


D Vitamini ile Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İlişkisi / *The Relationship between Vitamin D and Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

Mahir ARSLAN¹.

1. Gümüşhane Üniversitesi, mahirarslan@gumushane.edu.tr 

Gönderim Tarihi | Received: 12.05.2018, Kabul Tarihi | Accepted: 9.10.2019, Yayın Tarihi | Date of Issue: 1.04.2020, DOI: 10.25279/sak.423115.

Atf | Reference: "ARSLAN, M. (2020). D Vitamini ile Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İlişkisi. Sağlık Akademisi Kastamonu (SAK), 5(1), s.65-77. DOI: 10.25279/sak.423115"

Öz

İnsanlarda D vitamini ihtiyacının %95 kadarı güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenmektedir. Mevsim, günün saati, cam, deri koruyucular, geleneksel giyim tarzı, yaşlanma, yaşanan enlem bölgesi ve pigmentasyon derideki bu dönüşümü etkiler. D vitamini eksikliği yetişkinlerde osteoporoz ve osteomalaziye, çocuklarda ise raşitizm neden olur. D vitamini eksikliği ayrıca kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, solunum yolu hastalıkları ve kanserin yanında multipl skleroz, romatoid artrit, tip 1 diyabet gibi birçok otoimmün sistem hastalığın görülme riskini artırır. Son yıllarda, D vitamini eksikliğinin akciğer fonksiyonlarına etkisi ve kısıtlayıcı akciğer hastalıkları ile ilişkisi birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu derlemede D vitamini ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı arasındaki ilişki ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, Non-skeletal Etki, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.

Abstract

In humans, approximately 95% of the total requirement for vitamin D is synthesized in the skin by the effects of sunlight. Season, latitude, time of day, skin pigmentation, aging, customary clothing, sunscreen use, glass, pigmentation all influence the conversion of the vitamin in the skin. Vitamin D deficiency causes osteoporosis and osteomalacia in adults and rickets in children. Vitamin D deficiency also has been associated with increased risks of many autoimmune diseases such as multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, and type 1 diabetes, besides cardiovascular disease, metabolic syndrome, lung diseases and cancers. Recently, the effect of vitamin D deficiency on lung function and its relationship with restrictive lung diseases have been discussed in many studies. In this review, the relationship between Vitamin D and chronic obstructive pulmonary disease has been discussed.

Keywords: Vitamin D, Non-skeletal Effect, Chronic Obstructive Pulmonary Disease

1. Giriş

İnsanlığın, ilk antik çağlarda bile günümüzde D vitamini olarak tanımlanan maddenin farkında olduğu bildirilmiştir (Deluca, 2014). Güneş ışığının insan sağlığındaki önemi ilk kez Antik Yunanda Hipokrat tarafından dile getirilmiştir. Hipokrat kuzey yarım küredeki tepelerin daha fazla güneş alan güney taraflarının yaşamak için en sağlıklı yer olduğuna dair inancını ifade etmiştir (Mohr, 2009). D vitamini eksikliğinde ortaya çıkan bir kemik hastalığı olan Rikets'in bilimsel tanım 17. yüzyılda hem Whistler (1645) hem de Glisson (1650) tarafından yapılmıştır.

1910-1930'lu yıllarda beslenme bilimindeki gelişmeler ve vitaminlerin keşfi ise riketse neden olan faktörlerin anlaşılmasında dönüm noktası olmuştur (Rajakumar, 2003). 1922 yılında McCollum ve arkadaşları (McCollum et al., 2002), sıcaklığa ve oksijene maruz bırakılan balık yağının ratlardaki kseroftalmi hastalığını önleyemediği ancak riketsi tedavi edebildiğini görmüştür. Deney sonucunda balıkyağında iki aktif bileşenin olduğu sonucuna varılmıştır. Bunlardan; ısı ve oksidasyona sonucu yapısı bozulan ilk bileşiğe A vitamini, ısıya dayanıklı olan ikinci bileşiğe ise D vitamini denilmiştir. Sonrasında, D vitaminin kimyasal yapısı Alman kimyacı Windaus tarafından ortaya konulmuş ve bu çalışma 1928 yılında Nobel Kimya Ödülü'ne layık görülmüştür (Hernigou, Auregan, & Dubory, 2018; Wolf, 2004).

Kalsiferol olarak da bilinen D vitamini, yağda çözünen bir sekosterol grubunu tanımlamaktadır. Bunlar arasında biyokimyasal açıdan en önemli olan formlar; D2 Vitamini (ergokalsiferol) ve D3 Vitamini (kolekalsiferol). D2 Vitamini bir bitkisel steroid olan ergosterolün irradiasyonu ürünüdür ve küf, maya ve yüksek dereceli bitkilerde bulunur. D3 Vitamini ise 7-dehidrokolesterolün solar ultraviyole (UV) B radyasyon aracılığıyla omurgalıların derilerinde sentezlenir (Pilz et al., 2018).

İnsanlarda bir prohormon olarak nitelendirilen D vitamini; yağlı balıklar, balık karaciğeri yağı, mantar, yumurta sarısı ve karaciğer gibi hayvansal besinlerden, diyet desteklerinden ve deride güneş ışığına maruziyetle endojen sentez yoluyla sağlanır (Kulie, Groff, Redmer, Hounshell, & Schrage, 2009). Derinin epidermis tabakasında; 290-315 nm dalga boyundaki ışınlar aracılı, fotolitik ve enzimatik olmayan reaksiyonlarla, 7-dehidrokolesterol önce previtamin D3'e dönüşür, daha sonra ise termal izomerizasyon ile previtamin D3'den D3 vitamini oluşur (Adams & Hewison, 2010). Normal koşullarda, D vitamini gereksiniminin %90-95'i, güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez yoluyla endojen olarak karşılanabilmektedir (Tellioglu & Başaran, 2013). Ancak yükseklik, mevsim, yaşlanma, güneş losyonu kullanımı ve deri pigmentasyonu gibi faktörler derideki D vitamini sentezini etkilemektedir (Wacker & Holick, 2013).

1,25(OH)₂D (kalsitriol), D vitamininin biyolojik olarak en aktif formudur (Litwack, 2008; Wimalawansa, Razzaque, & Al-Daghri, 2017). Ancak, dolaşımdaki D vitamininin büyük kısmı 25(OH)D formundadır (Christakos et al., 2013). 25(OH)D vücudun D vitamini düzeyi hakkında en iyi bilgi veren parametre olup yarılanma ömrü 15-20 gündür (Özkan & Döneray, 2011). 25(OH)D'nin normal serum konsantrasyonu 20-100 ng/ml arasında değişmektedir (Tellioglu & Başaran, 2013). Kalsitriolün serum konsantrasyonu ise kaba olarak 25(OH)D'nin %0.1'i kadardır (Adams & Hewison, 2010; Sözen, 2011). D vitamininin tüm formları serumda D vitamini Bağlayıcı Protein'e (DBP) bağlanarak taşınır ve sadece %1-3'ü serbest şekildedir (Bouillon, 2011; Litwack, 2008).

Hücrelere taşınan kalsitriol hücre içerisinde genomik ve nongenomik yolak aracılığıyla biyolojik etkilerini gösterir. Genomik yolakta DBP'lerle dokulara taşınan vitamin hücre içine girerek vitamin D reseptörü (VDR) ile kompleks yapar. Bu kompleks retinoik asit X-reseptörünü de yanına alarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgelerine bağlanır. Bu kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasına neden olurken bazı genlerin ise (inflamatuvar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır (Aranow, 2011; Baeke, Takiishi, Korf, Gysemans, & Mathieu, 2010; Christakos et al., 2013; Grant & Holick, 2005; Peter et al., 2012; Sözen, 2011). Non-genomik yolakta ise D vitamini plazma membranındaki VDR'ye bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesajcıları (cAMP, diadilgliserol, inositol trifosfat, araşidonik asit) aktive eder. Bu yolak sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktifleştirilir. Non-genomik yolak daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde barsak hücrelerinde ve

monositlerde aktiftir (Aranow, 2011; Kulie et al., 2009; Peter et al., 2012; Telliöğlu & Başaran, 2013).

Yakın zamana kadar D vitaminin sadece barsak, böbrek ve iskelet sisteminde etkin olduğu ve kalsiyum homeostazisinde rol aldığı düşünölmekteydi. Bugün ise D vitamini reseptörlerinin birçok dokuda (deri, plesenta, pankreas, göğüs, prostat ve kolon kanser hücreleri ve aktive T hücreleri gibi) var olduğunun keşfi ile D vitaminin iskelet sistemi dışında da etkileri olabileceği tahmin edilmektedir (Baeke, van Etten, Gysemans, Overbergh, & Mathieu, 2008; Christakos et al., 2013).

Yapılan çalışmalarda da D vitamininin bazı kanser türleri, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, diyabet, psoriasis, enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar ile ilişki olduğu gösterilmiştir (Grober, Spitz, Reichrath, Kisters, & Holick, 2013; Pludowski et al., 2013; Visweswaran & Lekha, 2013). D vitaminin iskelet sistemi dışındaki etkileri; immün fonksiyonların regölasyonu, hücreyel proliferasyon ve diferansiyasyonun regölasyonu, ve hormon sekresyonunun regölasyonu olarak gruplandırılabilir (Özkan & Döneray, 2011).

2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA); kronik akciğer hastalıkları içerisinde morbidite ve mortaliteye neden olan durumlar arasında ilk sıralarda yer alan hastalıklardan biridir (Bourjeily & Rochester, 2000; McLendon & Gossman, 2018). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD) komitesinin rehberinde KOA; ilerleyici ve tam olarak geri dönuşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, başta sigara olmak üzere, zararlı partiköl ve gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıtı ile ilişkili, hastalık şiddetini arttırabilecek belirgin akciğer dışı etkileri de olan önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımında KOA'ın sistemik bir hastalık olduğu, akciğer dışı etkilerinin ve ek hastalıkların hastalığın şiddetini etkilediği vurgulanmıştır (Dursunoglu et al., 2016; GOLD, 2018).

Global Burden of Disease Study raporlarına göre 2016 yılında KOA prevalansının 251 milyona ulaştığı ve 2015 yılında 3,17 milyon (toplam ölüm içerisindeki oranı %5) kişinin ölümüne sebep olduğu belirtilmiştir. 2030 yılında ise KOA'ın üçüncü ölüm nedeni olması beklenmektedir (López-Campos, Tan, & Soriano, 2016; WHO, 2018). Hastalığın Avrupa ölkelerindeki prevalansı %5-10 arasında değişmektedir (Buist et al., 2007; Kocabas, Hancioglu, Turkyilmaz, & Arslan, 2006). Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı alışması 2013 raporunda; Türkiye'deki yařa ve cinsiyete standardize KOA prevalansı %5.3 (erkeklerde %5.6, kadınlarda ise %5.1) olarak bildirilmiştir (Horasan, 2013).

KOA, hastalığın prognozunu önemli derecede etkileyen sistemik etkileri olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu sebeple tedavide amaç semptomları kontrol etmeyi ve atakları azaltmakla birlikte ikincil hedefler mortaliteyi arttıran, dispneyi kötöleştiren ve fonksiyonel kapasiteyi bozan komorbiditeleri tedavi etmektir (Akpınar, 2011).

KOA'da, hastalığa sıklıkla eşlik eden komorbiditelerin başında; kardiyovasküler problemler, iskelet kas kütlelerinde kaybın gözlendiği malnütrisyon, osteoporoz, anemi, gastroözefageal reflü, depresyon ve anksiyete gelmektedir (Barnes & Celli, 2009; Uzun & Maden, 2013). Hastalıkta görölen ikincil sistemik etkiler; iskelet kaslarında zayıflama, osteoporoz, kaşeksi, normositik anemi, akciğer kanseri (küçük hücreli, küçük hücreli olmayan), diabetes mellitus, pulmoner hipertansiyon, metabolik sendrom, iskemik kalp hastalığı, endotel disfonksiyonu,

obstrüktif apne sendromu, konjestif kalp yetmezliği, depresyon ve anksiyete olarak özetlenebilir (Uzun & Maden, 2013).

3. KOAH ve D Vitamini

KOAH ve D vitamini arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamasa da yakın zamanda yapılan çalışmalar, D vitamini eksikliğinin akciğer fonksiyonlarında azalma, inflamasyonda artış ve immünitede azalma ilişkili olduğunu göstermektedir (Tablo 1). Elde edilen veriler D vitamini eksikliğinin KOAH'ın gelişimi, ilerlemesi ve alevlenmeleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber D vitamini tedavisi, akciğer fonksiyonlarının birincil ve ikincil korumasında umut vadetmektedir (Herr et al., 2011; Janssens et al., 2010; Zhang, Gong, & Liu, 2014).

D vitamini yetersizliği veya eksikliği, yalnızca KOAH hastalarına özgü bir bulgu değildir. Dünya çapında yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini düzeylerinde bozukluk öngörülmektedir. KOAH hastaları; yetersiz beslenme, cildin D vitamini sentezinin azalması, dışarıda yapılan aktivitelerin azalması sonucu güneş ışınlarına temasın azalması, glukokortikoid nedenli katabolizmanın artması, renal disfonksiyon sonucu D vitamini aktivasyonun bozulması sonucunda D vitamini eksikliği açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmelidirler (Holick, 2007; Pramyothin & Holick, 2012).

KOAH hastalarında D vitamini düzeyini gösteren çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Ancak birçok çalışmada, KOAH hastalarında D vitamini düzeyindeki yetersizliğin yaygın olduğu ve D vitamini düzeyindeki yetersizlikle hastalığın prognozu arasında negatif bir ilişki olduğu vurgulanmaktadır (Franco et al., 2009; Janssens et al., 2010; Kunisaki, Niewoehner, Singh, & Connett, 2012; Ringbaek et al., 2011; Shaheen et al., 2011) (Tablo 1).

Ayrıca geniş çaplı bir kohort çalışmasında da KOAH hastalarının sağlıklı sigara içicilerine kıyasla D vitamini yetersizliğine daha yatkın oldukları belirtilmiştir (Black & Scragg, 2005).

4. D Vitamininin KOAH Üzerine Etkileri

4.1. İmmünolojik Etkiler

Adaptif immün sistemin tüm hücreleri (dendritik hücreler, monositler, T hücreleri, B-hücreleri ve NK hücreleri) yapısal olarak ya da uygun immün uyarı sonrasında VDR eksprese eder. Yüksek D vitamini düzeyi, MHC sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak dendritik hücre matürasyonunu inhibe eder. Yine D vitamini, ko-stimülatör moleküllerin down-regülasyonunu sağlar. Bununla beraber IL-2, IL-12 ve IL-23 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır (Wen & Baker, 2011; White, 2012). KOAH otoimmün hastalık olarak değerlendirilmemektedir. Ancak hastalığın şiddeti arttıkça, pulmoner CD-4 ve CD-8 hücrelerinin sayısının artmasına bağlı olarak KOAH'da adaptif immün sistemin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (Barreiro et al., 2013; Loukides, Bartziokas, Vestbo, & Singh, 2013).

4.2. Akciğer Fonksiyonları Üzerine Etkileri

D vitamini ve akciğer fonksiyonlarının ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışmada katılımcıların akciğer fonksiyonları ile serum D vitamininin düzeylerinin ilişkili olduğu belirtilmiştir (Kokturk, Baha, Oh, Young Ju, & Jones, 2018; Moghaddassi, Pazoki, Salimzadeh, Ramim, & Alipour, 2018). Ancak KOAH hastalarında; D vitamin düzeyi ve pulmoner fonksiyonlar arasındaki ilişki net olarak tanımlanamamıştır. FEV1 (ekspirasyonun 1. saniyesindeki volümü) değerinin

azalması ya da hastalık şiddetinin artması ile D vitamini düzeyinin azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Faerk, Colak, Afzal, & Nordestgaard, 2018; Kentson, Leanderson, Jacobson, & Persson, 2018; Zhu, Wang, Wang, & Ji, 2016). Bununla birlikte, hastalık şiddetinin ya da FEV1 değerindeki azalmanın, serum D vitamini düzeyini hangi mekanizmayla etkilediği konusu ise tartışmalıdır.

Black ve ark. (Black & Scragg, 2005) tarafından 14,091 kişi üzerinde yapılan NHANES çalışmasının verilerinin incelendiği bir çalışmada; yaş, cinsiyet, ırk, BKİ ve sigara öyküsü gibi faktörlere göre düzeltmeler yapıldıktan sonra, serum D vitamini düzeyi ile FEV1 ve FVC (zorlu vital kapasite) arasında güçlü bir ilişki saptamıştır ($p < 0.001$). Ancak çalışmanın sonucunda D vitamini düzeyi ile KOAH varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Geniş çaplı bir kohort çalışmasının ($n=2937$) verilerinin kullanılarak yapıldığı bir çalışmada, katılımcıların 521'inde (%18) spirometrik olarak KOAH tespit edilmiştir. Düzeltmelerden sonra yapılan analizlerde, serum 25(OH)D konsantrasyonu ile FEV1 ve FVC arasında ilişki saptanmamıştır. FEV1/FVC oranı ile zayıfta olsa pozitif bir ilişki saptanmıştır. Buna karşın, daha önce yeterli D vitamini almış kişilerin, daha iyi akciğer fonksiyonlarına sahip olduğu ve daha düşük KOAH prevalansı görüldüğü saptanmıştır (Shaheen et al., 2011).

KOAH hastaları ($n=262$) ve sağlıklı yetişkinlerden oluşan kontrol grubu ($n=152$) ile yapılan kesitsel bir çalışmada ortalama serum D vitamini düzeyi, hasta grubunda ($19.9 \pm 8.2 \text{ ng/mL}$) kontrol grubundan ($24.6 \pm 8.7 \text{ ng/mL}$) daha düşük bulunmuştur ($p < 0.0001$). Ortalama D vitamini düzeyleri, evre 1 hastalarda ve kontrol grubunda benzer olarak saptanırken, GOLD spirometrik sınıflamasına göre evre arttıkça ortalama serum D vitamini düzeylerinin de anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir ($p < 0.0001$). Ayrıca D vitamini eksikliği ile FEV1 değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0.28$, $p < 0.0001$) (Janssens et al., 2010).

Kunisaki ve ark. (Kunisaki et al., 2012) tarafından 196 hasta üzerinde yapılan uzunlamasına bir çalışmada, FEV1 kayıp hızı yüksek olan hastalarla, düşük olan hastaların D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.54$).

Engelli kadınların ($n=646$) katılımıyla yapılan bir diğer çalışmada serum D vitamini ile FEV1, FVC ve FEV1/FVC oranı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Elde edilen bulguların, yaşlı ve engelli kadınlarda D vitamini eksikliğinin diğer etkenlerden bağımsız olarak pulmoner fonksiyonlardaki bozuklukla ilişkili olduğunu rapor edilmiştir (Semba et al., 2012).

Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması kapsamında 10096 yetişkinin verilerinin ele alındığı bir çalışmada, hastaların serum D vitamini düzeyleri ile pulmoner fonksiyon testleri (FEV1, FVC) arasında ilişki incelenmiştir. Araştırma sonucunda; 19 yaş üzeri bireylerde, serum D vitamini düzeyi ile pulmoner fonksiyon testleri arasında pozitif bir ilişki olduğu ifade edilmiştir (Choi et al., 2013).

4.3. Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri

KOAH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada ise torasik vertebra kırıkları arttıkça vital kapasitede ve total akciğer kapasitesinde azalma tespit edilmiştir (Graat-Verboom, van den Borne, Smeenk, Spruit, & Wouters, 2011). Osteoporoz ile ilişkili kifoz, kostaların hareketinde ve inspiratuvar kasların fonksiyonunda kısıtlamalara neden olmuş, bu da FEV1 ve FVC'deki kayıpla ilişkili bulunmuştur (Masala et al., 2014). D vitamininin osteoporoz ve osteoporotik

kırıkları önlediği, bu nedenle yeterli D vitamini desteği ile vertebral kırıkların önlenebileceği, böylece pulmoner fonksiyonların korunacağı düşünülmektedir (Nutı et al., 2009).

4.4. Alevlenmeler Üzerine Etkisi

KOAH hastalarında akciğer fonksiyonlarının progresif azalması sonucunda alevlenmelerin daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir. KOAH alevlenmelerinin %50-70'inden trakeabronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50, viral etkenler % 30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10) sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle akut alevlenmelerin tedavisinde uygun antibiyotik tedavisi önerilmektedir (Bozinovski, Anthony, & Vlahos, 2014). Diğer bir yaklaşım ise doğal immün sistemin upregülasyonudur (Brusselle, Joos, & Bracke, 2011).

Bals ve ark. (Bals, Wang, Zasloff, & Wilson, 2008) antimikrobiyal peptit katelisinidin (LL-37) kodlayan genlerin, VDR içeren promotor bölgeleri tarafından düzenlendiğini göstermişlerdir. Monositlerde, D vitamini-VDR kompleksinin artması LL-37 üretimini arttırmaktadır. LL-37 insan hava yolları yüzey epitelinde, submukozal glandlarda ve makrofaj ve nötrofillerin sekretuar granüllerinde yaygın olarak eksprese edilmektedirler. D vitamini eksikliği durumunda, LL-37 üretiminin azalması, kronik respiratuvar enfeksiyonlara ve hava yolu kolonizasyonuna neden olabilmektedir. Bu nedenle, KOAH hastalarında D vitamini konsantrasyonunun artırılması ile bakteriyel yük ve eşlik eden alevlenmelerin azaltılabileceği düşünülmektedir (Herr et al., 2011).

Kunisaki ve ark. (Kunisaki et al., 2012) tarafından Kuzey Amerika'da 973 KOAH hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, D vitamini düzeyi ile alevlenme riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan analizlerde 25(OH)D düzeyi ile ilk alevlenme olana kadar geçen süre ya da yıllık alevlenme sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Başka bir çalışmada ise, 182 KOAH'lı hastaya bir yıl süreyle her dört haftada bir, yüksek doz D vitamini veya plasebo verilmiştir. Yüksek doz D vitamini tedavisi alan ve almayan hastalar; ilk alevlenme olana kadar geçen süre, alevlenme sayısı, açısından karşılaştırıldıklarında, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yalnızca çok ağır D vitamini eksikliği (≤ 10 ng/mL) olan 30 kişide yapılan post hoc analizde, D vitamini tedavisi alan grupta alevlenme sayısında anlamlı azalma tespit edilmiştir (Lehouck et al., 2012).

4.5. Akciğer Hücre Yeniden Yapılanması Üzerine Etkisi

D vitamini, transforming büyüme faktörü-beta, matriks metalloproteinaz (MMP) ve plazminojen aktivatör sistemlerini kontrol ederek özellikle akciğer ve deri dokusu gibi belirli kemik dışı dokularda ekstraselüler matriks dengesini düzenlemektedir (Boyan, Wong, Fang, & Schwartz, 2007). D vitamini eksikliği, MMP yapımı ve hücre dışı matrikslerde bozulmaya neden olarak hastalık gelişimine katkıda bulunabilir. MMP-9'un, KOAH'lı hastaların indüklenmiş balgamlarında arttığı ve akciğer parankim hasarında ise önemli rolü olduğu bilinmektedir. D vitamininin TNF-alfanın indüklediği MMP-9'u azaltarak doku hasarını azaltabileceği düşünülmektedir (Zhou et al., 2013).

Damera ve ark. (Damera et al., 2009) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, D vitamini'nin insan havayolu düz kas hücrelerinin büyümesini, retinoblastoma proteinin ve checkpoint kinaz 1'in fosforilasyonunu inhibe ederek azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak astım ve KOAH gibi kronik havayolu hastalığı olan kişilerde D vitamini tedavisi ile havayolu düz kas hücrelerinin kitlesinin büyümesinin engellenebileceği düşünülmektedir.

4.6. İskelet Kası Üzerine Etkisi

İskelet kası zayıflığı orta ve ağır derecede KOAH hastalarında çok sık karşılaşılan bir bulgu olup, solunum yetmezliği ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir (Gosselink, Troosters, & Decramer, 2010).

KOAH'daki kas gücü zayıflığının, D vitamini düzeyi ile ilişkili olabileceği ve rehabilitasyon sürecinde uygun D vitamini desteği ile düzeltilebileceği düşünülmüştür. KOAH'daki vitamin D reseptör genotip polimorfizmi ve kuadriseps gücü ilişkisini araştıran bir çalışma ise bu görüşü desteklemektedir (Hopkinson et al., 2008). Bir başka çalışmada da rehabilitasyon boyunca yapılan suplementasyonun kas gücünü artırılabilceği, bunun da akciğer fonksiyonlarını olumlu etkileyebileceği gösterilmiştir (Hornikx et al., 2012).

4.7. D Vitamini Gereksinmesi

Institute of Medicine (IOM) US komitesinin önerilerinde günlük D vitamini gereksinmesi; 1-70 yaş arası bireyler, laktasyon ve hamilelikte 600 IU/gün, 70 yaş üzeri için ise 800 IU/gün olarak belirtilmiştir ((IOM) Institute of Medicine, 2011). Özellikle KOAH'da D vitamini gereksinmesini belirten çalışmalar olmamakla birlikte günlük 800-1000 IU/gün alımın iskelet sistemi dışı potansiyel fayda için yeterli olduğu öngörülmektedir (Holick et al., 2011).

5. Sonuç ve Öneriler

D vitamini eksikliği günümüzde hala önemli bir halk sağlığı sorunu olarak var olmaya devam etmektedir. D vitamininin etkinliği sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı olmayıp iskelet sistemi dışında da birçok fonksiyonu vardır. KOAH'daki etkinliği ve etki mekanizması net olmasa da geleceğe dönük umut vadetmektedir. D vitamininin iskelet sistemi dışındaki genel faydaları için günlük alım 800-1000 IU kadar olmalıdır. Bununla birlikte, D vitamininin KOAH ve diğer kronik hastalık arasındaki sebep-sonuç ilişkisini araştıran yeni ileriye dönük, randomize girişimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

(IOM) Institute of Medicine. (2011). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington DC: The National Academies Press.

Adams, J. S., & Hewison, M. (2010). Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(2), 471-478. doi:10.1210/jc.2009-1773

Akpınar, E. E. (2011). Kronik obstrüktif akciğer hastalığının sistemik etkileri. *Solunum Hastalıkları*, 22, 107-114.

Aranow, C. (2011). Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*, 59(6), 881-886. doi:10.231/JIM.0b013e31821b8755

Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*, 10(4), 482-496. doi:10.1016/j.coph.2010.04.001

- Baeke, F., van Etten, E., Gysemans, C., Overbergh, L., & Mathieu, C. (2008). Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med*, 29(6), 376-387. doi:10.1016/j.mam.2008.05.004
- Bals, R., Wang, X., Zasloff, M., & Wilson, J. M. (2008). The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(16), 9541-9546.
- Barnes, P. J., & Celli, B. R. (2009). Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, 33(5), 1165-1185. doi:10.1183/09031936.00128008
- Barreiro, E., Fermoselle, C., Mateu-Jimenez, M., Sanchez-Font, A., Pijuan, L., Gea, J., & Curull, V. (2013). Oxidative stress and inflammation in the normal airways and blood of patients with lung cancer and COPD. *Free Radic Biol Med*, 65, 859-871. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.006
- Black, P. N., & Scragg, R. (2005). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*, 128(6), 3792-3798. doi:10.1378/chest.128.6.3792
- Bouillon, R. (2011). The Vitamin D Binding Protein DBP. In J. Adams, D. Feldman, & J. W. Pike (Eds.), *Vitamin D (Third Edition)* (pp. 57-72). San Diego: Academic Press.
- Bourjeily, G., & Rochester, C. L. (2000). Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*, 21(4), 763-781.
- Boyan, B. D., Wong, K. L., Fang, M., & Schwartz, Z. (2007). 1alpha,25(OH)2D3 is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103(3-5), 467-472. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.11.003
- Bozinovski, S., Anthony, D., & Vlahos, R. (2014). Targeting pro-resolution pathways to combat chronic inflammation in COPD. *J Thorac Dis*, 6(11), 1548-1556. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.08
- Brusselle, G. G., Joos, G. F., & Bracke, K. R. (2011). New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 378(9795), 1015-1026. doi:10.1016/s0140-6736(11)60988-4
- Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., . . . Group, B. C. R. (2007). International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 370(9589), 741-750. doi:10.1016/S0140-6736(07)61377-4
- Choi, C.-J., Seo, M., Choi, W.-S., Kim, K.-S., Youn, S.-A., Lindsey, T., . . . Kim, C.-M. (2013). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and lung function among Korean adults in Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), 2008–2010. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(4), 1703-1710.

- Christakos, S., Hewison, M., Gardner, D. G., Wagner, C. L., Sergeev, I. N., Rutten, E., . . . Bikle, D. D. (2013). Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci*, 1287, 45-58. doi:10.1111/nyas.12129
- Damera, G., Fogle, H. W., Lim, P., Goncharova, E. A., Zhao, H., Banerjee, A., . . . Panettieri, R. A., Jr. (2009). 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*, 158(6), 1429-1441. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00428.x
- Deluca, H. F. (2014). History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep*, 3, 479. doi:10.1038/bonekey.2013.213
- Dursunoglu, N., Kokturk, N., Baha, A., Bilge, A. K., Borekci, S., Ciftci, F., . . . Akkoca Yildiz, O. (2016). Comorbidities and their impact on chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks*, 64(4), 289-298.
- Faerk, G., Colak, Y., Afzal, S., & Nordestgaard, B. G. (2018). Low concentrations of 25-hydroxyvitamin D and long-term prognosis of COPD: a prospective cohort study. *Eur J Epidemiol*, 33(6), 567-577. doi:10.1007/s10654-018-0393-9
- Franco, C. B., Paz-Filho, G., Gomes, P. E., Nascimento, V. B., Kulak, C. A., Boguszewski, C. L., & Borba, V. Z. (2009). Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int*, 20(11), 1881-1887. doi:10.1007/s00198-009-0890-5
- GOLD. (2018). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2018 Report. Retrieved from http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
- Gosselink, R., Troosters, T., & Decramer, M. (2010). Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 153(3), 152-155. doi:10.1164/ajrccm.153.3.8630582
- Graat-Verboom, L., van den Borne, B. E., Smeenk, F. W., Spruit, M. A., & Wouters, E. F. (2011). Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J Bone Miner Res*, 26(3), 561-568. doi:10.1002/jbmr.257
- Grant, W. B., & Holick, M. F. (2005). Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev*, 10(2), 94-111.
- Grober, U., Spitz, J., Reichrath, J., Kisters, K., & Holick, M. F. (2013). Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol*, 5(3), 331-347. doi:10.4161/derm.26738
- Hernigou, P., Auregan, J. C., & Dubory, A. (2018). Vitamin D: part I; from plankton and calcified skeletons (500 million years ago) to rickets. *Int Orthop*. doi:10.1007/s00264-018-3857-3



- Herr, C., Greulich, T., Koczulla, R. A., Meyer, S., Zakharkina, T., Branscheidt, M., . . . Bals, R. (2011). The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res*, 12, 31. doi:10.1186/1465-9921-12-31
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357(3), 266-281. doi:10.1056/NEJMra070553
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., . . . Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(7), 1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385
- Hopkinson, N. S., Li, K. W., Kehoe, A., Humphries, S. E., Roughton, M., Moxham, J., . . . Polkey, M. I. (2008). Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*, 87(2), 385-390.
- Horasan, G. D. (2013). Kronik Solunum Yolu Hastalıkları. In B. Ünal & G. Ergör (Eds.), *Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması Final Raporu* (pp. 207-220). Ankara: Anıl Matbaa.
- Hornikx, M., Van Remoortel, H., Lehouck, A., Mathieu, C., Maes, K., Gayan-Ramirez, G., . . . Janssens, W. (2012). Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respir Res*, 13, 84. doi:10.1186/1465-9921-13-84
- Janssens, W., Bouillon, R., Claes, B., Carremans, C., Lehouck, A., Buyschaert, I., . . . Lambrechts, D. (2010). Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*, 65(3), 215-220. doi:10.1136/thx.2009.120659
- Kentson, M., Leanderson, P., Jacobson, P., & Persson, H. L. (2018). The influence of disease severity and lifestyle factors on the peak annual 25(OH)D value of COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 13, 1389-1398. doi:10.2147/copd.s156121
- Kocabas, A., Hancioglu, A., Turkyilmaz, S., & Arslan, M. (2006). Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proc Am Thorac Soc*, 3, A543.
- Kokturk, N., Baha, A., Oh, Y. M., Young Ju, J., & Jones, P. W. (2018). Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? a comprehensive review for pulmonologists. *Clin Respir J*, 12(2), 382-397. doi:10.1111/crj.12588
- Kulie, T., Groff, A., Redmer, J., Hounshell, J., & Schrage, S. (2009). Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*, 22(6), 698-706. doi:10.3122/jabfm.2009.06.090037
- Kunisaki, K. M., Niewoehner, D. E., Singh, R. J., & Connett, J. E. (2012). Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study. *Eur Respir J*, 37(2), 238-243. doi:10.1183/09031936.00146509



- Lehouck, A., Mathieu, C., Carremans, C., Baeke, F., Verhaegen, J., Van Eldere, J., . . . Janssens, W. (2012). High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 156(2), 105-114. doi:10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00004
- Litwack, G. (2008). *Human Biochemistry and Disease*. Amsterdam: Elsevier.
- López-Campos, J. L., Tan, W., & Soriano, J. B. (2016). Global burden of COPD. *Respirology*, 21(1), 14-23.
- Loukides, S., Bartziokas, K., Vestbo, J., & Singh, D. (2013). Novel anti-inflammatory agents in COPD: targeting lung and systemic inflammation. *Curr Drug Targets*, 14(2), 235-245.
- Masala, S., Magrini, A., Taglieri, A., Nano, G., Chiaravalloti, A., Calabria, E., . . . Simonetti, G. (2014). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with osteoporotic vertebral compression fractures (OVCFs): improvement of pulmonary function after percutaneous vertebroplasty (VTP). *Eur Radiol*, 24(7), 1577-1585. doi:10.1007/s00330-014-3165-2
- McCollum, E. V., Pitz, W., Simmonds, N., Becker, J. E., Shipley, P. G., & Bunting, R. W. (2002). The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. *Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. J Biol Chem*, 277(19), E8.
- McLendon, K., & Gossman, W. G. (2018). *EMS, Field Identification Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.
- Moghaddassi, M., Pazoki, M., Salimzadeh, A., Ramim, T., & Alipour, Z. (2018). Association of Serum Level of 25-Hydroxy Vitamin D Deficiency and Pulmonary Function in Healthy Individuals. *ScientificWorldJournal*, 2018, 3860921. doi:10.1155/2018/3860921
- Mohr, S. B. (2009). A brief history of vitamin d and cancer prevention. *Ann Epidemiol*, 19(2), 79-83. doi:10.1016/j.annepidem.2008.10.003
- Nuti, R., Siviero, P., Maggi, S., Guglielmi, G., Caffarelli, C., Crepaldi, G., & Gonnelli, S. (2009). Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int*, 20(6), 989-998. doi:10.1007/s00198-008-0770-4
- Özkan, B., & Döneray, H. (2011). D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 54, 99-119.
- Peter, W. J., Whitfield, G. K., Ryan, F., Shane, B., Jamie, L., & Mark, R. H. (2012). *Vitamin D Vitamin D (pp. 3-36): CRC Press*.
- Pilz, S., Trummer, C., Pandis, M., Schwetz, V., Aberer, F., Grubler, M., . . . Marz, W. (2018). Vitamin D: Current Guidelines and Future Outlook. *Anticancer Res*, 38(2), 1145-1151. doi:10.21873/anticancer.12333



- Pludowski, P., Holick, M. F., Pilz, S., Wagner, C. L., Hollis, B. W., Grant, W. B., . . . Soni, M. (2013). Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—A review of recent evidence. *Autoimmunity Reviews*, 12(10), 976-989. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.004>
- Pramyothin, P., & Holick, M. F. (2012). Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*, 28(2), 139-150. doi:10.1097/MOG.0b013e32835004dc
- Rajakumar, K. (2003). Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics*, 112(2), e132-135.
- Ringbaek, T., Martinez, G., Durakovic, A., Thogersen, J., Midjord, A. K., Jensen, J. E., & Lange, P. (2011). Vitamin d status in patients with chronic obstructive pulmonary disease who participate in pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 31(4), 261-267. doi:10.1097/HCR.0b013e31821c13aa
- Semba, R. D., Chang, S. S., Sun, K., Cappola, A. R., Ferrucci, L., & Fried, L. P. (2012). Serum 25-Hydroxyvitamin D and Pulmonary Function in Older Disabled Community-Dwelling Women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 67A(6), 683-689. doi:10.1093/gerona/glr213
- Shaheen, S. O., Jameson, K. A., Robinson, S. M., Boucher, B. J., Syddall, H. E., Sayer, A. A., . . . Dennison, E. M. (2011). Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax*, thx. 2010.155234.
- Sözen, T. (2011). D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 42, 14-27.
- Tellioğlu, A., & Başaran, S. (2013). Güncel Bilgiler Işığında Vitamin D. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 22(2), 259-271.
- Uzun, K., & Maden, E. (2013). KOAH'da sistemik sorunlar ve yaklaşım. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 1, 153-160.
- Visweswaran, R. K., & Lekha, H. (2013). Extraskeletal effects and manifestations of Vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metab*, 17(4), 602-610. doi:10.4103/2230-8210.113750
- Wacker, M., & Holick, M. F. (2013). Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*, 5(1), 51-108. doi:10.4161/derm.24494
- Wen, H., & Baker, J. F. (2011). Vitamin D, immunoregulation, and rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*, 17(2), 102-107. doi:10.1097/RHU.0b013e31820edd18
- White, J. H. (2012). Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord*, 13(1), 21-29. doi:10.1007/s11154-011-9195-z
- WHO. (2018). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Retrieved from <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>

- Wimalawansa, S. J., Razzaque, M. S., & Al-Daghri, N. M. (2017). Calcium and vitamin D in human health: Hype or real? *J Steroid Biochem Mol Biol*. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.12.009
- Wolf, G. (2004). The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr*, 134(6), 1299-1302.
- Zhang, L. L., Gong, J., & Liu, C. T. (2014). Vitamin D with asthma and COPD: not a false hope? A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res*, 13(3), 7607-7616. doi:10.4238/2014.February.13.10
- Zhou, H., Wu, Y., Jin, Y., Zhou, J., Zhang, C., Che, L., . . . Shen, H. (2013). Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase family and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility: a meta-analysis. *Sci Rep*, 3, 2818. doi:10.1038/srep02818
- Zhu, M., Wang, T., Wang, C., & Ji, Y. (2016). The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 11, 2597-2607. doi:10.2147/copd.s101382

Tablo 1. KOAH'da D Vitamini Düzeyi ile İlgili Bazı Çalışmalar

Referans	Vaka/ Kontrol sayısı	D vitamini Düzeyi
(Ringbaek et al., 2011)	311	61 hastada (% 19.6) eksiklik (< 20 ng/ml). 13 hastada (% 4.2) ağır vitamin eksikliği (< 10 ng/ml) 82 (% 26.4) hastada ise yetersizlik (20-29 ng/ml)
(Kunisaki et al., 2012)	196	60 (% 31) hastada D vitamini eksikliği. 69 (% 35) hastada D vitamini yetersizliği
(Franco et al., 2009)	49	3 (% 6) hastada D vitamini düzeyi yeterli (> 30 ng/mL). 29 (% 59) hastada yetersizlik (21-29 ng/mL). 17 (% 35) hastada eksiklik (< 20 ng/mL)
(Shaheen et al., 2011)	240	41 (%17.1) hasta (11.4-27.4 nmol/L) (%0-20) 37 (%15.5) hasta (27.5-38.2 nmol/L) (%20-40) 50 (%21.5) hasta (48.1-62.8 nmol/L) (%40-60)
(Janssens et al., 2010)	414	Ağır evre (n=75) hastaların %60'ında. Çok ağır (n=30) hastaların %77'sinde Vitamin D yetersizliği (<20 ng/mL)

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, ng/mL: nanogram/mililitre, nmol/L: nanomol/litre