

Suplementasi Vitamin D Sebagai Pencegahan Eksaserbasi Akut pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Ayu Dinda Fatimah¹, Retno Ariza Soemarwoto², Nisa Karima³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit yang sering terjadi, dapat dicegah, serta dapat diobati yang ditandai dengan gejala pernapasan persisten dan keterbatasan aliran udara yang disebabkan oleh kelainan saluran napas atau kelainan alveolar yang biasanya disebabkan oleh paparan partikel atau gas yang berbahaya. Gangguan pernapasan pada PPOK stabil dapat menjadi PPOK eksaserbasi akut yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya kematian. Kasus eksaserbasi akut pada PPOK paling banyak disebabkan oleh infeksi. Selain itu, PPOK eksaserbasi akut juga dapat disebabkan oleh defisiensi vitamin D. Tetapi, prevalensi defisiensi vitamin D pada PPOK cukup tinggi. Padahal vitamin D mampu menurunkan inflamasi dan infeksi yang menjadi salah satu penyebab eksaserbasi akut pada PPOK dengan cara menekan kerja sitokin meningkatkan kemotaksis sehingga akan membantu dalam proses fagositosis makrofag untuk menghancurkan bakteri di dalam tubuh. Defisiensi vitamin D terjadi apabila serum 25(OH)D dalam darah memiliki kadar dibawah 20 ng/mL atau 8 ng/mL. Kadar plasma 25(OH)D yang rendah berhubungan dengan peningkatan kejadian PPOK. Apabila serum 25(OH)D dalam tubuh mengalami penurunan yang parah, maka akan meningkatkan risiko terjadinya eksaserbasi akut. Salah satu tatalaksana yang harus dilakukan pada PPOK adalah pemantauan asupan nutrisi. Suplementasi vitamin D pada pasien PPOK yang mengalami defisiensi vitamin D dapat menurunkan kemungkinan terjadinya eksaserbasi akut. Pasien PPOK berusia dewasa atau lanjut usia sebaiknya mengonsumsi vitamin D sebanyak 4000 IU dalam satu hari untuk mencegah terjadinya defisiensi vitamin D.

Kata Kunci: Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), Eksaserbasi Akut, Vitamin D

Vitamin D supplementation as a prevention of acute exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases. Respiratory distress in stable COPD can become acute exacerbation COPD which can lead to death. Most cases of acute exacerbation in COPD are caused by infection. In addition, acute COPD exacerbations can also be caused by vitamin D deficiency. However, the prevalence of vitamin D deficiency in COPD is quite high. Whereas vitamin D can reduce inflammation and infection which is one of the causes of acute exacerbation in COPD by suppressing the action of cytokines to increase chemotaxis so that it will help in the process of phagocytic macrophage to destroy bacteria in the body. Vitamin D deficiency occurs when serum 25 (OH) D in the blood has levels below 20 ng / mL or 8 ng / mL. Low plasma 25 (OH) D levels are associated with an increased incidence of COPD. If serum 25(OH)D level in the body decreases extremely, it will increase the risk of acute exacerbations. One of the treatments that must be carried out in COPD is monitoring nutritional intake. Vitamin D supplementation in COPD patients with vitamin D deficiency can reduce risk factor that may lead to acute exacerbations. Adults or elderly patient with COPD should consume vitamin D 4000 IU in one day to prevent vitamin D deficiency.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Acute Exacerbation, Vitamin D

Korespondensi: Ayu Dinda Fatimah, alamat Jl. Abdul Muis No.14B - Bandarlampung, HP 087886480920, e-mail fatimahayudinda@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit yang sering terjadi, dapat dicegah, serta dapat diobati yang ditandai dengan gejala pernapasan persisten dan keterbatasan aliran udara yang disebabkan oleh kelainan saluran napas atau kelainan

alveolar yang biasanya disebabkan oleh paparan partikel atau gas yang berbahaya. Keterbatasan aliran udara yang terjadi pada PPOK disebabkan oleh campuran penyakit saluran udara kecil dan destruksi parenkim paru dengan kontribusi yang relatif dan bervariasi pada setiap orang.¹ Prevalensi PPOK

cukup tinggi dan selalu mengalami perkembangan pada setiap negara di dunia.² Pada tahun 2015, 3,2 juta penduduk di dunia meninggal karena PPOK.³ Prevalensi PPOK di Indonesia mencapai 9,2 juta jiwa dengan jumlah kematian terbanyak terjadi pada laki-laki dengan usia lebih dari 30 tahun.⁴ Jumlah kematian akibat PPOK mengalami peningkatan hingga 11,6% sejak tahun 1990 sampai dengan tahun 2015.³

Gejala pertama yang umum dialami pasien PPOK adalah dispnea. Penderita PPOK akan mendeskripsikan dispnea sebagai kesulitan bernapas, dada berat, dan terengah-engah.⁵ Gejala kedua adalah batuk. Batuk pada pasien PPOK bersifat hilang timbul, tetapi terjadi terus-menerus dalam waktu yang lama.⁶ Gejala ketiga adalah produksi sputum kronis. Konsistensi sputum akan menjadi purulen jika mediator inflamasi meningkat karena terjadinya infeksi dan beresiko mengalami eksaserbasi akut.⁷ Gejala yang terjadi dalam waktu lama tersebut menyebabkan penurunan kualitas hidup karena 19% pasien PPOK mengalami depresi.⁸

Gejala yang timbul pada PPOK stabil dapat menjadi PPOK eksaserbasi akut yang dapat menyebabkan kematian.⁷ Peningkatan keparahan pada PPOK akan semakin menurunkan kualitas hidup penderitanya.⁹ Sebanyak 75% kasus eksaserbasi akut disebabkan oleh infeksi.¹⁰ Kasus eksaserbasi akut pada PPOK paling banyak disebabkan oleh infeksi bakteri.¹¹ Gejala yang terjadi pada PPOK paling sering mengalami perburukan diakibatkan oleh adanya defisiensi vitamin D.¹² Kekurangan vitamin D pada pasien PPOK menyebabkan penurunan fungsi paru yang berkaitan dengan kejadian eksaserbasi akut pada pasien PPOK.¹³

Isi

PPOK Eksaserbasi Akut

Penyakit Paru Obstruktif Kronik eksaserbasi akut merupakan perburukan akut gejala pernapasan pasien PPOK yang menyebabkan perlu adanya terapi tambahan. Hal tersebut dikarenakan eksaserbasi akut pada pasien PPOK dapat menyebabkan dampak negatif pada status kesehatan, kemungkinan tinggi untuk dirawat inap, serta progresivitas penyakit. Eksaserbasi akut

biasanya dikaitkan dengan peningkatan peradangan jalan napas, peningkatan produksi lendir dan peningkatan jumlah gas yang terperangkap pada paru paru pasien PPOK. Kadaan tersebut akan menghasilkan kontribusi terhadap peningkatan dispnea yang merupakan gejala utama dari eksaserbasi. Gejala lain yang termasuk gejala eksaserbasi akut adalah peningkatan purulensi dan volume sputum, bersama dengan peningkatan batuk dan mengi.¹

Tiga gejala kardinal dari PPOK eksaserbasi akut adalah peningkatan produksi sputum, perubahan warna sputum atau purulensi sputum, dan dispnea atau sesak bertambah. Selanjutnya eksaserbasi akut dibagi mejadi tiga berdasarkan klasifikasi dari Anthonisen (1987), diantaranya sebagai berikut.^{14,15}

Tabel1: Klasifikasi PPOK Eksaserbasi Akut

Klasifikasi	Gejala
Tipe I (Berat)	Memiliki 3 gejala yaitu peningkatan produksi sputum, perubahan warna sputum atau purulensi sputum, dan dispnea atau sesak bertambah
Tipe II (Sedang)	Memiliki 2 gejala yaitu peningkatan produksi sputum, perubahan warna sputum atau purulensi sputum, dan dispnea atau sesak bertambah
Tipe III (Ringan)	Memiliki 1 gejala di atas yaitu peningkatan produksi sputum, perubahan warna sputum atau purulensi sputum, dan dispnea atau sesak bertambah ditambah: - infeksi saluran napas atas lebih dari 5 hari atau - demam tanpa sebab atau - peningkatan batuk atau - peningkatan mengi atau - peningkatan frekuensi atau pernapasan > 20% dari ambang batas normal atau - frekuensi nadi > 20% ambang batas normal.

Eksaserbasi akut paling banyak disebabkan oleh infeksi bakteri dan virus, serta kualitas udara yang buruk yang mengakibatkan peningkatan kemungkinan untuk terjadinya gagal napas yang dapat

menyebabkan kematian pada pasien PPOK eksaserbasi akut.¹⁶ Bakteri dan virus yang paling sering menyebabkan PPOK eksaserbasi akut adalah sebagai berikut.¹⁷

Tabel 2: Penyebab PPOK Eksaserbasi Akut¹⁸

Penyebab PPOK Eksaserbasi Akut		
Infeksi	Bakteri	• Haemophilus influenza • Streptococcus pneumoniae • Moraxella catarrhalis • Pseudomonas aeruginosa • Staphylococcus aureus
	Viral	• Rhinovirus • Influenza • Parainfluenza • Adenoviruses • Coronavirus • Respiratory syncytial virus

Penyebab PPOK paling sering adalah rokok.¹⁹ Asap rokok mengandung *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau kimia oksidan berkonsentrasi tinggi.²⁰ Pergeseran keseimbangan antara oksidan dan antioksidan mendukung terjadinya stres oksidatif yang akan menyebabkan cedera sel yang menyebabkan respon inflamasi.^{21,22} Pada proses inflamasi terjadi peningkatan infiltrasi sel radang di saluran udara, yaitu monosit dengan sedikit neutrophil dan limfosit T, terutama sel CD8+ atau limfosit T-sitotoksik dan makrofag yaitu sel CD68+. Selanjutnya, CD8+ berpotensi untuk melepaskan *tumor necrosis factor* (TNF) α .²³ Selain itu, zat akrolein pada rokok juga dapat menginduksi ekspresi gen MUC5AC yang dapat menyebabkan pembesaran sel goblet dan hiperplasia kelenjar. Pembesaran sel goblet pada penderita PPOK akan menyebabkan terjadinya hipersekresi mukus.²⁴

Penyempitan saluran pernapasan dan produksi mukus yang berlebihan akan menyebabkan fungsi paru mengalami penurunan.²⁵ Ekspirasi yang sulit akan menyebabkan udara di dalam saluran pernapasan tertahan, sehingga dapat menyebabkan hiperinflasi dengan manifestasi klinis berupa dispnea.^{26,27} Pada keadaan dispnea atau sesak tubuh akan melakukan inspirasi sekuat mungkin dengan cara

menggunakan otot bantu pernapasan. Jika digunakan terus-menerus hal tersebut dapat menyebabkan hipertrofi otot seperti yang terjadi pada batuk kronis. Gangguan pada saluran napas yang terus-menerus dapat menyebabkan pasien mengalami hipoksemia dan hiperkapnia karena kandungan karbondioksida pada paru yang terperangkap dan tertahan sehingga tidak dapat dikeluarkan oleh penderita.²⁸

Konsentrasi serum TNF- α secara positif berkaitan dengan meningkatnya obstruksi di jalan napas dan juga tingkat keparahan PPOK. Keseimbangan antara respon pro-inflamatori dengan anti-inflamatori menjadi faktor yang sangat penting terhadap kerentanan terhadap infeksi bakteri yang merupakan penyebab tersering eksaserbasi akut. Defisiensi vitamin D juga berkaitan dengan tingkat obstruksi jalan napas dan tingkat keparahan PPOK. Sementara itu, kadar serum vitamin 25(OH)D di dalam tubuh pasien PPOK berhubungan negatif dengan konsentrasi serum TNF- α . Oleh karena itu kadar vitamin D dalam tubuh dapat menurunkan tingkat obstruksi jalan napas serta tingkat keparahan PPOK.²⁹ Selain itu juga pada pasien PPOK umumnya terjadi penurunan kadar vitamin D serta peningkatan kadar mediator inflamasi seperti MMP-9 dan TIMP-1.³⁰

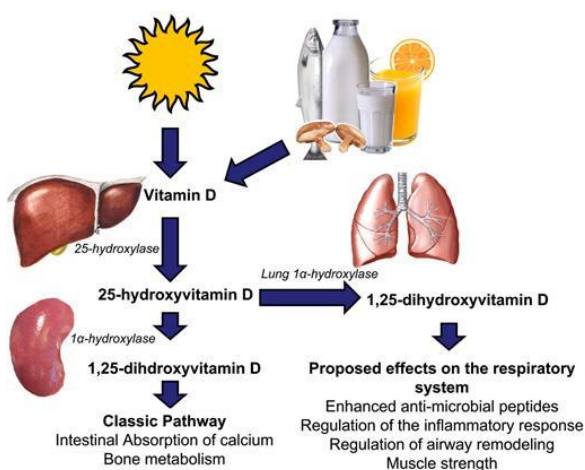
Vitamin D pada PPOK

Pasien PPOK umumnya tidak memperoleh asupan nutrisi secara adekuat.¹⁸ Kekurangan gizi merupakan faktor risiko penurunan kualitas hidup serta peningkatan kemungkinan terjadinya eksaserbasi akut.³¹ Kekurangan nutrisi paling banyak yang dialami oleh pasien PPOK adalah defisiensi vitamin B12 dan vitamin D. Sebanyak 31% pasien PPOK mengalami defisiensi vitamin D dan sebanyak 56% mengalami defisiensi vitamin. Defisiensi vitamin D merupakan keadaan yang paling sering dialami oleh pasien PPOK.³² Pemantauan asupan nutrisi yang adekuat merupakan salah satu komponen tatalaksana dari PPOK. Pasien PPOK disarankan untuk mengonsumsi makanan yang mengandung vitamin dan mineral. Sayangnya prevalensi terjadinya defisiensi vitamin D pada PPOK cukup tinggi.³³ Padahal vitamin D merupakan salah satu vitamin yang banyak diteliti mengenai

fungsiya sebagai pencegahan pada PPOK eksaserbasi akut.³⁴

Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang memiliki fungsi penting pada tubuh.³⁵ Vitamin D memiliki peran utama yaitu absorpsi kalsium dan fosfor.³⁶ Selain itu, vitamin D juga diketahui dapat menekan inflamasi pada saluran napas.³⁷ Vitamin D terbagi menjadi dua, yaitu vitamin D2 atau ergocalciferol dan vitamin D3 atau cholecalciferol. Vitamin D2 berasal dari tanaman dan berjumlah sangat sedikit dibandingkan dengan vitamin D3. Vitamin D3 merupakan vitamin yang paling banyak digunakan oleh tubuh dan merupakan hasil dari paparan sinar matahari. Kedua vitamin tersebut merupakan prohormon yang dianggap belum aktif sehingga vitamin D harus diaktifkan terlebih dahulu untuk menjalankan fungsi biologisnya.^{36,35} Vitamin D berperan dalam perbaikan sel epitel dan sel paru termasuk peningkatan produksi peptida antimikroba, regulasi respon inflamasi, dan renovasi jalan napas, serta perbaikan fungsi otot pernapasan.³⁸

Pada saat terpapar UVB, provitamin D3 atau 7-dehydrocholesterol pada kulit akan mengalami pembelahan fotokimia menjadi previtamin D3, selanjutnya previtamin D3 akan diubah menjadi vitamin D3 karena panas matahari.³⁹ Vitamin D3 akan diaktivasi oleh enzim di hepar dan juga di ginjal.³⁶ Sumber vitamin D berasal dari paparan sinar matahari, makanan, dan suplementasi.^{35,38}



Gambar 1. Fisiologi Vitamin D dalam Tubuh³⁸

Ultraviolet B dari sinar matahari dianggap sebagai sumber utama vitamin D

karena dapat mengubah 7-dehydrocholesterol pada kulit menjadi vitamin D3, sehingga vitamin D sering disebut sebagai vitamin matahari. Vitamin D juga dapat diperoleh dari makanan, seperti ikan salmon, ikan tuna, telur, keju, jamur, serta makanan yang sudah difortifikasi menggunakan vitamin D, seperti susu, margarin, dan sereal. Selain itu, vitamin D3 juga dapat dikonsumsi dalam bentuk suplemen, khususnya pada negara yang memiliki musim dingin.³⁵

Defisiensi vitamin D saat ini sudah menjadi salah satu masalah kesehatan yang cukup besar dan terjadi diseluruh banyak negara di dunia. Defisiensi vitamin D terjadi apabila serum 25(OH)D dalam darah memiliki kadar dibawah 20 ng/mL atau 8 ng/mL. Selain itu, kondisi defisiensi vitamin D juga dapat diperburuk oleh faktor usia tua, jenis kelamin perempuan, musim dingin, pigmentasi kulit lebih gelap, pola diet, dan paparan sinar matahari. Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan perubahan jaringan paru sehingga menyebabkan penurunan kapasitas vital paksa dan peningkatan frekuensi kejadian eksaserbasi akut pada PPOK.³⁷

Strategi kesehatan terbaru saat ini untuk mengatasi defisiensi vitamin D adalah dengan melakukan fortifikasi pada makanan dan anjuran suplementasi vitamin D pada populasi tertentu. Tetapi suplementasi tersebut tidak diperlukan apabila seseorang terpapar cahaya matahari secara adekuat.³⁹ Hal tersebut karena dapat terjadi toksisitas vitamin D apabila serum 25(OH)D pada tubuh melebihi 500 nmol/L.³⁵ Terapi suplemen tidak hanya meningkatkan kekurangan gizi, tetapi juga bermanfaat dalam pencegahan eksaserbasi akut pada PPOK karena dapat menekan respon inflamasi.³¹

Penelitian tentang Vitamin D pada PPOK

Penyakit Paru Obstruktif Kronik merupakan faktor risiko terjadinya defisiensi vitamin D. Kadar vitamin D dalam tubuh juga memiliki hubungan yang signifikan terhadap tingkat keparahan PPOK.⁴⁰ Penambahan terapi menggunakan vitamin D pada pasien PPOK mampu memperbaiki keluhan dispnea, kinerja fisik, hingga menurunkan risiko terjadinya eksaserbasi akut pada pasien PPOK berat yang mengalami defisiensi vitamin D.⁴¹

Penelitian lainnya menyebutkan bahwa suplementasi vitamin D3 dapat melindungi pasien PPOK terhadap eksaserbasi sedang atau berat, tetapi tidak dapat mencegah terjadinya infeksi pernapasan atas. Selain itu, penelitian tersebut menyebutkan bahwa vitamin D dapat bermanfaat terhadap pasien PPOK dengan kadar 25(OH)D awal kurang dari 50 nmol / L.⁴²

Vitamin D3 yang diproduksi dari kulit sejumlah 10.000-20.000 IU/hari Paparan sinar matahari yang adekuat juga dapat menjaga kadar serum 25(OH)D yaitu 150nmol/L atau 30-100 ng/mL dalam tubuh. Serum tersebut memiliki waktu paruh 2-3 minggu. Suplemen vitamin D biasa dijual dalam wadah botol, dengan dosis setiap tablet mengandung 200-600 IU vitamin D. Suplementasi vitamin D disarankan pada orang dengan lanjut usia atau pada kehamilan.³⁵ Pada usia dewasa dan lanjut usia sebaiknya suplementasi vitamin D dikonsumsi sebanyak 4000 IU perhari atau 100 µg perhari.⁴³

Metaanalisis tentang Vitamin D pada PPOK

Penelitian metaanalisis menyimpulkan bahwa kadar vitamin D serum pada pasien PPOK berbanding terbalik dengan risiko, tingkat keparahan, serta risiko terjadinya eksaserbasi akut pada pasien PPOK. Oleh karena itu, kekurangan vitamin D dianggap sangat berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya PPOK dan perburukan kondisi PPOK hingga menjadi PPOK berat.¹²

Penelitian metaanalisis menggunakan metode uji acak terkendali atau *randomised controlled trials* menyimpulkan bahwa suplementasi vitamin D bersifat aman dan secara substansial dapat mengurangi risiko kejadian eksaserbasi akut pada pasien PPOK dengan kadar 25(OH)D awalnya adalah <25 nmol/L.⁴⁴ Penelitian metanalisis lainnya yang melibatkan 11.221 orang subjek penelitian menyimpulkan bahwa suplementasi vitamin D pada pasien PPOK bersifat aman dan mampu melindungi saluran pernapasan dari risiko terjadinya infeksi.⁴⁵

Tetapi beberapa penelitian metaanalisis lainnya menyimpulkan bahwa vitamin D tidak secara langsung memberikan manfaat terhadap pasien PPOK. Hal ini karena pada penelitian tersebut vitamin D tidak mampu

memperbaiki penurunan fungsi paru yang terjadi pada PPOK.^{46,47}

Kesimpulan

Sebagian besar penelitian menyimpulkan bahwa vitamin D mampu mencegah terjadinya eksaserbasi akut pada PPOK karena dapat meningkatkan fungsi paru dengan cara mencegah inflamasi pada paru dan membantu tubuh dalam melakukan fagositasi terhadap bakteri.

Daftar Pustaka

1. GOLD. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention. USA: GOLD; 2019.
2. Adeboye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2015;5(2):1-17.
3. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. Lancet Respir Med. 2017;5(9):691-706.
4. Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2014.
5. Laviolette L, Laveneziana P. Dyspnoea: A multidimensional and multidisciplinary approach. Eur Respir J. 2012;11(1):1750-62
6. Deslee G, Pierre-régis, Burgel, Escamilla R, Chanez P, Court-Fortune I, et al. Impact of current cough on health-related quality of life in patients with COPD. Int J COPD. 2016;11(1):2091-7.
7. Lindberg A, Sawalha S, Hedman L, Larsson L-G, Lundback B, Ronmark E. Subjects with copd and productive cough have an increased risk for exacerbations and death. Respir Med. 2015;109(12):88-95.
8. Lim JU, Park CK, Kim TH, Jang AS, Park YB, Rhee CK, et al. The difficulty of improving quality of life in COPD patient with

- depression and associates factors. Int J COPD. 2019; 14:2331-41
9. Kwon HY, Kim E. Factors contributing to quality of life in COPD patients in South Korea. Int J COPD. 2016;11:103-9.
10. Bates CG, Cydulka RK. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Emergency Medicine. Second Edition. Philadelphia: Elsevier Inc; 2019. p. 405-13.
11. Epstein SK. Acute respiratory failure. In: Conn's Current Therapy 2019. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2018. p. 3862-9.
12. Zhu B, Zhu B, Xiao C, Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD : a systematic review and. Int J COPD. 2015;10:1907-16.
13. Shabanaa HA, Abdelnabya NK, Moustafab MS, Arafatc WR. Vitamin D deficiency during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Egyptian Journal of Bronchology. 2018:208-17.
14. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Haemophilus species, Including *H. influenzae* and *H. ducreyi* (chancroid). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Inc. 2015. p. 2575-82
15. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren C, Hershfield E, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106(2):196-204.
16. Reid P, Innes J. Respiratory medicine. In: Davidson's Principles and Practice of Medicine. Philadelphia: Elsevier Inc; 2018. p.228-37.
17. Reilly J. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Goldman-Cecil Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2019. P.: 801-6
18. Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, Nguyen NV, Pham TD, Gallegos DL. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. Int J COPD. 2019;14:215-26.
19. Mahboub BH, Vats MG, Zaabi A Al, Iqbal MN, Safwat T, Al-Hurish F, et al. Joint statement for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease for Gulf Cooperation Council countries and middle East-North Africa region, 2017. Int J COPD. 2017;12:2869-90.
20. Benowitz NL, Brunetta PG. Smoking hazards and cessation. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: Elsevier Inc; 2016. p 807-21.
21. Boukhenouna S, Wilson MA, Bahmed K, Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease. Oxid Med Cell Longev. 2018; 1-9
22. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. Chest. 2013;144(1):266-73.
23. Niewoehner DE. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Goldman-Cecil Medicine. Philadelphia: Elsevier Inc. 2016. p . 552-62
24. Macnee W, Vestbo J, Agusti A. COPD: Pathogenesis and natural history. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 2016. p . 751-66.
25. Lee PN. The effect of reducing the number of cigarettes smoked on risk of lung cancer, COPD, cardiovascular disease and FEV1 - A review. Regul Toxicol Pharmacol. 2013;67(3):372-81.
26. Gagnon P, Guenette JA, Langer D, Laviolette L, Mainguy V, Maltais F, et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. Int J COPD. 2014;9:187-201.
27. O'Donnell DE, Webb KA, Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: Applying physiology to clinical practice. COPD Research and Practice. 2015;1(4):1-12.
28. Corriveau ML, Fagan JB. chronic obstructive pulmonary disease . In: Conn's Current Therapy 2018. Philadelphia: Elsevier Ltd;2018. p . 801-806
29. Ilyas M, Agussalim A, Megawati M, Massi N, Djaharuddin I, Bakri S, et al. Relationship between vitamin d level and serum tnf-a concentration on the severity of chronic obstructive pulmonary disease. Open Access Maced J Med Sci. 2019;7(14):2298-304.

30. Arbaningsih SR, Syarani F, Ganie RA, Lelo A. The levels of vitamin d, metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 in COPD patients, healthy smokers and non-smokers of Indonesian citizens. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(13):2123–6.
31. Rawal G, Yadav S. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease: A review. *J Transl Intern Med*. 2016;3(4):151–4.
32. Horadagoda C, Dinihan T, Roberts M, Kairaitis K. Body composition and micronutrient deficiencies in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J*. 2017;47(9):1057–63.
33. National Institute for Health and Care Excellent. Managing malnutrition in copd. Surrey: National Institute for Health and Care Excellent; 2016. p. 1-11
34. Ferrari R, Caram LMO, Tanni SE, Godoy I, Rupp de Paiva SA. The relationship between vitamin d status and exacerbation in COPD patients– a literature review. *Respir Med*. 2018;139:34–8.
35. Hanwell H. Vitamin d fact sheet. MS Soc Canada. 2016;2(1):1–8.
36. Noguera-morel L, Schaefer SM, Hivnor CM. Nutritional diseases. In: *Dermatology*. Fourth Edition. Elsevier Ltd; 2019. p. 793–809.
37. Shaurova T, Seshadri M, Hershberger PA. Vitamin d and lung cancer. In: *Vitamin D: Fourth Edition*. Elsevier; 2017. p. 875–90.
38. Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and Chronic Lung Disease: A review of molecular mechanisms and clinical studies. *Adv Nutr*. 2011;2(3):244–53.
39. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: *Williams Textbook of Endocrinology Thirteenth*. Elsevier Inc.; 2016. p 1253–322.
40. Sankeet S, Madireddi J, Stanley W, Sura P, Prabhu M. Relation between vitamin d deficiency and severity of chronic obstructive pulmonary disease-a case control study. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(1):16–9.
41. Rezk NASA, Aly NYA, Hewidy AAH. Effect of vitamin d replacement in chronic obstructive pulmonary disease patients with vitamin d deficiency. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015;64(2):353–7
42. Martineau AR, James WY, Hooper RL, Barnes NC, Jolliffe DA, Greiller CL, et al. Vitamin d3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): A multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(2):120–30.
43. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin d supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:125–35.
44. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, De Jongh RT, et al. Vitamin d to prevent exacerbations of COPD: Systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2019;74(4):337–45.
45. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin d supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356: 1-14.
46. Chen FY, Xiao M, Ling B, Liu L, Chen L. Vitamin d does not improve lung function decline in COPD: A meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(19):8637–44.
47. Malliaraki N, Lakiotaki K, Vamvoukaki R, Notas G, Tsamardinos I, Kampa M, et al. Translating vitamin d transcriptomics to clinical evidence: Analysis of data in asthma and chronic obstructive pulmonary disease, followed by clinical data meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019; 197(1):1-15