetikkurt, S., Yilmaz, N., Ertan, T. ve Bayar, N., Anxiety and depression in COPD patients and correlation with sputum and BAL cytology. *Multidiscip Respir Med*, 2011. 6(4): p. 226-31.
 20. Maddock, J., Berry, D.J., Geoffroy, M.C., Power, C. ve Hypponen, E., Vitamin D and common mental disorders in mid-life: cross-sectional and prospective findings. *Clin Nutr*, 2013. 32(5): p. 758-64.
 21. Persson, L.J., Aanerud, M., Hiemstra, P.S., Hardie, J.A., Bakke, P.S. ve Eagan, T.M., Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PLoS One*, 2012. 7(6): p. e38934.
 22. Eickhoff, P., Valipour, A., Kiss, D., Schreder, M., Cekici, L., Geyer, K., Kohansal, R. ve Burghuber, O.C., Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 178(12): p. 1211-8.
 23. Pobeha, P., Skyba, P., Joppa, P., Kluchova, Z., Szaboova, E., Tkac, I. ve Tkacova, R., Carotid intima-media thickness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bratisl Lek Listy*, 2011. 112(1): p. 24-8.

24. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, ed. Bilgiç, E. ve Karadağ, M. 2008: Türk Toraks Derneği.
25. Özlü, T., Metintaş, M., Karadağ, M. ve Kaya, A., Solunum sistemi ve hastalıkları. 2010, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 4071.
26. Hardie, J.A., Buist, A.S., Vollmer, W.M., Ellingsen, I., Bakke, P.S. ve Morkve, O., Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J*, 2002. 20(5): p. 1117-22.
27. Hnizdo, E., Glindmeyer, H.W., Petsonk, E.L., Enright, P. ve Buist, A.S., Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*, 2006. 3(2): p. 95-100.
28. Halbert, R.J., Natoli, J.L., Gano, A., Badamgarav, E., Buist, A.S. ve Mannino, D.M., Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2006. 28(3): p. 523-32.
29. Menezes, A.M., Perez-Padilla, R., Jardim, J.R., Muino, A., Lopez, M.V., Valdivia, G., Montes de Oca, M., Talamo, C., Hallal, P.C., Victora, C.G. ve Team, P., Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*, 2005. 366(9500): p. 1875-81.
30. Buist, A.S., Vollmer, W.M., Sullivan, S.D., Weiss, K.B., Lee, T.A., Menezes, A.M., Crapo, R.O., Jensen, R.L. ve Burney, P.G., The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design. *COPD*, 2005. 2(2): p. 277-83.
31. Mannino, D.M., Gagnon, R.C., Petty, T.L. ve Lydick, E., Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, 2000. 160(11): p. 1683-9.
32. Shahab, L., Jarvis, M.J., Britton, J. ve West, R., Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary

- disease in a nationally representative population sample. *Thorax*, 2006. 61(12): p. 1043-7.
33. Cetinkaya, F., Gulmez, I., Aydin, T., Ozturk, Y., Ozesmi, M. ve Demir, R., Prevalence of chronic bronchitis and associated risk factors in a rural area of Kayseri, Central Anatolia, Turkey. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2000. 55(3): p. 189-93.
 34. Kocabaş, A., Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri, İçeren kitap: Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Editör: Umut, S. ve Erdinç, E. 2008, Türk Toraks Derneği Yayını. Sayfa: 10-22.
 35. World Health Organization - The top 10 causes of death. 2013; Adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
 36. Behrendt, C.E., Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. *Chest*, 2005. 128(3): p. 1239-44.
 37. Celli, B.R., Halbert, R.J., Nordyke, R.J. ve Schau, B., Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med*, 2005. 118(12): p. 1364-72.
 38. Eisner, M.D., Anthonisen, N., Coultas, D., Kuenzli, N., Perez-Padilla, R., Postma, D., Romieu, I., Silverman, E.K., Balmes, J.R., Committee on Nonsmoking Copd, E. ve Occupational Health, A., An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 182(5): p. 693-718.
 39. Stoller, J.K. ve Aboussouan, L.S., Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*, 2005. 365(9478): p. 2225-36.
 40. McCloskey, S.C., Patel, B.D., Hinchliffe, S.J., Reid, E.D., Wareham, N.J. ve Lomas, D.A., Siblings of patients with severe chronic

obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164(8 Pt 1): p. 1419-24.

41. Hunninghake, G.M., Cho, M.H., Tesfaigzi, Y., Soto-Quiros, M.E., Avila, L., Lasky-Su, J., Stidley, C., Melen, E., Soderhall, C., Hallberg, J., Kull, I., Kere, J., Svartengren, M., Pershagen, G., Wickman, M., Lange, C., Demeo, D.L., Hersh, C.P., Klanderman, B.J., Raby, B.A., Sparrow, D., Shapiro, S.D., Silverman, E.K., Litonjua, A.A., Weiss, S.T. ve Celedon, J.C., MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med*, 2009. 361(27): p. 2599-608.
42. Kohansal, R., Martinez-Camblor, P., Agusti, A., Buist, A.S., Mannino, D.M. ve Soriano, J.B., The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 180(1): p. 3-10.
43. United States Public Health Service. Office of the Surgeon General., The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke : a report of the Surgeon General. 2006, Rockville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General. xvii, 709 p.
44. Trupin, L., Earnest, G., San Pedro, M., Balmes, J.R., Eisner, M.D., Yelin, E., Katz, P.P. ve Blanc, P.D., The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003. 22(3): p. 462-9.
45. Matheson, M.C., Benke, G., Raven, J., Sim, M.R., Kromhout, H., Vermeulen, R., Johns, D.P., Walters, E.H. ve Abramson, M.J., Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2005. 60(8): p. 645-51.
46. Hnizdo, E., Sullivan, P.A., Bang, K.M. ve Wagner, G., Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by

industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*, 2002. 156(8): p. 738-46.

47. Balmes, J., Becklake, M., Blanc, P., Henneberger, P., Kreiss, K., Mapp, C., Milton, D., Schwartz, D., Toren, K., Viegi, G., Environmental ve Occupational Health Assembly, A.T.S., American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 167(5): p. 787-97.
48. Boman, C., Forsberg, B. ve Sandstrom, T., Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J*, 2006. 27(3): p. 446-7.
49. Ezzati, M., Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet*, 2005. 366(9480): p. 104-6.
50. Sezer, H., Akkurt, I., Guler, N., Marakoglu, K. ve Berk, S., A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol*, 2006. 16(1): p. 59-62.
51. National Heart, Lung and Blood Institute; Mortality and Morbidity: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. Adresi: http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/2012_ChartBook.pdf.
52. Mannino, D.M., Homa, D.M., Akinbami, L.J., Ford, E.S. ve Redd, S.C., Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ*, 2002. 51(6): p. 1-16.
53. Hegewald, M.J. ve Crapo, R.O., Socioeconomic status and lung function. *Chest*, 2007. 132(5): p. 1608-14.
54. de Marco, R., Accordini, S., Marcon, A., Cerveri, I., Anto, J.M., Gislason, T., Heinrich, J., Janson, C., Jarvis, D., Kuenzli, N., Leynaert, B., Sunyer, J., Svanes, C., Wjst, M., Burney, P. ve European Community Respiratory Health, S., Risk factors for chronic obstructive

pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183(7): p. 891-7.

55. Hogg, J.C., Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2004. 364(9435): p. 709-21.
56. Thurlbeck, W.M., Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest*, 1990. 97(2 Suppl): p. 6S-10S.
57. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2006 ed. 2006. ix, 78 pages.
58. Erdinç, E., Polatlı, M. ve Kocabaş, A., Türk Toraks Derneği kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2010; 11 (Ek 1): 1, 2010. 66.
59. Barnes, P.J., Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*, 2008. 8(3): p. 183-92.
60. Owen, C.A., Proteinases and oxidants as targets in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2005. 2(4): p. 373-85; discussion 394-5.
61. Lomas, D.A., Protease/antiprotease, İçeren kitap: Chronic obstructive pulmonary disease, Editör: Calverley, P.M.A. 2003, Arnold ; Distributed in the U.S.A. by Oxford University Press: Londra. Sayfa: xiv, 529 p.
62. Pellegrino, R., Brusasco, V., Viegi, G., Crapo, R.O., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., van der Grinten, C.P., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D.C., Macintyre, N., McKay, R., Miller, M.R., Navajas, D., Pedersen, O.F. ve Wanger, J., Definition of COPD: based on evidence or opinion? *Eur Respir J*, 2008. 31(3): p. 681-2.

63. Miller, M.R., Pedersen, O.F., Pellegrino, R. ve Brusasco, V., Debating the definition of airflow obstruction: time to move on? *Eur Respir J*, 2009. 34(3): p. 527-8.
64. Mannino, D.M., Defining chronic obstructive pulmonary disease... and the elephant in the room. *Eur Respir J*, 2007. 30(2): p. 189-90.
65. Pauwels, R.A., Buist, A.S., Calverley, P.M., Jenkins, C.R., Hurd, S.S. ve Committee, G.S., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163(5): p. 1256-76.
66. Rabe, K.F., Hurd, S., Anzueto, A., Barnes, P.J., Buist, S.A., Calverley, P., Fukuchi, Y., Jenkins, C., Rodriguez-Roisin, R., van Weel, C., Zielinski, J. ve Global Initiative for Chronic Obstructive Lung, D., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 176(6): p. 532-55.
67. Celli, B.R., MacNee, W. ve Force, A.E.T., Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*, 2004. 23(6): p. 932-46.
68. Vollmer, W.M., Gislason, T., Burney, P., Enright, P.L., Gulsvik, A., Kocabas, A. ve Buist, A.S., Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J*, 2009. 34(3): p. 588-97.
69. Bestall, J.C., Paul, E.A., Garrod, R., Garnham, R., Jones, P.W. ve Wedzicha, J.A., Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999. 54(7): p. 581-6.

70. Nishimura, K., Izumi, T., Tsukino, M. ve Oga, T., Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*, 2002. 121(5): p. 1434-40.
71. Jones, P.W., Harding, G., Berry, P., Wiklund, I., Chen, W.H. ve Kline Leidy, N., Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*, 2009. 34(3): p. 648-54.
72. Burge, P.S., Calverley, P.M., Jones, P.W., Spencer, S., Anderson, J.A. ve Maslen, T.K., Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*, 2000. 320(7245): p. 1297-303.
73. Jones, P.W., Health status and the spiral of decline. *COPD*, 2009. 6(1): p. 59-63.
74. Rodriguez-Roisin, R., Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*, 2000. 117(5 Suppl 2): p. 398S-401S.
75. Burge, S. ve Wedzicha, J.A., COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*, 2003. 41: p. 46s-53s.
76. Celli, B.R. ve Barnes, P.J., Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2007. 29(6): p. 1224-38.
77. Agustí, A., Calverley, P.M., Celli, B., Coxson, H.O., Edwards, L.D., Lomas, D.A., MacNee, W., Miller, B.E., Rennard, S., Silverman, E.K., Tal-Singer, R., Wouters, E., Yates, J.C., Vestbo, J. ve Evaluation of, C.L.t.I.P.S.E.i., Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*, 2010. 11: p. 122.
78. Hurst, J.R., Vestbo, J., Anzueto, A., Locantore, N., Mullerova, H., Tal-Singer, R., Miller, B., Lomas, D.A., Agustí, A., Macnee, W., Calverley, P., Rennard, S., Wouters, E.F., Wedzicha, J.A. ve Evaluation of,

C.L.t.I.P.S.E.I., Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2010. 363(12): p. 1128-38.

79. Decramer, M., Celli, B., Kesten, S., Lystig, T., Mehra, S., Tashkin, D.P. ve UPLIFT-araştırmacıları, Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2009. 374(9696): p. 1171-8.
80. Jenkins, C.R., Jones, P.W., Calverley, P.M., Celli, B., Anderson, J.A., Ferguson, G.T., Yates, J.C., Willits, L.R. ve Vestbo, J., Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res*, 2009. 10: p. 59.
81. Decramer, M., Rennard, S., Troosters, T., Mapel, D.W., Giardino, N., Mannino, D., Wouters, E., Sethi, S. ve Cooper, C.B., COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD*, 2008. 5(4): p. 235-56.
82. Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L. ve MacKenzie, C.R., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. 40(5): p. 373-83.
83. Diez Manglano, J., Bernabeu-Wittel, M., Escalera-Zalvide, A., Sanchez-Ledesma, M., Mora-Rufete, A., Nieto-Martin, D., Barbe Gil-Ortega, J., Moreno-Gavino, L. ve representacion de los investigadores del proyecto, P., Comorbidity, disability and mortality in patients with multiple conditions and chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Clin Esp*, 2011. 211(10): p. 504-10.
84. Almagro, P., Lopez Garcia, F., Cabrera, F.J., Montero, L., Morchon, D., Diez, J., de la Iglesia, F., Roca, F.B., Fernandez-Ruiz, M., Castiella, J., Zubillaga, E., Recio, J., Soriano, J.B. ve Grupo, E.d.I.S.E.d.M.I., Study of the comorbidities in hospitalized patients due

to decompensated chronic obstructive pulmonary disease attended in the Internal Medicine Services. ECCO Study. *Rev Clin Esp*, 2010. 210(3): p. 101-8.

85. Chen, Y., Li, Q. ve Johansen, H., Age and sex variations in hospital readmissions for COPD associated with overall and cardiac comorbidity. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009. 13(3): p. 394-9.
86. Celli, B.R., Cote, C.G., Marin, J.M., Casanova, C., Montes de Oca, M., Mendez, R.A., Pinto Plata, V. ve Cabral, H.J., The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2004. 350(10): p. 1005-12.
87. Marin, J.M., Carrizo, S.J., Casanova, C., Martinez-Cambor, P., Soriano, J.B., Agusti, A.G. ve Celli, B.R., Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med*, 2009. 103(3): p. 373-8.
88. Pedone, C., Scarlata, S., Forastiere, F., Bellia, V. ve Antonelli Incalzi, R., BODE index or geriatric multidimensional assessment for the prediction of very-long-term mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease? A prospective cohort study. *Age Ageing*, 2013.
89. Ong, K.C., Earnest, A. ve Lu, S.J., A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*, 2005. 128(6): p. 3810-6.
90. Medinas-Amoros, M., Alorda, C., Renom, F., Rubi, M., Centeno, J., Ferrer, V., Gorriz, T., Mas-Tous, C. ve Ramis, F., Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the predictive validity of the BODE index. *Chron Respir Dis*, 2008. 5(1): p. 7-11.

91. Agusti, A. ve Soriano, J.B., COPD as a systemic disease. *COPD*, 2008. 5(2): p. 133-8.
92. Montes de Oca, M., Torres, S.H., Gonzalez, Y., Romero, E., Hernandez, N., Mata, A. ve Talamo, C., Peripheral muscle composition and health status in patients with COPD. *Respir Med*, 2006. 100(10): p. 1800-6.
93. Marquis, K., Debigare, R., Lacasse, Y., LeBlanc, P., Jobin, J., Carrier, G. ve Maltais, F., Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(6): p. 809-13.
94. Swallow, E.B., Reyes, D., Hopkinson, N.S., Man, W.D., Porcher, R., Cetti, E.J., Moore, A.J., Moxham, J. ve Polkey, M.I., Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2007. 62(2): p. 115-20.
95. Agusti, A.G., Noguera, A., Sauleda, J., Sala, E., Pons, J. ve Busquets, X., Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003. 21(2): p. 347-60.
96. Clarenbach, C.F., Thurnheer, R. ve Kohler, M., Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and perspectives. *Expert Rev Respir Med*, 2012. 6(1): p. 37-43.
97. Barr, R.G., Mesia-Vela, S., Austin, J.H., Basner, R.C., Keller, B.M., Reeves, A.P., Shimbo, D. ve Stevenson, L., Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 176(12): p. 1200-7.
98. Maclay, J.D., McAllister, D.A., Mills, N.L., Paterson, F.P., Ludlam, C.A., Drost, E.M., Newby, D.E. ve Macnee, W., Vascular dysfunction

in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 180(6): p. 513-20.

99. Peveler, R., Carson, A. ve Rodin, G., Depression in medical patients. *BMJ*, 2002. 325(7356): p. 149-52.
100. van Manen, J.G., Bindels, P.J., Dekker, F.W., CJ, I.J., van der Zee, J.S. ve Schade, E., Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*, 2002. 57(5): p. 412-6.
101. Aghanwa, H.S. ve Erhabor, G.E., Specific psychiatric morbidity among patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Nigerian general hospital. *J Psychosom Res*, 2001. 50(4): p. 179-83.
102. Eisner, M.D., Blanc, P.D., Yelin, E.H., Katz, P.P., Sanchez, G., Iribarren, C. ve Omachi, T.A., Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax*, 2010. 65(3): p. 229-34.
103. Ersöz, B., Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar, İçeren kitap: İnsan Biyokimyası, Editör: Onat, T., Emerk, K. ve Sözmen, E.Y. 2002, Palme Yayıncılık: Ankara. Sayfa: 467-472.
104. Ataş, A., Çakmak, A. ve Soran, M.D., D vitamini metabolizması ve Rikets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2008. 4: p. 1-7.
105. Hess, A.F. ve Unger, L.J., The cure of infantile rickets by sunlight. *Journal of the American Medical Association*, 1921. 77(1): p. 39-39.
106. Holick, M.F., Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev*, 2008. 66(10 Suppl 2): p. S182-94.
107. Searing, D.A. ve Leung, D.Y., Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2010. 30(3): p. 397-409.

108. Henry, H.L., Bouillon, R., Norman, A.W., Gallagher, J.C., Lips, P., Heaney, R.P., Vieth, R., Pettifor, J.M., Dawson-Hughes, B., Lamberg-Allardt, C.J. ve Ebeling, P.R., 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010. 121(1-2): p. 4-6.
109. Prosser, D.E. ve Jones, G., Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*, 2004. 29(12): p. 664-73.
110. Omdahl, J.L., Morris, H.A. ve May, B.K., Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr*, 2002. 22: p. 139-66.
111. Dursun, A.D., D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2006: p. 2-3.
112. Kronenberg, H. ve Williams, R.H., *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. 2008, Philadelphia: Saunders/Elsevier. xix, 1911 p.
113. Stumpf, W.E., Sar, M., Reid, F.A., Tanaka, Y. ve DeLuca, H.F., Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*, 1979. 206(4423): p. 1188-90.
114. Holick, M.F., Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010. 39(2): p. 381-400, table of contents.
115. Bikle, D., Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(1): p. 26-34.
116. Bikle, D.D., Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab*, 2010. 21(6): p. 375-84.
117. Özkan, B., Nutritional rickets. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2010. 2(4).

118. Özkan, B. ve Döneray, H.D., D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011. 54: p. 99-119.
119. Cantorna, M.T., Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol*, 2006. 92(1): p. 60-4.
120. Tanaka, Y., Seino, Y., Ishida, M., Yamaoka, K., Satomura, K., Yabuuchi, H., Seino, Y. ve Imura, H., Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin secretion: direct or mediated? *Endocrinology*, 1986. 118(5): p. 1971-6.
121. Hahn, H.J., Kuttler, B., Mathieu, C. ve Bouillon, R., 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces MHC antigen expression on pancreatic beta-cells in vitro. *Transplant Proc*, 1997. 29(4): p. 2156-7.
122. Sandler, S., Buschard, K. ve Bendtzen, K., Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the analogues MC903 and KH1060 on interleukin-1 beta-induced inhibition of rat pancreatic islet beta-cell function in vitro. *Immunol Lett*, 1994. 41(1): p. 73-7.
123. Mohr, S.B., Garland, C.F., Gorham, E.D. ve Garland, F.C., The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*, 2008. 51(8): p. 1391-8.
124. Chiu, K.C., Chu, A., Go, V.L. ve Saad, M.F., Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 2004. 79(5): p. 820-5.
125. Garland, C.F., Garland, F.C. ve Gorham, E.D., Can colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D? *Am J Clin Nutr*, 1991. 54(1 Suppl): p. 193S-201S.

126. Hanchette, C.L. ve Schwartz, G.G., Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer*, 1992. 70(12): p. 2861-9.
127. Bischoff-Ferrari, H.A., Giovannucci, E., Willett, W.C., Dietrich, T. ve Dawson-Hughes, B., Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*, 2006. 84(1): p. 18-28.
128. Bertone-Johnson, E.R., Chen, W.Y., Holick, M.F., Hollis, B.W., Colditz, G.A., Willett, W.C. ve Hankinson, S.E., Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(8): p. 1991-7.
129. Moan, J., Porojnicu, A.C., Dahlback, A. ve Setlow, R.B., Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. 105(2): p. 668-73.
130. Grant, W.B., Lower vitamin-D production from solar ultraviolet-B irradiance may explain some differences in cancer survival rates. *J Natl Med Assoc*, 2006. 98(3): p. 357-64.
131. Lappe, J.M., Travers-Gustafson, D., Davies, K.M., Recker, R.R. ve Heaney, R.P., Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 2007. 85(6): p. 1586-91.
132. Melamed, M.L., Michos, E.D., Post, W. ve Astor, B., 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*, 2008. 168(15): p. 1629-37.
133. Reis, J.P., von Muhlen, D., Michos, E.D., Miller, E.R., 3rd, Appel, L.J., Araneta, M.R. ve Barrett-Connor, E., Serum vitamin D, parathyroid

hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2009. 207(2): p. 585-90.

134. Scragg, R., Sowers, M. ve Bell, C., Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*, 2007. 20(7): p. 713-9.
135. Forman, J.P., Williams, J.S. ve Fisher, N.D., Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*, 2010. 55(5): p. 1283-8.
136. Kendrick, J., Targher, G., Smits, G. ve Chonchol, M., 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*, 2009. 205(1): p. 255-60.
137. Pilz, S., Marz, W., Wellnitz, B., Seelhorst, U., Fahrleitner-Pammer, A., Dimai, H.P., Boehm, B.O. ve Dobnig, H., Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(10): p. 3927-35.
138. Cheraghi, N., Dai, H. ve Raghuveer, G., Vitamin D deficiency is associated with atherosclerosis-promoting risk factor clustering but not vascular damage in children. *Med Sci Monit*, 2012. 18(12): p. CR687-92.
139. Targher, G., Bertolini, L., Padovani, R., Zenari, L., Scala, L., Cigolini, M. ve Arcaro, G., Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006. 65(5): p. 593-7.
140. Carrelli, A.L., Walker, M.D., Lowe, H., McMahon, D.J., Rundek, T., Sacco, R.L. ve Silverberg, S.J., Vitamin D deficiency is associated

with subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan study. *Stroke*, 2011. 42(8): p. 2240-5.

141. Kjaergaard, M., Waterloo, K., Wang, C.E., Almas, B., Figenschau, Y., Hutchinson, M.S., Svartberg, J. ve Jorde, R., Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*, 2012. 201(5): p. 360-8.
142. Milaneschi, Y., Hoogendijk, W., Lips, P., Heijboer, A.C., Schoevers, R., van Hemert, A.M., Beekman, A.T., Smit, J.H. ve Penninx, B.W., The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatry*, 2013.
143. Zhao, G., Ford, E.S., Li, C. ve Balluz, L.S., No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults. *Br J Nutr*, 2010. 104(11): p. 1696-702.
144. Houston, D.K., Cesari, M., Ferrucci, L., Cherubini, A., Maggio, D., Bartali, B., Johnson, M.A., Schwartz, G.G. ve Kritchevsky, S.B., Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007. 62(4): p. 440-6.
145. Bordelon, P., Ghetu, M.V. ve Langan, R.C., Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician*, 2009. 80(8): p. 841-6.
146. Heath, K.M. ve Elovic, E.P., Vitamin D deficiency: implications in the rehabilitation setting. *Am J Phys Med Rehabil*, 2006. 85(11): p. 916-23.

147. Basaran, S., Guzel, R., Coskun-Benlidayi, I. ve Guler-Uysal, F., Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women. *Qual Life Res*, 2007. 16(9): p. 1491-9.
148. Janssen, H.C., Samson, M.M. ve Verhaar, H.J., Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr*, 2002. 75(4): p. 611-5.
149. von Hurst, P.R., Conlon, C. ve Foskett, A., Vitamin D status predicts hand-grip strength in young adult women living in Auckland, New Zealand. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013. 136: p. 330-2.
150. Sahin, I., Sezgin, S., Keskin, L., Taskapan, C., Yavuz, D., Felek, S.A., Karaca, Z. ve Taskapan, H., Does vitamin D status predict handgrip strength in young adult women? 2013.
151. Dhanwal, D.K., Dharmshaktu, P., Gautam, V.K., Gupta, N. ve Saxena, A., Hand grip strength and its correlation with vitamin D in Indian patients with hip fracture. *Arch Osteoporos*, 2013. 8(1-2): p. 158.
152. Brehm, J.M., Celedon, J.C., Soto-Quiros, M.E., Avila, L., Hunninghake, G.M., Forno, E., Laskey, D., Sylvia, J.S., Hollis, B.W., Weiss, S.T. ve Litonjua, A.A., Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 179(9): p. 765-71.
153. Chinellato, I., Piazza, M., Sandri, M., Peroni, D., Piacentini, G. ve Boner, A.L., Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr*, 2011. 158(3): p. 437-41.
154. Hagaman, J.T., Panos, R.J., McCormack, F.X., Thakar, C.V., Wikenheiser-Brokamp, K.A., Shipley, R.T. ve Kinder, B.W., Vitamin D deficiency and reduced lung function in connective tissue-associated interstitial lung diseases. *Chest*, 2011. 139(2): p. 353-60.

155. Wilkinson, R.J., Llewelyn, M., Toossi, Z., Patel, P., Pasvol, G., Lalvani, A., Wright, D., Latif, M. ve Davidson, R.N., Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet*, 2000. 355(9204): p. 618-21.
156. Davies, P.D., Brown, R.C. ve Woodhead, J.S., Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax*, 1985. 40(3): p. 187-90.
157. Stephenson, A., Brotherwood, M., Robert, R., Atenafu, E., Corey, M. ve Tullis, E., Cholecalciferol significantly increases 25-hydroxyvitamin D concentrations in adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*, 2007. 85(5): p. 1307-11.
158. Ginde, A.A., Mansbach, J.M. ve Camargo, C.A., Jr., Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, 2009. 169(4): p. 384-90.
159. Roth, D.E., Shah, R., Black, R.E. ve Baqui, A.H., Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr*, 2010. 99(3): p. 389-93.
160. Stead, R.J., Houlder, S., Agnew, J., Thomas, M., Hodson, M.E., Batten, J.C. ve Dandona, P., Vitamin D and parathyroid hormone and bone mineralisation in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 1988. 43(3): p. 190-4.
161. Yim, S., Dhawan, P., Rangunath, C., Christakos, S. ve Diamond, G., Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J Cyst Fibros*, 2007. 6(6): p. 403-10.

162. Walker, V.P. ve Modlin, R.L., The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res*, 2009. 65(5 Pt 2): p. 106R-113R.
163. Wolfenden, L.L., Judd, S.E., Shah, R., Sanyal, R., Ziegler, T.R. ve Tangpricha, V., Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008. 69(3): p. 374-81.
164. Liu, P.T. ve Modlin, R.L., Human macrophage host defense against *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Opin Immunol*, 2008. 20(4): p. 371-6.
165. Nnoaham, K.E. ve Clarke, A., Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 2008. 37(1): p. 113-9.
166. Nursyam, E.W., Amin, Z. ve Rumende, C.M., The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones*, 2006. 38(1): p. 3-5.
167. Camargo, C.A., Jr., Rifas-Shiman, S.L., Litonjua, A.A., Rich-Edwards, J.W., Weiss, S.T., Gold, D.R., Kleinman, K. ve Gillman, M.W., Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*, 2007. 85(3): p. 788-95.
168. Sutherland, E.R., Goleva, E., Jackson, L.P., Stevens, A.D. ve Leung, D.Y., Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 181(7): p. 699-704.
169. Janssens, W., Mathieu, C., Boonen, S. ve Decramer, M., Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: a vicious circle. *Vitam Horm*, 2011. 86: p. 379-99.
170. Litonjua, A.A., Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009. 9(3): p. 202-7.

171. Sadoughi, A., Kohn, N., Miller, R., Chandak, T., Talwar, A. ve Kumar, T., Vitamin D deficiency in advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183: p. A2346.
172. Lange, N.E., Sparrow, D., Vokonas, P. ve Litonjua, A.A., Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the normative aging study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2012. 186(7): p. 616-621.
173. Forli, L., Bjortuft, O. ve Boe, J., Vitamin D status in relation to nutritional depletion and muscle function in patients with advanced pulmonary disease. *Exp Lung Res*, 2009. 35(6): p. 524-38.
174. Shaheen, S.O., Jameson, K.A., Robinson, S.M., Boucher, B.J., Syddall, H.E., Sayer, A.A., Cooper, C., Holloway, J.W. ve Dennison, E.M., Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax*, 2011. 66(8): p. 692-8.
175. Kunisaki, K.M., Niewoehner, D.E., Singh, R.J. ve Connett, J.E., Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study. *Eur Respir J*, 2011. 37(2): p. 238-43.
176. Franco, C.B., Paz-Filho, G., Gomes, P.E., Nascimento, V.B., Kulak, C.A., Boguszewski, C.L. ve Borba, V.Z., Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int*, 2009. 20(11): p. 1881-7.
177. Sapey, E. ve Stockley, R.A., COPD exacerbations: 2: Aetiology. *Thorax*, 2006. 61(3): p. 250-258.
178. Wang, T.T., Nestel, F.P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., Liao, J., Tavera-Mendoza, L., Lin, R., Hanrahan, J.W., Mader, S. ve White, J.H., Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*, 2004. 173(5): p. 2909-12.

179. Gordon, Y.J., Huang, L.C., Romanowski, E.G., Yates, K.A., Proske, R.J. ve McDermott, A.M., Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. *Current eye research*, 2005. 30(5): p. 385-394.
180. Zasloff, M., Fighting infections with vitamin D. *Nat Med*, 2006. 12(4): p. 388-90.
181. Kunisaki, K.M., Niewoehner, D.E., Connett, J.E. ve Network, C.C.R., Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 185(3): p. 286-90.
182. Lehouck, A., Mathieu, C., Carremans, C., Baeke, F., Verhaegen, J., Van Eldere, J., Decallonne, B., Bouillon, R., Decramer, M. ve Janssens, W., High Doses of Vitamin D to Reduce Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary DiseaseA Randomized Trial. *Annals of internal medicine*, 2012. 156(2): p. 105-114.
183. Quint, J.K. ve Wedzicha, J.A., Is vitamin D deficiency important in the natural history of COPD? *Thorax*, 2010. 65(3): p. 192-4.
184. Puhan, M.A., Siebeling, L., Frei, A., Zoller, M., Bischoff-Ferrari, H. ve Ter Riet, G., No association of 25-hydroxyvitamin D with exacerbations in primary care patients with COPD. *Chest*, 2014. 145(1): p. 37-43.
185. Malabanan, A., Veronikis, I.E. ve Holick, M.F., Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*, 1998. 351(9105): p. 805-6.
186. Adams, J.S. ve Hewison, M., Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(2): p. 471-8.
187. Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., Weaver, C.M. ve Endocrine,

- S., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(7): p. 1911-30.
188. Holick, M.F., High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*, 2006. 81(3): p. 353-73.
189. Binkley, N., Ramamurthy, R. ve Krueger, D., Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010. 39(2): p. 287-301, table of contents.
190. Norman, A.W., Bouillon, R., Whiting, S.J., Vieth, R. ve Lips, P., 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007. 103(3-5): p. 204-5.
191. Chapuy, M.C., Preziosi, P., Maamer, M., Arnaud, S., Galan, P., Hercberg, S. ve Meunier, P.J., Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*, 1997. 7(5): p. 439-43.
192. Dawson-Hughes, B., Heaney, R.P., Holick, M.F., Lips, P., Meunier, P.J. ve Vieth, R., Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International*, 2005. 16(7): p. 713-716.
193. Miller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C.P., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D.C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O.F., Pellegrino, R., Viegi, G., Wanger, J. ve Force, A.E.T., Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 2005. 26(2): p. 319-38.
194. Yorgancioğlu, A., Polatlı, M., Aydemir, Ö., Demirci, N., Kirkil, G., Atış, S., Köktürk, N., Uysal, A., Akdemir, S. ve Özgür, E., KOAH değerlendirme testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. *Tuberk Toraks*, 2012. 60(4): p. 314-320.

195. Laboratories, A.T.S.C.o.P.S.f.C.P.F., ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(1): p. 111-7.
196. Mathiowetz, V., Weber, K., Volland, G. ve Kashman, N., Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am*, 1984. 9(2): p. 222-6.
197. Aydemir, Ö., Güvenir, T., Küey, L. ve Kültür, S., Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1997. 8(4): p. 280-7.
198. Touboul, P.J., Hennerici, M.G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., Csiba, L., Desvarieux, M., Ebrahim, S., Hernandez Hernandez, R., Jaff, M., Kownator, S., Naqvi, T., Prati, P., Rundek, T., Sitzer, M., Schminke, U., Tardif, J.C., Taylor, A., Vicaut, E. ve Woo, K.S., Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*, 2012. 34(4): p. 290-6.
199. Guralnik, J.M., Simonsick, E.M., Ferrucci, L., Glynn, R.J., Berkman, L.F., Blazer, D.G., Scherr, P.A. ve Wallace, R.B., A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*, 1994. 49(2): p. M85-94.
200. Eskiuyurt, N., Yaşlılarda Denge ve Düşme, İçeren kitap: Geriatrik Rehabilitasyon, Editör: Kutsal, Y.G. 2010, Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği Geriatrik Rehabilitasyon Çalışma Grubu: Ankara. Sayfa: 155-170

201. Raiten, D.J. ve Picciano, M.F., Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr*, 2004. 80(6 Suppl): p. 1673S-7S.
202. Atli, T., Gullu, S., Uysal, A.R. ve Erdogan, G., The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr*, 2005. 40(1): p. 53-60.
203. Hekimsoy, Z., Dinc, G., Kafesciler, S., Onur, E., Guvenc, Y., Pala, T., Guclu, F. ve Ozmen, B., Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health*, 2010. 10: p. 782.
204. Holmgaard, D.B., Mygind, L.H., Titlestad, I.L., Madsen, H., Fruekilde, P.B., Pedersen, S.S. ve Pedersen, C., Serum vitamin D in patients with chronic obstructive lung disease does not correlate with mortality- results from a 10-year prospective cohort study. *PLoS One*, 2013. 8(1): p. e53670.
205. Ciğerli-Ocak, M., KOAH'da Vitamin D'nin rolü - Uzmanlık Tezi. 2012.
206. Lehouck, A., Mathieu, C., Carremans, C., Baeke, F., Verhaegen, J., Van Eldere, J., Decallonne, B., Bouillon, R., Decramer, M. ve Janssens, W., High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2012. 156(2): p. 105-14.
207. Studenski, S., Perera, S., Wallace, D., Chandler, J.M., Duncan, P.W., Rooney, E., Fox, M. ve Guralnik, J.M., Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc*, 2003. 51(3): p. 314-22.
208. Volpato, S., Cavalieri, M., Sioulis, F., Guerra, G., Maraldi, C., Zuliani, G., Fellin, R. ve Guralnik, J.M., Predictive value of the Short Physical

Performance Battery following hospitalization in older patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2011. 66(1): p. 89-96.

209. Patel, M.S., Mohan, D., Andersson, Y.M., Baz, M., Kon, S.S., Canavan, J.L., Jackson, S.G., Clark, A.L., Hopkinson, N.S., Natanek, S.A., Kemp, P.R., Bruijnzeel, P.L., Man, W.D. ve Polkey, M.I., Phenotypic Characteristics Associated with Reduced Short Physical Performance Battery Score in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest*, 2013.
210. Shah, S., Nahar, P., Vaidya, S. ve Salvi, S., Upper limb muscle strength & endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res*, 2013. 138(4): p. 492-6.
211. Romme, E.A., Rutten, E.P., Smeenk, F.W., Spruit, M.A., Menheere, P.P. ve Wouters, E.F., Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med*, 2013. 45(1): p. 91-6.
212. Agusti, A., Edwards, L.D., Celli, B., Macnee, W., Calverley, P.M., Mullerova, H., Lomas, D.A., Wouters, E., Bakke, P., Rennard, S., Crim, C., Miller, B.E., Coxson, H.O., Yates, J.C., Tal-Singer, R., Vestbo, J. ve Investigators, E., Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J*, 2013. 42(3): p. 636-46.
213. Moberg, M., Vestbo, J., Martinez, G., Lange, P. ve Ringbaek, T., Prognostic value of C-reactive protein, leukocytes, and vitamin d in severe chronic obstructive pulmonary disease. *ScientificWorldJournal*, 2014. 2014: p. 140736.
214. Vermeeren, M.A., Creutzberg, E.C., Schols, A.M., Postma, D.S., Pieters, W.R., Roldaan, A.C., Wouters, E.F. ve Group, C.S., Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*, 2006. 100(8): p. 1349-55.

215. Eagan, T.M., Gabazza, E.C., D'Alessandro-Gabazza, C., Gil-Bernabe, P., Aoki, S., Hardie, J.A., Bakke, P.S. ve Wagner, P.D., TNF-alpha is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients. *Respir Res*, 2012. 13: p. 48.
216. Kim, S.B., Kang, Y.A., Jung, J.Y., Park, M.S., Kim, Y.S., Kim, S.K., Chang, J. ve Kim, E.Y., Body mass index and fat free mass index in obstructive lung disease in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014. 18(1): p. 102-8.
217. Lorenz, M.W., Markus, H.S., Bots, M.L., Rosvall, M. ve Sitzer, M., Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2007. 115(4): p. 459-67.
218. Iwamoto, H., Yokoyama, A., Kitahara, Y., Ishikawa, N., Haruta, Y., Yamane, K., Hattori, N., Hara, H. ve Kohno, N., Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 179(1): p. 35-40.
219. Schroeder, E.B., Welch, V.L., Evans, G.W. ve Heiss, G., Impaired lung function and subclinical atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis*, 2005. 180(2): p. 367-73.
220. BeŞİR, F.H., Aydin, L.Y., Yazgan, Ö., Dumlu, T., Erkan, M.E., ÖNder, E. ve CoŞKun, H., Kronik obstrüktif akciğer hastalığında karotis intima mediya kalınlığının değerlendirilmesi. *Tuberk Toraks*, 2012. 60(3): p. 238-245.
221. Alpsoy, S., Akyuz, A., Mutlu, L.C., Oran, M., Akkoyun, D.C., Topcu, B., Degirmenci, H. ve Guzel, S., Serum fetuin-A levels are associated with carotid intima media thickness in patients with normotensive chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology journal*, 2013.

EKLER

Ek 1. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği

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

1. Kendimi gergin, 'patlayacak gibi' hissediyorum.

Çoğu zaman

Birçok zaman

Zaman zaman, bazen

Hiçbir zaman

2. Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

Aynı eskisi kadar

Pek eskisi kadar değil

Yalnızca biraz eskisi kadar

Neredeyse hiç eskisi kadar değil

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

Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli

Evet, ama çok da şiddetli değil

Biraz, ama beni endişelendirmiyor

Hayır, hiç öyle değil

4. Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Şimdi pek o kadar değil

Şimdi kesinlikle o kadar değil

Artık hiç değil

5. Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

Çoğu zaman

Birçok zaman

Zaman zaman, ama çok sık değil

Yalnızca bazen

6. Kendimi neşeli hissediyorum.

Hiçbir zaman

Sık değil

Bazen

Çoğu zaman

7. Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

Kesinlikle

Genellikle

Sık değil

Hiçbir zaman

8. Kendimi sakin, durgunlaşmış gibi hissediyorum.

Hemen hemen her zaman

Çok sık

Bazen

Hiçbir zaman

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

Hiçbir zaman

Bazen

Oldukça sık

Çok sık

10. Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

Kesinlikle

Gerektiği kadar özen göstermiyorum

Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum

Her zamanki kadar özen gösteriyorum

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

Gerçekten de çok fazla

Oldukça fazla

Çok fazla değil

Hiç değil

12. Olacakları zevkle bekliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Her zamankinden biraz daha az

Her zamankinden kesinlikle daha az

Hemen hemen hiç

13. Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

Gerçekten de çok sık

Oldukça sık

Çok sık değil

Hiçbir zaman

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

Sıklıkla

Bazen

Pek sık değil

Çok seyrek

Ek 2. Kısa Fiziksel Performans Testi

1. Tekrarlayan sandalyeden kalkma

Açıklamalar: Kollarınızın yardımı olmadan beş kez güvenle sandalyeden kalkmayı yapabileceğinizi düşünüyor musunuz? Lütfen olabildiğince hızlı ve düzgün bir şekilde beş kez sandalyeden kalkın. Her kalkmadan sonra tekrar oturun ve tekrar kalkın. Kollarınızı göğüste bağlayın. Lütfen ben yaparken beni izleyin. Kronometre ile zaman tutacağım. Hazır mısınız, başlayın.

Derecelendirme: Kişi kalkmaya başladığında zaman başlatılır. Kişinin her bir kalkışı sayılır. Kişi beş kez kalkmayı tamamladığında süre durdurulur. Aynı zamanda kişi kollarını kullandığında veya bir dakika sonra kalkmalar tamamlanamamışsa ve kişinin güvenliği hakkında endişe duyuluyorsa da süre durdurulur. Süre ve dengenin varlığı kaydedilir. Skor hesaplanır.

Süre: (beş kalkma tamamlanmış ise)

Tamamlanan kalkmaların sayısı: 1 2 3 4 5

Sandalyeden kalkma toplam skoru:

0 = Yapamadı

1 = >16,7 sn

2 = 16,6 – 13,7 sn

3 = 13,6 - 11,2 sn

4 = <11,1 sn

2. Denge Testi

Bir ayağın topuğunun diğer ayağın başparmağının yanına konulduğu semitandem pozisyonu ile başlanır. Bireyler bu pozisyonu yapamazlar ise ayaklar yan yana (side-by-side) pozisyon denir. Semitandem pozisyonu yapılabiliirse tam tandem pozisyonu test edilir. Ölçümler tamamlandıktan sonra toplam skor hesaplanır.

a. Semitandem pozisyonu için açıklamalar: Şimdi ben bir ayağınızın topuğu diğer ayağınızın başparmağına degecek şekilde 10 sn durmanızı istiyorum. Rahat edebileceğiniz şekilde, istediğiniz ayağınızı öne koyabilirsiniz. Lütfen ben yaparken beni izleyin.

Derecelendirme: Semitandem pozisyonunda kişiye yardım edebilmek için yanında durulur. Kişinin dengeyi elde etmesi için kolunuzu tutmasına izin verilir. Kişi pozisyonunu aldığı zaman destek bırakılır ve süre başlatılır.

2 = 10 sn durdu

1 = 10 sn'den az durdu, süre

0 = Yapamadı

b. Side-by-side pozisyonu için açıklamalar: Her iki ayağınız yan yana olacak şekilde 10 sn durmayı denemenizi istiyorum. Lütfen ben yaparken beni izleyin. Dengeyi sağlayabilmek için kollarınızı kullanabilir, dizlerinizi bükebilir veya vücudunuzu hareket ettirebilirsiniz fakat ayaklarınızı hareket ettirmemeye çalışmalısınız. Ben tamam diyene kadar bu pozisyonda kalmaya çalışın.

Derecelendirme: Side-by-side pozisyonunda kişiye yardım edebilmek için yanında durulur. Kişinin dengeyi elde etmesi için kolunuzu tutmasına izin verilir. Kişi pozisyonunu aldığı zaman destek bırakılır ve süre başlatılır.

2 = 10 sn durdu

1 = 10 sn'den az durdu, süre

0 = Yapamadı

c. Tandem pozisyonu için açıklamalar: Şimdi ben bir ayağınızın topuğu diğer ayağınızın parmaklarının önünde ve degecek şekilde 10 sn durmanızı istiyorum. Rahat edebileceğiniz şekilde, istediğiniz ayağınızı öne koyabilirsiniz. Lütfen ben yaparken beni izleyin.

Derecelendirme: Tandem pozisyonunda kişiye yardım edebilmek için yanında durulur. Kişinin dengeyi elde etmesi için kolunuzu tutmasına izin verilir. Kişi pozisyonunu aldığı zaman destek bırakılır ve süre başlatılır.

2 = 10 sn durdu

1 = 10 sn'den az durdu, süre

0 = Yapamadı

Denge toplam skor:

- 0 = Side by side 0 - 9 sn veya yapamadı
- 1 = Side by side 10, semitandem <10 sn
- 2 = Semitandem 10 sn, tandem 0 - 2 sn
- 3 = Semitandem 10 sn, tandem 3 - 9 sn
- 4 = Tandem 10 sn

3. Yürüme Testi (2,44 m=8 ayak):

Açıklamalar: Bu bizim yürüme seyrimiz, ev dışında yürürken baston veya başka bir yürümeye yardımcı araç kullanıyorsanız lütfen bu test için de kullanın. Ben bu mesafenin sonuna kadar normal yürüme hızınızla yürümenizi istiyorum. Durmadan mesafenin sonuna kadar yürüyünüz. Ben de sizinle yürüyeceğim.

Hazır mısınız?

Derecelendirme: Kişi yürümeye başladığında kronometre de süre başlatılır, yürüme tamamlandığında süre ölçülür ve toplam skor hesaplanır.

Süre: (beş kalkma tamamlanmış ise)

Yürüme toplam skoru:

- | |
|---------------------------------|
| 0 = Yapamadı |
| 1 = >5,7 sn (<0,43 m/sn) |
| 2 = 4,1-5,7 sn (0,44-0,60 m/sn) |
| 3 = 3,2-4,0 sn (0,61-0,77 m/sn) |
| 4 = <3,1 sn (>0,78 m/sn) |

Toplam Skor:

Aralık: 0 (kötü performans) - 12 (iyi performans).