



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA VİTAMİN D DÜZEYİNİN HASTALIK ETYOLOJİSİ VE HASTALIK DERECESİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ece ULUKAL KARANCI

Antalya, 2018



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA VİTAMİN D DÜZEYİNİN HASTALIK ETYOLOJİSİ VE HASTALIK DERECESİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ece ULUKAL KARANCI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dinç DİNÇER

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki asistanlık eğitimim boyunca emek ve ilgisini üzerimden eksik etmeyen, bana her konuda destek ve örnek olan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ender Terzioğlu olmak üzere tüm öğretim üyelerine sonsuz teşekkür ederim.

Bilgisi, tecrübesi ve desteğiyle yanımda olan tez danışmanım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Dinç Dinçer 'e en içten dileklerimle teşekkür ederim.

İstatistik bilgisi ve tecrübeleriyle tezimin hazırlanmasında yardımcı olan, desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli eşim Uzm. Dr. Yusuf Karancı'ya teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini aldığım tüm asistan doktor ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tabii ki de bugünlere gelmemde en çok emeği geçen sevgili anneme, babama ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Biricik kızım bircekuşuma sevgilerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Siroz Tanımı ve Etiyolojisi	2
2.2. Siroz Prognuzu	3
2.2.1. Siroz Tanısında Kullanılan Fibrozis Skorlama Sistemleri	4
2.3. Alkole Bağlı Olmayan Hepatosteatoz	7
2.3.1. ADKY İçin Risk Faktörleri	7
2.3.2. ADKY Görüntüleme Yöntemleri	8
2.4. D Vitamini Metabolizması	8
2.4.1. Kronik Karaciğer Hastalığında D Vitamini Yetersizliği / Eksikliği	10
2.4.2. D Vitamini Hepatik Hidroksilasyonu	11
2.4.3. Karaciğer Hastalığında D Vitamininin İntestinal Absorpsiyonu	11
2.4.4. D Vitamini ve Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması	11
2.4.5. D Vitamini ve Kolestatik Karaciğer Hastalığı	14
2.4.6. Vitamin D ve Otoimmün Karaciğer Hastalığı	15
2.4.7. Vitamin D ve Kronik Viral Hepatit	16
2.4.8. Vitamin D ve Karaciğer Transplant Alıcıları	17
2.4.9. Karaciğer Hastalıklarında Vitamin D Verilmesinin Prognosa Etkisi	17
2.4.10. Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma Planı	20

3.2. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	22
4.1. Yaş ve Cinsiyet ile D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki	22
4.2. Kronik Karaciğer Hastalıkları ile D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki	23
4.2.1. Kronik Hepatit Hastalarında D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki	23
4.2.2. Siroz Hastalarında D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki	28
4.3. Laboratuvar Sonuçları ile D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
6. ÖZET	50
7. ABSTRACT	51
8. KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1,25(OH) ₂ D	1,25 (OH) ₂ vitamin D
25-OHD	25-(OH) vitamin D
α-SMA	α-smooth muscle actin - α-düz kas aktini
μg	mikrogram
ADKY	Alkol dışı karaciğer yağlanması
ADSH	Alkol dışı steatohepatit
ALT	Alanin aminotransferaz
ark.	arkadaşları
AST	Aspartat Aminotransferaz
AÜTF	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BKİ	beden kitle indeksi
CCl ₄	Karbon Tetraklorür
CDA	Choline-deficient, l-amino acid-defined - kolinden yoksun l-amino asit tanımlı
CDCA	Kenodeoksikolik asit
cm	santimetre
ConA	Konkanavalin A
CRP	C Reaktif Protein
D ₂	ergokalsiferol
D ₃	kolekalsiferol
dk	dakika
dl	desilitre
ER	Endoplasmik Retikulum

GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
gr	gram
HAI	Histolojik Aktivite İndeksi
HBV	Hepatit B Virüs
HCC	Hepatosellüler Karsinom
HCV	Hepatit C Virüs
HDL	high densitiy lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment For Insulin Resistance - insülin direnci
HPFS	Health Professionals Follow-up Study - Sağlık Uzmanlarının Takip Çalışması
HSC	Hepatic stellat cell - hepatik stellat hücresi
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
INR	International Normalized Ratio
IOF	International Osteoporosis Foundation - Uluslararası Osteoporoz Vakfı
IOM	Institute of Medicine
IU	International Units
KCFT	karaciğer fonksiyon testleri
kg	kilogram
KKH	Kronik karaciğer hastalığı
L	litre
LDL	Low Density Lipoprotein
LX2	Human hepatic stellate cell - İnsan karaciğer stellat hücresi
m ²	metrekare

MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis - Çoklu-Etnik Köken Atheroskleroz Çalışması
mg	miligram
MHC-II	Major Histocompatibility Complex-II
ml	mililitre
NASHCRN	NASH Clinical Research Network - Non-Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı
ng	nanogram
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey - Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Araştırması
NHS	National Health Service - Ulusal Sağlık Çalışması
nmol	nanomol
ort	Ortalama
PBK	Primer biliyer kolanjit
plt	Platelet
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PSK	Primer sklerozan kolanjit
SD	Standart Deviation - Standart Sapma
PTH	Paratiroid hormonu
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF- β	Transforming growth factor beta
Th	T Helper
TLR	Toll-like receptor - Toll benzeri reseptör
UDCA	Ursodeoksikolik asit

USG

Ultrason

VDR

Vitamin D Reseptörü



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. ADKY patogeneğinde çoklu vuru hipotezi	7
2.2. D Vitamini Metabolizması	10
3.1. Çalışmaya dahil etme ve çalışmadan dışlama kriterleri	20
4.1. Sadece ADKY Hastalarında ALT ve D Vitamini ile İlişkisi	26
4.2. Kronik Karaciğer Hastalarının Demografik Özellikleri ve D Vitamini İle İlişkisi	32
4.3. Kronik Karaciğer Hastalıkları'nın D Vitamini Düzeyi Açısından Karşılaştırılması	33
4.4. ADKY Evrelerinin D Vitamini Düzeyi Açısından Karşılaştırılması	33
4.5. Kronik Karaciğer Hastalıkları, Tedavileri ve Evrelemelerin D Vitamini Düzeyi Sınıflandırması ile Karşılaştırılması	34
4.6. Kronik Karaciğer Hastaları'nda Yaş, Laboratuar Sonuçları, Skorlamaların Sayısal Verileri ve D Vitamini Düzeyi ile İlişkisi	38
4.7. Kronik Karaciğer Hastaları'nda Yaş, Laboratuar Sonuçları, Skorlamaların Sayısal Verileri ve D Vitamini Düzeyi Sınıflandırması ile İlişkisi	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini; yağda eriyen vitaminler arasında yer almakta olup aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildikleri için hormon ve hormon öncüleri olan bir grup steroldür. En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir. Son yıllarda D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin; yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıklarla ilişki içinde olduğu bulunmuştur. D vitamini eksikliği artık küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir.

D vitamini, kalsiyum metabolizması ve kemik sağlığının düzenlenmesinde önemli rolü olan bir hormondur. Yakın zamanda; bağışıklık sistemi (1, 2), insülin sekresyonu, hücre proliferasyonu ve matriks metalloproteinazların inhibisyonu yoluyla hücre farklılaşması gibi bir takım diğer önemli etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (3,4). Bu gözlemler D vitamininin, kronik karaciğer hastalığı (KKH) da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patolojisindeki olası rolüne artan bir ilgi gösterilmesine yol açmıştır.

Mevcut veriler, KKH olanlarda ciddi D vitamini eksikliğinin sık olduğunu göstermektedir (5-12). Fakat bunun yanında D vitamini düzeyi ile KKH arasında anlamlı bir ilişkinin bulunamadığı ya da anlamlı bir ilişki varsa da bunun sadece ciddi derecelerdeki D vitamini eksikliğiyle ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (13-15).

Bu çalışmanın amacı KKH olanlarda geriye dönük olgu serisinde serum vitamin D durumunu araştırmaktır. Siroza ve kronik hepatite sebep olan hastalıklar, sirozun evresi [Child-Pugh skorlaması, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skoru], hepatosteatoz derecesi, laboratuvar değerleri, kronik hepatitin evresi ve aktivasyon düzeyinin kanda ölçülebilen 25-(OH) vitamin D (25-OHD) ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Tüm bunlara dayanarak bizim çalışmamızda vitamin D düzeyinin; KKH ve seçilmiş bazı laboratuvar değerleri ile ilişkisi retrospektif olarak irdelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Siroz Tanımı ve Etyolojisi

Siroz, hepatik yapının bozulması ve rejeneratif nodüllerin oluşumu ile karakterize ilerleyici hepatik fibrozun geç bir aşamasını temsil eder. Genellikle ileri evrelerinde geri döndürülemez ve bu noktada tek tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonu olabilir. Bununla birlikte, sirozdan önceki safhalarda altta yatan bir karaciğer hastalığı mevcuttur.

Karaciğer hastalıkları ya kronik hepatik inflamasyona ya da kolestaza sekonder siroza ilerleyebilir. Ülkemizde 2001 yılında Ökten ve arkadaşlarının (ark.) (16) yaptığı bir çalışmada; sirozda etyolojik faktörler sırayla %55.1 viral, %16.4 kriptojenik, %12.4 alkol, %12.1 diğer nedenler olarak bulunmuştur.

Gelişmiş ülkelerde sirozun en sık nedenleri şunlardır (17):

- Kronik viral hepatit (hepatit B, C)
- Alkolik karaciğer hastalığı
- Hemokromatoz
- Alkol dışı karaciğer yağlanması (ADKY)

Daha az yaygın nedenleri şunlardır:

- Otoimmün hepatit
- Primer ve sekonder biliyer kolanjit
- Primer sklerozan kolanjit (PSK)
- İlaçlar (örneğin; metotreksat, izoniazid)
- Wilson hastalığı
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Çölyak hastalığı
- İdiopatik erişkin duktopeni
- Granulomatöz karaciğer hastalığı
- İdiopatik portal fibroz
- Polikistik karaciğer hastalığı
- Enfeksiyon (örneğin; bruselloz, frengi, ekinokokkoz)
- Sağ kalp yetmezliği
- Veno-oklüzif hastalık

Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamini eksikliğinin de siroz ve KKH ile ilişkili olabileceğine dair sonuçlar ortaya koymuştur (5-12). Malham ve ark. (6) D

vitamini eksikliği ile etyolojik nedenleri inceledikleri çalışmada alkolik karaciğer sirozu ile primer biliyer kolanjit (PBK) Child-Pugh skorlamasına göre kıyaslanmıştır. Alkoliklerin primer biliyer kolanjite göre daha düşük D vitamini düzeyine sahip olduğu ve Child-Pugh seviyesi yükseldikçe D vitamini düzeyinin daha da düştüğü sonucuna varmışlardır (6).

2.2. Siroz Prognozu

Prognoz; etyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu andaki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım %7 ilâ %10 civarındadır. Sirozlu hastaların dekompanseasyon oranı yıllık %10 civarındadır (18). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (Tablo 2.1). Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametre puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5-6 ise Child-Pugh A, 7-9 ise Child-Pugh B ve 10-15 arasında ise Child-Pugh C olarak yorumlanır.

Puanlar	1	2	3
Ensefalopati	Yok	1-2	3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin [miligram (mg)/desilitre (dl)]	1-2	2-3	>3
Albumin [gram (gr)/dl]	>3.5	2.8–3.5	<2.8
Protrombin zamanı (uzamış saniye)	1–4	4–6	>6

Tablo 2.1. Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru

Child-Pugh sınıflaması nakil hastalarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir sınıflandırma olmasına rağmen listedeki hastaların sıralanmasında zayıf kalmaktadır (19). Bu nedenle birkaç parametrenin değerlerinin logaritmik transformasyonu ile oluşan MELD skorları kullanılmaktadır (20). MELD skoru; hastanın International Normalized Ratio (INR), bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması sonucu ortaya çıkan bir değerdir. MELD skoru: $9.57 \times \log (\text{kreatinin mg/dl}) + 3.78 \times \log (\text{bilirubin mg/dl}) + 11.2 \times \log (\text{INR}) + 6.43$ formülü ile hesaplanmaktadır (21).

Paternostro ve ark. (14) yaptığı çalışmada Child-Pugh A-B-C sirozlarda D vitamini eksikliği [<10 nanogram (ng) / mililitre (ml)] incelendiğinde, Child-Pugh skoru arttıkça D vitamini düzeyinin düştüğü gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada siroz mortalitesinde D vitamini eksikliği bir prediksyon faktörü olarak bulunmuştur (14).

Bankuti ve ark. (13) yaptığı bir çalışmada MELD ve Child-Pugh skorları ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.

Amerika Birleşik Devletleri'nde birden fazla merkezde yapılan araştırmalar, MELD skora sisteminin 3 aylık yaşam süresi tahmini yapılması konusunda Child-Pugh skora sisteminden daha doğru sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (21). MELD kullanımının prognoz tahmini açısından Child-Pugh sistemine göre daha iyi bir tahmin ortaya koyduğu görülmüştür (22).

2.2.1. Siroz Tanısında Kullanılan Fibrozis Skora Sistemleri

Siroz tanısında farklı etyolojilere göre farklı skora sistemleri kullanılmaktadır ancak bugüne kadar kullanılan skora sistemleri sirozu tek bir kategoride ele almaktadır. Ancak siroz hastalarının kliniklerinin birbirinden oldukça farklılık göstermesi, tedavi modalitelerinin gelişmesi, karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon kliniği gelişen hastalarda bazı belirleyici histolojik bulgular olduğunun farkedilmesiyle; sirozun histolojik alt klasifikasyonuna ihtiyaç duyulmuş ve fibrozis skora sistemleri ortaya konulmuştur (23).

-İshak Skora Sistemi (24,25)

Kronik Hepatit B Virüs (HBV), Hepatit C Virüs (HCV) gibi portal tabanlı fibrozis görülen hastalıklarda en güncel skora sistemi olmasına karşılık; alkole bağlı ve alkol dışı steatohepatit (ADSH), Budd-Chiari gibi santral tabanlı fibrozis gösteren hastalıklarda yeterli olamamaktadır (Tablo 2.2 ve Tablo 2.3).

Evre	Tanımlama
0	Fibrozis yok
1	Bazı portal alanlarda fibröz ekspansiyon (kısa septa +/-)
2	Çoğu portal alanda fibröz ekspansiyon (kısa septa +/-)
3	Çoğu portal alanda fibröz ekspansiyon + bazı alanlarda portal-portal

	köprüleşme
4	Portal alanlarda belirgin köprüleşme (portal-portal ve/veya portalsantral)
5	Belirgin köprüleşme ve seyrek nodül (İnkomplet siroz)
6	Siroz, muhtemel ya da kesin

Tablo 2.2. Ishak Skorlaması

PARAMETRELER	SKOR
Periportal veya peri septal nekroz	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2

Orta (portal alan çevresinin %50'sinden az ve devamlı)	3
Şiddetli (portal alan çevresinin %50'sinden fazla ve devamlı)	4
Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal	1
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3
Zon 3 nekroz ve nadir portosantral köprüleşme nekrozu	4
Çok sayıda zon 3 nekroz ve portosantral köprüleşme nekrozu	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
Fokal nekroinflamatuvar reaksiyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok	4
Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif ve bazı portal alanlarda	1
Orta şiddette ve bazı portal alanlarda	2
Orta/belirgin tüm portal alanlarda	3
Şiddetli tüm portal alanlarda	4

Tablo 2.3. Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak), Histolojik Aktivite İndeksi (HAI)

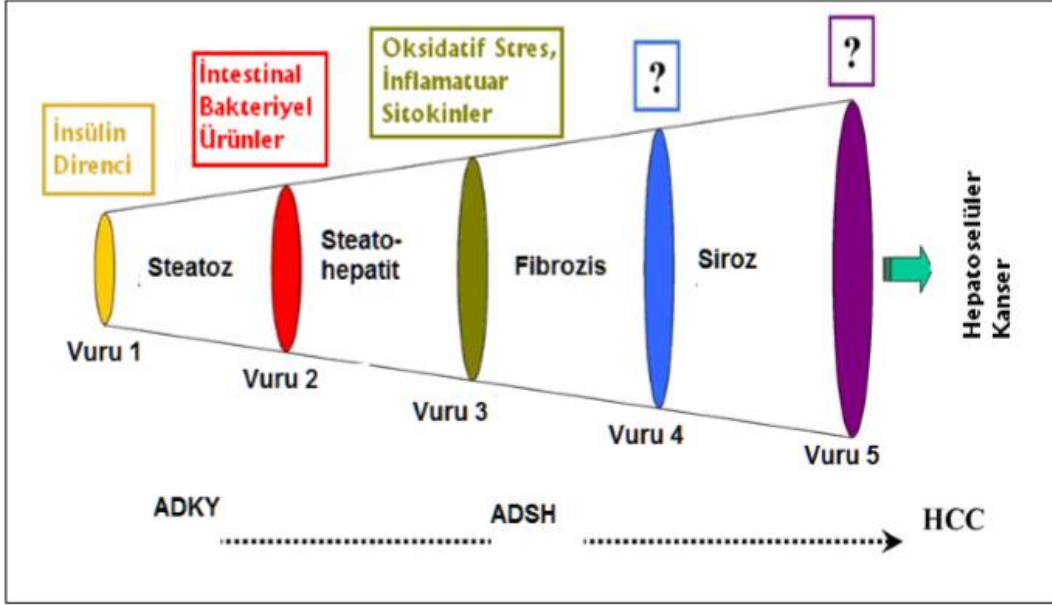
2.3. Alkole Bağlı Olmayan Hepatosteatoz

ADKY; anlamlı alkol kullanım hikayesi olmayan (erkeklerde 30 gr/gün'ün, kadınlarda 20 gr/gün'ün altında) hastalarda, alkole bağlı karaciğer hastalığında gözlenen morfolojik özelliklerle karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Bu, basit bir yağlanmadan alkol ADSH ya da siroza kadar ilerleyebilen geniş spektrumlu bir hastalıktır.

Alkol dışı karaciğer yağlanması altta yatan gösterilebilmiş bir karaciğer hastalığı olmayan (viral hepatit, alkol, kalıtsal karaciğer hastalıkları, ilaçlar gibi)

hastalardaki karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)'ndeki bozuklukların %90'ından sorumlu olduğu bildirilmiştir (26). Ayrıca gösterilmiştir ki ADSH gelişen hastaların %20'ye yakınında hayatlarının bir döneminde siroz gelişmektedir (27).

İnsülin direnci, oksidatif stres ve inflamatuvar sürecin ADKY patogenezinde ve ilerlemesinde anahtar rol oynadıkları düşünülmektedir. Çoklu-vuruş hipotezi ADKY patogenezinin açıklamakta kullanılmaktadır (28, 29) (Şekil 2.3).



Şekil 2.1. ADKY patogenezinde çoklu vuruş hipotezi

2.3.1. ADKY İçin Risk Faktörleri

Karaciğer yağlanması için tanımlanmış risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir (30);

- Obezite [beden kitle indeksi (BKİ) > 30 kilogram (kg)/metrekare (m²)]
- Santral obezite [bel/kalça oran kadınlar için ≥ 0.85 , erkekler için ≥ 0.90 ya da bel çevresi kadınlarda >85 santimetre (cm), erkeklerde >97 cm]
- 45 yaş üzeri
- İnce barsakta bakteriyel aşırı çoğalma ile beraber olan jejunal divertikülozis
- Tip 2 Diyabet varlığı ve/veya aile öyküsü
- Glukoz intoleransı
- Hipertrigliseridemi, düşük HDL (high density lipoprotein) - kolesterol düzeyleri
- Hızlı kilo verme

2.3.2. ADKY Görüntüleme Yöntemleri

-Ultrasonografi

Ultrason (USG) ADKY'a bağlı değişikliklerin değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve en ucuz görüntüleme yöntemidir. Ultrasonda karaciğer yağlanması eko artışı ya da daha beyaz karaciğer olarak görülmektedir. Ancak karaciğerdeki yağlanma oranı %30'un altında olduğunda yağlanmanın değerlendirilmesinde daha az güvenilir bir tetkik olmaktadır. Saadeh ve ark. (31) ultrasonun sensitivitesini %100, pozitif prediktif değerini %62 ve negatif prediktif değerini ise %76 olarak rapor etmişlerdir. Palmentieri ve ark. (32) ise yaptıkları çalışmada hem ultrason yapılan hem de karaciğer biyopsisi yapılan 235 hastayı değerlendirmişler; bu hastalarda ultrasonun sensitivitesini %91, spesifisitesini %93, pozitif prediktif değerini %89 ve negatif prediktif değerini %94 olarak tespit etmişlerdir. Ancak bu hastalarda ultrasonda belirtilen yağlanmanın derecesi ile fibrozis arasında bir ilişki gösterilememiştir (32).

ADKY ultrasonda semikantitatif olarak 0-3 arası skorlanmaktadır. 0, yok; 1, hafif; 2, ılımlı; 3, ağır olarak gradelendirilmektedir (33).

2.4. D Vitamini Metabolizması

İnsanlardaki D vitamini sentezinin ana kaynağı cildin güneş ışığına maruz kalmasıdır. Daha ileri aktivasyon için D vitamini, 25-OHD oluşturmak için karaciğerde hidroksile edilir ve böbreklerde aktif metabolit olan 1,25 (OH)₂ vitamin D [1,25(OH)₂ D]'ye dönüştürülür. Bu sebeple de KKH olan kişilerde ciddi D vitamini eksikliğinin olduğu öngörülebilir.

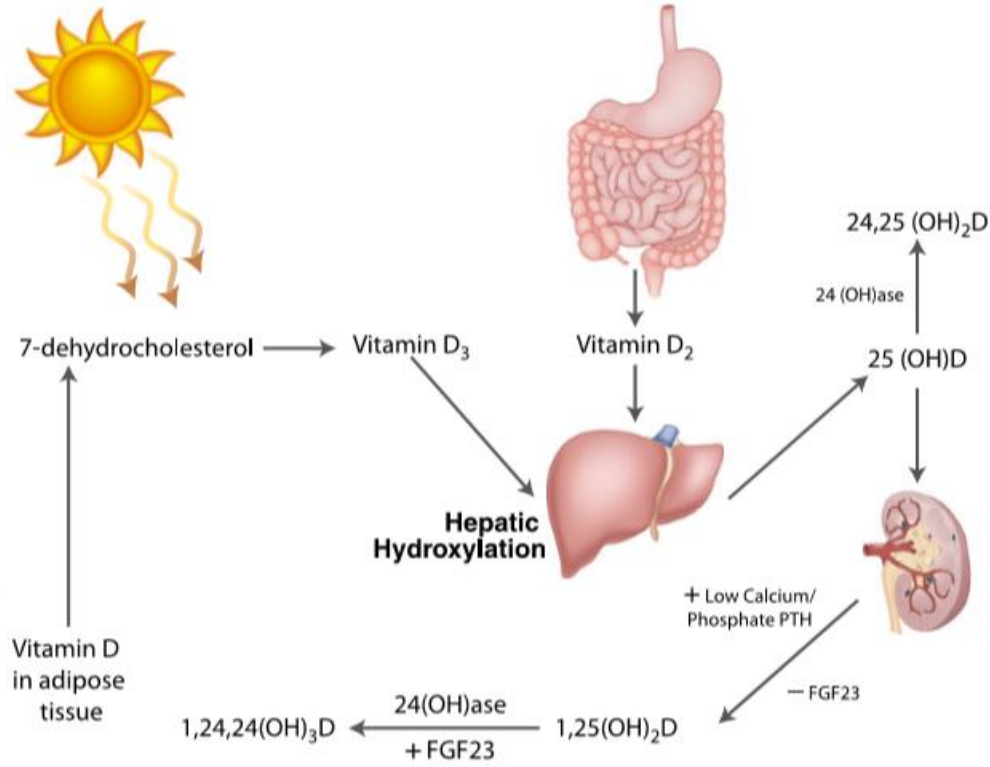
D vitamininin iki şekli vardır: ergokalsiferol (D₂) ve kolekalsiferol (D₃). Vitamin D₃, 7-dehidrokolesterolden güneşe maruz kalan deri yoluyla sentezlenir, ancak aynı zamanda süt ürünlerinde ve balık yağlarında da bulunabilir. Buna karşılık, D₂ vitamini ağırlıklı olarak bitkilerden ve mayalardan üretilir. D₂ ve D₃, 25-OHD'ye hidroksillenmek üzere, vitamin D bağlayan protein ile karaciğere taşınır (Şekil 2.7).

İnsanlardaki D vitamini düzeyi, 25-OHD'nin serum seviyelerinin ölçülmesi ile tespit edilir. D vitamininin yağda çözünebilen bir vitamin olmasından dolayı yağ dokusu D vitamini depolanması için iyi bir depodur fakat yağ dokusunda depolanan D vitaminini değerlendirmek için piyasada bulunan bir serum testi halen mevcut değildir (34, 35). Vücudun depoladığı Vitamin D miktarı en iyi 25-OHD serum düzeyleri tarafından yansıtılır (36).

25-OHD biyolojik etkilerini, CYP27B1 tarafından 1,25(OH)₂ D'ye hidroksilleştirene kadar gösteremez (Şekil 2.7). CYP27B1 esas olarak böbrekte bulunurken; makrofajlar, beyin ve plasenta da dahil olmak üzere diğer yerlerde de bulunabilir (37-39). 1,25(OH)₂ D, Vitamin D Reseptörü (VDR) aracılığıyla aşağı yönlü etkilere aracılık eder. VDR; cilt, kolon, beyin, pankreas, göğüs, T ve B lenfositleri, monositler ve makrofajlar da dahil olmak üzere insan vücudundaki tüm dokularda bulunur (40).

D vitamini eksikliği, serum 25-OHD düzeyinin 20 ng/ml altında olmasıdır. 21-29 ng/ml arası istenmeyen düzeylerde yetersizlik ve 30-100 ng/ml arasındaki serum seviyeleri de optimal olarak kabul edilir. 10 ng/ml altındaki değerler ise ciddi derecede D vitamini eksikliği olarak kabul edilir (41, 42-44). D vitamini düzeylerine yönelik bu tanımlar son yıllarda Institute of Medicine (IOM) tarafından güncellendi (45) ancak tartışmalar halen devam etmektedir (44,46). Bu tanımlara dayanarak, D vitamininin yetersizliği ve eksikliğinin dünya çapında bir milyar insanda görülebileceği tahmin edilmektedir (44, 47, 48).

25-OHD düzeylerinin 30 ng/ml'den düşük olması paratiroid hormonu (PTH)'nda artışa neden olmaktadır (46, 49). Bunun tersine, 25-OHD düzeyleri ≥ 30 ng/ml olduğunda kalsiyum emilimi optimal kabul edilir. Bununla birlikte, PTH'deki artışın 25-OHD seviyeleri ile doğrusal bir ilişkisi olmadığından bazı tartışmalar mevcuttur. İnsan araştırmalarının eksikliğinden dolayı; immün regülasyon, hücre proliferasyonu ve farklılaşma gibi olaylarda, optimal D vitamini düzeyleri tam olarak anlaşılamamıştır.



Şekil 2.2. D Vitamini Metabolizması (7)

2.4.1. Kronik Karaciğer Hastalığında D Vitamini Yetersizliği / Eksikliği

D vitamini eksikliğinin ve yetersizliğinin kronik karaciğer hastalığının tüm formlarında oldukça yaygın olduğu açıktır. Yapılan bazı çalışmalarda, KKH olan hastalarda D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin çok yüksek olduğu gözlemlenmiştir (12, 50-53). Fisher ve ark. (12), başta alkol ve kronik hepatit C'ye sekonder olmak üzere KKH olan hastaların %68'inin D vitamini eksikliğine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Arteh ve ark. (50), kronik hepatit C'li hastaların %92'sinin ya D vitamini eksikliği ya da yetersizliği olduğunu göstermiştir. Bu iki çalışma, sirozun D vitamini eksikliği için bir risk faktörü olarak tanımlandığını vurgulamaktadır (12, 50).

Kronik hastalığı olanların yaşamlarını daha çok evde geçirmeleri sebebiyle daha az güneş ışığına maruz kalmaları, bu hastalarda D vitamini seviyelerinin düşük olmasını açıklayan hipotezlerden biridir. KKH olan hastalarda düşük D vitamini düzeylerinin diğer nedenleri arasında hepatik hidroksilasyon azalması, adipoz doku ile D vitamininin ekstrahepatik tutulumunun artması, bağırsak emiliminde bozulma ve diyetle alımının azalması sayılabilir (47).

2.4.2. D Vitamini Hepatik Hidroksilasyonu

Sitokrom P450 hidroksilazlar (CYP2R1, CYP27A1 ve CYP3A4) karaciğerde D vitamininin 25-hidroksilasyonundan sorumludur. CYP2R1 başlıca hidroksilazdır ve homozigot mutasyonları rikets hastalığı ile sonuçlanır (54). Böbreklerdeki 25-OHD vitamininin 1 alfa hidroksilasyonu PTH ve FGF23 yoluyla serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri ile regüle edilir. D vitamininin hepatik hidroksilasyonunun ise feedback regülasyonu olmadığı düşünülmektedir (47). Fakat buna karşılık Michaud ve ark. (55) 2010 yılında yapmış oldukları bir çalışmada; kronik böbrek yetmezliği olan farelerde, PTH ve üremi ile hepatik 25-hidroksilasyonun negatif inhibe olduğunu öne sürmüştür.

1970 ve 80'lerde yapılan çalışmalarda parankimal ve kolestatik karaciğer hastalığı olanlarda karaciğerdeki D vitamini hidroksilasyonunun bozulduğu bildirilmiştir (56-59). Bu çalışmalar, D vitamininin oral veya intravenöz uygulanmasını takiben 25-OHD serum seviyelerinde önemli bir artış olmadığını ve bu sebeble sirozda hepatik hidroksilasyonun bozulduğunu düşündürmektedir (56-59). Bildiğimiz kadarıyla, kronik karaciğer hastalığı ve sirozlu hastalarda D vitamininin 25-hidroksile edilmesinde yer alan hepatik CYP'lerin aktivitesini veya protein düzeylerini doğrudan ölçen hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

2.4.3. Karaciğer Hastalığında D Vitamininin İntestinal Absorpsiyonu

D vitamini eksikliği; bozulmuş bağırsak emilimi, yağda çözünen D vitamini emiliminin olmaması ve enterohepatik dolaşımının kesintiye uğraması nedeniyle PBK gibi kolestatik karaciğer hastalıkları olan hastalarda yaygındır (59). Vitamin D'nin bozulmuş bağırsak emilimi de, bu hastalarda pruritus ve hiperkolesterolemi tedavisi için kolestiramin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülebilir (59).

2.4.4. D Vitamini ve Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması

Obezite ve insülin direncinin serum D vitamini seviyeleri ile ters bir ilişkisi bulunmaktadır (60-63). Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Araştırması [*National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*]'na ait güncel veriler (64), vitamin D yetersizliği/eksikliği ve ADKY arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Açıklanamayan alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği olan 308 deneğin serum 25-OHD seviyeleri yaş, cinsiyet, etnik köken ve BKİ eşleştirmesi yapılmış 979 kontrolle karşılaştırılmıştır (64). ALT'de açıklanamayan yükselme görülen bireylerde serum vitamin D düzeyleri, kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha

düşük bulunmuştur (64). Bu ilişkinin metabolik sendrom, insülin direnci ve trigliserit düzeylerinin kontrolünden sonra bile devam ettiği görülmüştür (65).

Bir diğer öncü çalışma, Çoklu-Etnik Köken Atheroskleroz Çalışması [Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)]'na katılan 1394 hastada D vitamini düzeyleri ile hepatosteatoz arasındaki ilişki incelenmiştir (66). Çalışma popülasyonunda şüpheli ADKY prevalansı [karaciğer/dalak oranı <1 Bilgisayarlı Tomografi (BT)] %16 ve düşük D vitamini düzeyi prevalansı % 81 olarak belirlenmiştir (66). Normal D vitamini seviyesi olan bireylerde ADKY prevalansı, D vitamini düzeyi düşük olanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%10'a karşılık %17, $P=0.02$) (66). Benzer şekilde, düşük D vitamini prevalansı ADKY'li kişilerde ADKY olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olarak elde edilmiştir (%88'e karşılık %79, $p=0.02$) (66). Ancak, bu tek değişkenli (univariate) ilişkiler, çok değişkenli analizde ilgili eşdeğişkenler (covariate) kontrol edildikten sonra devam etmemiştir (66).

Obezite ve serum D vitamini düzeyleri arasındaki ters ilişki kısmen adipoz dokuda D vitamini sekestrasyonu ile açıklanabilir (34, 65). Vücut yağında D vitamininin sekestrasyonu, hidroksilasyon elverişliliğinin azalmasına yol açar. Bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybı, serum 25-OHD düzeyleri üzerinde tartışmalı etkilere sahip olmuş, bazı çalışmalarda artmış düzeyler bildirilirken (67, 68), diğerleri azalmış düzeyler göstermiştir (69).

D vitamini tarafından indüklenen sekonder hiperparatiroidinin obezite patogenezeine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (70). Sekonder hiperparatiroidizm adipositlerde hücre içi kalsiyum birikmesine neden olur, bu da sonuç olarak lipogenezeise yol açarak obeziteye katkıda bulunabilir (70). Bu açıklama karaciğer hastalığı olan kişiler için geçerli olmayabilir, çünkü bu hastalarda sekonder hiperparatiroidizm düşük D vitamini nedeniyle tutarlı bir şekilde gözlenmemektedir (12, 50).

Serum D vitamini ve adiponektin düzeyleri arasında bir ilişki mevcuttur (71). Vaidya ve ark. (71); Ulusal Sağlık Çalışması I [National Health Service (NHS)] ve Sağlık Uzmanlarının Takip Çalışması [Health Professionals Follow-up Study (HPFS)]'ında 1645 katılımcıdan elde edilen verileri kullanarak vitamin D seviyeleri, adiponektin düzeyleri ve BKİ analizini gerçekleştirmiştir. 25-OHD'nin adiponektin düzeyleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (71). Adiponektinin hepatik insülin direncini azaltarak, karaciğer inflamasyonunu hafifleterek ve fibrozu azaltarak

karaciğer için koruyucu olduğu bilinmektedir (71). D vitamini düzeylerinin, beyaz adipoz dokudan adiponektin ekspresyonunu indükleyerek insülin direncini azaltmada rol oynayabileceği öne sürülmüştür (71).

Targher ve ark. (72) tarafından yapılmış bir diğer önemli çalışmada, biyopsi ile tespit edilmiş ADKY'li 60 hastada serum 25-OHD düzeyleri ile karaciğer histolojisi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu 60 hasta; yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksinin karşılaştırılabilir olduğu 60 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmıştır. ADKY'li hastalar kontrollere göre anlamlı derecede düşük 25-OHD vitamini düzeyleri göstermiştir (51 ± 22 'ye karşılık 74.5 ± 15 nanomol (nmol) / litre (L), $p < 0.001$) (72). Yaş, cinsiyet, BKİ, insülin direnci (Homeostatic Model Assessment For Insulin Resistance (HOMA-IR)) ve metabolik sendrom varlığı için ayarlama yapılsa bile; karaciğer steatozu, nekroinflamasyon ve fibrozis gibi daha ciddi histolojik bulguları olan hastalarda serum D vitamini düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (72). Düşük D vitamini düzeyleri bağımsız olarak hepatik steatozun şiddetini, hepatik nekroinflamasyonu ve fibrozisi öngörmüştür (72).

Nakano ve ark. (73), ADKY'li bir sıçan modelinde fototerapinin; inflamasyonu, fibrozu ve hepatosit apoptozisini iyiye götürdüğünü göstermiştir. Bu çalışmada, steatohepatiti indüklemek için sıçanlara kolinden yoksun l-amino asit tanımlı [choline-deficient, l-amino acid-defined (CDAA)] diyet verilmiş ve daha sonra fototerapi uygulanmıştır (73). Fototerapi alan sıçanlar kontrollere göre daha yüksek vitamin D metabolit seviyelerine ve aynı zamanda artmış adiponektin seviyelerine, azalmış transforming growth factor beta (TGF- β) ve azalmış α -düz kas aktinine [α -smooth muscle actin (α -SMA)] sahip bulunmuştur (73). TGF- β ve α -SMA hepatik fibrojenezi düşündürdüğünden yazarlar; fototerapinin kısmen D vitamini metabolizması üzerindeki etkileriyle hepatik fibrojenezi modüle edebileceğini ileri sürmüşlerdir (73). İnsan karaciğer stellat hücrelerinin (LX2) kullanıldığı bir hücre kültürü çalışmasında benzer bulgular gözlenmiştir (74). D vitamini metabolitlerinin farklı konsantrasyonları ile tedavi edilen LX2 hücrelerinde, tüm profibrotik ve proinflamatuvar sitokinler olan COL1A, TGF- β , α -SMA, MCP1, interlökin-6 (IL-6) ve Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR)'lerinin ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur (74).

Özet olarak, yapılan çalışmalarda düşük D vitamini seviyelerinin obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğuna yönelik kanıtlar mevcuttur.

Ortaya çıkan çalışmalar, düşük D vitamininin daha yüksek şüpheli ADKY prevalansı ve muhtemelen daha yüksek hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

2.4.5. D Vitamini ve Kolestatik Karaciğer Hastalığı

Primer sklerozan kolanjit ve primer biliyer kolanjit gibi kolestatik karaciğer hastalıklarının çevresel toksinler ve genetik predispozisyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bir epidemiyolojik çalışmada, PBK için enlemsel prevalans gradiyenti önerilmiştir (75). PBK İskandinavya, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha yaygındır (75). Bu; epidemiyolojik bir bakış açısıyla, artan enlem ile güneş ışığındaki azalmaya bağlı olarak PBK'nin gelişmesi için potansiyel bir risk faktörü olan D vitamini düzeylerinin düşmesi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (75).

Cathelicidin, hem anti-mikrobiyal hem de immün regülatuar fonksiyonlara sahip olduğu ve PBK gibi kolestatik karaciğer hastalıklarında rol oynayabileceği kanıtlanmış bir peptiddir (76). Cathelicidin'in önceki çalışmalarda gösterildiği gibi D₃ vitamini ve bütirat tarafından düzenlendiği bilinmektedir (77, 78). Yakın tarihli bir çalışmada, D'Aldebert ve ark. (76), kültür ortamındaki insan biliyer epitelyal hücrelerinde Cathelicidin ve D vitamini reseptörlerinin ekspresyonunun arttığını göstermiştir. Cathelicidin ekspresyonu, biliyer epitelyal kültür hücrelerinde hem kenodeoksikolik asit (CDCA) hem de ursodeoksikolik asit (UDCA) tarafından indüklenmiştir (76). CDCA ve UDCA, sırasıyla farnesoid X reseptörü ve D vitamini reseptörü aracılığıyla Cathelicidin ekspresyonunu indüklemektedir (76). Dahası, hücreler UDCA'ya ek olarak D vitamini ile tedavi edildiğinde, Cathelicidin ekspresyonunun daha da artmış olması, vitamin D ve UDCA'nın biliyer epitelyal biyolojide sinerjik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (76).

Kolestatik karaciğer hastalığı olan hastaların, D vitamini dahil, hem yağın hem de yağda çözünen vitaminlerin zayıf emilimine sahip oldukları iyi bilinmektedir. Düşük D vitamini seviyeleri, bu hastalarda hepatik osteodistrofi ile sonuçlanan sekonder hiperparatiroidizme yol açabilir. PBK'li hastalarda birçok farklı dozda ve formda D vitamini takviyesi denenmiştir, ancak hiçbirinin kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı saptanmamıştır (79). Bu çalışmalar Collier ve ark. (79) tarafından detaylı biçimde derlenmiştir. Vitamin D düzeylerini diğer yağda çözünen vitaminlerle birlikte ölçmek ve kronik kolestatik hastalar için D vitamini desteği sağlamak hala önerilmektedir (80, 81). D vitamini desteğinin neden kronik karaciğer hastalığı ve sirozda kemik sağlığını geliştirmediği net değildir, ancak bu durum sirozdaki osteoporozun etiyolojide çok

faktörlü olması ile ilişkili olabilir. Bu hasta popülasyonunda hipogonadizm, glukokortikoid kullanımı ve fiziksel inaktivite gibi pek çok osteoporoz nedeni olabileceğinden, bu grup hastalarda sadece D vitamini desteği kemik sağlığının iyileştirilmesi için yeterince terapötik olmayabilir.

2.4.6. Vitamin D ve Otoimmün Karaciğer Hastalığı

Sıçan modelleri, 1,25(OH)₂ D uygulamasının otoimmün ensefalomiyelit ve tip 1 diabetes mellitus gibi otoimmün hastalıkların gelişimini önlediğini göstermiştir (82-84). Pankreas adacık hücreleri, monositler ve aktif lenfositlerde 1,25(OH)₂ D için nükleer reseptörler bulunmuştur (83, 85). Bu hücrelerde VDR aktivasyonunun, çeşitli intrasellüler yollarla transkripsiyonu modifiye ettiği ve immün hücrelerin diferansiasyonunu etkilediği bilinmektedir (83, 85). 1,25(OH)₂ D, Major Histocompatibility Complex-II (MHC-II) moleküllerinin ve co-stimülatör moleküllerin ekspresyonunu azaltarak immün supresif etkilere sahiptir ve böylece immünojenisite yerine toleransı indüklemektedir (83, 85). İn vitro çalışmalar ayrıca 1,25(OH)₂ D'nin IL-12 üretimini inhibe ettiğini ve dendritik hücrelerde IL-10 üretimini artırdığını göstermektedir. 1,25(OH)₂ D; regülatuar T hücrelerini hem in vitro hem de in vivo indüklemekte ve ayrıca T Helper 1 (Th1) ve T Helper 2 (Th2) lenfositler gibi pro-inflamatuar T hücrelerinin gelişimini inhibe etmektedir.

Hu ve ark. (86), 1,25(OH)₂ D'nin, BALB/C'de konkanavalin A (ConA) ile indüklenmiş hepatit üzerinde immün supresif etkilerini araştırmışlardır. 1,25(OH)₂ D ile tedavi edilen farelerde interferon (IFN) ve CD4 T hücresinde anlamlı azalma, CD8 T hücrelerinde artış ve ConA kaynaklı karaciğer hasarında hafifleme olmuştur (86). VDR gen ekspresyonu yoluyla 1,25(OH)₂ D'nin T hücre aracılı hepatiti inhibe ettiği önerilmiştir (86). Bu, otoimmün hepatitlerde D vitamininin potansiyel immün regülatör rolünü gösteren ilk hayvan çalışmasıdır (86).

2.4.7. Vitamin D ve Kronik Viral Hepatit

Hepatit C, kronik karaciğer hastalığının ve sirozunun önde gelen bir nedenidir ve apoptozis yoluyla insülin direncini ve doğrudan stellat hücre aktivasyonunu indükleyen direkt hepatositopatik etkilere sahiptir (87). D vitamininin konjenital bağışıklıktaki potansiyel rolü göz önüne alındığında (88), Mouch ve ark. (89), kronik hepatit C'nin tedavisinde D vitamininin potansiyel terapötik rolünü incelemiştir. Genotip-1 HCV'si olan toplam 58 tedavi hastası, 1,000–4,000 IU (international units) /

günlük D₃ vitamini içeren veya içermeyen pegile interferon alfa 2b + ribavirin almak üzere randomize edilmiştir. D vitamini takviyesi alan grupta vitamin D takviyesi almayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, virolojik yanıt (27 hastanın 13'ü) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (89). Yazarlar, D vitamini desteğinin insülin direncini geliştirerek virolojik yanıtı artırabileceğini öne sürmüşlerdir (89).

Almanya'da yapılan retrospektif bir çalışma (90), 468 HCV hastasında bazal Vitamin D düzeyinin genotip 2 ve 3 HCV hastalarında virolojik yanıtı etkilediğini göstermiştir. Bu araştırmacılar ayrıca 1 α -hidroksilaz promotör polimorfizminin (CYP27B1-1260) ve serum 1,25(OH)₂ D seviyelerinin, virolojik yanıt ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur. Başka bir retrospektif çalışmada D vitamini takviyesi, reküran hepatit C olan karaciğer transplant alıcılarında antiviral tedaviye yanıtı iyileştirmiştir (77).

2.4.8. Vitamin D ve Karaciğer Transplant Alıcıları

Vitamin D eksikliğinin karaciğer transplantasyonundan önce oldukça yaygın olduğu iyi bilinmektedir, ancak vitamin D seviyeleri transplantasyondan sonra bile düşük kalmaktadır (54, 83). Bu da transplantasyon öncesinde gözlemlenen düşük vitamin D'nin altta yatan karaciğer hastalığı ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir (54, 83). Bir karaciğer transplantasyonu sıçan modelinde, siklosporin bazlı immünosupresif tedavi alan hayvanlarda D vitamini desteğinin rejeksiyona etkisi incelenmiştir (91). D vitamini takviyesi alan sıçanlarda, D vitamini almayanlara kıyasla daha düşük sıklıkta histolojik olarak belirgin rejeksiyon görülmüştür (91).

2.4.9. Karaciğer Hastalıklarında Vitamin D Verilmesinin Prognosa Etkisi

Tabrizi ve ark. (92) 2017 yılında yapmış olduğu meta analizde randomize kontrollü çalışmalardan yaptığı derlemede 227 ADKY hastası ve kontrol gruplarında D vitamini supplementlerinin metabolik profil ve karaciğerdeki etkisine bakılmış; D vitamini takviyesinin plazma glukoz, insülin, HOMA-IR indeksi, trigliserid, total Low Density Lipoprotein (LDL), AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT ve BKİ'ne etkisi olmadığı bulunmuştur .

Dabbaghmanesh ve ark. (93) D vitamini takviyesinin ADKY tedavisinde etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmaya göre de D vitamini takviyesinin faydası bulunmamıştır .

2.4.10. Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi

TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) tarafından vitamin D eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük vitamin D dozları Tablo 2.11’de verilmiştir (94, 45).

19-70 yaş arası IOF (International Osteoporosis Foundation - Uluslararası Osteoporoz Vakfı)'nin kemikleri korumak için minimum günlük D vitamini (kolekalsiferol) önerisi 600 IU, 71 yaş ve üstü için 800 IU’dur (45).

Yaşlılarda ve vitamin D eksikliği yönünden diğer riskli kişilerde daha yüksek günlük D vitamini dozu gerekebilir (95, 96). Bu nedenle, 65 yaş ve üzerindeki erişkinlerde kırık riskini azaltmak için daha yüksek vitamin D dozları (800-1000 IU/gün) önerilir (97, 98).

Günlük Önerilen Vitamin D Dozları			
Yaş Grupları	Tahmini Ortalama Gereksinim - IU (mikrogram) (µg)	Önerilen Diyetle Alım - IU (µg)	Tolerabl Üst Sınır - IU (µg)
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 yaş	400 (10)	800 (20)	4000 (100)
Gebelik			
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
Laktasyon*			
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	(100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
*Anne gereksinimi: 4000-6000 IU (eğer yeni doğan 400 IU/gün almıyor ise)			

Tablo 2.4. Vitamin D eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük vitamin D dozları

TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından 19-70 yaş arasındaki erişkinlere kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, serum 25-OHD düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU olarak belirlenmiştir. 70 yaş üzerinde 800 IU/gün, 65 yaş ve üzerindekilerde düşmeleri önlemek için 800 IU/gün D vitamini gereklidir. Günlük ihtiyacın karşılanması gıda ve güneşe maruz kalmanın yanında D vitamin takviyesi

gerektirir. D vitamini eksikliği yönünden riskli kişilerde önerilen dozlarda takviye yapılmalıdır.

25-OHD düzeyi >88 ng/ml çıktığında hiperkalsiüri izlenir. Günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU'dır.

Verilen her 100 IU (2.5 µg) D vitamini serum 25(OH) D düzeyini 0.7-1 ng/ml artırır (99).

Kronik karaciğer hastalarında D vitamini yetmezliğini tedavi etmek için 25 hidroksilasyon gerektirmeyen alfa-kalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde aktif D vitamini (kalsitriol) (0.25-0.50 µg/gün) kullanılmalıdır. Kalsitriolün yarı ömrü 6 saat olup hiperkalsemi riski yüksektir. Serum kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir.

D vitamini ile birlikte yeterli kalsiyum alımı sağlanmalıdır (19-70 yaş: 1000 mg/gün, >70 yaş: 1200 mg/gün) (45).

Tedavide hedef, serum 25-OHD düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. Tedavide vitamin D₂ ve D₃ tipleri kullanılabilir, ancak daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek açısından D₃ kullanımı tercih edilmelidir (100). D vitamini emilimi besinlerden etkilenmez.

25-OHD düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır.

Vitamin D eksikliği olanlara (<10 -20 ng/ml) 50,000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile vitamin D verilmeli ve serum 25-OHD düzeyinin 30 ng/ml üzerine çıkarılması hedeflenmelidir. Hedeflenen serum vitamin D düzeyine ulaştıktan sonra, vitamin D günlük idame dozu ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumlarda, vitamin D tedavisine 50,000 IU/hafta, 3-6 hafta süre ile devam edilebilir (99, 101, 102). Malabsorbsiyon sendromlu hastalarda 10,000 - 50,000 IU/gün gibi daha yüksek dozlar verilmelidir. Bu dozlara rağmen hala vitamin D eksikliği/yetersizliği devam ediyorsa, daha iyi emilen hidroksile D vitamini formları verilmelidir (99).

Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda, obez hastalarda yükleme ve idame dozları 2-3 kat daha fazla olmalıdır (yükleme dozu: 6-8 hafta 100,000 IU/hafta, idame dozu: 3000-6000 IU/gün) (32).

Kronik böbrek yetmezliğinde, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30 ml/dakika (dk) olanlarda vitamin D suplemantasyonu, normal böbrek fonksiyonu olanlardaki gibi yapılması önerilir (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra hastane bilgi yönetim sisteminden (MiaMed®) 01/09/2016 ile 28/02/2017 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenetroloji Polikliniği'ne başvuran, 25-OHD düzeyi çalışılan ve kronik karaciğer hastalığı olan hastaların listesi alındı.

Hastaların bilgileri hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerine göre elde edilen verilerin analizi yapıldı (Şekil 3.1).

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosya kayıtlarından ve hastane otomasyon sisteminden yaş, cinsiyet, KKH nedeni, siroz nedeni, ADKY evresi, biyopsi tarihi, fibrozis skoru, hai skoru, Child Pugh Skoru, Meld Skoru, 25-OHD düzeyi, albumin düzeyi, total-direkt bilirubin düzeyi ve trombosit sayısı ile ilgili kayıtları incelendi.

Vitamin D düzeyleri 4 gruba ayrıldı. 30 ve üstü Vitamin D düzeyleri yeterli, 20-30 arası yetersiz, 10-20 arası eksik ve 10'dan düşük değerler ciddi eksik olarak tanımlanıp gruplandırıldı (41, 42-44).

Dahil Etme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
1. KKH olan hastalar	1. Hepatosellüler Karsinom (HCC) tanılı hastalar
2. Son 30 gün içinde D Vitamin düzeyi çalışılan hastalar	2. Vitamin D düzeyi sonuçlarına ulaşamayan hastalar
3. 18 yaş ve üstündeki hastalar	

Şekil 3.1. Çalışmaya dahil etme ve çalışmadan dışlama kriterleri

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM Statistical Package for Social Sciences-20 (SPSS-20) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için

ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler olgu sayısı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson Ki-Kare veya Fisher Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Sürekli değişkenler ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki Anova veya Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon veya Spearman's Rho testi ile değerlendirildi. İstatistik olarak anlamlılık, $p<0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Hastane bilgi yönetim sisteminden alınan verilere göre 6 (altı) aylık süre içinde (01/09/2016 – 28/02/2017) Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde toplam 502 kronik karaciğer hastasında Vitamin D düzeyi çalışıldığı tespit edildi. Kriterlere uyan 340 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, KKH, siroz etyolojisi, ADKY evrelemesi, HBV medikasyonu, HCV genotipi, HCV medikasyonu, Child-Pugh evrelemesi, Vitamin D düzeyi gruplandırmasına ait sayısal veriler; hasta sayısı (N) ve yüzdesi (%) olarak Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Bu hastalarla Vitamin D düzeyi arasındaki ilişki; ortalama (ort), standart deviasyon (SD), %95 güven aralığında alt sınır - üst sınır ve p değerleri de yine Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Hastalar 25-OHD düzeylerine göre gruplandırıldığında; hastaların 47'sinin (%13.8) yeterli, 113'ünün (%33.2) yetersiz, 120'sinin (%35.3) eksik, 60'ının (%17.6) ciddi eksik olduğu görüldü (Şekil 4.2).

4.1. Yaş ve Cinsiyet ile D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki

Çalışmadaki 340 hastanın 25-OHD ortalamasının 19.43 ± 9.71 olduğu görüldü. En düşük değer 4.20 iken en büyük değer 53.89 olarak değerlendirildi (Şekil 4.6).

340 hastanın yaş ortalamasının 52.8 ± 13.77 olduğu görüldü. En küçük hasta yaşı 18 iken en büyük hasta yaşı 84 olarak belirlendi (Şekil 4.6).

D Vitamini ciddi eksik (<10) olan 60 hastada yaş ortalaması 53.02 ± 14.28 ; %95 güven aralığında alt sınır 49.33 iken üst sınır 56.71 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

D Vitamini D Vitamini eksik (10-20 arası) olan 120 hastada yaş ortalaması 53.45 ± 13.08 ; %95 güven aralığında alt sınır 51.08 iken üst sınır 55.82 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

D Vitamini yetersiz (20-30) olan 113 hastada yaş ortalaması 51.37 ± 13.78 ; %95 güven aralığında alt sınır 48.80 iken üst sınır 53.94 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

D Vitamini yeterli (>30) olan 47 hastada yaş ortalaması 54.30 ± 14.92 ; %95 güven aralığında alt sınır 49.92 iken üst sınır 58.68 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Bizim çalışmamızda yaş ile Vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p=0.895$; Şekil 4.6) ($p=0.56$; Şekil 4.7)

Çalışmaya alınan 340 hastanın 178'i (%52.4) kadın, 162'si (%47.6) erkek olarak tespit edildi (Şekil 4.2).

Kadın olan 178 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 18.60 ± 10.17 ; %95 güven aralığında alt sınır 17.10, üst sınır 20.11 olarak belirlendi (Şekil 4.2).

Erkek olan 162 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 20.33 ± 9.12 ; %95 güven aralığında alt sınır 18.91, üst sınır 21.74 olarak belirlendi (Şekil 4.2).

Kadın olan 178 hastanın 42'sinde (%23.6) D Vitamini ciddi eksik (<10), 59'unda (%33.1) D Vitamini eksik (10-20 arası), 52'sinde (%29.2) D Vitamini yetersiz (20-30), 25'inde (%14.0) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

Erkek olan 162 hastanın 18'inde (%11.1) D Vitamini ciddi eksik (<10), 61'inde (%37.7) D Vitamini eksik (10-20 arası), 61'inde (%37.7) D Vitamini yetersiz (20-30), 22'sinde (%13.6) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

Bizim çalışmamızda cinsiyet ile D Vitamin düzeyi sınıflandırması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.020$; Şekil 4.7) ($p=0.10$; Şekil 4.2). Buna göre KKH'lı olan kadın hastalarda erkeklere göre, Vitamin D düzeyinin daha düşük olduğu söylenebilir.

4.2. Kronik Karaciğer Hastalıkları ile D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki

KKH'a göre hastalar gruplandırıldığında 340 hastanın 77'si (%22.6) siroz, 74'ü (%21.8) ADKY, 117'si (%34.4) Kronik Hepatit B, 72'si (%21.2) Kronik Hepatit C hastası olarak belirlendi (Şekil 4.2).

4.2.1. Kronik Hepatit Hastalarında D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki

-Kronik Hepatit Hastalarında Etyoloji ile D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki

Kronik Hepatit B'si olan 117 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 21.51 ± 9.07 ; %95 güven aralığında alt sınır 19.84, üst sınır 23.17 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Bu 117 hastanın 14'ünde (%12.0) D Vitamini ciddi eksik (<10), 30'unda (%25.6) D Vitamini eksik (10-20 arası), 54'ünde (%46.2) D Vitamini yetersiz (20-30), 19'unda (%16.2) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

Kronik Hepatit C'si olan 72 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 19.75 ± 10.00 ; %95 güven aralığında alt sınır 17.40, üst sınır 22.10 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Bu 72 hastanın 11'inde (%15.3) D Vitamini ciddi eksik (<10), 28'inde (%38.9) D Vitamini

eksik (10-20 arası), 22'sinde (%30.6) D Vitamini yetersiz (20-30), 11'inde (%15.3) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

Çalışmamızda kronik hepatit etyolojileri ile D Vitamin düzeyi sınıflandırması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.011$) (Şekil 4.5). Buna göre kronik hepatitler arasında D Vitamini düzeyi sıralaması; ADKY < HCV < HBV olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kronik hepatit etyolojileri ile D Vitamini düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.014$) (Şekil 4.2). Bu anlamlı ilişki Şekil 4.3'de Tukey Testi ile incelenmiştir ve buna göre Kronik Hepatit B ile ADKY arasında Vitamin D düzeyi açısından; %95 güven aralığında, 4.08 ortalama farkla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0.023$) (Şekil 4.3). Buna göre ADKY hastalarındaki D Vitamini düzeylerinin Kronik Hepatit B hastalarına göre daha düşük olduğu söylenebilir.

Ek olarak sirozla kronik hepatit etyolojileri karşılaştırıldığında Şekil 4.3'deki Tukey Testi'ne göre sirozla ADKY arasında $p=0.991$, sirozla Kronik Hepatit B arasında $p=0.052$, sirozla Kronik Hepatit C arasında $p=0.637$, ADKY ile Kronik Hepatit C arasında $p=0.458$, Kronik Hepatit B ile Kronik Hepatit C arasında $p=0.615$ ile anlamlı ilişki bulunmamıştır.

-ADKY Evreleri ile D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki

ADKY'si olan 74 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 17.42 ± 9.42 olarak belirlendi. %95 güven aralığında alt sınır 15.23, üst sınır 19.60 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Bu 74 hastanın 19'unda (%25.7) D Vitamini ciddi eksik (<10), 31'inde (%41.9) D Vitamini eksik (10-20 arası), 16'sında (%21.6) D Vitamini yetersiz (20-30), 8'inde (%10.8) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

ADKY'si olan 94 hastanın ultrason bulguları incelendiğinde; bunların 30'u (%31.9) grade 1, 52'si (%55.3) grade 2, 12'si (%12.8) grade 3 olarak tespit edildi (Şekil 4.2).

Grade 1 ADKY'si olan 30 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 21.87 ± 11.77 ; %95 güven aralığında alt sınır 17.47, üst sınır 26.26 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Grade 1 ADKY'si olan 30 hastanın 6'sında (%20.0) D Vitamini ciddi eksik (<10), 8'inde (%26.7) D Vitamini eksik (10-20 arası), 9'unda (%30.0) D Vitamini yetersiz (20-30), 7'sinde (%23.3) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

Grade 2 ADKY'si olan 52 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 18.26 ± 9.09 ; %95 güven aralığında alt sınır 15.73, üst sınır 20.79 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Grade 2 ADKY'si olan 52 hastanın 10'unda (%19.2) D Vitamini ciddi eksik (<10), 22'sinde (%42.3) D Vitamini eksik (10-20 arası), 13'ünde (%25.0) D Vitamini yetersiz (20-30), 7'sinde (%13.5) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

Grade 3 ADKY'si olan 12 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 12.70 ± 5.08 ; %95 güven aralığında alt sınır 9.46, üst sınır 15.93 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Grade 3 ADKY'si olan 12 hastanın 5'inde (%41.7) D Vitamini ciddi eksik (<10), 6'sında (%50.0) D Vitamini eksik (10-20 arası), 1'inde (%8.3) D Vitamini yetersiz (20-30) olarak tespit edilmiştir ve bu gruptaki hastaların hiçbirinde D Vitamini yeterli (>30) olarak bulunmamıştır (Şekil 4.5).

Bizim çalışmamızda ADKY evreleri ile D Vitamini düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.022$) (Şekil 4.2). Bu anlamlı ilişki Şekil 4.4'te Tamhane Testi ile incelenmiştir ve buna göre grade 3 ile grade 1 arasında Vitamin D düzeyi açısından; %95 güven aralığında, 9.17 ortalama farkla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0.003$) (Şekil 4.4). Grade 3 ile grade 2 arasında da Vitamin D düzeyi açısından; %95 güven aralığında, 5.56 ortalama farkla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0.022$) (Şekil 4.4). Buna göre grade 3 ADKY hastalarındaki D Vitamini düzeyinin grade 2 ve grade 1'e göre daha düşük olduğu söylenebilir. Şekil 4.4'teki Tamhane Testi'ne göre ise grade 2 ile grade 1 arasında $p=0.395$ ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Şekil 4.4).

ADKY evre 1 ve 3 arasında vitamin D düzeyi açısından anlamlı bir ilişki bulunmuş olmasına karşın, vitamin D düzeyi sınıflandırılarak incelendiğinde bu ilişki bulunamamıştır ($p=0.17$; Şekil 4.5).

Çalışmamızdaki ADKY hastalarında ALT ve 25-OHD arasındaki ilişki Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Buna göre 74 ADKY hastasında 25-OHD düzeyi ortalaması 17.42 ± 9.42 olarak belirlenirken, ALT düzeyi ortalaması 45.67 ± 39.52 olarak belirlenmiştir (Şekil 4.1).

Bizim çalışmamızda sadece ADKY hastalarındaki ALT ve 25-OHD arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.17$) (Şekil 4.1).

Sadece ADKY	N	Ort	SD	P	Pearson Korelasyon
----------------	---	-----	----	---	-----------------------

Hastalarında					
25-OHD	74	17.42	9.42	0.17	-
ALT	74	45.67	39.52		

Şekil 4.1. Sadece ADKY Hastalarında ALT ve D Vitamini ile İlişkisi

-Viral Hepatitlerde Hai ve Fibrozis Skoru ile D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki

HBV Fibrozis Skoru hesaplanan 79 hastanın ortalamasının 2.73 ± 1.21 olduğu görüldü. En düşük skor 1 iken en yüksek skor 6 olarak belirlendi (Şekil 4.6).

HBV Fibrozis Skoru hesaplanan ve D Vitamini ciddi eksik (<10) olan 9 hastada HBV Fibrozis Skoru ortalaması 3.00 ± 1.50 ; %95 güven aralığında alt sınır 1.84 iken üst sınır 4.15 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

HBV Fibrozis Skoru hesaplanan ve D Vitamini eksik (10-20 arası) olan 24 hastada HBV Fibrozis Skoru ortalaması 2.79 ± 1.06 ; %95 güven aralığında alt sınır 2.34 iken üst sınır 3.24 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

HBV Fibrozis Skoru hesaplanan ve D Vitamini yetersiz (20-30) olan 33 hastada HBV Fibrozis Skoru ortalaması 2.78 ± 1.26 ; %95 güven aralığında alt sınır 2.33 iken üst sınır 3.23 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

HBV Fibrozis Skoru hesaplanan ve D Vitamini yeterli (>30) olan 13 hastada HBV Fibrozis Skoru ortalaması 2.30 ± 1.18 ; %95 güven aralığında alt sınır 1.59 iken üst sınır 3.02 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Bizim çalışmamızda HBV Fibrozis Skoru ile D Vitamin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.55$; Şekil 4.7) ($p=0.19$; Şekil 4.6).

HBV Hai Skoru Hesaplanan 78 hastanın ortalamasının 8.53 ± 2.70 olduğu görüldü. En düşük skor 1 iken en yüksek skor 15 olarak değerlendirildi (Şekil 4.6).

HBV Hai Skoru hesaplanan ve D Vitamini ciddi eksik (<10) olan 9 hastada HBV Hai Skoru ortalaması 8.55 ± 2.87 ; %95 güven aralığında alt sınır 6.34 iken üst sınır 10.76 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

HBV Hai Skoru hesaplanan ve D Vitamini eksik (10-20 arası) olan 24 hastada HBV Hai Skoru ortalaması 8.91 ± 2.53 ; %95 güven aralığında alt sınır 7.84 iken üst sınır 9.98 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

HBV Hai Skoru hesaplanan ve D Vitamini yetersiz (20-30) olan 33 hastada HBV Hai Skoru ortalaması 8.24 ± 2.96 ; %95 güven aralığında alt sınır 7.18 iken üst sınır 9.29 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

HBV Hai Skoru hesaplanan ve D Vitamini yeterli (>30) olan 12 hastada HBV Hai Skoru ortalaması 8.58 ± 2.31 ; %95 güven aralığında alt sınır 7.11 iken üst sınır 10.05 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Bizim çalışmamızda HBV Hai Skoru ile D Vitamin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.83$; Şekil 4.7) ($p=0.47$; Şekil 4.6).

HCV Fibrozis Skoru hesaplanan 5 hastanın ortalamasının 2.20 ± 1.30 olduğu görüldü. En düşük skor 1 iken en yüksek skor 4 olarak değerlendirildi (Şekil 4.6).

HCV Fibrozis Skoru hesaplanan ve D Vitamini ciddi eksik (<10) olan 1 hastada HCV Fibrozis Skoru 1.00 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

HCV Fibrozis Skoru hesaplanan ve D Vitamini eksik (10-20 arası) olan 3 hastada HCV Fibrozis Skoru ortalaması 3.00 ± 1.00 ; %95 güven aralığında alt sınır 0.51 iken üst sınır 5.48 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

HCV Fibrozis Skoru hesaplanan ve D Vitamini yetersiz (20-30) olan hasta bizim çalışmamızda gözlenmedi ve hasta sayısı 0 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

HCV Fibrozis Skoru hesaplanan ve D Vitamini yeterli (>30) olan 1 hastada HCV Fibrozis Skoru 1.00 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Bizim çalışmamızda HCV Fibrozis Skoru ile D Vitamin düzeyi sınıflandırması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.29$; Şekil 4.7) ($p=0.71$; Şekil 4.6).

HCV Hai Skoru hesaplanan 5 hastanın ortalamasının 5.20 ± 2.77 olduğu görüldü. En düşük skor 1 iken en yüksek skor 8 olarak değerlendirildi (Şekil 4.6).

HCV Hai Skoru hesaplanan ve D Vitamini ciddi eksik (<10) olan 1 hastada HCV Hai Skoru 7.00 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

HCV Hai Skoru hesaplanan ve D Vitamini eksik (10-20 arası) olan 3 hastada HCV Hai Skoru ortalaması 4.33 ± 3.51 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

HCV Hai Skoru hesaplanan ve D Vitamini yetersiz (20-30) olan hasta bizim çalışmamızda gözlenmedi ve hasta sayısı 0 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

HCV Hai Skoru hesaplanan ve D Vitamini yeterli (>30) olan 1 hastada HCV Hai Skoru 6.00 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Bizim çalışmamızda HCV Hai Skoru ile D Vitamin düzeyi sınıflandırması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.80$; Şekil 4.7). ($p=0.95$; Şekil 4.6).

-Fibrozis Skorları Eşitlendiğinde, Kronik HBV ve HCV'li Hastalarda D Vitamini Açısından Anlamlı Bir Fark Var mı?

Çalışmamızda HCV fibrozis skoru çalışılan toplam 5 hasta tespit edildi. Bu hastaların skorları 1 (2 hasta), 2 (1 hasta), 3 (1 hasta), 4 (1 hasta) olarak belirlendi. HCV fibrozis skoru 1-4 olan bu hastalarda 25-OHD düzeyi 19.51 ± 15.18 olarak tespit edildi. HCV fibrozis skoruyla eşitlemek için HBV fibrozis skoru $1 \geq$ ve ≤ 4 olan 71 hasta tespit edildi. HBV fibrozis skoru 1-4 olan bu hastalarda 25-OHD düzeyi ortalaması 21.89 ± 9.80 olarak belirlendi. Bu verilere göre fibrozis skorları eşitlendiğinde HBV'ye bağlı sirozlu hastalarla HCV'ye bağlı sirozlu hastaların 25-OHD açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.614$) (Şekil 4.2).

4.2.2. Siroz Hastalarında D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki

Sirozlu 77 hastada ölçülen Vitamin D düzeyi ortalaması 17.89 ± 10.16 olarak belirlendi. %95 güven aralığında alt sınır 15.58, üst sınır 20.19 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Bu 77 hastanın 16'sında (%20.8) D Vitamini ciddi eksik (<10), 31'inde (%40.3) D Vitamini eksik (10-20 arası), 21'inde (%27.3) D Vitamini yetersiz (20-30), 9'unda (%11.7) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

-Siroz Hastalarında Etiyoloji ile D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki

Sirozlu 77 hastanın 9'u (%11.7) alkol, 25'i (%32.5) HBV, 20'si (%26.0) HCV, 7'si (%9.1) PBK, 13'ü (%16.9) kriptojenik, 2'si (%2.6) otoimmün, 1'inin (%1.3) de ADKY kaynaklı siroz olduğu tespit edildi (Şekil 4.2).

Alkole bağlı sirozu olan 9 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 18.77 ± 8.87 ; %95 güven aralığında alt sınır 11.94, üst sınır 25.59 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Bu 9 hastanın 1'inde (%11.1) D Vitamini ciddi eksik (<10), 3'ünde (%33.3) D Vitamini eksik (10-20 arası), 4'ünde (%44.4) D Vitamini yetersiz (20-30), 1'inde (%11.1) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

HBV'ye bağlı sirozu olan 25 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 17.30 ± 9.95 ; %95 güven aralığında alt sınır 13.19, üst sınır 21.41 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Bu 25 hastanın 5'inde (%20.0) D Vitamini ciddi eksik (<10), 11'inde (%44.0) D Vitamini eksik (10-20 arası), 6'sında (%24.0) D Vitamini yetersiz (20-30), 3'ünde (%12.0) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

HCV'ye bağlı sirozu olan 20 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 17.39 ± 10.87 ; %95 güven aralığında alt sınır 12.30, üst sınır 22.48 olarak belirlendi

(Şekil 4.2). Bu 20 hastanın 5'inde (%25.0) D Vitamini ciddi eksik (<10), 8'inde (%40.0) D Vitamini eksik (10-20 arası), 6'sında (%30.0) D Vitamini yetersiz (20-30), 1'inde (%5.0) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

PBK'si olan 7 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 20.48 ± 13.60 ; %95 güven aralığında alt sınır 7.90, üst sınır 33.07 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Bu 7 hastanın 1'inde (%14.3) D Vitamini ciddi eksik (<10), 3'ünde (%42.9) D Vitamini eksik (10-20 arası), 2'sinde (%28.6) D Vitamini yetersiz (20-30), 1'inde (%14.3) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

Kriptojenik karaciğer sirozu olan 13 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 16.67 ± 9.74 ; %95 güven aralığında alt sınır 10.79, üst sınır 22.56 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Bu 13 hastanın 4'ünde (%30.8) D Vitamini ciddi eksik (<10), 5'inde (%38.5) D Vitamini eksik (10-20 arası), 2'sinde (%15.4) D Vitamini yetersiz (20-30), 2'sinde (%15.4) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

Otoimmün karaciğer sirozu olan 2 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 26.95 ± 8.78 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Bu 2 hastanın hiçbirinde D Vitamini ciddi eksik (<10) ve eksik (10-20 arası) olarak bulunmamıştır. Bu gruptaki 2 hastanın 1'inde (%50.0) D Vitamini yetersiz (20-30), diğer 1'inde (%50.0) de D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

ADKY'ye bağlı sirozu olan 1 hastanın Vitamin D düzeyi 14.03 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Bu hastada D Vitamini eksik (10-20 arası) olarak belirlendi (Şekil 4.5).

Bizim çalışmamızda siroz etyolojisi ile D Vitamin düzeyi sınıflandırması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.93$; Şekil 4.5) ($p=0.871$; Şekil 4.2).

-Child-Pugh evrelemesi ile D Vitamini düzeyi arasındaki ilişki:

Siroz tanılı 77 hastanın Child-Pugh Evrelemeleri incelendiğinde; bunların 58'i (%75.3) A, 14'ü (%18.2) B, 5'i (%6.5) C olarak belirlendi (Şekil 4.2).

Evre A olan 58 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 18.11 ± 9.55 ; %95 güven aralığında alt sınır 15.60, üst sınır 20.62 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Bu 58 hastanın 11'inde (%19.0) D Vitamini ciddi eksik (<10), 23'ünde (%39.7) D Vitamini eksik (10-20 arası), 19'unda (%32.8) D Vitamini yetersiz (20-30), 5'inde (%8.6) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

Evre B olan 14 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 20.44 ± 12.52 ; %95 güven aralığında alt sınır 13.20, üst sınır 27.67 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Bu 14 hastanın

2'sinde (%14.3) D Vitamini ciddi eksik (<10), 6'sında (%42.9) D Vitamini eksik (10-20 arası), 2'sinde (%14.3) D Vitamini yetersiz (20-30), 4'ünde (%28.6) D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.5).

Evre C olan 5 hastanın Vitamin D düzeyi ortalaması 8.17 ± 3.07 ; %95 güven aralığında alt sınır 4.35, üst sınır 11.99 olarak belirlendi (Şekil 4.2). Bu 5 hastanın 3'ünde (%60.0) D Vitamini ciddi eksik (<10), 2'sinde (%40.0) D Vitamini eksik (10-20 arası) olarak tespit edilmiştir. Evre C olan hiçbir hastada D Vitamini yetersiz (20-30) veya D Vitamini yeterli (>30) olarak tespit edilmemiştir (Şekil 4.5).

Bizim çalışmamızda Child-Pugh evreleri ile D Vitamini düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.063$; Şekil 4.1)($p=0.076$; Şekil 4.5).

-MELD Skoru ile D Vitamin Düzeyi Arasındaki İlişki:

MELD skoru hesaplanan 77 siroz hastasının ortalamasının 10.17 ± 4.52 olduğu görüldü. En düşük değerin 5, en yüksek değerin 29 olduğu görüldü (Şekil 4.6).

Sirozu olan ve D Vitamini ciddi eksik (<10) olan 16 hastada MELD Skoru 10.63 ± 5.69 ; %95 güven aralığında alt sınır 7.59 iken üst sınır 13.66 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Sirozu olan ve D Vitamini eksik (10-20 arası) olan 31 hastada MELD Skoru ortalaması 10.45 ± 4.37 ; %95 güven aralığında alt sınır 8.85 iken üst sınır 12.06 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Sirozu olan ve D Vitamini yetersiz (20-30) olan 21 hastada MELD Skoru ortalaması 9.05 ± 3.84 ; %95 güven aralığında alt sınır 7.30 iken üst sınır 10.80 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Sirozu olan ve D Vitamini yeterli (>30) olan 9 hastada MELD Skoru ortalaması 11.00 ± 4.50 ; %95 güven aralığında alt sınır 7.54 iken üst sınır 14.46 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Bizim çalışmamızda MELD Skoru ile D Vitamin düzeyi sınıflandırması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.60$; Şekil 4.7) ($p=0.38$; Şekil 4.6).

25-OHD Düzeyi İle İlişkiler		N	%	Ort	SD	%95 Güven Aralığı		P
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Cinsiyet	Kadın	178	%52.4	18.60	10.17	17.10	20.11	0.10
	Erkek	162	%47.6	20.33	9.12	18.91	21.74	
	Toplam	340	%100	19.43	9.71	18.39	20.46	
KKH	Siroz	77	%22.6	17.89	10.16	15.58	20.19	0.014*
	ADKY	74	%21.8	17.42	9.42	15.23	19.60	
	Kronik Hepatit B	117	%34.4	21.51	9.07	19.84	23.17	
	Kronik Hepatit C	72	%21.2	19.75	10.00	17.40	22.10	
	Toplam	340	%100	19.43	9.71	18.39	20.46	
Siroz Etyolojisi	Alkol	9	%11.7	18.77	8.87	11.94	25.59	0.871
	HBV	25	%32.5	17.30	9.95	13.19	21.41	
	HCV	20	%26.0	17.39	10.87	12.30	22.48	
	PBK	7	%9.1	20.48	13.60	7.90	33.07	
	Kriptojenik	13	%16.9	16.67	9.74	10.79	22.56	
	Otoimmün	2	%2.6	26.95	8.78	-52.01	105.92	
	ADKY	1	%1.3	14.03	-	-	-	
	Toplam	77	%100	17.89	10.16	15.58	20.19	
ADKY Evre	Grade 1	30	%31.9	21.87	11.77	17.47	26.26	0.022*
	Grade 2	52	%55.3	18.26	9.09	15.73	20.79	
	Grade 3	12	%12.8	12.70	5.08	9.46	15.93	
	Toplam	94	%100	18.70	9.98	16.66	20.74	
Child-Pugh Evre	A	58	%75.3	18.11	9.55	15.60	20.62	0.063
	B	14	%18.2	20.44	12.52	13.20	27.67	
	C	5	%6.5	8.17	3.07	4.35	11.99	
	Toplam	77	%100	17.89	10.16	15.58	20.19	
Fibrosis Skoru 1 $\geq$ ve $\leq$ 4	HBV Fibrosis Skoru 1 $\geq$ ve $\leq$ 4	71	%93.42	21.89	9.80	19.57	24.21	0.648
	HCV Fibrosis Skoru 1 $\geq$ ve $\leq$ 4	5	%6.57	19.51	15.18	0.65	38.36	
	Toplam	76	%100	21.73	10.11	19.42	24.04	
25-OHD Sınıflaması	<10 (Ciddi Eksik)	60	%17.6	-	-	-	-	-
	10-20 Arası (Eksik)	120	%35.3	-	-	-	-	
	20-30 Arası (Yetersiz)	113	%33.2	-	-	-	-	
	>30 (Yeterli)	47	%13.8	-	-	-	-	
	Toplam	340	%100	-	-	-	-	

Şekil 4.2. Kronik Karaciğer Hastalarının Demografik Özellikleri ve D Vitamini İle İlişkisi

(I) KKH	(J) KKH	Ort. Fark (I-J)	%95 Güven Aralığı		P
			Alt Sınır	Üst Sınır	
Siroz	ADKY	0.47	-3.56	4.50	0.991
	Kronik Hep B	-3.61	-7.25	0.02	0.052
	Kronik Hep C	-1.86	-5.92	2.20	0.637
ADKY	Siroz	-0.47	-4.50	3.56	0.991
	Kronik Hep B	-4.08	-7.77	-0.40	0.023*
	Kronik Hep C	-2.33	-6.43	1.76	0.458
Kronik Hep B	Siroz	3.61	-0.02	7.25	0.052
	ADKY	4.08	0.40	7.77	0.023*
	Kronik Hep C	1.75	-1.96	5.46	0.615
Kronik Hep C	Siroz	1.86	-2.20	5.92	0.637
	ADKY	2.33	-1.76	6.43	0.458
	Kronik Hep B	-1.75	-5.46	1.96	0.615

Şekil 4.3. Kronik Karaciğer Hastalıkları'nın D Vitamini Düzeyi Açısından Karşılaştırılması

(I) ADKY Evre	(J) ADKY Evre	Ort. Fark (I-J)	P	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Alt Sınır
Grade 1	Grade 2	3.60	0.395	-2.55	9.76
	Grade 3	9.17	0.003*	2.68	15.65
Grade 2	Grade 1	-3.60	0.395	-9.76	2.55
	Grade 3	5.56	0.022*	0.67	10.46
Grade 3	Grade 1	-9.17	0.003*	-15.65	-2.68
	Grade 2	-5.56	0.022*	-10.46	-0.67

Şekil 4.4. ADKY Evrelerinin D Vitamini Düzeyi Açısından Karşılaştırılması

KKH'da Demografik Özellikler			25-OHD Düzeyi Sınıflaması				Toplam	P
			0-10 (Ciddi Eksik)	10-20 (Eksik)	20-30 (Yetersiz)	30 üstü (Yeterli)		
Cinsiyet	Kadın	N %	42 23.6%	59 33.1%	52 29.2%	25 14.0%	178 100%	0.020*
	Erkek	N %	18 %11.1	61 37.7%	61 37.7%	22 13.6%	162 100%	
KKH	Siroz	N %	16 20.8%	31 40.3%	21 27.3%	9 11.7%	77 100.0%	0.011*
	ADKY	N %	19 25.7%	31 41.9%	16 21.6%	8 10.8%	74 100.0%	
	HBV	N %	14 12.0%	30 25.6%	54 46.2%	19 16.2%	117 100.0%	
	HCV	N %	11 15.3%	28 38.9%	22 30.6%	11 15.3%	72 100.0%	
Siroz Etyolojisi	Alkol	N %	1 11.1%	3 33.3%	4 44.4%	1 11.1%	9 100.0%	0.93
	HBV	N %	5 20.0%	11 44.0%	6 24.0%	3 12.0%	25 100.0%	
	HCV	N %	5 25.0%	8 40.0%	6 30.0%	1 5.0%	20 100.0%	
	PBK	N %	1 14.3%	3 42.9%	2 28.6%	1 14.3%	7 100.0%	
	Kriptojenik	N %	4 30.8%	5 38.5%	2 15.4%	2 15.4%	13 100.0%	
	Otoimmün	N %	0 0.0%	0 0.0%	1 50.0%	1 50.0%	2 100.0%	
	ADKY	N %	0 0.0%	1 100.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 100.0%	
ADKY Evre	Grade 1	N %	6 20.0%	8 26.7%	9 30.0%	7 23.3%	30 100.0%	0.17
	Grade 2	N %	10 19.2%	22 42.3%	13 25.0%	7 13.5%	52 100.0%	
	Grade 3	N %	5 41.7%	6 50.0%	1 8.3%	0 0.0%	12 100.0%	
Child-Pugh Evre	A	N %	11 19.0%	23 39.7%	19 32.8%	5 8.6%	58 100.0%	0.076
	B	N %	2 14.3%	6 42.9%	2 14.3%	4 28.6%	14 100.0%	
	C	N %	3 60.0%	2 40.0%	0 0.0%	0 0.0%	5 100.0%	

Şekil 4.5. Kronik Karaciğer Hastalıkları, Tedavileri ve Evrelemelerin D Vitamini Düzeyi Sınıflandırması ile Karşılaştırılması

4.3. Laboratuvar Sonuçları ile D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan hastaların 25-OHD düzeyi, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, platelet (plt) değerleri; ortalama (ort), standart sapma (SD), en küçük değer (min), en büyük değer (max), 25-50-75. percentil noktaları şeklinde Şekil 4.6'da gösterilmiştir. 50. percentil değeri medyan olarak değerlendirildi. Şekil 4.6'da yine bu değerlerin Vitamin D ile istatistiksel olarak ilişkisi; p değeri ve pearson korelasyon katsayısı ile gösterilmiştir.

Albumin düzeyi çalışılan 334 hastanın ortalamasının 4.37 ± 2.17 olduğu görüldü. En düşük değer 1.70 iken en yüksek değer 43 olarak değerlendirildi (Şekil 4.6).

Albumin düzeyi ölçülen ve D Vitamini ciddi eksik (<10) olan 60 hastada albumin düzeyi ortalaması 4.15 ± 0.57 ; %95 güven aralığında alt sınır 4.00 iken üst sınır 4.30 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Albumin düzeyi ölçülen ve D Vitamini eksik (10-20 arası) olan 117 hastada albumin düzeyi ortalaması 4.58 ± 3.61 ; %95 güven aralığında alt sınır 3.91 iken üst sınır 5.24 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Albumin düzeyi ölçülen ve D Vitamini yetersiz (20-30) olan 111 hastada albumin düzeyi ortalaması 4.33 ± 0.41 ; %95 güven aralığında alt sınır 4.25 iken üst sınır 4.41 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Albumin düzeyi ölçülen ve D Vitamini yeterli (>30) olan 46 hastada albumin düzeyi ortalaması 4.20 ± 0.51 ; %95 güven aralığında alt sınır 4.05 iken üst sınır 4.36 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Bizim çalışmamızda albumin düzeyi ile D Vitamin düzeyi sınıflandırması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.58$; Şekil 4.7). ($p=0.77$; Şekil 4.6).

Total bilirubin düzeyi çalışılan 335 hastanın ortalamasının 0.78 ± 0.75 olduğu görüldü. En küçük değer 0.10 iken en büyük değer 5.60 olarak değerlendirildi (Şekil 4.6).

Total bilirubin düzeyi ölçülen ve D Vitamini ciddi eksik (<10) olan 59 hastada total bilirubin düzeyi ortalaması 0.75 ± 0.64 ; %95 güven aralığında alt sınır 0.59 iken üst sınır 0.92 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Total bilirubin düzeyi ölçülen ve D Vitamini eksik (10-20 arası) olan 117 hastada total bilirubin düzeyi ortalaması 0.84 ± 0.89 ; %95 güven aralığında alt sınır 0.68 iken üst sınır 1.01 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Total bilirubin düzeyi ölçülen ve D Vitamini yetersiz (20-30) olan 112 hastada total bilirubin düzeyi ortalaması 0.68 ± 0.45 ; %95 güven aralığında alt sınır 0.60 iken üst sınır 0.77 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Total bilirubin düzeyi ölçülen ve D Vitamini yeterli (>30) olan 47 hastada total bilirubin düzeyi ortalaması 0.92 ± 1.00 ; %95 güven aralığında alt sınır 0.63 iken üst sınır 1.22 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Bizim çalışmamızda total bilirubin düzeyi ile D Vitamin düzeyi sınıflandırması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.21$) (Şekil 4.7) ($p=0.85$; Şekil 4.6).

Direkt bilirubin düzeyi çalışılan 318 hastanın ortalamasının 0.25 ± 0.42 olduğu görüldü. En küçük değer 0.01 iken en büyük değer 5.30 olarak değerlendirildi (Şekil 4.6).

Direkt bilirubin düzeyi ölçülen ve D Vitamini ciddi eksik (<10) olan 54 hastada direkt bilirubin düzeyi ortalaması 0.23 ± 0.30 ; %95 güven aralığında alt sınır 0.15 iken üst sınır 0.31 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Direkt bilirubin düzeyi ölçülen ve D Vitamini eksik (10-20 arası) olan 110 hastada direkt bilirubin düzeyi ortalaması 0.25 ± 0.35 ; %95 güven aralığında alt sınır 0.18 iken üst sınır 0.31 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Direkt bilirubin düzeyi ölçülen ve D Vitamini yetersiz (20-30) olan 109 hastada direkt bilirubin düzeyi ortalaması 0.20 ± 0.20 ; %95 güven aralığında alt sınır 0.16 iken üst sınır 0.24 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Direkt bilirubin düzeyi ölçülen ve D Vitamini yeterli (>30) olan 45 hastada direkt bilirubin düzeyi ortalaması 0.40 ± 0.86 ; %95 güven aralığında alt sınır 0.14 iken üst sınır 0.66 olarak belirlendi (Şekil 4.7).

Bizim çalışmamızda direkt bilirubin düzeyi ile D Vitamin düzeyi sınıflandırması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.06$; Şekil 4.7) ($p=0.40$; Şekil 4.6).

Trombosit sayısı çalışılan 338 hastanın ortalamasının $224,949 \pm 91,609$ olduğu görüldü. En küçük değer 27,000 iken en büyük değer 681,000 olarak değerlendirildi (Şekil 4.6).

Hemogram çalışılan ve D Vitamini ciddi eksik (<10) olan 60 hastada trombosit ortalaması $229,733\pm108,718$; %95 güven aralığında alt sınır 201,648 iken st sınır 257,818 olarak belirlendi (şekil 4.7).

Hemogram çalışılan ve D Vitamini eksik (10-20 arası) olan 119 hastada trombosit ortalaması $221,907\pm99,998$; %95 güven aralığında alt sınır 203,754 iken st sınır 240,060 olarak belirlendi (şekil 4.7).

Hemogram çalışılan ve D Vitamini yetersiz (20-30) olan 112 hastada trombosit ortalaması $231,919\pm80,974$; %95 güven aralığında alt sınır 216,758 iken st sınır 247,081 olarak belirlendi (şekil 4.7).

Hemogram çalışılan ve D Vitamini yeterli (>30) olan 47 hastada trombosit ortalaması $209,936\pm66,688$; %95 güven aralığında alt sınır 190,355 iken st sınır 229,516 olarak belirlendi (şekil 4.7).

Bizim alışmamızda trombosit sayısı ile D Vitamin düzeyi sınıflandırması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.53$; şekil 4.7) ($p=0.91$; şekil 4.6).

	N	Ort	SD	Min	Max	Percentiles			P	Pearson Korelasyon
						25	50	75		
25-OHD	340	19.43	9.71	4.20	53.89	11.85	19.00	25.00	-	-
Yaş	340	52.80	13.77	18	84	44	57	63	0.895	-
HBV Fibrozis Skoru	79	2.73	1.21	1	6	2	2	4	0.19	-
HBV Hai Skoru	78	8.53	2.70	1	15	7	8	10	0.47	-
HCV Fibrozis Skoru	5	2.20	1.30	1	4	1.00	2.00	3.50	0.71	-
HCV Hai Skoru	5	5.20	2.77	1	8	2.50	6.00	7.50	0.95	-
MELD	77	10.17	4.52	5	29	7.00	9.00	11.50	0.38	-
Albumin	334	4.37	2.17	1.70	43.00	4.10	4.40	4.52	0.77	-
Total Bilirubin	335	0.78	0.75	0.10	5.60	0.40	0.60	0.90	0.85	-
Direkt Bilirubin	318	0.25	0.42	0.01	5.30	0.10	0.16	0.26	0.40	-
Plt	338	224,949	91,609	27,000	681,000	169,750	232,000	268,000	0.91	-

Şekil 4.6. Kronik Karaciğer Hastaları'nda Yaş, Laboratuar Sonuçları, Skorlamaların Sayısal Verileri ve D Vitamini Düzeyi ile İlişkisi

25-OHD Sınıflaması İle İlişkiler		N	Ort	SD	%95 Güven Aralığı		P
					Alt Sınır	Üst Sınır	
Yaş	<10 (Ciddi Eksik)	60	53.02	14.28	49.33	56.71	0.56
	10-20 Arası (Eksik)	120	53.45	13.08	51.08	55.82	
	20-30 Arası (Yetersiz)	113	51.37	13.78	48.80	53.94	
	>30 (Yeterli)	47	54.30	14.92	49.92	58.68	
	Toplam	340	52.80	13.77	51.33	54.27	
HBV Fibrozis Skoru	<10 (Ciddi Eksik)	9	3.00	1.50	1.84	4.15	0.55
	10-20 Arası (Eksik)	24	2.79	1.06	2.34	3.24	
	20-30 Arası (Yetersiz)	33	2.78	1.26	2.33	3.23	
	>30 (Yeterli)	13	2.30	1.18	1.59	3.02	
	Toplam	79	2.73	1.21	2.46	3.00	
HBV Hai Skoru	<10 (Ciddi Eksik)	9	8.55	2.87	6.34	10.76	0.83
	10-20 Arası (Eksik)	24	8.91	2.53	7.84	9.98	
	20-30 Arası (Yetersiz)	33	8.24	2.96	7.18	9.29	
	>30 (Yeterli)	12	8.58	2.31	7.11	10.05	
	Toplam	78	8.53	2.70	7.92	9.14	
HCV Fibrozis Skoru	<10 (Ciddi Eksik)	1	1.00	-	-	-	0.29
	10-20 Arası (Eksik)	3	3.00	1.00	0.51	5.48	
	20-30 Arası (Yetersiz)	0	-	-	-	-	
	>30 (Yeterli)	1	1.00	-	-	-	
	Toplam	5	2.20	1.30	0.58	3.81	

Şekil 4.7. Kronik Karaciğer Hastaları'nda Yaş, Laboratuvar Sonuçları, Skorlamaların Sayısal Verileri ve D Vitamini Düzeyi Sınıflandırması ile İlişkisi

25-OHD Sınıflaması İle İlişkiler		N	Ort	SD	%95 Güven Aralığı		P
					Alt Sınır	Üst Sınır	
HCV Hai Skoru	<10 (Ciddi Eksik)	1	7.00	-	-	-	0.80
	10-20 Arası (Eksik)	3	4.33	3.51	-4.39	13.05	
	20-30 Arası (Yetersiz)	0	-	-	-	-	
	>30 (Yeterli)	1	6.00	-	-	-	
	Toplam	5	5.20	2.77	1.75	8.64	
MELD Skoru	<10 (Ciddi Eksik)	16	10.63	5.69	7.59	13.66	0.60
	10-20 Arası (Eksik)	31	10.45	4.37	8.85	12.06	
	20-30 Arası (Yetersiz)	21	9.05	3.84	7.30	10.80	
	>30 (Yeterli)	9	11.00	4.50	7.54	14.46	
	Toplam	77	10.17	4.52	9.14	11.20	
Albumin	<10 (Ciddi Eksik)	60	4.15	0.57	4.00	4.30	0.58
	10-20 Arası (Eksik)	117	4.58	3.61	3.91	5.24	
	20-30 Arası (Yetersiz)	111	4.33	0.41	4.25	4.41	
	>30 (Yeterli)	46	4.20	0.51	4.05	4.36	
	Toplam	334	4.37	2.17	4.13	4.60	
Total Bilirubin	<10 (Ciddi Eksik)	59	0.75	0.64	0.59	0.92	0.21
	10-20 Arası (Eksik)	117	0.84	0.89	0.68	1.01	
	20-30 Arası (Yetersiz)	112	0.68	0.45	0.60	0.77	
	>30 (Yeterli)	47	0.92	1.00	0.63	1.22	
	Toplam	335	0.78	0.75	0.70	0.87	

Şekil 4.7. Kronik Karaciğer Hastaları'nda Yaş, Laboratuvar Sonuçları, Skorlamaların Sayısal Verileri ve D Vitamini Düzeyi Sınıflandırması ile İlişkisi (devamı)

25-OHD Sınıflaması İle İlişkiler		N	Ort	SD	%95 Güven Aralığı		P
					Alt Sınır	Üst Sınır	
Direkt Bilirubin	<10 (Ciddi Eksik)	54	0.23	0.30	0.15	0.31	0.06
	10-20 Arası (Eksik)	110	0.25	0.35	0.18	0.31	
	20-30 Arası (Yetersiz)	109	0.20	0.20	0.16	0.24	
	>30 (Yeterli)	45	0.40	0.86	0.14	0.66	
	Toplam	318	0.25	0.42	0.20	0.30	
Plt	<10 (Ciddi Eksik)	60	229,733	108,718	201,648	257,818	0.53
	10-20 Arası (Eksik)	119	221,907	99,998	203,754	240,060	
	20-30 Arası (Yetersiz)	112	231,919	80,974	216,758	247,081	
	>30 (Yeterli)	47	209,936	66,688	190,355	229,516	
	Toplam	338	224,949	91,609	215,148	234,751	

Şekil 4.7. Kronik Karaciğer Hastaları'nda Yaş, Laboratuvar Sonuçları, Skorlamaların Sayısal Verileri ve D Vitamini Düzeyi Sınıflandırması ile İlişkisi (*devamı*)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik karaciğer hastalarının çoğunun yetersiz serum 25-OHD düzeyine sahip olduğu yapılan bazı çalışmalarla belirlenmiştir (5-12). Çalışmamızdaki 340 hastanın serum 25-OHD düzeyi ortalaması 19.43 ± 9.71 olarak hesaplandı. Bu düzeyin normal serum düzeyi olan 30ng/ml'nin çok altında olduğu görüldü. Bizim çalışmamıza göre D vitamini eksikliği olan kişilerin kronik karaciğer hastalığı açısından yüksek riskli olduğu ve çalışmamızın diğer yapılan çalışmaları bu açıdan doğruladığı söylenebilir.

Kronik hepatit etyolojisine göre hastalar ADKY, kronik hepatit B, kronik hepatit C olarak ayrıldı ve bunların vitamin D düzeyi ilişkisi incelendi. Hastalar D vitamini düzeylerine göre ciddi eksik, eksik, yetersiz ve yeterli olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Bu analizde D vitamini düzeylerine göre sıralama; ADKY < HCV < HBV olarak bulunmuştur. Yani ADKY olan hastalarda diğer hasta gruplarına göre daha yüksek oranlarda D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. ADKY hastalarında HBV'li hastalara göre D vitamininin daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu da ADKY'li hastalarda metabolik sendromun sık görülmesi ve hepatosit inflamasyonun artması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hastalar ADKY evrelerine göre grade 1,2,3 olarak sınıflandırıldı ve vitamin D düzeyleri açısından incelendi. Verilerimize göre hepatosteatoz hastalarında D Vitamini düzeyi genel olarak düşük olup, grade'ler ve D Vitamini düzeyi arasındaki ilişki de $p=0.022$ ile anlamlı bulunmuştur. Bizim verilerimize paralel olarak benzer sonuçlar bulunan bazı çalışmalar da vardır (8, 103). Barchetta ve ark. (8) 2011 yılında yaptığı çalışmada ADKY olan ve olmayan hastalarda 25-OHD düzeyi incelenmiş ve ADKY'si olan hastalarda D vitamini düzeyi daha düşük olarak bulunmuştur. 2015 yılında Wang ve ark. (104) yayınlamış olduğu metanaliz bizim çalışmamızla benzer olarak 25-OHD düzeylerini ADKY hastalarında, ADKY olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. 2016 yılında Nelson ve ark. (103) yaptığı bir çalışmada düşük D vitamini düzeylerinin non-alkolik steatohepatit için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamıza göre; bu çalışmalara paralel olarak ADKY hastalarında D Vitamini düzeyi normalden düşük bulundu ve buna ek olarak grade 3 hepatosteatozda grade 1'e göre D vitamini düzeyi anlamlı olarak daha düşük olarak tespit edildi. Diğer klinik araştırmalar ve bizim çalışmamız gösteriyor ki; düşük D Vitamini düzeyleri hepatosteatoz için bir risk faktörüdür.

2018 yılında yayınlanan güncel bir çalışma olan Saberi ve ark. (105) yaptığı metanalizde 6 farklı çalışmadan toplam 937 hasta verileri incelenmiş ve ADKY hastalarının histopatolojik olarak fibrozis skorları ile vitamin D ilişkisine bakılmış. Bizim çalışmamızda USG ile evreleme yapıldı ve düşük vitamin D seviyesi ile grade yüksekliği arasında anlamlı fark bulundu. Bu çalışmada (105) ise düşük vitamin D seviyesi ile ADKY hastalarında histopatolojik olarak fibrozis evreleri arasında anlamlı fark bulunmamış.

ADKY patogeneğinde karaciğer lipitlerinde hepatik steatoza neden olacak şekilde yükselme görülmektedir ve bu durum karaciğerdeki yağ asitlerinin sentezindeki artıştan kaynaklanmaktadır. Karaciğere adiposit infiltrasyonu, inflamatuvar sinyallerin yükselmesine ve hepatosit lipotoksitesine yol açmaktadır (106). Yağ asitlerinin beta-oksidasyonu sırasında ortaya çıkan serbest radikallerden kaynaklanan oksidatif stres artışı, hepatik stellat ve Kupffer hücrelerinden inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve Endoplasmik Retikulum (ER) stresinde artış da hastalığın progresyonuna katkı sağlamaktadır (106). Hepatik stellat hücresi aktivasyonuna, kollajen birikimine ve hepatik fibroze yol açan apoptoz ve nekroz yolları aktive olabilmektedir. VDR ve 25-OHD, adipoz dokuda regülatuar olduklarından, ADKY patogeneğinde yer almaları mümkündür. Gerçekten de D vitamini eksikliği, sağlıklı bireylere kıyasla ADKY'li kişilerde daha yaygın görülmektedir (8). Hem VDR hem de 25-OHD 1 α -hidroksilaz (CYP27B1) mRNA'ları, diğer D vitamini ile ilişkili genlerde olduğu üzere, fare ve insan adipositlerinde (107, 108) eksprese edilmektedir (109). D vitamini adipokin üretimini ve adipositlerdeki inflamatuvar yanıt etkilemektedir (110). Geniş bir kohort çalışmasında (71), serum 25-OHD seviyelerinin, hasta BKİ'sinden bağımsız olarak adiponektin (potent anti-inflamatuvar özelliklere sahip bir adiposit) konsantrasyonuyla korele olduğu tespit edilmiştir. Adiposit disregülasyonun ADKY'nin bir özelliği olması ve yağ hücrelerinin vitamin D'ye duyarlı olması nedeniyle, ADKY etyolojisinde D vitamini eksikliğinin yer aldığı düşünülmektedir.

Roth ve ark. (111) bir sıçan ADKY modeli kullanarak, D vitamini eksikliğinin artmış hepatik inflamasyonla sonuçlandığını bulmuştur. Yazarlar; D vitamininden yoksun bir beslenme biçiminin, insülin direncinin yanı sıra Toll benzeri reseptör [Toll-like receptor (TLR)] aktivitesini de artırdığını bildirmiştir. İlginç bir şekilde makrofaj VDR delesyonu, farklı VDR ilişkili immün fonksiyonların diğer metabolik rollerle üst üste gelebileceğini gösterecek şekilde insülin direncini artırmıştır (112). Bozic ve ark.

(113) diğer çalışmalarla belirgin biçimde çelişerek, hepatosit VDR'nin erken ADKY'de indüklendiğini ve hastalık progresyonunda zararlı bir faktör olabileceğini rapor etmiştir. Yazarlar, VDR'nin hepatik lipid metabolizması genlerini regüle ettiğini ve aslında karaciğer steatozunu destekleyebileceğini ileri sürmüşlerdir (113). Liangpunsakul ve ark. (64) 6800 hastayı incelemiş ve yüksek ALT seviyelerine sahip hastaların, diğer faktörler için ayarlama yapıldığında dahi, ALT elevasyonu daha az olan kişilere göre D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğunu saptamıştır. Ayrıca Targher ve ark. (72) ADKY'li 60 hastadan oluşan küçük bir çalışmada; ADKY'li hastaların serum 25-OHD konsantrasyonunda belirgin bir düşüş olduğunu ve serum 25-OHD seviyelerindeki azalmanın diğer çalışmalarla desteklendiği üzere (8, 10) karaciğer steatozu ve fibrozis dahil olmak üzere ADKY'nin histolojik şiddeti ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmaların bulguları Lee ve ark. (114) tarafından kilo kaybına yardımcı olmak amacıyla beslenme önerileri sağlayan ve iki ay boyunca ADKY'li 82 hastanın incelendiği bir çalışmada ele alınmıştır. Yazarlar kilo kaybının serum D vitamini düzeylerini artırdığını ve ADKY'de metabolik parametreleri geliştirdiğini bulmuştur (114). Aynı zamanda ilginç bir şekilde bu çalışmada ADKY hastalarında serum D vitamini düzeylerinin artırılmasında kilo kaybının D vitamini desteğinden daha etkili olduğu ortaya konmuştur (114). Buna karşılık Bril ve ark. (115) 239 hastayı plazma 25-OHD seviyelerine göre üç gruba ayırarak (normal >30 ng/ml, yetersizlik 20–30 ng/ml, eksiklik <20 ng/ml) incelemiştir. Klinik parametreler için eşleştirme yapıldıktan sonra insülin duyarlılığı, karaciğerdeki yağ miktarı, karaciğer inflamasyonu veya fibrozisin şiddeti açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (115).

Tüm bu bulgular ışığında akla gelen soru vitamin D eksikliği mi karaciğer fibrozisi ve inflamasyonuna katkı sağlıyor yoksa hepatosit hasarı mı vitamin D eksikliğine yol açıyor? Araştırmacılar bu soruya cevap bulabilmek açısından D vitamini desteği ile ilgili çalışmalar planlamıştır.

D vitamini desteğinin ADKY progresyonu ve şiddeti üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığını inceleyen çelişkili raporlar yayınlanmıştır (116-118). Barchetta ve ark. (116) tip 2 diyabetli ve ADKY'li 65 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada, 24 hafta boyunca günde 2000 IU oral D vitamini desteği almanın hepatik yağ fraksiyonu ve yağlı karaciğer indeksi ile değerlendirildiğinde hepatik steatozu iyileştirmede etkili olduğunu tespit etmiştir. Sharifi ve ark. (117) yüksek dozda takviye alan 27

hasta ve plasebo alan 26 kişi ile yapılan kk bir çalışmada; dört ay boyunca her iki haftada bir 50,000 IU tedavisinin plasebo grubuna kıyasla ADKY hastalarında serum C Reaktif Protein (CRP) de dahil olmak üzere inflamatuvar markerları azalttığını bulmuşlardır. Ancak, ultrason incelemesi karaciğer hasarında herhangi bir farklılık ortaya koymamıştır (118). Amiri ve ark. (118) tarafından yürütülmüş başka bir çalışmada, 12 hafta boyunca 120 hasta üzerinde çalışılmış ve plaseboya kıyasla kalsitriol alan hastalarda karaciğer ultrasonografisinde herhangi bir fark bulunmamıştır. İmmün ve inflamatuvar süreçler üzerindeki potansiyel etkilerine ek olarak D vitamininin ADKY'de oksidatif stresi azaltıp azaltmadığını araştırmak için çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bugüne kadar birkaç hayvan çalışmasında (119) D vitamininin yüksek yağ içeren diyetle sıçanların yağ dokusunda TNF- α ve oksidatif stres markerlarını azaltması gibi yararları olabileceği gösterilmiştir. Bu alanda insan çalışmaları yine yetersiz kalmış ve büyük lde de sonuçsuz olmuştur. şu anda ADKY'de sonuçları iyileştirmek amacıyla D vitamini kullanımını destekleyen ikna edici bir veri bulunmamaktadır. Ancak iyi bilinen kas iskelet sistemi yararları göz önüne alındığında, D vitamini eksikliği olan kişiler tedavi edilmelidir.

Vitamin D reseptörleri karaciğerde bolca eksprese edilmektedir; glukoz ve lipit metabolizmasında rol oynayan genlerin regülasyonunda ve immnomodlasyonda çeşitli sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (120). Düşük D vitamininin insülin direnci ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (62). Yakın zaman önce Eliades ve ark. (121) tarafından derlendiği üzere, önceki çalışmalarda vitamin D ile ADKY gelişimi arasında çeşitli mekanizmalar aracılığıyla bağlantılar bulunmuştur. D vitamini adipositler üzerine etki etmekte ve NF- κ B yolağı ile IL-6, TNF- α ve IL-1 β inflamatuvar sitokinlerinin down-regülasyonunu sağlamaktadır. Ayrıca Vitamin D miyositlerdeki GLUT-4 reseptör ekspresyonunu güçlendirmekte ve adipositlerden adiponektin salgısını artırarak insülin kullanımını artırmaktadır. D vitamini kupffer hücrelerinde çeşitli toll reseptörlerinin ekspresyonunu down-regüle etmekte ve böylece bakteriyel translokasyonun neden olduğu inflamasyonu azaltmaktadır (121). Ayrıca araştırmacılar D vitamininin antifibrotik özelliklere sahip olduğunu ve bunun yanı sıra karaciğer fibrozisinin patofizyolojisinde rol oynadığını da belirtmişlerdir. ADKY'de fibrozisin gelişiminde rol oynayan ana hücreler hepatik stellat hücreleridir [hepatic stellat cell (HSC)]. HSC'ler karakteristik vitamin A damlacıklarını yitirerek aktive olmaktadır. Aktive HSC'ler daha sonra fibroze ve siroza yol açan ekstraselüler matriks

oluşturmaktadırlar (122). D vitamininin karaciğer üzerindeki etkisinin karmaşık olduğu ancak HSC VDR'ye bağlanarak bu hücrelerin proliferasyonunu azalttığı ve bu durumun da fibrozun indüklenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. HSC'ler dahil olmak üzere parankimal olmayan karaciğer hücrelerinin tam fonksiyonel VDR eksprese ettiği bilinmektedir ki bu, birçok araştırmacının vitamin D yolağını karaciğer fibrozunun olası bir modülatörü olarak kabul etmesine neden olmuştur (123, 124). Ding ve arkadaşları (125) standart bir karbon tetraklorür (CCl₄) karaciğer hasarı fare modelinde sentetik VDR agonisti Calcipotriol uygulamasının karaciğer fibrozunu iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca ilginç olarak hepatik homeostazdaki rolünü güçlü bir şekilde destekleyerek, karaciğer fibrozunun genetik VDR delesyonu olan farelerde keşfedildiğini de göstermişlerdir. Dahası VDR sinyal aktivasyonu, HSC'lerde profibrotik genler üzerinde geniş bir TGF β / SMAD bağımlı transkripsiyonel yanıtla etkileşmektedir (125).

Vitamin D ve ADKY arasında var olduğu önerilen mekanik bağlantıya ek olarak çeşitli klinik kohortlar yağlı karaciğer hastalarında D vitamini ve fibrozis ilişkisini göstermiştir. Nelson ve ark. (103) tarafından yapılan bir çalışma olan Non-Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı [NASH Clinical Research Network (NASHCRN)] kohortunda biyopsi ile kanıtlanmış ADSH olan 190 yetişkin incelenmiştir. Sonuçlar serum 25-OHD, artmış ADSH histolojik aktivitesi ve fibrozis varlığı arasında bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir. Epidemiyolojik çalışmalar düşük D vitamini düzeyleri ile ADKY gibi kronik karaciğer hastalıkları arasındaki ilişkiyi göstermede umut vaat ediyor olsa da, bu çalışma mevcut literatürün vitamin D ile karaciğer fibrozunun histopatolojik evresi arasında nedensellik oluşturmak için çok kısıtlı miktarda kanıt olduğunu öne sürmüştür (126). Son zamanlarda prospektif çalışmaların ve klinik çalışmaların derlendiği bazı çalışmalar; D vitamini eksikliği ile bazı hastalıklar arasındaki nedensel bir bağlantıya ilişkin şüpheler uyandırmış, bu da D vitamini eksikliğin hastalığın nedeninden ziyade prediktörü olabileceğini düşündürmüştür (127). ADKY hastalarında hastalık progresyonu için yeterlilik noktasına oral D vitamini alımının (besin ve takviye) etkisini daha iyi anlamak için iyi tasarlanmış, prospektif randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Malham ve ark. (6) 2011 yılında yaptığı çalışmada, alkole bağlı sirozu olan hastalarda PBK'li hastalara göre daha sık D vitamini eksikliği olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler PBK'de lipit metabolizması bozulduğu için diğer siroz etyolojilerine göre

daha sık D vitamini eksikliği olabileceği tezine ters düşmekteydi. Bu da vitamin D metabolizması için, safra asidi ile ilişkili lipid metabolizması haricinde başka faktörlerin de olduğunu göstermek açısından önemli bir çalışmadır. Bizim verilerimize göre ise siroz etyolojisi ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda hastalar alkole bağlı siroz, HBV'ye bağlı siroz, HCV'ye bağlı siroz, PBK, kriptojenik siroz, otoimmün siroz, ADKY'ye bağlı siroz olmak üzere gruplara ayrıldı ve bunların vitamin D düzeyi açısından ilişkisi incelendi fakat kriptojenik karaciğer sirozu, PBK, otoimmün siroz ve alkolik siroz hasta sayıları yetersiz olduğundan dolayı bu konuda sağlıklı bir sonuç elde edemediğimizi düşünüyoruz.

Çalışmamızda Child-Pugh evrelemeleri ile D Vitamini düzeyi açısından $p=0.06$ ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Oransal olarak bakıldığında Evre A dan C'ye doğru gittikçe D vitamini eksikliği sıklığının artmasına karşın çalışmamızda anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Bunun da Child A olan 58 hastaya karşın Child B (14) ve C (5) hastalarının sayıca yetersiz olması ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Bununla ilgili diğer çalışmalara bakıldığında (6, 13, 14) sirozlu hastalarda Child A'dan C'ye doğru gidildikçe D vitamini düzeyinin daha düşük seyrettiği görülmüştür. Bu da karaciğerin D vitamini metabolizmasında sentez ve depolama işlevi görmesi sebebiyle beklenebilecek bir bulgudur. Bununla beraber yine bu çalışmaların sonucu olarak D vitamini düşük hasta gruplarında sirozun daha agresif seyrettiği ve hızlı ilerlediği sonucu da çıkarılabilir fakat bizim çalışmamız bu açıdan diğer yapılan çalışmaları doğrulamamaktadır.

Literatürde MELD skoru ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiye yönelik anlamlı sonuçlar çıkan çalışmalar (13, 14) olmasına karşın bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Bizim çalışmamız önceki çalışmalarla paralel bulgular ortaya koysa da bir takım farklı sonuçlar da tespit edilmiştir. ADKY grade'leri ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişki, diğer çalışmalara benzer şekilde paralel sonuçlara sahip olsa da; Child-Pugh ve MELD skorları ile D vitamini arasında diğer çalışmalardan farklı olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu da çalışmamızdaki Child-Pugh ve MELD skoru hesaplanan hastaların sayıca eksik olması ile açıklanabileceği gibi, bu konuda daha fazla çalışmaya gerek duyulduğu sonucuna varılabilir.

Günümüzde kemik ve kalsiyum metabolizması haricinde, birçok hastalığı D vitamini eksikliği ile ilişkilendiren çalışmaların artması bu konuyu popüler hale

getirmekle birlikte; D vitamininin karaciğer hastalıkları, grade'leri, bunların tedavi yöntemleriyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaya da devam edilmektedir. Hatta yakın bir gelecekte sirozlu hastalarda D vitamini düzeyinin Child-Pugh ve MELD skorlarına alternatif olabileceğini öngören çalışmalar mevcuttur (6, 13, 14). Bizim çalışmamızda ise mortaliteye bakılmamış olup bu skorlarla D vitamini ilişkilendirilememiştir. Önümüzdeki yıllarda bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalar bize ışık tutmaya ve bu konu hakkında daha farklı yorumlar yapmamıza yardım edecektir.

Son olarak, ADSH gibi hepatik inflamatuvar süreçlerin 25-OHD seviyelerini tükettiği, oksidatif stresi ve diğer mediatörleri desteklediği bilinmektedir. Bu durum da vitamin D takviyesine karşı dirence ve progresif fibrogeneze katkı sağlamaktadır (128, 129). Çalışmamız retrospektif, gözlemsel bir çalışmadır ve gözlemsel araştırmalar, D vitamini ve karaciğer hastalığı şiddeti arasında nedensel bir bağlantıya varmak için yeterli değildir. Böyle bir ilişki ile ilgili tamamlayıcı kanıtlar, randomize kontrollü çalışmalar tarafından sağlanabilecektir. Bu verilerin randomize çalışmalarda yeniden gösterilememesi durumunda, D vitamini ve ADKY arasındaki ilişki muhtemelen bu bozukluklarda rol oynayan çeldirici veya fizyolojik olayların bir sonucu olarak ele alınacaktır (127).

Sonuç olarak; merkezimizdeki KKH hastalarının tamamında D vitamininin düşük olduğu (ort.: 19.43 ± 9.71), kadın hastalarda ise erkeklere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi. Kronik hepatitler incelendiğinde ise ADKY'li hastalarda D vitamini düzeyinin kronik hepatit B hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. ADKY hastaları ultrasonografik olarak evrelendiğinde ise grade 3 ADKY hastalarının grade 1'e oranla anlamlı derecede vitamin D düşük olduğu görülmüştür.

7. ÖZET

Son yıllarda D vitamininin, kronik karaciğer hastalığı da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patolojisindeki olası rolüne artan bir ilgi mevcuttur. KKH olanlarda D vitamini eksikliğinin sık olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte anlamlı bir ilişkinin bulunmadığına yönelik veriler de vardır. Bu çalışmadaki amacımız KKH hastalarında D vitamini düzeyini incelemek, siroz ve ADKY'li hastalarda D vitamininin prognoza etkisini değerlendirmektir.

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne yaklaşık 6 aylık süre içerisinde başvuran, 25-OHD düzeyi çalışılan kronik karaciğer hastalarında D vitamini düzeyleri retrospektif olarak incelendi. Vitamin D düzeyleri 4 gruba ayrıldı. 30 ve üstü Vitamin D düzeyleri yeterli, 20-30 arası yetersiz, 10-20 arası eksik ve 10'dan düşük değerler ciddi eksik olarak tanımlanıp gruplandırıldı. Siroz hastalarında Child-Pugh ve MELD skorları ile ADKY hastalarında ultrason sonuçlarına göre evrelerin D vitamini düzeyleri ile ilişkisi analiz edildi.

Çalışmadaki kriterlere uyan 340 hasta 25-OHD düzeylerine göre gruplandırıldığında; hastaların 47'sinin (%13.8) yeterli, 113'ünün (%33.2) yetersiz, 120'sinin (%35.3) eksik, 60'ının (%17.6) ciddi eksik olduğu görüldü. Kronik hepatitler arasında D vitamini düzeyi sıralaması ADKY < HCV < HBV olarak tespit edildi ve ADKY'li hastalarda D vitamini düzeyinin HBV'li hastalara kıyasla daha düşük olduğu görüldü (p=0.011). ADKY'li hastaların evrelerine bakıldığında ise grade 3 hastalarda grade 1 ve 2'ye kıyasla D vitamini düzeyinin daha düşük olduğu izlendi (p=0.022). Sirozlu hastalarda Child-Pugh ve MELD skorlarına bakıldığında, bu skorların D vitamini ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunamadı.

Sonuç olarak kronik karaciğer hastalarında D vitamini anlamlı olarak düşüktür. Kronik hepatit etyolojileri içinde ADYK hastalarında D vitamini düzeyi HBV'li hastalara kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Kronik karaciğer hastalığı, D vitamini, Siroz, Child-Pugh, MELD, Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması

7. ABSTRACT

In recent years, there is increasing attention in the possible role of vitamin D in the pathology of various diseases, including chronic liver disease. Although there are studies showing that D vitamin deficiency is in patients with CLD, data suggesting no significant association are also present. Our aim in this study was to investigate the level of vitamin D in CLD patients and to evaluate the prognostic effect of vitamin D in patients with cirrhosis and NAFLD.

Vitamin D levels were investigated retrospectively in CLD patients whose 25(OH)D levels were measured and who were admitted to Akdeniz University Hospital Gastroenterology Clinic in an approximately 6 month duration. Vitamin D levels were classified as 4 groups. Vitamin D levels equal to 30 or greater were considered adequate, 20-30 were inadequate, 10-20 were deficient and values lower than 10 were severely deficient. The relationship between Child-Pugh and MELD scores in cirrhosis patients and the association between vitamin D levels and the stage expressed in ultrasonographic results in patients with NAFLD were analyzed.

When 340 patients who met the inclusion criteria were grouped according to 25(OH)D levels, of the patients, 47 (13.8%) were found to be adequate, 113 (33.2%) were inadequate, 120 were deficient (35.3%) and 60 (17.6%) were severely deficient. Among patients with chronic hepatitis, vitamin D level sequence was determined as NAFLD <HCV <HBV and vitamin D level in patients with NAFLD was lower than that of patients with HBV ($p = 0.011$). When the stages of patients with NAFLD were assessed, it was observed that grade 3 patients had lower levels of vitamin D than grade 1 and 2 ($p = 0.022$). When Child-Pugh and MELD scores were examined in patients with cirrhosis, no statistically significant relationship was found between these scores and vitamin D levels.

As a result, vitamin D levels are significantly lower in patients with chronic liver disease. Among the etiologies of chronic hepatitis, vitamin D levels were found to be significantly lower in patients with NAFLD than patients with HBV.

Key Words: Chronic liver disease, Vitamin D, Cirrhosis, Child-Pugh, MELD, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

8. KAYNAKLAR

1. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8(9):685-98.
2. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* (Maywood). 2004; 229(11):1136-42.
3. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005; 26(5):662–87.
4. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*. 2002; 95(12):787–96.
5. Reed JS, Meredith SC, Nemchausky BA, Rosenberg IH, Boyer JL. Bone disease in primary biliary cirrhosis: reversal of osteomalacia with oral 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology* 1980; 78:512-517.
6. Malham M, Jørgensen SP, Ott P, Agnholt J, Vilstrup H, Borre M et al. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2011; 17(7):922-925.
7. Lim LY, Chalasani N. Vitamin D Deficiency in Patients with Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14:67-73.
8. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Medicine* 2011; 9:85.
9. Konstantakis C, Tselekouni P, Kalafateli M, Triantos C. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Annals of Gastroenterology* 2016; 29:297-306.
10. Chung GE, Kim D, Kwak MS, Yang JI, Yim JY, Lim SH et al. The serum vitamin D level is inversely correlated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22:146-151.
11. Crawford BA, Kam C, Donaghy AJ, McCaughan GW. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: a multivariate analysis. *Osteoporos Int* 2003; 14:987-994.

12. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:513-520.
13. [Bankuti CP](#), [Pilz S](#), [Stojakovic T](#), [Scharnagl H](#), [Pieber TR](#), [Trauner M](#) et al. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease. *Liver International* 2012; 845-851.
14. [Paternostro R](#), [Wagner D](#), [Reiberger T](#), [Mandorfer M](#), [Schwarzer R](#), [Ferlitsch M](#) et al. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. [Wien Klin Wochenschr](#) 2017; 129(1-2):8-15.
15. Stokes CS, Krawczyk M, Reichel C, Lammert F, Grunhage F. Vitamin D deficiency is associated with mortality in patients with advanced liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 2014; 44(2):176-183.
16. Ökten A, Demir K, Kaymakoglu S ve ark. Karaciğer sirozunda hepatoselüler karsinoma sıklığı ve etiyolojisi: İzlemede serum alfafetoprotein ve karaciğer ultrasonografisinin değeri. *Güncel Gastroenteroloji* 5: 293, 2001.
17. [Heidelbaugh JJ](#), [Bruderly M](#). [Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. Am Fam Physician](#) 2006;74:756.
18. Fattovich G, Giustina G; Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow up study of 348 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:463–72.
19. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2002.
20. Eun SH, Kim YS, et al. Clinical usefulness of deltaMELD to predict the survival of patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatology* 2006; 12: 530-8.
21. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. The United Network For Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91.

22. Schepke M, Roth F, Fimmers R et al. Comparison of MELD, Child Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 1167.
23. Kim MY, Cho MY, Baik SK, Park HJ, Jeon HK, Im CK, et al. Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *J Hepatol.* 2011 Nov;55(5):1004-9.
24. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995 Jun;22(6):696-9.
25. Lefkowitz JH. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res.* 2007 Aug;38(6):634-43.
26. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346: 1221–1231.
27. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis.* 2007;11:75–104.
28. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology.* 1998;114:842–845.
29. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2008;28: 370–379.
30. Şentürk Ö. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH). *Folia* 2004; 1:12-17.
31. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:745–750.
32. Palmentieri B, De Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis.* 2006;38:485–489.
33. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD: Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986, 292:13-15.
34. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690–3.

35. Blum M, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Body size and serum 25 hydroxy vitamin D response to oral supplements in healthy older adults. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(2):274–9.
36. Crawford BA, Labio ED, Strasser SI, McCaughan GW. Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3:689-699.
37. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, et al. 1 alpha, 25Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature.* 1979;281 (5729):317–9.
38. Gray TK, Lester GE, Lorenc RS. Evidence for extra-renal 1 alphahydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy. *Science.* 1979;204(4399):1311–3.
39. Stoffels K, Overbergh L, Bouillon R, et al. Immune regulation of 1alpha-hydroxylase in murine peritoneal macrophages: unravelling the IFNgamma pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3–5):567–71.
40. Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):296–307.
41. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. *Mayo Clinic Proceedings* 2010; 85(8):752-758.
42. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S–6S.
43. WHO. WHO scientific group on the prevention and management of osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization; 2003.
44. Rosen CJ: Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011, 364(3):248–54.
45. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-58.
46. Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(1–2):13–9.
47. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357 (3):266–81.

48. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353–73.
49. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA.* 2005;294(18):2336–41.
50. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010, 55(9):2624–8.
51. Miroliaee A, Nasiri-Toosi M, Khalilzadeh O, et al. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: a cross-sectional study. *Hepatol Int.* 2010;4(3):634–40.
52. Wills MR, Savory J. Vitamin D metabolism and chronic liver disease. *Ann Clin Lab Sci.* 1984;14(3):189–97.
53. Heaf JG. Hepatic osteodystrophy. *Scand J Gastroenterol.* 1985;20 (9):1035–40.
54. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(20):7711–5.
55. Michaud J, Naud J, Ouimet D, et al. Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(9):1488–97.
56. Hepner GW, Roginsky M, Moo HF. Abnormal vitamin D metabolism in patients with cirrhosis. *Am J Dig Dis.* 1976;21(7):527–32.
57. Wagonfeld JB, Nemchausky BA, Bolt M, et al. Comparison of vitamin D and 25-hydroxy-vitamin-D in the therapy of primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 1976;2(7982):391–4.
58. Jung RT, Davie M, Hunter JO, et al. Abnormal vitamin D metabolism in cirrhosis. *Gut.* 1978;19(4):290–3.
59. Danielsson A, Lorentzon R, Larsson SE. Intestinal absorption and 25-hydroxylation of vitamin D in patients with primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1982;17(3):349–55.
60. Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):820–5.
61. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1228–30.

62. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2017–29.
63. Ybarra J, Sanchez-Hernandez J, Perez A. Hypovitaminosis D and morbid obesity. *Nurs Clin North Am.* 2007;42(1):19–27.
64. Liangpunsakul S, Chalasani N. Serum Vitamin D Concentrations and Unexplained Elevation in ALT Among US Adults. *Dig Dis Sci* 2011, 56(7):2124–9.
65. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine.* 2008;33(1):90–4.
66. Temitope F, Chalasani N, Liangpunsakul S, et al. The association of serum vitamin D concentrations and Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The multi ethnic study of atherosclerosis. American association for the study of liver diseases, The Liver Meeting 2011 San Francisco, Abstract 1625.
67. DiGiorgi M, Daud A, Inabnet WB, et al. Markers of bone and calcium metabolism following gastric bypass and laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg.* 2008;18(9):1144–8.
68. Bruno C, Fulford AD, Potts JR, et al. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery: correlation with the reduction in leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):159–66.
69. Pramyothin P, Biancuzzo RM, Lu Z, et al.: Vitamin D in adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring).* 2011.
70. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, et al. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):419–46. table of contents.
71. Vaidya A, Williams JS, Forman JP: The independent association between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin and its relation with BMI in two large cohorts: the NHS and the HPFS. *Obesity (Silver Spring).* 2011.
72. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007, 17(7):517–24.
73. Nakano T, Cheng YF, Lai CY, et al.: Impact of artificial sunlight therapy on the progress of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *J Hepatol* 2010.

74. Beilfuss BA, Gieseler R, Zahn A: Intriguing relationship between vitamin D and liver fibrosis. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver Abstract. 2010.
75. Selmi C, Mayo MJ, Bach N, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology*. 2004;127(2):485–92.
76. D'Aldebert E, Biyeyeme Bi Mve MJ, Mergey M, et al.: Bile salts control the antimicrobial peptide cathelicidin through nuclear receptors in the human biliary epithelium. *Gastroenterology* 2009, 136(4):1435–43.
77. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J Leukoc Biol*. 2004;75(1):39–48.
78. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004;173(5):2909–12.
79. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut*. 2002;50 Suppl 1:i1–9.
80. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50(1):291–308.
81. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010;51(2):660– 78.
82. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93 (15):7861–4.
83. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, et al. Vitamin D status, 1,25dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1717–20.
84. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358 (9292):1500–3.
85. Bikle DD. Vitamin D and immune function: understanding common pathways. *Curr Osteoporos Rep*. 2009;7(2):58–63.
86. Hu XD, Jiang SL, Liu CH, et al. Preventive effects of 1,25(OH)₂VD₃ against ConA-induced mouse hepatitis through promoting vitamin D receptor gene expression. *Acta Pharmacol Sin* 2010, 31(6):703–8.

87. Van Der Poorten D, George J. Disease-specific mechanisms of fibrosis: hepatitis C virus and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2008;12(4):805–24.
88. Shen L. Vitamin D controls T cell activation: implication for causal association between vitamin D deficiency and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010;52(5):1864.
89. Abu-Mouch S, et al. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients. *World J Gastroenterol.* 2011.
90. Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol.* 2011;54(5):887–93.
91. Redaelli CA, Wagner M, Tien YH, et al. 1 alpha,25-Dihydroxycholecalciferol reduces rejection and improves survival in rat liver allografts. *Hepatology.* 2001;34(5):926–34.
92. [Tabrizi R](#), [Moosazadeh M](#), [Lankarani KB](#), [Akbari M](#), [Heydari ST](#), [Kolahdooz F](#), [Samimi M](#), [Asemi Z](#). The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. [Diabetes Metab Syndr.](#) 2017 Dec;11 Suppl 2:S975-S982.
93. [Dabbaghmanesh MH](#), [Danafar F](#), [Eshraghian A](#), [Omran GR](#). Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind placebo controlled trial. [Diabetes Metab Syndr.](#) 2018 Mar 16. pii: S1871-4021(18)30006-7.
94. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-148.
95. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG Jr, Tobin JD. Vitamin D deficiency in home bound elderly persons. *JAMA* 1995;274(21):1683-1686.
96. Hamid Z, Riggs A, Spencer T, Redman C, Bodenner D. Vitamin D deficiency in residents of academic long-term care facilities despite having been prescribed vitamin D. *J Am Med Dir Assoc* 2007;8(2):71-75.

97. American Geriatrics Society Work group on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(1):147-152.
98. 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf>.
99. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment>.
100. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95(6):1357-64.
101. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16(7):713-716.
102. [Holick](#) MF, [Binkley](#) NC, [Bischoff-Ferrari](#) HA, [Gordon](#) CM, [Hanley](#) DA, [Heaney](#) RP et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-1930.
103. Nelson JE, Roth CL, Wilson LA, Yates KP, Aouizerat B, Morgan-Stevenson V, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Increased Risk of Non-alcoholic Steatohepatitis in Adults With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Possible Role for MAPK and NF-κB? [Am J Gastroenterol](#). 2016 Jun;111(6):852-63.
104. [Wang X](#), [Li W](#), [Zhang Y](#), [Yang Y](#), [Qin G](#). Association between vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: results from a meta-analysis. [Int J Clin Exp Med](#). 2015 Oct 15;8(10):17221-34.
105. [Saberi](#) B, [Dadabhai](#) AS, [Nanavati](#) J, [Wang](#) L, [Shinohara](#) RT, [Mullin](#) GE. Vitamin D levels do not predict the stage of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A PRISMA compliant systematic review and meta-analysis of pooled data. [World J Hepatol](#). 2018 Jan 27; 10(1): 142–154.

106. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009. 50; 957–969.
107. Li J, Byrne ME, Chang E, Jiang Y, Donkin SS, Buhman KK, Burgess JR, Teegarden D. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2008, 112, 122–126.
108. Trayhurn P, O'Hara A, Bing C. Interrogation of microarray datasets indicates that macrophage-secreted factors stimulate the expression of genes associated with vitamin D metabolism (VDR and CYP27B1) in human adipocytes. *Adipobiology* 2011, 3, 31–36.
109. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br. J. Nutr.* 2012, 108, 1915–1923.
110. Karkeni E, Bonnet L, Marcotorchino J, Tourniaire F, Astier J, Ye J, Landrier JF. Vitamin D limits inflammation-linked microRNA expression in adipocytes in vitro and in vivo: A new mechanism for the regulation of inflammation by vitamin D. *Epigenetics* 2018, 13, 156–162.
111. Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP, Melhorn SJ, Morton GJ, Hoofnagle A, Yeh MM, Nelson JE, Kowdley KV. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and toll-like receptor activation. *Hepatology* 2012, 55, 1103–1111.
112. Oh J, Riek AE, Darwech I, Funai K, Shao JS, Chin K, Sierra OL, Carmeliet G, Ostlund RE, Bernal-Mizrachi C. Deletion of macrophage vitamin D receptor promotes insulin resistance and monocyte cholesterol transport to accelerate atherosclerosis in mice. *Cell Rep.* 2015, 10, 1872–1886.
113. Bozic M, Guzmán C, Benet M, Sanchez-Campos S, Garcia-Monzon C, Gari E, Gatiús S, Valdivielso JM, Jover R. Hepatocyte Vitamin D Receptor Regulates Lipid Metabolism and Mediates Experimental Diet-Induced Steatosis. *J. Hepatol.* 2016, 65, 748–757.
114. Lee SM, Jun DW, Cho YK, Jang KS. Vitamin D deficiency in non-alcoholic fatty liver disease: The chicken or the egg? *Clin. Nutr.* 2017, 36, 191–197.
115. Bril F, Maximos M, Portillo-Sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Subbarayan S, Correa M, Lo M, Suman A, Cusi K. Relationship of vitamin D with insulin resistance and disease severity in non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2015, 62, 405–411.

116. Barchetta I, Del Ben M, Angelico F, Di Martino M, Fraioli A, La Torre G, Saulle R, Perri L, Morini S, Tiberti C et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med.* 2016, 14, 92.
117. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine* 2014, 47, 70–80.
118. Amiri HL, Agah S, Azar JT, Hosseini S, Shidfar F, Mousavi SN, Blv M. Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial. *Clin. Nutr.* 2017, 36, 1490–1497.
119. Farhangi MA, Mesgari-Abbasi M, Hajiluian G, Nameni G, Shahabi P. Adipose Tissue Inflammation and Oxidative Stress: The Ameliorative Effects of Vitamin D. *Inflammation* 2017, 40, 1688–1697.
120. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genomewide analysis. *Front Physiol* 2014; 5: 151.
121. Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1718-1727.
122. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-S53.
123. Ding N, Liddle C, Evans RM, Downes M. Hepatic actions of vitamin D receptor ligands: a sunshine option for chronic liver disease? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6: 597-599.
124. Gascon-Barré M, Demers C, Mirshahi A, Néron S, Zalzal S, Nanci A. The normal liver harbors the vitamin D nuclear receptor in nonparenchymal and biliary epithelial cells. *Hepatology* 2003; 37: 1034-1042.
125. Ding N, Yu RT, Subramaniam N, Sherman MH, Wilson C, Rao R, Leblanc M, Coulter S, He M, Scott C, Lau SL, Atkins AR, Barish GD, Gunton JE, Liddle C,

- Downes M, Evans RM. A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response. *Cell* 2013; 153: 601-613.
126. Iruzubieta P, Terán Á, Crespo J, Fábrega E. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 901-915.
127. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 76-89.
128. Dasarathy J, Varghese R, Feldman A, Khiyami A, McCullough AJ, Dasarathy S. Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Have a Low Response Rate to Vitamin D Supplementation. *J Nutr* 2017; 147: 1938-1946.
129. Mathieu C. Vitamin D and the immune system: Getting it right. I. *IBMS BoneKEy* 2011; 8: 178-186.