



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA 25 (OH) VİTAMİN D
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Aykut ÖZMEN

Tez danışmanı

Prof. Dr. Ali Tüzün İnce

İSTANBUL 2017

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA 25 (OH) VİTAMİN D
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Aykut ÖZMEN

Tez danışmanı

Prof. Dr. Ali Tüzün İnce

İSTANBUL 2017

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora ()

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Dr. Aykut Özmen

Tez Başlığı : Kronik Karaciğer Hastalıklarında 25 (OH) Vitamin D Düzeylerinin İncelenmesi

		İmza
Jüri Başkanı (Danışman)	Prof. Dr. Ali Tüzün İnce
	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	
Üye
Üye

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../.....tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Aykut Özmen
İstanbul- 2017

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasında ve hazırlanmasında her aşamada bana destek olan, tecrübeleri ile yol gösteren tez danışmanım Prof.Dr.Ali Tüzün İnce hocama şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitim sürecinde insanlara yaklaşımı ve çalışma düzeni açısından her daim örnek aldığım, hertürlü problemde düşünmeden kapısını çalabildiğim ve samimiyetle karşılandığım, Doç.Dr.Mesut Şeker'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlık sürecinde, verilerin toplanmasında bana destek olan, klinik hasta yaklaşımımı geliştirmemde büyük payı olan Uzm.Dr.Yusuf Kayar 'a teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca insani ve ahlaki değerleri, bilgi ve tecrübeleri ile bana her zaman yol gösteren yanında çalışmaktan onur duyduğum, çalışma temposuna rağmen sonsuz hoşgörü ve sabır ile meslek hayatıma farklı bir vizyon kazandıran başta rektörümüz Prof. Dr. Rumeysa Kazancıoğlu' na, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk' e, Prof. Dr. Ertuğrul Taşan, Prof. Dr. Hakan Şentürk, Prof. Dr. Mahmut Gümüş, Prof. Dr. Özcan Karaman, Doç.Dr.Güven Çetin, Doç. Dr. Cumali Karatoprak, Doç.Dr.Mehmet Zorlu'ya ve bilgi birikimlerini benimle paylaşan tüm bölüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, tez ve sınava hazırlık sürecinde çalışmam için beni her daim teşvik eden, Uzm. Dr. Ömer Celal Elçioğlu' na, Uzm. Dr. Tarık Demir' e teşekkür ederim.

En zorlu dönemlerimde beni çalışmam için teşvik eden,,her zorlukta yanımda olan değerli arkadaşım ,Uzm.Dr.Şebnem Burhan'a,

İlk günden beri birlikte yol aldığım yol arkadaşlarım Uzm. Dr. Rabia Sevda Yıldız' a, Uzm.Dr. Elif Ece Doğan ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez verilerimin toplanmasında bana yardımcı olan Gastroenteroloji servis hemşirelerimiz Neriman hanıma, Arzu hanıma, Tuğçe hanıma teşekkürü borç bilirim.

Sevgisi ve özverisiyle her zaman yanımda olan ve her türlü desteği veren canım aileme ve kendinden çok beni düşünen canım anneme sonsuz şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum...

ÖZET

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA 25 (OH) VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Giriş

Karaciğer vitamin D metabolizmasında görevli majör organlar arasındadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar siroz hastalarında vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin oldukça sık olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmanın amacı siroz hastalarında 25 hidroksi vitamin D (25 (OH)D) seviyelerini belirlenmesi, vitamin D ile siroz komplikasyonları, hastalık şiddeti ve siroz etiyojileri arasındaki ilişkinin gösterilmesidir.

Gereç ve yöntem

118 siroz hastasının serum 25 (OH) D₃ seviyeleri retropektif olarak değerlendirildi. 25 (OH) D seviyeleri 30 ng/ml üzerinde normal, 20-30 ng/ml arasında vitamin D yetersizliği, 20 ng/ml altında ise vitamin D eksikliği olarak kabul edildi. Son altı ay içerisinde vitamin D takviyesi alan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastalık şiddeti Child ve Model For End-Stage Liver Disease (MELD) skorlarıyla değerlendirildi. Siroz komplikasyonları kaydedildi. Biyokimyasal parametreler analizlere dahil edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 58.7 ± 11.8 yılıdır. Siroz etiyojisi, hastaların %53.4'ünde kriptojenik, %28.8'inde HBV, %8.5'inde HCV, %7.6'sında alkol, %1.7'sinde ilaçtı. Hastaların %93.2'sinde (n=110) Vitamin D eksikliği, %5.1'inde (n=6) Vitamin D yetmezliği vardı, hastaların sadece %1.7'sinde (n=2) vitamin D düzeyi normal sınırlardaydı. Vitamin D seviyeleri trigliserid (p=0.006), albümin (p=0.003) ve total kolesterol (p=0.035) seviyeleriyle pozitif yönde, Child (p=0.008), MELD skoru (p=0.045), protrombin

zamanı (PT) ($p=0.003$) ve International Normalized Ratio (INR) ($p=0.011$) ile negatif yönde koreleydi. Siroz komplikasyonları vitamin D seviyeleri üzerinde etkili değildi.

Sonuç

Siroz hastalarının çoğunda, siroz etiyolojilerinden bağımsız olarak vitamin D eksikliği vardır. Vitamin D seviyeleri siroz şiddeti progrese oldukça azalmaktadır. Sirozda görülen vitamin D eksikliği siroz etiyolojisi ve komplikasyonlarından ziyade karaciğer disfonksiyonuyla ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Vitamin D, Siroz, Hastalık Şiddeti, Child, MELD



ABSTRACT

INVESTIGATION OF 25 (OH) VITAMIN D LEVELS IN CHRONIC LIVER DISEASES

Introduction

The liver is one of the major organs involved in metabolism of vitamin D. Recent studies have demonstrated a very high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in patients with cirrhosis. We aimed to evaluate serum 25-hydroxy vitamin D (25 (OH) D) levels in patients with cirrhosis and to examine the relationship between 25 (OH) D and severity, complications and etiology of cirrhosis.

Material and methods

Serum levels of 25 (OH)D₃ were evaluated in 118 cirrhosis patients, retrospectively. A normal level of vitamin D was defined as a 25 (OH) D concentration greater than 30 ng/ml, vitamin D insufficiency was defined as a 25 (OH) D concentration of 20 to 30 ng/ml and vitamin D deficiency was defined as a 25 (OH) D level less than 20 ng/ml. Patients already taking vitamin D supplementation in the last six months were excluded. The disease severity was determined by Child and Model For End-Stage Liver Disease (MELD) scores. The complications of cirrhosis were recorded. The biochemical parameters were included in the analyzes.

Results

The mean age of the patients was 58.7 ± 11.8 years. The etiology of cirrhosis was cryptogenic in 53.4%, hepatitis B in 28.8%, hepatitis C in 8.5%, alcohol in 7.6%, and drugs in 1.7%. There was no correlation between 25 (OH) D levels and etiology of cirrhosis. Vitamin D deficiency was present in 93.2% (n = 110), vitamin D insufficiency was present in 5.1% (n = 6), Vitamin D levels were normal in only 1.7% of patients (n = 2). Vitamin D levels were positively correlated with triglyceride (p=0.006), albumin (p=0.003) and total cholesterol levels

($p=0.035$), and negatively correlated with Child ($p=0.008$) and MELD scores ($p=0.045$), prothrombin time (PT) ($p=0.003$) and International Normalized Ratio (INR) ($p=0.011$) levels. Moreover, complications of cirrhosis did not affect serum vitamin D levels.

Conclusion

Most patients of cirrhosis, irrespective of etiology, have vitamin D deficiency. The vitamin D levels further decreases as the severity of cirrhosis progresses. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology and complications.

Key words: Vitamin D, Cirrhosis, Disease Severity, Child, MELD

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANATOMİ.....	3
2.1.1. Genel anatomi	3
2.1.2. Lenfatik ve nöral bağlantılar	5
2.1.3. Vasküler yapılar	6
2.1.4. Biliyer sistem	6
2.2. SİROZ	6
2.2.1. Tanım	7
2.2.2. Epidemiyoloji	7
2.3. PATOFİZYOLOJİ	7
2.4. ETİYOLOJİ ve SINIFLANDIRMA	10
2.5. KLİNİK MANİFESTASYONLAR	12
2.5.1. Semptomlar	13
2.5.2. Fizik muayene	13
2.5.3. Laboratuvar bulguları	17
2.6. TANI	19
2.6.1. Görüntüleme çalışmaları	19
2.6.2. Karaciğer biyopsisi	20
2.7. VİTAMİN D ve KARACİĞER	21
2.7.1. Kronik karaciğer hastalarında Vitamin D eksikliği mekanizmaları	26
2.7.2. Kronik karaciğer hastalığında Vitamin D eksikliğinin etkisi	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. ETİK KURUL İZİNİ.....	28
3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ.....	28

3.3. ÇALIŞMANIN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	29
3.4. ÇALIŞMANIN DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ.....	29
3.5. ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEKLER.....	29
3.5.1. Child skoru	29
3.5.2. MELD skoru.....	30
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ.....	31
4. BULGULAR	32
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER.....	32
4.2. VİTAMİN D DÜZEYİ VE KLİNİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ.....	37
4.3. VİTAMİN D DÜZEYİ İLE SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE LABORUTUVAR ÖLÇÜMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	38
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR

25 (OH) D	:	25 Hidroksi vitamin D
MELD	:	Model For End-Stage Liver Disease
İVC	:	Inferior vena kava
PDGF	:	Platelet türevi büyüme faktörü
TGF	:	Transforme edici büyüme faktörü
IL	:	Interlökin
RES	:	Retikülo-endotelyal sistem
ROS	:	Reaktif oksijen ürünleri
MMP	:	Matriks metalloproteinaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
ALT	:	Alanin aminotranferaz
ALP	:	Alkale fosfataz
GGT	:	Gama glutamil transferaz
INR	:	International normalized ratio
PT	:	Protrombin zamanı
HDL	:	High density lipoprotein
LDL	:	Low density lipoprotein
HCC	:	Hepatoselüler karsinom
CRP	:	C reaktif peptid
HPLC	:	Yüksek basınçlı sıvı kromatografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Siroz nedenleri.....	11
Tablo 2. Siroz semptom ve bulguları	12
Tablo 3. Vitamin D kaynakları.....	21
Tablo 4. Vitamin D hedef genleri.....	24
Tablo 5. Child skorlaması.....	30
Tablo 6. Hastaların hemogram ve biyokimya analizleri	32
Tablo 7. Hastaların Child ve MELD skoru dağılımları.....	33
Tablo 8. Hastalarda siroz komplikasyonlarının dağılımı	34
Tablo 9. Siroz etiyojileri dağılımı.....	35
Tablo 10. Siroz etiyojilerine göre Vitamin D düzeyleri	37
Tablo 11. Siroz komplikasyonlarına göre Vitamin D düzeyleri	38
Tablo 12. Hastaların Vitamin D düzeyi ile yaş, hemogram ve biyokimya ölçümlerinin ilişkisi	39
Tablo 13. Hastaların Vitamin D düzeyi ile karaciğer fonksiyon testlerinin ilişkisi.....	41
Tablo 14. Child ve MELD skorlarının Vitamin D düzeyleri ile ilişkisi	42
Tablo 15. Child evrelerine göre Vitamin D düzeyleri.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Fonksiyonel anatomisi ışığında karaciğer segmentleri.....	3
Şekil 2. Karaciğerin diğer organlarla komşulukları	5
Şekil 3. Spider anjiyom	14
Şekil 4. Gordon Medusea ve Caput medusa görünümü.....	15
Şekil 5. Siroz ekstremite bulguları	17
Şekil 6. Vitamin D sentezi	22
Şekil 7. Hastaların cinsiyet dağılımı	32
Şekil 8. Hastaların Child skorlarına göre dağılımı	33
Şekil 9. Siroz etiyojileri.....	35
Şekil 10. Hastaların Vitamin D düzeylerine göre dağılımı.....	36
Şekil 11. Child evrelerine göre vitamin D düzeylerinin dağılımı	36
Şekil 12. Vitamin D düzeyi ile albümin, kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki.....	40
Şekil 13. Vitamin D düzeyi ile albümin, PT ve INR düzeyleri arasındaki ilişki	41
Şekil 14. Vitamin D düzeyi ile albümin, Child ve MELD skorları arasındaki ilişki	42

1. GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalığı karaciğerin uzun süreli progresif destrüksiyonu ve yetersiz rejenerasyonu ile karakterize olan, ileri evrelerinde fibrozis ve sirozla sonuçlanabilen hastalıkları tanımlamaktadır (1). Etiyolojisinde sıklıkla alkol ve viral hepatitlerin olduğu siroz prevalansı Birleşik Devletler’de, 2015 yılında yapılan toplum tabanlı bir tabanlı çalışmada %0.27 bildirilmiştir. Mortalitesinin %25’in üzerinde olduğu dikkate alınır ise siroz ve siroz ile ilişkili risk faktörleri önem kazanmaktadır (1).

Kronik karaciğer hastalığının progresyonu, karaciğer fonksiyonlarındaki bozulma kronik karaciğer yetmezliği, hepatoselüler karsinom ve enfeksiyonlar gibi çeşitli hepatik komplikasyonlarla ilişkilidir. Bunların yanında yakın bir zamanda, vitamin D eksikliğinin oldukça sık olması nedeniyle kronik karaciğer hastalığında vitamin D’nin etkisi olabileceği ileri sürülmüştür (2).

Hayvansal ve bitkisel gıdalardan alınabilen vitamin D aynı zamanda, güneş ışığı altında ciltte 7-dehidrokolesterolden üretilmektedir. Ciltte pre-vitamin D3 haline dönüştürüldükten sonra karaciğerde hidrosilasyona uğrayarak 25(OH)D3 şekline dönüştürülüp, vitamin D bağlayıcı proteinle böbreklere taşınmaktadır. Böbreklerde tekrar hidrosilasyona uğrayarak, biyolojik olarak aktif vitamin D formu olan 1,25 (OH)2D3’e dönüştürülmektedir (3). Cilt-karaciğer ve böbrek döngüsü haricinde immün hücreler tarafından da üretildiği bilinmektedir. Bu nedenle kronik karaciğer hastalığında vitamin D metabolizmasının etkilenmesi beklenmektedir.

Kronik karaciğer hastalığında vitamin D eksikliği prevalansı %64-92 arasında bildirilmiştir. Prevalansının oldukça yüksek olmasının yanında hastalık şiddetiyle negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Önceleri sadece kolestatik etiyojideki karaciğer hastalığında düşük olduğu düşünülüyordu, ancak sonrasında kronik karaciğer hastalığında vitamin D eksikliğinin tüm etiyojilerde sık olduğu anlaşılmıştır (4). Ancak vitamin D eksikliği ile kronik karaciğer hastalığının son dönemini ifade eden siroz arasındaki ilişki net olarak anlaşılamamıştır. Bu ilişkinin anlaşılmasında ileri sürülen mekanizmalar içerisinde vitamin D kaynaklarına ulaşımın azalması, vitamin D bağlayıcı protein sentezinin azalması, vitamin D’nin karaciğerdeki hidrosilasyonunun bozulması ve vitamin D katabolizmasının artması yer

almaktadır. Hem vitamin D sentezinde, hem de vitamin D bağlayıcı proteinlerin sentezinde görevli olan karaciğerin sentez fonksiyonlarının siroz sonucunda tükenmesinin vitamin D seviyelerinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda bu nedenle siroz hastalarında vitamin D düzeylerinin değerlendirilerek vitamin D eksikliği sıklığının gösterilmesi, vitamin D düzeyleri ile sosyo-demografik özellikler, karaciğer sirozu etiyojileri, laboratuvar bulguları, CHILD ve MELD skoru ile gösterilen siroz şiddeti, siroz ile ilişkili komplikasyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

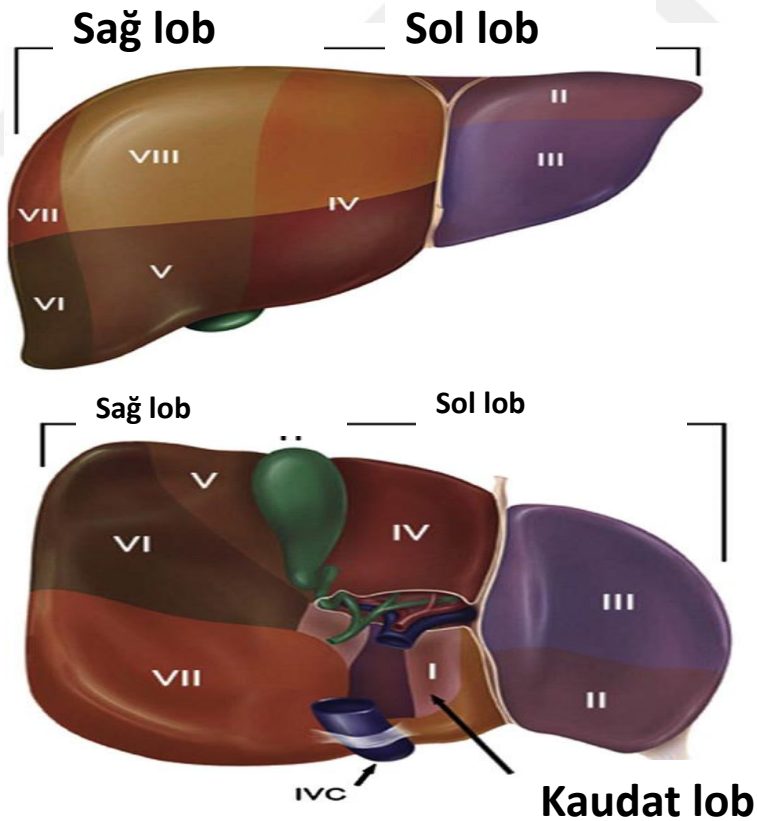


2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

2.1.1. Genel anatomi

Vücut ağırlığının yaklaşık %2-3'ünü oluşturan karaciğerin morfolojik veya fonksiyonel anatomiye göre tariflenen başlıca üç lobu (sağ, sol, kaudat) ve iki yüzü (anterior ve posterior) bulunmaktadır (5) (Şekil 1). Abdominal kavitenin sağ üst kadranında, sağ hemidiyaframın yanında konumlanmıştır. Ligamentöz bağlantıları sayesinde pozisyonunu korumaktadır ve kostalar tarafından çevrelenmiştir. Ligamentleri gerçek ligamanlar olmayıp avasküler yapıdadır ve Glisson kapsülü ile devamlılık içindedir (6).

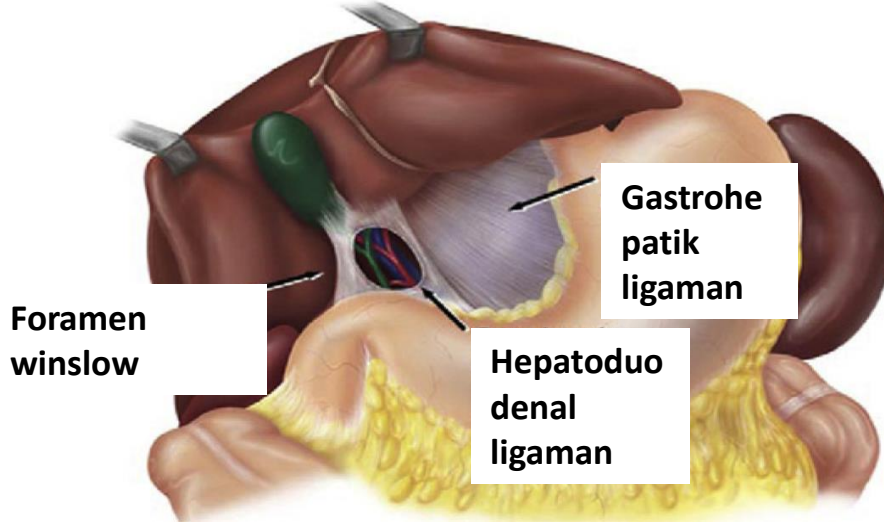


Şekil 1. Fonksiyonel anatomisi ışığında karaciğer segmentleri

1989 yılında Cantlie tarafından ilk defa fonksiyonel karaciğer anatomisi kavramı ileri sürülmüştür. Sonrasında Couinaud ve Goldsmith ve Woodburne tarafından Cantlie'nin çalışmaları devam ettirilerek karaciğer üç ayrı loba ayrılmıştır: orta hepatic ven tarafından oluşturulan sağ ve sol loblar ile kaudat lob. Ayrıca sağ lob, sağ hepatic ven tarafından anterior ve posterior segmentlere ayrılırken, sol lob ise sol hepatic ven tarafından medial ve lateral segmentlere ayrılmıştır. 1957'de Couinaud tarafından oluşturulan sınıflamada ilk defa karaciğerin kendi vasküler ve biliyer drenajına sahip bağımsız fonksiyonel segmentlerden oluştuğu öne sürülmüştür. Günümüzde Couinaud sınıflaması, tariflenen segmentlerin ayrı ayrı rezeke edilebiliyor olması nedeniyle önemini korumaktadır (7).

Falsiform ligaman umblikus civarından başlayıp, karaciğerin anterior yüzüne kadar uzanan ve umblikal fissürle devamlılık gösteren bir periton uzantısıdır. Morfolojik olarak sağ ve sol lobu ayırmaktadır. Karaciğer boyunca hepatic venler falsiform ligamanın altında vena cava inferiora boşalmaktadır (8). Falsiform ligamanın altında oblitere umblikal ven (duktus venosus) kalıntısı olan ligamentum teres (round ligaman) bulunmaktadır. Ligamentum teres umblikustan umblikal fissüre doğru uzanmaktadır, sol karaciğer lobunu medial ve lateral segmentlere ayırır ve ligamentum venozumla bağlantılıdır. Ligamentum venozum kaudat lob ve anterior lob arasında, karaciğerin inferior yüzündeki fissürde seyretmektedir. Karaciğerin kranyal tarafı konveks bir bölge olup ligamentöz veya periton bağlantısı içermemektedir. Karaciğerin bu çıplak alanı diyafragma fibroz dokularla bağlanmaktadır. Koroner ligaman bu alanın anterior ve posterior kısımlarında uzanmaktadır. Ligamentum koronarium hepatis (koroner ligaman) karaciğer arka kenarını diyafragma bağlayan periton plikasıdır. Karaciğer sol ucunda ön ve arka yaprakları birleşerek lig. triangulare sinistrum ve dextrum oluşturarak karaciğer diyafram bağlantısını güçlendirir. Karaciğerin mide ile arasında omentum minus adı verilen periton uzantısı bulunur. Omentum minusun duodenum ve porta hepatis arasındaki kısmına lig hepatoduodenale adı verilir (6). Inferior vena cava (İVC) karaciğerin kaudat lobu ve sağ hepatic lobu ile İVC ligamanları sayesinde yakın bir ilişki içerisindedir (9).

Gastrointestinal sistem karaciğerle iletişim içerisindedir. Mide omentum minus ve gastrohepatik ligamanla sol karaciğer lobu ile komşudur. Gastrohepatik ligaman içerisinde vagusun hepatic kısmı bulunmaktadır. Çıkan kolonun transvers kolona geçiş yeri olan hepatic kıvrım sağ hepatic lobla komşudur. Duodenum ve portal yapılar da hepatoduodenal ligaman ve porta hepatis aracılığıyla karaciğerle direkt ilişkilidir (Şekil 2).



Şekil 2. Karaciğerin diğer organlarla komşulukları

Portal sistem içerisinde ana safra kanalı, hepatik arter, portal ven sırasıyla lateral, medial ve posterior dizilimde yer alır. Vasküler yapılar Foramen Winslow içerisinde bulunduğu için bu nokta cerrahi açıdan önemlidir (10).

Safra kesesi segment IV ve V'in posterior yüzündeki fossada yer alır. Sistik kanal aracılığıyla koledok ile bağlantılıdır. Ayrıca sağ karaciğerin lobunun altında retroperiton içerisinde sağ adrenal bez bulunmaktadır.

2.1.2. Lenfatik ve nöral bağlantılar

Karaciğer süperfisyel ve derin lenfatik ağa sahiptir. Derin lenfatik ağ hepatik venler aracılığıyla lateral frenik nodlara, portal ven dalları aracılığıyla hiluma doğru lenfatik drenajdan sorumludur. Süperfisyel lenfatik ağ Glisson kapsülü içinde anterior ve posterior yüzde konumlanmıştır. Anterior yüz primer olarak karaciğerin çıplak alanında frenik lenf nodlarına drene olur. Posterior yüzdeki ağ ise hiler lenf nodlarına drene olmaktadır (11).

Karaciğerin nöral inervasyonu oldukça kompleks olup tam olarak bilinmemektedir. Ancak parasempatik ve sempatik nöral inervasyonu olmadığı bilinmektedir. Sinir lifleri çölyak plexus, alt torasik ganglion, sağ frenik sinir ve vagustan köken alır. Vagus torakstan abdomene geçişi sırasında anterior ve posterior dallara ayrılır. Anterior vagus omentum minus seviyesinden geçerken karaciğeri inerve eden sefalik ve hepatik dallara ayrılır (6).

2.1.3. Vasküler yapılar

Total kardiyak outputun yaklaşık %25'ini alan karaciğer hepatik arter ve portal ven ile ikili kanlanmaya sahiptir. Hepatik arter karaciğere gelen kanın %25-30'unu sağlarken, portal ven %70-75'ini sağlamaktadır. Arteriyal ve portal kan hepatik venöz sistem aracılığıyla sistemik dolaşıma drene olmadan önce hepatik sinüzoidlerde karışmaktadır. Arteria hepatica communis çölyak arterden köken almaktadır ve laterale doğru ilerlerken hepatik arter ve gastroduodenal arter dallarını vermektedir. Gastroduodenal arter kaudale ilerleyerek pilor ve duodenum proksimalini besler. Hepatik arter hepatoduodenal ligamanın medialinden geçerken sağ ve sol hepatik dallarına ayrılır. Splenik ven ve süperior mezenterik venin birleşiminden oluşan portal ven karaciğerin asıl kan kaynağını sağlar. Kapaksız olan portal ven basıncı 3-5 mmHg arasında olan düşük basınçlı bir vendir. Karaciğer hilumunda hepatoduodenal ligaman komşuluğunda sağ ve sol portal venler ayrılır. Sol portal ven kaudat lobları drene ederken sağ portal ven karaciğer parankimi içinde veya çok yakınında seyredir. Karaciğerin venöz drenajını intrahepatik venler sağlar. Bu venler birleşerek üç hepatik veni oluşturur ve İVC'ye drene olurlar. Kısa seyir gösteren sol ve orta hepatik venler ve daha uzun seyir gösteren sağ hepatik venler direkt olarak İVC'ye drene olurlar (6) .

2.1.4. Biliyer sistem

İntrahepatik biliyer sistem safra oluşumu ve duodenuma transportundan sorumlu multipl kanallardan oluşmuştur. Sağ hepatik duktus ve sol hepatik duktus birleşerek ductus communis'i oluştururlar. Ductus communis safra kesesinden çıkan ductus cysticus katılarak ana safra kanalını oluşturur. Pankreatik duktus ana safra kanalına katıldıktan sonra duodenuma açılırlar (6).

2.2. SİROZ

Farklı karaciğer hasar mekanizmaları sonucunda oluşan, nekro-inflamasyon ve fibrojenese neden olan siroz histolojik olarak yoğun fibrotik septalar tarafından çevrelenen diffüz nodüler rejenerasyon, karaciğer parankim hasarı ve hepatik vasküler yapıların hasarıyla karakterizedir (12; 13). Vasküler yapılardaki bozulma sonucunda portal kan akımı direncinde artış olması portal hipertansiyon ve hepatik sentez bozukluğuyla karakterizedir. Klinik olarak, karaciğer transplantasyonu yapılmadığında ölümlü sonuçlanan son dönem karaciğer

hastalığıdır. Önleme stratejileri ise sıklıkla özefagiyal varis ve hepatoselüler karsinomaya odaklanmaktadır.

Yakın bir zamanda siroz hakkındaki tanımlamaların tam olarak doğruyu yansıtmadığı ileri sürülmüştür. 1 yıllık mortalitesinin dekompanse olaylara bağlı olarak %1-57 arasında değişmesi (14) nedeniyle histopatologlar histolojik siroz terimi yerine, prognozun değişkenliği ve dinamik süreçlere dikkat çekmek için ileri dönem karaciğer hastalığı terimini ileri sürmüştür (15).

2.2.1. Tanım

2.2.2. Epidemiyoloji

Siroz özellikle gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin giderek artış gösteren bir nedenidir. Tüm dünyada ölümlerin en sık 14. nedenidir, tüm dünyada yılda 1.03 milyon ölüme neden olmaktadır, Avrupa'da ise ölümlerin en sık 4. nedenidir, yılda 170.000 ölüme neden olmaktadır, bu sayı Birleşik Devletlerde yılda 33.539 bildirilmiştir (16; 17; 18). Avrupa'da her yıl 5.500 karaciğer transplantasyonunun nedeni sirozdur. Gelişmiş ülkelerdeki ana neden Hepatit C virüsü, aşırı alkol tüketimi, non-alkolik karaciğer hastalığıdır. Afrika ve Asya ülkelerinde ise en sık nedeni Hepatit B virüsü oluşturmaktadır. Ülkemizdeki epidemiyolojik veriler sınırlıdır. 1998-2001 yılları arasında, ülkemizde sirozun en sık nedenini viral hepatit (%55.1) oluşturmaktadır. Sonrasında ise kriptojenik (%16.4), alkol (%12.4), alkol+viral (%4) ve diğer nedenler (%12.1) oluşturmaktadır (19).

Siroz prevalansının değerlendirilmesi zordur, başlangıç dönemlerinde asemptomatik olduğu için bildirilen oranlardan daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Fransa'da yapılan bir tarama programında prevalansı %0.3 bulunmuştur. İngiltere ve İsviçre'de yapılan çalışmalarda ise yıllık insidansı 15.3-132.6/100.000 bildirilmiştir (17).

2.3. PATOFİZYOLOJİ

Kronik karaciğer hastalığından siroza geçiş sırasında inflamasyon, fibrozise neden olan hepatik stellat hücrelerin aktivasyonu, anjiyojenezis ve vasküler oklüzyonların neden olduğu parenkimal kayıp görülmektedir (20). Bu süreç hepatik endotelyal disfonksiyon, intrahepatik

şant, aktive stellat hücre proliferasyonu ve sinüzoidal remodellinge karakterize olan vasküler mikrovasküler yapılarda belirgin değişime neden olmaktadır (21). Endotelial disfonksiyon nitrik oksit gibi vazodilatörlerin yetersiz salınımı ile karakterizedir. Endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak nitrik oksit salınımı azalmaktadır (22).

Sirozda izlenen portal basınçtan pirmer sorumlu olan portal kan akımında hepatik direncin artmasıdır. Hepatik direncin artmasında ileri karaciğer hastalığı ile ilişkili yapısal bozukluklar (total hepatik vasküler direncin yaklaşık %70'inden sorumludur), endotelial disfonksiyona neden olan fonksiyonel anormallikler ve hepatik vasküler tonus artışının etkisi bulunmaktadır, bu nedenle portal basınç artışı, fonksiyonel anormallikler antagonize edildiğinde %30'a kadar azalabilmektedir (23).

Splanknik vazodilatasyonla birlikte portal venöz sisteme doğru kan akımının artması portal basınç artışına katkı sağlamaktadır. Sirozda intrahepatik hemodinamik değişimlere adaptif bir yanıt olan splanknik vazodilatasyon gelişmektedir, altında yatan mekanizmalar ise hepatik vasküler tonus artışında görülenlere zıt etkilidir. Bu zıtlık nedeniyle, portal hipertansiyonu düzelterek girişimler mümkün olduğunca intrahepatik veya splanknik vazodilatasyona selektif etki edecek stratejiler üzerine odaklanmalıdır. İleri evre sirozda, splanknik vazodiltasyon hiperdinamik splanknik ve sistemik dolaşım oluşturacak kadar yoğundur, oluşan hiperdinamik dolaşım ise hepatorenal sendrom ve asit patogenezinde majör rol oynamaktadır. Sistemik vazodilatasyon ileri vakalarda pulmoner ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine yol açarak hepatopulmoner sendrom veya arterial hipoksemiye yol açmaktadır. Portopulmoner hipertansiyon pulmoner dolaşımdaki endotel disfonksiyonuyla oluştuğu düşünülen pulmoner vazokonstriksiyonla karakterizedir. Varis çaplarındaki artış, kollateral kan akımı ve portal basınçtaki artış ve vasküler endotelial büyüme faktörüne bağlı anjiyojenezis varis kanamasına neden olmaktadır. Gastrik mukozal damarların dilatasyonu ise portal hipertansif gastropatiyle sonuçlanmaktadır. Ek olarak, portal sistem ile sistemik dolaşım arasında portosistemik kollateraller yoluyla oluşan şantlar hepatik ensefalopatinin, oral alınan ilaçların ilk geçiş etkisindeki azalma ve retikuloendotelial sistem fonksiyonunda azalmanın majör belirleyicisidir (23).

Karaciğer parankimal hücreler (hepatosit vb.) ve non-parankimal hücrelerden oluşmaktadır. Hepatik sinüzoidlerin duvarı üç farklı non-parankimal hücre tarafından oluşturulmaktadır: sinüzoidal endotelial hücreler, Kupffer hücreleri ve stellate hücreler. Hem parankimal hem de non-parenkimal hücrelerin fibrozis ve siroz varlığı ve progresyonuyla ilişkilidir (24).

Disse aralığında bulunan Stellat hücrelerin (ito hücreleri, liposit, perisinüzoidal hücreler veya vitamin A'dan zengin hücreler diye de bilinmektedir) başlıca görevi vitamin A depolamaktır (25; 26). Platelet türevi büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF) $-\beta$, tümör nekroz faktör (TNF) $-\alpha$ ve interlökin (IL) -1 gibi inflamatuvar sitokinlere maruziyet sonucunda stellat hücreler sessiz durumdan aktif duruma geçmektedir. Stellat hücrelerin aktivasyonu hepatik fibrozisin tetkilenmesi ve progresyonunda ana rol oynamaktadır ve kollajen depolanmasının majör nedenidir (27; 28). Stellat hücre aktivasyonu hücre proliferasyonu ve migrasyonu, fazla miktarda kollajen üretimi ve sonuç olarak fibrozis ile karakterizedir (29; 30).

Sinüzoidal endotelial hücreler sinüzoid duvarını oluşturmaktadır, yapısal olarak endotel yüzeyindeki fenestralarla karakterizedir (31; 32). Bu fenestralar sinüzoidal kan ve parankim hücreleri arasında sıvı ve partikül değişimini kolaylaştıracak dinamik bir filtre görevi üstlenmektedir (33; 34). Kronik alkol kullanımında fenestraların yapısı bozulmakta, fenestra sayısı azalmaktadır (35). Retinol eksikliğinin sinüzoidal hücreleri aktive edip onları miyofibroblastlara dönüştürerek, ekstraselüler matriks üretiminde artma ve perisinüzoidal fibrozise neden olarak sirozla sonuçlanabildiği bilinmektedir (24).

Karaciğer sinüzoid duvarlarında bulunan özelleşmiş makrofajlar olan Kupffer hücreleri retiküloendotelial (RES) sistemin bir parçasıdır (36). Hayvan çalışmalarında Kupffer hücrelerinin çeşitli karaciğer hastalıklarının patogenezinde etkili olduğunu göstermektedir (37; 38). Kupffer hücreleri viral enfeksiyon, alkol, yüksek yağlı diyet ve demir depolanması gibi çeşitli faktörlerle aktive olabilmektedir. Aktive Kupffer hücreleri zararlı mediatörler üreterek hepatositleri parçalamaktadır, aynı zamanda viral enfeksiyon sırasında antijen sunan hücre görevini üstlenmektedir. Kupffer hücresi aracılı hepatik inflamasyon karaciğer hasarı ve fibrozisini arttırmaktadır, aynı zamanda stellat hücreleri aktive etmektedir. *In vitro* çalışmalarda Kupffer hücrelerinin stellat hücreleri aktive ettiği, matriks sentezini arttırdığı, stellat hücrelerde PDGF reseptörlerini ortaya çıkararak hücre proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir. Kupffer hücreleri kaynaklı TGF- β 1 yüksek yağlı diyet ve etanolla beslenen farelerde, stellat hücrelerin kollajen üretimini stimüle etmektedir (37; 39; 40; 41).

Primer karaciğer hücresi olan hepatositler fibrozis ve sirozda komplike rollere sahiptir. Hepatit virüsleri, alkol metabolitleri ve safra asitleri gibi çoğu hepatoksik ajanın hedefi hepatositlerdir (42). Kronik karaciğer hastalığı hepatositlerin kompensatuar rejenerasyonunu veya apoptozisini indüklemektedir (43). Zarar gören hepatositler reaktif oksijen ürünleri (ROS), fibrojenik mediatörler salarlar, stellat hücreleri aktive ederler, miyofibroblastların fibrojenik

etkilerini stimüler ederler. Karaciğer hasarında sık görülen hepatositlerin apoptozisi doku inflamasyonu, fibrojenezis ve siroz gelişimine katkı sağlarlar. Steatohepatit Fas-aracılı hepatosit apoptozisini artırır (44). Hepatosit apoptozisini indükleyen diğer bir faktör HCV enfeksiyonu ve etanol tüketimidir (45). Kronik HCV enfeksiyonu hepatositlerin G1 evresinde durmasına, hepatoselüler fonksiyonların bozulmasına ve hepatic rejenerasyonunun engellenmesine neden olur (46; 47). CCl4 kaynaklı karaciğer hasarında, hepatosit apoptozisi erken evrede tetiklenmektedir, devam ettiği takdirde karaciğer sirozuyla karşılaşmaktadır (48). Hepatositler matriks metalloproteinazların (MMP-2, 3 ve 13) ve MMP doku inhibitörlerinin (TIMP-1 ve 2) majör kaynağıdır, farelerde CCl4 kaynaklı karaciğer sirozunda MMP ve TIMP'lerin etkili olduğu bilinmektedir (49). Sirozun fibrotik aşamasında, hipoksik hepatositlerde TGF-β1 üretimi artmakta ve fibrojenezis daha da alevlenmektedir (50). Son zamanlarda, hepatosit telomer kısalması ve yaşlanmasının, siroz evresinde fibrotik skarlaşmaya neden olabileceği ileri sürülmüştür, bu durum siroz patofizyolojisi için yeni bir açıklama getirmektedir (51).

2.4. ETİYOLOJİ ve SINIFLANDIRMA

Çok sayıda karaciğer hastalığı kronik hepatic inflamasyon veya kolestazise neden olarak sirozla sonuçlanabilmektedir. Birleşik Devletler'de en sık siroz nedenleri içerisinde hepatit C, alokolik karaciğer hastalığı ve non-alkolik karaciğer hastalığı yer almaktadır. Bu nedenler 2004-2013 yılları arasında, transplantasyon bekleme listesinde olan hastaların yaklaşık %80'inini kapsamaktadır (52). Siroz nedenleri tablo 1'de özetlenmiştir (53).

Tablo 1. Siroz nedenleri

Sık görülen nedenler	Nadir görülen nedenler
Kronik viral hepatit (Hepatit B ve C)	Otoimmün
Alkolik karaciğer hastalığı	Primer veya sekonder biliyer siroz
Hemakromatozis	Primer sklerozan kolanjit
Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı	İlaçlar (metotreksat, izoniyazid vb)
Non-alkolik steatohepatit	Wilson hastalığı
	Alfa-1 antitripsin eksikliği
	Çölyak hastalığı
	Granülomatoz karaciğer hastalığı
	İdiopatik portal fibrozis
	Polikistik karaciğer hastalığı
	Enfeksiyon (Bruselloz, sifiliz, ekinokokkus vb)
	Sağ kalp yetmezliği
	Hereditör hemorajik telenjiektazi
	Veno-oklüzif hastalık

Gelişmiş ülkelerde 2004-2013 yılları arasında siroz etiyojilerinden, non-alkolik steatohepatit, alkolik karaciğer hastalığı ve hepatit C virüsünün artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu yıllar arasında en belirgin artış non-alkolik steatohepatitte izlenmiştir (%145). Transplant bekleme listesinde hepatit C virüsünden sonra en sık ikinci nedeni oluşturmaktadır (52).

Siroz morfolojik olarak mikronodüler, makronodüler veya mikst tip şeklinde ayrılmaktadır. Mikronodüler siroz 3mm'den küçük nodüllerle karakterizedir ve alkol, hemakromatozis, hepatik venöz tıkanıklık ve kolestatik nedenlerle oluştuğu düşünülmektedir. 3mm'den büyük nodüllerle karakterize olan makronodüler sirozda ise neden sıklıkla kronik viral enfeksiyonlardır (54). Ancak, bu tarihsel sınıflamanın önemli sınırlılıkları vardır. Birincisi, etiyojije spesifik değildir, ikincisi, hastalık sürecinde karaciğerin morfolojik görünümü değişebilmektedir. Mikronodüler siroz sıklıkla makronodüler siroza progrese olmaktadır. Üçüncüsü, bugün kullanılan serolojik markerlar siroz etiyojisi hakkında daha spesifik bilgiler sağlamaktadır. Anti-mitokondriyal antikorların primer biliyer siroz hastaları için %98 spesifiteye sahip olması, morfolojik sınıflamadan daha kesin sonuçlar vermektedir. Son olarak, karaciğer morfolojisine karar verilmesinde cerrahi veya laparoskopi gibi girişimsel işlemler tercih edilmektedir. Ancak günümüzde daha az invazif yöntemler tercih edilmektedir.

2.5. KLİNİK MANİFESTASYONLAR

Siroz kliniği içerisinde spesifik olmayan semptom ve bulgular (anoreksi, kilo kaybı, güçsüzlük, yorgunluk vb.) ve hepatik dekompanseman bulguları (sarılık, kaşıntı, üst gastrointestinal sistem kanaması, asit, konfüzyon vb.) yer almaktadır. Tablo 2’de siroz kliniği özetlenmiştir. Fizik muayene bulguları içerisinde sarılık, spider anjiyom, jinekomasti, asit, splenomegali, palmar eritem, clubbing, asteriksis izlenebilir. Sık karşılaşılan laboratuvar anormallikleri ise serum bilirubin, amonotransferaz, alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) seviyesinde yükselme, protrombin zamanı/international normalized ratio (INR) yüksekliği, hiponatremi, hipoalbuminemi ve trombositopeni yer almaktadır.

Tablo 2. Siroz semptom ve bulguları

Semptom	Bulgu	Laboratuvar	Görüntüleme
Anoreksi	Hepatomegali	Aminotransferaz yüksekliği (AST/ALT>1)	Nodül
Kilo kaybı	Splenomegali	ALP yüksekliği	Ekojenite artışı (USG)
Güçsüzlük	Spider anjiyom, telenjektazi	GGT yüksekliği	Sağ lob atrofisi
Yorgunluk	Palmar eritem	Trombositopeni	Kaudat veya sol lob hipertrofisi
Kas krampları	Clubbing	Lökopeni/nötropeni	Küçük, nodüler karaciğer
Kolay morarma	Hipertrofik osteoartropati	Anemi	Asit
Amenore, oligomenore, metroraji	Duputren kontraktürü	Albümin düşüklüğü	Hepatoselüler karsinom
İmpotans	Muehrcke bantları	PT uzaması	Portal, splenik veya süperior mezenterik ven trombozu
İnfertilite	Terry tırnakları	INR yüksekliği	Porto-sistemik kollateraller
Sarılık	Parotis büyümesi	Hiperbilirubinemi	
Siyah, kola renkli idrar	Jinekomasti	Hiponatremi	
Kaşıntı	Göğüs ve aksiller kılların kaybı	Kreatinin yüksekliği	
Hematemez, melena, hematokezya	Testiküler atrofi		
Abdominal distansiyon	Kaput medusa		
Alt ekstremitte ödemi	Cruveilhier-Baumgarten üfürümü		
Konfüzyon, uyku bozukluğu	Sarılık		
	Asit		
	Asteriksis		
	Fetor hepatikus		

2.5.1. Semptomlar

Kompanse sirozu olan hastalar asemptomatik olabilir veya anoreksi, kilo kaybı, yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomlar bildirebilir. Dekompanse sirozu olan hastalarda ise sarılık, kaşıntı, üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, abdominal distansiyon (asit nedeniyle) veya konfüzyon (hepatik ensefalopati nedeniyle) izlenebilir. Siroz hastalarında şiddeti oldukça ağır olan kas krampları görülebilmektedir (55). Nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak dolaşımdaki fonksiyonel plazma volümünün azalmasıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Hastalar aynı zamanda kolay morarma, alt ekstremitte ödem, ateş, diyare veya uyku bozukluğu (ensefalopati) açısından sorgulanmalıdır. Kadınlarda amenore veya düzensiz menstrüle kanamalarla karakterize kronik anovülasyonla sık karşılaşmaktadır (56). Siroz hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla testosteron, östradiol, prolaktin ve litüinize hormon seviyeleri farklılık göstermektedir (57). Sirozu olan erkeklerde ise hipogonadizm izlenebilir. Hipogonadizm impotans, infertilite, seksüel istekte azalma ve testiküler atrofi ile karakterizedir. Özellikle alkolik siroz ve hemakromatozis etiyolojileri olan hastalarda sık izlenmektedir. Muhtemel nedenleri içerisinde FSH ve LH konsantrasyonlarının artması, hipotalamus veya hipofiz fonksiyonlarının baskılanması, alkol veya demirin toksik etkisi yer almaktadır (58).

2.5.2. Fizik muayene

Siroz hastalarında sarılık, spider anjiyom, jinekomasti, asit, splenomegali, palmar eritem, clubbing ve asteriksis izlenebilmektedir. Siroz ilerleme gösterdikçe arteriyel kan basıncında azalma görülmektedir (59). Daha önceden hipertansif olan hastalar normotansif veya hipotansif olabilir. Arteriyel basınçtaki azalma hepatorenal sendrom gelişimine katkı sağlamaktadır. Hepatoreal sendromun ise sağ kalıma önemli etkisi vardır.

Siroz hastalarında bilirubin seviyesi 2-3 mg/dl'den yüksek olduğunda sarılık görülmektedir. Hiperbilirubinemi aynı zamanda idrar renginin koyulaşmasına neden olmaktadır. Cildin aşırı miktarda sararmasının diğer bir nedeni aşırı karoten tüketimidir. Sklerada sarı rengin olmaması ile sarılıktan ayrılmaktadır. Spider anjiyomlar birçok küçük damarın çevrelediği santral bir arteriyol ile karakterize vasküler bir lezyondur. Gövde, yüz ve üst ekstremitelerde daha çok izlenir. Sıkıştırıldığında pulsasyon görülebilir. Spider anjiyomların patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak seks hormonlarındaki değişimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Pirovino ve ark'ı (60) tarafından yapılan çalışmada erkek hastalarda spider

anjyom varlığı östradiol/serbest testosteron oranının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Spider anjyomların karaciğer hastalığının şiddetiyle korelasyon gösterdiği düşünülmektedir (61; 62).

Alkolik karaciğer hastalarında tipik olarak izlenen parotis gland büyümesinde asıl neden sirozun kendisi değil, alkoldür. Büyüme yağ infiltrasyonu, fibrozis ve ödeme sekonder gelişmektedir. Parotis hiperfonksiyonu sıklıkla izlenmemektedir (63). Feto hepaticus siroz hastalarının tatlı ve keskin kokulu nefesini ifade eder. Muhtemel nedeninin porto-sistemik şantların varlığına işaret eden dimetil sülfid konsantrasyonunun artmasıdır (64).



Şekil 3. Spider anjyom

Siroz hastalarının üçte ikisinde jinekomasti izlenmektedir. Jinekomasti gelişiminde adrenal bezlerde androstenodion üretiminin artması, androstenodionun östrona aromatisasyonunun artması ve sonuç olarak östronun östradiole dönüşümünün artması suçlanmaktadır. Erkeklerde jinekomasti haricinde, göğüs ve aksiller kılların kaybı, normal erkek pubik kıl dağılımında değişime gibi feminizasyon bulguları da izlenebilmektedir. Jinekomasti histolojik olarak erkek meme dokusunun benign proliferasyonu, klinik olarak meme ucundan konsantrik olarak uzanan yumuşak veya sert bir kitle varlığı ile karakterizedir. Gland proliferasyonu olmadan meme dokusunda yağ birikimi ise özellikle obez erkeklerde görülür ve psödojinekomasti şeklinde isimlendirilir (65).

Peritoneal kavitede sıvı birikimi olan asit varlığında abdominal distansiyon, sıvının karın içinde dalgalanması, perküsyonda sesin toklaşması izlenmektedir. Fizik muayene

bulguları sıvının miktarına göre değişim göstermektedir. Obez hastalarda asitin tespit edilmesi daha zordur. Cattau ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada asit varlığında en belirleyici muayene bulgusunun perküsyon sırasında flanklarda sesin toklaşması olduğu bildirilmiştir, ancak bu bulgunun izlenebilmesi için en az 1500 ml sıvının olması gerekmektedir (66).

Sirotik karaciğer boyutları artmış olabileceği gibi, normal veya küçülmüş de olabilir. Karaciğerin palpe edilmesi karaciğer hastalığına işaret edebilir, ancak palpe edilememesi karaciğer hastalığını dışlamamaktadır. Palpe edilebilir olduğunda, sirotik karaciğer serttir ve nodüler yapıdadır. Karaciğer insanların en büyük iç organıdır, horizontal uzunluğu 21-23 cm, vertikal uzunluğu 14-17 cm'dir. Normal karaciğer büyüklüğü cinsiyet ve boya göre değişim göstermektedir. Karaciğerin fizik muayenesi şekil ve nodülarite açısından yardımcıdır, ancak radyolojik değerlendirmeyle korelasyonu kötüdür (67).

Splenomegali özellikle non-alkolik etiyojilerde sık izlenmektedir. Portal hipertansiyonun neden olduğu red pulpanın konjesyonu nedeniyle görüldüğüne inanılmaktadır. Ancak dalak genişliği portal basınçlarla körele değildir, bu durum başka faktörlerin de etkili olduğuna işaret etmektedir (68).

Alt abdominal duvar venleri sağlıklı insanlarda iliofemoral sisteme drene olmaktadır, süperior abdominal duvar venleri ise torasik duvar ve aksilla venlerine drene olmaktadır. Siroz hastalarında, portal hipertansiyon geliştiğinde, yaşamın erken dönemlerinde oblitere olan umbilikal ven tekrar açılabilir. Portal venöz sistemdeki kan periumbilikal venler aracılığıyla umbilikal vene, oradan da abdominal duvar venlerine drene olmaktadır, sonuç olarak bu venler belirginleşmektedir. Bu görünümün "Gordon Medusa"nın başına benzediği için kaput medusa ismini almıştır (Şekil 3) (69).

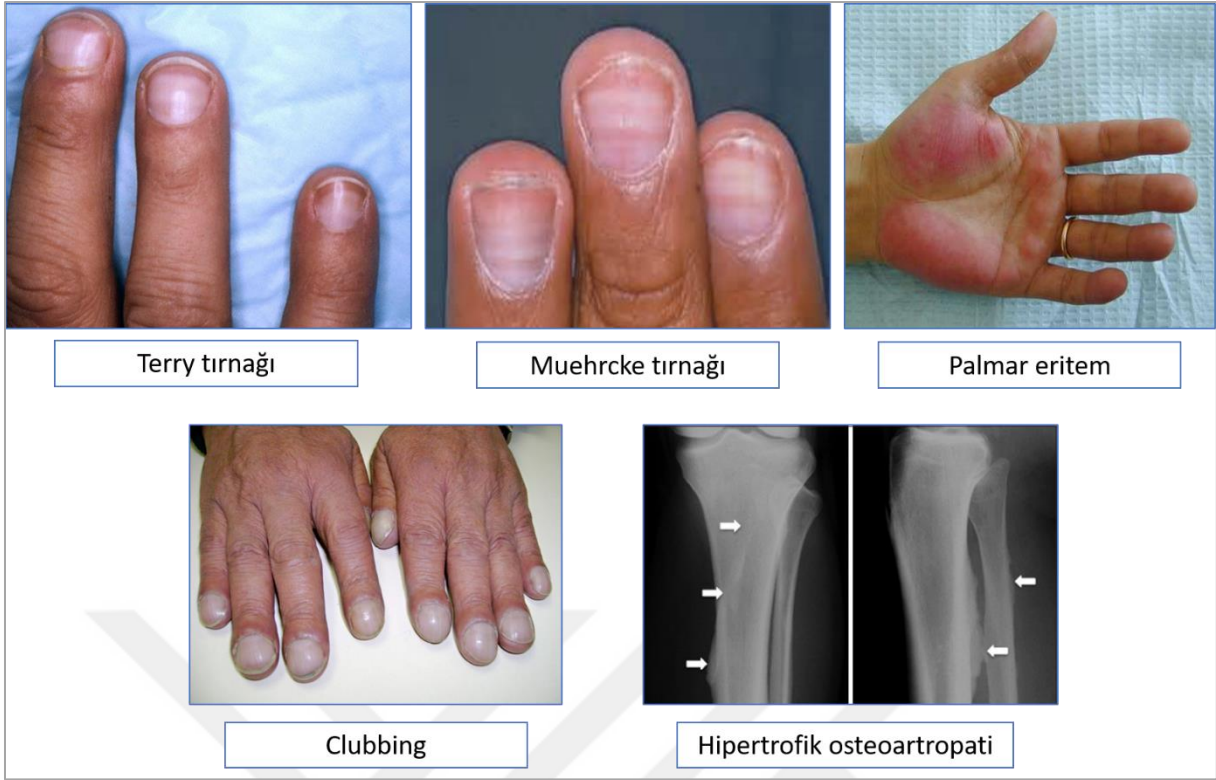


Şekil 4. Gordon Medusa ve Caput medusa görünümü

Cruveilhier-Baumgarten üfürümü portal hipertansiyon hastalarında izlenen venöz bir üfürümdür. Portal sistem ve umbilikal ven kalıntısı arasındaki kollateral bağlantılardan kaynaklanmaktadır. Steteskop epigastrik bölgeye koyulduğunda daha iyi duyulmaktadır. Abdominal basıncın arttıran manevralarda üfürüm artmaktadır, umbilikusun üzerindeki cilde basınç uygulandığında kaybolmaktadır (70).

Siroz hastalarında bazı ekstremitte bulguları da izlenmektedir. Bunlar içerisinde palmar eritem, tırnak değişiklikleri, clubbing, hipertrofik osteoartropati ve Duputren kontraktürü yer almaktadır. Palmar eritem avuç içindeki noktalı lezyonların artış göstermesidir, seks hormon metabolizmasındaki değişimler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Tenar ve hipotenar çıkıntılarda daha belirgindir. Avuç içinin santral bölgesi korunmuştur. Karaciğer hastalığına spesifik değildir, gebelik, romatoidi artrit, hipertroidizm ve hematolojik malinitelerde de izlenmektedir (68).

Tırnak değişiklikleri içerisinde Muehrcke ve Terry tırnakları yer almaktadır. Muehrcke tırnakları normal renklerle ayrılmış yatay beyaz bantlardır. Hipoalbuminemi nedeniyle görüldüğü düşünülmektedir. Nefrotik sendromda izlenmektedir. Terry tırnakları olan hastalarda, tırnağın proksimal üçte ikilik kısmı beyaz, distal kısmı ise kırmızı renklidir. Bu bulgunun da albümin seviyesindeki düşüklükten kaynaklandığına inanılmaktadır (71). Clubbing tırnak yatağı ve proksimal tırnak katlantısı arasındaki açının 180 dereceden fazla olmasıyla karakterizedir. Karaciğer hastalığı haricinde de izlenebilmektedir. Özellikle biliyer nedenlerle gelişen siroz hastalarında izlenir. Hipertrofik osteoartropati önemli derecede ağrıya neden olan, uzun kemiklerin kronik proliferatif periostitiyle karakterize bir durumdur. Clubbing ve hipertrofik osteoartropati patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak sirozun ekstremitte bulguları spesifik bulgular değildir. Hipertrofik osteoartropatinin en sık nedenini akciğer kanseri oluşturmaktadır (72). Palmar fasyanın kısılması ve kalınlaşması sonucunda gelişen Duputren kontraktürü parmakların fleksiyon deformitesine neden olmaktadır. Patolojik olarak, fibroblastik proliferasyon ve kollajen depozisyon bozukluğuyla karakterizedir. Patogenezinde hipoksantin oksidatif metabolizması sonucunda üretilen serbest radikallerin etkili olduğu düşünülmektedir. Alkolik siroz hastalarının üçte birinde izlenmektedir. Ancak sürekli vibrasyona maruz kalan, sürekli ellerini kullanan işçilerde, diyabetes mellitus, refleks sempatik distrofi hastaları, sigara ve alkol kullananlarda da görülebilmektedir (73).



Şekil 5. Siroz ekstremite bulguları

2.5.3. Laboratuvar bulguları

Sık görülen laboratuvar bulguları içerisinde serum bilirubin, aminotransferaz yüksekliği, ALP/GGT yüksekliği, PT uzaması, INR artışı, hiponatremi ve trombositopeni yer almaktadır. Siroz hastalarında alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) orta düzeyde yükselmiştir. Ancak normal aralıkta olması sirozu dışlamamaktadır (74). Çoğu kronik hepatit formunda (alkolik nedenler dışında) AST/ALT oranı 1'in altındadır. Ancak kronik hepatit siroza ilerledikçe AST/ALT oranı tersine dönmektedir (75). Siroz hastalarında ALP genellikle artmıştır, ancak üst limitin 2-3 katından yüksek beklenmemektedir. Primer sklerozan kolanjit veya primer biliyer siroz hastalarında daha yüksek seviyeler izlenebilir. Karaciğer hastalığında ALP seviyeleri spesifik bir bulgu olmasa da GGT seviyeleriyle korelasyon göstermektedir (76). Etiyolojisi alkol olan siroz hastalarında GGT seviyelerindeki yükseklik daha belirgindir. Bunun muhtemel nedeni alkol kaynaklı hepatik mikrozomal GGT'nin karaciğer dışına sızmasıdır (77).

Kompanse sirozda bilirubin seviyeleri normal olabilir, ancak siroz progresyonunda artış göstermektedir. Primer biliyer siroz hastalarında serum bilirubin seviyelerindeki yükselme kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (78).

Karaciğerde sentezlenen albümin seviyelerindeki düşüş karaciğerin sentez fonksiyonundaki bozulmaya işaret etmektedir. Bu nedenle, sirozun derecelendirilmesinde albümin seviyesi yardımcıdır. Ancak kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, protein kaybıyla karakterize enteropatilerde ve malnutrisyonda da albümin seviyelerinde düşüş izlenmektedir (79).

Koagülasyon kaskadında görevli proteinlerin çoğu karaciğerde üretilmektedir. Bu nedenle, protrombin zamanı karaciğerin sentez fonksiyonunu yansıtmaktadır. Hepatik disfonksiyon artış gösterdikçe protrombin zamanının artması beklenmektedir. Koagülasyon proteinlerine ek olarak hastalarda dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), fibrinolizis, vitamin K eksikliği, disfibrinojenemi görülebilir, bu faktörler kanamaya yatkınlığı arttırmaktadır (80).

Asiti olan siroz hastalarında serbest suyun atılmaması nedeniyle hiponatremi sık görülmektedir. Bu nedenle anti-diüretik hormon seviyelerinde artış görülmektedir. Siroz son dönem karaciğer hastalığına ilerledikçe hiponatremi belirginleşebilmektedir. Siroz progresyonu kreatinin seviyelerinde progresif artışla karakterize hepatorenal sendromla sonuçlanabilmektedir (81).

Siroz hastalarında izlenen hematolojik anomalilerin başında trombositopeni, lökopeni ve anemi gelmektedir (82). Trombositopeninin başlıca nedeni konjestif splenomegali ve portal hipertansiyondur. Dalağın genişlemesi dolaşımdaki trombosit kitlesinin %90'ının sekastrasyonu ile sonuçlanabilir. Ancak, bu durum trombosit sayısının 50.000'nin altına inmesiyle nadiren sonuçlanır. Trombopoetin seviyelerindeki azalmanın trombositopeniye katkı sağladığı ileri sürülmektedir (76). Sirozda görülen aneminin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Akut veya kronik GİS kanaması, folat eksikliği, alkolün direkt toksisitesi, hipersplenizm, kemik iliği supresyonu, kronik hastalık anemisi ve hemolizisin ortak etkisi sonucunda anemi gelişmektedir (83).

Portal venöz dolaşımdaki bakteriyel antijenlerin porta-sistemik şantlar nedeniyle lenfoid dokulardan uzaklaşması sonucunda siroz hastalarında globülinler artma eğilimindedir. IgG seviyelerindeki belirgin artış aynı zamanda otoimmün hepatit varlığına işaret edebilir. Primer biliyer siroz hastalarının yaklaşık %90'ında IgM seviyeleri artmıştır (84).

Siroz hastalarının %15-30'unda diyabetes mellitus görülmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların önemli bir kısmında insülin direnciyle karşılaşmaktadır. Kronik hepatit C hastalarında da diyabet siktir (85).

2.6. TANI

Sirozdan şüphelenilen hastalarda abdominal görüntüleme ile karaciğer parankimi ve sirozun ekstrahepatik manifestasyonların değerlendirilmelidir. Tanının doğrulanmasında karaciğer biyopsisi gerekmektedir. Ancak, klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerle siroz varlığı doğrulandığında genellikle tercih edilmemektedir. Runyon ve ark'ı (86) aşağıdaki durumlarda sirozdan şüphelenilmesi gerektiğini belirtmiştir:

- Fizik muayenede kronik karaciğer hastalığına bağlı bulguların izlenmesi
- Laboratuvar veya radyolojik testlerde siroz bulgularının izlenmesi veya cerrahi prosedürler sırasında direkt olarak görülmesi
- Dramatik veya yaşamı tehdit edici komplikasyonlarla karakterize (varis kanaması, asit, spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati) dekompanse siroz bulguları

Udell ve ark'ı (87) tarafından yapılan meta-analizde siroza işaret eden bulguların belirleyici değerlendirilmiştir. Bu çalışmada Bonacini siroz skorunun (platelet, ALT/AST oranı ve INR'yi dikkate almaktadır) 7'den fazla olması (likelihood ratio [LR] 9.4), asit varlığı (LR 7.2), platelet sayısının 160.000'in altında olması (LR 6.3), spider anjiyomun (LR 4.3) sirozla yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte Lok indeksinin (platelet sayısı, ALT, AST ve INR'yi dikkate alır) %20'nin altında olması (LR 0.09), platelet sayısının 160.000 üzerinde olması (LR 0.29) ve hepatomegali yokluğu (LR 0.37) sirozu yüksek oranda dışlamaktadır.

2.6.1. Görüntüleme çalışmaları

Radyografik görüntüleme siroz tanısında tek başına yeterli sensitivite ve spesifitede değildir. Bu nedenle fizik muayene ve laboratuvar bulguları ışığında tercih edilmelidir. Karaciğerin değerlendirilmesinin yanında görüntüleme çalışmaları hepatoselüler karsinom, asit, varis, splenomegali, hepatik veya portal ven trombozu gibi ekstrahepatik bulguları da gösterebilir.

Kolay ulaşılabilir, ucuz olması ve portal dolaşım ve karaciğer görüntümü hakkında önemli bilgiler sağlaması nedeniyle ilk görüntüleme tercihi USG'dir. Karaciğerin nodlaritesi ve ekojenitesindeki artış USG ile görülebilir. Sağ lobda atrofi, sol lob ve kaudat lobda hipertrofi izlenebilir (88). Karaciğer biyopsisiyle karşılaştırıldığında, yüksek znrlkl USG'nin siroz tanısında %91 sensitivite, %94 spesifitede olduğu bildirilmiştir (89). Doppler modunda portal sirkülasyonun azalması, kollateral venlerin varlığı, portal ven çapının artması portal hipertansiyonla ilişkilidir (90).

Siroz tanısı ve değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmayan bilgisayarlı tomografi (BT) USG ile benzer bilgiler sağlar, ancak radyasyon içermesi ve göreceli olarak maliyetli olması kullanımını sınırlamaktadır (91).

Siroz tanısında manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yeri net değildir. MRG'nin siroz tanısında ve derecelendirilmesinde oldukça başarılı olduğunu ifade edilmektedir (92). İto ve ark'ı (93) tarafından yapılan çalışmada MRG tabanlı bir skorum sisteminin Child_Pugh grade A siroz hastalarını diğer evrelerden ayırmada %93 sensitivite ve %82 spesifitede olduğunu bildirmiştir. MRG aynı zamanda karaciğerdeki demir konsantrasyonunun hesaplanmasında kullanışlıdır (94). Portal ven trombozu gibi komplikasyonlarda MR anjiyografi USG'den daha sensitif özelliktedir (95).

Sıklıkla USG ile entegre olan elastografik görüntüleme yöntemleri karaciğer hastalıklarında giderek daha sık tercih edilmektedir. Bu yöntemde karaciğer dokusunun sertliği değerlendirilerek, karaciğer fibrozisi hakkında bilgi sağlanmaktadır. Foucher ve ark'ı (96) tarafından yapılan çalışmada transient elastografinin kronik karaciğer hastalarında siroz gelişiminin gösterilmesinde başarıyla kullanılabileceği ifade edilmiştir. Geng ve ark'ı (97) tarafından 2016 yılında yapılan meta-analizde de benzer şekilde, transient elastografinin siroz için yüksek sensitivite, spesifite ve doğrulukta olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

2.6.2. Karaciğer biyopsisi

Siroz tanısında altın standart yöntem olan karaciğer biyopsisi ile karaciğerin tüm mimarisi açıklanabilmektedir. Klinik pratikte siroz sıklıkla karaciğer biyopsisiyle tanı almaktadır. Karaciğer biyopsisinde doku peruktan, transjuguler, laparoskopik veya radyografi rehberliğinde yapılan iğne biyopsiyle elde edilmektedir. Biyopsinin elde edilme yöntemi klinik şartlara bağlı olarak değişmektedir. Karaciğer biyopsisinin siroz tanısındaki sensitivesi elde edilen spesimenin sayısı, miktarı ve kullanılan yönteme bağlı olarak %80-100 arasında değişmektedir (98). Ancak klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları siroz tanısını büyük

oranda doğruladığında karaciğer biyopsisi şart değildir. Özellikle herediter hemakromatozis, non-alkolik steatohepatit, Wilson hastalığı ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi metabolik nedenlerde biyopsi gerekliliği daha azdır (99).

2.7. VİTAMİN D ve KARACİĞER

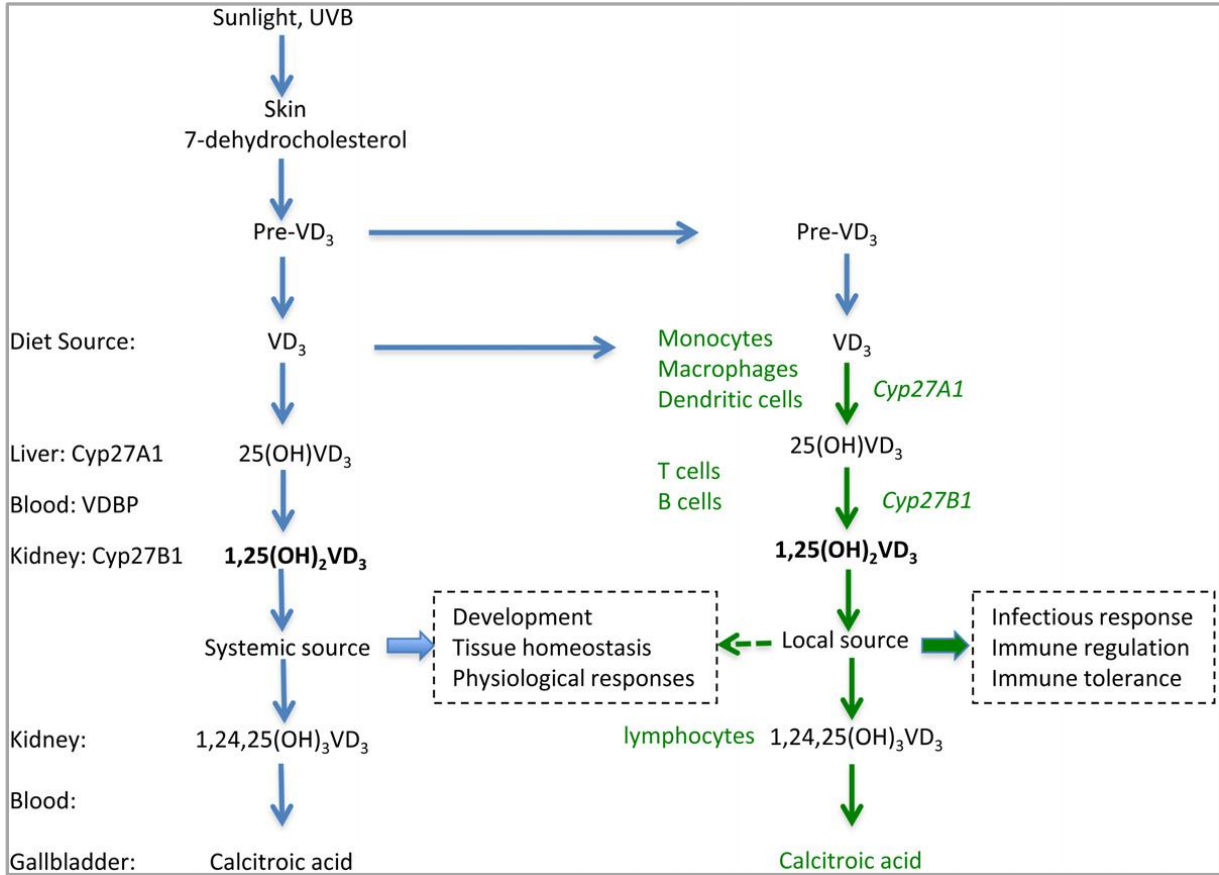
Vitamin D terimi vitamin D3 ve vitamin D2 diye isimlendirilen bir grup seco-steroid bileşikleri ifade eder. D3 başlıca ciltte sentezlenirken, D2 mantar, maya ve kimyasal sentezle üretilebilmektedir. Tablo 3'te yağda çözünebilen bu vitaminin kaynakları özetlenmiştir (4).

Tablo 3. Vitamin D kaynakları

Gıda (doğal olarak bulunan)	Vitamin D3: yumurta sarısı, somon, uskumru, ton balığı, sardalya gibi balıklar Vitamin D2: mantarlar
Gıda (zenginleştirilmiş)	Margarin, kahvaltılık gevrekler, süt Global politikalara bağlı olarak D2 veya D3 içerebilmektedir
Oral gıda takviyeleri	D2 veya D3 içerebilmektedir
Güneş ışığı	7-dehidrokolesterol pre-vitamin D3'e dönüşmektedir.

Klasik vitamin tanımından farklı olarak, vitamin D ne bir koenzim ne de bir esansiyel besin maddesidir. Hayvanlardan (D3) veya bitkilerden (D2) elde edilmesinin yanında, vitamin D güneş ışığı altında ciltte sentezlenebilmektedir. Güneş ışığının etkisiyle 7-dehidrokolesterol pre-vitamin D3'e dönüştürülmektedir, sonrasındaki isomerizasyon süreçleri ile kolekalsiferol diye bilinen vitamin D3 oluşturulmaktadır. Vitamin D3'ten biyolojik olarak aktif olan vitamin D sentezindeki ilk adım Cyp2R1 ve Cyp27A1 enzimleri aracılığıyla karaciğerde 25 hidroksilasyona uğramasıdır (100). Hepatositlerden sekrete edilen 25(OH)D3 vitamin D bağlayıcı protein ile (VDBP) böbreklere taşınmaktadır. Böbreklerde 1-alfa hidroksilaz (Cyp27B1) aracılığıyla kalsitriol şeklinde isimlendirilen, biyolojik olarak tam aktif olan 1,25 dihidroksi-vitamin D3'e dönüşmektedir. Vitamin D seviyeleri yıkım süreçleri ile kontrol edilmektedir. Negatif bir feedback döngüsü ile kalsitriol böbreklerde ve diğer hedef dokularda katabolik bir enzim olan 24-hidroksilazı (Cyp24A1) indüklemektedir, bunun sonucunda vitamin D inaktive olmakta, yıkımı uyarılmaktadır (101). Cyp24A1 transkripsiyonu, düşük

kalsiyum seviyelerinde paratiroid hormon (PTH) aracılığıyla negatif olarak regüle edilmektedir. Serum 25(OH)D seviyeleri genellikle 1,25(OH)2D seviyesinden bin kat daha yüksektir. Bu durum aktif vitamin D sentezindeki en önemli adımı Cyp27B1 ile sentezi ve Cyp24A1 ile yıkımı arasındaki aktivite ve 1-hidroksilasyon oluşturmaktadır. Sağlıklı bireylerde, 25(OH)D3 normal seviyeleri 25-40 ng/mL, 1,25 (OH)2D3 normal seviyeleri 20-45 pg/mL'dir (3).



Şekil 6. Vitamin D sentezi

1,25 (OH)2D3 sentezinde karaciğer-böbrek döngüsünün yanında, farklı mekanizmalarla immün sistem bağımsız olarak biyoaktif vitamin D üretebilmektedir. Kalsifiye akciğer fibrozisiyle karakterize olan sarkoidozda aktive makrofajların bol miktarda kalsitriol üretebildiği görülmüştür (102). Sonrasında yapılan çalışmalarda ise normal makrofajların da lipopolisakkarid ve interferon gama stimülasyonu altında kalsitriol üretebildiği görülmüştür (103; 104). Ancak böbrekteki sentezinden farklı olarak, monosit ve makrofajlardaki Cyp27B1 ekspresyonu serum kalsiyum seviyeleriyle kontrol edilememektedir (105). Tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, bu iki 1,25(OH)2D3 havuzunun farklı amaçları olduğu

düşünülmektedir. Karaciğer ve böbrek döngüsü ile üretilen vitamin D'nin kabul edilen etkisi intestinal mukoza etrafında, aktif kalsiyum transportu aracılığıyla (kalbindin) kalsiyumun intestinal absorpsiyonunun artmasıdır. Bu sayede kanda kalsiyum seviyeleri korunmakta ve kemiklerde kalsiyum depolanmasına olanak sağlanmaktadır. Diğer taraftan, immün hücrelerden lokal olarak üretilen kalsitriol immün regülasyona katkı sağlamakta, enfeksiyona karşı koruyucu görev üstlenerek ve immün sistem düzenleyicisi şeklinde görev yapmaktadır. Böbreklerde Cyp27B1 enzimi, düşük kalsiyum seviyelerinde PTH ile indüklenirken, böbrek dışındaki izoenzim PTH'dan bağımsız hareket etmektedir (3).

Kalsitriol hücrelerdeki etkisini nükleer bir reseptör olan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak gerçekleştirmektedir. VDR'nin dört ayrı parçası bulunmaktadır:

- Kalsitriolün bağlandığı bölge
- Retinoid X reseptörü bağlama bölgesi
- DNA bağlanma bölgesi
- Aktivasyon bölgesi

Ligand bağlanması gerçekleştiikten sonra VDR fosforilasyona uğramaktadır. Sonrasında VDR çekirdeğe hareket ederek spesifik genlerin transkripsiyonunu uyarmakta veya baskılamaktadır. Vitamin D tarafından regülen edilen bu genler tablo 5'te özetlenmiştir (3).

Vitamin D'nin multifonksiyonel yapısı dikkate alındığında, vitamin D eksikliği birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Bunların arasında kas güçsüzlüğü (106), düşme riskinde artış (107), kolon kanseri (108), meme kanseri (109), prostat kanseri (110), multiple skleroz (111), astım (112), tüberküloz (113), üst solunum yolu enfeksiyonları (114), KOAH alevlenmesi (115), hipertansiyon (116), kardiyovasküler hastalık (117), tip 1 diyabet (118), tip 2 diyabet (119), metabolik sendrom (120), şizofreni (121), depresyon, Alzheimer (122), gestasyonel diyabet, preeklampsi (123), mortalite artışı (124) yer almaktadır. Vitamin D eksikliğinin özellikle gebelerde ve fetüs üzerindeki negatif etkileri ışığında, ülkemizin de içerisinde olduğu çoğu ülkede ulusal programlar başlatılmış, gebelerin ve yenidoğanların vitamin D seviyeleri kontrol edilerek vitamin D takviyeleri yapılmaktadır.

Tablo 4. Vitamin D hedef genleri

VDR hedef genleri/alanları	Etki	Fonksiyon
<i>PTH (parotiroid bezi)</i>	Supresyon	Düşük kalsiyum seviyelerinde, kalsitriol sentezini arttırmak için Cyp27B1'i indükler, 24-hidroksilasyonu baskılar
<i>Cyp24A1 (böbrek)</i>	Aktivasyon	Kalsitrolün 1,24,25(OH)3D3'e dönüşümünü inhibe eder
<i>FGF15 (ileum)</i>	Aktivasyon	Hepatositlerdeki safra asiti sentezini baskılar
<i>Cyp27B1(böbrek)</i>	Supresyon	Feedback inhibisyonla vitamin D sentezini kısıtlar
<i>Cyp3A4 (karaciğer)</i>	Aktivasyon	Safra asiti ve ksenobiyotikleri katabolize eder
<i>MRP3 (karaciğer)</i>	Aktivasyon	Anti-kanser ilaçları ve safra asidi gibi birçok maddenin transportunu sağlar
<i>SULT2A1 (karaciğer)</i>	Aktivasyon	Steroid, ksenobiyotik ve safra asidini detoksifiye eder
<i>ASBT (ileum)</i>	Aktivasyon	Ileumdan safra asidinin adsorpsiyonunu artırır
<i>Kalbindin D9K (bağırsak, böbrek)</i>	Aktivasyon	Apikal taraftan enterosit boyunca kalsiyum taşınması
<i>TRPV6 (bağırsak)</i>	Aktivasyon	Bağırsakta kalsiyum absorpsiyonundaki ilk adım
<i>Cathelicidin (bağırsak, immünite hücreleri)</i>	Aktivasyon	İnvaziv bakteriyel enfeksiyona karşı doğal immün savunmada makrofajlardaki nötrofillerdeki antimikrobiyal peptidler
<i>Defensin beta 2 (akciğer, cilt)</i>	Aktivasyon	Gram-negatif bakterilere ve Candida'ya karşı güçlü antimikrobiyal aktivite gösterir
<i>FasL/CD95L (immünite hücreleri)</i>	Supresyon	Apoptozisi azaltır
<i>İnterferon-gama (T hücreleri)</i>	Aktivasyon	İmmüniteyi baskılar
<i>İnterlökin 12 (doğal immün hücreler)</i>	Supresyon	Monositlerden önemli bir sitokin olan IL-12'yi baskılayarak Th1 aktivasyonunu sınırlar.
<i>E-kaderin (cilt, epitelyal hücreler)</i>	Supresyon	Epitelyal mezenkimal geçişi sınırlar

Genel popülasyonda Vitamin D eksikliğinin global prevalansı (serum 25 (OH)D konsantrasyonu < 20 ng/ml kabul edildiğinde) %20-100 arasında değişmektedir (125). Kronik karaciğer hastalığında ise %64-92 arasında değiştiği bildirilmiştir, aynı zamanda hastalık şiddetiyle ters ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda kronik

karaciğer hastalığı olan ve olmayanlar arasında farklılık gösterilememiştir, bu bulgular ışığında vitamin D eksikliğinin multifaktöriyel olduğu sonucuna ulaşılmaktadır (4).

Yapılan ilk çalışmalarda vitamin D eksikliğinin interstinal absorpsiyon bozulduğu için kolestatik karaciğer hastalıklarında daha belirgin olduğu düşünülmekteydi (126). Ancak giderek artan sayıda kanıt etiyolojiden bağımsız olarak, kronik karaciğer hastalığında vitamin D eksikliğinin sık görüldüğünü doğrulamaktadır. Arteh ve ark'ı (2) tarafından yapılan çalışmada kronik karaciğer hastalığı olan 118 hastanın %92'sinde vitamin D eksikliği olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada dahil edilen kronik karaciğer hastaları içerisinde HCV sirozu (n=43), sirozun gelişmediği HCV (n=57) ve HCV ile ilişkisiz siroz hastaları (n=18) yer almaktaydı. Benzer şekilde, Fisher ve ark'ı (127) kolestatik olmayan kronik karaciğer hastalarının %91'inde vitamin D eksikliği olduğunu doğrulamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda, sirozu olan hastalarda vitamin D eksikliğinin sirozu olmayanlardan daha fazla olduğu, hastalık şiddetiyle vitamin D seviyelerinin ters yönde korele olduğu gösterilmiştir. Child evre C hastalarında vitamin D seviyeleri Evre A hastalarına kıyasla daha düşük bulunmuştur. Siroz hastalarında vitamin D eksikliği sıklığının yüksek olduğu diğer çalışmalar tarafından da doğrulanmıştır (128; 129; 130). Putz-Bankuti ve ark'ı (131) tarafından yapılan çalışmada siroz hastalarının sağ kalımı değerlendirilmiş ve vitamin D seviyesi düşük hastaların mortalitesinin arttığı görülmüştür.

Vitamin D seviyesindeki düşüklük siroz hastalarında belirgin olmasına rağmen, diğer kronik karaciğer hastalarında da izlenmektedir. Targher ve ark'ı (132) tarafından yapılan çalışmada 45 non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksine (VKİ) göre eşleştirilmiş kontrollere kıyasla vitamin D eksikliği daha sık izlenmiştir.

Karaciğer nakil listesindeki hastalarında vitamin D eksikliğinin sık olmasına rağmen, nakil sonrası vitamin D eksikliğinin azalması karaciğerin vitamin D metabolizmasındaki rolünü desteklemektedir. Bitetto ve ark'ı (133) transplant öncesi vitamin D seviyelerindeki düşüklüğün organ rejeksiyonu için risk faktörü olduğunu ifade etmiştir. Bu durum vitamin D'nin immün toleranstaki rolüne işaret etmektedir.

Vitamin D seviyelerinin kronik karaciğer hastalarında azaldığını gösteren çalışmaların çoğu kesitsel dizayndadır. Kesitsel çalışma dizaynında D vitamini eksikliğinin karaciğer hastalığının seyrini etkileyip etkilemediği veya karaciğer hastalığının vitamin D durumu üzerinde bir etkisi olup olmadığı gösterilememektedir. Yani bu çalışma dizaynı neden-sonuç ilişkisi vermemektedir. Corey ve ark'ı (134) tarafından yapılan longitudinal dizayndaki

çalışmada HCV hastaları 4 yıl takip edilmiştir. 4 yıl sonunda kronik karaciğer hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında vitamin D seviyesi açısından farklılık gösterilememiştir.

2.7.1. Kronik karaciğer hastalarında Vitamin D eksikliği mekanizmaları

Vitamin D seviyelerindeki düşüş ile hastalık progresyonu arasındaki negatif yöndeki ilişkili için çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Stokes ve ark'ı (4) bu faktörleri şu şekilde özetlemiştir:

- Vitamin D kaynaklarına (diyet, güneş ışığı vb.) daha az maruziyet
- Diyetle alınan vitamin D'nin intestinal malabsorbsiyonunun azalması
- Karaciğerde vitamin D bağlayıcı protein ve albüminin daha az üretilmesi
- Karaciğerde Vitamin D'nin 25(OH)D'ye hidroksilasyonunda azalma
- 25(OH)D katabolizmasının artması

Ağır karaciğer hastalarında vitamin D'nin diyetle alınması veya güneş ışığına maruziyet azalmıştır. Diğer taraftan, kolestazis varlığında, diyetle alınan vitamin D absorpsiyonunun safra asitlerine bağımlı olması nedeniyle intestinal vitamin D absorpsiyonu azalmıştır (129).

Vitamin D taşıyıcı proteinlerinin sentezi karaciğerde gerçekleşmektedir. Taşıyıcı proteinlerin karaciğerde daha az üretilmesi ise 25(OH)D seviyelerinde azalmayla sonuçlanacaktır. Chen ve ark'ı (101) 25(OH)D seviyeleri ile albümin seviyelerinin pozitif yönde korele olduğunu göstermesi bu durumu desteklemektedir. Fisher ve ark'ı (127) benzer şekilde 25(OH)D seviyelerinin 10 ng/ml altında olmasının albümin seviyelerindeki düşüklükte belirleyici olduğunu bildirmiştir. Vitamin D ölçümlerinde değerlendirilen vitamin D'nin, büyük bir kısmının serbest vitamin D'den ziyade proteinlere bağlı olan vitamin D oluşturmaktadır. Bu nedenle sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır. Diğer taraftan vitamin D bağlayıcı proteindeki %50 azalmanın vitamin D seviyelerini etkilemediği bildirilmiştir (135). Vitamin D bağlayıcı proteini eksik olan farelerde 25 (OH)D ve 1,25 (OH)2D seviyeleri daha düşük bulunmuştur, ancak bu farelerin serum kalsiyum ve PTH seviyeleri normal seviyelerde izlenmiştir. Bu durumun altında, Vitamin D bağlayıcı proteinin dolaşımdaki 1,25(OH)2D seviyelerinde etkili olması, ancak biyolojik olarak aktif olan 1,25(OH)2D havuzunu etkilememesi yatmaktadır (4).

Diğer bir mekanizma ise hepatik vitamin D metabolizmasının bozulmasıdır. Enzimatik konversiyonun bozulması alkolik siroz hastalarında karaciğer disfonksiyon derecesiyle ilişkilidir (136). Ancak bazı çalışmalarda 25(OH)D sentezinin sadece ileri evre kronik karaciğer hastalarında bozulduğu bildirilmiştir (137).

2.7.2. Kronik karaciğer hastalığında Vitamin D eksikliğinin etkisi

Kronik karaciğer hastalığında vitamin D eksikliği karaciğer fibrozisini arttırmaktadır (2). Kronik hepatit C hastalarında 25 (OH)D seviyeleri ile fibrozis arasında korelasyon olduğu, düşük vitamin D seviyesinin nekro-inflamatuvar aktivite arasında bağımsız bir ilişki bulunmaktadır (138). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında vitamin D düşüklüğü hepatik steatoz, inflamasyon ve fibrozisle ilişkilidir. Bu bulgular ışığında, Vitamin D eksikliği non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimi ve progresyonunda etkili olabileceği düşünülmektedir (132). Hayvan çalışmalarında, vitamin D'nin çinko bağımlı endopeptidazları (matriks metalloproteinaz [MMP]) inhibisyonunda görevli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, vitamin D konsantrasyonundaki azalma sonucunda dolaşımdaki MMP seviyesi artış göstermekte ve sonuç olarak fibrozis gelişmekte veya artmaktadır (139).

Siroz hastalarında izlenen hepatik osteodistrofi kronik karaciğer hastalığının ekstra-hepatik bulguları arasındadır, osteopeni ve osteoporozla ilişkilidir. Karaciğer transplantasyonundan sonra uzun süre devam edebilmektedir (140). Kronik karaciğer hastalarında kemik hastalıklarının insidansı %11-48 arasında bildirilmiştir (141). Hepatik osteodistrofi kemik turnoverında artış, kemik formasyonunda azalmayla karakterizedir, patogeneğinde kemik remodelling sürecinde anahtar role sahip olan insülin-like growth factor-1 konsantrasyonlarında azalma ve osteoblast fonksiyonlarında bozulma suçlanmaktadır (142). Hepatik osteodistrofi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır: Alkol alımının artması, düşük VKİ, hipogonadizm, kortikosteroid kullanımı. Bu faktörlerin neredeyse hepsi kronik karaciğer hastalarında bulunmaktadır (143). Hepatik osteodistrofi özellikle primer biliyor siroz ve diğer kolestatik karaciğer hastalıklarında görülmektedir. Ancak hastaların çoğunun post-menapozal dönemde olması bulguları karmaşıklarıdır (144). Bu hastalıklar aynı zamanda vitamin D'nin intestinal absorpsiyonunun bozulduğu durumlardır.

Siroz hastalarının ihmal edilemeyecek bir kısmında hepatoselüler (HCC) ve intrahepatik kolanjiyosarkom gelişmektedir. HCC ile vitamin D seviyeleri arasında ise negatif yönde bir ilişki vardır (145). Vitamin D hepatositlerde anti-apoptotik aktiveye sahiptir (146). Kalsitriolün hücre diferansiyasyonunu uyararak, kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek anti-inflamatuvar ve anti-anjiyojenik etki gösterdiği ifade edilmiştir (147).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZİNİ

Bu çalışma BezmiAlem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yapıldı. Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Çalışma tanımlayıcı ve retrospektif çalışma niteliğindedir. Çalışmamızda Kronik Karaciğer Hastalıklarında D vitamini düzeyleri ile demografik özellikler, D vitamini düzeyleri ile karaciğer sirozu etyolojileri arasındaki ilişki, D vitamini düzeyleri ile CHILD ve MELD skoru arasındaki ilişki, D vitamini düzeyleri ile komplikasyonlar, akut dekompanseasyon ve hastaneye yatışları arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlandı. 2012-2016 yılları içerisinde BezmiAlem Vakıf Üniversitesi, Gastroenteroloji kliniğine başvuran, çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri sonrasında çalışma 118 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Hastaların vitamin D düzeyleri değerlendirildikten sonra, vitamin D düzeylerinin hastaların sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet), laboratuvar analizleri (lökosit, hemoglobin, platelet, glukoz, kreatinin, LDH, albümin, kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, CRP, sedimentasyon, HbA1C, ferritin, AST, ALT, ALP, GGT, Bilurubin, PT, INR), siroz komplikasyonları (dekompanseasyon, asit, asit enfeksiyonu, ensefalopati, varis kanaması, hepatorenal sendrom, pulmoner ven trombozu, HCC, portal hipertansiyon) ve Child ve Meld skorlarıyla değerlendirilen hastalık şiddeti ile olan ilişkisi değerlendirildi. Bununla birlikte, siroz etiyolojilerine göre vitamin D seviyelerinin değişip değişmediği analiz edildi.

Çalışmaya katılan bireylerden alınan 2 mL venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere konularak 25(OH)D3 düzeyi çalışılması amacıyla 2000xg devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri ayrıldı. Örnekler, Immuchrom 25-OH Vitamin D3 kiti ile Shimadzu LC-20AT yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) cihazında, kromatografik yöntem ile çalışıldı. Serum 25(OH)D3 düzeyleri ng/mL cinsinden verildi. 2011 yılında yayınlanan Endocrine Society kılavuzunda yapılan tanıma uygun olarak 25(OH)D düzeyinin 20 ng/mL'nin altında olması vitamin D eksikliği, 20-30 ng/ml arasında olması vitamin D yetersizliği olarak kabul edilmiştir (125).

3.3. ÇALIŞMANIN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. 18-90 yaş arası olmak
2. Kronik karaciğer hastalığı olması
3. Çalışmaya katılıma gönüllü olmak

3.4. ÇALIŞMANIN DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

1. Gebelik
2. Son 6 ay içerisinde D vitamini kullanmak
3. HCC dışı solid tümör olması
4. Hematolojik maliniteler
5. Metabolik kemik hastalığı öyküsü
6. Kronik böbrek yetmezliği
7. Hiperparatiroidi, hipoparatiroidi, tiroidektomi öyküsü olması
8. Kronik karaciğer hastalığı dışında, vitamin D düzeylerine etkisi olabilecek kronik bir hastalığının olması

3.5. ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEKLER

3.5.1. Child skoru

Child skoru ilk defa 30 yıl önce Child-Turcotte ismiyle öne sürülmüştür. Portal hipertansiyon için yapılan porto-kaval şant gibi cerrahiler sonrasında prognozu belirlemek için oluşturulmuştur. Child-Turcotte skoru sadece bilirubin ve albümin değerlerini içermektedir. 10 yıl sonra ise Child-Pugh skoru oluşturulmuştur. Bu skorlamada ise ensefalopati, asit, bilirubin, albümin ve protrombin dikkate alınmıştır. Bu beş madde, şiddetine göre 1-3 arasında değişen puanlama skorlanarak total skor elde edilmektedir. Total skor ise Evre A, B ve C olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Child skorlamasının siroz hastalarında hastalık şiddetini yansıttığı ve prognoz ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (148). Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Child skorlaması

	1 puan	2 puan	3 puan
Total bilirubin (mg/dl)	<2	2 - 3	>3
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7 – 2,2	>2,2
Ascites	Yok	Hafif	Yoğun
Hepatik ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Puan	Sınıflama	1 yıllık yaşam	2 yıllık yaşam
5 - 6	A	%100	%85
7 - 9	B	%80	%55-60
10 - 15	C	%45	%35

3.5.2. MELD skoru

Model for end-stage liver disease (MELD) skor tranjuguler intrahepatik postosistemik şant operasyonu yapılacak hastalarda sağ kalımı ön görmek için oluşturulmuştur. İlk MELD skorunda karaciğer siroz etiyojisi de yer almaktaydı. Günümüzdeki MELD skorunda ise bilirubin, kreatinin ve INR tercih edilmektedir. Özellikle karaciğer transplantasyonu yapılacak hastaların önceliklerini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Aynı zamanda siroz hastalarında hastalık şiddetini ve prognozunu göstermektedir (148).

MELD formülü şu şekildedir:

$$= 3.78 \times \log (\text{bilirubin}) + 11.2 \times \log (\text{INR}) + 9.57 \times \log (\text{kreatinin}) + 6.4$$

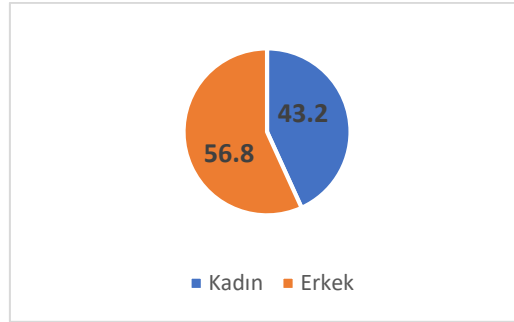
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM®, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak, üç grup arasında One-Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Korelasyon analizlerinde spearman ve pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı 0.05-0.30 arasında düşük veya önemsiz korelasyon, 0.30-0.40 arasında düşük-orta korelasyon, 0.40-0.60 arasında orta derecede korelasyon, 0.60-0.70 arasında iyi derecede korelasyon, 0.70-0.75 arasında çok iyi derecede korelasyon, 0.75-1.00 arasında mükemmel korelasyon şeklinde kabul edildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Anlamli farklılık bulunan durumlarda Tukey ve Bonferonni testleriyle post-hoc analizler gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Nominal veriler iki grup arasında Ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 58.7 ± 11.8 yılı (median 59 yıl, 25-85 yaş arasında). Hastaların %56.8'i (n=67) erkek, %43.2'si (n=51) kadındı.



Şekil 7. Hastaların cinsiyet dağılımı

Siroz hastalarının laboratuvar ölçümleri tablo 6'da özetlenmiştir.

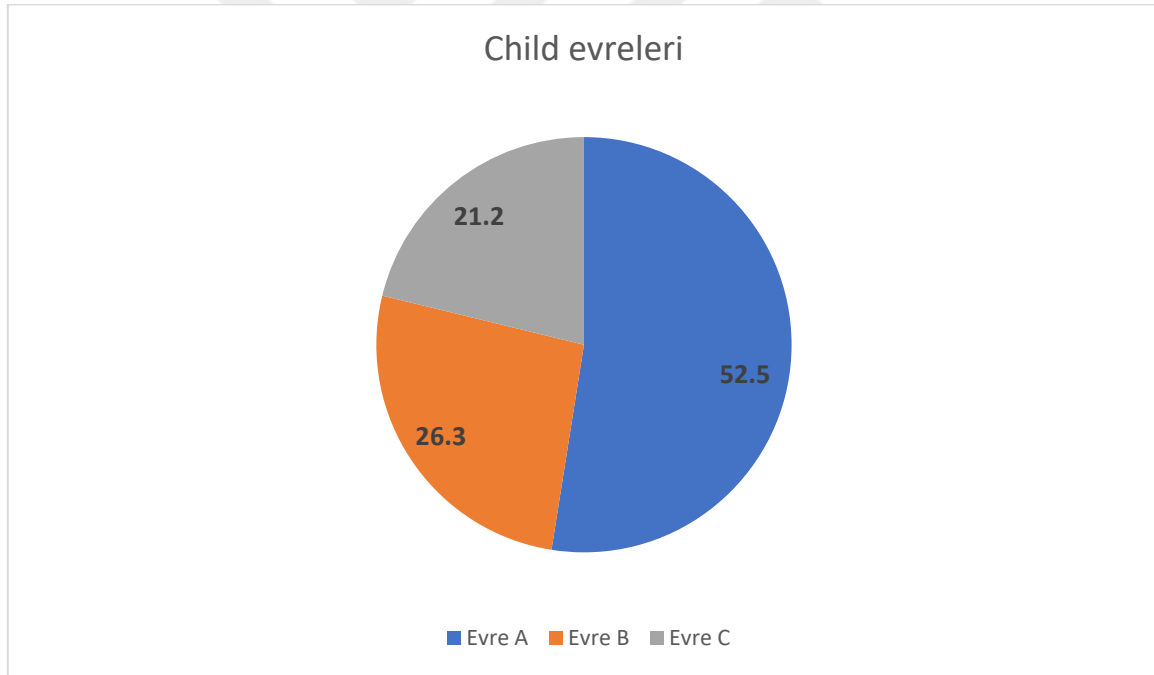
Tablo 6. Hastaların hemogram ve biyokimya analizleri

	Ort \pm SS	Median	Min	Max
Lökosit (10^3 /ml)	4.5 ± 1.7	4.3	1.2	9.3
Hb (g/dl)	11.5 ± 2.2	11.7	6.8	16.7
PLT(10^3 /ml)	103 ± 59	88	27	352
Glukoz (mg/dl)	118 ± 42	106	55	325
Kreatinin (mg/dl)	0.8 ± 0.6	0.7	0.4	7.4
AST (U/l)	59.8 ± 48.7	41.5	3	298
ALT (U/l)	47.9 ± 48.0	32	6	266
ALP (U/l)	119.9 ± 55.9	106	39	347
GGT (U/l)	88 ± 133	54	8	1257
LDH (U/l)	215 ± 65	202	62	524
Vitamin D (ng/ml)	10.9 ± 9.4	9.6	4	89
Bilirubin (mg/dl)	1.4 ± 1.6	1.0	0.2	13.0
Albumin (g/dl)	3.5 ± 0.6	3.6	1.3	4.8
PT (sn)	17.4 ± 3.8	16.5	11.4	32.0
INR	1.3 ± 0.3	1.3	0.9	2.7
Kolesterol (mg/dl)	160 ± 56	156	53	384
Trigliserit (mg/dl)	119 ± 77	95	33	456
LDL (mg/dl)	98 ± 43	97	13	251
HDL(mg/dl)	40.9 ± 18.7	38.5	3	87
CRP (mg/l)	0.7 ± 1.8	0.3	0	19
HbA1C (%)	5.9 ± 1.3	5.4	4.3	10.6
Sedimentasyon (mm/saat)	22.9 ± 16.1	18	3	88
Ferritin (mg/l)	119 ± 224	37.5	4	1649

Hastaların ortalama MELD skoru 9.5 ± 2.7 , ortalama Child skoru 7.2 ± 2.4 'tü. Child evresine göre, hastaların %52.5'i Evre A, %26.3'ü Evre B, %21.2'si Evre C'ydi.

Tablo 7. Hastaların Child ve MELD skoru dağılımları

	Ort \pm SS	Median	Min	Max
MELD skoru	9.5 ± 2.7	9	6	20
Child skoru	7.2 ± 2.4	6	5	15
	N	Yüzde(%)		
Child evresi	Evre A	62	52.5	
	Evre B	31	26.3	
	Evre C	25	21.2	



Şekil 8. Hastaların Child skorlarına göre dağılımı

Hastaların %93.2'sinde portal hipertansiyon, %86.4'ünde özefagus varisi, %51.7'sinde dekompanse siroz, %39.8'inde asit, %31.4'ünde varis kanaması, %25.4'ünde ensefalopati, %22'sinde portal ven trombozu (PVT), %18.6'sında hepatorenal sendrom, %11'inde asit enfeksiyonu, %11'inde hepatoselüler karsinom (HCC), %1.7'sinde hepatopulmoner sendrom mevcuttu.

Tablo 8. Hastalarda siroz komplikasyonlarının dağılımı

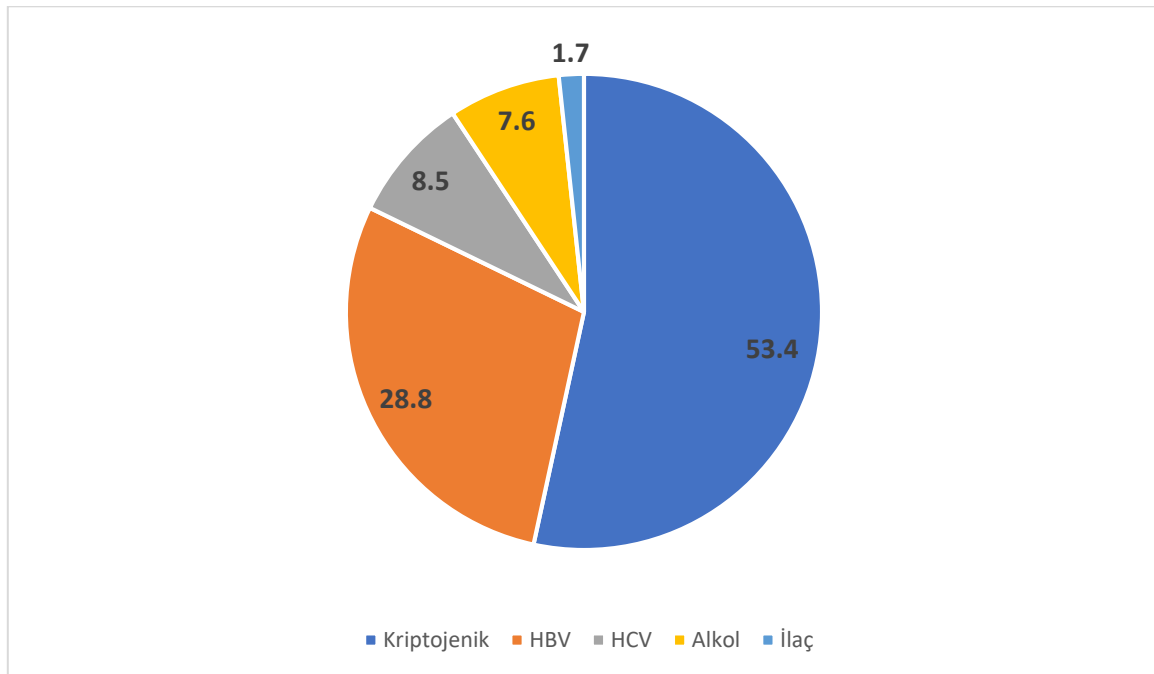
Komplikasyon		N	%
Siroz	Kompanse siroz	57	48.3
	Dekompanse siroz	61	51.7
Asit	Yok	71	60.2
	Minimal	15	12.7
	Orta seviyeli	8	6.8
	Yaygın	24	20.3
Asit enfeksiyonu	Var	13	11.0
	Yok	105	89.0
Ensefalopati	Var	30	25.4
	Yok	88	74.6
Ensefalopati evresi	Evre 1-2	21	17.8
	Evre 3-4	9	7.6
Varis kanaması	Var	37	31.4
	Yok	81	68.6
Özefagus Varisi	Yok	16	13.6
	1.derece	34	28.8
	2.derece	36	30.5
	3.derece	32	27.1
Band ligasyonu	Var	26	22.0
	Yok	92	78.0
Hepatorenal sendrom	Var	22	18.6
	Yok	96	81.4
Hepatopulmoner sendrom	Var	2	1.7
	Yok	116	98.3
PVT	Yok	92	78.0
	Parsiyel	24	20.3
	Tam	2	1.7
HCC	Var	13	11.0
	Yok	105	89.0
Portal hipertansiyon	Yok	8	6.8
	Evre 1-2	101	85.6
	Evre 3-4	9	7.6

Siroz etiyojisi, hastaların %53.4'ünde kriptojenik, %28.8'inde HBV, %8.5'inde HCV, %7.6'sında alkol, %1.7'sinde ilaçtı.

Tablo 9. Siroz etiyolojileri dağılımı

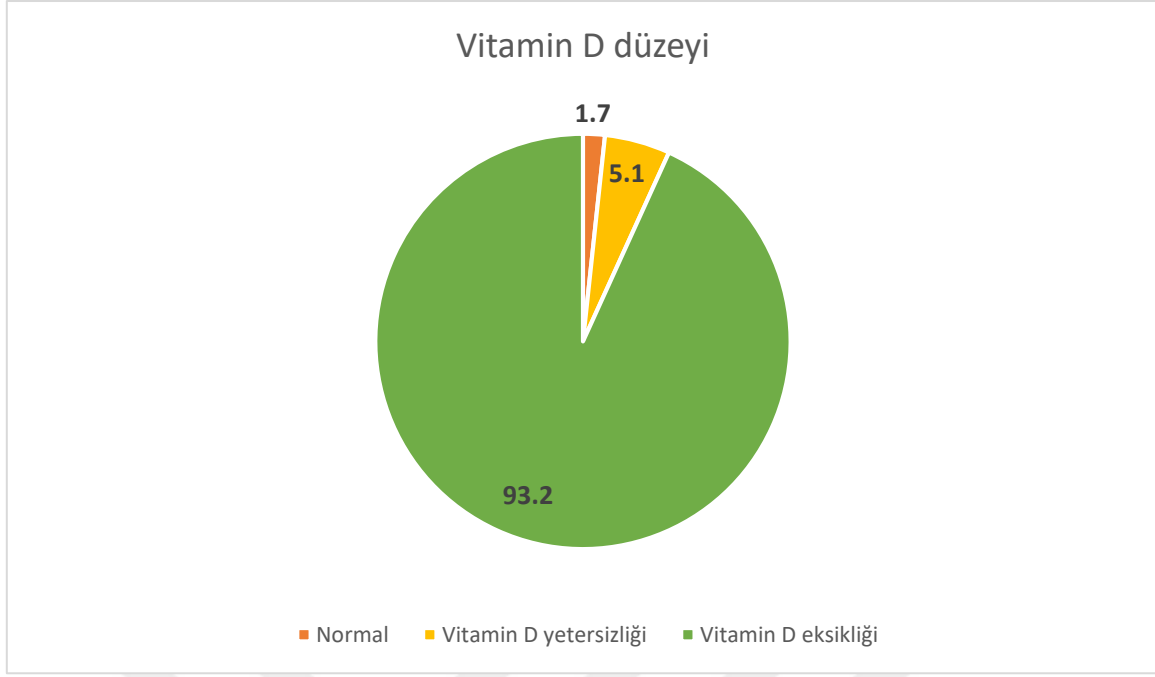
Etiyoloji	N	%
Kriptojenik	63	53.4
HBV	34	28.8
HCV	10	8.5
Alkol	9	7.6
İlaç	2	1.7

Şekil 9'da siroz etiyolojilerinin dağılımı şematize edilmiştir.



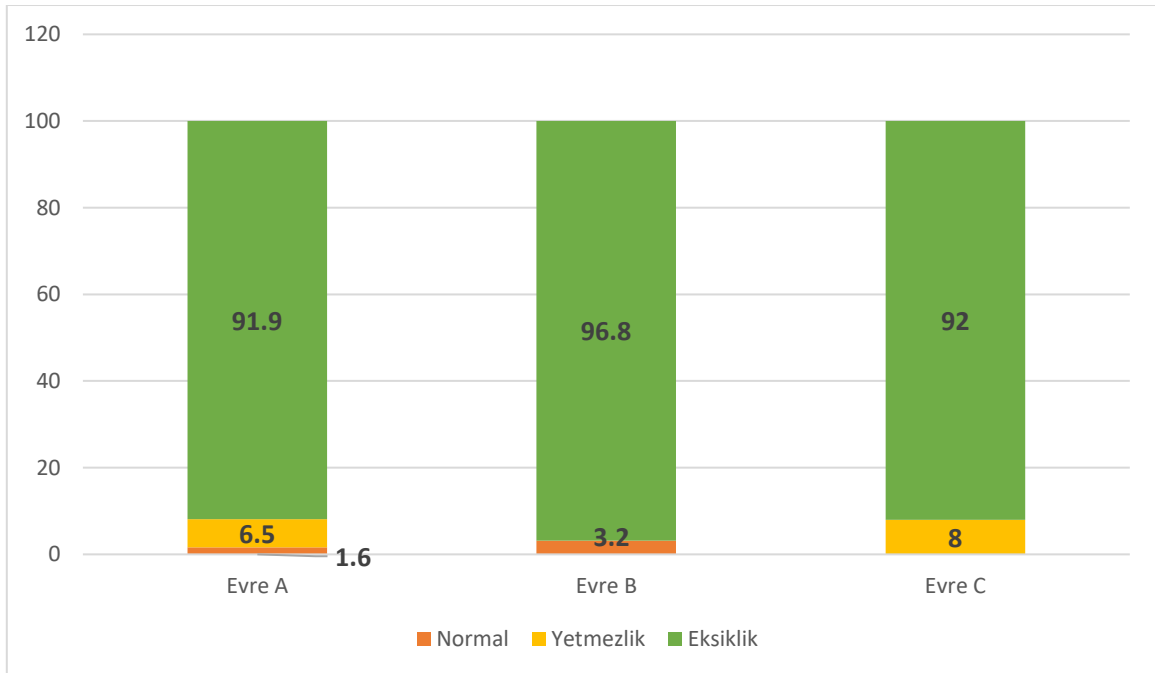
Şekil 9. Siroz etiyolojileri

Hastaların %93.2'sinde (n=110) Vitamin D eksikliği, %5.1'inde (n=6) Vitamin D yetmezliği vardı, hastaların sadece %1.7'sinde (n=2) vitamin D düzeyi normal sınırlardaydı.



Şekil 10. Hastaların Vitamin D düzeylerine göre dağılımı

Evre A hastaların %91.9’unda (n=57), Evre B hastaların %96.8’inde (n=30), Evre C hastaların %92.0’sinde (n=23) Vitamin D eksikliği mevcuttu. Evre A hastaların %6.5’inde (n=4), Evre C hastaların %8’inde (n=2) Vitamin D yetersizliği vardı. Evre A hastaların sadece %1.6’sı (n=1), Evre B hastaların %3.2’sinin (n=1) Vitamin D düzeyleri normaldi. Evre C hastalarda Vitamin D düzeyi normal olan hasta yoktu.



Şekil 11. Child evrelerine göre vitamin D düzeylerinin dağılımı

4.2. VİTAMİN D DÜZEYİ VE KLİNİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ

Vitamin D düzeyi kriptojenik etiyolojisi olanlarda 12.6 ± 11.7 ng/ml, HBV olanlarda 9.3 ± 5.3 ng/ml, HCV olanlarda 7.5 ± 3.6 ng/ml, alkol olanlarda 9.9 ± 5.4 ng/ml, ilaç olanlarda 6.9 ± 4.1 ng/ml'di. Etiyolojiler arasında Vitamin D düzeyi açısından farklılık yoktu ($p=0.210$).

Tablo 10. Siroz etiyolojilerine göre Vitamin D düzeyleri

Etiyoloji	Ortalama \pm SS	Median	p
Kriptojenik	12.6 ± 11.7	9.9	
HBV	9.3 ± 5.3	6.9	
HCV	7.5 ± 3.6	6.4	0.210
Alkol	9.9 ± 5.4	6.6	
İlaç	6.9 ± 4.1	6.9	

*Kruskal Wallis testi

Hastalarda komplikasyon varlığına göre Vitamin D düzeyleri değerlendirildiğinde, dekompanse siroz ($p=0.621$), asit ($p=0.233$), ensefalopati ($p=0.215$), varis kanaması ($p=0.988$), asit enfeksiyonu ($p=0.071$), hepatorenal sendrom ($p=0.670$), hepatopulmoner sendrom ($p=0.706$), PVT ($p=0.988$), HCC ($p=0.463$), portal hipertansiyon ($p=0.427$) ve özefagus varisi ($p=0.794$) varlığının Vitamin D düzeylerine etkisi olmadığı görüldü.

Tablo 11. Siroz komplikasyonlarına göre Vitamin D düzeyleri

Komplikasyon		Ortalama ± SS	p
Dekompanse siroz*	(+)	10.0 ± 5.4	0.621
	(-)	11.8 ± 12.2	
Asit**	(-)	10.8 ± 6.3	0.233
	Minimal	15.9 ± 20.0	
	Orta seviyeli	7.9 ± 4.5	
	Yaygın	9.1 ± 5.7	
Ensefalopati**	(-)	11.4 ± 10.3	0.215
	Evre 1-2	10.4 ± 6.0	
	Evre 3-4	7.2 ± 3.6	
Varis kanaması*	(-)	11.3 ± 10.8	0.988
	(+)	10.1 ± 5.1	
Asit enfeksiyonu*	(-)	11.3 ± 9.7	0.071
	(+)	7.9 ± 4.5	
Hepatorenal sendrom*	(-)	11.1 ± 10.0	0.670
	(+)	10.0 ± 5.8	
Hepatopulmoner sendrom*	(-)	10.9 ± 9.4	0.706
	(+)	13.0 ± 11.5	
PVT**	(-)	11.1 ± 10.1	0.988
	Parsiyel	9.9 ± 4.9	
	Tam	16.0 ± 16.9	
HCC*	(-)	10.9 ± 9.8	0.463
	(+)	10.7 ± 5.0	
Portal hipertansiyon**	(-)	8.1 ± 4.1	0.427
	Evre 1-2	11.3 ± 9.9	
	Evre 3-4	8.7 ± 4.9	
Özefagus varisi**	Yok	10.3 ± 6.7	0.794
	1.derece	11.2 ± 6.4	
	2.derece	12.4 ± 14.6	
	3.derece	9.3 ± 4.4	
Band ligasyonu	(-)	11.3 ± 10.3	0.560
	(+)	9.5 ± 4.8	

*Mann-Whitney U testi

**Kruskal-Wallis testi

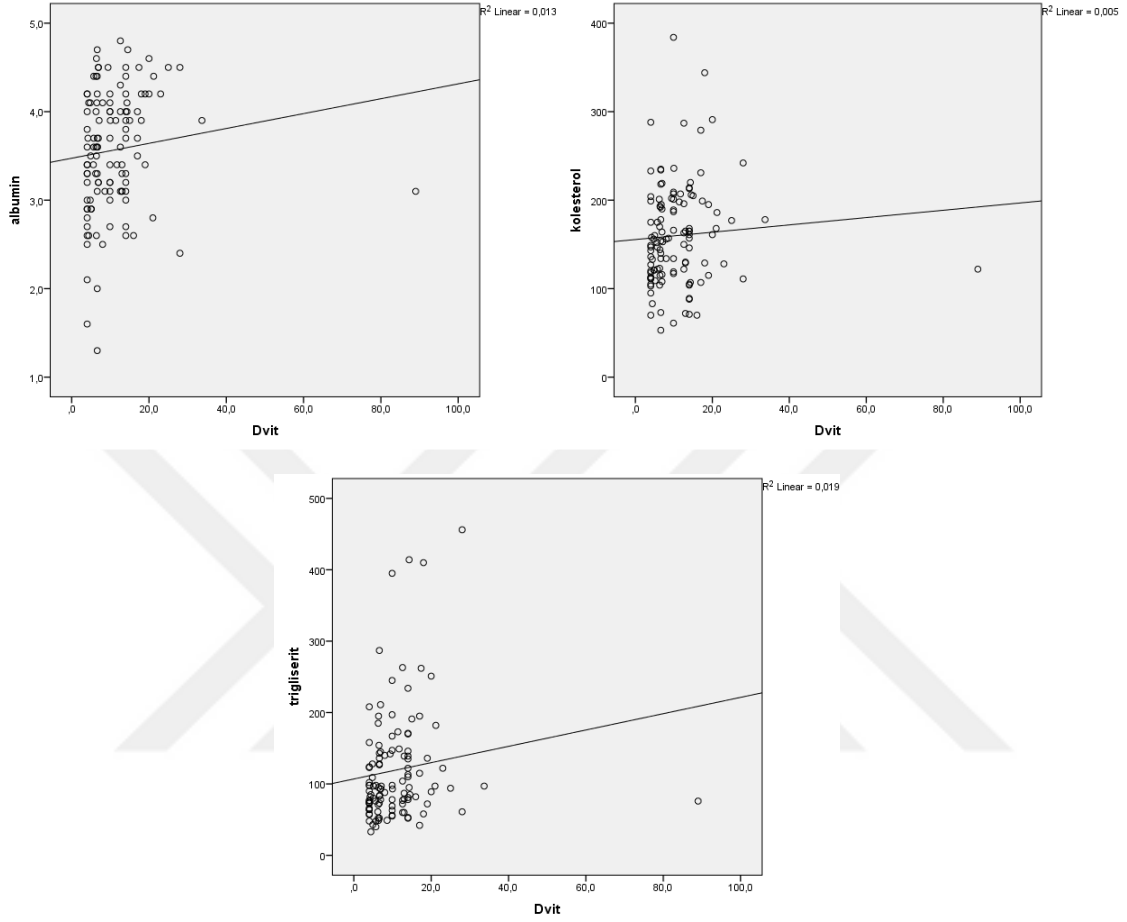
4.3. VİTAMİN D DÜZEYİ İLE SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE LABORUTUVAR ÖLÇÜMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Erkek hastaların ortalama Vitamin D düzeyi 10.3 ± 6.8 ng/ml, kadın hastaların 11.4 ± 10.9 ng/ml'ydi. Vitamin D düzeyi cinsiyetler arasında benzerdi ($p=0.511$). Hastaların

albümin (p=0.003), kolesterol (p=0.035) ve trigliserit (p=0.006) düzeyleri ile vitamin D düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon izlendi. Diğer ölçümler tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Hastaların Vitamin D düzeyi ile yaş, hemogram ve biyokimya ölçümlerinin ilişkisi

Parametre		Vitamin D
Yaş (yıl)	Rho	0.073
	p	0.433
Lökosit (10 ³ /ml)	Rho	0.155
	p	0.093
Hemoglobin (g/dl)	Rho	0.163
	p	0.077
Platelet (10 ³ /ml)	Rho	0.109
	p	0.241
Glukoz (mg/dl)	Rho	0.021
	p	0.821
Kreatinin (mg/dl)	Rho	0.070
	p	0.451
LDH (U/l)	Rho	-0.047
	p	0.611
Albümin (g/dl)	Rho	0.271
	p	0.003
Kolesterol (mg/dl)	Rho	0.195
	p	0.035
Trigliserit (mg/dl)	Rho	0.251
	p	0.006
LDL (mg/dl)	Rho	0.174
	p	0.060
HDL(mg/dl)	Rho	-0.087
	p	0.352
CRP (mg/l)	Rho	-0.053
	p	0.565
Sedimentasyon (mm/saat)	Rho	0.170
	p	0.067
HbA1C (%)	Rho	-0.055
	p	0.555
Ferritin (mg/l)	Rho	0.145
	p	0.117



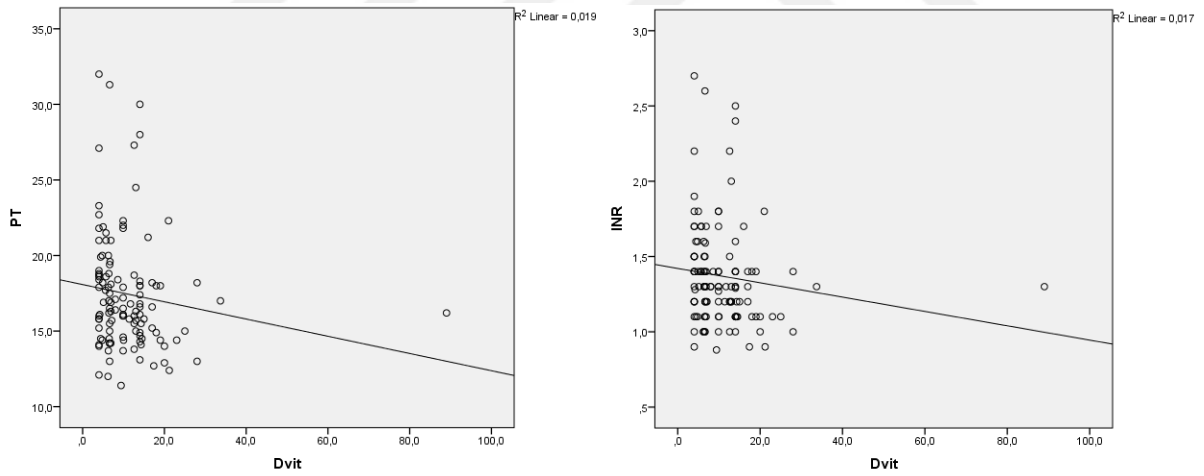
Şekil 12. Vitamin D düzeyi ile albümin, kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki

Hastaların AST, ALT, ALP, GGT ve bilirubin düzeyleri ile vitamin D düzeyi arasında ilişki gözlenmezken, PT ($p=0.003$) ve INR ($p=0.011$) seviyelerinin vitamin D düzeyleri ile ters yönde korele olduğu görüldü.

Tablo 13. Hastaların Vitamin D düzeyi ile karaciğer fonksiyon testlerinin ilişkisi

Parametre		Vitamin D
AST (U/l)	Rho	0.007
	p	0.940
ALT (U/l)	Rho	0.007
	p	0.937
ALP (U/l)	Rho	0.007
	p	0.939
GGT (U/l)	Rho	0.092
	p	0.322
Bilurubin (mg/dl)	Rho	-0.080
	p	0.390
PT (sn)	Rho	-0.237
	p	0.003
INR	Rho	-0.234
	p	0.011

*Spearman korelasyon analizi, Rho;korelasyon katsayısı

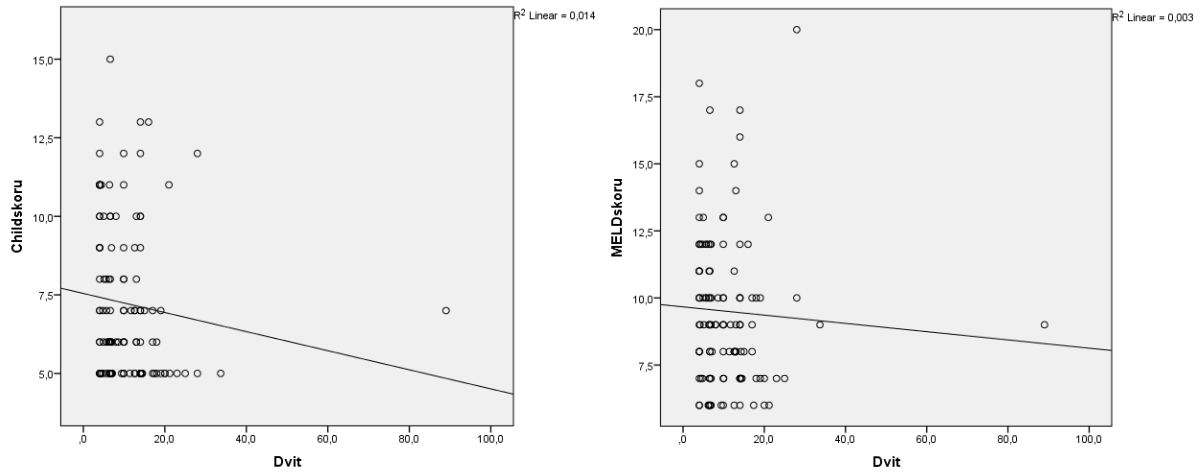


Şekil 13. Vitamin D düzeyi ile albümin, PT ve INR düzeyleri arasındaki ilişki

Hastaların Vitamin D düzeyleri ile Child skoru (p=0.008) ve MELD skoru (p=0.045) ters yönde koreleydi.

Tablo 14. Child ve MELD skorlarının Vitamin D düzeyleri ile ilişkisi

Parametre		Vitamin D
Child	Rho	-0.243
	p	0.008
MELD	Rho	-0.185
	p	0.045



Şekil 14. Vitamin D düzeyi ile albümin, Child ve MELD skorları arasındaki ilişki

Child evresine göre değerlendirildiğinde, Evre A hastaların (n=62) Vitamin D düzeyi 11.2 ± 6.5 ng/ml, Evre B hastaların 11.7 ± 14.9 ng/ml, Evre C hastaların 9.1 ± 6.2 ng/ml'ydı. Child evresine göre hastaların Vitamin D düzeyi farklılık göstermiyordu (p=0.140).

Tablo 15. Child evrelerine göre Vitamin D düzeyleri

Komplikasyon		Ortalama \pm SS	p
Child evresi	Evre A	11.2 ± 6.5	0.140
	Evre B	11.7 ± 14.9	
	Evre C	9.1 ± 6.2	

*Kruskal-Wallis testi

5. TARTIŞMA

Vitamin D kalsiyum hemostazının düzenlenmesi ve kemik sağlığında önemli rol oynamaktadır. İskelet sistemindeki etkilerinin yanında, insülin sekresyonu, hücre proliferasyonu, matriks metalloproteinazlarının inhibisyonu aracılığıyla hücre farklılaşması ve immün modülasyon görevlerinin de olduğu gösterilmiştir. 1-4. Karaciğer vitamin D metabolizmasında görevli olan majör organlardandır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda kronik karaciğer hastalığı ve siroz hastalarında vitamin D eksikliği veya yetersizliğinin sık olduğu gösterilmiştir (149).

Çalışmamıza bu nedenle siroz hastalarında vitamin D eksikliğinin ve sıklığının gösterilmesi, vitamin D düzeyleri ile sosyo-demografik özellikler, laboratuvar bulguları, Child ve Meld skorları ile değerlendirilen siroz şiddeti ve siroz komplikasyonları ile olan ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın ilk dikkat çeken bulgusu siroz hastalarının %93.2'sinde vitamin D eksikliği olmasıydı. Vitamin D düzeyleri ile hastaların albümin ($p=0.003$), kolesterol ($p=0.035$) ve trigliserit ($p=0.006$) düzeyleri arasında pozitif yönde, PT ($p=0.003$) ve INR ($p=0.011$) seviyeleri ile negatif yönde ilişkili olduğu görüldü. Bununla birlikte, Child ve Meld skorları ile vitamin D düzeylerinin ters yönde korelasyon içinde olduğu görüldü. Bulgularımız daha önceki çalışmaların sonuçlarını desteklemekteydi (2; 127; 150; 151; 152).

Fisher ve ark'ı (127) tarafından yapılan çalışmada kolestatik olmayan 100 kronik karaciğer hastasında (40 hasta alkole bağlı, 38 hasta hepatit C'ye bağlı, 12 hasta hepatit B'ye bağlı, 4 hasta otoimmün hepatite bağlı, 4 hasta hemakromatozise bağlı, 2 hasta non-alkolik steatohepatite bağlı) vitamin D seviyelerini değerlendirmiştir. Bu hastalar arasında sirozu olan 50 hastanın %86.3'ünde vitamin D eksikliği varken, sirozu olmayan hastaların %49'unda vitamin D eksikliği tespit edilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda Child-Pugh evre C hastaların vitamin D seviyeleri evre A hastalardan düşük bulunmuştur. 25 (OH) vitamin D seviyeleri INR seviyeleriyle negatif yönde ve albümin seviyeleriyle pozitif yönde körele bulunmuştur. Serum 25 (OH) Vitamin D seviyelerinin 25'in altında olması koagülopati, hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi, ALP artışı, anemi ve trombositopeni üzerinde belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde siroz hastalarında vitamin D eksikliğinin sık olduğu

(%93.2), vitamin D seviyelerinin Child ve Meld skorlarıyla değerlendirilen siroz şiddeti arttıkça azalma eğilimde olduğu, albümin seviyeleriyle pozitif yönde, INR seviyeleriyle negatif yönde ilişkili olduğu doğrulanmıştır.

Kumar ve ark'ının (152) 2017 yılında yaptıkları çalışmada 160 siroz hastası değerlendirilmiş, sağlıklı birinci derece akrabalarıyla vitamin D seviyeleri açısından karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunun %51'inde vitamin D seviyeleri düşük bulunurken, siroz hastalarının %80'inde vitamin D seviyeleri eksik bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca siroz etiyojileri vitamin D seviyeleri arasında ilişki olmadığı, Child ve Meld skorlarının vitamin D seviyelerinde belirleyici olduğu ifade edilmiştir.

Matin ve ark'ı (153) tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada 58 siroz hastasının %93'ünde vitamin D eksikliği, %3.5'inde vitamin D yetersizliği bulunmuştur. 25 (OH) D seviyeleri ile siroz etiyojileri arasında ilişki olmadığı görülmüştür. çalışmamıza benzer şekilde, vitamin D seviyeleri Child evreleriyle ilişkilendirilmiştir.

Arteh ve ark'ı (2) 118 hastayı değerlendirmiştir (43 hasta hepatit C sirozu, 57 hasta hepatit C, 18 hasta hepatit C dışı siroz). Sirozlu hepatit C hastaların %16.3'ünde hafif, %48.8'inde orta, %30.2'sinde şiddetli vitamin D yetmezliği olduğu gösterilmiştir. Sirozu olan hastalarda vitamin D eksikliğinin daha belirgin olduğu, sirozu olan hastalarda vitamin D eksikliğinin %90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bu iki çalışmada siroz varlığının vitamin D eksikliği için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Peter ve ark'ı (154) karaciğer transplantasyonu bekleyen 202 hastanın transplant öncesi ve sonrası vitamin D seviyelerini değerlendirmiştir. Transplant öncesinde hastaların %84'ünde 25 (OH) vitamin D seviyelerinin eksik olduğu, %77'sinin 1,25 (OH)2D seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür. Transplant öncesinde 25 (OH) D ve 1,25 (OH)2D seviyelerinin Meld skoru ve hipoalbuminemi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Transplant sonrasında, 25 (OH) D, albümin ve vitamin D bağlayıcı protein seviyelerinde anlamlı artış izlenmiştir. Bu bulgular ışığında vitamin D seviyelerinin karaciğer fonksiyonlarıyla yakından ilişkili olduğu, karaciğer fonksiyonlarında düzelme olduğunda vitamin D seviyelerinin olumlu yönde etkilendiği sonucuna varılabilir.

Sirozun da içerisinde olduğu kronik karaciğer hastalığında vitamin D seviyelerinde azalma için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Öncelikle, kronik hastalığı olan hastaların güneşe çıkabilmeleri zorlaşmıştır. Bununla birlikte suçlanan diğer mekanizmalar içerisinde vitamin D'nin karaciğerdeki hidroksilasyonunda azalma olması, adipoz doku tarafından

vitamin D uptake'nin artması, intestinal absorpsiyonun bozulması, diyetle vitamin D alımının azalması, Vitamin D taşıyıcı protein sentezinin azalması yer almaktadır (155). Özellikle vitamin D seviyelerinin albümin seviyeleri ile pozitif yönde, INR ile negatif yönde korele olması, karaciğerin yapım fonksiyonunun azalması ve dolayısıyla vitamin D taşıyıcı protein sentezinin azalmasıyla ilişkilidir.

Parankimal ve kolestatik karaciğer hastalıklarında karaciğerde vitamin D hidroksilasyonun bozulduğu 1970-80 yıllarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Hepner ve ark'ı (150), Wagonfeld ve ark'ı (156), Jung ve ark'ı (157), Danielsson ve ark'ı (158) tarafından yapılan çalışmalarda siroz hastalarında oral veya intravenöz vitamin D uygulamasından sonra serum 25 OH vitamin D seviyelerinde belirgin artış olmadığı görülmüştür. Bu bulgular siroz hastalarında vitamin D hidroksilasyonunun karaciğerde bozulduğuna işaret etmektedir. Primer biliyer siroz gibi kolestatik karaciğer hastalıklarında yağda çözünen vitamin D absorbe edilememesi, enterohepatik sirkülasyonun bozulması nedeniyle vitamin D'nin intestinal absorpsiyonu bozulmaktadır (149). Diğer taraftan, kronik karaciğer hastalığı ve sirozun önde gelen nedenlerden olan hepatit C enfeksiyonunda vitamin D takviyesi yapıldığında virüslere karşı verilen yanıtın arttığı bildirilmiştir. Abu-Mouch ve ark'ı (159) daha önce tedavi verilmemiş 58 HCV hastasını iki gruba ayırarak, bir gruba peg interferon alfa ve ribavirin, diğer gruba peg interferon alfa, ribavirin ve vitamin D vermiştir. Çalışmanın sonucunda vitamin D takviyesi yapılan gruptaki virolojik yanıtın diğer gruba göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda vitamin D seviyelerinin siroz etiyojileri arasında değişim göstermediği görüldü ($p=0.210$). Kronik karaciğer hastalığı etiyojileri ile vitamin D seviyeleri arasında ilişki olmaması, vitamin D seviyelerinin Child ($p=0.008$) ve Meld skorları ($p=0.045$), PT ($p=0.003$), INR ($p=0.011$) ve albümin ($p=0.003$) seviyeleri ile ilişki olması, vitamin D seviyelerinin etiyojilerden ziyade hastalık şiddeti ve karaciğer fonksiyonlarıyla ilişkili olduğuna işaret etmekteydi. Malham ve ark'ı (151) tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada alkolik sirozu olan 89 hasta ile primer biliyer sirozu olan 34 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Alkolik sirozu olan hastaların %85'inde vitamin D seviyeleri 50 nmol/L'nin altında, %5'inde 25 nmol/L'nin altındayken, primer biliyer siroz hastalarında bu oranlar sırasıyla %60 ve %16 bulunmuştur. her iki grupta da serum vitamin D seviyeleri Child-Pugh skoruyla değerlendirilen karaciğer hastalığının şiddetiyle körele bulunmuştur. Alkolik karaciğer hastalığında vitamin D seviyelerinin primer biliyer siroz hastalarından düşük bulunmasına rağmen ($p<0.001$), alkolik siroz hastalarının hastalık şiddetinin daha ileri olduğu görülmüştür. alkolik siroz hastalarının 16'sı Child evre A, 36'sı Child evre B, 37'si Child evre

C iken primer biliyer siroz hastalarının 33'ü Child evre A, 1'i Child evre B'ydi. Primer biliyer siroz hastalarının hiçbiri Child Evre C değildi. Çalışmada Vitamin D eksikliğinin karaciğer hastalığı etiolojisinden ziyade, karaciğer disfonksiyonunun şiddetiyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da etiolojiler arasında vitamin D seviyelerinin farklı olmaması, ancak Child ve Meld skorlarıyla vitamin D'nin ilişkili olması bu bulguları desteklemekteydi.

Çalışmamızın ayrıca vitamin D seviyelerinin total kolesterol ($p=0.035$) ve trigliserid ($p=0.006$) düzeyleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Vitamin D seviyelerinin lipid profili üzerinde etkisi olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (160). Ancak sonuçlarımız vitamin D'nin lipid profili ile değil karaciğer fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu yönünde yorumlanmalıdır. Ghadir ve ark'ı (161) tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada 50 siroz hastası, yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 50 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmıştır. Siroz hastalarında trigliserid ve kolesterol seviyelerinin kontrollerden daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca Meld skoruyla değerlendirilen siroz şiddetinin trigliserid ve kolesterol ile ters yönde ilişkili olduğu görülmüştür. Phukan ve ark'ı (162) tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada da benzer şekilde siroz hastalarında total serum kolesterol seviyelerinde kontrollere kıyasla azalma olduğu bildirilmiştir. Kackar ve ark'ı (163) ise serum kolesterol seviyelerinin siroz progresse oldukça aşamalı olarak azaldığını bildirmiştir. Bu nedenle çalışmamızda vitamin D seviyeleri ile total kolesterol ve trigliserid seviyelerinin ilişkili olmasında, kolesterol ve trigliserid seviyelerinin karaciğer hastalığının şiddetini yansıtması etkili olabilir. Ancak bu ilişkinin gösterilmesi için ek çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda siroz komplikasyonlarıyla vitamin D seviyeleri arasında bir ilişki olmadığı görüldü. Ancak literatürdeki sonuçlar çelişkiliydi. Finkelmeier ve ark'ı (164) tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada çalışmamızdan farklı olarak dekompanse sirozu ve enfeksiyon komplikasyonu olanlarda vitamin D seviyesi daha düşük bulunmuştur. Prospektif dizayndaki bu çalışmada aynı zamanda vitamin D'nin mortalite üzerinde belirleyici olduğu ifade edilmiştir.

Anty ve ark'ı (165) tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada hospitalize edilen 88 hastada vitamin D seviyeleri değerlendirilmiştir. Vitamin D seviyesi düşük olan hastalarda enfeksiyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Siroz şiddetiyle vitamin D seviyelerinin ilişkili olduğu görülmüştür. Enfeksiyonların da mortalite üzerinde belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları siroz komplikasyonları ile vitamin D seviyelerinin ilişkili olduğu yönündedir. Ancak siroz şiddetinin vitamin D seviyeleri üzerinde etkisi olduğu dikkate

alındığında vitamin D seviyelerinin siroz komplikasyonlarıyla ilişkili olup olmaması komplike hale gelmektedir. Yine komplikasyonların Child evreleri arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle siroz komplikasyonları ve vitamin D seviyeleri arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için ek çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kronik karaciğer hastalığında Vitamin D eksikliği gelişimi multifaktöryeldir, ancak nedenlerden bağımsız olarak vitamni D eksikliği düzeltilmesi gereken bir patolojidir. Genel popülasyonda vitamin D eksikliği osteoporoz için iyi bilinen bir risk faktörüdür (166; 167). Aynı zamanda kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar (inflamatuvar barsak hastalığı, romatodi artrit, psoriasis, multiple sklerozis, diyabetes mellitus), kanser (kolon, prostat, meme) ve metabolik bozukluklarla (metabolik sendrom, hipertansiyon) ilişkili olduğu yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır (168; 169; 170). Vitamin D'nin karaciğer hasarı, fibrozisi ve doku remodelling üzerindeki çeşitli etkileri olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin D ve derivelere hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve immünmodülasyonun potent regülatörleridir 3. Bu etkileri içerisinde matriks metalloproteinazların (MMP) inhibisyonu, fibroblast proliferasyonunun baskılanması ve kollajen üretiminin artması yer almaktadır (171; 172). Vitamin D eksikliği dolaşımdaki MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinin artmasına neden olmaktadır, ancak vitamin D takvisiyle bu durum tersine dönmektedir (173). Hepatositler karaciğerin ekstraselüler matriks remodellinginde görevli olan majör MMP ve inhibitörlerinin sentezinden sorumludur (49). MMP-2 ve MMP-9 disse aralığının başlıca bileşenleri olan kollajen IV ve fibronektin gibi bazal membran komponentlerinin yıkımından sorumludur. MMP'lerin inhibisyonu bu nedenle karaciğeri iskemik hasardan korumaktadır (174; 175). Sonuç olarak, serum 25 (OH) vitamin D seviyelerinin kronik karaciğer hastalığında görülen patolojilere katkı sağladığı söylenebilir. Vitamin D eksikliğinin düzeltilmesi kronik karaciğer hastalığında antisirotik stratejiler için önemli bir terapotik hedefdir. Bu nedenle kronik karaciğer hastalığında vitamin D seviyeleri değerlendirilmeli ve 30 ng/ml üzerinde tutulmalıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Çalışmamız dizaynı gereği neden-sonuç ilişkisinin kurulmasına izin vermemektedir. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı kısmen azdı, ancak daha az hasta sayısı ile gerçekleştirilen çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamız prospektif dizaynda olmadığı için vitamin D seviyelerinin hastalık sürecindeki seyri hakkında yorum yapılamamıştır. Prospektif dizayndaki çalışmalarla vitamin D seviyesi ve kronik karaciğer hastalığı şiddeti arasındaki ilişki aydınlatılabilir. Diğer taraftan, çalışmamızda siroz komplikasyonları ile vitamin D seviyeleri arasında ilişki gösterilememiştir. Siroz komplikasyonlarından bazılarının sıklığı %2'nin altındaydı (hepatorenal sendrom). Bazı

komplkasyonların ise neredeyse tüm hastalarda mevcuttu (portal hipertansiyon). Çalışmaya dahil edilen hastaların komplkasyon varlığı açısından heterojen dağılması, komplkasyonlar ve vitamin D seviyeleri arasındaki ilişkinin gösterilememesine neden olmuş olabilir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda 118 siroz hastasının %93.2'sinde vitamin D eksikliği, %5.1'inde vitamin D yetersizliği bulunduğu görülmüştür. siroz hastalarının sadece %1.7'sinde vitamin D düzeyleri normaldir. Vitamin D seviyeleri ile siroz etiyojileri arasında ilişki bulunmamaktadır. Siroz komplikasyonlarından hiçbiri ile vitamin D seviyesi ilişkili bulunmamıştır. Vitamin D seviyeleri albümin, kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile pozitif yönde, PT ve INR seviyeleri ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Diğer taraftan, Child ve Meld skorlarıyla değerlendirilen siroz şiddeti arttıkça vitamin D seviyelerinin azaldığı görülmüştür.

Sonuç olarak, siroz hastalarında vitamin D seviyelerinde karaciğer fonksiyonlarının belirleyici olduğu söylenebilir. Dolayısıyla vitamin D'nin de karaciğer fonksiyonlarını yansıttığı düşünülebilir. Siroz hastalarında vitamin D eksikliğinin yaygınlığı dikkate alındığında, tüm hastaların vitamin D açısından taranması, vitamin D seviyelerinin normal aralıkta tutulmasının karaciğer sağlığı üzerinde önemli etkileri olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(8):690-6.
2. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2624–8.
3. Han YP, Kong M, Zheng S, Ren Y, Zhu L, Shi H, et al. Vitamin D in liver diseases: from mechanisms to clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28 Suppl 1:49-55.
4. Stokes CS, Volmer DA, Grunhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int.* 2013;33(3):338-52.
5. Bismuth, H., Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg*, 1982. 6(1): p. 3-9.
6. Abdel-Misih, S.R.Z. and M. Bloomston, Liver Anatomy. *The Surgical clinics of North America*, 2010. 90(4): p. 643-653.
7. Couinaud, C., Le foie. *Etudes anatomiques et chirurgicales.* Paris: Masson. 1957.
8. Jamieson, G., *The anatomy of general surgical operations.* 2nd edition. 2006: Edinburgh (NY): Churchill Livingstone/Elsevier. p. 8–23.
9. Kogure, K., et al., Close relation between the inferior vena cava ligament and the caudate lobe in the human liver. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 2007. 14(3): p. 297-301.
10. Pringle, J.H., V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Annals of Surgery*, 1908. 48(4): p. 541-549.
11. Skandalakis, J.E., et al., Hepatic surgical anatomy. *Surgical Clinics of North America*, 2004. 84(2): p. 413-435.
12. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838–51.

13. Dooley J, Lok A, Burroughs AK, Heathcote E, eds. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*, 12th edn. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011.
14. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217–31.
15. Hytioglou P, Snover DC, Alves V, et al. Beyond “cirrhosis”: a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 5–9.
16. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.
17. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593–608.
18. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2012; 61: 1–52.
19. Ökten A. Türkiye’de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji*, 2003;7/3.
20. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995; 21: 1238–47.
21. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604–20.
22. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 458–61.
23. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-61.
24. Zhou W-C, Zhang Q-B, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(23):7312-7324.
25. Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis*. 2005;10:927–939.
26. Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med*. 1993;328:1828–1835.

27. Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology*. 2012;56:300–310.
28. Oakley F, Meso M, Iredale JP, Green K, Marek CJ, Zhou X, May MJ, Millward-Sadler H, Wright MC, Mann DA. Inhibition of inhibitor of kappaB kinases stimulates hepatic stellate cell apoptosis and accelerated recovery from rat liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2005;128:108–120.
29. Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis--role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed*. 2002;4:27.
30. He Y, Huang C, Zhang SP, Sun X, Long XR, Li J. The potential of microRNAs in liver fibrosis. *Cell Signal*. 2012;24:2268–2272.
31. Mori T, Okanoue T, Sawa Y, Hori N, Ohta M, Kagawa K. Defenestration of the sinusoidal endothelial cell in a rat model of cirrhosis. *Hepatology*. 1993;17:891–897.
32. Straub AC, Stolz DB, Ross MA, Hernández-Zavala A, Soucy NV, Klei LR, Barchowsky A. Arsenic stimulates sinusoidal endothelial cell capillarization and vessel remodeling in mouse liver. *Hepatology*. 2007;45:205–212.
33. Okanoue T, Mori T, Sakamoto S, Itoh Y. Role of sinusoidal endothelial cells in liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995;10 Suppl 1:S35–S37.
34. Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, Hibi T. Recent advances in liver sinusoidal endothelial ultrastructure and fine structure immunocytochemistry. *Micron*. 2012;43:129–134.
35. Deaciuc IV, D'Souza NB, Fortunato F, Hill DB, Sarphe TG, McClain CJ. Alcohol-induced sinusoidal endothelial cell dysfunction in the mouse is associated with exacerbated liver apoptosis and can be reversed by caspase inhibition. *Hepatol Res*. 2001;19:85–97.
36. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2001;161:III–XIII, 1-151.
37. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7413–7420.
38. Noda T, Mimura H, Orita K. Assessment of Kupffer cell function in rats with chronic liver injury caused by CCl₄. *Hepatogastroenterology*. 1990;37:319–323.

39. Friedman SL, Arthur MJ. Activation of cultured rat hepatic lipocytes by Kupffer cell conditioned medium. Direct enhancement of matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors. *J Clin Invest*.
40. Matsuoka M, Zhang MY, Tsukamoto H. Sensitization of hepatic lipocytes by high-fat diet to stimulatory effects of Kupffer cell-derived factors: implication in alcoholic liver fibrogenesis. *Hepatology*. 1990;11:173–182.
41. Matsuoka M, Tsukamoto H. Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell-derived transforming growth factor beta: implication for a pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis. *Hepatology*. 1990;11:599–605.
42. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115:209–218.
43. Schattenberg JM, Nagel M, Kim YO, Kohl T, Wörns MA, Zimmermann T, Schad A, Longerich T, Schuppan D, He YW, et al. Increased hepatic fibrosis and JNK2-dependent liver injury in mice exhibiting hepatocyte-specific deletion of cFLIP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303:G498–G506.
44. Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Solá S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, Moura MC, Camilo ME, Rodrigues CM. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1708–1717.
45. Pianko S, Patella S, Sievert W. Alcohol consumption induces hepatocyte apoptosis in patients with chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:798–805.
46. Marshall A, Rushbrook S, Davies SE, Morris LS, Scott IS, Vowler SL, Coleman N, Alexander G. Relation between hepatocyte G1 arrest, impaired hepatic regeneration, and fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2005;128:33–42.
47. Lunz JG, Tsuji H, Nozaki I, Murase N, Demetris AJ. An inhibitor of cyclin-dependent kinase, stress-induced p21Waf-1/Cip-1, mediates hepatocyte mito-inhibition during the evolution of cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:1262–1271.
48. Chen L, Yang Z, Qiu F. Studies on hepatocyte apoptosis, proliferation and oncogene c-fos expression in carbon tetrachloride-induced cirrhotic rat liver. *J Tongji Med Univ*. 1999;19:53–55.

49. Garcíade León Mdel C, Montfort I, Tello Montes E, López Vancell R, Olivos García A, González Canto A, Nequiz-Avendaño M, Pérez-Tamayo R. Hepatocyte production of modulators of extracellular liver matrix in normal and cirrhotic rat liver. *Exp Mol Pathol*. 2006;80:97–108.
50. Jeong WI, Do SH, Yun HS, Song BJ, Kim SJ, Kwak WJ, Yoo SE, Park HY, Jeong KS. Hypoxia potentiates transforming growth factor-beta expression of hepatocyte during the cirrhotic condition in rat liver. *Liver Int*. 2004;24:658–668.
51. Wiemann SU, Satyanarayana A, Tsahuridu M, Tillmann HL, Zender L, Klempnauer J, Flemming P, Franco S, Blasco MA, Manns MP, et al. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis. *FASEB J*. 2002;16:935–942.
52. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148:547.
53. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74:756.
54. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978; 31:395.
55. Abrams GA, Concato J, Fallon MB. Muscle cramps in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1363.
56. Burra P, Germani G, Masier A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation* 2010; 89:1425.
57. Cundy TF, Butler J, Pope RM, et al. Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease. *Gut* 1991; 32:202.
58. van Thiel DH, Gavalier JS, Spero JA, et al. Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. *Hepatology* 1981; 1:39.
59. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60:643.

60. Pirovino M, Linder R, Boss C, et al. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr* 1988; 66:298.
61. Zaman A, Hapke R, Flora K, et al. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3292.
62. Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA. Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:723.
63. Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1989; 96:510.
64. Tangerman A, Meuwese-Arends MT, Jansen JB. Cause and composition of foetor hepaticus. *Lancet* 1994; 343:483.
65. Van Thiel DH, Gavalier JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. *Semin Liver Dis* 1985; 5:35.
66. Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA* 1982; 247:1164.
67. Niederau C, Sonnenberg A, Müller JE, et al. Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas, and portal vein. *Radiology* 1983; 149:537.
68. Erlinger S, Benhamou J. Cirrhosis: Clinical aspects. In: *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Mcintyre N, Benhamou J, Rizzetto M, et al (Eds), University Press, Oxford 1991. p.380.
69. Nieto AF, Doty DB. Superior vena cava obstruction: clinical syndrome, etiology, and treatment. *Curr Probl Cancer* 1986; 10:441.
70. Groszmann R, Franchis R. Portal Hypertension. In: *Diseases of the Liver*, Eighth Edition, Schiff E, Sorrell M, Maddrey W (Eds), Lippincott Williams & Wilkens, Philadelphia 1999. p.415.
71. Fitzpatrick T, Johnson R, Polano M, et al. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Common and Serious Diseases*, Second edition, McGraw Hill, Inc, New York 1994.

72. Mills PR, Vallance R, Birnie G, et al. A prospective survey of radiological bone and joint changes in primary biliary cirrhosis. *Clin Radiol* 1981; 32:297.
73. Attali P, Ink O, Pelletier G, et al. Dupuytren's contracture, alcohol consumption, and chronic liver disease. *Arch Intern Med* 1987; 147:1065.
74. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward AM. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *Am J Clin Pathol* 1978; 70:248.
75. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:44.
76. Pratt D, Kaplan M. Evaluation of the Liver A: Laboratory Tests. In: Schiff's Diseases of the Liver, Eighth Edition, Schiff E, Sorrell M, Maddrey W (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999. p.205.
77. Goldberg DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1980; 12:1.
78. Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, et al. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1999; 30:865.
79. Mutlu EA, Keshavarzian A, Mutlu GM. Hyperalbuminemia and elevated transaminases associated with high-protein diet. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41:759.
80. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365:147.
81. Asbert M, Ginès A, Ginès P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104:1485.
82. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:689.
83. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2009;15(37):4653-4658.
84. Triger DR, Wright R. Hyperglobulinaemia in liver disease. *Lancet* 1973; 1:1494.
85. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20:119.

86. Runyon BA. A Primer on Detecting Cirrhosis and Caring for These Patients without Causing Harm. *Int J Hepatol* 2011; 2011:801983.
87. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA* 2012; 307:832.
88. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology* 1989; 172:389.
89. Simonovský V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol* 1999; 72:29.
90. Zwiebel WJ. Sonographic diagnosis of hepatic vascular disorders. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16:34.
91. Vertemati M, Minola E, Goffredi M, Sabatella G, Gambacorta M, Vizzotto L. Computerized morphometry of the cirrhotic liver: comparative analysis in primary biliary cirrhosis, alcoholic cirrhosis, and posthepatic cirrhosis. *Microsc Res Tech*. 2004 Oct;65(3):113-21.
92. Ito K, Mitchell DG, Gabata T, Hussain SM. Expanded gallbladder fossa: simple MR imaging sign of cirrhosis. *Radiology* 1999; 211:723.
93. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, et al. Viral-induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:591.
94. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, et al. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999; 212:227.
95. Finn JP, Kane RA, Edelman RR, et al. Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:989.
96. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006;55(3):403-408.
97. Geng X-X, Huang R-G, Lin J-M, Jiang N, Yang X-X. Transient Elastography in Clinical Detection of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2016;22(4):294-303.
98. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344:495.

99. [No authors listed] Diagnosis of fibrosis and cirrhosis. Liver biopsy is not always necessary. *Prescrire Int.* 2010;19(105):38-42.
100. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem. Sci.* 2004; 29: 664–73.
101. Chen KS, Prah J, DeLuca HF. Isolation and expression of human 1,25-dihydroxyvitamin D₃ 24-hydroxylase cDNA. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 1993; 90: 4543–7.
102. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D₃ by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J. Clin. Invest.* 1983; 72: 1856–60.
103. Reichel H, Koeffler HP, Bishop JE, Norman AW. 25-Hydroxyvitamin D₃ metabolism by lipopolysaccharide-stimulated normal human macrophages. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 1–9.
104. Reichel H, Bishop JE, Koeffler HP, Norman AW. Evidence for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production by cultured porcine alveolar macrophages. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1991; 75: 163–7.
105. Overbergh L, Stoffels K, Waer M, Verstuyf A, Bouillon R, Mathieu C. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1 α hydroxylase in human monocytic THP1 cells: mechanisms of interferon-gamma-mediated induction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3566–74.
106. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2058.
107. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2997.
108. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16:83.
109. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92:123.
110. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1283.

111. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296:2832.
112. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5:693.
113. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37:113.
114. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356:i6583.
115. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156:105.
116. Bouillon R. Vitamin D as potential baseline therapy for blood pressure control. *Am J Hypertens* 2009; 22:816.
117. McGreevy C, Williams D. New insights about vitamin D and cardiovascular disease: a narrative review. *Ann Intern Med* 2011; 155:820.
118. Borkar VV, Devidayal, Verma S, Bhalla AK. Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2010; 11:345.
119. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013; 10:e1001383.
120. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1627.
121. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses* 2001; 56:367.
122. Balion C, Griffith LE, Striffler L, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012; 79:1397.

123. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346:f1169.
124. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168:1629.
125. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clinical Endocrin Metab* 2011; 96: 1911–30.
126. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50(Suppl 1): i1–9.
127. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 513–20.
128. Chen CC, Wang SS, Jeng FS, Lee SD. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: Is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 417–21.
129. Miroliaee A, Nasiri-Toosi M, Khalilzadeh O, et al. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in noncholestatic chronic liver disease: a cross-sectional study. *Hepatol Int* 2010; 4: 634–40.
130. Rode A, Furlanos S, Nicoll A. Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 618–20.
131. Putz-Bankuti C, Pilz S, Stojakovic T, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease. *Liver Int* 2012; 32: 845–51.
132. 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: 517–24.
133. Bitetto D, Fabris C, Falletti E, et al. Vitamin D and the risk of acute allograft rejection following human liver transplantation. *Liver Int* 2010; 30: 417–44.
134. Corey KE, Zheng H, Mendez-Navarro J, et al. Serum vitamin D levels are not predictive of the progression of chronic liver disease in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *PLoS ONE* 2012; 7: e27144.

135. Bikle DD, Halloran BP, Gee E, Ryzen E, Haddad JG. Free 25-hydroxyvitamin D levels are normal in subjects with liver disease and reduced total 25-hydroxyvitamin D levels. *J Clin Invest* 1986; 78: 748–52.
136. Zella LA, Shevde NK, Hollis BW, Cooke NE, Pike JW. Vitamin D-binding protein influences total circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ but does not directly modulate the bioactive levels of the hormone in vivo. *Endocrinology* 2008; 149: 3656–67.
137. Caniggia A, Lore F, di Cairano G, Nuti R. Main endocrine modulators of vitamin D hydroxylases in human pathophysiology. *J Steroid Biochem* 1987; 27: 815–24.
138. Petta S, Camma C, Scazzone C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 51: 1158–67.
139. Thompson KJ, Mckillop IH, Schrum LW. Targeting collagen expression in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2473–81.
140. Trautwein C, Possienke M, Schlitt HJ, et al. Bone density and metabolism in patients with viral hepatitis and cholestatic liver diseases before and after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2343–51.
141. Hay JE, Guichelaar MM. Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 747–66.
142. Compston J. US and UK guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis: similarities and differences. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 66–9.
143. Guanabens N, Parés A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35:438–45.
144. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007; 46: 1271–8.
145. Falletti E. Vitamin D receptor gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3016.
146. Canbay A, Higuchi H, Bronk SF, et al. Fas enhances fibrogenesis in the bile duct ligated mouse: A link between apoptosis and fibrosis. *Gastroenterology* 2002;123: 1323–30.
147. Pourgholami MH, Akhter J, Lu Y, Morris DL. In vitro and in vivo inhibition of liver cancer cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Cancer Lett* 2000; 151: 97–102.

148. Peng Y, Qi X, Guo X. Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Fan. H, ed. Medicine.* 2016;95(8):e2877.
149. Lim LY, Chalasani N. Vitamin d deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(1):67-73.
150. Hepner GW, Roginsky M, Moo HF. Abnormal vitamin D metabolism in patients with cirrhosis. *Am J Dig Dis.* 1976;21(7):527–32.
151. Malham M, Jørgensen SP, Ott P, et al. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2011;17(7):922-925.
152. Kumar R, Kumar P, Saxena KN, Mishra M, Mishra VK, Kumari A, et al. Vitamin D status in patients with cirrhosis of the liver and their relatives-A case control study from North India. *Indian J Gastroenterol.* 2017;36(1):50-5.
153. Matin A, Tyagi P, Sharma P, Bansal N, Kumar A, Arora A. More Than 90% of Patients of Cirrhosis Have Vitamin D Deficiency: A Cross-section Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 13(7):e109.
154. Reese PP, Bloom RD, Feldman HI, Huverserian A, Thomasson A, Shults J, et al. Changes in vitamin D binding protein and vitamin D concentrations associated with liver transplantation. *Liver Int.* 2012;32(2):287-96.
155. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–81.
156. 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.
157. Jung RT, Davie M, Hunter JO, et al. Abnormal vitamin D metabolism in cirrhosis. *Gut.* 1978;19(4):290–3.
158. 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.
159. Abu-Mouch S, Fireman Z, Jarchovsky J, Zeina A-R, Assy N. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2011;17(47):5184-5190.

160. Ramiro-Lozano JM, Calvo-Romero JM. Effects on lipid profile of supplementation with vitamin D in type 2 diabetic patients with vitamin D deficiency. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2015;6(6):245-248.
161. Ghadir MR, Riahin AA, Havaspour A, Nooranipour M, Habibinejad AA. The relationship between lipid profile and severity of liver damage in cirrhotic patients. *Hepatitis Monthly*. 2010;10(4):285-288.
162. Phukan JP, Sinha A, Deka JP. Serum lipid profile in alcoholic cirrhosis: A study in a teaching hospital of north-eastern India. *Nigerian Medical Journal: Journal of the Nigeria Medical Association*. 2013;54(1):5-9.
163. Kackar RR, Desai HG. Serum cholesterol in cirrhosis of liver. *J Assoc Physicians India*. 2004;52:1007.
164. Finkelmeier F, Kronenberger B, Zeuzem S, Piiper A, Waidmann O. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Infections and Mortality in Patients with Cirrhosis. Avila MA, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0132119.
165. Anty R, Tonohouan M, Ferrari-Panaia P, et al. Low Levels of 25-Hydroxy Vitamin D are Independently Associated with the Risk of Bacterial Infection in Cirrhotic Patients. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2014;5(5):e56.
166. Lips, P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001; 22: 477–501.
167. Bischoff-Ferrari, H.A., Willett, W.C., Wong, J.B. et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005; 293: 2257–2264.
168. Dusso, A.S., Brown, A.J., and Slatopolsky, E. Vitamin D. *Am J Physiol*. 2005; 289: F8–F28.
169. Nagpal, S., Na, S., and Rathnachalam, R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005; 26: 662–687.
170. Peterlik, M. and Cross, H.S. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35: 290–304.

171. Dobak, J., Grzybowski, J., Liu, F.T. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 increases collagen production in dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 1994; 8: 18–24.
172. Koli, K. and Keski-Oja, J. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells. *Cell Growth Differ.* 2000; 11: 221–229.
173. Timms, P.M., Mannan, N., Hitman, G.A. 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: 787–796.
174. Khandoga, A., Kessler, J.S., Hanschen, M. et al. Matrix metalloproteinase-9 promotes neutrophil and T cell recruitment and migration in the postischemic liver. *J Leukoc Biol.* 2006; 79: 1295–1305.
175. Selzner, N., Rudiger, H., Graf, R. et al. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology.* 2003; 125: 917–936.