

T.C. ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KOAH'TA VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE VİTAMİN D
EKSİKLİĞİNİN ATAKLARLA OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer Faruk DEMİR

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ . DR. EDHEM ÜNVER

ERZİNCAN-2017

TEŐEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sũresince verdiği destek, gũsterdiđi yakın ilgi ve katkılarından dolayı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Edhem Őnver'e, Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrũbeleriyle bana yardımcı olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Sedat Altın 'a, Yrd. Doç. Dr. Edhem Őnver, Yrd. Doç. Dr. Aysel Erdoğan, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Tosun, Yrd. Doç. Dr. Handan Aksoy'a; Uzm. Dr. Hasan Őlmez ve Uzm. Dr. Gũlseren Pekbak'a; tezimin hazırlanması sırasında kişisel yardımlarını esirgemeyen solunum fonksiyon testi ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve Őđrenci arkadaşlarıma; maddi ve manevi desteklerinden dolayı aileme sevgi, saygı ve řũkranlarımı sunarım.

Dr. Ömer Faruk DEMİR

İçindekiler

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.1. Kronik obstruktif akciğer hastalığı(KOAH).....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. KOAH prevalansı	3
2.1.4.KOAH morbiditesi	4
2.1.5. KOAH mortalitesi.....	4
2.1.6. KOAH risk faktörleri.....	5
2.1.7 Patoloji	6
2.1.8.1 KOAH' ta inflamasyon	7
2.1.8.2 KOAH patogeneğinde rol alan inflamatuvar hücreler.....	8
2.1.8.3 Proteaz -antiproteaz dengesizliği.....	10
2.1.8.4 Oksidan stres.....	10
2.1.8.5 Fiziopatoloji.....	11
2.1.9. Klinik değerlendirme	12
2.1.9.1. Semptomlar.....	12
2.1.9.2.Klinik bulgular	13
2.1.9.3.Tanısal yaklaşım	14
2.1.9.3.1.Solunum fonksiyon testleri	14
2.1.9.3.2.Arter kan gazları ve pulse oksimetri	15
2.1.9.4. Ayırıcı tanı	16
2.1.10.Komorbiditeler	18
2.1.11.1 Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi.....	18
2.1.11.2.Risk faktörlerinin azaltılması	19

2.1.11.3. Stabil KOAH tedavisi.....	19
2.1.11.3.1. Eğitim	19
2.1.11.3.2.Farmakolojik tedavi.....	20
2.1.11.3.3.Farmakolojik olmayan tedavi.....	21
2.1.11.4 Alevlenmelerin tedavisi.....	22
2.2.D vitamini	24
2.2.1. D vitamini metabolizması.....	25
2.2.2 D vitamininin düzeyinin saptanması	26
2.2.3. D vitamini eksikliği nedenleri	26
2.2.4.D vitamini eksikliğinin sonuçları.....	28
2.3 KOAH ve Vitamin D	29
2.3.1. KOAH' ta vitamin D eksikliği.....	29
2.3.2. KOAH' ta vitamin D eksikliğinin akciğer fonksiyonlarına etkisi	30
2.3.3. KOAH' ta vitamin D eksikliğinin alevlenmelere etkisi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1 .ÇALIŞMA GRUBU	32
3.2 İNCELEMELER	32
3.3 İSTATİKSEL ANALİZ	34
4.BULGULAR.....	35
5.TARTIŞMA.....	48
KAYNAKLAR	52

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.KOAH'ta çevresel ve konakçı ile ilgili risk faktörleri	6
Tablo 2. GOLD raporuna göre KOAH evrelemesi	15
Tablo 3.KOAH'ta ayırıcı tanı[19]	17
Tablo 4.KOAH alevlenmeye neden olan etkenler[23].	23
Tablo 5. Vitamin D eksikliği nedenleri [25]	27
Tablo 6 Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	35
Tablo 7.Hasta ve kontrol grubundaki olguların semptomlarına göre dağılımı	37
Tablo 8.Hasta grubunda kullanılan ilaçlar	38
Tablo 9.Hastaların ve kontrol grubunun D vitamini düzeyi	39
Tablo 10.Tüm olguların D vitamini düzeyine göre sınıflandırılması	39
Tablo 11.Kontrol grubu ve hasta grubunun D vitamini yeterlilik düzeyine göre sınıflandırılması	40
Tablo 12.KOAH'lı hastalarda sigara öyküsü mevcut olan ve olmayanlarda D vitamini düzeyi	41
Tablo 13.KOAH'lı sigara içmeyen grupla kontrol grubundaki sigara içmeyenlerin D vitamini düzeyinin karşılaştırılması	41
Tablo 14.KOAH'lı sigara içen grupla kontrol grubundaki sigara içmeyenlerin D vitamini düzeyinin karşılaştırılması	42
Tablo 15.Spearman korelasyonu sonucu tüm gruplarda D vitamini ile Wbc düzeylerinin ilişkisi	42
Tablo 16.Spearman korelasyonu sonucu sadece hasta grubunda D vitamini ile Wbc düzeylerinin ilişkisi	43
Tablo 17.Tüm gruplarda Crp'ye göre D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki	43
Tablo 18.Sadece hasta grubunda Crp'ye göre D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki	44
Tablo 19.Hasta ve kontrol gruplarında FEV1,FVC,FEV1/FVC düzeylerinin ortalaması	44
Tablo 20.KOAH Gold evrelerine göre D vitamini düzeyi ilişkisi	45
Tablo 21.Spearman korelasyonu sonucu KOAH'lı hastalarda D vitamini düzeyiyle alevlenme sayıları arasındaki ilişki	45
Tablo 22.D vitamini bakıldığı mevsimle D vitamini düzeyi arasındaki ilişki	46
Tablo 23.Spearman korelasyonu sonucu vitamin D düzeyine göre FEV1 ,FVC,FEV1/FVC ilişkileri	47

KISALTMALAR LİSTESİ

1,25di OHvit D :1,25 dihidroksi D vitamini

25OHvitD: 25 hidroksi vitamin D

α 1AT :Alfa1 anti-tripsin

ADAM33 :Metalloproteinaz-33

ATS: Amerikan Toraks Derneği

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BOLD: Burden of Obstructive Lung Disease

CRP :C reaktif protein

DALY:Disability-Adjusted Life Year

DBP :D vitamini bağlayıcı protein

DC :Dendritik hücre

ERS: Avrupa Solunum Derneği

ERV :Ekspiratuvar rezerv volüm

FEV1 :Zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde verilen hava hacmi

FVC :Zorlu vital kapasite

G-CSF :Granülosit-koloni stimüle edici faktör

GM-CSF :Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör

GOLD :Global initiative for chronic obstructive lung disease

H2O2: Hidrojen peroksit

hCAP-18 :İnsan katelisinidin antimikrobiyal peptit-18

HOMA :Homeostasis model Assessment

HDL :Yüksek yoğunluklu lipoprotein

ICAM :İntraselüler adezyon molekülü

IFN- γ :İnterferon-gama

IL :İnterlökin
İKS :İnhale kortikosteroid
KOAH :Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
L, lt :Litre
LABA :Uzun etkili beta agonist
LAMA :Uzun etkili muskarinik agonist
MAPK :Mitogen-activated protein kinase
MMP : Matriks Metalloproteinaz
MI :Mililitre
NF- κ B :Nükleer faktör-kappa beta
NHANES III : The Third National Health and Nutrition Examination Survey
OH: Hidroksil iyonu
ONOO-:peroksinitrit
P :Fosfor
PTH :Parathormon
SaO₂: oksijen satürasyonu
SFT :Solunum fonksiyon testi
TGF- β :Doku büyüme faktörü β
TLR :Toll-like reseptör
TNF- α :Tümör nekrozis faktör- α
USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi
VDR :Vitamin D reseptörü
VKI :Vücut kitle endeksi
YLD :Years lost due to disability
YLL :Years of life lost
X \pm SD :Ortalama \pm standart sapma

ÖZET

Amaç: D vitamininin asıl görevi kemik metabolizması olup gereken kalsiyum ve fosforun kandaki seviyelerini düzenlemektir. Bununla beraber hemen her hücrede D vitamini reseptörü bulunması, D vitamininin bir çok sistemle ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Vitamin D; pulmoner hücre biyolojisi ve inflamasyon, konakçı savunması, yara iyileşmesi, onarım ve diğer işlemlerle olan ilişkisi nedeniyle akciğer fonksiyonları ve KOAH alevlenmeleri üzerinde etkilere sahiptir. Amacımız sağlıklı gönüllülerde ve KOAH 'lı hastalarda serum D vitamini düzeyine bakarak, D vitamini eksikliğinin KOAH 'lı hastalarda sıklığını ve KOAH alevlenmeleri üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışmaya Eylül 2016- Nisan 2017 tarihleri arasında Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, göğüs hastalıkları servisinde yatarak takip edilen klinik olarak KOAH düşünülen ve solunum fonksiyon testi ile GOLD kılavuzuna göre KOAH tanısı konulan halen sigara içen veya bırakmış 39 hasta ile sigara içen veya içmeyen 20 sağlıklı yetişkin alınmıştır. KOAH dışında akciğer hastalıkları bulunan (astım, bronşektazi, pnömoni, tüberküloz, kanser), akciğer dışı organ maligniteleri bulunan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan 39 KOAH 'lı olgu ve 20 sağlıklı kontrol olgusu olmak üzere toplam 59 olgu ile çalışma yürütüldü. Tüm olguların 43'ü erkek,16'sı kadındı. KOAH'lı hastalarda D vitamini ortalaması 14,602, kontrol grubunda D vitamini ortalaması ise 19,34 saptanmıştır. KOAH hastalığının şiddetine göre yapılan GOLD evrelemesine göre kategorize edilen hastalarda D vitamini düzeyleri istatistiki olarak sınırdan anlamlı bulundu (p:0,05). KOAH 'lı hastalarda D vitamini düzeyleri ile son bir yılda alevlenme sayıları arasında negatif yönde ancak anlamlı ilişki bulundu. (p:0,01, rho:-0.408). Vitamin D düzeyleri ile FEV1, FEV1 /FVC sonuçları arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur (p:0,01,p:0,02).D vitamini ile FVC arasında pozitif ancak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur(p:0,11). KOAH 'lı hasta grubundaki sigara öyküsü mevcut olan hastaların, sigara içmeyen kontrol

grubuyla yapılan karşılaştırmasında KOAH 'lı sigara içen grupta D vitamini düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur(p:0,043).

Sonuç: Bu çalışma da sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırıldığında KOAH' lı hastalarda D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. KOAH şiddeti arttıkça D vitamini eksikliğinin arttığı, D vitamini seviyesi azaldıkça alevlenme sayısının arttığı sonucuna varılmıştır. Bununla beraber vitamin D eksikliğinin KOAH' ta ve KOAH alevlenmelerinde olan etkisiyle ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Vitamin D eksikliğinde replasman tedavisinin kullanımı için, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH), Vitamin D, solunum fonksiyon testleri

ABSTRACT

Aim: The main task of vitamin D is bone metabolism and regulation of the levels of calcium and phosphorus required. However, the presence of the vitamin D receptor in almost every cell suggests that vitamin D may be involved in many systems. Vitamin D has an effect on pulmonary cell biology and lung function and COPD exacerbations due to association with inflammation, host defense, wound healing, repair and other procedures. Our aim is to investigate the effect of vitamin D deficiency on the frequency of patients with COPD and on the exacerbation of COPD, in healthy volunteers and in patients with COPD, looking at serum vitamin D levels.

Material and method: This study was carried out between September 2016 and April 2017 at the Erzincan University Medical Faculty Mengücekgazi Education and Research Hospital Chest Diseases Polyclinic Department, 39 patients diagnosed as COPD clinically and followed by respiratory function test and COPD according to GOLD guidelines and 20 healthy adults with or without smoking were included. Patients with pulmonary diseases other than COPD (asthma, bronchiectasis, pneumonia, tuberculosis, cancer) and non-pulmonary organ malignancies were not included in the study.

Findings: A total of 59 cases, including 39 COPD cases and 20 healthy controls, were included in the study. Of all cases, 43 were men and 16 were female. In patients with COPD, the mean vitamin D level was 14,602 and in the control group the mean vitamin D level was 19,34. Vitamin D levels in the patients categorized according to the GOLD stage according to severity of COPD were statistically significant at the border (p: 0.05). In patients with COPD, there was only a significant negative correlation between levels of vitamin D and the number of exacerbations in the past year. (p: 0.01, rho: -0.408). There was a positive correlation between vitamin D levels and FEV1, FEV1 / FVC results (p: 0.01, p: 0.02). There was a positive but not significant correlation between vitamin D and FVC (p: 0.11). Comparisons of patients with COPD patients who had

smoking anamnesis with non-smoking control group revealed statistically significant lower levels of D vitamins in the COPD smoker group (p: 0.043).

Conclusion: In this study, vitamin D levels were found to be low in patients with COPD compared with healthy adults. As the severity of COPD increases, the deficiency of vitamin D increases and as the level of vitamin D decreases, the number of exacerbations increases. However, more comprehensive studies on the effect of vitamin D deficiency in COPD and COPD exacerbations are needed. Lack of vitamin D requires randomized controlled trials for the use of replacement therapy.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Vitamin D, pulmonary function tests



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) , tam olarak geri dönüşü olmayan ilerleyici hava yolu akım obstrüksiyonuyla karakterize tedavi edilebilir ve önlenebilir bir hastalık durumudur. Sigara içiminin bırakılması, KOAH gelişimini önlemede ve mevcut KOAH' ın ilerlemesini durdurmada tek ve en etkili girişimdir. Günümüzde sigara bırakma tedavisi dışında, akciğer fonksiyonlarını birincil ve ikincil korumada etkili, yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda KOAH' ta, akciğer fonksiyonlarının korunmasında ve alevlenmelerin önlenmesinde D vitamini ile ilgili araştırmalar dikkat çekmeye başlamıştır. D vitamini vücutta kemik metabolizmasında rol oynayan bir vitamindir. Bununla beraber hemen her hücrede vitamin D reseptörü bulunması, D vitamininin birçok sistemle ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Vitamin D; akciğer hücre biyolojisi ve inflamasyon, konakçı savunması, yara iyileşmesi, onarım ve diğer işlemlerle olan ilişkisi nedeniyle, akciğer fonksiyonları ve KOAH alevlenmeleri üzerinde etkilere sahiptir. KOAH' lı hastalarda beslenme yetersizliği, glukokortikoid tedavi, güneş ışınlarına az maruziyetten kaynaklı D vitamini eksikliği görülebilmektedir. Bununla beraber vitamin D'nin KOAH' ta ve KOAH alevlenmelerinde olan etkisiyle ilgili çalışmalar mevcut olup, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Amacımız sağlıklı gönüllülerde ve KOAH' lı hastalarda serum D vitamini düzeyine bakarak, D vitamini eksikliğinin KOAH' lı hastalarda sıklığını ve KOAH alevlenmeleri üzerine etkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik obstruktif akciğer hastalığı(KOAH)

2.1.1. Tanım

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşü olmayan hava yolu akım obstrüksiyonuyla karakterize tedavi edilebilir ve önlenebilir bir hastalık durumudur. Hava yolu obstrüksiyonu genellikle ilerleyicidir ve sigara içiminin birinci derecede neden olduğu zararlı partikül ve gazlara akciğerin verdiği anormal inflamatuvar cevapla ilişkilidir. KOAH akciğerleri etkilemesine rağmen, aynı zamanda önemli sistemik sonuçlar doğurmaktadır[1].

2.1.2. Epidemiyoloji

Global Hastalık Yüğü Çalışması, 1990'da ölüm nedeni olarak altıncı sırada yer alan KOAH'ın,2020 yılına kadar dünyadaki üçüncü ölüm nedeni olacağını öngördü; 2030'da dördüncü ölüm nedeninin KOAH olacağı tahmininde bulunulmuştur[1]. KOAH prevalansı, ülkelere, coğrafi bölgelere, yaşam tarzına, sosyokültürel yapıya, yaş ve cinsiyete göre farklılıklar gösterebilmekte; ayrıca prevalansı saptamak için kullanılan yöntemlere göre de sonuçlar farklı çıkabilmektedir. 2003'te Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" kılavuzunun yayınlanmasını takiben, bu rehberde yer alan spirometrik tanı ve evreleme değerlerinin esas alınmasıyla karşılaştırılabilir çalışmaların önü açılmıştır.

2.1.3. KOAH prevalansı

KOAH prevalansını değerlendirmede; kişilerin verdiği bilgiye dayalı doktor tanılı KOAH prevalansı, anketlerle sorgulanan solunumsal semptomların prevalansı ve spirometri ile hava akımı kısıtlanmasının varlığına dayalı prevalans (bronkodilatör testi ile birlikte veya değil) gibi yaklaşımlar kullanılmaktadır. Tercih edilen yönteme bağlı olarak farklı prevalans değerleri bildirilmektedir. Doktor tanılı prevalansta en düşük, anket sorgulu semptom prevalansında en yüksek, spirometriye dayalı prevalansta ise ikisi arasında bir değer elde edilmektedir. GOLD rehberinin yayınlandığı 2003 yılından beri KOAH tanısında spirometriye gereksinim bulunduğu yaygın kabul görmüş ve günümüzde en azından epidemiyolojik çalışmalarda bu yaklaşım altın standart haline gelmiştir.[2]

Hava akımı obstrüksiyonunu tanımlayacak genel kabul görmüş bir ölçütün henüz bulunmamış olması, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarında büyük güçlük yaratmaktadır. Nitekim, 2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün ($FEV_1 / FVC < \%70$), FEV_1 / FVC 'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansının olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir[3] . 1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının meta-analizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının $\%9-10$ olduğu bildirilmiştir [4]

Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma, bu konuda daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki, Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasıdır. PLATINO çalışmasında, bronkodilatör sonrası $FEV_1/FVC < \%70$ olan KOAH'lı hastaların $\% 88.7$ 'sinin önceden tanı almadığı tespit edilmiştir. Daha önce KOAH tanısı almış olanlarında yalnızca $\% 36.3$ 'ünde bronkodilatör sonrası FEV_1/FVC oranı $< \%70$ bulunmuştur[5]. Diğeri ise, Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü "Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)" grubunun girişimi tarafından şimdiye kadar 18 ülkede yapılan çalışmalardır[6]. 2004 Ocak ayında BOLD metodolojisi ile Adana ilinde yapılan KOAH prevalans

çalışmasında Adana ilindeki 40 yaş üstü erişkinlerdeki KOAH prevalansı sabit oran ölçütü ile % 19.1 olarak bulunmuştur.

2.1.4.KOAH morbiditesi

Küresel hastalık yükünü değerlendirmede ölçüt olarak önerilen DALY''Disability-Adjusted Life Year'' (Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılı) sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD (Years lost due to disability) ve erken ölümler nedeniyle kaybedilen yıllar YLL (Years of life lost)'ın toplamının ifade edildiği bir ölçüttür ve bu nüfustaki hastalık yükünü ifade eder. YLD ve DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir. Hastalığın yaygınlaşmasına paralel önümüzdeki yıllar KOAH'a ikincil YLD ve DALY'nin artması beklenmektedir

Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastalık Yüğü Çalışmasında KOAH, önde gelen hastalık yükü (DALY) nedenleri içinde 8. sırada yer almaktadır

2.1.5. KOAH mortalitesi

Mortalite verileri kolaylıkla elde edilebilir olmalarına karşın, KOAH terminolojisinin farklı kullanımları, genel kabul gören tanısal standartların bulunmayışı nedeniyle bu verilerin güvenilirlikleri sınırlıdır.

KOAH günümüzde önemli ve giderek artan ölüm nedenlerinden biridir.Dünya sağlık örgütüne göre 2000 yılında tüm dünyada yaklaşık 2.75 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmüştür ve bu ölümlerin yarısı, çoğu Çin'de olmak üzere Batı Pasifik bölgesinde gerçekleşmiştir. Gelişmiş ülkelerde KOAH ikincil ölüm sayısının ise yılda yaklaşık 300 bin civarında (tüm ölümlerin yaklaşık %10'u) olduğu bildirilmiştir. [7]

Sağlık Bakanlığınca Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Study) metodu kullanarak Türkiye’de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH’ın üçüncü ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir[8]

2.1.6. KOAH risk faktörleri

KOAH genellikle sigara dumanı ve diğer risk faktörlerine duyarlılıkta büyük farklılığa neden olan konakçı ile ilgili faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Tablo 1’de KOAH risk faktörleri, çevresel ve konakçı ile ilgili faktörler görülmektedir. Benzer sigara içme öyküsüne sahip iki kişiden sadece birinde KOAH gelişebilmesi, hastalığa genetik eğilimdeki farklılıklara veya konakçı ile ilgili diğer risk faktörlerine bağlıdır. KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri karmaşık bir şekilde birbirleriyle ilişkilidir[1]

KOAH’ta en önemli belirlenmiş risk faktörü sigara, tüm olguların yaklaşık %80-90 ‘ından sorumludur. Diğer kesinleşmiş risk faktörleri ise alfa 1 antitripsin eksikliği ve mesleki tozlara maruziyettir.

Tablo 1.KOAH'ta çevresel ve konakçı ile ilgili risk faktörleri

Çevresel faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
Sigara içimi	Alfa 1 antitripsin eksikliği
Aktif sigara içimi	Aile öyküsü
Pasif sigara içimi	Genetik faktörler
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki karşılaşmalar	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu aşırı yanıtıllığı
Dış ortam hava kirliliği	Atopi
İç ortam hava kirliliği	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler	Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb)
Diyetle ilgili faktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar	

2.1.7 Patoloji

KOAH 'ta santral ve periferik havayollarında, akciğer parenkiminde, pulmoner vasküler yapılarda patolojik değişiklikler görülür. KOAH 'ta ortaya çıkan bu patolojik değişiklikler kronik inflamasyon, tekrarlayan hasar ve tamir mekanizmalarının da içinde bulunduğu süreçteki yapısal değişikliklerden kaynaklanır.

Santral havayollarında; havayolu epiteli, bezler ve duktuslarda eksuda ve hücrelerden oluşan bir inflamasyon söz konusudur. Makrofaj ve CD8+ T lenfositlerin hakim olduğu, nötrofil ve eozinofilden seyrek eksuda vasfında inflamasyon

mevcuttur. Goblet hücre artışı, submukozal bezlerde hipertrofi sonucu aşırı mukus sekresyonu gelişir. Havayolu epiteli skuamöz metaplaziye uğrar.

Periferik havayollarında ise bronş lümeninde mukus artışı ve tıkaçları, goblet hücre metaplazisi, bronş duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi ve hava yollarında daralma ile sonuçlanan patolojik değişiklikler görülür.[9]

KOAH 'ta akciğer parenkim hasarı amfizem gelişmesine neden olur. Akciğer parenkiminde CD8 + T lenfositler ve makrofajlardan oluşan bir inflamasyon söz konusudur. İnflamasyon sigara içicilerde sentrilobuler amfizeme, respiratuar bronşiolerde dilatasyon ve harabiyete neden olur.[10]

Pulmoner vasküler alanda makrofaj ve T lenfositlerden zengin bir inflamasyon vardır. İntimada kalınlaşma, endotel hücre disfonksiyonu, media tabakasında hipertrofi zemininde pulmoner vasküler basınçta artma ve pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanan patolojik değişiklikler gözlenir.

2.1.8 Patogenez

Kronik obstruktif akciğer hastalığı, akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı anormal inflamatuar yanıtı sonucu ortaya çıkan sistemik inflamatuar bir hastalıktır.

2.1.8.1 KOAH' ta inflamasyon

KOAH 'ta ki inflamasyon büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda görülür. KOAH 'ta başta sigara dumanı olmak üzere diğer irritanlara maruziyet sonucu gelişen makrofaj, nötrofil, B hücreleri, lenfositler gibi inflamatuar hücrelerin katılımıyla karakterize inflamasyon görülür.

İnhale edilen sigara dumanı ve diğer irritanlar, epitel hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Bu uyarı sonrası makrofajlar çeşitli kemotaktik faktörler salgırlar. Kemotaktik faktörler arasında olan CC kemokin ligand 2 (CCL2) [monosit kemotaktik protein 1 (MCP 1)], periferik monositleri CC-kemokin reseptör 2 (CCR2) reseptörleri aracılığı ile ortama çeker. Bu monositler ortamda doku

makrofajlarına diferansiye olurlar. Diğer makrofaj kaynaklı mediatörler olan CXC kemokin ligand 1 (CXCL1) [growth related onkogen alfa (GROalfa)] ve CXC kemokin ligand 8 (CXCL8 veya IL-8, CCR2) reseptörleri aracılığı ile nötrofilleri ortama çekerler. İrritan inhalasyonu ile uyarılan epitelden ve makrofajdan CXCL9 (MIG), CXCL10 [interferon γ inducible protein 10 (IP10)] ve CXCL11 (eotaksin 1) salgılanır. Bu mediatörler CXCR3 reseptörleri aracılığı ile Th1 ve Tc1 hücrelerini ortama çeker. Ortama toplanan enflamatuvar hücrelerden nötrofil elastaz ya da matriks metalloproteaz 9 (MMP9) gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin degradasyonu ve alveoler duvar destrüksiyonu ile amfizeme, goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Epitelden salgılanan büyüme hormonları fibroblastları uyarır, fibroblastlar küçük hava yollarında fibroze ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olur[11].

2.1.8.2 KOAH patogenezinde rol alan inflamatuvar hücreler

Makrofajlar ve monositler:

Makrofajlar, KOAH 'ta inflamasyon gelişmesinde rol oynayan temel hücrelerden biridir. KOAH 'ta balgam ve BAL sıvısında, akciğer parenkimi ve havayollarında makrofajlar normale göre 5-10 kat artmıştır. Makrofajlar salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik enflamasyonu artırmaktadır[12].

Nötrofiller

KOAH 'lı hastaların BAL sıvılarında ve balgamlarında artmış nötrofiller görülmektedir. Nötrofiller oksijen radikalleri, proteazlar ve sitokinlerin salınımına neden olarak akciğer parenkiminde inflamatuvar etkilerin oluşmasına neden olurlar. Nötrofiller pulmoner dolaşımında kapiller endotele E selektin ve ICAM-1 gibi adezyon molekülleri ile tutunurlar ve bu moleküllerin KOAH 'ta arttığı gösterilmiştir. Endotele yapışan nötrofiller daha sonra solunum yollarına doğru hareket ederler.

Nötrofillerden serin proteaz olan nötrofil elastaz, katepsin-G ve proteinaz 3 ile matriks metalloproteinazları olan MMP-8,MMP-9 salınır. Bu proteinazlar ve oksijen radikalleri akciğer parenkiminde hasara neden olurlar. Serin proteinazlar güçlü mukus stimulasyonu yaparlar[13, 14].

Lenfositler

KOAH 'ta total T lenfosit sayısı akciğer parenkiminde, periferik ve santral havayollarında artmıştır. T lenfositlerin çoğunluğu CD8 + sitotoksik (Tc1) T lenfositlerden oluşur. CD4 /CD8 oranı tersine dönmüştür. Ortamda daha az oranda bulunan CD4 + T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler. T lenfositler; perforin, granzim B ve TNF- α salgılayarak sitoliz ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olur[12].Akciğer parenkim hasarının T lenfositlerden salınan bu litik maddelere bağlı olduğu düşünülmektedir[15].

Eozinofiller

KOAH 'ta eozinofillerin rolü belirgin değildir. KOAH 'ta balgam, BAL sıvısı, havayollarında eozinofil sayısında ve eozinofilik katyonik protein düzeyinde artma mevcuttur. Alevlenmelerde eozinofil sayısı daha da artar ve bu durum alevlenmelerde steroidlerin etkili olmasının bir açıklaması olabilir. KOAH 'ta eozinofil varlığı kortikosteroidlere duyarlılık sağlayabilir ve birlikte seyreden astıma işaret edebilir[13].

Dendritik hücreler

Dendritik hücrelerin sigara dumanı ve tütün glikoproteini ile aktive olarak nötrofil, makrofaj, lenfositler ve natural killer hücrelerin inflamasyon alanına göçüne neden olduğu düşünülmektedir[13].

Epitel hücreleri

Epitel hücreleri hava yolu ve alveollerde inflamatuvar mediatörlerin kaynağını konumundadır. Epitel hücreleri sigara dumanının ile karşılaştığında aktive olarak TNF-

α , IL-1 β , GM-CSF ve IL-8 gibi çeşitli mediatörlerin salınımına neden olur. Periferik hava yollarındaki epitel hücreleri ise transforming büyüme faktörü aracılığıyla fibroze neden olur. Sigara dumanının ve diğer toksik ajanlar havayolu epiteli üzerinde değişikliklere neden olarak enfeksiyona zemin hazırlamaktadır. KOAH 'ta hava yolu epitelinin aşırı proliferasyonu sonucu skuamöz metaplazi gelişerek karsinom riski artmaktadır[13].

2.1.8.3 Proteaz -antiproteaz dengesizliği

KOAH 'ta proteaz-antiproteaz dengesizliği antiproteaz aktivitenin azalması veya inaktivasyonu ya da proteaz aşırı üretimi veya aktivasyon artışına bağlıdır. KOAH 'ta proteaz –antiproteaz dengesi proteazlar lehine bozulmuştur. Proteazlar içinde en önemlisi nötrofil elastaz aktivitesidir. KOAH 'ta, nötrofilik elastaz dışında, nötrofil kaynaklı katepsin G, nötrofil proteinaz 3 ve makrofaj kaynaklı katepsinler gibi proteazlar ve çeşitli matriks metalloproteazlar (MMPs) da rol oynar. Bu proteazlar alveol duvarı elastinini ve kollajeni yıkıma uğratar. Nötrofil elastazın önemli inhibitörü olan alfa 1 antitripsin ise KOAH 'lılarda büyük oranda inaktive hale gelir[16].

2.1.8.4 Oksidan 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. Bu serbest oksijen radikalleri (H₂O₂, OH, ONOO⁻), proteinler, lipidler, DNA bazları gibi çeşitli biyolojik molekülleri parçalayarak hücre ölümü ve doku harabiyetine neden olurlar[13]. Oksidatif stresin aynı zamanda reversibl hava yolu obstrüksiyonu yapıcı etkiside vardır. Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan

antioksidan sistemde; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır. KOAH 'ta oksidan/antioksidan dengesizliği önemli bir sorundur ve bu proteaz/antiproteaz dengesizliğine, parankimde harabiyet ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna neden olur.

2.1.8.5 Fizyopatoloji

KOAH 'ta aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akım kısıtlılığı, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale gelişimi gibi fizyopatolojik değişiklikler gözlenir[8]. KOAH 'ta lökotrienler, nöropeptidler, proteazlar gibi inflamatuvar mediatörler aracılığıyla mukus bezlerde hiperplazi , goblet hücrelerinde artış meydana gelir. KOAH 'ta en belirgin özelliklerden biride maksimum eforla belirginleşen hava akım kısıtlılığıdır. Bu hava akım kısıtlılığı genellikle irreversibl olup akciğerlerin elastik geri çekilme özelliğinde azalmaya bağlı ve havayolu rezistansında artmaya bağlı gelişir. KOAH 'ta obstrüksiyonun reversibl bölümü ise havayolu düz kas kontraksiyonu ve aşırı mukus sekresyonuna ve inflamasyona bağlı gelişir. 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 olur. oluşan bu hiperinflasyon inspiratuvar kaslar üzerine olumsuz etkilere yol açar. KOAH 'lı hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Bu durum solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu

ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur[11]. KOAH 'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği; solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeyel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olur. KOAH 'ta hipoksemi değişmez bir bulgu olup, hiperkapni ağır KOAH 'lı hastalarda gözlenir. KOAH 'ta hipoksi sonucu olarak pulmoner hipertansiyon gözlenir. Akut hipoksi direkt pulmoner vazokonstruksiyon yaparak, kronik hipoksi ise vasküler yeniden yapılanmaya öncülük ederek pulmoner hipertansiyona neden olur[11]. KOAH 'ta sadece akciğerler ve hava yolları tutulumu olmayıp düşük şiddetli bir sistemik inflamasyon da söz konusudur.

2.1.9. Klinik değerlendirme

KOAH, akciğerin zararlı gaz ve partiküllere karşı anormal inflamatuvar yanıtı sonucu gelişen tam olarak reversibl olmayan genellikle progresif seyreden kronik hava akımı kısıtlaması ile karakterize, tedavi edilebilir ve önlenebilir bir hastalıktır[8]. KOAH hastalığının gelişmesi ve progresyonu bireyler arasında değişkenlik gösterir. Hastaların nefes darlığı dışındaki semptomlarının başlamasından KOAH teşhisi aldıkları zamana kadar geçen süre, hastadan hastaya değişmekle beraber genellikle uzundur. Bu sürenin uzun olmasının nedeni hastaların büyük kısmının öksürük ve balgam çıkarma gibi semptomları sigara içilmesinin veya mesleki/çevresel maruziyetin doğal bir sonucu gibi algılayıp hekime başvurmamalarıdır. Klinik olarak KOAH ortaya çıktığı zaman hem KOAH hem de komorbiditeler tedavi edilerek ortadan kaldırılamaz. KOAH tedavisi ile semptomlar azaltılabilir, yaşam kalitesi iyileştirilebilir ve alevlenmeler azaltılabilir[8].

2.1.9.1. Semptomlar

KOAH 'lı hastalar öksürük, balgam çıkarma ve egzersizle ortaya çıkan nefes darlığı şikayetiyle doktora başvururlar. KOAH 'lı hastaların en fazla şikayetçi olduğu ve genellikle ilk başlayan semptom öksürüktür. KOAH 'ta havayollarının terminal

bronşiollerine kadar uzanan mukus bezlerinin sayıca artmış olması ve aşırı mukus salgılamaları ve bronş epitelinde kronik hasar sonucu gelişen afferent sinir uçlarının ortaya çıkması öksürük refleksinin oluşmasına neden olur[17].Balgam çıkarma şikayetide öksürükle beraber ilk çıkan semptomlardandır. Balgam çıkarma kronik bronşit komponentinin belirgin olduğu KOAH 'lılarda daha ön plandadır. Balgam çıkarma başlangıçta sabahları görülür. Zamanla gün boyu görülmeye başlar. normalde KOAH 'ta balgam beyaz-gri mukoid özellikte olup, balgam miktarında artma, renginin sarı-yeşile dönüşmesi KOAH alevlenme bulgusu olabilir[17].

Nefes darlığı şikayeti KOAH kliniği tam oturmada oluşmaz. Nefes darlığı gelişen hastalar genellikle bu şikayeti algılayamadıklarından ilerleyen dönemlere kadar nefes darlığından şikayetçi olmayabilirler. Hastaneye başvurdıklarında ise genellikle hafif - orta KOAH derecelerini aşmış ve ağır KOAH tablosu gelişmiş olmaktadır.

KOAH hastaları hemoptizi ve göğüs ağrısı şikayeti ile başvurabilirler. Hemoptizi genellikle inflamasyonlu hava yollarından kaynaklanır. Hemoptizi ortaya çıktığında ayırıcı tanıda bronşektazi, tümör, pnömoni veya kalp yetmezliği düşünülmelidir. Göğüs ağrısı, genellikle hastalığın kendisine bağlı olmayıp pnömotoraks veya pulmoner emboli gibi komplikasyonlar sonucu ortaya çıkar.

Hastalık ilerleyip hipoksemi geliştiğinde semptomlara siyanoz da eklenir. Hastalığın ileri döneminde anoreksi, iştahsızlık ve kilo kaybı gelişir. Kilo kaybı metabolizma artışı, hipoksemi, inflamasyonun sistemik etkileri veya yetersiz kalori alımına bağlı olabilir. KOAH 'lı hastalarda anksiyete ve depresyon sık görülür.

2.1.9.2.Klinik bulgular

KOAH 'ın erken dönemlerinde fizik muayene genellikle normal bulunur. Hastalık ilerledikçe bazı bulgular ortaya çıkar. KOAH 'ın ilerleyen dönemlerinde solunum sistemi muayenesinde solunumun seslerinde azalma, solunumun ekspiryum fazında uzama, zorlu ekspirasyonda hışıltılı solunum, akciğer tabanlarında raller, hava hapsine bağlı göğüs ön arka çapının artmasıyla fiçi göğüs, kalp seslerinin derinden gelmesi saptanabilir. Hastalığın son dönemlerinde ise, hasta dispneyi

azaltmak için özel pozisyonlar aldığı, büyük dudak solunumu yaptığı, inspirasyonda alt interkostal aralıklarda paradoksal retraksiyonlar, siyanoz, hiperkapniye sekonder el bileklerinde tremor, sağ kalp yetmezliğine bağı hepatomegali, boyun venöz dolgunluğu saptandığı görülür[18].

2.1.9.3.Tanısal yaklaşım

Kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları olan uzun süre sigara içimi, tozlu dumanlı ortamlarda çalışma, iç ortam hava kirliliğı, biyomass yakıt kullanımı gibi risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünölmelidir. Tanıyı doğrulamak için tetkiklere başvurulmalıdır[18].

2.1.9.3.1.Solunum fonksiyon testleri

KOAH tanısı düşünölen her hastada kesin tanı için spirometri yapılması gereklidir. Spirometri hastalığın tanısının konulması, hava akımı obstrüksiyonunun şiddetinin belirlenmesi, hastalık gelişiminin izlenmesinde kullanılır.

KOAH hastalarında tipik olarak hem maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi (FVC) hem de bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV₁) azalmıştır. Hava akımı kısıtlamasının varlığı bronko-dilatör sonrası FEV₁ / FVC <0.70 şeklinde tanımlanır[1]. FEV₁'in azalması hava yollarının obstrüksiyonunun tipik bulgusudur, ancak genellikle büyük hava yollarındaki değışmeleri yansıtmaması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir. Bu nedenle erken dönemde KOAH'ın değılendirilmesinde FEV₁/FVC oranının daha duyarlı bir indeks olduğı kabul edilmektedir. Orta-ileri derecedeki KOAH'ta ise FEV₁ değıeri hava akımındaki kısıtlanmayı daha iyi yansıtmaktadır. KOAH'ta hava yolu obstrüksiyonunun şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV₁ 'in mutlak değıeri ve FEV₁/FVC oranını birlikte değılendirilmesi ile daha sağılıklı sonuçlar elde edilmiştir. Hastaları SFT değıerlerine göre evrelendirmek hastalığın izlenmesi ve tedavisinin düzenlenmesinde önemlidir. Tablo 2'de GOLD raporuna göre KOAH evrelemesi gösterilmiştir.

Tablo 2. GOLD raporuna göre KOAH evrelemesi

Evre	Postbronkodilatör FEV ₁ (% beklenen)	Postbronkodilatör FEV ₁ /FVC
Evre 1:hafif KOAH	FEV ₁ ≥ 80	< 0.7
Evre 2:orta KOAH	50 ≤ FEV ₁ < 80	< 0.7
Evre3:ağır KOAH	30 ≤ FEV ₁ < 50	< 0.7
Evre4: çok ağır KOAH	FEV ₁ <30 yada FEV ₁ <50 +kronik solunum yetmezliği	< 0.7

2.1.9.3.2.Arter kan gazları ve pulse oksimetri

Pulse oksimetri ölçümü son derece basit olması bakımından arter kan gazlarından önce değerlendirilmesi gereklidir. Pulse oksimetri, hemoglobin –oksijen saturasyonu hakkında bilgi verir. Saturasyon değeri > % 92 olanlarda invaziv bir teknik olan arter kan gaz ölçümü yapılmasını gereksiz kılar. KOAH hastalarında arter kan gazı ölçümü oda havası solumaktayken yapılmalıdır. Arter kan gazları düşük FEV₁ değerlerine sahip KOAH 'lılarda hipoksemi ve hiperkapninin saptanması açısından değerlidir[17]. FEV₁ < %50, FEV₁≤ 1litre, pulmoner hipertansiyon-kor pulmonale veya solunum yetmezliği ile uyumlu bulgular ve klinik tablo ile örtüşmeyen nefes darlığı durumunda, deniz seviyesinde solunan havada SaO₂ < %90 ise AKG incelemesi yapılmalıdır [19].

2.1.9.4. Ayırıcı tanı

KOAH ayırıcı tanıda en çok karıştığı hastalık astımdır. KOAH obstruktif paterne sahip olduğundan diğer obstruktif akciğer hastalıklarıyla da karışabilir. KOAH ayırıcı tanısında nefes darlığı yapan diğer kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner tromboemboli, obezite, anemi, interstisyel akciğer hastalıkları da düşünülmelidir[18].Tablo 3 te KOAH ayırıcı tanısında sık rastlanılan hastalıklara değinilmiştir.



Tablo 3.KOAH 'ta ayırıcı tanı

Tanı	Tanısal özellikler
KOAH	Orta yaşlarda başlar, semptomlar yavaş ilerler, uzun süreli sigara maruziyeti vardır, genellikle irreversibl hava akım kısıtlaması mevcuttur.
Astım	Semptomlar değişkendir. Gece ve sabah semptomları vardır Atopi, rinit ve / veya egzema öyküsü Reversibl hava yolu obstrüksiyonu
Konjestif kalp yetmezliği	Oskültasyonda bazallerde ince raller Pa grafide kalp gölgesi büyük Akciğer ödemi mevcuttur Obstrüksiyon yoktur, volüm restriksiyonu mevcuttur.
Bronşektazi	Bol balgam,Oskültasyonda kaba raller, Çomak parmak, Pa grafide genişlemiş bronşlar
Tüberküloz	Her yaşta görülebilir. Göğüs röntgeninde infiltrasyon saptanır. Mikrobiyolojik tanı yapılır.
Obliteratif bronşiyolit	Genç yaşlarda sigara içmeyenlerde görülür. Romatoid artrit /duman maruziyeti vardır. Bilgisayarlı tomografi bulguları tipiktir.
Diffüz panbronşiyolit	Sigara içmeyen erkeklerde görülür. Kronik sinüzit mevcuttur.hrct de diffüz santrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon görülür.

2.1.10.Komorbiditeler

Komorbidite, KOAH 'la doğrudan ilişkili olup olmadığına bakılmaksızın birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlar. KOAH 'lı hastalarda saptanan başlıca komorbid durumlar; iskelet- kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon) metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstruktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokom'dur. KOAH 'lı hastalarda saptanan komorbid hastalıklar KOAH 'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler[18]

2.1.11.Tedavi

KOAH'lı hastanın tedavisinde dört temel yaklaşım vardır. Bunlar;

- 1.Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi
- 2.Risk faktörlerinin azaltılması
- 3.Stabil KOAH tedavisi
- 4.Alevlenmelerin tedavisi

2.1.11.1 Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi

KOAH tanısı konulduktan sonra, hasta ve yakınlarının hastalık hakkında bilgilendirilmesi, hastanın tedaviye etkin olarak katılımını sağlayacağından hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesinde önemli yere sahiptir. KOAH tanısı konulduktan sonra etkili bir tedavi için şunların hedeflenmesi gerekmektedir [19].

Semptomların giderilmesi

Hastalığın ilerlemesinin önlenmesi

Egzersiz toleransının artırılması

Sağlık durumunun iyileştirilmesi

Komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi

Alevlenmelerin önlenmesi ve tedavisi

Mortalitenin azaltılması

2.1.11.2.Risk faktörlerinin azaltılması

Sigara içiminin bırakılması, KOAH gelişimini önlemede ve mevcut KOAH'ın ilerlemesini durdurmada tek ve en etkili girişimdir. KOAH'lı hastaların her poliklinik randevusunda sigara içme davranışı sorgulanmalı, hastaların sigarayı bırakması teşvik edilmelidir. Sigara bırakma için uygun farmakolojik tedavi önerilmelidir.

İç ortam hava kirliliğini azaltmak için evlerde yeteri havalandırılmanın yapılması, dış ortam hava kirliliğinin yüksek olduğu dönemlerde hastalara dışarı çıkmamaları önerilmelidir. Tozlu dumanlı ortamlarda çalışan işçilerde hastalığı erken dönemde tanımak için taramalar yapılmalı, işyerlerinde sigara içilmesinin önlenmesi gerekmektedir.

KOAH 'lı hastalara yıllık proflaktik influenza aşısını yaptırmaları önerilmelidir. Sonbaharda tek doz yapılan influenza aşısı ile, influenza hastalığına yakalanma, komplikasyon ve ölüm oranları % 50 önlenebilmektedir. 65 yaş üstü hastalara, FEV₁ değeri % 40'ın altında olan hastalara polisakkarit pnömokok aşısı yapılmalıdır.

2.1.11.3. Stabil KOAH tedavisi

2.1.11.3.1. Eğitim

Stabil KOAH tedavisi hasta eğitimi ile başlamalıdır. KOAH 'ın tedavi edilebilir bir hastalık olduğu, hastalığın özellikleri, tedavide kullanılacak ilaçların etkileri, cihazların kullanılışı, hasta hekim iletişiminin önemi, sigaranın bırakılmasının önemi, egzersizin önemi hastaya mutlaka anlatılmalıdır.

2.1.11.3.2.Farmakolojik tedavi

Farmakolojik tedavi ile semptomları önlemek ve kontrol etmek, atak sıklığı ve şiddetini azaltmak, hastalık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını arttırmak amaçlanmaktadır.

Bronkodilatör ilaçlar: KOAH tedavisinin temelini bronkodilatörler oluşturur. Günümüzde kullanılan bronkodilatörler kısa ve uzun etkili β_2 - agonistler, antikolinergikler ve metilksantinlerdir[19]. İnhalasyon yolu tercih edilmektedir. Havayolu düz kas tonusunu değiştirip havayollarını genişleterek FEV1 veya diğer ekspiratuvar akım ölçümlerini arttırırlar. Akciğerlerdeki havanın boşaltılmasını sağlayarak hiperinflasyonu düzeltirler, egzersiz kapasitesini arttırırlar.

Beta-2 agonistler: Beta 2 agonistler, beta -2 adrenerjik reseptörleri uyararak cAMP'yi arttırır ve sonuçta hava yolu düz kaslarının gevşemesini sağlayarak bronkospazmı giderirler. İnhaler yolla kullanılması daha az yan etki ve daha hızlı etki başlangıcına neden olur. Terbutalin ve salbutamol kısa etkilidir, etkileri dakikalar içinde başlar, 4-6 saat sürer. Uzun etkili formoterol ve salmeterol 12 saat ve üzerinde etki gösterirler[21]. Beta-2 agonistlerin yan etkileri çarpıntı, aritmi, tremor ve hipokalemidir.

Antikolinergikler: muskarinik reseptörlerdeki asetilkolinin etkisini bloke ederek etki gösterirler. İpratropium kısa etkili , tiotropium ise uzun etkilidir. Kısa etkili antikolinergiklerin etkisi 8 saate kadar uzayabilir. Uzun etkili antikolinergik olan tiotropium ise 24 saatten daha uzun etkiye sahiptir[19]. Antikolinergikler oldukça iyi tolere edilirler. Çok az yan etkileri vardır. Başlıca yan etkisi ağız kuruluğudur. Prostatik yakınmalar, ağızda metalik tat, akut glokom krizi diğer yan etkileridir[20].

Metilksantinler: Metilksantinler tüm fosfodiesteraz enzim subgruplarının nonspesifik inhibitörleridir. Teofilin, KOAH hastalarında etkilidir ancak yan etkileri nedeniyle, eğer mevcutsa öncelikle inhaler bronkodilatörler tercih edilmelidir. Teofilin toksisitesi doza bağımlıdır. Yan etki olarak atrial ve ventriküler erken vurular, konvulsiyon, başağrısı ,bulantı, unutkanlık ve retrosternal yanma gibi etkilere neden olurlar[20].

Kortikosteroidler: Oral kortikosteroidler daha ziyade KOAH alevlenmelerde tercih edilirler. KOAH 'ta sürekli inhaler steroid tedavinin FEV1' deki uzun süreli kaybı

etkilemediği; bununla beraber FEV1 < 50 olan ve sık alevlenme geçiren olgularda alevlenme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Ağır KOAH ve sık alevlenme yaşayan hastalarda uzun süreli inhaler tedavi önerilmektedir. İnhaler steroidler pnömoni riskini artırıp osteoporoz, kemikte kırılma gibi yan etkilere neden olur. Uzun süreli oral steroid kullanımına bağlı KOAH 'lı hastalarda steroid miyopatisi gelişebilir[22].

Mukolitikler: KOAH 'ta kullanımının yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar vermesinden dolayı rutin olarak kullanılması önerilmemektedir.

Antibiyotikler: Sadece KOAH alevlenme durumlarında kullanılmalıdır. Profilaktik amaçlı antibiyotik kullanımı önerilmemektedir.

2.1.11.3.3.Farmakolojik olmayan tedavi

Pulmoner rehabilitasyon: KOAH 'ta hava akımı obstrüksiyonu ilerledikçe hastalar daha sedanter yaşam tercih ederler ve bu durum kaslarda ve kardiyovasküler sistemde kondisyon eksikliğine neden olur. giderek artan fiziksel yetersizlik, sosyal izolasyon ve depresyona yol açar. Pulmoner rehabilitasyonun temel amacı bireye özel hazırlanmış programla kaslarda ve kardiyovasküler sistemdeki fonksiyon bozukluğunu düzeltmektir. Pulmoner rehabilitasyonun bileşenleri, hasta ve ailesinin eğitimi, egzersiz eğitimi, nutrisyonel destek, psikolojik destek, idame tedaviye uyum sağlanması gibi multidisipliner yaklaşımlardan oluşur[21].

Uzun süreli oksijen tedavisi:

Stabil evre 4 KOAH 'lıların çoğu kronik hipoksemiye sahiptir. Uzun süreli oksijen tedavisi, kronik solunum yetmezliği olan çok ağır KOAH 'lı olguların temel non farmakolojik tedavilerinden biridir. Uykuyu da içine alacak şekilde günde 15 saat ve üzerinde uzun süreli oksijen tedavisinin, bu hastalarda yaşam süresini uzattığı çalışmalarla kanıtlanmıştır.

USOT, aşağıdaki özelliklere sahip evre IV KOAH hastalarına uygulanmaktadır[19].

1.Hiperkapni olsun ya da olmasın PaO₂ ≤55 mmHg ya da saturasyon ≤% 88 ise

2.Pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliđini dūřındırececek periferik dem ya da polisitemi (hematokrit >%55) bulguları varsa, PaO₂ 55-60 mmHg ya da saturasyon < % 89 ise önerilmektedir.

Cerrahi tedavi: seçilmiş hastalarda bllectomi, akciğer volüm azaltma cerrahisi ve akciğer transplantasyonu gibi cerrahi işlemler yapılabilir.

2.1.11.4 Alevlenmelerin tedavisi

KOAH alevlenmesi hastalığın doğal seyri sırasında günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük, balgamdaki değişikliklerle karakterize tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin hale gelen akut olaylar olarak tanımlanmaktadır.Genellikle sonbahar-kış aylarında görülür. Alevlenmelerin morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkleri vardır. KOAH şiddeti arttıka alevlenme sıklığı da artar. KOAH alevlenmeye neden olan etkenler tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.KOAH alevlenmeye neden olan etkenler[22].

Primer nedenler	Trakeobronşial enfeksiyonlar: viral (rhinovirus,influenza), bakteriyel:(Haemophilus influenza, streptococcus pneumoniae, moraxaella catarrhalis, enterobacteriaceae spp, pseudomonas spp. Hava kirliliği
Sekonder nedenler	Pnömoni Pulmoner emboli Pnömotoraks Göğüs travması / kot kırıkları Sedatifler, narkotikler ve beta blokerlerin uygunsuz kullanımı Sağ ve/veya sol kalp yetmezliği veya aritmiler Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu vs.) Uygun olmayan oksijen tedavisi Düzensiz-yetersiz ilaç kullanımı

Antibiyotik tedavisi: KOAH alevlenme nedeni olarak infeksiyon düşünülüyorsa, balgam miktar ve pürülansında artma varsa veya ateş varsa antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

Bronkodilatörler: Bronkodilatörler hem atağın önlenmesinde hem tedavide etkindirler.

Kortikosteroidler: KOAH atakta sistemik steroidler lokal ve sistemik enfeksiyonu baskılar. Ağır atakta 10 günü geçmeyecek şekilde sistemik kortikosteroid kullanımı atağın daha hızlı iyileşmesini sağlar.

2.2.D vitamini

D vitamini, kemik metabolizmasında ve kalsiyum fosfor dengesinde rol oynadığı bilinen vitamindir[23]. Aslında, D vitamini , vitamin D reseptör adlı reseptörüyle bir vitamin olmanın yanı sıra steroid yapıda bir prohormondur. Parathormonun yaptığı gibi vücutta kalsiyum seviyesini artırır. Parathormonun aksine vücut fosfor seviyesini yükseltir. D vitaminin iki temel formu; vitamin D2 (ergokalsiferol) besinlerle alınırken, vitamin D3 (kolekalsiferol) ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride hayvansal kaynaklı 7-dehidrokolesterolden sentezlenir ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır. Vitamin D içeren besin sayısının az olması nedeniyle, bu vitaminin az bir kısmı (%10- 20) gıdalar ile alınır. Önemli bir kısmı (%80-90) UVB ışınları etkisiyle ciltte sentezlenir. Sentez için cilde direkt güneş ışını teması gereklidir. Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (Zenith açısı) D vitamini sentezinde etkilidir. Ülkemizin bulunduğu enlemde vitamin D sentezi Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Uygun ışın açısı saat 10.00-15.00 arasında olduğundan, D vitamini sentezi için bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki güneş koruyucu kremlerin kullanılması güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir. Cam ve tül arkasından güneşlenme de vitamin D

sentezini engeller[24].Epidemiyolojik çalışmalar vitamin D eksikliğinin global ve önemli bir sağlık sorunu haline geldiğini raporlamışlardır[25].

2.2.1. D vitamini metabolizması

İnsanlarda vitamin D'nin iki şekli bulunur. Bunlar vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3'dür (kolekalsiferol). Her ikisinde fotoliz vasıtasıyla, doğal olarak mevcut olan sterol öncüllerinden sentezlenir. D2 vitamini farmasötik amaçlı satılan D vitaminin temel formudur[26]. Vitamin D3 deride güneş ışınları ile 7 dehidrokolesterol' den elde edilir. 290-315 dalga boyundaki ultraviyole B güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol önce previtamin D3'e dönüştürülür. Daha sonra izomerizasyon ile previtamin D3'den vitamin D3 oluşur. Vitamin D2 bitkisel kaynaklıdır, vitamin D3 ise hayvansal kaynaklardan alınır. Bu iki formun insanlarda eşit derecede biyolojik aktivitesi vardır. İster ince barsaklardan absorbe edilsin, ister deride sentez edilsin; vitamin D dolaşıma katılır ve karaciğerde sentezlenen bir alfa globülin olan vitamin D bağlayıcı globüline bağlanır. Vitamin D daha sonra karaciğerde 25- hidroksilasyona uğrayarak 25(OH)D vitamini formunu oluşturur.

25(OH)D formu, D vitamininin majör dolaşan ve depo edilen formudur. Kandaki 25(OH)D'nin yaklaşık % 88'i vitamin-D bağlayıcı proteine ,%0.03 serbest ve geri kalanı albümine bağlı olarak dolaşır. 25(OH)D'nin yarılanma ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Matür hormon oluşumu için 25(OH)D böbrekte 1- α -hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini olan 1,25(OH)2D'ye dönüştürülür[26]. Vitamin D'nin inaktivasyonu vitamin -D 24 hidroksilaz ile hidroksilasyona uğrayarak 24-25(OH)D formuna dönüşmesiyle olur[27].

1,25(OH)2D biyolojik etkisini nükleer reseptör süperaillesinin bir üyesi olan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir. VDR, retinoid X reseptörü ile birlikte bir heterodimer olarak hedef DNA sekansına bağlanarak hedef gen ekspresyonunun indüksiyonu ile sonuçlanan koaktivatörler serisini harekete geçirir. VDR bir çok hücre ve dokuda bulunur[27].

2.2.2 D vitamininin düzeyinin saptanması

İnsanlarda vitamin D düzeyinin eksik, normal veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olan majör sirkulatuar formdur. Hem vitamin D alımını hem de yapımını gösterir. Biyolojik aktif form 1,25 (OH)2D ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve sirkulatuar düzeyleri 25 (OH)D'den 1000 kat düşüktür. Eğer hastada vitamin D yetersizliği varsa intestinal kalsiyum emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak iyonize kalsiyum azalmakta, paratiroid glandlarda PTH sentez ve salınımı artmaktadır. PTH salınımının artmasına bağlı böbrekte 1,25(OH)2D yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır. Sonuç olarak kişide D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımının artmasına bağlı olarak 1,25 (OH)2D seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır[28].

25 (OH)D düzeyi; 10 ng/ml den düşük ise ciddi eksiklik,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[24].

2.2.3. D vitamini eksikliği nedenleri

Deride vitamin D sentezi kuzey enlemlerde ve yaşla birlikte azalmaktadır. Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir[24]. D vitamini eksikliği nedenleri tablo 5 'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Vitamin D eksikliği nedenleri [24]

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

2.2.4.D vitamini eksikliğinin sonuçları

Vitamin D, kalsiyum ve fosfat metabolizmasında önemli rol oynar. Vitamin D eksikliği, çocuklarda büyüme geriliğine ve Riketsin klasik semptom ve bulgularının görünmesine neden olur[29]. Yetişkinlerde ise, D vitamini eksikliği osteopeni ve osteoporoz gelişmesini hızlandırır ve kemik kırılma riskinde artmaya neden olur[29]. Kas güçsüzlüğü uzun yıllardan beri D vitamini eksikliğiyle ilişkilendiriliyor. Vitamin D reseptörü iskelet kaslarında bulunmakta olup, vitamin D eksikliğinde proksimal kas güçsüzlüğü ve düşme riskinde artma olur. Vitamin D yetmezliğinde erişkinlerde kemik mineralizasyon defekti görülür. Minerallenmeyen osteoid kemik yenilenmesinde yeterli yapısal desteği sağlayamaz. Sonuç olarak, osteomalazili hastalar sıklıkla eklem ve kemiklerde izole veya yaygın olarak ağrı gibi rahatsızlıklar tariflerler. Bu hastalar fibromyalji, distimi, dejeneratif eklem rahatsızlıkları, artrit , kronik açlık sendromu gibi yanlış tanıları alabilirler[29]

Vitamin D, kalsiyum ve fosfat metabolizmasının endokrin kontrolünün yanı sıra vücutta diğer etkileri de mevcuttur. Vitamin D reseptörleri (VDRler) barsak, kemik ve böbrek aksının dışında 30 dan fazla hücre tipinde varlığı gösterilmiştir. Bu hücrelerde VDR varlığı ve bu hücrelerin 1-25 dihidroksi vitamin D'ye yanıt verdiği tanımlanmıştır. VDR'leri eksprese eden hücreler daha çok lenfositler(T ve B lenfositler), monosit ve makrofajlar, yağ dokusu, pankreas beta hücreleri, akciğer ,kalp kası ,hipofiz bezi, prostat, plasenta, over , testis ve deridir.

Günümüzde hem dolaşımdaki hem de lokal olarak üretilen 1,25 dihidroksi vitamin D'nin kalsiyum ve fosfat homeostazının yanı sıra başka biyolojik etkilerinin olduğu da tanımlanmıştır. 1,25 dihidroksi vitamin D önemli bir immün sistem modülatörü ve hücre farklılaşması ve proliferasyonunun potent bir düzenleyicisidir.

Vitamin D eksikliği insülin direnci, azalmış insülin üretimi ve artmış tip 2 diabetes mellitus gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur[30]. Vitamin D eksikliği aynı zamanda artmış hipertansiyon gelişme riski ile de ilişkilendirilmiştir. 1,25 dihidroksi vitamin D'nin böbrekte renin üretimini azaltıp renin-angiotensin-aldosteron sistemi aktivitesini azaltması hipertansiyondan koruyucu mekanizmayı anlatmaktadır[30].

Birçok malign hücre VDR'leri eksprese eder ve kanserin tedavisi ve önlenmesindeki potansiyel faydaları 1,25 dihidroksi vitamin D'nin hücre siklus inhibitörlerinin ekspresyonunu stimule etmesi ile hücre adezyon molekülleri, E-katedrin ekspresyonu ve beta – katenin transkripsiyonel aktivitesinin inhibisyonuna bağlıdır. 1,25 dihidroksi vitamin D, B hücre proliferasyonu, farklılaşması ve antikor üretimini süprese ederek ve T helper hücrelerde T hücre proliferasyonunu inhibe ederek inflamatuvar artrit, tip 1 diabet, inflamatuvar barsak hastalığı gibi bazı otoimmün hastalıklara karşı koruyucu özellikleri bulunmaktadır[30].

Yüksek rakımlarda yaşayan hastalarda vitamin D eksikliğine bağlı şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklara eğilimin arttığı, vitamin D eksikliğinin depresyonla ilişkilendirildiği bildirilmiştir[31]. Vitamin D eksikliği gebelerde preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir[32].

2.3 KOAH ve Vitamin D

KOAH ile vitamin D arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamıştır. Vitamin D; akciğer hücre biyolojisi ve inflamasyon, konakçı savunması, yara iyileşmesi, onarım ve diğer işlemler üzerindeki etkisiyle bağışıklık üzerine karmaşık etkilere sahiptir [33]. D vitamini ve akciğer hastalıkları arasında doğrudan mekanik bağlantılar hakkında bilgi sınırlı olmakla birlikte, bu bağlantının önemini vurgulayan bir dizi epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar bulunmaktadır[33].

2.3.1. KOAH' ta vitamin D eksikliği

Son yıllarda KOAH 'lı hastalardaki Vitamin D düzeylerini belirleyen veriler ışığında vitamin D durumu ile KOAH arasındaki bağlantı araştırmacıların dikkatini çekti. Black ve arkadaşları, ABD'de 14091 yetişkinin kesitsel araştırmasını içeren NHANES III veri setindeki verileri inceledi. Potansiyel karıştırıcılar için düzeltme yapıldıktan sonra serum Vitamin D seviyeleri ile akciğer fonksiyonu (FEV1 ve FVC) arasında güçlü bir ilişki bulundu[34]. Havayolu obstrüksiyonu ile anlamlı bir korelasyon bulunamamasına rağmen, gözlenen doz-yanıt ilişkisi, nedensel bir bağ

olduğunu düşündürebilir[35]. KOAH 'lı hastalarda 25- (OH) D3 düzeyleri hakkında bir dizi çalışma bildirilmiştir. Forli ve ark. Akciğer transplantasyonu için bekleyen bir kohort grubunun % 50'sinden fazlasında vitamin D eksikliğini (bu çalışmada 20 ng / ml'nin altında tanımlanmıştır) bulmuştur[36]. Danimarka'da KOAH 'lı hastalarda ayaktan yapılan bir çalışmada, katılımcıların% 68'inde osteoporoz veya osteopeni saptanmıştır[37]. Bir araştırmada, vitamin D eksikliğinin KOAH 'ta oldukça yaygın olduğunu ve vitamin D bağlanma genindeki varyantlarla ilişkili olduğunu gösterdi[38]. KOAH hastalarında vitamin D eksikliğine neden olabilecek birkaç faktör vardır. Bunlar fakir diyet, yaşlanan cildin vitamin D sentezi için kapasitesinin azalması, azalmış açık hava aktiviteleri ve dolayısıyla güneşe maruz kalmada azalma, glukokortikoidlerin neden olduğu artmış katabolizma, böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle bozulmuş aktivasyondur[39].

2.3.2. KOAH' ta vitamin D eksikliğinin akciğer fonksiyonlarına etkisi

Vitamin D eksikliği ve azalmış akciğer fonksiyonu ilişkisi, vitamin D'nin kalselik etkilerine bağlı olabilir[33]. Vital kapasite ve toplam akciğer kapasitesinin, Vitamin D eksikliğinin doğrudan bir sonucu olarak artan sayıda torakal vertebra kırıkları ile azaldığı bulundu[40]. Nuti ve ark. 3030 ambulatuvar KOAH hastasını gözlemledi ve KOAH şiddeti ile kırıklar arasında kuvvetli bir ilişki buldu[41]. Osteoporoza bağlı kifoz, kaburga hareketleri ve inspiratuar kas fonksiyonlarında kısıtlılık yaparak FEV1 ve FVC' de bir azalmaya neden olur[42]. Göğüs iskeletinin değişmiş bu özellikleri solunum kaslarını etkileyerek KOAH patofizyolojisine katkıda bulunmasına neden olabilir.

Vitamin D' nin sadece kemik dokusunda değil aynı zamanda akciğerde ekstrasellüler matriks homeostazı üzerine olan etkisi KOAH gelişiminde rol oynayabilir. Boyan ve ark. vitamin D'nin, matriks metalloproteinazları vasıtasıyla ekstrasellüler matriks turnover'nın ve büyüme faktörü salınımının otokrin düzenleyicisi olduğunu buldular[43]. KOAH hastalarının indükte balgamında Matriks metalloproteinaz-9'un (MMP-9) yükseldiği gösterilmiş ve KOAH

gelişiminde nedensel bir rolü olduğu düşünülmüştür[44]. Vitamin D ayrıca keratinositlerde TNF-alfa tarafından uyarılmış MMP-9 salınımının artmasını azaltır [45]. Vitamin D eksikliği, akciğer parankiminde bozulmanın artmasına neden olan MMP-9 aktivitesinde azalmış zayıflamaya neden olabilir.

2.3.3. KOAH' ta vitamin D eksikliğinin alevlenmelere etkisi

Vitamin D eksikliği, inflamasyonu tetikleyen anormal bir floranın büyümesi ile akciğerde konakçı savunmada değişikliğe neden olabilir. KOAH 'ın akut alevlenmeleri hastaneye yatışın önemli bir nedenidir ve FEV1'de daha hızlı düşüşe neden olur[46]. Alevlenmeler, virüsler, bakteriler, atipik suşlar veya bunların bir kombinasyonu tarafından tetiklenir[47, 48]. Potansiyel bakteriyel patojenler alevlenmelerin yaklaşık % 50'sinde tespit edilir. Wang ve arkadaşları, antimikrobiyal peptit katehelicidin (LL-37 / hCAP-18) kodlayan genlerin VDRE içeren promotörlerle düzenlendiğini ortaya koydu[49]. Kültürlenmiş monositlerde, 1.25OH D3-VDR kompleksinin lokal olarak artması, LL-37 üretimini uyararak, Mycobacterium tuberculosis'in hücre içi eradikasyonunun artmasına neden olur[50]. KOAH hastalarında vitamin D konsantrasyonunun arttırılması ile bakteriyel yük ve eşlik eden alevlenmelerin azaltılabileceği düşünülmekle birlikte bu alanda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 .ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışmaya Eylül 2016- Nisan 2017 tarihleri arasında Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, Göğüs hastalıkları servisinde yatarak takip edilen klinik olarak KOAH düşünülen ve solunum fonksiyon testi ile GOLD kılavuzuna göre KOAH tanısı konulan halen sigara içen veya bırakmış 39 hasta ile, sigara içen veya içmeyen 20 sağlıklı yetişkin alınmıştır. KOAH dışında akciğer hastalıkları bulunan (astım, bronşektazi, pnömoni, tüberküloz, kanser), akciğer dışı organ maligniteleri bulunan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Tüm hastaların ad-soyad, yaş, cinsiyet, meslek, yaşadığı yer, oksijen saturasyonu, sigara içme özellikleri, boy, kilo, KOAH öyküsü, KOAH'lıların kullandıkları ilaçlar, ek hastalıklarla, son bir yıl içerisinde geçirdiği atak sayısı ile ilgili bilgiler alındı. Pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu tüm olgularda ölçüldü. Tüm olgular hafif elbiselerle tartıldı ve boyları ölçüldü, kg cinsinden ağırlık m² cinsinden boya oranlanarak kg/m² olarak ifade edilen boyla vücut ağırlığının oranına göre vücut kitle indeksi hesaplandı. Hastanın yaşadığı yer köy ve şehir olarak araştırmaya alındı.

3.2 İNCELEMELER

1.Boy-ağırlık ölçümleri: Ölçümler oda giysileri içinde ve ayakta gerçekleştirildi. Ağırlık ölçümü hafif sportif kıyafetler ile tartı üzerine çıkılarak, boy ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden

zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe ölçüldü.

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

< 18,5 olanlar; düşük kilolu

18,5-24,99 olanlar; normal kilolu

\geq 25-29,9 olanlar; aşırı kilolu

\geq 30 olanlar ise obez olarak kabul edildi.

3.Solunum fonksiyon testleri:

Olguların solunum fonksiyon testleri Erzincan üniversitesi tıp fakültesi Mengücek Gazi eğitim ve araştırma hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarında Master screen PFT 675500 marka kuru spirometre ile görevli iki teknisyen tarafından yapıldı.

Basit spirometri: Her olguya oturur pozisyonda burun yumuşak bir mandalla kapalı iken spirometre ağızlığına yavaşça solunması söylendi, 3 defa normal nefes alıp verdikten (istirahat düzeyi) sonra bireyden derin bir nefes alması ve zorlu, derin ve hızlı bir ekspirasyonla tüm havayı dışarı boşaltması istendi. Bu esnada ekspirasyon ile atılan volüm y eksenine, zaman ise x eksenine yerleştirilerek volüm-zaman eğrisi elde edildi.

Hastalardan 3 kabul edilebilir FVC manevrası yapmaları istendi ve en iyi değer kabul edildi. Bu işlemle FVC, FEV1 ve FEV1/FVC değerleri elde edildi. Çalışmaya uzun yıllardır KOAH tanısı ile bronkodilatör kullanan takipli hastalar alındığından çalışma grubu hastalarına reverzibilite testi yapılmasına gerek görülmedi. Hastalar GOLD kılavuzunda yer alan, spirometrik değerlere göre KOAH derecelendirilmesi sonucu hafif, orta, ağır, çok ağır KOAH diye sınıflara ayrıldı. Hastaların son bir yıl içerisinde geçirdiği KOAH atak sayısı kaydedildi.

4. Biyokimyasal analiz: Vitamin D ölçümü için, 25(OH)D₃ düzeyine bakıldı. Katılımcılardan alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 cc konularak 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan plazma örnekleri -20 derecede saklandı ve örnekler topluca Agilent Technologies 6460 Triple Quad LC/MS cihazında kütle spektrometrisi yöntemi ile Erzincan Mengücekgazi eğitim ve araştırma hastanesi merkez laboratuvarında çalışıldı. Serum 25(OH)D düzeyi, < 10 ng/ml ise ağır vitamin D eksikliği, ≤ 20 ng/ml ise vitamin D eksikliği, 21-29 ng/ml ise vitamin D yetersizliği, ≥ 30 ng/ml ise yeterli olarak kabul edildi.

Parathormon, Siemens centour xp cihazında kemilüminesans yöntemi ile, kalsiyum olympus AU 2700 cihazında spektrometrik yöntem ile merkez laboratuvarında ölçüldü. Tam kan sayımı Sysmex XN -1000 cihazında , CRP nefelometrik yöntem ile Siemens BN 2 cihazında ölçüldü.

3.3 İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel veri analizi için SPSS programı 20.0 versiyonu kullanıldı. Numerik değişkenler ortalama ve standart sapma cinsinden, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenlerin birbirleriyle karşılaştırmasında Ki kare testi kullanılmıştır. Sayısal ölçümlerin normal dağılım gösterip, göstermedikleri Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırmada varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman'ın korelasyon analizi yapıldı. Ayrıca, Sayısal ölçümlerin ikiden fazla grup arasında (eğitim düzeyi, meslek gibi) karşılaştırılmasında varsayımlar sağlanmadığı için Kruskal- Wallis test uygulandı. P değerleri <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan 39 KOAH 'lı olgu ve 20 sağlıklı kontrol olgusu olmak üzere toplam 59 olgu ile çalışma yürütüldü. Tüm olguların 43'ü erkek,16'sı kadındı. Erkeklerin 34'ü (%87,2) KOAH grubunda, 9'u (%45,0) kontrol grubunda; kadınların 5 'i (%12,8) KOAH grubunda, 11'i(%55,0) kontrol grubundaydı. Kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması 27.05 ± 10.2 (18-54) yıl, KOAH grubunun yaş ortalaması 69.1 ± 8.5 (47-84) yıl olarak saptandı. Olguların demografik özellikleri Tablo 6 'da gösterilmiştir.

Tablo 6 Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	GRUPLAR	
	HASTA n=39 n(%)	KONTROL n=20n(%)
Yaş (X±SD)(yıl)	69.1 ±8.5	27.05±10.2
Cinsiyet		
Erkek	34(%87.2)	9(% 45)
Kadın	5(%12.8)	11(%55)
Bmi	28.41±5.39	24.25±3.87
Yaşadığı yer		
Şehir	23 (%59)	20(%100)
Köy	16(% 41)	0(% 0)
Sigara öyküsü		
Bırakmış	32(%82.1)	0(%0)
Halen içiyor	7(%17.9)	0(%0)
Paket yıl (X±SD)	34.49±22.29	0(%0)
Ek hastalık		
Var	24(%61.5)	0(%0)
Yok	15(%38.5)	20(%100)

Hasta ve kontrol grubundaki olgular öksürük, nefes darlığı, balgam çıkarma semptomlarının varlığı ve yokluğuna göre incelendi. Kontrol grubundaki olgularda semptomlara rastlanmazken, hasta grubundaki olgular semptomlarına göre tablo şeklinde gösterilmiştir. Tablo 7.de hasta ve kontrol grubundaki olguların semptomlarına göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 7.Hasta ve kontrol grubundaki olguların semptomlarına göre dağılımı

Semptomlar	Gruplar	
	Hasta	Kontrol
Öksürük		
Var	11(%71.8)	0(%0)
Yok	28(%28.2)	20(%100)
Nefes darlığı		
Var	35 (%89.7)	0(%0)
Yok	4 (%10.3)	20(%100)
Balgam çıkarma		
Var	35 (%89.7)	0(%0)
Yok	4 (%10.3)	20(%100)

Hastaların kullandıkları ilaçlar ile ilgili bilgiler tablo 8.de gösterilmiştir.

Tablo 8.Hasta grubunda kullanılan ilaçlar

Kullanılan ilaçlar	Hasta (n=39) (%n)
Uzun etkili antikolinergik	27 (%69.2)
İnhale steroid+ Uzun etkili Beta 2Agonist	33 (%84.6)
Teofilin	15 (%38.5)

Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri, ortalama değerleri, minimum ve maksimum D vitamini düzeyleri değerlendirildiğinde hasta grubunda minimum D vitamini düzeyi 1,60 olup, maksimum D vitamini düzeyinin 111,60 olduğu gözlenmiştir. Hasta grubunda D vitamini ortalama değerlerinin 14,602 olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise minimum D vitamini düzeyinin 5.10,maksimum değerinin 107.7 olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda ortalama D vitamini düzeyi 19.345 olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında D vitamin düzeyi normal dağılmadığı için non parametrik test olan Mann-Whitney u testi yapıldı. Hasta ve kontrol grubunda D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı saptandı.(p: 0,055) hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyi ile ilgili değerler tablo 9. da verilmiştir.

Tablo 9.Hastaların ve kontrol grubunun D vitamini düzeyi

	N	Min.	Max.	Mean	P
Hasta	39	1,60	111,60	14,6026	0,055
Kontrol	20	5.10	107.7	19.345	0,055

Tüm olgularda D vitamini düzeyine göre yaptığımız sınıflandırmada ağır D vitamini eksikliği olan toplam 21 hasta olup ortalaması 6.46 ng/ml, vitamin D eksikliği olan toplam 29 hastada ortalama D vitamini düzeyi 13.95 ng/ml, vitamin D yetersizliği olan 6 hastada ortalama D vitamini düzeyi 25 ng/ml, yeterli vitamin D düzeyi olan sadece 3 hasta bulunmaktadır. Yeterli D vitamini düzeyine sahip 3 kişinin ortalama D vitamini düzeyi 88.66 ng/ml bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.0001$). tüm olgularda D vitamini düzeyine göre sınıflandırılması tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10.Tüm olguların D vitamini düzeyine göre sınıflandırılması

D Vitamini	N	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
ağır vitamin D eksikliği	21	6.46	1.74	<0.0001
vitamin D eksikliği	29	13.95	3.00	
vitamin D yetersizliği	6	25.00	2.45	
yeterli vitamin D	3	88.66	36.39	

Kontrol grubu ve KOAH 'lı hasta grubunun D vitamini yeterlilik açısından sınıflandırdığımızda KOAH 'lı hastaların 18 inde ağır D vitamini eksikliği,16'sında vitamin D eksikliği, 3'ünde vitamin D yetersizliği saptanırken sadece 2 hastada yeterli vitamin D düzeyinin var olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise 3 hastada ağır D vitamini eksikliği, 13 hastada D vitamini eksikliği, 3 hastada D vitamini yetersizliği saptanmış, sadece 1 hastada yeterli D vitamini düzeyinin olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubu ve hasta grubunun D vitamini yeterlilik düzeyine göre sınıflandırılması tablo 11 'de verilmiştir.

Tablo 11.Kontrol grubu ve hasta grubunun D vitamini yeterlilik düzeyine göre sınıflandırılması

		Dvitamini			
		ağır D vitamin eksikliği	D Vitamini eksikliği	D vitamini yetersizliği	yeterli vitamin D
Sağlam	N	3	13	3	1
	n %	15,0%	65,0%	15,0%	5,0%
	D vitamini%	14,3%	44,8%	50,0%	33,3%
KOAH	N	18	16	3	2
	n %	46,2%	41,0%	7,7%	5,1%
	D vitamini%	85,7%	55,2%	50,0%	66,7%

KOAH 'lı hastalarda sigara içme öyküsü mevcut olan hastalarla, sigara içme öyküsü olmayan KOAH 'lı hastalarda D vitamini düzeyini karşılaştırdığımızda sigara öyküsü olan KOAH 'lı hasta sayısının 31, D vitamini ortalamasının 19,87 olduğu saptanmıştır. KOAH 'lı olup sigara öyküsü olmayan 8 hastada D vitamini ortalamasının 20,50 olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında D vitamin düzeyi normal dağılmadığı için non parametrik test olan Mann-Whitney u testi yapıldı. İki grup arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı gözlemlendi.(p:

0,88).Tablo 12’ de KOAH’lı hastalarda sigara öyküsüne göre D vitamini düzeyi sonuçları verilmiştir.

Tablo 12.KOAH'lı hastalarda sigara öyküsü mevcut olan ve olmayanlarda D vitamini düzeyi

	N	vitamin D ortalaması	P
KOAH sigara öyküsü mevcut	31	19,87	0,88
KOAH sigara öyküsü olmayan	8	20,50	0,88

Sigara öyküsü olmayan KOAH’lı hastalarla kontrol grubundaki sigara içmeyenlerin D vitamini düzeylerini karşılaştırmak için yapılan Mann-Whitney u testine göre iki grup arasında anlamlı fark yoktur.(p:0,71). KOAH’lı sigara içmeyen grupla kontrol grubundaki sigara içmeyenlerin D vitamini düzeyinin karşılaştırılması tablo 13 ‘ de verilmiştir.

Tablo 13.KOAH'lı sigara içmeyen grupla kontrol grubundaki sigara içmeyenlerin D vitamini düzeyinin karşılaştırılması

	n	D vitamini ortalama değeri	P
KOAH’lı sigara içmeyen	8	19,34	0.71
Kontrol sigara içmeyen	20	23,5	0.71

KOAH 'lı sigara öyküsü olan hastalarla kontrol grubundaki sigara içmeyen kişilerde D vitamini düzeyini karşılaştırmak için yapılan Mann-Whitney u testine göre iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur.(p:0,043). Kontrol grubundaki sigara içmeyen bireylerin D vitamini ortalaması, KOAH 'lı sigara içenlerin D vitamini ortalamasından yüksek bulunmuştur. KOAH 'lı sigara içen grupla kontrol grubundaki sigara içmeyenlerin D vitamini düzeyinin karşılaştırılması tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14.KOAH'lı sigara içen grupla kontrol grubundaki sigara içmeyenlerin D vitamini düzeyinin karşılaştırılması

	N	D vitamini ortalama	P
Kontrol grubu	20	31,25	0.043
KOAH sigara içen	31	22,61	0.043

Tüm gruplarda D vitamini ve WBC düzeyleri arasındaki ilişkiyi normal dağılım şartı karşılanmadığı için spearman korelasyon testiyle baktık. Aralarında negatif yönlü yani biri artarken diğeri azalır şekilde ancak anlamlı olmayan bir ilişki mevcuttu. (p:0,89 rho: -0,016). Spearman korelasyonu sonucu tüm gruplarda D vitamini ile Wbc düzeylerinin ilişkisi Tablo 15.'te gösterilmiştir.

Tablo 15.Spearman korelasyonu sonucu tüm gruplarda D vitamini ile Wbc düzeylerinin ilişkisi

	Rho	P
Wbc	-0,016	0,89

Sadece hasta grubunda D vitamini ve WBC arasındaki ilişki spearman korelasyon yöntemiyle bakıldığında negatif yönlü ancak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur.(p:0,97 rho: 0,004). Spearman korelasyonu sonucu sadece hasta grubunda D vitamini ile WBC düzeylerinin ilişkisi Tablo 16 ' te gösterilmiştir.

Tablo 16.Spearman korelasyonu sonucu sadece hasta grubunda D vitamini ile Wbc düzeylerinin ilişkisi

	Rho	P
Wbc	0,004	0,97

Tüm gruplarda Crp'ye göre D Vitamini düzeyleri arasında Mann-Whitney u testi ile karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak fark yoktur(p:0,68).Tüm gruplarda Crp'ye göre D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki Tablo17'de gösterilmiştir.

Tablo 17.Tüm gruplarda Crp'ye göre D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki

CRP	N	D vitamini ortalama	P
Normal	30	29,12	0,68
Yüksek	29	30,91	0,68

Sadece hasta grubunda Crp 'ye göre D vitamini düzeylerinde anlamlı fark bulunmuştur(p:0,015). Crp 'si normal olanların D vitamini ortalaması 12,40 iken yüksek olanların D vitamini ortalaması 22,62'dir.Sadece hasta grubunda Crp 'ye göre D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 18.' da gösterilmiştir.

Tablo 18.Sadece hasta grubunda Crp'ye göre D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki

Crp	N	D vitamini ortalama	P
Normal	10	12,40	0,015
Yüksek	29	22,62	0,015

Hasta ve kontrol grupları ile FEV1, FVC, FEV1/ FVC düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($P < 0,05$).Veriler normal dağılım şartını sağladığı için bağımsız örneklerde student t test yapıldı. hasta ve kontrol gruplarında FEV1, FVC, FEV 1/ FVC düzeylerinin ortalaması tablo 19 ' da gösterilmiştir.

Tablo 19.Hasta ve kontrol gruplarında FEV1,FVC,FEV1/FVC düzeylerinin ortalaması

	Grup	N	Mean	P
FEV1	kontrol	20	102,490	<0,05
	Hasta	39	63,413	<0,05
FVC	Kontrol	20	102,395	<0,05
	Hasta	39	75,377	<0,05
FEV1/FVC	Kontrol	20	82,056	<0,05
	Hasta	39	58,428	<0,05

KOAH Gold evrelerine göre hastaların D Vitamin düzeyi ilişkisini araştırmak için Kruskal- Wallis testi yapıldı. Gold evrelerine göre D vitamini düzeylerinde sınırda anlamlılık bulundu (p:0,05). KOAH Gold evrelerine göre hastaların D vitamin düzeyi ilişkisi Tablo.20’de verilmiştir.

Tablo 20.KOAH Gold evrelerine göre D vitamini düzeyi ilişkisi

Gold sınıfı	N	D vitamini ortalaması	P
Kontrol	20	36	0,05
Gold 1	11	30,59	0,05
Gold 2	13	30,81	0,05
Gold 3	10	25,90	0,05
Gold 4	5	10,80	0,05

Hasta grubunda D vitamini düzeyleri ile alevlenme sayısı arasındaki ilişki spearman korelasyon testiyle analiz edildi. Aralarında negatif yönde ancak anlamlı bir ilişki bulundu. (P:0,01 rho: -0,408). Spearman korelasyonu sonucu KOAH’lı hastalarda D vitamini düzeyiyle alevlenme sayıları arasındaki ilişki Tablo21’ de gösterilmiştir.

Tablo 21.Spearman korelasyonu sonucu KOAH'lı hastalarda D vitamini düzeyiyle alevlenme sayıları arasındaki ilişki

	Rho	P
Alevlenme sayısı	-0,408	0,01

D vitaminine bakılan mevsimle D vitamini düzeyi arasında Kruskal- Wallis testi yöntemiyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. (P:0,40) D vitamini bakıldığı mevsimle D vitamini düzeyi arasındaki ilişki Tablo22 ‘ de gösterilmiştir.

Tablo 22.D vitamini bakıldığı mevsimle D vitamini düzeyi arasındaki ilişki

D vitamini bakılan mevsim	N	D vitamini düzeyi ortalama	p
Sonbahar	5	24,40	0,40
Kış	26	27,83	0,40
İlkbahar	28	33,02	0,40

Yapılan Spearman korelasyon analizine göre D vitamini ile FEV1 (p:0,01,rho:0,33) ve D vitamini ile FEV1/FVC (p:0,02,rho:0,29) arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur. D vitamini ile FVC arasında pozitif ancak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur.(p:0,11,rho:0,20) .Spearman korelasyonu sonucu vitamin D düzeyine göre FEV1, FVC,FEV1/FVC ilişkileri tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23.Spearman korelasyonu sonucu vitamin D düzeyine göre FEV1 ,FVC,FEV1/ FVC ilişkileri

	Rho	P
FEV1	0,33	0,01
FVC	0,20	0,02
FEV1/FVC	0,29	0,11

5.TARTIŞMA

KOAH 'ta vitamin D eksikliği ve vitamin D eksikliğinin KOAH alevlenmelerle olan ilişkisini araştırmak amacıyla 39 KOAH hastası, 20 sağlıklı erişkinin incelendiği çalışmamızda serum ortalama vitamin D düzeyi KOAH 'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p:0,055). Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyi ile ilgili değerler tablo 9. da verilmiştir.

KOAH'lı hastalarda D vitamini ortalaması 14,602, kontrol grubunda D vitamini ortalaması ise 19,34 saptanmıştır. Çilingir B. ve Günbatır H. nin Kronik obstruktif akciğer hastalığı ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişki ye yönelik 70 KOAH hastası ve 30 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada kontrol grubu ve KOAH grubu arasında D vitamini düzeyi açısından istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir(p: 0.491)[51].

KOAH hastalığının şiddetine göre yapılan GOLD evrelemesine göre kategorize edilen hastalarda D vitamini düzeyleri istatistiki olarak sınırda anlamlı bulundu (p:0,05). Kontrol grubunda bulunan 20 hastanın D vitamini ortalaması 36 ng/mL, Gold 1' de 11 hastanın D vitamini ortalaması 30,59 ng/mL, Gold 2 de 13 hastanın D vitamini ortalaması 30,81 ng/mL olup, Gold 3 'te 10 hastanın D vitamini ortalaması 25,90 ng/mL ve Gold 4'te 5 hastanın D vitamini ortalaması 10,80 ng/mL bulunmuştur. Gold evrelemesine göre D vitamini düzeyleri tablo 20 de gösterilmiştir. Evrelere göre D vitamin eksikliği değerlendirildiğinde ise evre 4 olgularda yani solunum fonksiyonları daha bozuk ve solunum yetersizliği bulunan KOAH olgularında D vitamini eksikliğinin daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu duruma ileri KOAH olgularında hareket kısıtlılığı ve eve bağımlılık, dolayısıyla güneş ışınlarından yeterince yararlanamamanın katkısı bulunabilir. Riancho ve arkadaşlarının 44 erkek hasta ile yaptığı çalışmada KOAH 'lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla D vitamini seviyesinin azaldığını bildirmişlerdir ve güneş ışığına maruz kalmak ve D vitamini seviyesi arasında bir ilişki saptadıklarını ifade

etmişlerdir[52].Persson LJP, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TML nin 2012 yılında 433 KOAH'lı hasta ,325 kontrol grubuyla yaptığı D vitamini çalışmasında KOAH'lı hasta grubunda yüksek GOLD evrelerinin düşük serum vitamin D değerleriyle istatistiki anlamda korele olduğunu göstermişlerdir (p:0,01) [53]. Çilingir B. ve Günbatar H. nin KOAH ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiye yönelik 70 KOAH hastası ve 30 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada Vitamin D düzeyi kontrol grubunda 9,3 ng/mL, Evre II KOAH'da 9,7 ng/mL, Evre III'te 9,6 ng/mL ve Evre IV'te 5,1 ng/mL olarak belirlendi. Evre IV te Vitamin D düzeyi düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.03)[51].

KOAH' lı hastalarda D vitamini düzeyleri ile son bir yılda alevlenme sayıları arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Spearman korelasyon testi uyguladık. Spearman korelasyonu sonucu negatif yönde ancak anlamlı ilişki bulundu. (p:0,01, rho:-0.408). D vitamini seviyesi azaldıkça KOAH alevlenme sayısında artış olduğu sonucuna varıldı. KOAH 'lı hastalarda D vitamini düzeyleri ile son bir yılda alevlenme sayıları arasındaki ilişkiyi tablo 21 de gösterildi. D vitamini takviyesi yapılmasının KOAH 'lı hastalarda akut alevlenme sayılarını azalttığına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Çilingir B. ve Günbatar H. nin KOAH ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişki ye yönelik 70 KOAH hastası ve 30 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada son 12 aydaki alevlenme sıklığı ile serum 25(OH)D düzeyi düşüklüğü arasında ilişki saptamışlardır (p=0.02)[51] .AR Martineau ve arkadaşları D vitamini grubunda 122, kontrol grubunda 118 olmak üzere toplam 240 hasta ile yaptığı multicenter, çift kör randomize kontrollü KOAH hastalarında D vitamini takviyesi adlı çalışmalarında (VIDICO) vitamin D'nin, serum 25 OH vitamin D seviyelerinin 50 nmol/l altındaki katılımcılarda orta ve ciddi KOAH ataklarına karşı koruyucu olduğu sonucuna ulaşmışlardır.(p:0.021)[54]

Çalışmamızda vitamin D düzeyleri ile FEV1, FEV1 /FVC sonuçları arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur(p:0,01,p:0,02).D vitamini ile FVC arasında pozitif ancak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur(p:0,11). Tablo 23 'te vitamin D düzeyleri ile FEV1, FVC, FEV1 /FVC arasındaki ilişki gösterilmiştir.Diane J. Berry ve arkadaşlarının yaptığı Britanyalı erişkinlerde vitamin D düzeyinin mevsimsel enfeksiyonlar ve akciğer fonksiyonları üzerine etkisini incelediği

çalışmada 25 OH vitamin D düzeylerinde her 10 nmol/l artışın; FEV1'de 8ml(P:0.002), FVC de 13 ml (P<0.001)artışla beraber olduğunu gösterdiler[55].

Diane J. Berry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 OH vitamin D düzeyi ile fiziksel aktivite arasında bir etkileşim gözlemlenmiştir. Fiziksel aktivite yapanlarla yapmayanlar karşılaştırıldığında, fiziksel aktivite yapanların akciğer fonksiyonlarının daha iyi olduğunu 25 OH vitamin D ve FEV1,FVC değerlerinin egzersiz yapmayanlardan daha yüksek olduğunu gözlemlenmiştir. Yeterli D vitamini takviyesi sağlanmasıyla, sınırlı fiziksel aktivitede bulunan kişilerde solunum yolu sağlığı için, akciğer fonksiyonlarının korunması açısından yararlı sonuçlar elde edilebileceği sonucuna varmışlardır.[55] Bununla beraber vitamin D takviyesiyle ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. KOAH 'lı yaşlı ve kısıtlı fiziksel aktivite yapan hastalarda vitamin D takviyesi umut vaat edicidir.

Çalışmamızda KOAH 'lı hasta grubundaki sigara öyküsü mevcut olan hastaların, sigara içmeyen kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmasında KOAH sigara içen grupta D vitamini düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur(p:0,043).C. Brot, N. Rye Jürgensen, O. Helmer Sørensen'in 510 sağlıklı perimenapozal kadın üzerinde yaptığı sigara içmenin vitamin D ve kalsiyum metabolizması üzerine etkilerini incelediği çalışmada olgularını sigara içen ve içmeyen gruplarına ayırmıştır. Sigara içen grubun 254, sigara içmeyen grubun ise 256 kişi olduğu çalışmada sigara içen grupta serum 25 OH vitamin D değerlerinde % 9'a varan düşmeler gözlemlenmiştir(p:0.02)[56].

Çalışmamızın sınırlayıcı yönleri, olgu sayımızın az olmasıdır. Daha geniş serilerle yapılması sonuçların gücünü artıracaktır. Çalışmamızda sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırıldığında, KOAH 'lı hastalarda serum ortalama vitamin D düzeylerinin daha düşük, vitamin D eksikliğinin daha yaygın olduğu görülmüştür ve KOAH şiddeti arttıkça vitamin D eksikliğinin arttığı gösterilmiştir. D vitamini düzeyinin KOAH olgularında alevlenmeler üzerinde önemli bir etkisinin olduğunu göstermiştir. D vitamini düzeyi azaldıkça alevlenmelerde artış olduğu gözlenmiştir. D vitamini eksikliğinin akciğer fonksiyonlarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bununla beraber KOAH 'ta akciğer fonksiyonlarının korunmasında vitamin D replasman tedavisinin kullanımı için, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

KOAH hastalarında D vitamini düzeyinin KOAH ve KOAH alevlenmelerle olan ilişkisini araştırmak amacıyla 39 hasta, 20 sağlıklı kontrol grubu incelenmiştir. Sonuç olarak;Serum ortalama vitamin D düzeyi KOAH 'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır .(p:0,055)GOLD evrelemesine göre kategorize edilen hastalarda D vitamini düzeyleri istatistiki olarak sınırdan anlamlı bulundu (p:0,05). Kontrol grubunda bulunan 20 hastanın D vitamini ortalaması 36 ng/mL, Gold 1' de 11 hastanın D vitamini ortalaması 30,59 ng/mL, Gold 2'de 13 hastanın D vitamini ortalaması 30,81 ng/mL olup, Gold 3 'te 10 hastanın D vitamini ortalaması 25,90 ng/mL ve Gold 4'te 5 hastanın D vitamini ortalaması 10,80 ng/mL bulunmuştur. Evrelere göre D vitamin eksikliği değerlendirildiğinde ise evre 4 olgularda yani solunum fonksiyonları daha bozuk ve solunum yetersizliği bulunan KOAH olgularında D vitamini eksikliğinin daha belirgin olduğu gözlenmiştir. D vitamini seviyesi azaldıkça KOAH alevlenme sayısında artış olduğu sonucuna ulaştık. Vitamin D düzeyleri ile FEV1, FEV1 /FVC sonuçları arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur(p:0,01,p:0,02).D vitamini ile FVC arasında pozitif ancak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur(p:0,11).KOAH'lı hasta grubundaki sigara öyküsü mevcut olan hastaların, sigara içmeyen kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmasında KOAH sigara içen grupta D vitamini düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur(p:0,043).KOAH'lı hastalarda KOAH şiddeti arttıkça vitamin D eksikliğinin arttığı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Vestbo, J., et al., *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(4): p. 347-65.
2. Erdiñç, E., et al., *Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi*. 1. Baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2000: p. 1-25.
3. Hardie, J., et al., *Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers*. European Respiratory Journal, 2002. **20**(5): p. 1117-1122.
4. Halbert, R., et al., *Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis*. European Respiratory Journal, 2006. **28**(3): p. 523-532.
5. Menezes, A.M., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study*. Lancet, 2005. **366**(9500): p. 1875-81.
6. Buist, A.S., et al., *The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design*. Copd, 2005. **2**(2): p. 277-83.
7. World Health Organization. World Health Report 2004; Changing History. Geneva, World Health Organization, 2004
8. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003. Basic Findings. Ankara, Turkey 2006
9. Chung, K.F., *The role of airway smooth muscle in the pathogenesis of airway wall remodeling in chronic obstructive pulmonary disease*. Proceedings of the American Thoracic Society, 2005. **2**(4): p. 347-354.
10. Thurlbeck, W.M., *Pathology of chronic airflow obstruction*. Chest, 1990. **97**(2): p. 6s-10s.
11. TÜRK TORAKS DERNEğİ KRONİK OBSTRÜKTİF AKCIğer HASTALIğI TANI VE TEDAVİ UZLAğI RAPORU 2010
12. Turato, G., R. Zuin, and M. Saetta, *Pathogenesis and pathology of COPD*. Respiration, 2001. **68**(2): p. 117-128.
13. Barnes, P.J., S. Shapiro, and R. Pauwels, *Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms*. European Respiratory Journal, 2003. **22**(4): p. 672-688.
14. Chung, K.F. and I.M. Adcock, *Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction*. European Respiratory Journal, 2008. **31**(6): p. 1334-1356.
15. Hodge, S., et al., *Increased airway granzyme b and perforin in current and ex-smoking COPD subjects*. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2006. **3**(4): p. 179-187.

16. Abboud, R. and S. Vimalanathan, Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema [State of the Art Series. Chronic obstructive pulmonary disease in high-and low-income countries. Edited by G. Marks and M. Chan-Yeung. Number 3 in the series]. The international journal of tuberculosis and lung disease, 2008. 12(4): p. 361-367.
17. Günen, H., Tanımdan tedaviye kronik obstruktif akciğer hastalığı. 2008: Galenos yayıncılık. p.86-92.
18. Kocabaş, A., Temel akciğer sağlığı ve hastalıkları ders kitabı. Kronik obstruktif akciğer hastalığı. 2011, İstanbul: Nobel tıp kitabevleri. p. 135-144.
19. Toraks Derneği Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi.Toraks Dergisi 2000; Toraks Derneği Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi. Mayıs 2010
20. Öztürk Can, Ç.A.Z., Türkiye solunum araştırmaları derneği. Astım ve Koah'da inhalasyon tedavisi 2009, istanbul. 34-43.
21. Kocabaş, A., Türk toraks derneği toraks kitapları temel akciğer sağlığı ve hastalıkları. Kronik obstruktif akciğer hastalığı. 2011, istanbul. 135-145.
22. Akın, K., Tanımdan tedaviye kronik obstruktif akciğer hastalığı. Kronik obstruktif akciğer hastalığında atak ve tedavisi, ed. K. Akın. 2008. 194.
23. Reid, I.R., M.J. Bolland, and A. Grey, Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. The Lancet, 2014. 383(9912): p. 146-155.
24. Vitamin D eksikliği. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2016: p. 119-125.
25. Edwards, M., et al., The global epidemiology of vitamin D status. J Aging Res Clin Practice, 2014. 3(3): p. 148-158.
26. Gardner David G., S.D., Temel ve klinik endokrinoloji. D vitamini. 2013, Ankara. 234-241.
27. Jameson, J.L., Harrison endokrinoloji. Vitamin D sentez ve metabolizma. 2013, istanbul. 400-405.
28. Öngen Belkız , K.C., P. Z., D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi Türk Klinik Biyokimya Derg, 2008. 6(1): p. 23-31.
29. Holick, M.F. and T.C. Chen, Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. The American journal of clinical nutrition, 2008. 87(4): p. 1080S-1086S.
30. Whitehead Saffron, M.J., ed. Klinik endokrinoloji. Vitamin D. 2015: Ankara. 172-176.
31. McGrath, J., J.-P. Selten, and D. Chant, Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration—data from Australia and the Netherlands. Schizophrenia research, 2002. 54(3): p. 199-212.
32. Bodnar, L.M., et al., Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. 92(9): p. 3517-3522.
33. Herr, C., et al., The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. Respiratory research, 2011. 12(1): p. 31.
34. Black, P.N. and R. Scragg, Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. CHEST Journal, 2005. 128(6): p. 3792-3798.
35. Wright, R.J., Make No Bones About It: Increasing Epidemiologic Evidence Links Vitamin D to Pulmonary Function and COPD. Chest, 2005. 128(6): p. 3781-3783.
36. Førlı, L., et al., Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. Journal of internal medicine, 2004. 256(1): p. 56-62.

37. Jorgensen, N., et al., *The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease—a cross sectional study: Respir Med 2006; published online ahead of print on 3 may 2006 as doi: 10.1016/j. rmed. 2006.03. 029. Respiratory Medicine: COPD Update, 2006. 2(3): p. 102.*
38. Janssens, W., et al., *Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. Thorax, 2010. 65(3): p. 215-220.*
39. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine, 2007. 357(3): p. 266-281.*
40. Leech, J.A., et al., *Relationship of Lung Function to Severity of Osteoporosis in Women ‘-3. The American review of respiratory disease, 1990. 141(1): p. 68.*
41. Nuti, R., et al., *Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. Osteoporosis international, 2009. 20(6): p. 989-998.*
42. Schlaich, C., et al., *Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. Osteoporosis international, 1998. 8(3): p. 261-267.*
43. Boyan, B.D., et al., *1 α , 25 (OH) 2 D 3 is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2007. 103(3): p. 467-472.*
44. Culpitt, S., et al., *Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Respiratory medicine, 2005. 99(6): p. 703-710.*
45. Bahar-Shany, K., A. Ravid, and R. Koren, *Upregulation of MMP-9 production by TNF α in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. Journal of cellular physiology, 2010. 222(3): p. 729-737.*
46. Niewoehner, D.E., *The impact of severe exacerbations on quality of life and the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. The American journal of medicine, 2006. 119(10): p. 38-45.*
47. Camargo, C.A., et al., *Viral pathogens in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Internal and emergency medicine, 2008. 3(4): p. 355.*
48. Lieberman, D., et al., *Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. American journal of respiratory and critical care medicine, 2003. 167(3): p. 406-410.*
49. Wang, T.-T., et al., *Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. The Journal of Immunology, 2004. 173(5): p. 2909-2912.*
50. Liu, P.T., et al., *Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science, 2006. 311(5768): p. 1770-1773.*
51. Çilingir, B. and H. Günbatar, *Kronik obstruktif akciğer hastalığı ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişki. 2015.*
52. Riancho, J., et al., *Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. Thorax, 1987. 42(12): p. 962-966.*
53. Persson, L.J.P., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. PloS one, 2012. 7(6): p. e38934.*
54. Martineau, A.R., et al., *Vitamin D 3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. The lancet Respiratory medicine, 2015. 3(2): p. 120-130.*
55. Berry, D.J., et al., *Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. British Journal of Nutrition, 2011. 106(09): p. 1433-1440.*

56. Brot, C., N. Jorgensen, and O. Sorensen, *The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. European journal of clinical nutrition*, 1999. 53(12): p. 920-926.

