



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN
HASTALIĞIN AĞIRLIĞI İLE İLİŞKİSİNİN SAPTANMASI**

Dr. Eda DURMUŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2014



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

**İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN
HASTALIĞIN AĞIRLIĞI İLE İLİŞKİSİNİN SAPTANMASI**

Dr. Eda DURMUŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ahmet URSAVAŞ

BURSA-2014

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem	37
Bulgular.....	39
Tartışma ve Sonuç.....	43
Kaynaklar.....	48
Teşekkür.....	59
Özgeçmiş.....	60

ÖZET

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), akciğer parankiminin ve hava yollarının değişik derecelerde inflamasyon ve fibrozis ile hasarlanması sonucu oluşan 200'den fazla hastalığı kapsamaktadır. Son yıllarda, D vitamini eksikliğinin pulmoner fonksiyonlarda azalma, enflamasyonda artış ve immunitede azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Çalışmamızda İAH ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi ve D vitamini düzeyinin hastalığın ağırlığına etkisini saptamayı amaçladık.

Çalışmaya İAH tanısıyla takip edilen 30 hasta dahil edildi. Hastaların, demografik verileri, klinik özellikleri, solunum fonksiyon testleri, radyolojik görüntülemeleri ile D vitamini düzeyleri (25(OH)D) arasındaki ilişki incelendi.

Hastaların tümünde D vitamini eksikliği ya da yetersizliği saptandı. Kadın hastaların serum D vitamini düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu. Vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, İAH tipi, hastalık süresi ile D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Tanı tarihinden itibaren atak geçiren hastaların D vitamini düzeyi hiç atak geçirmeyenlere göre daha düşük bulundu. Difüzyon testi ve 6 dakika yürüme testi ile D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Korelasyon analizinde D vitamini düzeyi ile arter kan gazında ölçülen PaCO₂ düzeyi arasında pozitif korelasyon, ph ile negatif korelasyon bulundu. Ayrıca spirometrik inceleme sonucunda FEV₁ ve FVC değerleri ile D vitamini düzeyi arasında pozitif korelasyon görüldü.

Sonuç olarak, D vitamini düzeyinin solunum fonksiyonları ile ilişkili olduğu ayrıca İAH tanılı hastalarda D vitamini seviyelerinin yeterli düzeyin oldukça altında olduğu, D vitamini eksikliğinin hastalık progresyonuna katkı sağlayabileceği saptandı. Bu konuda daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte; gelecek çalışmalar, bu gözlemlenen ilişkinin altta yatan moleküler mekanizmalarını, D vitamini takviyesi ile klinik iyileşme ve akciğer fonksiyonlarında değişiklik olup olmadığını belirlemeyi hedeflemelidir.

Anahtar kelimeler: İAH, vitamin D, solunum fonksiyonları.

SUMMARY

Determination of the Relationship Between Vitamin D Levels and Severity of Interstitial Lung Disease

Interstitial lung diseases (ILD) include more than 200 diseases that becoming as a result of damagement in lung parenchyma and airways with different degrees of inflammation and fibrosis. In recent years, it's reported that vitamin D deficiency is related to decrease in pulmonary functions, increase in inflammation and decrease in immunity.

In our study we aimed to determine the relationship between the ILD and vitamin D level and the effects of the vitamin D level to the severity of that disease.

To that study 30 patients, being followed because of ILD diagnosis, were counted in. The relationship between the patients' demographic datas, clinical properties, respiration function tests, radiological imaging and vitamin D levels (25(OH)D) were analysed.

Among the whole patients it's determined that there is some vitamin D deficiency or insufficiency. The serum vitamin D level of the female patients was found considerably low. Any relationship between the vitamin D level and the body mass index, smoking, type of ILD, period of disease wasn't determined. It's found that the vitamin D level in patients having an attact begining from the diagnosis date was lower than the patients having no attact. Any relationship between the vitamin D level and carbon monoxide diffusion capacity or six minutes walking test wasn't determined. In correlation analysis, it's found that there was a positive correlation between the vitamin D level and the level of PaCO₂ measured in arterial blood gas analysis and a negative correlation with pH. Besides in consequence of the spirometric test, a positive correlation was observed between the vitamin D level and FEV₁ and FVC values.

As a result, it's determined that the vitamin D level is associated with respiration functions besides is quite below from the adequate level among the patients got a diagnosis ILD and vitamin D deficiency may contribute to the disease progression. Although it's needed to the studies including large patient groups, following studies must aim to determine the underlying molecular mechanisms of that observed relation and; whether there are some changes in lung functions or not and clinical recuperation or not with reinforcing of vitamin D.

Key words: IAH, vitamin D, respiratory functions.

GİRİŞ

I. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

I.A. Tanım

Akciğer parankimi alveol epiteli, kapiller endoteli ve bu yapılar arasındaki potansiyel boşluk ile birlikte perivasküler ve perilenfatik dokuların bulunduğu septalar interstisyum olarak isimlendirilir. Peribronkovasküler (aksiyel), periferik (subplevral) ve parankimal (alveolar-septal) interstisyel sistemler, alveol tip-I ve tip-II hücreleri, kapiller endoteli, alveolar makrofajlar, diğer hücreler ve ekstrasellüler matriks bu anatomik yapıyı oluşturmaktadır. İnterstisyumu tutan hastalıklar ise interstisyel akciğer hastalığı veya diffüz parankimal akciğer hastalığı olarak isimlendirilir (1).

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH) ve interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) eş anlamlı tanımlamalardır. Ancak interstisyel akciğer hastalığı sürecinde tüm akciğer parankimi etkilenir. Bu nedenle de interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) yerine diffüz parankimal akciğer hastalığı (DPAH) terimi kullanılması daha uygun bulunmuştur ve günümüzde bu terim daha sık kullanılmaktadır (2, 3).

I.B. Sınıflama

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları, bilinen veya bilinmeyen birçok etkenle akciğer parankiminin ve havayollarının değişik derecelerde inflamasyon ve fibrozis ile hasarlanması sonucu oluşan 200'den fazla hastalığı kapsamaktadır. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları için farklı kriterler esas alınarak değişik sınıflamalar yapılmıştır. Etyolojik, histopatolojik, radyolojik özelliklere göre yapılmış olan bu sınıflamaların her birinin yetersiz kaldığı noktalar vardır. Yeni etyolojik nedenlerin belirlenmesi ve hastalıkların patogenezinin aydınlanması ile sınıflamalar güncellenmektedir.

İlk sınıflama 1969 da Liebow ve Carrington tarafından yapılmıştır. İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) olarak tanım yapılmış ve hastalık, "usual interstisyel pnömoni" (UİP), "bronşiyolitits obliterans interstisyel pnömoni ve yaygın alveoler hasar", "deskuamatif interstisyel pnömoni" (DİP),

“lenfositik interstisyel pnömoni” (LİP) ve “giant cell interstisyel pnömoni” (GİP) olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. Muller ve Colby ile Katzenstein tarafından 1997’de bu sınıflama güncellenmiştir (4, 5) (Tablo-1).

Tablo-1: İdiopatik interstisyel pnömonilerin ERS/ATS 2002 öncesindeki sınıflaması.		
Liebow ve Carrington (1969)	Katzenstein (1997)	Müller ve Colby (1997)
• Usual interstisyel pnömoni • Deskuamatif interstisyel pnömoni • Bronşiolitis obliterans interstisyel pnömoni ve diffüz alveolar hasar • Lenfositik interstisyel pnömoni • Dev hücreli interstisyel pnömoni (Giant cell)	• Usual interstisyel pnömoni • Deskuamatif interstisyel pnömoni /respiratuar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı • Akut interstisyel pnömoni • Nonspesifik interstisyel pnömoni	• Usual interstisyel pnömoni • Deskuamatif interstisyel pnömoni • Bronşiolitis obliterans interstisyel pnömoni • Akut interstisyel pnömoni • Nonspesifik interstisyel pnömoni

ATS: American Thoracic Society, **ERS:** European Respiratory Society.

2002 yılında ise ATS (American Thoracic Society) ve ERS (European Respiratory Society) tarafından ortak olarak hazırlanan yeni bir sınıflama yapılmıştır (6). Bu sınıflamaya göre DPAH öncelikle dört ana gruba ayrılmıştır;

1-Etyolojileri bilinen parankim hastalıkları

2-İdiopatik İnterstisyel pnömoniler

3-Granülomatöz hastalıklar

4-Diğerleri

İİP’ler ise 7 alt gruba ayrılmıştır;

1-İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF)

2-Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)

3-Lenfositik interstisyel pnömoni

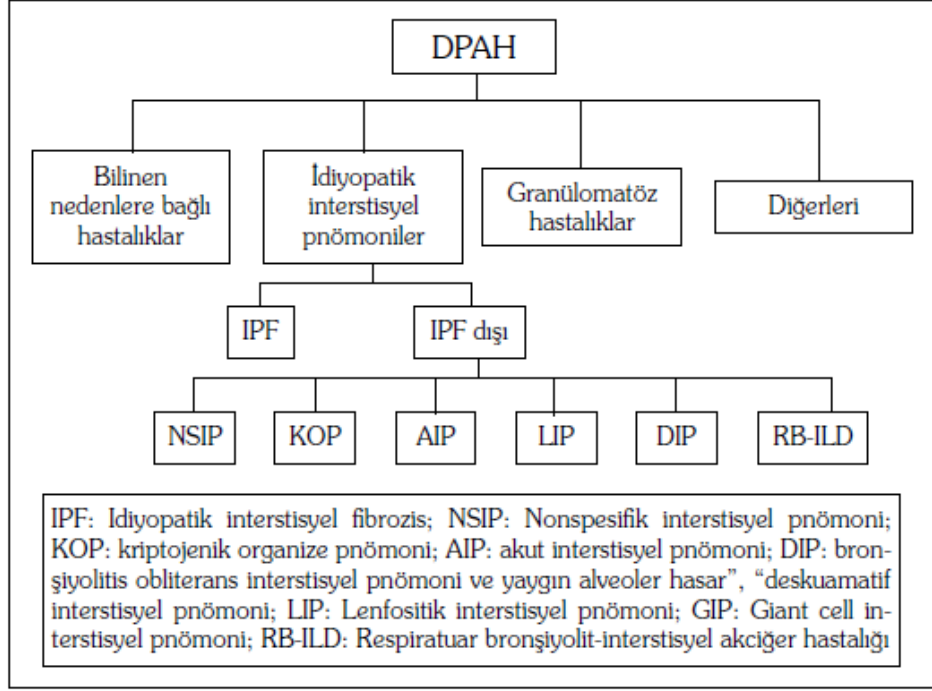
4-Akut interstisyel pnömoni (AİP)

5-Deskuamatif interstisyel pnömoni

6-Respiratuar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH)

7-Kriptojenik organize pnömoni (KOP)

Bu sınıflamanın önemli özelliği klinik, patolojik ve radyolojik bulgular dikkate alınarak yapılmış bir sınıflama olmasıdır (Şekil-1).



Şekil 1. DPAH hastalıklarının sınıflaması

2013 yılında ise ATS ve ERS idiyopatik interstisyel pnömonilerin sınıflamasında ortak bir güncelleme yayınlamıştır. Bu güncellemede DPAH tanı ve sınıflamasında multidisipliner yaklaşımın önemi vurgulanmıştır. Ancak bu sınıflama yeni bir bağımsız sınıflama şeklinde değil, 2002 sınıflamasına ek katkılar sağlayacak bir güncelleme şeklindedir (7). Bu güncellemeye göre İİP'ler "major, nadir görülen, sınıflandırılmayan" olarak üç başlık altında toplanmıştır. Major İİP'lerde kendi içinde üç sınıfa ayrılmıştır (Tablo-2).

Tablo-2: İdiopatik interstisyel pnömonilerin 2013 ATS/ERS sınıflaması.

1. Major İİP

A.Kronik fibrozan İİP

- İdiyopatik pulmoner fibröz
- İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni

B.Sigara ilişkili İİP

- Respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
- Deskuamatif interstisyel pnömoni

C.Akut/subakut İİP

- Kriptojenik organize pnömoni
- Akut interstisyel pnömoni

2. Nadir görülen İİP

- İdiyopatik lenfoid interstisyel pnömoni
- İdiyopatik plevraparankimal fibroelastozis

3. Sınıflandırılmayan İİP

ATS: American Thoracic Society, **ERS:** European Respiratory Society, **İİP:** İdiopatik interstisyel pnömoni.

I.C. Epidemiyoloji

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları ile ilgili epidemiyolojik veriler çoğunlukla ulusal istatistik vaka kayıtları, mortalite kayıtları gibi kayıt çalışmaları ile elde edilmektedir. Ancak hastalıklara ait sağlıklı epidemiyolojik veriler toplumsal tarama yöntemleri ile elde edilebilir. Kayıt çalışmaları her zaman gerçeği yansıtamayabilir. Vakayı kaydeden hekimin göğüs hastalıkları uzmanı, iç hastalıkları uzmanı ya da pratisyen hekim olmasına göre verilerin güvenliği değişebilir. Epidemiyolojik verilerdeki farklılıkların DPAH'ın tanı ve sınıflandırılmasındaki farklılıklara bağlı olabileceği de düşünülmektedir (8).

1994'te yayınlanan Coultas'ın çalışmasında New Mexico, Bernalillo'da Ekim 1988 ile Eylül 1990 arasındaki DPAH olguları prospektif olarak kaydedilmiştir. Bu olgular, göğüs ve aile hekimlerinden, hastane taburculuk kayıtlarından, ölüm belgelerinden ve patoloji raporlarından (otopsi

raporları dahil) olmak üzere 4 yolla saptanmıştır. Tanısı Ekim 1988'den önce konmuş olan 258 "prevalan olgu" ve tanısı Ekim 1988'den sonra konan 202 "insident olgu" saptanmıştır. Ancak bu çalışmada hastaların sadece %7'sinde histopatolojik tanı vardır. New Mexico çalışmasında erkek ve kadın cinsiyet için ayrı prevalans değerleri verilmiş (sırasıyla 100,000'de 81 ve 67), ancak genel prevalans verilmemiştir (9).

İspanya'da 1998-2000 yılları arasında, 29 devlet hastanesinden 34 göğüs hastalıkları uzmanının katıldığı prospektif bir çalışmada, hekimlere basit sorgu formu gönderilmiş ve bu yolla 807 olgu kaydedilmiştir (10). 2003 yılında Yunanistan'da "Hellenic Thoracic Society" 1 yıl içinde, standart sorgu formu ile hem önceden tanı konmuş yaşayan hem de yeni tanı konulan 967 olgu belirlemiştir. Yunanistan çalışmasından elde edilen DPAH prevalansı 100,000'de 17,3'tür (11).

Ülkemizde ise diffüz interstisyel akciğer hastalıklarının insidansını belirlemeyi hedefleyen 19 ilden 31 merkezin katıldığı prospektif bir çalışmada DPAH tanısı alan 2245 yeni olgu bildirilmiştir ve Türkiye'de DPAH insidansının 25,8/100,000 olduğu hesaplanmıştır. Olguların dağılımı ise şöyledir:

- Nedeni bilinen parankim hastalıkları: 535 (%23,8)
- Granülomatöz hastalıklar: 884(%39,4)
- İdiyopatik İnterstisyel pnömoni: 532 (%23,7)
- Diğer parankim hastalıkları: 99 (%4,4)

Ayrıca sarkoidoz olgularının %37 ve IPF olgularının ise %19,9 olduğu saptanmıştır (12).

I.D. Genel Yaklaşım

DPAH içerisinde çoğunun etyolojisi bilinmeyen 200'den fazla farklı klinikopatolojik antite bulunmaktadır. Ancak bu hastalıkların çoğunda bulunan ortak özellikler mevcuttur. Bu özellikler:

1. Hastalarda efor dispnesi ve kuru öksürük semptomlarının bulunması,
2. Akciğer radyolojisinde bilateral diffüz interstisyel infiltratlar görülmesi,
3. Solunum fonksiyon testlerinde restriksiyon, difüzyon kapasitesinde azalma, alveolo-arteryel gradientte artış bulunması,

4. Histopatolojik olarak akciğerde fibrozis, inflamasyon tespit edilmesidir.

Bu bulguların herhangi birisinin varlığında DPAH'dan şüphelenilmelidir (13).

Bazı DPAH'lar belli yaş gruplarında daha sık görülür ve bazıları bir cinsiyette daha sıktır. Örneğin; sarkoidoz, kollajen doku hastalıkları ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları, lenfanjioleyomiyomatozis, pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz, ailesel interstisyel akciğer hastalıkları 20-40 yaşları arasında daha sık görülmekteyken idiyopatik pulmoner fibrozis sıklıkla 50 yaş üzerinde görülür. Lenfanjioleyomiyomatozis ve tüberosklerozun akciğer tutulumu premenapozal kadınlarda daha sık görülmekteyken pnömokonyozlar, mesleksi karşılaşmanın daha fazla olmasından da kaynaklanacak şekilde daha çok erkeklerde görülmektedir (14, 15).

Öyküde hastaların DPAH sınıfını ve etyolojisini aydınlatmada faydası olabilecek ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, mesleksi ve çevresel maruziyetleri, sigara öyküleri ve ailesel öyküleri sorgulanmalıdır. DPAH'ların bir kısmı idiyopatik olmayıp eşlik eden hastalık varlığı (bağ dokusu hastalığı, ülseratif kolit, malignensi gibi) bu büyük heterojen grup içerisinde ayırıcı tanı için önemli ipuçları sağlar. Bu hastalıklar ya da tedavisinde kullanılan ilaçların bazıları DPAH'a yol açabilir. Bazı ilaçların (amiodaron, bazı kemoterapi ilaçları gibi) akciğerde interstisyel tutulum yapabileceği bilinmektedir. İlaça bağlı DPAH'ın ilacın kesilmesinden sonra da ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Radyasyonla ilişkili akciğer hastalıkları açısından öyküde radyoterapi alınıp alınmadığı, akciğerin ne kadarının radyasyon alanına girdiği ve kümülatif doz sorgulanmalıdır. Akut radyasyon pnömonisi ile ilişkili yakınmalar 4-12 hafta sonra ortaya çıkarken geç veya fibrotik radyasyon pnömonisi ile ilişkili yakınmalar 6-12 ay sonra görülebilir (14, 16, 17).

Sigara içme durumu ayırıcı tanıda çok önemlidir. Son yıllarda sigara ilişkili interstisyel akciğer hastalığı terimi bazı DPAH tipleri için kullanılmaya başlanmıştır (18). Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz ve deskuamatif interstisyel pnömoni sıklıkla sigara içenlerde ya da içip bırakmış olanlarda görülürken respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili İAH tanısı alan olguların neredeyse tamamı sigara içicisidir (19-22) (Tablo-3). Sigara içenlerde UIP, DIP, RB, NSIP gibi farklı patolojik paternler ve çok sayıda HRCT bulgusu bir arada dabilunabilir (23). Bu duruma amfizem ve pulmoner fibrozis birlikteliği

örnek gösterilebilir. Pulmoner fibrozis ve amfizem birlikteliği saptanan olgularda pulmoner hipertansiyon riskinde artış saptanmıştır ve prognoz yalnız pulmoner fibrozis olanlara göre daha kötü bulunmuştur (24, 25).

Tablo-3: Sigara ile ilişkili DPAH	
Respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı	%100
Deskuamatif interstisyel pnömoni	%90
Histiositozis-X	%90
İdiyopatik pulmoner fibrozis	%60

DPAH: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları.

Meslek öyküsünün ayrıntılı alınması DPAH listesinde yer alan bir grup hastalığın tanısı için oldukça önemlidir. Pnömokonyoz ve hipersensitivite pnömonisi tanıları için, hastanın sırasıyla inorganik ve organik tozlarlateması sorgulanmalıdır. Pnömokonyozlarda temas ile yakınmaların ortaya çıkması arasında çok uzun yıllara ulaşan sessiz bir dönem bulunabilmektedir. Hipersensitivite pnömonisi, çiftçi akciğeri olarak da bilinmektedir. Meslek olarak çiftçi olduğunu bildiren hastalarda buğday, arpa tarımı sorgulanmalı ve bu ürünlerin depolanma sırasında küflenmeleri ile ilgili bilgi özellikle alınmalıdır. Yine hobi olarak güvercin besleyen kişiler, organik toz teması ile hipersensitivite pnömonisi gelişimi için risk altındadır. Ayrıca hastaların yaşadıkları yerler asbest maruziyeti açısından sorgulanmalıdır (26).

Bazı DPAH'lar aile bireyleri arasında sık görülebildiği (IPF, NSIP, sarkoidoz gibi) ve DPAH'ların bazılarında otozomal dominant tipte ailesel geçiş kanıtlandığı (Ailesel IPF, tuberoskleroz, nörofibromatozis) için aile öyküsü önemlidir (16).

Nefes darlığı yakınması olduğu halde akciğer röntgenogramında patoloji saptanmayan ya da solunum fonksiyon testi normal olan DPAH olguları bulunabilir. Özellikle yüksek riskli gruplarda (örneğin skleroderma tanılı bir kadın, asbest işinde çalışan bir işçi ya da

hipersensitivite pnömonisi için etken olabilecek antijenlerle teması olan bir çiftçi gibi) ilişkili bir yakınma varlığında rutin radyolojik inceleme ya da solunum fonksiyon testi normal olsa da bilgisayarlı tomografi, egzersiz testi, diffüzyon testi, bronkoalveoler lavaj ya da akciğer biyopsisi gibi ileri incelemelere gidilmelidir.

I.E. Tanı

I.E.a.Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testleri (SFT) DPAH tanısında, hastalık ağırlığı ve prognozun belirlenmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılır (27). Fonksiyonel olarak, restriktif tipte ventilasyon defekti ve egzersiz toleransında azalma tipiktir. Bazı hastalıklarda hava yolu tutulumu da görülebildiği için SFT’de obstruksiyon bulguları da izlenebilir. Sarkoidoz, lenfanjioleiomyomatozis, Langerhans hücreli histiyositozis, konstrüktif bronşiyolit, respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ve hipersensitivite pnömonisi bu hastalıklara örnektir. Ayrıca, DPAH ile birlikte astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığında da solunum fonksiyon testlerinde hem obstrüktif hem restriktif patern görülebilir ve akciğer volümleri normale yakın değerlerde olabilir (28, 29).

I.E.b.Gaz Değişim Testleri

Hastalık başlangıcında ilk bulgu genellikle alveoler yapılara inflamatuvar ve immün efektör hücrelerin göçüyle başlayan alveolitdir. Alveolit, farklı DPAH’larda farklı şekillerde seyretmekle birlikte ortamdaki inflamatuvar hücreler, alveoler-kapiller ünitelerde hasar gelişimine ve gaz değişiminde bozulmaya yol açar. DPAH olan bireylerde arteriyel kan gazı analizinde genellikle hipoksemi, alveolo-arteriyel PaO₂ gradiyentinde artış ve bazen hipokapni izlenebilir. Ancak hastalığın erken döneminde arter kan gazı istirahatte tamamen normal saptanabilir. Bu nedenle egzersiz testleri ile desaturasyon gelişip gelişmediğine bakılmalıdır. Ayrıca, gaz değişiminin gerçekleştiği alveoler-kapiller membran yüzey alanında azalma nedeniyle karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) düşüş saptanır (28). Hastalığın erken dönemlerinde ilk ve tek gözlenen değişiklik DLCO’da azalma olabilir. DLCO, DPAH’da solunum fonksiyonlarını değerlendirmede en duyarlı testtir (30). DPAH’da DLCO, interstisyumda süregelen inflamatuvar

ve fibrotik aktivitenin akciğer volümlerine olan etkisinden bağımsız olarak düşmektedir. Bu nedenle diffüzyon kapasitesinin alveoler volüme oranı (DLCO/VA) da DLCO gibi düşmektedir (31).

DPAH'da solunum fonksiyon testlerinde görülen değişiklikler tablo-4 de özetlenmiştir.

Tablo-4: DPAH' da solunum fonksiyonları.	
Vital kapasite (VC)	Azalı
1. saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1)	Azalı
FEV1/VC	Normal/hafif artar
Total akciğer kapasitesi (TLC)	Azalı
Rezidüel volüm (RV)	Normal/hafif azalı
Diffüzyon kapasitesi (DLCO)	Azalı
DLCO/VA (Alveoler volüm)	Normal/hafif artar

DPAH: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları.

I.E.c. Egzersiz Testleri

DPAH tanılı hastalarda restriktif değişiklikler, gaz değişim anormallikleri, eşlik eden kardiyovasküler patolojiler ve iskelet kas fonksiyon bozuklukları egzersiz intoleransına neden olmaktadır. Altı dakika yürüme testi (6DYT) kolay uygulanabilir ve yaygın kullanımı olan bir egzersiz testidir. 6DYT, genel olarak pulmoner, kardiyovasküler ve nöromusküler cevap hakkında fikir verirken, kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) bu sistemlerden hangisinin egzersiz kısıtlanmasına neden olduğunu göstermektedir (32).

I.E.d. Radyoloji

Çeşitli radyolojik paternler görülebileceği gibi farklı paternler bir arada bulunabilir. Ayrıca lezyonların dağılım yeri DPAH tipine göre değişmektedir. Sarkoidoz, silikozis, progresif masif fibrozis, ankilozan spondilitte üst zon; idiyopatik pulmoner fibrozis, asbestozis, kollajen doku hastalıklarında ise alt zon tutulumu ön plandadır. DPAH tanılı hastalarda klinik-histopatolojik evre ile radyolojik bulgular arasında korelasyon zayıftır (33). Yüksek rezolüsyonlu

bilgisayarlı tomografi, akciğer grafisi normal olan hastalarda bile hastalığı daha erken evrede görüntüleme olanağı sağlar (34). Ayrıca hastalığın yaygınlığını daha iyi belirler ve biyopsi yerinin belirlenmesinde faydalıdır.

I.E.e. Bronkoalveolar Lavaj (BAL)

BAL, ilk olarak 1980'lerde tanı ve prognoz değerlendirmesi için kullanılmaya başlanmıştır. İlk olgu serilerinde BAL'ın tanı açısından granülomatöz ve fibrotik DPAH arasındaki ayırimda önemli bilgiler sağladığı gösterilmiştir. (Granülomatöz hastalıklarda BAL'da lenfositik hakimiyet saptanırken, fibrotik hastalıklarda nötrofili sık görülmüştür). Fakat BAL'ın, farklı tiplerdeki DPAH arasında tanı aralığını daraltmaya yardımcı olurken; DPAH'ın alt gruplarının oluşturulmasın dayetersiz kaldığı görülmüştür (35, 36). Günümüzde BAL alveolar hemoraji, pulmoner alveolar proteinozis, neoplazi, oportunistik enfeksiyonlar gibi sınırlı sayıda hastalığın tanısı için kullanılmaktadır. DPAH'da BAL bulguları Tablo-5'de özetlenmiştir (37).

Tablo-5: DPAH tanısında BAL bulguları.	
BAL BULGULARI	TANI
Eozinofili $\geq$ %25	Eozinofilik pnömoni
Lenfosit $\geq$ %25	Sarkoidozis, hipersensitivite pnömonisi, ilaç reaksiyonu, kronik berilyum hastalığı, lenfoproliferatif hastalıklar, lenfoid interstisyel pnömoni, sellüler NSİP
Nötrofil $\geq$ %50	Akut interstisyel pnömoni, diffuz alveoler hasar (DAH), interstisyel fibrozis (akut atak), infeksiyon
Kanlı sıvı	Pulmoner hemoraji, DAH
CD1a+ hücreleri $>$ %4	Pulmoner Langerhans hücreli histiositozis
PAS- pozitif süt gibi BAL sıvısı	Pulmoner alveoler proteinozis
Monotipik lenfositöz	Pulmoner lenfomatöz malignite
Skuamoz epitel hücreleri $>$ %5	Üst hava yolu sekresyonlarıyla kontaminasyon
Bronşiyal epitel hücreleri $>$ %5	Uygunsuz BAL analizi
Malign hücreler	Pulmoner malignite

DPAH: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları, **BAL:** Bronkoalveolar lavaj, **NSİP:** Nonspesifik interstisyel pnömoni.

I.E.f. Akciğer Biyopsisi

DPAH'da akciğer biyopsisi hastalığın evresini ve etyolojisini belirlemek için kullanılır. Başlıca biyopsi endikasyonları (38, 39):

- Tanı koymak,
- Hastalık aktivitesini değerlendirmek,
- Kronik, ilerleyici DPAH'ı taklit eden neoplazi veya infeksiyöz durumları dışlamak,
- Tedavi şansını değerlendirmek,
- Ciddi yan etkileri olabilecek bir tedaviye başlamadan önce prognozu belirlemek olarak sayılabilir.

Akciğer biyopsisi bronkoskopi yardımı ile daha az invazif olarak transbronşiyal (TBB), torakotomi ile açık akciğer cerrahisi veya endoskopik olarak video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ile sağlanabilir. Seçilecek yöntem şüphelenilen tanı ve olgunun genel durumuna bağlı olarak değişir. TBB, küçük biyopsilerin tanısal olabileceği özellikle bronkocentrik tutulumla eğilim gösteren DPAH'da ilk işlem olarak seçilmelidir. İşlem sırasında 4-6 örnek alınmalıdır. İPF şüpheli olgularda ilk işlem olarak önerilmemektedir. Transbronşiyal biyopsi; sarkoidoz, lenfanjitis karsinomatoza, eozinofilik pnömoni, Goodpasture's sendromu ve enfeksiyon şüphesinde ilk olarak tercih edilmelidir (40-43).

Cerrahi biyopsi, değerlendirme için daha büyük boyutta örnekler sağlama; aynı zamanda yüksek tanı (%90'ın üzerinde) ve düşük mortalite oranı (%5'in altında) ile tercih edilen bir yöntemdir. Ancak burada da yöntemin açık ya da endoskopik olarak yapılması cerrahın tecrübesine bağlıdır. Son dönemlerde VATS giderek daha fazla tercih edilmekte ve böylece morbidite oranı açık torakotomiye göre giderek azalmaktadır (44-47).

I.F. Patogenez

Alveol epitel hücre hasarı ve apoptozis pulmoner fibrozisin önemli özelliklerindendir. İPF'li hastalarda oksidatif stres, glutatyon azaması ve TGF- β 'nın alveol hücrelerinde apoptozisi ile ilgili olarak ayrıca bu hastalarda epitel hasarı gelişmesine katkısı olan TNF- α 'nın aşırı ekspresyonu bilinmektedir. Patogeneze, bazal membran bütünlüğünün bozulması sonucu çeşitli büyüme faktörlerinin ortama salınımı ile fibroblastların migrasyonu, proliferasyonu ve miyofibroblastlara dönüşümü sonucu kollajen üretimi de katkı sağlamaktadır (48).

TGF- β akciğer fibrozisinin önemli bir düzenleyicisidir ve aşırı ekspresyonu ilerleyici pulmoner fibroze neden olmaktadır. Son kanıtlar TGF- β 'nın epitel hücre transformasyonunu, mezenkimal fenotipte uyarma kapasitesi olduğunu da göstermektedir (epitelyal mezenkimal dönüşüm-EMT) (49). Ayrıca neovaskülarizasyonu indükleyen vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) fibroze paralel olarak arttığı gösterilmiştir (50). Koagülasyon kaskadının aktivasyonu da pulmoner fibrozis patogenezinde

önemli rol oynamaktadır. İPF’de küboidal epitel hücrelerden plazminojen aktivatör inhibitörlerinin (PAI-1 VE PAI-2) eksprese edildiği gösterilmiştir (51). Ayrıca antifibrotik özelliği de olan bir medyatör olan prostaglandin-E2’nin (PG-E2) İPF’li hastalarda azaldığı, matriks yıkım inhibitörleri olan metalloproteinaz doku inhibitörlerinin (TIMPs) arttığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak; pulmoner fibrozisin koagülasyon kaskadı, antioksidan yollar, apoptozis, anjiogenez, antiinflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, matriks düzenleyici faktörlerin anormal çalışmaları sonucu ortaya çıkan çoklu yolak mekanizması ile oluştuğu düşünülmektedir (52).

I.G. Tedavi

Diffüz parankimal akciğer hastalıklarının tedavi prensipleri 3 başlık altında toplanabilir:

- a.Genel önlemler
- b.İlaç tedavisi
- c. Akciğer transplantasyonu

I.G.a Genel Önlemler

Etyolojik Nedenden Uzaklaştırma: Bu durum özellikle ilaç kullanımına bağlı gelişen interstisyel hastalıkta, çevresel ve mesleki interstisyel hastalıklarda (hipersensitivite pnömonisi, pnömokonyozlarda) önem taşımaktadır. Hipersensitivite pnömonisinde maruz kalınan antijenden uzaklaştırma hastalığın tedavisi için yeterli olabilir.

Sigaranın Bıraktırılması: Langerhans hücreli histiositozis, deskuamatif interstisyel pnömoni ve respiratuar bronşiyolite bağlı interstisyel akciğer hastalığında ve İdiyopatik pulmoner fibrozis gibi interstisyel hastalıkların etyolojisinde sigara önemli rol oynar. Ayrıca sigara içmeye devam eden İPF’li hastalarda akciğer kanseri, içmeyen hastalara göre 10 kat artmaktadır. Bu hastalarda sigaranın mutlaka bıraktırılması sağlanmalıdır. Langerhans hücreli histiositozis, deskuamatif interstisyel pnömoni ve respiratuar bronşiyolite bağlı interstisyel akciğer hastalığında sigaranın kesilmesi hastalığın tedavisi için yeterli olabilir.

Destek Tedavi: DPAH olan her hasta oksijen tedavisi gereksinimi açısından değerlendirilmelidir. Tüm hastalara influenza ve pnömokok aşılı önerilmelidir. Ayrıca İPF gelişiminde ve progresyonunda gastroözofageal reflü

ve mikroaspirasyon önemli bir risk faktörü olarak kabul edildiğinden mutlaka tedavi edilmelidir. Pulmoner rehabilitasyon, interstisyel akciğer hastalığı olanlarda da yararlı olup, yapılan çalışmalarda dispnede anlamlı azalma ve 6 dakika yürüme testinde düzelme gözlenmiştir (53).

I.G.b İlaç Tedavisi

Antiinflamatuvar Tedavi: En yaygın kullanılan tedavidir. Kortikosteroidler tek başına veya diğer sitotoksik ve immünsupresan ilaçlarla birlikte en sık kullanılan ilaçlardır. Kortikosteroidler özellikle eozinofilik pnömoniler, hipersensitivite pnömonileri, ilaçların neden olduğu interstisyel akciğer hastalığı, sellüler NSİP, DİP ve KOP gibi hastalıklarda tek başına tedavi edici olmaktadır. Bu hastalıklarda 0,5-1 mg/kg/gün prednison oral yolla verildiğinde genellikle dramatik bir cevap alınır. Daha sonra cevap değerlendirilerek doz azaltılır ve hastalığı kontrol altında tutan minimal doza inilerek tedavi sürdürülür. İntravenöz yüksek doz steroid ise (500-3000 mg/gün metil prednisolon) sıklıkla siklofosfamid veya diğer immünsupressif ilaçlarla kombine olarak özellikle alveoler hemoraji ve hızlı ilerleyen glomerülonefritle seyreden ağır vaskülitlerde kullanılır (54).

İPF tedavisinde, kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda survi yönünden yarar gösterilememiştir ve yan etki fazla olduğu için tek başına steroid tedavisi önerilmemektedir. Yalnızca pulse veya yüksek doz steroidler (1-2 gr/gün metil prednisolon), tek başına veya siklofosfamid gibi diğer sitotoksik ilaçlarla kombine olarak İPF'deki akut alevlenmede kullanılabilir (55). Ancak İPF akut alevlenmesinde, pek çok vaka serilerinde tedaviye rağmen mortalite yüksek oranlarda bildirilmektedir. 2008 yılında yayınlanan BTS (British Thoracic Society) rehberinde ve daha sonra 2011'de yayınlanan ATS/ERS kanıta dayalı İPF tanı ve tedavi rehberinde hastaların çoğunda uygulanan destek tedaviye karşın, aktif tedaviyi tercih eden olgularda, hastaların yüksek kaliteli bir ilaç çalışmasına dahil edilmesi konusunda teşvik edilmesi gerektiği vurgulanmakta, bu sağlanamıyorsa özellikle erken evredeki seçilmiş vakalarda kortikosteroid, azatioprin ve N-asetil sistein (NAC) kombinasyonunun veya pirfenidone tedavisinin önerilebileceği bildirilmektedir (zayıf tavsiye) (53, 56).

Azatiopurin DNA ve RNA sentezini inhibe eden bir purin analogudur. Sitotoksik etkilerine ek olarak, natural killer (NK) hücre aktivitesini, antikor ve otoantikor yapımını ayrıca antikora bağlı hücrel sitotoksiteyi baskıladığı gösterilmiştir (57). İPF’de kullanılabileceği gibi idiyopatik NSİP ve kollajen doku hastalığına bağlı NSİP’de faydalı bulunmuştur (54).

Metotreksat DNA sentezi ve rejenerasyonunu bozar. Kendisi de pulmoner toksisite oluşturduğu için İPF’de kullanılması önerilmemektedir. Progressif sarkoidozisli hastalarda etkin bir steroid azaltıcı ajan olduğu gösterilmiştir (58).

Siklofosamid, Siklosporin, Mikofenolat mofetil de DPAH’da diğer kullanılan antiinflamatuvar ilaçlara örnek gösterilebilir.

Antioksidan Tedavi: Pulmoner fibroziste, oksidanların oluşturduğu hasar, parankimal hasara yol açan mekanizmalardan biri olduğundan, oksidan zedelemenin inhibisyonunun fibrozis tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla en sık N-asetil sistein kullanılmaktadır. Alveol epitelinin çevreleyen sıvıdaki redükte glutatyon ve bunun sentez ve yıkımındaki enzimler, antioksidan savunma sisteminin en önemli bileşikleridir. NAC, glutatyon sentezini uyararak antioksidan etki sağlamaktadır. İPF’de yüksek doz (1800 mg) NAC’ın etkileri immünsuppressif tedaviye eklenerek araştırıldığında, NAC verilen grupta, plaseboya göre solunum fonksiyonlarının daha iyi olduğu ve daha az yan etki geliştiği gözlenmiştir (59).

Antifibrotik Tedavi: Antifibrotik ajanlar, in vitro ve hayvan deneylerinde fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini azaltmaktadırlar. İnterferonlar ve pirfenidon son yıllarda bu amaçla denenmektedir.

Pirfenidon antifibrotik, antiinflamatuvar bir bileşik olup, antioksidan özellikleride vardır. TGF- β inhibisyonu yaparak kollajen sentezini önler. Ekstrasellüler matriksi azaltır ve fibroblast proliferasyonunu önler. İPF tedavisinde hastalık progresyonunu yavaşlatabileceği düşünülmüştür. Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, akciğer fonksiyonlarını stabilize ettiği ve akut alevlenme sayısını azalttığı gösterilmiştir (60, 61).

Antikoagülan Tedavi: Pulmoner emboli, İPF'li hastalarda sık görülen bir ölüm nedenidir. Ayrıca İPF ile birlikte sekonder pulmoner hipertansiyonu olan ve vasküler fenotipik patolojilerin saptandığı hastalarda mikrovasküler hasarlar gösterilmiştir (62). Ancak günümüzde antikoagülan tedavinin venöz tromboembolizmin önlenmesi dışında, İPF'de ayrı bir etkisi olup olmadığı net olarak bilinmemektedir.

Endotelin Reseptör Antagonistleri: Bosentan nonselektif Endotelin-1 reseptör antagonistidir. Endotelin-1 vazokonstrüksiyona neden olan, hayvan deneylerinde profibrotik özelliği gösterilmiş bir molekül olup, İPF'lilerde serum ve BAL'da yüksek Endotelin-1 düzeyleri, akciğer dokusunda da gösterilmiştir. Bosentan pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta olup, hayvan deneylerinde bleomisininden neden olduğu fibrozisi önlediği gösterilmiştir (63). İPF'de ise prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar sonucu hastalık üzerine anlamlı bir etki gözlenmemiştir (64, 65)

TNF Antagonistleri: Etanercept, infliximab ve adalimumab TNF- α inhibitörleri olup, hepsi de pulmoner fibrojenesis ve granümatöz inflamasyona aracılık eden önemli bir sitokin olan TNF- α 'yı nötralize ederler. Bu ajanların sarkoidoz ve vaskülitlerde denenmiş olduğu çalışmalar mevcut olup anlamlı etkileri saptanmamıştır. İPF'de 2008'de prospektif, çift kör, plasebo kontrollü etanercept çalışmasında etanercept ile hastalık progresyonunda anlamlı olmayan bir azalma olup, FVC ve DLCO'da değişiklik gözlenmemiştir (66).

Fosfodiesteraz İnhibitörleri: Sildenafil fosfodiesteraz 5 inhibitörü olup, cGMP'yi stabilize ederek vazodilatasyon yapar. İlerlemiş İPF'lilerde yapılan prospektif, çift kör, randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, 6 dakika yürüme testinde anlamlı düzelme gözlenmemiş, ancak DLCO ve yaşam kalitesi skorlarında düzelme gözlenmiştir (67).

I.G.c Akciğer Transplantasyonu: Medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda akciğer transplantasyonu olarak dahilinde ise düşünülebilir. Günümüzde, tek akciğer transplantasyonu tercih edilmektedir. Tek akciğer transplantasyonu için Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Derneği tarafından üst yaş sınırı 65 olarak verilmiştir.

Cerrahi başarısını etkileyen faktörler; diğer major organ disfonksiyonu, daha önceki toraks cerrahileri, beslenme durumu ve fizyolojik ve sosyal faktörlerdir (68).

II. D Vitamini

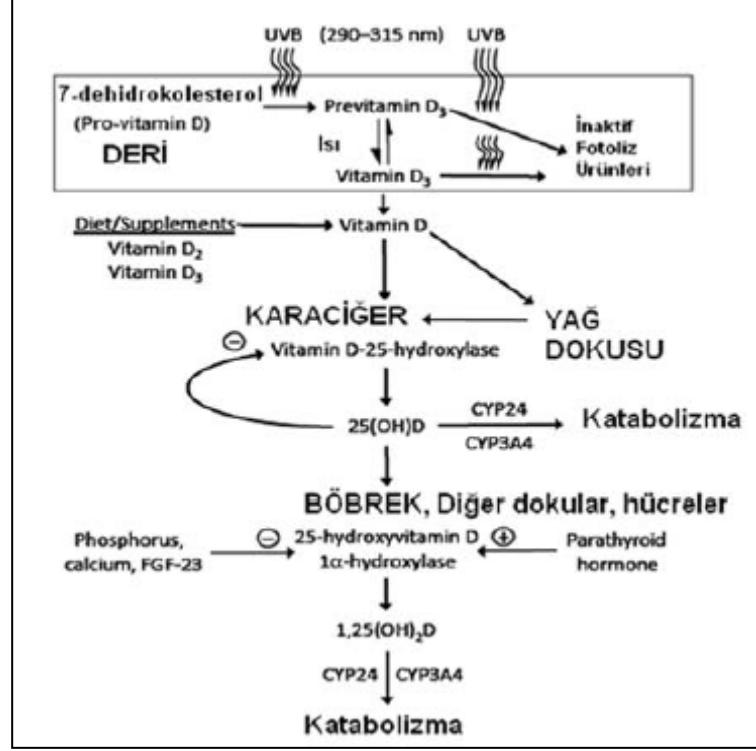
II.A. D Vitamini Metabolizması

D vitamini A, E ve K vitaminleri ile beraber yağda çözünen vitamin grubundandır. Klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenir ve hormon olarak da adlandırılır.

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevidir. İnsan vücudunda iki önemli formda bulunur. Birincisi diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen formu ergokalsiferol'dür (D2 vitamini). İkincisi ise hayvansal kökenli olup deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterol'den türeyen kolekalsiferol (D3 vitamini) formudur. D2 ve D3 vitaminin her ikisinde aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılmaktadır. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'inin kaynağı güneş ışınlarının etkisi ile deride yapılan kolekalsiferoldür. 290-315 nm dalga boyundaki ışınların etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterol'un (previtamin D3) nonenzimatik fotolizi sonucu önce previtamin D3 sentezlenir. Previtamin D3'den vitamin D3'e dönüşüm ısıya duyarlı olarak izomerizasyon ile gerçekleşir ve bu durum organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır. UV ışığa veya solar radyasyona uzun bir süre maruz kalınması durumunda previtamin D3 biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz inaktif yan ürünlerine dönüşür. Bir başka ifade ile deride previtamin D3 oluştuğunda, vitamin D3'e ya da inaktif metabolitlere dönüşmektedir. Diğer yandan deride sentezlenen vitamin D'nin fazlası da yine UV etkisi altında inaktif fotoliz yan ürünlerine dönüşmektedir. Bu durum gereksiz vitamin D sentezini önleyerek canlıyı vitamin D intoksikasyonuna karşı koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır.

D vitamini formlarının büyük bölümü serumda D Vitamini Bağlayıcı Protein'e (DVBP) bağlanarak taşınır. D vitamininin sadece %1-3'ü serbest şekildedir. D vitamini hedef dokudaki reseptörlerinde etkisini gösterebilmek

için önce karaciğerde 25-hidroksi D vitaminine (25(OH)D), daha sonrada böbrekte ve bazı diğer dokularda 1-alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1,25-dihidroksi D vitamini'ne (1,25(OH)₂D, aktif vitamin D) dönüşür (Şekil-2) (69-72).



Şekil-2: D vitamini metabolizması.

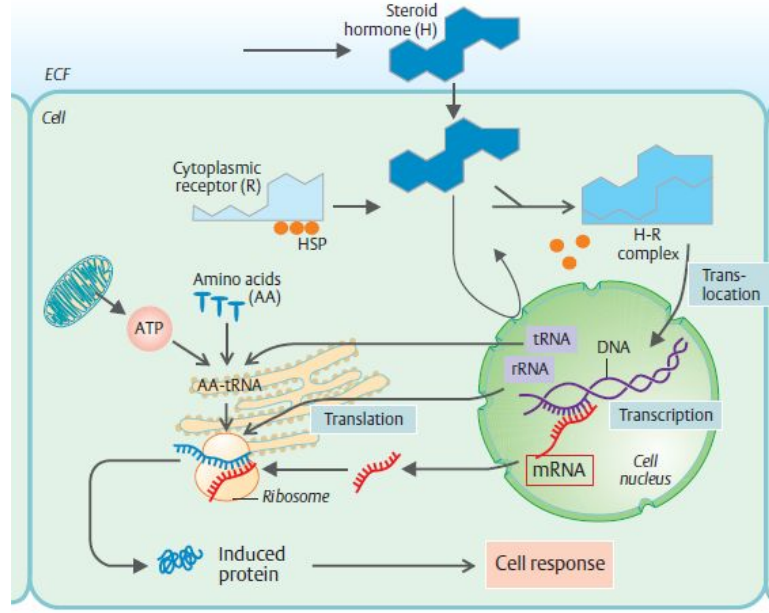
II.B. D Vitamini Etki Mekanizması

D vitamini reseptör düzeyindeki etkisini aktif D vitamini sayesinde gerçekleştirir. Bu etki diğer steroid hormonlarda olduğu gibi 'genomik' ve 'nongenomik' olarak iki yoldan gerçekleşmektedir. Saatler veya günler içinde gerçekleşen etkisi nükleer vitamin D reseptörü (VDR) üzerinden gen transkripsiyonunu regüle ederek oluşturduğu 'genomik' etki, dakikalar gibi daha kısa sürede gerçekleşen hücre membranı üzerindeki VDR reseptörlerine bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesaj yollarını aktive ederek gerçekleştirdiği etkisi ise 'nongenomik' etkidir (Şekil-3) (69).

Genomik yolda DVBP'lerle dokulara taşınan 1,25(OH)₂D hücre içine girerek VDR ile kompleks yapar. Bu kompleks retinoik asit X

reseptörünü'de (RXR) yanına alarak üçlü kompleks (1,25(OH)₂D-VDR-RXR) halinde DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı (VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır. Üçlü kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasına neden olurken bazı genlerin ise (enflamatuar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır. Bu transkripsiyonel aktivite ko-aktivatör ve ko-represörlerle denetlenmektedir. Nongenomik yolakta ise D vitamini plazma membranındaki VDR reseptörlerine bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesaj yolaklarını aktive eder. Bu yolak sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktifleştirilir. Nongenomik yolak daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde, bağırsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolağın psöriazis, tip I diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (73, 74).

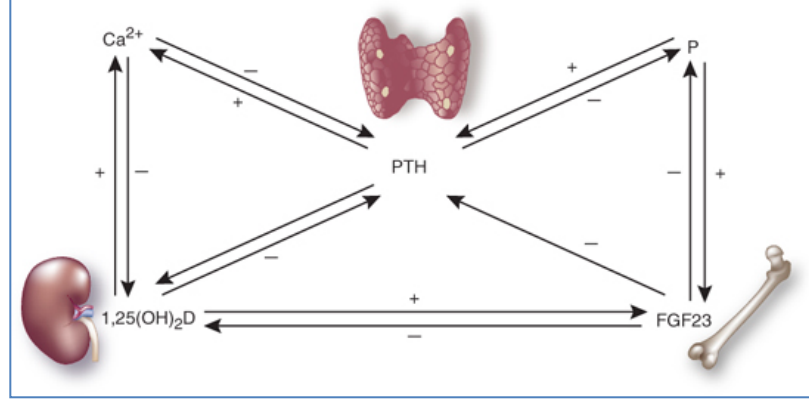
D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak total genomun % 0.8-5'ini regüle ettiğini vurgulamaktadır. Nagpal ve ark. (77) 1,25(OH)₂D'nin transkripsiyonel aktivitesi yoluyla 200'den fazla geni düzenleme yeteneğine sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu durum aktif D vitamininin hücresel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, diferansiasyon, apoptozis, membran transportu, hücresel metabolizma, adezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (75, 76).



Şekil-3: Steroid hormonların ve D vitamininin etki mekanizması.

II.C. D Vitamini Metabolizmasının Kontrolü

Derideki provitaminD₃, previtamin D₃ ve vitamin D₃ dönüşümü güneş ışınlarının denetimi altındadır. Karaciğerde ise D vitamini alımı arttıkça 25 hidroksilasyon hızı azalmaktadır. Böbrekte 1-alfa hidroksilasyon aktivitesini kontrol eden faktörler parathormon (PTH), kalsiyum (Ca) ve fosfor (P)'dur. Hipokalsemi, artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu yolu ile aktif D vitamini yapımını artırırken, hiperkalsemi, osteoblastlardan salgılanan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ve aktif D vitamininin kendisi ise 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinden aktif D vitamini sentezi üzerine inhibitör etki yapmaktadır. Serum Ca, P, PTH düzeylerinin normal sınırlarda olduğu durumlarda 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D, böbreklerden 24-alfa hidroksilaz enziminin aktivasyonu yolu ile biyolojik olarak inaktif şekillere metabolize olmaktadır (inaktif formlar: 24,25 dihidroksi vitamin D ve 1,24,25 trihidroksivitamin D). Bu enzim tercihen 1,25(OH)₂D'ye bağlanır ve böylece inaktivasyon yolu ile dokulardaki aktif D vitamininin etkisi sınırlanır. 1,25(OH)₂D sentezi azaldığında 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi artarken, 24-hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır. Yine FGF-23'ün, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (78, 79) (Şekil-4).



Şekil-4: Vitamin D metabolizmasının kontrolü. **PTH:** Parathormon, **Ca:** Kalsiyum, **P:** Fosfor, **FGF23:** Fibroblast büyüme faktörü-23.

II.D. Böbrek Dışı Dokularda Aktif Vitamin D Sentezinin Kontrolü

25(OH)D'den 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığı ile aktif D vitamini sentezinin sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve VDR geni renal hücreler dışında deri, plasenta, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit, ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir (80, 81). Belirtilen dokularda yapılan aktif D vitamininin daha çok intrakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü, dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidozis, tüberküloz, granülomatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlarda katkı sağladığı bildirilmektedir. Örnek olarak; aktive makrofajlarda TLR (toll-like reseptör) uyarılması ile aktif D vitamininin üretimi artar ve böylece sarkoidoz ve tüberküloz gibi granülomatöz hastalıklarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişir. Bu hücrelerde aktif D vitamini yapımı birincil olarak substrat bağımlıdır. PTH ve FGF-23'e ait reseptörler bu dokularda bulunmadığından aktif D vitamini yapımı ve denetiminde görev almazlar. Aktive makrofajlarda aktif D vitamininin 1-alfahidroksilaz enzimi üzerinden negatif geribildirim de yoktur. Yine bu hücrelerde 24-hidroksilaz enzimi eksprese olmakla birlikte fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Keratinositler ilgili reseptörler vasıtası ile uyarılır ve TNF- α ve interferon-gamma keratinositlerde aktif D vitamini üretimini artırır. Makrofajların aksine keratinositlerde tam fonksiyon gören 24-hidroksilaz enzim aktivitesi vardır ve

aktif vitamin D tarafından indüklenir ve böylece aktif D vitamini epidermiste kendi sentezini alternatif katabolizma yoluyla sınırlamış olur (69, 76, 79, 82).

II.E. D Vitamini Durumunun Değerlendirilmesi

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

Vitamin D eksikliği, yetersizliği, yeterli düzeyi ve toksik düzeyi belirleyecek sınır değerleri belirlemek güçtür. Bazı çalışmalarda vitamin D eksikliği serum 25(OH)D düzeyi ≤ 20 ng/ml ve vitamin D yetersizliği 21-29 ng/ml olarak tanımlanmaktadır. PTH'yı aktive etmeyecek en düşük 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml (75 nmol/l) olarak bildirilmiştir (83-86) (Tablo-6).

Tablo-6: Serum 25(OH)D düzeyinin değerlendirilmesi.	
Vitamin D Durumu	Serum 25(OH)D düzeyi (ng/mL)
Ağır vitamin D eksikliği	< 10
Vitamin D eksikliği	11-20
Vitamin D yetersizliği	21-29
Yeterli Vitamin D düzeyi	≥ 30
Vitamin D Fazlalığı	>100
Vitamin D İntoksikasyon	> 150

II.F. D Vitamini Eksikliği Prevalansı

Günümüzde D vitamini yetersizliği ve eksikliği prevalansı endişe verici şekilde artış göstermektedir (87). NHANES III çalışmasında Amerika nüfusunun geniş bir bölümünde D vitamini düzeyinin düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir. Bu durum Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve diğer birçok ülkede yapılan diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (88, 89). Ayrıca doktorlar ve hemşireleride içeren sağlıklı insanlarda da vitamin D eksikliğinin prevalansının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (90).

Türkiye’de ise D vitamini eksikliği prevalansını %67-93 gibi yüksek oranlarda bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (91). Bir diğer çalışmada Avrupa’da yaşayan Türk’lerde D vitamini düzeyi yerli Avrupalı’lara göre daha düşük bulunmuştur (92).

II.G. D Vitamini Eksikliği Nedenleri

Ülkemizde D vitaminin yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımı D vitamini eksikliğinin en sık görülen nedenidir. D vitamini eksikliği nedenleri üç ana başlık altında toplanabilir (93) (Tablo-7).

Tablo-7: D vitamini eksikliği nedenleri.
1. D Vitamininin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı
Yetersiz güneş ışını Alınan yiyeceklerin D vitamini içeriklerinin düşük olması Gebelikte kötü beslenme Koyu cilt rengi
2. Yağda eriyen vitaminlerin düşük emilimi
Kolestatik karaciğer hastalıkları Pankreatik yetmezlik Biliyer obstrüksiyon Çölyak hastalığı Kısa bağırsak sendromu
3. D Vitamini metabolizması bozuklukları
Sitokrom P-450 enziminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital, rifampin) Bozuk 25(OH)D vitamini yapımı Difüz karaciğer hastalığı Düşük 1,25(OH)2D vitamini sentezi İlerlemiş renal hastalıklar Hereditör renal alfa-1 hidroksilaz eksikliği (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 1) 1,25(OH)2D vitaminine son organ direnci (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 2)

II.H. Vitamin D'nin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

Vitamin D'nin kemik metabolizması üzerine üç temel etkisi bulunmaktadır (70, 94).

1. D vitamini bağırsak kalsiyum emilimini artırır. Bağırsak epitelyum hücrelerinde VDR'ye bağlanan D vitamini kalsiyum bağlayan proteinin sentezini artırarak kalsiyumun aktif transportunu artırır. Aktif transport yanında kalsiyum bağırsaklarda hücre kenarlarında difüzyon yoluyla da emilir. Aktif transportun eşik değeri varken difüzyon sisteminin eşik değeri yoktur ve diyetle alınan kalsiyum miktarına bağlıdır. D vitamini varlığında

diyetteki kalsiyumun %30-40'ı emilirken D vitamini yetersizliğinde kalsiyumun %10-15'i emilir. D vitamini bağırsaklardan fosfor Emilimini de artırır.

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

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

II.1. Vitamin D'nin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri (79, 87)

D vitamini hem kalsiyum metabolizması hem de iskelet dışı etkilerini VDR aracılığı ile yapar. Ayrıca 25(OH)D'nin böbrek dışı dokularda 1- α hidroksilaz enzimi ile 1,25(OH)₂D'ye dönüşebildiği gösterilmiştir. D vitamininin böbrek dışında yapıldığı yönünde ilk bildiriler 1980'li yıllarda hiperkalsemi saptanan sarkoidoz ve tüberkülozlu olgularda uygun olmayan bir şekilde normal veya yüksek aktif D vitamini saptanan olgulara dayanmaktadır (95, 96). Daha sonra makrofajların 25(OH)D'den aktif D vitamini yapma yeteneklerinin olduğu bildirilmiş; ardından bu özelliğin deri, meme, kolon, prostat, akciğer ve beyin dokularında da olduğu bulunmuştur (97).

Tüm bu veriler D vitamininin parakrin ve otokrin düzenleyici özellikleri olduğunu göstermektedir. Ayrıca direk ya da indirekt olarak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, hücre proliferasyonunun, diferansiyasyonunun ve apoptozisinin regülasyonunda görev alan genleri kontrol etmektedir (94, 98).

II.I.a. İmmün Sistem Üzerine Etkisi

D vitamininin immün fonksiyonların modülasyonu üzerine olan etkileri yaklaşık 25 yıl öncesine uzanan üç önemli bulguyla aydınlanmaya başlamıştır. Bunlar;

1. İnsan aktif enflamatuvar hücrelerde VDR'nin varlığı,
2. Aktif D vitamininin T hücre proliferasyonunu inhibe etme yeteneği,
3. Sarkoidoz gibi hastalıklarda aktive olan makrofajların 1-alfa hidroksilaz ekspresyonu yolu ile aktif D vitamini üretimini sağlamasıdır (99).

D vitamininin hem doğal immünite hem de kazanılmış immünite üzerine etkileri gösterilmiştir. Doğal immünite invazif patojenlere karşılık veren ilk immün yanıttır. D vitamininin doğal immüniteye etkisi, antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek ve enflamatuvar aktiviteyi baskılayarak gerçekleşir. İnsan monositlerinin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ile tedavisi sonucu toll-like reseptörlerden (TLR) TLR-2 ve TLR-4'ün ekspresyonunun baskılandığı gösterilmiştir. TLR'ler, erken dönem enflamatuvar cevapların başlamasında önemlidir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ile monositlerdeki TLR ekspresyonunun azalması, proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle $\text{TNF-}\alpha$) üretimini azaltır. Ayrıca D vitamini, efektör immün cevabı azaltır ve insan antimikrobiyal peptid (AMP) sentezini uyarır. İnsanlardaki tek katelisin ailesinden olan AMP "insan katelisin antimikrobiyal peptid-18" (hCAP-18); nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde gösterilmiştir. hCAP-18 geni, VDR bağlama bölgesi içerir. Böylece $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini insan monosit, nötrofil, keratinosit ve solunum epitelinde hCAP-18 ekspresyonunu artırır. Bu durum, D vitamini ile enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (100).

Kazanılmış immünite; makrofajlar ve dentritik hücreler gibi hücreler tarafından sunulan antijenlere karşı T ve B lenfositlerin sırası ile sitokin ve immünglobulinler üreterek egzogen ajanlara karşı spesifik olarak savaşma kabiliyeti ile fonksiyon görür. D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine

inhibitör etki gösterir. Aktif D vitamini özellikle immünglobülin üretimini baskılar ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını süprese eder. Yine D vitamini, T hücre proliferasyonu üzerine baskılayıcı etki yapar. VDR'nin timus ve periferik T hücrelerinde bulunması D vitamininin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. B hücrelerinde ise VDR ihmal edilebilecek düzeydedir. Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre iki farklı tip T hücreye ayrışır. Bunlar Th-1 (enflamatuvar T-hücreler), Th-2 (antienflamatuvar T-hücreler) hücreleridir. Th-1 hücreleri; proenflamatuvar sitokinler, IFN-gamma, IL-2 ve TNF- α , üretirler ve bu sayede kuvvetli hücresel immün cevaptan sorumludurlar (otoimmünite). Th-2 hücreleri ise antienflamatuvar sitokinler, IL-4 ve IL-5 üretir ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludur. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yönde çalışacağını gösterir. Yapılan çalışmalarla D vitamininin Th-2 hücrelerini uyararak antienflamatuvar sitokinleri (TGF- β , IL-1, IL-4, IL-5) ürettiği; böylece in vivo ve in vitro olarak antienflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine D vitamini proenflamatuvar Th-1 hücre üzerinden IFN-gamma, IL-2, IL-3 ve TNF- α salınımını inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterebilmektedir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th-1 yanıtı için karakteristik olan proenflamatuvar sitokinler aslında tip1 diyabetes mellitus (DM), multiple skleroz (MS), romatoid artrit ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün tabanlı kronik sistemik hastalıkların etiyopatogenezinde de görev almaktadırlar.

Bir antijen sunucu hücre olan dendritik hücreler bol miktarda VDR içerirler ve bu hücrelerin olgun şekilleri etkili Th-1 yanıtı için ve bir proenflamatuvar sitokin olan IL-12 salınımı için gereklidir. Aktif D vitamini, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek IL-12 salınımını inhibe ederken, antienflamatuvar sitokin olan IL-10 salınımını artırır ve dengenin Th-2 yönüne kaymasını sağlar.

Th-1 ve Th-2 hücrelerine ek olarak CD4 T hücreleri, regülatör (Treg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilir. T regülatör hücreler self toleransın idamesini sağlar. Bu hücrelerin (Treg) anahtar görevi periferik T hücrelerinin othereaktivasyonunu önlemektir. D vitamini eksikliği durumunda Treg sayısı ve

aktivitesi bozulur; Th-1 üzerine blok etkisi kalkar ve söz konusu otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlanır. Th-17 ise birçok otoimmün süreçte ve transplant rejeksiyonunda görev almaktadır. Aktif D vitamininin, Th-17 üzerine inhibitor etki yaparak otoimmün hastalıkların kısmen de olsa önlenmesinde görev aldığı yönünde son zamanlarda yayınlar bulunmaktadır. D vitamini eksikliği durumunda daha güçlü bir Th-1 cevabına bağlı olarak immün yanıt bozulur, lökosit kemotaksisi etkilenir ve enfeksiyonlara eğilim artar.

Sonuç olarak, aktif D vitamininin Th-2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10, TGF- β) artırdığı, Th-1 ve Th-17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN-gama, TNF- α) üretimini azalttığı ve B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını, dendritik hücrelerin ise olgunlaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (76, 78, 99, 101-104).

II.I.b. Otoimmün Hastalıklar Üzerine Etkisi

Epidemiyolojik veriler, D vitamini ile otoimmün hastalıklara yatkınlık ve hastalık şiddeti arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir (105, 106). 1,25(OH)₂D ile Th-1 ilişkili inflamatuvar cevabın baskılanması, D vitaminin Th-1 ilişkili otoimmün hastalıkları önlemesindeki ana mekanizmayı oluşturmaktadır (82). Vitamin D eksikliği ile ilişkili otoimmün hastalıklara örnek multiple skleroz, romatoid artrit, Crohn hastalığı ve tip1 diyabet olarak sayılabilir. Buna ek olarak, vitamin D reseptör geninde oluşan polimorfik değişikliklerin Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı ve Addison hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (107, 108). Tip1 DM'de, maternal vitamin D eksikliği sonucu, anne karnında pankreatik beta hücrelerine karşı otoimmünite geliştiği gösterilmiştir (109).

Güneş ışığı ve enlem ilişkisinin epidemiyolojik çalışmalarla en iyi gösterildiği otoimmün hastalıklardan biri multiple sklerozdur. Avustralya'da yapılan bir retrospektif çalışmada, 1920-1950 yılları arasında tüm tanı alan MS hastaları incelenmiş olup, Kasım ve Aralık ayında doğan kişiler, Mayıs ve Haziran ayında doğan kişilere göre %30 daha fazla MS tanısı almışlardır (110). 35,000 çift anne ve kız çocuğunun katıldığı başka bir çalışmada ise, 199 kız çocuğunda MS geliştiği gözlemlenmiş olup, hamilelik süresince

yüksek doz vitamin D alan annelerin kızlarında, düşük doz vitamin D alan annelerin kızlarına oranla %45 daha az MS geliştiği gösterilmiştir (111).

II.I.c. Enfeksiyon Hastalıkları Üzerine Etkisi

Vitamin D yetersizliği ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkinin en tipik örneği tüberkülozdur (TB). Balık yağının tüberküloz tedavisindeki etkisi 1800'li yılların ortalarına kadar uzanmaktadır. 1900'lü yılların başlarında ise güneş ışığı ile derinin mikobakteriyel enfeksiyonlarının tedavi edildiği gösterilmiştir (112, 113).

Birçok çalışmada düşük vitamin D seviyeleri ile TB enfeksiyonuna yatkınlık ve hastalığın progresyonu arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır (114, 115). Yapılan bir çalışmada, TB hastalarına 6 haftalık standart TB tedavisine ek olarak vitamin D veya plasebo verilmiş, vitamin D tedavisi alan grupta, balgam ve radyolojik düzelme (%100) plasebo grubuna göre (%76,7) daha yüksek oranda tespit edilmiştir (116).

Katolisidin, konak savunmasında multifonksiyonel rolleri olan, salınımı $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ile artan bir antimikrobiyal peptit (AMP) dir. Virüsent *M. tuberculosis* enfekte insan makrofajlarında tedaviye $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ eklenmesi sonrası, TLR aktivasyonu ile VDR geninin upregülasyonunun sağlandığı ve CYP27B1 ($1-\alpha$ hidroksilaz) enziminin uyarıldığı, bununda katelisidin uyarımını sağlayarak intrasellüler tüberküloz basilinin öldürülmesi ve yaşayan basil sayısında azalma ile sonuçlandığı gösterilmiştir (117, 118). Bir vaka-kontrol çalışmasında ise vitamin D düzeyi ile non-tüberküloz mikobakteri (NTM) akciğer enfeksiyonları arasındaki ilişki değerlendirilmiş, NTM olan hastalarda ağır vitamin D eksikliğinin prevalansı daha yüksek bulunmuş ve vitamin D eksikliğinin NTM enfeksiyonu için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (119).

Kistik fibrozis (KF) tekrarlayan enfeksiyonlar ve yetersiz vitamin D konsantrasyonu ile karakterize bir diğer hastalıktır. Bu hastalarda malabsorpsiyon sorunu vardır ve D vitamini ile diğer yağda eriyen vitaminlerin desteğe rağmen seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca KF'li hastalarda antibiyotik direnci önemli bir problemdir. Antibiyotik tedavisinin etkinliğini arttırmak için AMP kullanımı ile ilgili çalışmalar umut vericidir. Yim ve ark. (120) sağlıklı ve KF'li hastaların bronşiyal epitel

hücrelerinde salınımını $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin uyardığı katelisin varlığını göstermişlerdir. Ayrıca $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ile tedavi edilen bronşiyal epitelyum hücrelerinin antibakteriyel aktivitelerinin arttığını göstermişlerdir. Bu sonuçlarla, bronşiyal epitelde katelisin salınımını arttıracak inhale $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kullanımı gündeme getirilmiştir (121).

D vitamini eksikliğin otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları ve influenza enfeksiyonu için de risk oluşturduğu bildirilmiştir (122). İnfluenza enfeksiyonun kış aylarında artması ile ortaya çıkan mevsimsel özelliği ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişki düşündürücüdür (123). Ayrıca D vitamini eksikliği durumunda, özellikle kış aylarında invaziv pnömokokal enfeksiyonlar, meningokokal enfeksiyonlar, A grubu streptokokal hastalıklar sık görülmektedir. Bu üç bakteri de D vitamininin indüklediği antimikrobiyosidallere duyarlıdır. Sonuç olarak farmakolojik dozda D vitamininin adjuvan olarak birçok enfeksiyonun tedavisinde etkin olabileceği öne sürülmüştür. Örnek olarak bir çalışmada bir yıl süre ile 2000 U vitamin D desteği sağlananlarda soğuk algınlığı ve influenza enfeksiyonun gözlenmediği bildirilmiştir (124).

Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda D vitamini düzeyini ve D vitamini düzeyinin enfeksiyon hastalıkları üzerine etkisini saptamayı amaçlayan prospektif gözlemsel bir çalışmada, istatistiksel öneme ulaşmamakla birlikte D vitamini eksikliği olan grupta enfeksiyon oranı daha yüksek bulunmuştur ($P=0,117$). Ayrıca yine bu çalışmada *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları vitamin D eksikliği olan grupta anlamlı olarak daha sık saptanmıştır (sırasıyla %25 ve %10, $P=0,012$) (125).

II.1.d. Kansere Üzerine Etkisi

Ekvatordan uzaklaştıkça, kanser riskinde ve insidansında artış gözlemlenmiştir. Ayrıca yaz aylarında tanı alan kanserlerin, sağ kalımlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Türkiye’de yapılan bir çalışma sonucunda, 698 cerrahi uygulanan küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastada, yaz aylarında cerrahi yapılanlarda survi süresinin kış aylarında opere edilen gruba göredaha uzun olduğu saptanmıştır (126). Daha yüksek enlemlerde kanser gelişme riskinin artmasının ve daha kötü prognoza sahip olmasının en

olası açıklamasının vitamin D eksikliği olabileceği düşünülmektedir (127-129).

1,25(OH)₂D'nin kansere karşı koruyucu etkisini, hem antiproliferatif etkiyle hem de hücrelerin differansiyasyonunu düzenleyerek gösterdiği öne sürülmektedir. Vitamin D aynı zamanda tümörün yayılımını kolaylaştıran telomeraz ekspresyonunu, apoptozisi ve anjiyogenezi inhibe etmektedir (130). Ayrıca vitamin D, DNA'yı tamir eden genlerle, genomun bütünlüğünü sağlayan genlerin ekspresyonunu uyarmaktadır (131).

Kolon, meme, over ve prostat kanserleri bazı çalışmalarda vitamin D eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (132-134). Vitamin D alımının artmasıyla hem meme hem de kolon kanseri riskinde %50, prostat kanseri riskinde %49 ve over kanseri riskinde ise %36 azalma olduğu saptanmıştır (135, 136).

II.I.e. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) Üzerine Etkisi

Kardiyovasküler sisteme ait endotelial hücreler, kardiomyozitler, vasküler düz kas hücrelerinde VDR bulunur ve aktif D vitamini ile etkileşime girerler. Vitamin D eksikliği sonucunda, hem renin-anjiyotensin aktivasyonu hem de kalsiyum kanallarının fonksiyonları ile görevli genlerin ekspresyonu artmaktadır. Bu genlerin aktivasyonu ise hipertansiyon, sol ventriküler hipertrofi ve konjestif kalp yetersizliğine neden olmaktadır (137) (Şekil-5).

Kalp yetersizliği, artmış renin-anjiyotensin-aldesteron sisteminin (RAAS) aktivitesiyle ilişkili olup, vitamin D eksikliğinde bu sistemin aktivitesi daha da artış göstermektedir (138). RAAS aktivasyonu aynı zamanda pulmoner hipertansiyon ile ilişkilidir. Demir ve ark. (139) tarafından yapılan bir çalışmada D vitamini düzeyi düşük olanlarda kontrol grubuna göre sistolik pulmoner arter basıncı daha yüksek saptanmıştır.

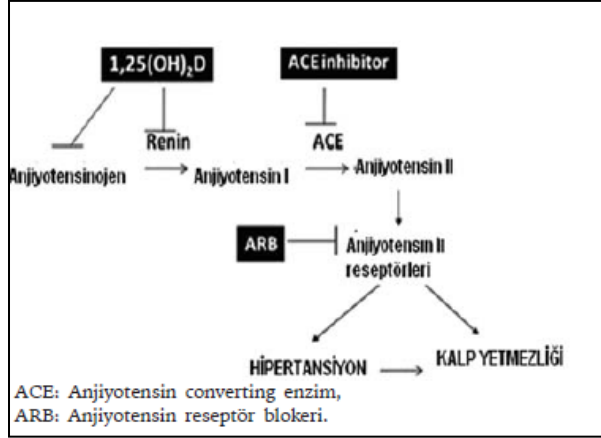
NHANES çalışması sonucunda vitamin D düzeyi azalması, kardiyak olaylardaki artış ile ilişkilendirilmiştir (140). Ayrıca NHANES çalışmasında, vitamin D düzeyi normal olan kişilere göre, vitamin D yetersizliği saptananlarda kalp yetersizliğinden ölümlerde 2 kat, vitamin D eksikliği olanlarda ise 3,4 kat risk artışı saptanmıştır (141). "Framingham Offspring Study" çalışmasında KVH öyküsü olmayan 1739 katılımcı ortalama 5,4 yıl takip edilmiş, 25(OH)D düşük olanlarda KVH'lara bağlı olayların %53-80 daha fazla olduğu saptanmıştır (142). Hipertansiyon ile vitamin D eksikliğinin

beraber görüldüğü durumlarda vitamin D eksikliğinin düzeltilmesiyle bazı çalışmalarda kan basıncı düzeylerinde düzelmeler saptanmıştır. Üç randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir metaanalizde doğal vitamin D suplemantasyonunun sistolik kan basıncını 2-6 mmHg azalttığı gösterilmiştir (143-145).

Vitamin D eksikliğinde, kardiyovasküler olay gelişiminde de artış saptanmıştır. 18,225 erkekten oluşan bir vaka-kontrol çalışmasında 25(OH)D düzeyleri 15 ng/mL'den düşük olanlarda, >30 ng/ mL olanlara göre miyokard infarktüsü (MI) riskinin arttığı bulunmuştur (146). Vitamin D eksikliği olan kalp yetersizliği hastalarında, sitokin seviyelerinde daha fazla artış olup, vitamin D tedavisi ile bu sitokinlerin düzeyinin azaldığı saptanmıştır (147).

Kardiyovasküler hastalıklar son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda en önemli ölüm nedenidir. SDBY olan hastalarda VDR gen polimorfizminin sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olduğu ve ventrikül hipertrofisi progresyonunu öngördüğü gösterilmiştir (148). Ayrıca kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda kötü vitamin D durumunun koroner vasküler kalsifikasyon, kalp yetmezliğini içeren kalp hastalıkları ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (149).

D vitamini tedavisinin KVKH'lar üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada, postmenapozal 36,282 kadına vitamin D3 (400 IU/gün) ve kalsiyum (1000 mg/gün) replasmanı yapılmış, ortalama 7 yıllık takipte kardiyovasküler olaylarda (koroner kalp hastalığı, inme) ve mortalitede anlamlı bir etki görülmemiştir (150). KBH olan hastalarda yapılmış bir çalışmada vitamin D suplemantasyonunun kardiyovasküler olaylar veya mortaliteye etkisi görülmemiştir (151).



Şekil-5: D vitamininin renin-anjiyotensin sistemi üzerine etkisi

II.I.f. Solunum Sistemi Hastalıkları Üzerine Etkisi (152-155)

D vitaminin aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ eksikliği pulmoner fonksiyonlarında azalma, enflamasyonda artış ve immunitede azalma ile ilişkili bulunmuştur (156, 157).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin solunum sistemi üzerine çeşitli etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu etkilerden bazıları aşağıdaki gibi sayılabilir (158, 159):

1. Matriks metalloproteinazlarını inhibe eder.
2. Fibroblast proliferasyonunu inhibe eder.
3. Kollajen sentezini etkileyerek akciğer dokusunun yeniden yapılanmasına katkıda bulunur.
4. Antienflamatuar etkisi vardır.
5. Epitel hücrelerinde antimikrobiyal katilidini artırır.

NHANES çalışmasının verilerinin Black ve ark (160) tarafından incelendiği bir çalışmada, yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi (VKİ) ve sigara öyküsü gibi faktörlere göre düzenlemeler yapıldıktan sonra, serum vitamin D düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmanın verilerine bakıldığında, vitamin D düzeyi erkeklerde, kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur. VKİ ile ters orantılı saptanmış ve yaş arttıkça vitamin D düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Yine günde yirmi sigaradan fazla sigara içenlerde, hiç içmeyenlere oranla vitamin D düzeyi daha düşük bulunmuştur.

D vitamini düzeyleri ile solunum sistemi hastalıkları arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Kesitsel çalışmalarda, düşük $25(\text{OH})\text{D}$ vitamini düzeyleri ile orta ve hafif astımlı hastalarda azalmış akciğer

fonksiyonlarının, azalmış steroid yanıtının, daha sık alevlenme ve buna bağlı artan steroid kullanımının ilişkili olduğu gösterilmiştir (161-163). Ayrıca 25(OH)D düzeyi ile astım ağırlığı ve astım kontrol düzeyi ilişkili bulunmuştur (164). Hamilelik sırasında veya erken çocukluk döneminde düşük maternal D vitamini düzeyinin ilerleyen yaşlarda astım ve hırıltılı riskini artırdığı saptanmıştır (165-167).

Sutherland ve ark. (168) yaptığı bir çalışmada astımlı hastalarda serum 25(OH)D düzeyleri ile FEV1 arasında pozitif ilişki saptanmıştır ve yüksek serum 25(OH)D konsantrasyonları azalmış hava yolu aşırı duyarlılığı ve in vitro glukokortikoid yanıtında artış ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca D vitamini eksikliğinin acil servis başvurusu yada hospitalizasyon gerektiren ağır astım atağı riskini arttırdığı tespit edilmiştir (161).

In vivo çalışmalar, vitamin D'nin astım patogenezinde rol oynayan antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 üretimini arttırdığını göstermiştir. Searing ve ark. (169) dexametasone ve D vitamini tedavisini birlikte alanlarda, yalnızca dexametasone tedavisi alanlara göre MKP-1 ve IL-10 seviyelerinin in vitro analizini yaparak inflamatuvar yanıtta daha belirgin azalma saptamışlardır. Bu veri, vitamin D'nin astımlı hastalarda steroid etkisini potansiyalize edebileceğini düşündürmektedir.

D vitamini aynı zamanda hava yolu yeniden yapılanmasında rol alan matriks metalloproteinazlarını regüle eder. Song ve ark. (170) havayolu düz kas hücrelerinden, D vitamini verilmesi sonrası MMP-9 ve disintegrin ile metalloproteaz 33 (Adam33) in vitro üretiminin azaldığını göstermişlerdir. Damera ve ark. (171) tarafından yapılan başka bir çalışmada, vitamin D'nin insan havayolu düz kas hücrelerinin büyümesini, retinoblastoma proteinin ve checkpointkinaz1'in fosforilasyonunu inhibe ederek azalttığı gösterilmiştir. Bu verilerden yola çıkarak, astım ve KOAH gibi kronik havayolu hastalığı olan kişilerde vitamin D tedavisi ile havayolu düz kas hücrelerinin kitlesinin büyümesinin engellenebileceği düşünülmektedir.

D vitamini eksikliği, KOAH ve KF hastalarında düşük akciğer fonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca KOAH'lı hastalarda D vitamini düzeyleri ile hastalık şiddeti ve FEV1 azalmasının korele olduğu gösterilmiştir (172-175). Kunisaki ve ark. (176) tarafından Lung Health Study III (LHS III)

kohortu kullanılarak 196 hasta üzerinde yapılan longitudinal bir çalışmada, FEV1 kayıp hızı yüksek olan hastalarla, düşük olan hastaların vitamin D düzeyleri karşılaştırılmıştır. FEV1 kayıp hızı yüksek olan hastaların vitamin D düzeyi (25,0 ng/mL) ile FEV1 kayıp hızı yavaş olan hastaların vitamin D düzeyi (25,9 ng/mL) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. 10 yıllık bir prospektif kohort çalışması sonucunda ise 25(OH)D düzeyi ile KOAH'lı hastalarda mortalite arasında ilişkili saptanmamıştır (177).

Mete ve ark. (178) obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ağırlığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. OUAS olguları ve kontrol grubu arasında serum 25(OH)D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlar ancak OUAS alt grup analizinde, ağır OUAS olan hastalarda diğer gruplara kıyasla 25(OH)D düzeylerini daha düşük saptamışlardır ($p=0,003$). Ayrıca, serum 25(OH)D eksikliği (<10 mg/dl) olan hastaların sayısının kontrol grubuna göre OUAS grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

D vitamini düzeyi ile interstisyel akciğer hastalıkları arasındaki ilişki son yıllarda çalışılmaya başlanan güncel bir konudur.

Olson ve ark. (179) İPF'li hastalarda enfeksiyöz nedenleri dışladıktan sonra kış aylarında mortalitedeki artışın D vitamini düzeyi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Mascitelli ve ark. (180) ise kış aylarında enfeksiyon nedeniyle artmış ölüm oranının D vitamini eksikliği nedeniyle olabileceğini iddia etmişlerdir.

İAH'de D vitamini eksikliğin hastalığın patofizyolojisine etkisi Ramirez ve arkadaşları (181) tarafından incelenmiştir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin akciğer fibroblastları ve epitel hücrelerinde $\text{TGF-}\beta_1$ uyarılmasını ve profibrotik fenotipleri inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Hagaman ve arkadaşları (182) İAH tanılı hastalarda D vitamini yetersizliği ve eksikliği prevalansını ve 25(OH)D düzeyi ile altta yatan bir KDH varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma yayınlamışlardır. 118 hasta çalışmaya dahil edilmiştir ve bu hastalardan 67'si KDH ilişkili İAH tanısı almıştır. Çalışmaya alınan hastaların %58'inde D vitamini yetersizliği, %38'inde D vitamini eksikliği saptanmıştır. KDH ilişkili İAH tanılı olgularda D vitamini düzeyleri diğer İAH tanılı gruba göre daha düşük bulunmuştur

(sırasıya 20,8 ve 33,1 ng/mL, $P<0,0001$). Bu çalışmada D vitamini eksikliğinin İAH tanılı hasta grubunda yaygın olduğu gösterilmiş ve KDH varlığı ile D vitamini eksikliği arasında bağımsız ve güçlü bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca İAH tanılı hastalarda D vitamini düzeyleri ile akciğer fonksiyonları, FVC değerlendirmesi sonucunda ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, D vitamini akciğer sağlığı ve immün sistem üzerinde giderek önem kazanan bir medyatördür. Solunum sistemi hastalıklarından özellikle tüberküloz, astım, KOAH ve KF ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak literatürde İAH tanılı hastalarda D vitamini eksiklik ve yetersizliğinin prevalansını veya D vitamini düzeyinin İAH gelişimi ya da hastalığın ağırlığına katkısını değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biz de çalışmamızda, hakkında oldukça az sayıda veri olan, D vitamini düzeyinin İAH tanılı hastalarda yetersizlik veya eksikliğinin sıklığını belirlemeyi ve hastalığın ağırlığı ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgular

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Göğüs Hastalıkları polikliniğine 1 Eylül 2013-31 Ekim 2013 tarihleri arasında başvuran interstisyel akciğer hastalığı tanısı ile izlemde olan 30 hasta çalışmaya alındı. Sarkoidoz tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara aydınlatılmış onam belgesi imzalatıldı. Çalışma öncesinde UÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16 Temmuz 2013 tarih ve 2013-13/1 no'lu karar ile onay alındı.

Yapılan İşlemler

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul etmiş hastaların hepsinin demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı) ve antropometrik ölçümleri (boy, kilo, vücut kitle indeksi-VKİ) kaydedildi. VKİ, ağırlığın boyun karesine (kg/m^2) oranı ile hesaplandı.

Hastaların solunumsal semptomları, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, interstisyel akciğer hastalığı süresi, alt tipi, atak sayıları, doku tanısı varlığı ve D vitamini kullanma durumları sorgulanarak kaydedildi.

İAH takibi nedeniyle poliklinik kontrolüne gelmiş olan hastaların spirometri, karbon monoksit difüzyon testi, arter kan gazı analizi sonuçları, hemogram, üre, kreatinini içeren laboratuvar verileri değerlendirmeye alındı. Egzersiz kapasiteleri ATS rehberine uygun olarak 6 dakika yürüme testi ile değerlendirildi (183). Bunun için UÜTF Göğüs Hastalıkları kliniğinde, sağlık teknisyeni eşliğinde 30 metrelik koridorda 6 dakika boyunca kendi ritimlerinde mümkün olduğu kadar uzun mesafe yürümeleri istendi ve alınan mesafe metre cinsinden kaydedildi.

Hastalar ayrıca toraks bilgisayarlı tomografilerinde bal peteği görünümü olup olmaması açısından incelendi.

D Vitamini Ölçümü

Hastaların D vitamini düzeyleri için serum örnekleri poliklinik kontrolüne geldikleri gün alındı. Vitamin D ölçümü için 25(OH)D düzeyine bakıldı. Katılımcılardan 3 cc venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri EDTA'lı tüplere konularak 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan plazma örnekleri -20 derecede saklandı ve örnekler topluca Architect İ 2000 cihazında UÜTF Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Serum 25(OH)D Düzeyi

< 10 ng/ml ise ağır vitamin D eksikliği,
≤ 20 ng/ml ise vitamin D eksikliği,
21-29 ng/ml ise vitamin D yetersizliği,
≥ 30 ng/ml ise yeterli düzey olarak kabul edildi (84).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS22.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi uygulanmıştır. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

İAH tanısı ile polikliniğimizde takip edilen 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri tablo-8’de özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $61,4 \pm 10,5$ idi. Hastaların 13’ü (% 43,3) kadın, 17’si (% 56,7) erkek idi. Vücut kitle indeksi ortalaması $30 (20,7-45) \text{kg/m}^2$ bulundu. VKI ile serum D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p=0,453$). Çalışmaya katılan hastaların 15’i (%50) hiç sigara kullanmamış, 11’i (%36,7) daha önce kullanmaktayken bırakmış, 4’ü (%13,3) ise halen kullanmakta idi. Varyans analiz testi ve korelasyon testi ile yapılan değerlendirmeler sonucunda sigara kullanımı (kullanma durumu-paket yılı) ile serum D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo-8: Hastaların demografik özellikleri.	
Yaş	$61,4 \pm 10,5$ (ort $\pm$ std sapma)
Cinsiyet	
Erkek	17 (%56,7)
Kadın	13 (%43,3)
Vücut kitle indeksi	30 (20,7-45) (med (min-max))
Sigara	
Hiç içmemiş	15 (%50)
Bırakmış	11 (%43,3)
Kullanan	4 (%13,3)

Olguların serum vitamin D düzeyi ortalaması $15,2 \pm 6$ ng/ml saptandı. 30 hastanın 3’ü D vitamini preparatı kullanmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların tümünde vitamin D eksikliği ya da yetersizliği olduğu görüldü. Kadın hastaların serum D vitamini düzeyi ortalaması (9,8 ng/ml) erkek hastaların serum D vitamini düzeyi ortalamasından (17,3 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,001$) (Tablo-10).

Diyabet, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi ek hastalıkları bulunan 17 hasta ile ek sistemik hastalığı olmayan 13 hasta D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldığında fark olmadığı görüldü ($p=0,592$).

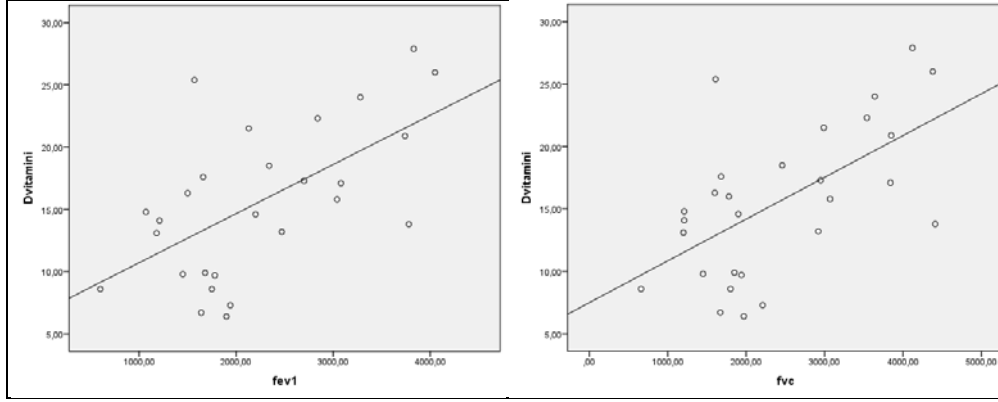
İAH tanılı hastaların dağılımı tablo 9'da gösterilmiştir. Hastaların 19'u (%63,3) İPF tanısı ile takipli idi. İPF ile diğer İAH tiplerinin D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,250$). Ayrıca 21 hastanın (%70) akciğer bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde bal peteği görünümü mevcuttu. Akciğer bilgisayarlı tomografilerinde bal peteği görünümü mevcut olan hastalarla olmayanlar arasında serum D vitamini düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,549$). Hastalık süresinin, D vitamini düzeyi ile ilişkisi incelendiğinde ise, korelasyon analizi sonucunda ilişki saptanmadı ($p=0,879$). Tanı alma tarihinden itibaren atak geçiren hastaların ($n=5$) serum D vitamini düzeyleri ortalaması, hiç atak geçirmeyenlere göre daha düşük bulundu ancak istatistiksel anlamlılık bulunmadı (sırasıyla 9,7 (8,6-16) ng/ml ve 15,8 (6,4-27,9) ng/ml. $p=0,070$) (Tablo-10).

Tablo-9: Hastaların interstisyel akciğer hastalığı alt tiplerine göre dağılımı.

Tanı-İnterstisyel akciğer hastalığı tipi	n=30
İdiyopatik pulmoner fibrozis	19 (%63,3)
Kollajen doku hastalığına bağlı interstisyel akciğer hastalığı	5 (%26,6)
Deskuamatif interstisyel pnömoni	3 (%10)
Hipersensitivite pnömonisi	2 (%6,7)
Kriptojenik organize pnömoni	1 (%3,3)

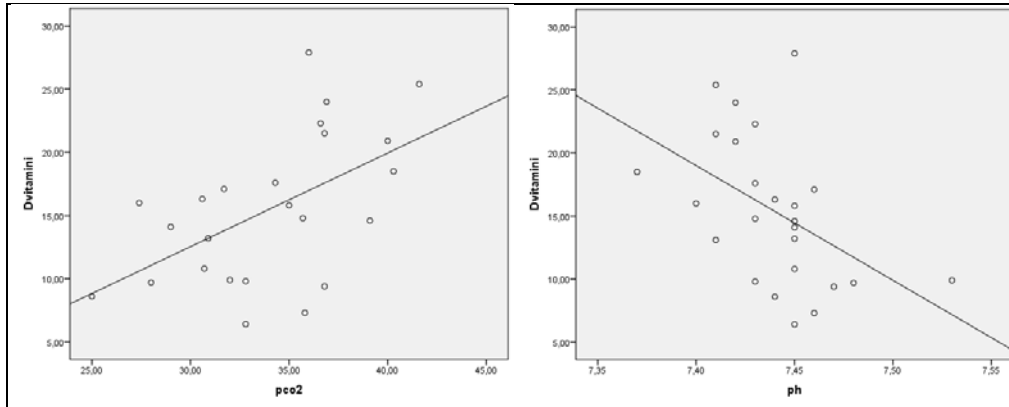
Sırt ağrısı olan olguların serum D vitamini düzeyi (9,7 (6,4-16,3) ng/ml), sırt ağrısı olmayan olgulara (16 (6,7-27,9) ng/ml) göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,01$).

İAH ağırlığı ile serum D vitamini düzeyi arasındaki ilişki spirometri, DLCO, 6 dakika yürüme testi ve AKG ile değerlendirildi. D vitamini düzeyi ile 6 dakika yürüme testi, DLCO, DLCO/VA arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Korelasyon analizinde serum D vitamini düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p=0,006$, $r=0,518$ ve $P=0,009$, $r=0,485$) (Şekil-6).



Şekil-6: D vitamini ile FEV1 ve FVC arasındaki ilişki. D vitamini düzeyi ile FEV1 ve FVC düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Ayrıca AKG analizi sonucunda ölçülen PaCO₂ değerleri ile D vitamini düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p=0,009$, $r=0,520$). Bu veri, pH değeri ile D vitamini düzeyi arasında saptanan negatif korelasyon ile desteklenmiş oldu ($p=0,004$, $r=0,554$) (Şekil-7).



Şekil-7: D vitamini ile pH ve PaCO₂ arasındaki ilişki. D vitamini düzeyi ile pH arasında negatif korelasyon, PaCO₂ arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tablo-10: D vitamini ile cinsiyet, İAH sınıfı, alevlenme ve HRCT bulgusu ilişkisi.

	D vitamini (ng/ml)	<i>p</i>
Cinsiyet Kadın Erkek	9,8 (6,4-25,4) 17,3 (9,7-27,9)	0,001
İAH sınıfı İPF İPF dışı	16 (6,4-25,4) 10,8 (6,7-27,9)	0,25
Alevlenme Geçiren Geçirmeyen	9,7 (8,6-16) 15,8 (6,4-27,9)	0,07
YRBT Bal peteği(+) Bal peteği(-)	15,8 (6,4-25,4) 12,3 (6,7-27,9)	0,549

D vitamini düzeyleri median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, **İPF:** İdiyopatik pulmoner fibrozis, **YRBT:** Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamında D vitamini eksikliği yada yetersizliği saptandı. Kadın hastaların serum D vitamini düzeyleri erkek hastalara göre anlamlı derecede düşük bulundu. Vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, İAH tipi, hastalık süresi ile D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Tanı alma tarihinden itibaren atak geçiren hastaların D vitamini düzeyi hiç atak geçirmeyenlere göre daha düşük bulundu ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Difüzyon testi ve 6 dakika yürüme testi ile D vitamini düzeyi ilişkili bulunmadı. Korelasyon analizinde D vitamini düzeyi ile arter kan gazında ölçülen PaCO₂ düzeyi arasında pozitif korelasyon, pH ile negatif korelasyon bulundu. Ayrıca spirometrik inceleme sonucunda FEV₁ ve FVC değerleri ile D vitamini düzeyi arasında pozitif korelasyon görüldü.

İnterstisyel akciğer hastalıkları, akciğer parankiminin ve hava yollarının değişik derecelerde inflamasyon ve fibrozis ile hasarlanması sonucu oluşan 200'den fazla hastalığı içerir. Bu hastalıkların bir kısmının etyolojisi saptanabilmekte (ilaçlar, çevresel ve mesleki maruziyet, KDH'a bağlı İAH gibi) ve sebebi bilinen İAH olarak sınıflandırılmaktadır. Bir grup İAH'nın ise sebebi bilinmemekte ve bu alt grup idiyopatik interstisyel pnömoniler olarak adlandırılmaktadır (6, 7). İdiyopatik interstisyel pnömonilerin önemli bir kısmını İPF hastaları oluşturmaktadır. İnterstisyel akciğer hastalıklarının bir kısmı sadece etkenden uzaklaşma yada antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi edilebiliyorken, bir grup hastalıkta mevcut tedavilere yanıt alınamamakta, inflamasyon progresyon göstererek hastalık geridönüşümsüz interstisyel fibrozis ve bal peteği akciğeri gelişimi ile sonuçlanmaktadır.

D Vitamininin bilinen kalsiyum hemostazisinin düzenlenmesi ve iskelet sistemi etkileri dışında, pro-apoptotik, antiinflamatuvar ve immünmodülatör özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda birçok farklı hastalıkla olan ilişkisi araştırılmaya başlanmış ve birçok hastalığın gerek patogenezinde gerekse tedavisinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Solunum sistemi hastalıklarından özellikle tüberküloz, astım, KOAH ve KF ile

D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. İnterstisyel akciğer hastalıkları ile D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen ise sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

İAH tanılı 30 hastanın D vitamini durumunu saptamak için serum 25(OH)D düzeyleri çalışıldı. 25(OH)D, vitamin D'nin yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkulatuar formudur. Hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı göstermektedir (184). Biyolojik aktif form olan 1,25(OH)₂D, yarı ömrünün 4-6 saat gibi kısa olması ve sirkulatuar düzeyinin 25(OH)D'den 1000 kat düşük olması sebebi ile ideal ölçüm için uygun değildir. D vitamini yetersizliği ve eksikliğin tanımlanmasında 25(OH)D'nin normal aralığının belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Parathormon düzeyini aktiveştirmeyecek en düşük 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml olduğu saptanmıştır. Birçok çalışma sonucunda 25(OH)D düzeyi; 20ng/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 olarak belirlenmiştir (84). İnsanlarda temel vitamin D kaynağı ciltten UVB ışınlarıyla sentezlenen vitamin D'dir. Kuzey bölgelerde Kasım-Mart aylarında UVB ışınlarının yetersiz olması, cilt kanserinden korunma amaçlı güneş kremlerinin kullanımı, son yıllarda görülen yaşam tarzı değişiklikleriyle dışarıda daha az zaman geçirilmesi ve obezitenin artış göstermesi vitamin D eksikliğinde artışa neden olmaktadır (185). Vitamin D düzeyleri özellikle mevsimsel değişimlerden etkilenmektedir (186). Çalışmamıza alınan hastaların serum örnekleri Eylül-Ekim ayları arasında alınmış böylece mevsimsel değişkenliğin etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.

Epidemiyolojik çalışmalar vitamin D eksikliği prevalansının kuzey Amerika ve batı Avrupa başta olmak üzere tüm dünyada giderek arttığını göstermektedir. Avrupa ve ABD'de yaşlılarda yapılan çalışmalarda, %40-%100 arasında değişen oranlarda vitamin D eksikliği tespit edilmiştir (187, 188). Ülkemizde ise vitamin D eksikliği sıklığına ait kesin veriler bulunmamakla beraber çalışmalarda %40-90 arasında değişen oranlar gösterilmiştir.

İAH'da vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin sıklığını araştıran Hagaman ve ark. (182) 67'si KDH'na bağlı İAH tanılı 118 hastayı dahil

ettikleri çalışmalarında, hastaların %58'inde D vitamini yetersizliği, %38'inde D vitamini eksikliği saptamışlardır. Bu çalışmada, KDH ilişkili İAH tanılı olgularda D vitamini düzeyleri diğer İAH tanılı gruba göre daha düşük bulunmuş, D vitamini eksikliğinin İAH tanılı hasta grubunda yaygın olduğu gösterilmiş ve KDH varlığı ile D vitamini eksikliği arasında bağımsız ve güçlü bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $61,4 \pm 10,5$ olarak bulunmuş olup hastaların tümünde D vitamini eksikliği yada yetersizliği saptanmıştır. D vitamini düzeyi hastaların %30'unda 10 ng/ml altında, %46,7'sinde 10-20 ng/ml arasında, %23,3'ünde 20-30 ng/ml arasında bulunmuştur. Çalışmamıza alınan hastaların 5'i KDH ilişkili İAH tanısıyla takip edilmekte olup, bu sayı KDH ilişkili İAH hastalar ile diğer İAH tanılı hastaları karşılaştırmak için yeterli olmamıştır. İPF tanısıyla takip edilen 19 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, İPF tanılı hastalarla İPF dışı İAH tanılı hastalar D vitamini düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar, DM, otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalıkla D vitamini serum seviyelerinin ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda ek hastalıkları (DM, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, KDH, OUAS) olan 17 hasta ile ek hastalığı olmayan hastaların serum D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır. Böylece hastaların serum D vitamini düzeylerinin İAH sebebiyle etkilendiği, diğer hastalıkların sonuca katkısı olmadığı gösterilmiştir.

Vitamin D'nin cinsiyet ile ilişkisini araştıran çalışmalarda serum ortalama vitamin D düzeyi kadınlarda, erkeklere göre anlamlı düzeyde düşük bildirilmektedir. Biz de çalışmamızda kadın hastaların serum D vitamini düzeyi ortalamasının (9,8 ng/ml), erkek hastaların serum D vitamini düzeyi ortalamasından (17,3 ng/ml) anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu saptadık. Bunun sebebinin dini nedenlerle kadınların kıyafetlerinin daha kapalı olması, kozmetik amaçla ya da cilt kanserinden korunmak amaçlı cilt koruyucularının kullanımı, hormonal etkilerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

D vitamini ile kas-iskelet sistemi ağrıları arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bel ağrısı olan hastalarda D vitamini serum düzeyinin etkisini araştıran bir çalışmada, hastaların %83'ünde D vitamini

düzeyleri yeterli seviyenin altında olduğu görülmüş ve D vitamini takviyesi sonrası bel ağrısı semptomunda iyileşme saptanmıştır (189). Yetmiş yaş ve üstü erkeklerde yapılan bir çalışmada düşük D vitamini düzeyleri kronik ağrı ile ilişkili bulunmuştur (190). Kuru ve ark. (191) tarafından yapılan başka bir çalışmada kronik yaygın ağrısı olan hastalarda D hipovitaminozunun etkilerini araştırmak amaçlanmış ve yaygın ağrısı olan 83 kadın hasta değerlendirilmiş, D hipovitaminozu olan hastalarda, değerlendirilen ölçeklerde ağrı skorları çok daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da sırt ağrısı olan hastalarda D vitamini düzeyi daha düşük bulunmuştur.

Akciğer fonksiyonları ile serum D vitamini düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Black ve ark. (160) tarafından NHANNES III çalışmasının verilerinin incelendiği bir çalışmada, yaş, cinsiyet, ırk, VKİ ve sigara öyküsüne göre standardizasyon yapıldıktan sonra, serum vitamin D düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Hagaman ve ark. (182) tarafından yapılan çalışmada da İAH tanılı hastalarda D vitamini düzeyleri ile akciğer fonksiyonları, FVC değerlendirmesi sonucunda ilişkili bulunmuş, D vitamin düzeyi azaldıkça FVC değerinde düşme gösterilmiştir. Bizde hastalarımızın solunum fonksiyon testleri ile serum D vitamini düzeylerini karşılaştırdığımızda D vitamini düzeyi ile FEV1 ve FVC düzeylerinin korele olduğunu saptadık.

İnterstitiyel fibrozis gelişen hastalarda hiperventilasyona bağlı hipokapni ve hafif solunumsal alkaloz gelişmesi beklenen bir bulgudur. Hastalığın son evresinde ise yaygın bal peteği akciğeri oluşması ile solunum yetmezliği ve hipoksik hiperkapni gelişimi gözlenir. Çalışmamızda hastaların AKG analizleri ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, PaCO₂ değerleri ile D vitamini düzeyinin ters ilişkili olduğunu ayrıca bu veriyle uyumlu olarak pH değerinin D vitamini düzeyi ile korele olduğunu saptadık. Bu veri, D vitamini düzeyinin azalmasının, fibroze ve dolayısıyla hastalığın progresyonuna katkı yaparak PaCO₂ düzeyinde artışa ve pH değerinde düşmeye sebep olduğunu düşündürmüştür. Ramirez ve ark. (181) tarafından yapılan bir çalışmada da 1,25(OH)₂D'nin akciğer fibroblastları ve epitel hücrelerinde TGF-β₁ uyarılmasını ve profibrotik fenotipleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda hastaların HRCT bulguları ile serum D

vitamini düzeyleri incelendiğinde bal peteği görünümü olan hastalarla, olmayanlar arasında D vitamini düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlar; çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, çalışmanın bir üçüncü basamak sağlık kuruluşunda (üniversite hastanesi) yürütülmüş olması, vitamin D düzeyini etkileyen faktörlerden beslenmenin, giyim tarzının tam olarak değerlendirilememesi, yeme sıklığı anketlerinin kullanılmaması ve vitamin D desteğinin solunum fonksiyonlarına ve diğer sonuçlara etkilerinin incelenememesi olarak sayılabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, literatür bilgileriyle uyumlu olarak D vitamini düzeyinin solunum fonksiyonları ile ilişkili olduğu ayrıca İAH tanılı hastalarda D vitamini seviyelerinin yeterli düzeyin oldukça altında olduğu ve D vitamini eksikliğinin hastalık progresyonuna katkı sağlayabileceği saptanmıştır. Bu konuda daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte; gelecek çalışmalar, bu gözlemlenen ilişkinin altta yatan moleküler mekanizmalarını, D vitamini takviyesi ile klinik iyileşme ve akciğer fonksiyonlarında değişiklik olup olmadığının belirlenmesini hedeflemelidir.

KAYNAKLAR

1. Canbakan S, Gülhan M. İnterstisyum anatomi ve histolojisi. In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B (eds). İnterstisyel akciğer hastalıkları genel yaklaşım. Ankara: Güneş Kitabevi; 2002.13-20.
2. Schwarz MI. Approach to the understanding, diagnosis and management of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King TE (eds). Interstitial lung disease. London: B. C.Decker Inc Hamilton; 1998.3-30.
3. Raghu G. Interstitial lung disease: A clinical overview and general approach. In: Fishman AP (ed). Fishman's pulmonary diseases and disorders. New-York: McGraw-Hill;1998.1037-54.
4. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1301-15.
5. Katzenstein AL, Myers JL. Nonspecific interstitial pneumonia and the other idiopathic interstitial pneumonias: classification and diagnostic criteria. Am J Surg Pathol 2000; 24: 1-3.
6. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Crit Care Med 2002; 165: 277-304.
7. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188:734-44.
8. Demedts M, Wells AU, Anto JM, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. Eur Respir J 2001; 32: 2-16.
9. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 967-72.
10. Lopez-Campos JL, Becerra ER. Incidence of interstitial lung diseases in south of Spain 1998-2000: The RENIA study. Eur J of Epidemiol 2004; 19: 155-61.
11. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. Respir Med 2009; 103: 1122-9.
12. Musellim B, Okumuş G, Uzaslan E, et al. The epidemiological features and disturbution of interstitial lung diseases in Turkey. Clin Respir J 2014; 8: 55-62.
13. Raghu G. Interstitial lung disease: A clinical overview and general approach. In: Fishman AP (ed). Fishman's pulmonary diseases and disorders. New-York: McGraw-Hill; 1998.1037-53.
14. Raghu G, Brown K. Intertitial lung disease: Clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. Clin Chest Med 2004; 25: 409-19.
15. Erdoğan Y, Ergun P. Klinik ve fizik muayene bulguları. İc: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B (eds). İnterstisyel akciğer hastalıkları: Genel yaklaşım. Ankara: Güneş Kitabevi; 2002. 95-106.
16. King TE. Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation. Flaherthy K; Section (ed). UpToDate (last updated 16 August 2010).

- 17.** Camus P, Bonniaud P, Fanton A, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 479-519.
- 18.** Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 643-50.
- 19.** Özlü, Metintaş, Karadağ, Kaya (eds). Solunum sistemi ve hastalıkları-Cilt 1. Bölüm-5: Akciğer parankimal hastalıkları. Tabak L. İnterstisyel akciğer hastalıklarına genel yaklaşım. İstanbul Tıp Kitabevi; 2010.
- 20.** Hidalgo A, Franquet T, Giménez A, Bordes R, Pineda R, Madrid M. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol* 2006; 16: 2463-70.
- 21.** Craig PJ, Wells AU, Doffman S, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004; 45: 275-82.
- 22.** Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 647-53.
- 23.** Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations. *Chest* 2003; 124: 1199-205.
- 24.** Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105-11.
- 25.** Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10-5.
- 26.** Glazer CS, Newman LS. Occupational interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 467-78.
- 27.** Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 315-21.
- 28.** Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiratol* 2004; 71: 209-13.
- 29.** Ruppel GL (ed). *Manuel of pulmonary function testing*. 9th edition. China: Mosby Elsevier; 2009.
- 30.** King TE, Schwarz MI. Approach to diagnosis and management of the idiopathic interstitial pneumonias. Pulmonary function testing. In: Murray&Nadel's textbook of respiratory medicine. 4th edition. Philadelphia:Elsevier Saunders; 2005.
- 31.** Hughes JMB. Diffusing capacity for carbon monoxide. In: *Lung function tests: Physiological principles and clinical applications*. 1st edition. London:W.B. Saunders; 1999.
- 32.** Han MK, Martinez FJ. Exercise testing in interstitial lung disease diagnosis and management. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 7-23.
- 33.** The joint statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.

- 34.** Wittram C, Mark EJ, Mcloud TC. CT-Histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2003; 1057-71.
- 35.** Klech H, Hutter C. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir J* 1990; 3: 937-74.
- 36.** Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse paranchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 237-41.
- 37.** Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? *Eur Respir J* 2011; 38: 761-9.
- 38.** Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. *Respiration* 2004; 71: 107.
- 39.** Halkos ME, Gal AA, Kerendi F, et al. Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 2172.
- 40.** King TE Jr. Interstitial Lung Disease. In: Feinsilver SH, Fein AM (eds). *Textbook of bronchoscopy*. Baltimore: Williams & Wilkins;1995.
- 41.** Bjermer L, Thunell M, Rosenhall L, Stjernberg N. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir Med* 1991; 85: 229.
- 42.** Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63 Suppl 5: 1.
- 43.** Ensminger SA, Prakash UB. Is bronchoscopic lung biopsy helpful in the management of patients with diffuse lung disease? *Eur Respir J* 2006; 28: 1081.
- 44.** Lee YC, Wu CT, Hsu HH, et al. Surgical lung biopsy for diffuse pulmonary disease: experience of 196 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 984.
- 45.** Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, et al. Complications of video-associated thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1140.
- 46.** Sigurdsson MI, Isaksson HJ, Gudmundsson G, Gudbjartsson T. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: a retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 227.
- 47.** Dempsey OJ, Keith MK, Remmen H, et al. How to investigate a patient with suspected interstitial lung disease. *BMJ* 2010; 340: 1294-9.
- 48.** Noble PW, Homer RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 749-58.
- 49.** Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA (eds). *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 4th edition. New York: Mc Graw Hill; 2008.1143-60.
- 50.** Simler NR, Brechley PE, Horrocks AW, et al. Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Thorax* 2004; 59: 581-5.
- 51.** Rogliani P, Mura M, Poretta MA, Saltini C. New perspectives in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2008; 2: 75-93.

- 52.** Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanism? *Eur Respir J* 2007; 30: 835-9.
- 53.** Wells AU, Hirani N and BTS interstitial lung diseases guideline group: Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: 1-58.
- 54.** Kim R, Meyer KC. Therapies for interstitial lung disease: past, present and future. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2008; 2: 319-38.
- 55.** Song JW, Hong SB, Lim CM, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356-66.
- 56.** Raghu G, Collard HR, Egan J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
- 57.** King TE, Schwarz MI. Approach to diagnosis and management of the idiopathic interstitial pneumonias in Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA (eds). *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005. 1571-608.
- 58.** Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute Sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 60-6.
- 59.** Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *New Engl J Med* 2005; 353: 2229-42.
- 60.** Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-7.
- 61.** Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760.
- 62.** Gagermeier J, Dauber J, Yousem S, et al. Abnormal vascular phenotypes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and secondary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 601.
- 63.** Park SH, Saleh D, Giaid A, Michel RP. Increased endothelin-1 in bleomycin induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 600-8.
- 64.** Raghu G, King TE Jr, Behr J, et al. Quality of life and dyspnea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). *Eur Respir J* 2010; 35: 118.
- 65.** King TE Jr, Brown K, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 92-9.
- 66.** Raghu G, Brown K, Costabel U, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 948-55.
- 67.** Zisman DA, Schwarz M. Idiopathic pulmonary fibrosis clinical research network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620.
- 68.** Nathan SD. Lung transplantation: disease specific considerations for referral. *Chest* 2005; 127: 1006-16.

- 69.** Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.
- 70.** Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. Williams Textbook of endocrinology. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). 10th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2003. 1317-23.
- 71.** Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362: 1389-400.
- 72.** Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). *Vitamin D and Rickets*. Switzerland: S Karger AG; 2003. 1-13.
- 73.** Bouvard B, Annweiler C, Salle A, et al. Extraskeletal effects of vitamin D: Facts, uncertainties, and controversises. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 10-6.
- 74.** Bosse Y, Lemire A. Asthma and genes encoding components of The vitamin D pathway. *Respiratory Research* 2009; 10: 98.
- 75.** Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-6.
- 76.** Lips P. Vitamin D physiology. *Progr Biophy Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
- 77.** Nagpal S, Na S, Rathachalam R. Non calcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.
- 78.** Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multipleclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60-4.
- 79.** Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
- 80.** Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky HS. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: 8-28.
- 81.** Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296-307.
- 82.** Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune diseases prevalence. *Exp Biol Med* 2004; 229: 1136-42.
- 83.** Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Ips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
- 84.** Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 192: 73-8.
- 85.** Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689-96.
- 86.** Misra M, Pacaud D, Petryk Collett, Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
- 87.** Visweswaran RK, Lekha H. Extraskeletal effects and manifestations of Vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 602-10.
- 88.** Rovner AJ, O'Brien KD. Hypovitaminosis D among healthy children the United States: A review of the current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162: 5139.
- 89.** Razzaghy Azar M, Shakiba M. Assessment of vitamin D status in healthy children and adolescents living in Tehran and its relation to iPTH, gender, weight and height. *Ann Hum Biol* 2010; 37: 692-701.

90. Harinarayan CV, Ramalakshmi T, Prasad UV, et al. High prevalence of low dietary calcium, high phytate consumption and vitamin D deficiency in healthy south Indians. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1062-7.
91. Satman I, Ozbey N, Boztepe H, et al. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in Turkish adults. *Endocrine Abstracts* 2013; 32: 135.
92. Meer IM, Middelkoop BJ, Boeke AJ, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int*. 2011; 22:1009-21.
93. Özkan B, Döneray H. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri* 2008; 4: 38-44.
94. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenme yenilikler I- II. Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 28: 225-34.
95. Gkno PJ, London R, Hendler ED. Hypercalcemia and elevated 1,25 dihydroxy vitamin D levels in a patient with end stage renal disease and active tuberculosis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1683-5.
96. Adams JS, Singer FR, Gacad MA, et al. Isolation and structural identification of 1,25 dihydroxy vitamin D₃ produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 960-6.
97. Cross HS, Hofer H, Bischof MG, et al. 25 hydroxyvitamin D₃ 1hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early carcinogenesis. *Steroids* 2001; 66: 287-92.
98. Baeke F, Etten EV, Gysemans C, Overbergh L, Mathieu C. Vitamin D signaling in immunemediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 376–87.
99. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *JCEM* 2009; 94: 26-34.
100. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 81-7.
101. Özkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 4: 137-43.
102. Bikle D. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metabol* 2010; 21: 375-84.
103. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *JCEM* 2010; 95: 471-8.
104. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008; 68: 261-9.
105. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1137-42.
106. Karmen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 114–7.
107. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M. Vitamin D status, 1,25 dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1717-20.
108. Lin WY, Wan L, Tsai CH. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* 2006; 20: 109-12.
109. Fronczak CM, Baro'n AE, Chase HP. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* 2003; 26: 3237-42.

- 110.** Perrine CG, Sharma AJ, Jefferds ME. Adherence to vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics* 2010; 125: 627-32.
- 111.** Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology* 2009; 73: 1543-50.
- 112.** Chocano-Bedoya P, Ronnenberg AG. Vitamin D and tuberculosis. *Nutr Rev* 2009; 67: 289–93.
- 113.** Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 793–8.
- 114.** Nielsen NO, Skifte T, Andersson M, et al. Both high and low serum vitamin D concentrations are associated with tuberculosis: a case-control study in Greenland. *Br J Nutr* 2010; 104: 1487–91.
- 115.** Gibney KB, MacGregor L, Leder K, et al. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 443–6.
- 116.** Ewaz N, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones* 2006; 38: 3-5.
- 117.** Liu PT, Stenger S, Li H. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-3.
- 118.** Yamshchikov AV, Kurbatova EV, Kumari M, et al. Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (IL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 603–11.
- 119.** Jeon K, Kim SY, Jeong BH, et al. Severe vitamin D deficiency is associated with non-tuberculosis mycobacterial lung disease: A case-control study. *Respirology* 2013; 18: 983–8.
- 120.** Yim S, Dhawan P, Ragunath C, et al. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 403-10.
- 121.** Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009; 65: 106-13.
- 122.** Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* 2009; 158: 20-5.
- 123.** Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134:1129–40.
- 124.** Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3: 300-3.
- 125.** Türkoğlu M, Aygencel G, Dizbay M, et al. Is vitamin D deficiency associated with development of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients? *J Crit Care* 2013; 28: 735–40.
- 126.** Turna A, Pekçolaklar A, Metin M, et al. The effect of season of operation on the survival of patients with resected non-small cell lung cancer. *Interac Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 151–5.
- 127.** Freedman DM, Looker AC, Chang SC. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in The United States. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1594-602.
- 128.** Lim HS, Roychoudhuri R, Peto J. Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure. *Int J Cancer* 2006; 119: 1530-6.

- 129.** Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 684-700.
- 130.** Richards JB, Valdes AM, Gardner JP. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1420-5.
- 131.** Stajner I. Season of breast cancer diagnosis and probability in The United States. *Int J Cancer* 2010; 126: 3010-3.
- 132.** Guy M, Lowe LC, Peckitt C, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5472-81.
- 133.** Knight JA, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, Vieth R. Vitamin D and reduced risk of breast cancer: A population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 422-99.
- 134.** Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qui H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: A systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3775-82.
- 135.** Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-91.
- 136.** Garland CF, Gorham ED, Mohr SB. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 708-11.
- 137.** Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin angiotensin system in humans. *Hypertension* 2010; 55: 1283-8.
- 138.** Li YC, Kong J, Wei M. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.
- 139.** Demir M, Uyan U, Keçeoğlu S, Demir C. The relationship between Vitamin D deficiency and pulmonary hypertension. *Prague Medical Report* 2013; 114: 154–161.
- 140.** Kendrick J, Targher G, Smits G. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009; 205: 255-60.
- 141.** Liu L, Chen M, Hankins SR, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and cardiovascular disease, and premature mortality from all causes in US adults: an eight year follow-up study. *Am J Cardiol* 2012; 110: 834-9.
- 142.** Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
- 143.** Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2010; 29: 636-45.
- 144.** Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307-14.
- 145.** Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 1599-608.
- 146.** Giovannucci E, Lui Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-80.

- 147.** Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E. Vitamin D status and arterial hypertension: asystematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 621-30.
- 148.** Testa A, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with left ventricular mass and predicts left ventricular hypertrophy progression in end-stage renal disease patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 313-9.
- 149.** Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol* 2011; 75: 575-84.
- 150.** La Croix AZ, Kotchen J, Anderson G, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the women's health initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 559-67.
- 151.** Kandula P, Dobre M, Schold JD, et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 50-62.
- 152.** Gilbert CR, Arum SM, Smith CM. Vitamin D deficiency and chronic lung disease. *Can Respir J* 2009; 16: 75-80.
- 153.** Sundar IK, Rahman I. Vitamin D and susceptibility of chronic lung diseases: role of epigenetics. Review article. published: 30 August 2011. (www.frontiersin.org)
- 154.** Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* 2009; 158: 20–5.
- 155.** Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling. *J Asthma Allergy* 2014; 7: 23-30.
- 156.** Janssens W, MaThieu C, Boonen S, Decramer M. "Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: a vicious circle", in *Vitamins and Hormones*. Gerald L (ed). NewYork, NY: Academic Press; 2011. 86: 379–99.
- 157.** Kumar T, Sadoughi A, Kohn N, et al. Vitamin D deficiency in advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 23-46.
- 158.** Koli, K, Keski-Oja J. 1,25 dihydroxyvitamin D3 and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells. *Cell Growth Differ* 2000; 11: 221-9.
- 159.** Dobak, J, Grzybowski J, Liu FT, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D3 increases collagen production in dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 1994; 8: 18-24.
- 160.** Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005; 128: 3792–8.
- 161.** Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the childhood asthma management program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 52–8.
- 162.** Brehm JM, Costa-Perez E, Klei L, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 140–6.
- 163.** Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr* 2011; 158: 437–41.

- 164.** Korn S, Hübner M, Jung M, et al. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respiratory Research* 2013; 14: 25.
- 165.** Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J* 2010; 35: 1228–34.
- 166.** Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 853–9.
- 167.** Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 875–82.
- 168.** Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 699–704.
- 169.** Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 995–1000.
- 170.** Song Y, Qi H, Wu C. Effect of 1,25-(OH)₂D₃ (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells. *Respirology* 2007; 12: 486–94.
- 171.** Damera G, Fogle HW, Lim P, Goncharova EA, Zhao H, Banerjee A. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 1429–41.
- 172.** Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010; 65: 215–20.
- 173.** Wolfenden LL, Judd SE, Shah R, Sanyal R, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 374–81.
- 174.** Stephenson A, Brotherwood M, Robert R, et al. Cholecalciferol significantly increases 25-hydroxyvitamin D concentrations in adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1307–11.
- 175.** Ferrari M, Schenk K, Papadopoulou C, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and exercise capacity in COPD. *Thorax* 2011; 66: 544-5.
- 176.** Kunisaki KM, Niewoehner DE, Singh RJ, Connett JE. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the lung health study. *Eur Respir J* 2011; 37: 238–43.
- 177.** Holmgaard DB, Mygind LH, Titlestad IL, et al. Serum vitamin D in patients with chronic obstructive lung disease does not correlate with mortality – results from a 10-year prospective cohort study. *Plos One* 2013; 8: 53670.
- 178.** Mete T, Yalçın Y, Berker D, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and its association with vitamin D deficiency. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 681-5.
- 179.** Olson AL, Swigris JJ, Raghu G, Brown KK. Seasonal variation: mortality from pulmonary fibrosis is greatest in the winter. *Chest* 2009; 136: 16–22.

- 180.** Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein MR. Vitamin D and mortality from pulmonary fibrosis. *Chest* 2010; 137: 495–6.
- 181.** Ramirez AM, Wongtrakool C, Welch T, et al. Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor beta1 in lung fibroblasts and epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 118: 142–50.
- 182.** Hagaman JT, Panos RJ, McCormack FX, et al. Vitamin D deficiency and reduced lung function in connective tissue-associated interstitial lung diseases. *Chest* 2011; 139: 353–60.
- 183.** ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
- 184.** Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology* 2001; 1009-12.
- 185.** Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J clin Nutr* 2004; 80: 1673-77.
- 186.** Ampikaipakan SN, Hughes DA, Hughes JC, et al. Vitamin D and COPD: seasonal variation is important. *Thorax* 2011; 66: 541-2.
- 187.** Henry HL, Bouillon R, Norman AW, et al. 14th vitamin D workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 1-2:4-6.
- 188.** Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439–43.
- 189.** Al Faraj, Al Mutairi. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *Spine* 2003; 28: 177-9.
- 190.** Hirani V, Blyth FM, Naganathan V. Active Vitamin D (1,25 Dihydroxyvitamin D) is associated with chronic pain in older Australian men: the concord health and ageing in men project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014 (Baskıda).
- 191.** Kuru P, Akyuz G, Yagci I, Giray E. Hypovitaminosis D in widespread pain: its effect on pain perception, quality of life and nerve conduction studies. *Rheumatol Int* 2014 (Baskıda).

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerimden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ercüment EGE, Prof. Dr. Oktay Gözü, Prof. Dr. Mehmet Karadağ, Prof. Dr. Esra Uzaslan, Doç. Dr. Dane Ediger ve Doç. Dr. Funda Coşkun'a çok teşekkür ederim. Eğitimim ve tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimimde her açıdan katkı sağlayan hocam Prof. Dr. Ahmet Ursavaş'a çok teşekkür ederim. Bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan uzmanlarımız Uzm. Dr. Ezgi Demirdöğen Çetinoğlu ve Uzm. Dr. Aslı Görek Dilektaşlı'ya çok teşekkür ederim.

Ayrıca tezime yardımlarından dolayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Güven Özkaya'ya çok teşekkür ederim.

Asistanlığımı birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarıma, asistanlığım süresince desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen tüm Göğüs Hastalıkları hemşire, teknisyen ve personeline çok teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, her türlü başarımda sonsuz emeği olan, hayatımın her aşamasında desteklerini hissettiğim başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme; uzmanlık eğitimimde ve hayatımın her alanında her türlü fedakarlığı ve desteği gösteren asistanlık sürecini tamamlamamda çok büyük katkısı olan sevgili eşim Veysel Durmuş'a çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

03.06.1983 tarihinde Sinop'ta dünyaya geldim. İlkokulu Sinop Cumhuriyet İlköğretim Okulu'nda tamamladıktan sonra ortaokulu Sinop Anadolu Lisesi'nde okudum. Lise eğitimimi Zonguldak Fen Lisesi'nde aldım. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2007'de tıp fakültesinden mezun olduktan sonra, devlet hizmet yükümlülüğümü Sinop Gerze Devlet Hastanesi'nde acil hekimi ve Sinop Gerze Toplum Sağlığı Merkezi'nde Sağlık Grup Başkanı görevlerinde bulunarak tamamladım. 2009 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'nda asistanlık görevime başladım. Evliyim.