



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2016; 30 (2): 61 - 66
http://www.fusabil.org

Selda TELO¹
Mutlu KULUÖZTÜRK²
Figen DEVECİ²

¹ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim
Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

Stabil Dönem Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıklı Olgularda Vitamin D Düzeyleri*

Amaç: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan olgularda vitamin D düzeylerinin belirlenmesi ayrıca vitamin D düzeyleri ile solunum fonksiyon testi (SFT) ve arteryel kan gazı (AKG) parametreleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya stabil dönemdeki 71 KOAH'lı olgu ile 20 sağlıklı kontrol olgusu alındı. KOAH'lı olguların demografik verileri, sigara öyküleri kaydedildi ve SFT ile AKG değerleri ölçüldü. Tüm olgularda plazma 25-OH D düzeyleri HPLC (High-performance liquid chromatography) yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: KOAH'lı olgular ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı ($P>0.05$). Ortalama plazma 25-OH D düzeyleri KOAH'lı grupta 8.07 ± 5.09 ng/mL ve kontrol grubunda 12.27 ± 5.50 ng/mL olarak bulundu. Ortalama plazma 25-OH D düzeyleri KOAH'lı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($P=0.002$). KOAH'lı olgular hava akımı sınırlamasının şiddetine göre sınıflandırıldığında olguların 18'i (%19.8) GOLD II, 30'u (%33) GOLD III ve 23'ü (%25.3) GOLD IV'de idi. KOAH GOLD II-III-IV'lü olgular arasında plazma 25-OH D düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($P>0.05$). KOAH'lı olgularda plazma 25-OH D düzeyleri ile AKG parametreleri arasında korelasyon saptanmazken plazma 25-OH D düzeyleri ile FEV₁ (1. saniye zorlu ekspiratuvar volüm) ve FVC (zorlu vital kapasite) arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r = 0.268$, $P = 0.024$ ve $r = 0.494$, $P = 0.000$).

Sonuç: Çalışmanın bulguları KOAH'lı olgularda plazma 25-OH D düzeylerinin düşük olabileceğini ve özellikle solunum fonksiyonlarının kötüleşmesi üzerinde azalmış 25-OH D düzeylerinin katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, 25-OH D düzeyleri

Levels of Vitamin D in Patients with Stable Period Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Objective: To determine the levels of vitamin D in COPD patients and the relationship of vitamin D with pulmonary function test (PFT) and arterial blood gases (ABG) parameters.

Materials and Methods: Seventy one patients with stable COPD and 20 healthy controls included to the study. Demographic characteristics, smoking history of COPD patients were recorded. PFT and ABG parameters were measured. The levels of plasma 25-OH D were measured in all subjects by HPLC (High-performance liquid chromatography) methods.

Results: There was no statistically significant difference in age and gender between COPD patients and healthy controls ($P>0.05$). The mean plasma 25-OH D levels were 8.07 ± 5.09 ng/mL in COPD patients and 12.27 ± 5.50 ng/mL in healthy controls. The mean plasma 25-OH D levels was significantly lower in COPD patients than healthy controls ($P=0.002$). By the evaluation of the COPD patients according to classification of airflow limitation severity; it revealed that 18 (%19.8) of them were GOLD II, 30 (%33) of them were GOLD III and 23 (%25.3) of them were GOLD IV. There was no statistically significant difference for plasma 25-OH D levels between COPD GOLD II-III-IV patients ($P>0.05$). There was no correlation between plasma 25-OH D levels and ABG parameters. Plasma levels of 25-OH D showed a positive correlation with FEV₁ and FVC values (respectively, $r=0.268$, $P=0.024$ and $r=0.494$, $P=0.001$).

Conclusions: The findings of this study indicated that plasma levels of 25-OH D may be low in COPD patients and decreased 25-OH D levels may contribute on worsening of respiratory functions.

Key Words: COPD, levels of 25-OH D

Giriş

D vitamini, güneş ışığına maruziyet sonrasında deride sentezlenen steroid yapılı bir vitamindir. Kalsiferol olarak adlandırılan D vitamini, vitamin D₂ (büyük ölçüde diyetle alınan ergokalsiferol) ve vitamin D₃ (insan vücudunda sentezlenen kolekalsiferol) olmak üzere başlıca iki formda ortaya çıkar (1). Her ikisinde inaktif olan bu formlar, önce

Geliş Tarihi : 02.04.2016
Kabul Tarihi : 19.10.2016

Yazışma Adresi Correspondence

Selda TELO

Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim
Dalı,
Elazığ-TÜRKİYE

drseldatelo@hotmail.com

* Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, 16-20 Mart 2016, Belek/Antalya.

karaciğerde 25 dihidroksi vitamin D'ye daha sonra böbreklerde aktif formları olan 1,25 dihidroksi vitamin D'ye (kalsitriol) çevrilirler. Son zamanlarda diğer hastalıklarla ilgili olarak ortaya çıkan düşük serum 25-hidroksivitamin D durumunu tanımlamak için D vitamini yetersizliği terimi kullanılmaya başlanmıştır. 50 nmol/L'den (<20 ng/mL) düşük 25 (OH) D vitamin düzeyleri eksiklik olarak ve 50-75 nmol/L (20-30 ng/mL) yetersizliği (subklinik eksiklik) olarak tanımlanmıştır. Yarılanma ömrünün uzun olması ve dolayısıyla vücuttaki depo durumunu göstermesi nedeniyle serum düzeylerinin ölçümünde 25-hidroksivitamin D tercih edilmektedir (2). Çalışmada kronik pelvik ağrı şikâyeti ile Anabilim Dalımızda abdomino-pelvik bölgeye yönelik ÇKBT ile PKS tanısı konulan olguların görüntüleme bulguları tartışılmıştır.

Dünyada genel popülasyonu önemli ölçüde etkileyen vitamin D eksikliği iskelet sistemini etkileyen ve etkilemeyen birçok hastalığın gelişimi ve progresyonu ile ilişkilidir (3-5). Birçok kronik akciğer hastalığında vitamin D eksikliğinin çok yaygın olduğu tahmin edilmektedir. Vitamin D eksikliğinin önemi çeşitli oto-immun hastalıklar, kanser ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) gibi hastalıklar için vurgulanmış ve kortikosteroid kullanımı olmaksızın KOA'lı olgularda kontrol grubuna göre vitamin D düzeylerinin düşük olduğu belirtilmiştir (4, 6). Ayrıca KOA'lı olgularda vitamin D eksikliği prevalansının hastalığın şiddetiyle bağlantılı olduğu, solunumsal enfeksiyonlar ve KOA atakları için predispozisyon oluşturduğu ve vitamin D düzeyleri ile egzersiz kapasitesi arasında bir birliktelik olabileceği saptanmıştır (7-11). KOA'lı olgularda vitamin D'nin ek olarak verilmesi atak sayısını azaltmakta ve inspiratuvar kas gücünde düzelmeye yol açmaktadır (12). Genel popülasyonda vitamin D düzeyleri ile akciğer fonksiyonları arasında korelasyon olduğu da bilinmektedir (13). Solunum fonksiyonlarında önemli ölçüde bozulma, iskelet kas gücünde azalma, egzersiz kapasitesinde azalma ve bunlarla bağlantılı olarak yaşam kalitesinde bozulma ile giden KOA'lı olgularda vitamin D düzeylerinin saptanması ve solunum fonksiyon parametreleriyle olan ilişkisinin belirlenmesi bu olgulara yönelik farmakolojik ve non-farmakolojik tedaviler için yol gösterici olacaktır.

Çalışmada, stabil dönemdeki KOA'lı olgularda vitamin D düzeylerinin belirlenmesi ayrıca vitamin D düzeyleri ile solunum fonksiyon testi (SFT) ve arteryel kan gazı (AKG) parametreleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya stabil dönemdeki 71 KOA'lı olgu ve sağlıklı kontrol grubu alındı. Kontrol grup Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve herhangi bir akciğer hastalığı ve kronik hastalığı saptanmayan, yaş ve cinsiyet olarak KOA grubu ile uyumlu olabilecek, 20 sağlıklı, sigara içmeyen kişilerden oluşturuldu.

KOA'lı olgular ise Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran stabil dönemdeki olgulardan oluşturuldu.

KOA tanısı GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) kriterlerine göre (Postbronkodilatör 1. saniye zorlu ekspiratuvar volüm (FEV₁) / zorlu vital kapasite (FVC)<0.70) konuldu (14). Ayrıca KOA'lı olgular hava akımı sınırlamasının şiddetine göre sınıflandırıldı (14). Çalışmadan önceki 1 ay içerisinde atak bulguları olmayan olgular klinik olarak stabil kabul edildi.

Akciğer enfeksiyonu, tüberküloz, plevral efüzyon, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, restriktif havayolu hastalığı ve D vitamini metabolizmasını etkileyebilecek durumların varlığı, D vitamini ve kortikosteroid kullanımının varlığı dışlama kriteri olarak alındı (15).

Fırat Üniversitesi etik kurulundan etik kurul onayı (01.03.2016-05) ve tüm olgularda "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile onay alındı.

Tüm olgularda yaş, cinsiyet ve sigara öyküsü kaydedildi. KOA'lı olgularda SFT kliniğinin SFT laboratuvarındaki spirometri cihazı ile (Ultima 790705-205, st.Paul, MN, USA) yapıldı. Maksimal ekspiratuvar akım-volüm eğrileri çizdirilerek her olguda onaylanabilir 3 eğri ve tekrarlanabilir en az 2 eğri belirlenerek en yüksek FEV₁ değeri analiz için kabul edildi. FEV₁ ve FVC değerleri Avrupa Solunum Derneği normal değerlerine göre % prediktif (% beklenen) olarak verildi (16).

KOA'lı olgularda AKG ölçümleri için, kan örnekleri oda havasında, oda ısısında ve olgular oturur pozisyonda iken alındı. Örnekler hastanemiz kan gazı analiz cihazında ölçüldü (Rapid lab 348. Biobak., Chiron, Bayer Diagnostic, UK).

Tüm olgularda plazma vitamin D düzeyleri HPLC (Shimadzu RF-10AxL) cihazında "HPLC (High - performance liquid chromatography)" yöntemiyle çalışıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS bilgisayar programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmada, normal dağılım gösteren parametreler için bağımsız örneklerde Student-t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar ortalaması±standart sapma şeklinde sunuldu ve P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımının karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. KOA ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki vitamin D düzeylerinin karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı. KOA'lı olgularda sigara içme durumlarına (hiç sigara içmeyen, içmiş bırakmış ve halen sigara içen) ve hava akımının şiddetine göre vitamin D düzeylerinin karşılaştırılmasında gruplar arası karşılaştırma için Kruskal-Wallis testi, anlamlılık saptanan parametrelerde grupların ikili karşılaştırılmasında ise Mann Whitney-U testi kullanıldı ve sonuçlar Benferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Vitamin D ile SFT ve AKG parametreleri arasındaki korelasyon analizleri "Pearson korelasyon testi" ile yapıldı.

Bulgular

KOAH'lı olguların ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri ve ortalama plazma 25-OH D düzeyleri Tablo 1'de sunulmuştur. KOAH'lı grup ile kontrol grubu arasında yaş ortalaması ($P>0.05$) ve cinsiyet açısından ($P>0.05$, $\chi^2=3.5$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ortalama plazma 25-OH D düzeyleri KOAH'lı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($P=0.002$) (Tablo 1).

KOAH'lı olgular hava akımı sınırlılığının şiddetine göre sınıflandırıldığında, olguların 18'inin (%19.8) GOLD II, 30'unun (%33) GOLD III ve 23'ünün (%25.3) GOLD IV olduğu saptandı. KOAH'lı olgularda hava akımı sınırlılığının şiddetine göre değerlendirildiğinde KOAH'ın

şiddeti arttıkça plazma 25-OH D düzeylerinde azalma izlenmesine rağmen istatistiksel olarak fark saptanmadı. ($P>0.05$). KOAH'lı olguların 22'si (%24.2) hiç sigara içmemiş, 33'ü (%36.3) içmiş bırakmış ve 16'sı (17.6) halen sigara içiyor olarak saptandı. KOAH'lı olgularda sigara içme durumuna göre plazma 25-OH D düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($P>0.05$) (Tablo 2).

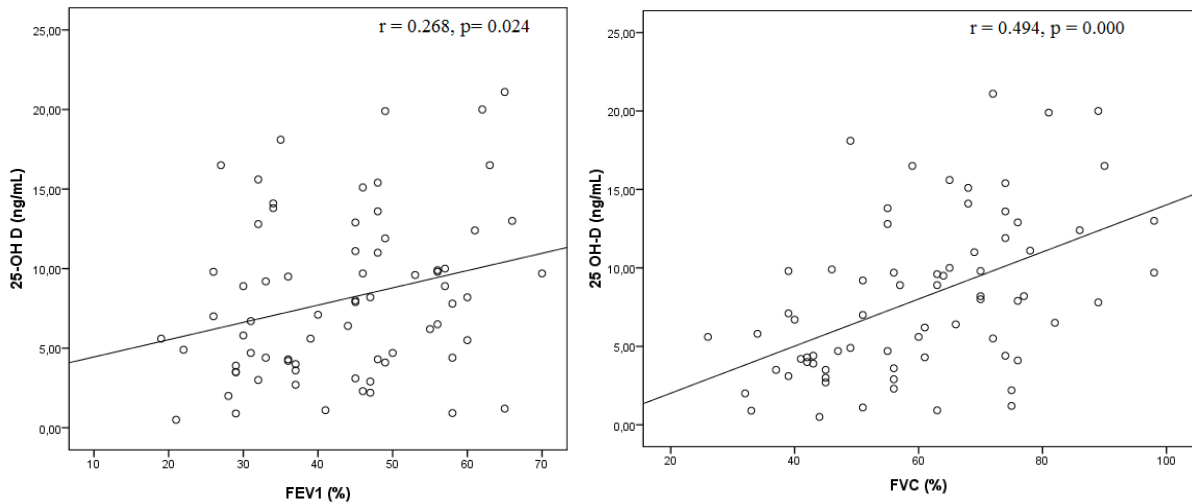
KOAH'lı olgularda ortalama $\text{PaO}_2=55.18\pm 13.81$ mmHg, $\text{PaCO}_2=45.38\pm 8.62$ mmHg ve $\text{SaO}_2=81.48\pm 11.81$ olarak saptandı. KOAH'lı olgularda plazma 25-OH D düzeyleri ile AKG parametreleri arasında korelasyon saptanmazken, plazma 25-OH D düzeyleri ile FEV_1 ve FVC arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.268$, $P=0.024$ ve $r=0.494$, $P=0.000$) (Şekil 1).

Tablo 1. KOAH'lı olguların ve sağlıklı kontrol grubunun demografik bulguları ve plazma 25-OH D düzeyleri

| | KOAH (n=71) | Sağlıklı Kontrol (n=20) | P değeri |
|------------------------|----------------|----------------------------|---------------------------|
| Yaş (Yıl) | 68.82±9.65 | 65.65±8.98 | $P > 0.05$ |
| Cinsiyet (E/K) | 57/14 | 12/8 | $P > 0.05$, $\chi^2=3.5$ |
| Plazma 25-OH D (ng/mL) | 8.07±5.09 | 12.27±5.50 | $P = 0.002$ |

Tablo 2. KOAH'lı olgularda hava akımı sınırlılığının şiddetine ve sigara içme durumuna göre plazma 25-OH D düzeyleri

| Hava akımı sınırlılığının şiddeti | GOLD II (n=18) | GOLD III (n=30) | GOLD IV (n=23) |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------|
| FEV_1 (%P) | 59.22±3.76 | 44.87±6.59 | 29.22±4.21 |
| FVC (%P) | 74.17±13.1 | 62.93±14.6 | 46.39±10.57 |
| FEV_1/FVC (%P) | 65.56±5.43 | 60.13±8.08 | 53.0±9.0 |
| 25-OH D (ng/mL) | 9.55±5.55 | 7.55±4.70 | 7.61±5.22 |
| Sigara içme durumu | Hiç sigara içmemiş (n=22) | İçmiş bırakmış (n=33) | Halen içiyor (n=16) |
| 25-OH D (ng/mL) | 6.69±3.96 | 8.72±5.19 | 8.64±6.13 |



Şekil 1. KOAH'lı olgularda 25-OH D ile FEV_1 ve FVC arasındaki korelasyon

Tartışma

Çalışmada stabil dönem KOAH'lı olgularda vitamin D düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur. 25 (OH) D vitamin düzeylerinin 20 ng/mL'den düşük olmasının D vitamini eksikliği olarak tanımlandığı göz önüne alınırsa sağlıklı kontrol grubunda da vitamin D eksikliğinin olduğu gözlenmiş fakat KOAH grubunda bu eksikliğin daha da belirgin olduğu saptanmıştır. KOAH'lı olgularda hava akımı sınırlanmasının şiddetine göre ve sigara içme durumuna göre vitamin D düzeyleri açısından fark saptanmazken, plazma vitamin D düzeyleri ile solunum fonksiyon parametreleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır.

Akciğer hastalıklarında vitamin D önemli bir role sahiptir ve vitamin D düzeyi ile mortalite arasında zıt bir ilişkinin olduğu söylenebilir (17). KOAH'lı olgularda vitamin D eksikliğinin oldukça sık oranda görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (15, 18-22). Hafiften ağır evreye kadar KOAH'lı olgularda vitamin D eksikliğinin sıklığı %30-%70 arasındadır (6, 7, 23). Plazma vitamin D düzeyleri, egzersiz kapasitesi ve kemik mineral dansitesi ile pozitif korelasyon göstermekte, bu olgularda vitamin D takviyesi egzersiz kapasitesi, inspiratuvar kas gücü ve pulmoner rehabilitasyon sürecinde oksijen uptake üzerinde olumlu etkileri bulunmakta (11, 12, 24) ve yetersiz vitamin D düzeyleri KOAH'lı olgularda üst solunum yolu enfeksiyonları ile KOAH atak riskini artırmaktadır (9, 10). KOAH'lı olgularda yapılan gözlemsel çalışmalarda vitamin D eksikliğinin akciğer fonksiyonlarındaki azalma (13), amfizem (25), osteoporoz (26) ve sistemik inflamasyonla birliktelik gösterdiği (27) saptanmakla birlikte orta-ağır KOAH'lı olgularda yapılan bir çalışmada vitamin D düzeyleri ile KOAH fenotipleri arasında bir birliktelik saptanmamıştır (28).

Vitamin D düzeyleri ile FEV₁ arasındaki pozitif ilişki varlığı nedeniyle KOAH'lı olgularda düşük vitamin D düzeyleri, solunum fonksiyonları açısından oldukça önemlidir (29). Vitamin D eksikliği ile akciğer fonksiyonları arasındaki bağlantıyı gösteren en önemli veriler NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında saptanmıştır. Bu çalışmada vitamin D düzeyleri ile solunum fonksiyonları arasında özellikle FEV₁ ve FVC değerleri arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu görülmüştür (13). Vitamin D yetersizliği olan KOAH'lı olgularda daha düşük FEV₁ düzeylerinin olduğu, bu olgularda vitamin D düzeylerinin yeterli düzeylere çıkarılmasıyla akciğer fonksiyonlarında düzelmeye izlendiği ve vitamin D eksikliği şiddetinin KOAH şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (7, 29-31). Janssens ve ark. (4)'nin yaptığı bir çalışmada evre 4 KOAH'lı olguların %74'ünde, evre 3 KOAH'lı olguların ise %60'ında vitamin D eksikliğinin olduğu görülmüştür. KOAH'lı olgularda daha yüksek düzeylerdeki vitamin D düzeyleri daha iyi solunum fonksiyon değerleriyle bağlantılıdır (4, 13, 29, 32). Ülkemizde yapılan bir çalışmada (33) KOAH'lı olguların %60'ında vitamin D eksikliği saptanmış (<15 ng/mL), ortalama 25(OH)D düzeyi 7.9±3.8 ng/mL olarak bulunmuş ve vitamin D eksikliği olanlarda akciğer fonksiyonlarının (FVC, FEV₁,

FEV₁/FVC, DLCO, TLC) vitamin D eksikliği olmayanlara göre daha düşük olduğu ayrıca vitamin D düzeyleri ile FVC, FEV₁ ve total akciğer kapasitesi arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada da KOAH'lı olgularda vitamin D düzeyleri ile FEV₁ ve FVC parametreleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde Janssens ve ark. (4) ile El-Shafey ve El-Srougy (34)'nin çalışmalarında da FEV₁ ile vitamin D düzeyleri arasında pozitif birliktelik bulunmuştur. Bunun aksine yaşlı bireylerde yapılan bir kohort çalışmada, spirometrik olarak KOAH tanısı konulan olgularda 25 (OH)D düzeyleri ile solunum fonksiyonları arasında pozitif korelasyon saptanmamıştır (35).

Vitamin D eksikliğinin solunum fonksiyonlarını nasıl etkilediği konusu kesin olarak bilinmemektedir. Erken erişkin dönemden sonra akciğer büyümesi durur ancak yüksek olasılıkla tüm yaşam boyunca remodeling ve onarım süreci devam etmektedir. Yaşlanmayla birlikte alveol duvarlarındaki elastik liflerin sayısı azalırken tip III kollajen düzeyleri artar (36). Bununla bağlantılı olarak vitamin D'nin de kollajen sentezi ve doku remodelingini etkileyerek akciğer fonksiyonlarını etkileyebileceği düşünülebilir (37). Ayrıca bu, vitamin D'nin kalselik etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Vitamin D eksikliğinin direkt sonucu olarak oluşan torasik vertebral fraktürlerin sayısındaki artışla birlikte total akciğer kapasitesi ve vital kapasitenin azaldığı saptanmıştır (38). Osteoporozla bağlantılı olarak kifoza, kostaların mobilitesinde ve inspiratuvar kas gücünde azalma, FEV₁ ve FVC'deki azalma ile korelasyon gösterir (39). Torasik iskeletin özelliklerindeki değişiklikler sonucunda solunum kaslarındaki etkilenme KOAH patofizyolojisine katkıda bulunabilir (40).

KOAH'ın gelişmesi ve kötüleşmesinde vitamin D'nin olası rolü olduğuna dair verilere karşın vitamin D düzeyleri ile ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur. KOAH'lı olgularda vitamin D düzeyleri ile akut atak arasında ilişki olmadığını ve çok şiddetli vitamin D eksikliği olanlarda atak sıklığını azaltabilmekle birlikte genel olarak yüksek doz vitamin D tedavisinin KOAH'lı olgularda atak sıklığını azalmadığı saptanmıştır (9, 41). Vitamin D eksikliğinin KOAH'lı olgularda sık olması (7, 11, 18) ve giderek artan deliller, vitamin D eksikliğinin havayolu ile parankimal inflamasyonu artırarak ve defektif antibakteriyel yanıtı neden olarak KOAH patogenezinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (42). Yapılan deneysel çalışmalarda sigara dumanına maruz bırakılan farelerde vitamin D eksikliğinin akciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerin oluşmasını hızlandırdığı, erken amfizem değişikliklerinin oluştuğu ve parankimal inflamasyona yol açtığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda deneysel olarak vitamin D eksikliğinin KOAH benzeri karakteristik özelliklerin gelişmesini hızlandırdığı ve artırdığı bildirilmiş ek olarak vitamin D'nin KOAH patogenez ve progresyonunda önemli rol oynayabileceği ifade edilmiştir (42, 43). Vitamin D eksikliğinin KOAH gelişiminde ve hastalığın progresyonunda nedensel rol oynadığı konusundaki görüşlerin aksine, KOAH'ın sonuçları olarak vitamin D eksikliğinin geliştiği daha olasılıklı olarak görülmektedir. KOAH'lı olgularda fiziksel performansda azalmaya bağlı

gelişen aktivitede azalma, ileri yaş, vitamin D katabolizmasını indükleyen kortikosteroid kullanımı ve malnutrisyon vitamin D yetersizliği veya eksikliğinin oluşmasında rol oynayabilmektedir (18). Ayrıca KOAH'lı olgularda sigara içimine bağlı olarak oluşan deride yaşlanma, renal bozukluklar ve azalmış yağ dokusu deri yoluyla üretilen D vitamini miktarını azaltabilmektedir. Moberg ve ark. (44)'nin çalışmasında hava akımı sınırlamasının vitamin D eksikliği için bağımsız bir belirleyici olmadığı, vücut kitle indeksi ve fiziksel aktivitenin nu olgularda vitamin D yetersizliği veya eksikliği için etkili değiştirilebilir faktörler olabileceği saptanmıştır.

Kaynaklar

1. Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008; 17: 6-10.
2. Ottawa ON. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Vitamin D Testing in the General Population: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines 2015.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
4. Janssens W, Lehouck A, Carremans C, et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: Time to act. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 630-636.
5. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Relationship between unexplained arthralgia and vitamin D deficiency: A case – control study. *Acta Med Iran* 2014; 52: 400-405.
6. Riancho JA, Gonzalez Macias J, Del Arco C, et al. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42: 962-966.
7. Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D binding gene. *Thorax* 2010; 65: 215-220.
8. Banerjee A, Panettieri R Jr. Vitamin D modulates airway smooth muscle function in COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 266-274.
9. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 105-114.
10. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA 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: 384-390.
11. Romme EA, Rutten EP, Smeenk FW, et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* 2013; 45: 91-96.
12. Hornikx M, Van Remoortel H, Lehouck A, et al. Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: A secondary analysis of a randomized trial. *Respir Res* 2012; 13: 84.
13. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005; 128: 3792-3798.
14. Anonim. "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. Uptadet 2015". From http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Pocket_2015_Feb18.pdf/04.01.2016.
15. Heidari B, Javadian Y, Monadi M, Dankob Y, Firouzjahi A. Vitamin D status and distribution in patients with chronic obstructive pulmonary disease versus healthy controls. *Caspian J Intern Med* 2015; 6: 93-97.
16. Standardized lung function testing. European Community for Steel and Coal, Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: 16.
17. Skaaby T, Husemoen LL, Pisinger C, et al. Vitamin D status and cause-specific mortality: A general population study. *PLoS One* 2012; 7: 52423.
18. Persson LJ, Aanerud M, Hiemstra PS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PLoS One* 2012; 7: 38934.
19. Zhang P, Luo H, Zhu Y. Prevalence of vitamin D deficiency and impact on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2012; 37: 802-806.
20. Zhou X, Han J, Song Y, Zhang J, Wang Z. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, oral health and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 350-356.
21. Franco CB, Paz-Filho G, Gomes PE, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1881-1887.
22. Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, et al. Vitamin D status and chronic obstructive pulmonary disease: A prospective general population study. *PLoS One* 2014; 9: e90654.
23. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Singh RJ, Connett JE. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the lung health study. *Eur Respir J* 2011; 37: 238-243.
24. Heidari B. Muscle strength vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *J Babol Univ Med Sci* 2012; 14: 84-89.

25. Berg I, Hanson C, Sayles H, et al. Vitamin D, vitamin D binding protein, lung function and structure in COPD. *Respir Med* 2013; 107: 1578-1588.
26. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002; 121: 609-620.
27. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier MC. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 552-557.
28. Moberg M, Ringbaek T, Roberts NB, Vestbo J. Association between vitamin D status and COPD phenotypes. *Lung* 2014; 192: 493-497.
29. Monadi M, Heidari B, Asgharpour M, et al. Relationship between serum vitamin D and forced expiratory volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Caspian J Intern Med* 2012; 3: 451-455.
30. Semba RD, Chang SS, Sun K, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in older disabled community-dwelling women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 683-689.
31. Heidari B, Monadi M, Asgharpour M, et al. Efficiency of supplemental vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Med Med Res* 2014; 4: 3031-3034.
32. Ringbaek T, Martinez G, Durakovic A, et al. Vitamin D status in patients with chronic obstructive pulmonary disease who participate in pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31: 261-267.
33. Yumrutepe T, Aytemur ZA, Baysal O, et al. Relationship between vitamin D and lung function, physical performance and balance on patients with stage I-III chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61: 132-138.
34. El-Shafey BI, El-Srougy HA. Does serum 25 hydroxy vitamin D level play a role in COPD? *Egypt J Tuberc Lung Dis* 2014; 63: 43-47.
35. Shaheen SO, Jameson KA, Robin-son SM, et al. Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax* 2011; 66: 692-698.
36. D'Errico A, Scarani P, Colosimo E, et al. Changes in the alveolar connective tissue of the ageing lung: An immunohistochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989; 415: 137-144.
37. Dobak J, Grzybowski J, Liu FT, Landon B, Dobke M. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ increases collagen production in dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 1994; 8: 18-24.
38. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 68-71.
39. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1998; 8: 261-267.
40. Said AF, Emad Allam Abd-Elnaeem EA. Vitamin D and chronic obstructive pulmonary disease *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2015; 64: 67-73.
41. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE. 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: 286-290.
42. Heulens N, Korf H, Cielen N, et al. Vitamin D deficiency exacerbates COPD-like characteristics in the lungs of cigarette smoke-exposed mice. *Respir Res* 2015; 16: 110.
43. Crane-Godreau MA, Black CC, Giustini AJ, et al. Modeling the influence of vitamin D deficiency on cigarette smoke-induced emphysema. *Front Physiol* 2013; 4: 132.
44. Moberg M, Elango P, Ferrucci L. Vitamin D deficiency and airflow limitation in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 955-963.