



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATOSELÜLER KANSERLİ HASTALARDA

VİTAMİN D DÜZEYİNİN

SAĞKALIMA ETKİSİ

DR. ALİ BİLGEN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2016



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPATOSELÜLER KANSERLİ HASTALARDA
VİTAMİN D DÜZEYİNİN
SAĞKALIMA ETKİSİ**

DR. ALİ BİLGİN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. FEYZA GÜNDÜZ

İSTANBUL - 2016

TEŞEKKÜR

Tez projemin planlanmasından gerçekleşmesine kadar bana her aşamada destek olan;
bilimsel çalışma yapmaktan onur duyduğum hocam Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç.Dr. Feyza Gündüz' e,

Olaylara olumlu bakışı ve güleryüzlü tavırlarıyla bizlere örnek olmuş Gastroenteroloji
Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr.Osman Cavit Özdoğan' a ,

İstatistiksel analizlerle desteğini esirgemeyen Sayın Doç.Dr. Esra Akdeniz'e ,

İç Hastalıkları ihtisasım süresince desteğini her zaman arkamda hissettiğim eğitim ve
öğretimime büyük katkılar sağlayan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye
Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr.İshak Çetin Özener başta olmak üzere
tüm hocalarıma,

Hastanede birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm uzman doktorlarımıza,asistan
arkadaşlarıma,hemşirelerimize,hastane personellerimize;

Her zaman desteklerini ve sevgilerini hiçbir koşulda eksik etmeyen biricik aileme ve
üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Ali Bilgen

01/ 09/ 2016

Bu çalışma; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.07.2016 tarihli 09.2016.418 protokol kodu ile onaylanmıştır.



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Hepatoselüler kanserde (HSK); D vitamini ile yaşam süresi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemiz Gastroenteroloji polikliniğinden takipli; HSK tanılı 265 hastanın retrospektif olarak dosyaları ve bilgi işlem sistemi aracılığıyla; etyolojik ve epidemiyolojik verileri, laboratuvar değerleri, tedavileri, takip ve yaşam süreleri kaydedildi. 85 hastanın 25 OH vitamin D değerine ulaşıldı. Hastaların yaşama ve exitus durumları <https://obs.gov.tr> adresinden öğrenildi. Veriler ortalama +/- standart sapma olarak belirtildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier ve Cox regresyon testi kullanılmıştır. Cox regresyonda değişken seçimi Forward Likelihood Ratio yöntemi ile yapılmıştır. İki'den fazla grup karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Analizler için SPSS 15 ve R programı kullanılmıştır. P değerinin 0.05 den küçük olması halinde veriler anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: HSK tanılı 265 hastadan 25-OH vitamin D değerleri olan 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 66'sı erkek (%77,6) 19'u kadındı (%22,4). Ortalama yaş 62 (28-79) yılı. Ortalama takip süresi 51 ± 6.45 (1-100) aydı. 32 (%37,7) hastanın takip süresi içinde ex olduğu tespit edildi. Ortalama yaşam süresi 15.62 ± 12.93 (1-38) aydı. 25-OH vitamin D değeri 9 ng/dl altında olan hastaların mortalitesinin yüksek (hazard ratio 2.37; %95 confidence interval; $p=0.047$) olduğu görüldü. Ayrıca siroz evresi ve HSK evresi ile vitamin D düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.035$ ve $p=0.043$).

SONUÇ: Hepatoselüler kanserli hastalarda düşük 25 OH vitamin D düzeyleri ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. Çalışmamızda bu ilişkinin karaciğer hastalığının evresi ile bağlantılı olabileceği sonucuna varılmıştır. D vitamini hastalık patogenezinde ve prognozu üzerine olan etkisi daha geniş serilerde ve prospektif çalışmalarla değerlendirilmelidir.

ABSTRACT

BACKGROUND AND AIMS: The purpose of this research is to investigate the relationship between vitamin D and life expectancy in Hepatocellular Cancer (HCC).

MATERIALS AND METHODS: Monitored in our hospital Gastroenterology Clinic, HCC diagnosed 265 patients files and through data processing system; etiological and epidemiological data, their laboratory values, treatments, follow-up and life expectancy were recorded retrospectively. 85 patients reached 25 OH vitamin D values. The life status of the patients is learned from web at <https://obs.gov.tr> The data is shown as mean of +/- standard deviation. For survival analysis, Kaplan-Meier ve Cox regression tests are used. In Cox regression, variable selection is made with Forward Likelihood Ratio method. In comparing more than two groups, Kruskal-Wallis test is used. For analysis, SPSS 15 and R software is used. The data is considered significant when the P value is smaller than 0.05.

RESULTS: Eighty five patients with vitamin D values from 265 patients were included in the research. 66 of them were males (77.6%), 19 of them were women (22.4%). The mean age was 62 (28-79) years. The mean follow-up period was 51 ± 6.45 months. 32 (37.7%) patients were died. Life expectancy was 15.62 ± 12.93 (1-38) months. Patients with 25 OH vitamin D levels below 9 ng / dl were found to have a higher mortality (hazard ratio 2.37; %95 confidence interval; $p=0.047$). In addition, negative correlation was found between cirrhosis and HCC and vitamin D levels (respectively $p=0.035$ ve $p=0.043$).

CONCLUSION: There is a significant relationship between low 25 OH vitamin D levels and survival in patients with hepatocellular carcinoma. In our research this relationship may be associated with stage of liver disease. The effect of vitamin D on the pathogenesis and prognosis of the disease should be evaluated in extensive series and prospective research.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ETİK KURUL ONAYI	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	v-vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vii-viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
D VİTAMİNİ	
Sentezi	3
Metabolizması	5
Vitamin D Reseptörü (VDR)	7
Normal serum düzeyleri	8
Eksikliği	
Eksiklik nedenleri	9
Eksikliğindeki Klinik, Radyolojik ve Biyokimyasal Bulgular	11
Eksikliğin Önlenmesi ve Tedavisi	12
İlişkisi Kurulan Hastalıklar	
Enfeksiyon Hastalıkları Üzerine Etkileri	13
Oto-immün Hastalıklar Üzerine Etkileri	14
İnsülin direnci ve Diyabetes Mellitus Üzerine Etkileri	16
Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri	17
Nörodejeneratif ve Psikiyatrik Hastalıklar ile İlişkisi	18
Karaciğer Hastalıkları ile İlişkisi	19
Kanser ile İlişkisi	20
KARACİĞERE GENEL BAKIŞ	25
KARACİĞERİN MALİGN TÜMÖRLERİ	27
HEPATOSELÜLER KANSER	27
Epidemiyoloji	27
	v

Risk Faktörleri	28
Patogenezi	32
Tanısı	33
Tarama Programı	37
Klinik	40
Evreleme ve Tedavi Seçenekleri	41
GEREÇ VE YÖNTEM	48
BULGULAR	50
TARTIŞMA VE SONUÇ	67
KAYNAKLAR	72

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

HSK :	Hepatoselüler kanser
BCLC :	Barcelona Clinic Liver Cancer
UV :	Ultraviyole
25- OH HCC :	25-hidroksikolekalsiferol
1-25 OH DHCC :	1,25-hidroksikolekalsiferol
PTH :	Parathormonun
DVBP :	D Vitamini Bağlayıcı Protein
VDR :	Vitamin D Reseptörü
RXR :	Retinoid X reseptör
ALP :	Alkalen fosfataz
ALT:	Alanin amino transferaz
IU :	International unit
GFH :	Glomerüler filtrasyon hızı
Th :	T hepler
IL :	İnterlökin
TGF :	Tumour growth factor
TNF :	Tumour necrosis factor
TB:	Tüberküloz
RSV :	Respiratuar Sinsisyal Virüs
SNPs :	Tek nükleotid polimorfizmleri
MS :	Multipl skleroz
OGTT :	Oral glukoz tolerans testi
DM :	Diyabetes Mellitus
NGF :	Sinir büyüme faktörü
PSA :	Prostat spesifik antijen
PBS :	Primer Bilier Siroz
HBV :	Hepatit B virüsü
HCV :	Hepatit C Virüsü

AFB1 :	Aflatoksin-B1
NASH :	Non-alkolik steatohepatit
NAFLD :	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
HH :	Hereditör Hemokromatozis
AFP :	Alfa fetoprotein
DCP :	Des gamma-karboksi protrombin
PIVKA-II :	Protein induced by vitamin K absence or antagonist II
DSÖ :	Dünya Sağlık Örgütü
AASLD :	Amerika Karaciğer Hastalıkları Araştırma Grubu
EASL :	Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Grubu
TAE :	Transarterial embolizasyon
TACE :	Transarterial kemoembolizasyon
RFA :	Radyofrekans ablasyon
VEGFR :	Vasküler endotelial büyüme faktörü
PDGFR :	Platelet derive growth faktör
EGF :	Epidermal growth faktör
TEMED :	Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği
NHANES :	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoselüler kanser (HSK) karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür. En sık ölüme sebep olan üçüncü; dünyada en sık görülen beşinci kanserdir. Her yıl yarım milyon insan hepatosellüler kanser sonucu yaşamını yitirmektedir. Hepatoselüler kanserde siroz en önemli risk faktörü olup hastaların %80'i sirotik karaciğer zemininde ortaya çıkmaktadır. Siroz hastalarında kümülatif HSK gelişme riski 5 yıl içinde %5-30 oranındadır. HSK'de küratif tedavi sadece erken dönemde ve karaciğer sentez fonksiyonları iyi olan hastalarda mümkün olmaktadır. İndetermine veya ileri evre hastalıkta küratif tedavi şansı yoktur. HSK prognozunu belirlemede klinik, demografik, biyokimyasal ve genetik risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır.

D vitamini başlıca kalsiyum metabolizması ve kemik mineralizasyonunda rol oynayan bir hormondur. Bununla birlikte D vitamininin antiproliferatif, prodiferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör etkileri ile kanser patofizyolojisinde koruyucu rol oynadığı klinik ve in-vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Değişik etyolojilere bağlı kronik karaciğer hastalıklarında hastalığın ciddiyeti ile D vitamini düzeyleri arasında ters bir ilişki vardır. Kronik hepatit B ve kronik hepatit C hastalarında vitamin D serum konsantrasyonlarının azalmış olduğu görülmüştür. Hepatit B virüsünün replikasyonu ile vitamin D düzeyleri arasında ters korelasyon saptanmıştır.¹ Kronik hepatit C hastalarında vitamin D'nin kronik hepatit C tedavisine eklenmesinin virolojik yanıtı arttırdığı gösterilmiştir.²

Düşük D vitamini düzeylerinin HSK gelişimine yatkınlık oluşturabilmesi gözlemsel çalışmalarda yerini almıştır.³ Aynı zamanda D vitamini sinyal yolağının HSK tedavisi için potansiyel hedef olabileceği düşünülmüştür. Tümör hücrelerinin büyümesi D vitamini tedavisi veya vitamin reseptör ekspresyonunun arttırılması ile yavaşlatılabilmektedir. Yine bazı çalışmalarda sirotik hastalarda düşük vitamin D düzeylerinin hastalık progresyonu ve kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür. HSK ve D vitamini düzeyleri ile ilişkili literatürde bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada düşük serum vitamin D düzeylerinin kronik karaciğer hastalığı ve siroz evresinden bağımsız olarak HSK hastalığında kötü prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir.⁴

Vitamin D'nin kolon, meme, akciğer kanserleri, lenfoma gibi birçok kanser türünde sağkalıma olan etkisi gösterilmiştir.⁵

Bu alışmada D vitamininin antikanserojen etkisinden yola çıkarak hepatoselüler kanserli hastalarda serum D vitamini düzeyinin hastalığın sağkalımına ve prognoza olan etkisini; serum vitamin D düzeyleri ile hastalık ve HSK evresi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.



D VİTAMİNİ

Sentezi

Yağda eriyen vitaminlerden olup; deride sentezi başladıktan sonra karaciğer ve böbrek işlevleri sonucunda aktif formuna dönüştürülerek kan dolaşımına salınır. Diğer dokular ve sistemler üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin “feedback” mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle bir vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak da değerlendirilir. İki hidroksilasyon aşamasından sonra aktif forma dönüştüğü için prohormon olarak da değerlendirilmektedir.

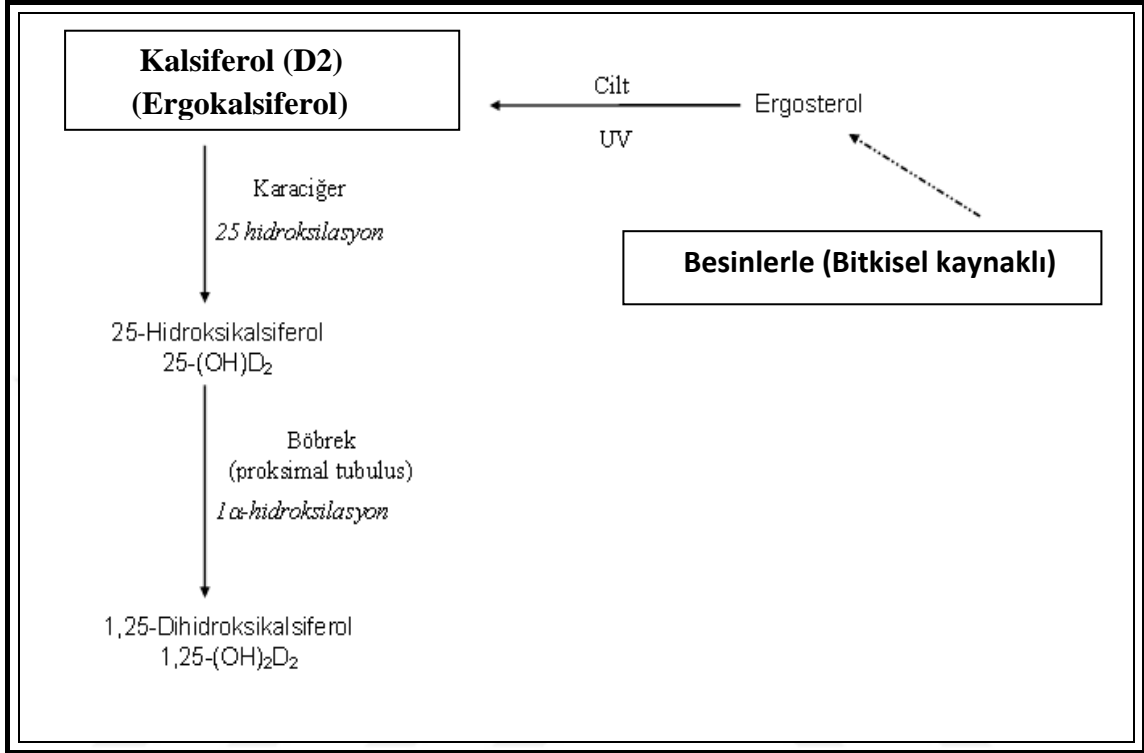
Vücuttaki kalsiyum-fosfor metabolizmasından sorumlu esas vitamindir. Kaynakları bakımından farklı olan yapı ve oluşumları bakımından birbirine benzeyen iki farklı D vitamini formu vardır.

Kalsiferol (D2 vitamini)

D vitamininin kaynağının %10-20'sini oluşturur. Kaynağı bitki ve mayalardır. Provitamini Ergosteroldur. Kalsiferol (D2 vitamini) deride bir ön vitamin olan ergosterol şeklinde besinler içinde alınır. Deride toplanarak güneş ışınlarındaki ultraviyole (UV) etkisi sonucu kalsiferol'e (ergokalsiferol) dönüşür. Karaciğerde 25-hidroksilaz'ın etkisiyle 25-hidroksikolekalsiferol (25-OH HCC) oluşturur. 25-HCC böbrekte 1- α -hidroksilazın etkisiyle aktif form olan 1,25-hidroksikolekalsiferol (1-25 DHCC)'e dönüşür. (**Şekil-1 ve 2**)

Şekil-1 ve 2 D vitaminlerinin biyoaktivasyonu ⁶;

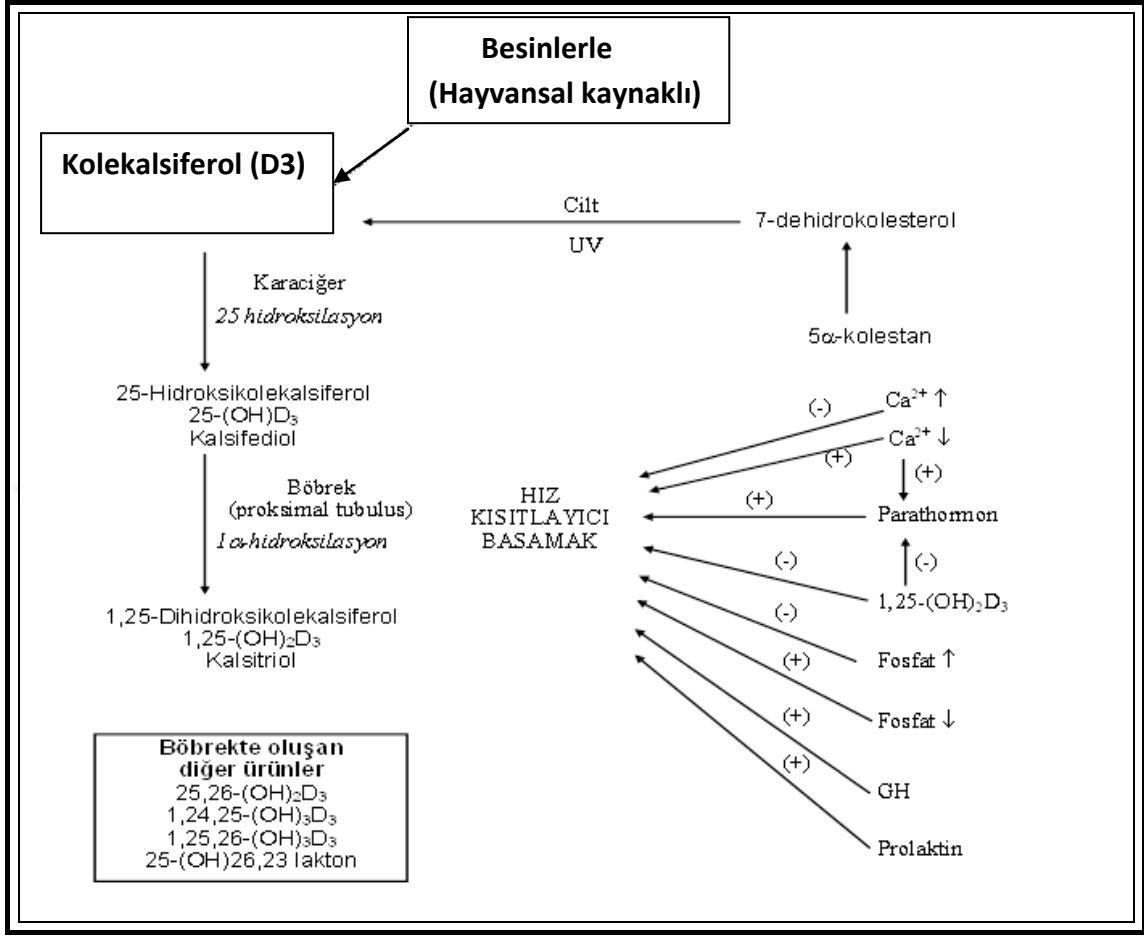
Şekil-1



Kolekalsiferol (D3 vitamini)

D vitamininin kaynağının %80-90'ını oluşturur. Kaynağı hayvansal gıdalardır. Öncülü 7-dehidrokolesteroldür. Deride toplanarak güneş ışınlarındaki UV etkisi sonucu kolekalsiferole (D3) dönüşür. Karaciğerde 25-hidroksilaz'ın etkisiyle 25- HCC oluşturur. 25-HCC böbrekte 1- α -hidroksilaz ın etkisiyle aktif form olan 1-25 DHCC'ye dönüşür. 1- α -hidroksilasyon bu yolaktaki hız kısıtlayıcı basamaktır. Parathormonun (PTH) kan fosfat düzeyini indirerek 1- α -hidroksilasyonu artırır.

Şekil-2:



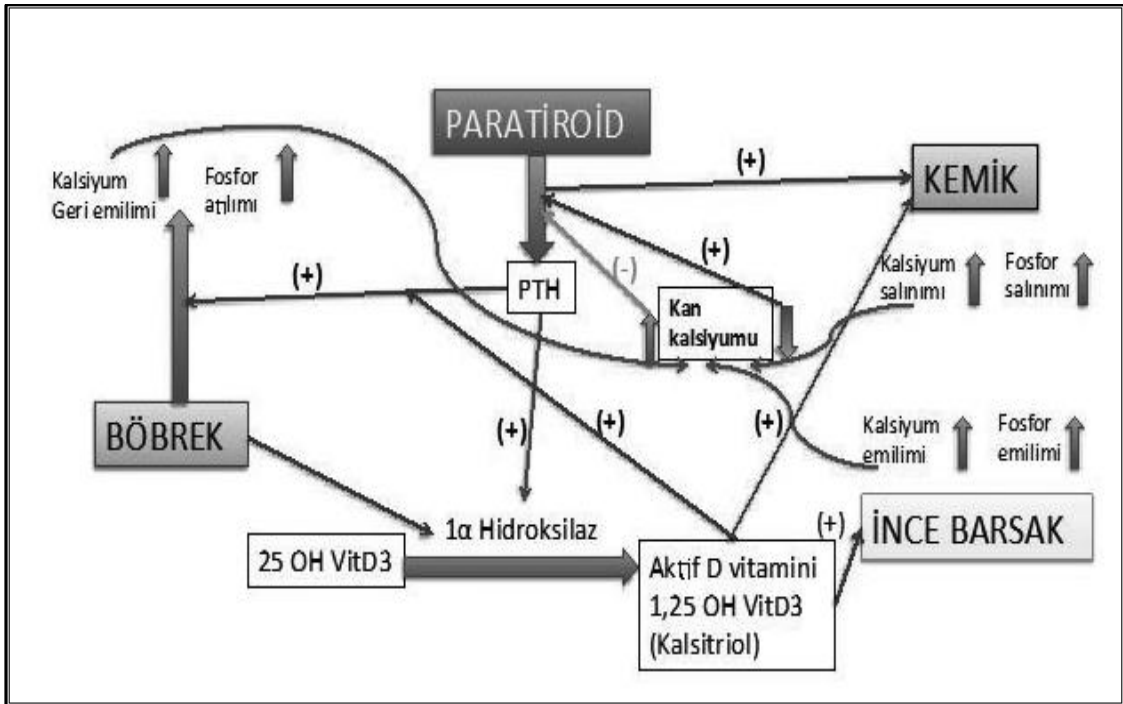
Metabolizması

D vitamininin vücuttaki tüm formları serumda D Vitamini Bağlayıcı Protein'e (DVBP) bağlanarak taşınır; D vitamininin sadece %1-3'ü serbest şekildedir. D vitamininin hedef dokudaki reseptörlerinde etkili olan formu; karaciğerde sitokrom P450-25 hidroksilaz enzimi (CYP27A1) ile 25-hidroksi D vitamini'ne ve sonra böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile aktif form 1,25-dihidroksi D vitamini'ne dönüşerek aktifleşen formdur. Biyolojik olarak inaktif olan 25(OH) D, vitamin D deponun en güvenilir göstergesidir. Yarı ömrü 3-4 haftadır. Düzeyi dolaşımdaki 1,25(OH)2D3'den yaklaşık 1000 kat daha fazladır. Aktif form olan 1,25(OH)2D3'ün ise yarı ömrü 4-6 saattir.

D vitaminleri ve metabolitleri, steroidler gibi karaciğerde hidroksillenmek ve konjügasyon suretiyle inaktive edilirler. İnaktivasyonda mikrozomal karma fonksiyonlu oksidazlar (sitokrom P450 enzim türleri) kısmen rol oynarlar. Fenitoin, fenobarbital gibi bazı ilaçlar bu enzimleri indükleyip D vitamini ile onun etkin metabolitlerinin inaktivasyonunu hızlandırdıkları için kısmi D vitamini yetersizliği oluşturabilirler. Serum kalsiyum seviyesi azaldığında PTH salınımı uyarılır ve böbrekte hız kısıtlayıcı enzim olan 1α -hidroksilaz uyarılarak aktif form olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezlenir. Bu form ince bağırsaklar, böbrekler ve kemikler üzerine çeşitli etkiler göstererek kalsiyum ve fosfor metabolizmasında önemli rol oynar. (Şekil-3)

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; Bağırsaktan böbrekten kalsiyum ve fosfor emilimini kolaylaştırır. Kemik mineral metabolizmasına hem anabolik hem katabolik etkileri vardır. PTH aracılığıyla kemikten kana kalsiyum ve fosfor serbestleşirken aynı zamanda kemik protein matriksin de yapımında sorumludur. Kalsitonin ve PTH ile birlikte vücut sıvıları ve dokularda kalsiyum ve fosfor dengesini sağlar. D vitamini olmadığında diyetteki kalsiyumun ancak %10-15'i ve fosforun ise %60'ı emilebilmektedir. Vitamin D olduğunda ise bu oran kalsiyum için %30-40, fosfor için %80'e çıkar.⁷

Şekil-3: Vitamin D- Kalsiyum-Fosfor metabolizması⁸



Vitamin D Reseptörü (VDR)

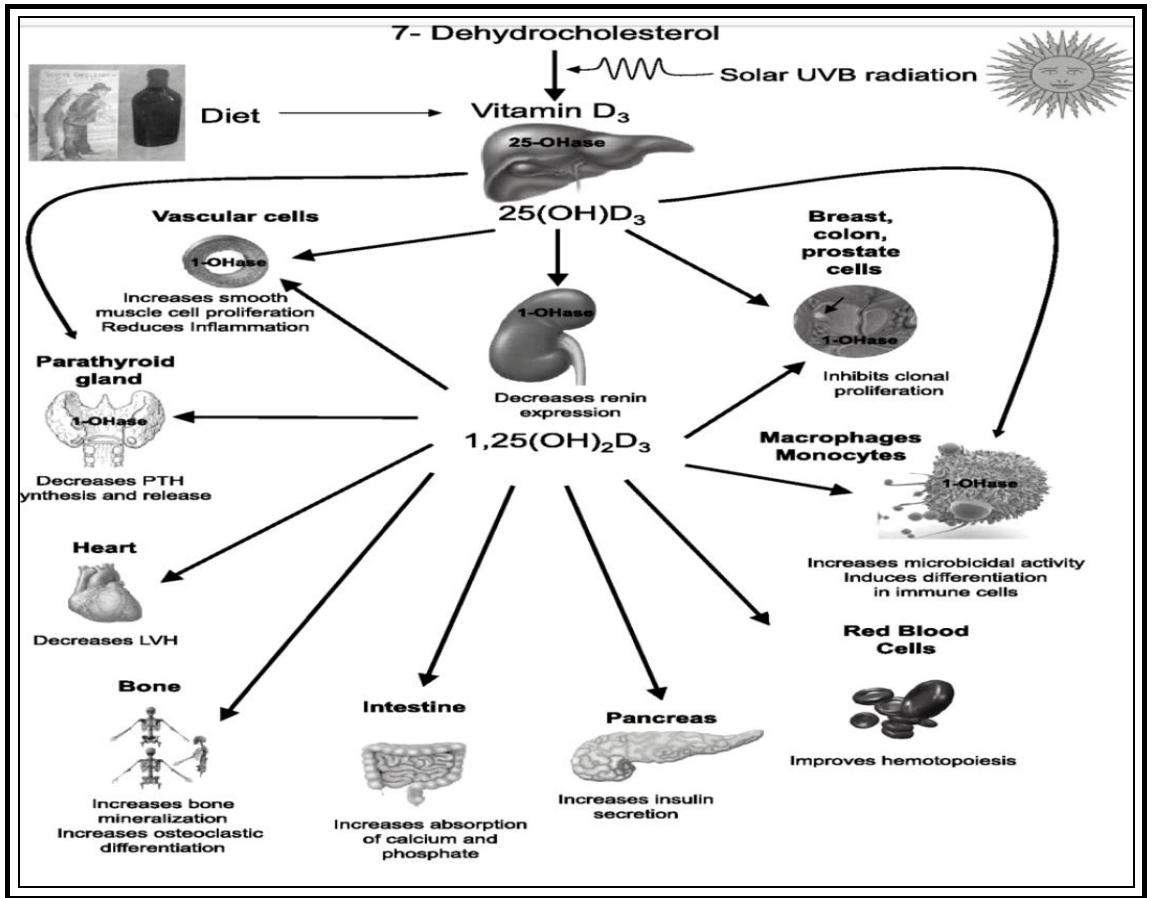
Vücutta yağ doku, kanser hücreleri, beyin, meme, akciğer, karaciğer, kolon, saç follikülü, pankreas, over, mide, retina, plasenta, deri, böbrekler, adrenal bezler, kas, kemik, iliği, epididimis, paratiroid, parotis, hipofiz, prostat, testis, timus, tiroid, uterus, lenfositler gibi otuzdan fazla dokuda vitamin D reseptörleri gösterilmiştir.⁹ Dolaşımdaki aktif form olan 1,25(OH)2D3 hücre membranlarını ve sitoplazmayı geçer, hücre nükleusuna ulaşır ardından steroid hormonlarda olduğu gibi sitozolik VDR'ye bağlanır. 1,25(OH)2D3 nükleer retinoik asit reseptörüne bağlanınca, nükleer transkripsiyon faktörü görevi görür ve hücrede anahtar olaylar olan genlerin fonksiyonunu, hücre diferansiyasyonu, proliferasyonu ve protein sentezini indükler. Kalsiyum ve kemikle ilgili rol oynayan genlerin yanında, böbrekten renin, pankreastan insülin, makrofajlardan katelisin yapımını, lenfositlerden sitokin salınımını, kardiyomyositlerle vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve büyümesini regüle etmek gibi; hücre siklusları veya humoral mekanizmalarla (örneğin immün sistem, hematopoietik sistem gibi) ilgili birçok gen kalsitriole bağımlıdır. Kalsitriol direkt veya indirekt yollarla beşyüze yakın genin uyarılmasını sağlar. Regülasyonu kalsitriol tarafından indüklendiği saptanan genlerin sayısı giderek artmaktadır.

Eskiden, 25OHD3'ün 1 α hidroksilasyonunun sadece böbrekte yapılabildiği bilinmekteyken artık bugün 1,25(OH)2D3'ün lokal olarak çeşitli dokularda otokrin veya parakrin şekilde (kolon ve prostat hücreleri, keratinositler, solunum sistemindeki epitel hücreleri gibi birçok böbrek dışı dokularda) olduğu bilinmektedir. Oluşan 1,25(OH)2D3 paratiroid bezleri, kemik dokusu, intestinal sistem, pankreas, eritrositler, makrofajlar ve kardiyovasküler sistem gibi pek çok doku üzerine etkilidir. **(Resim-1)**

Sitozolik kalsitriol-VDR kompleksinin de novo mRNA ve protein sentezini indüklemesi, saatler veya günler gibi uzun bir zaman diliminde gerçekleşebilirken; çeşitli dokuların genomunda reseptör-hormon etkileşimi ile açıklamanın mümkün olmadığı hem hücresel, hem de subsellüler seviyede çok kısa zamanda uyarım gerçekleşebilir. İyonize Ca ile oluşan kas kasılmaları, sinir uyarı iletimleri ve diğer ani oluşan, gereğinde yaşam kurtaran diğer fizyolojik olaylar bu uyarım vasıtasıyla gelişmektedir. Ayrıca aktif formun yanında depo form olarak bilinen 25OH Vit D3'ün

de önemli fizyolojik fonksiyonları bilinmektedir. Doz-yanıt çalışmaları, intestinal kalsiyum absorpsiyonunda kalsitriolün, 25OHD₃'e göre molar gücünün 125/1 ile 400/1 arasında değiştiğini göstermektedir. Kalsitriol ile 25OHD₃'ün bu molar güçleri ve bu iki vitamin D metabolitinin serum konsantrasyonları göz önüne alındığında (ortalama 1/500 ile 1/1000) dolaşımdaki vitamin D aktivitesine 25OHD₃'ün %55-90 oranında katkısı olduğu varsayılabilir.¹⁰

Resim-1: D vitamininin değişik dokulardaki etkileri ¹¹



Serum 25 (OH) Vit D Düzeyleri ;	Ağır Eksiklik	<10 ng/mL
	Eksiklik	<20 ng/mL
	Yetersizlik	20-30 ng/mL
	Optimal seviye	>30 ng/mL (40-60 ng/mL)
	Fazlalık	>100 ng/mL
	İntoksikasyon	>150 ng/mL

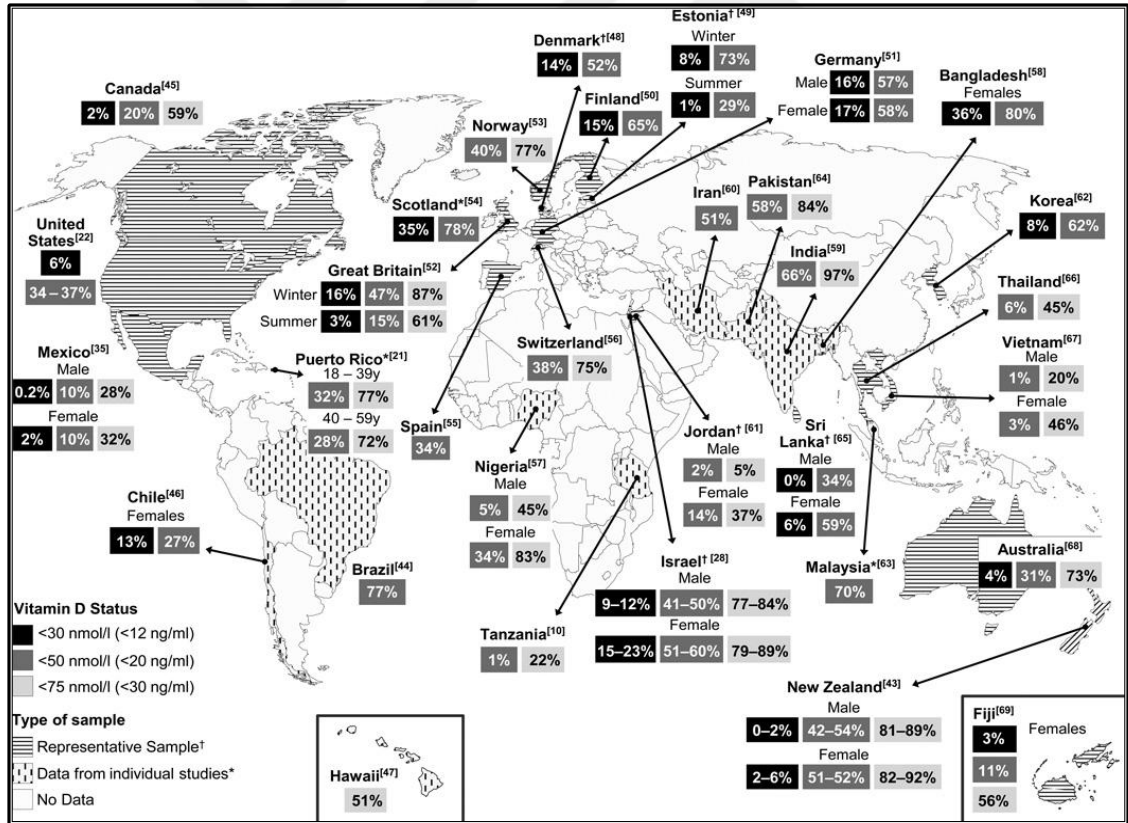
D Vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği artık küresel bir salgın, çağın pandemisi olarak kabul edilmektedir. Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. İngiltere’de 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada; kış ve bahar dönemlerinde erişkin popülasyonun %50’sinden fazlasında D vitamini yetersizliği, %16’sında da ciddi D vitamini eksikliği saptandığı bildirilmiştir.¹²

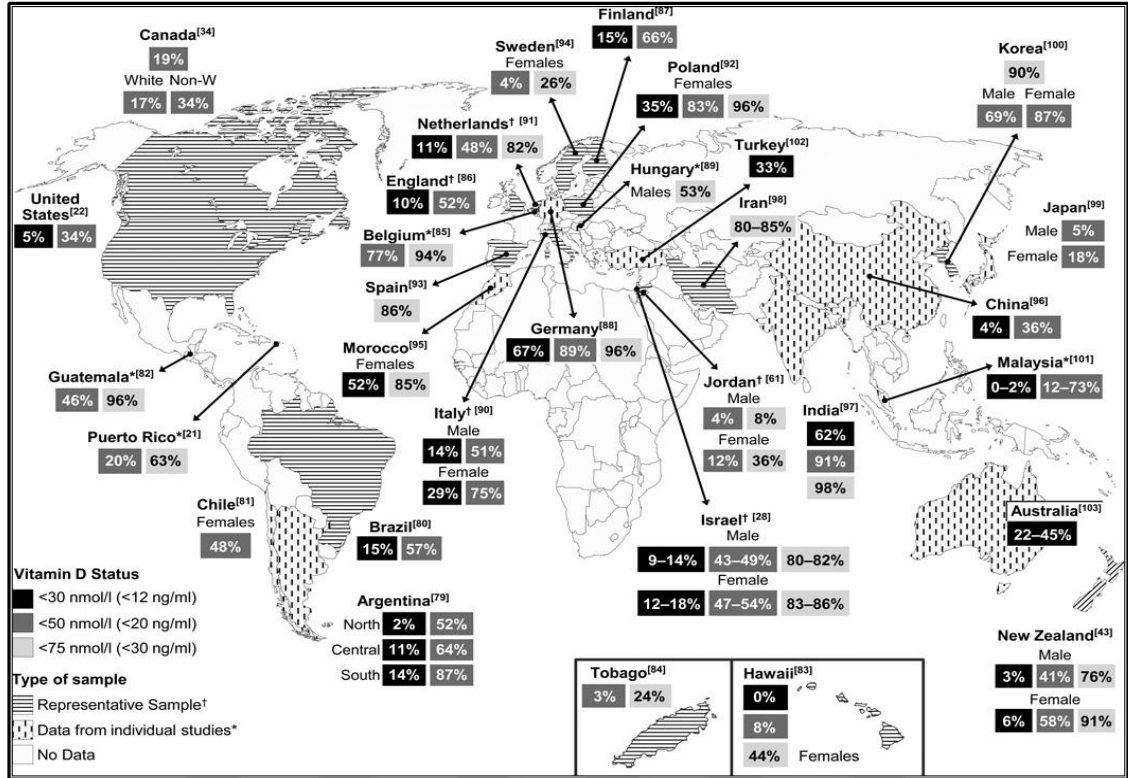
Ülkemizden Uçar ve arkadaşlarının Ankara bölgesinde yaptıkları bir çalışmada; %51,8 gibi oldukça ciddi oranda D vitamini eksikliği ve %20,7 oranında D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir.¹³

Yayımlanan bir çalışmada Dünyada; yetişkinlerde ve yaşlılardaki D vitamini eksikliği ise Resim 2 ve 3 da gösterilmiştir.

Resim-2: Yetişkinlerde D vitamini eksikliği oranları¹⁴



Resim-3 Yaşlılarda D vitamini eksikliği oranları 14



D Vitamini eksikliğinin nedenleri ;

- Kutuplara yakın bölgelerde yaşamak
- Güneşe maruziyet azlığı
- Koyu cilt
- Yaşlanma
- Güneş koruyucu kremler
- Obezite
- Vitamin D metabolizmasının artması (hiperparatiroidizm, lenfoma gibi hastalıklar)
- Malabsorpsiyon (kistik fibroz, çölyak, crohn, gastrik bypass)
- Nefrotik sendrom - kronik böbrek yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalıkları
- İlaçlar (antikonvülzan, steroid, immunsupresan, antiretroviral tedaviler)

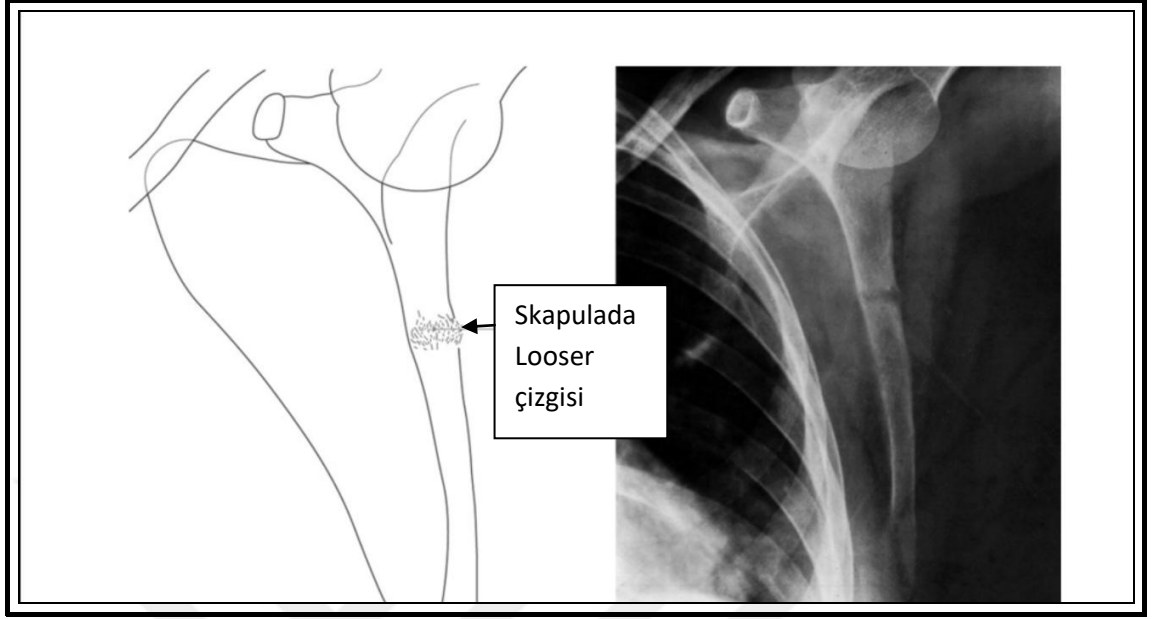
D Vitamini Eksikliğinin Klinik, Radyolojik ve Biyokimyasal Bulguları

D vitamini eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde ise osteomalazi hastalıklarına yol açmaktadır. Osteomalazide en belirgin yakınma; pelvis, omurga ve kostaları içeren yaygın kemik ağrılarıdır. Ağrı genellikle bel bölgesinden başlayıp, pelvis, kalça, uyluk, sırt ve kostalara doğru yayılır. Kemik korteksinin incilmesi nedeniyle tibia, sternum, pelvis ve kostalar palpe edildiğinde muayene esnasında yaygın hassasiyet ve ağrı ortaya çıkabilir. Osteomalazinin diğer bir klinik bulgusu da proksimal kas güçsüzlüğü ve üzerine basılan ekstremitenin ağrısından dolayı duruş dönemini kısaltmak istemesi nedeniyle meydana gelen antalgik yürüyüş veya yürüme güçlüğüdür. Hastalar destek almadan kalkmakta, basamak inip çıkmakta ve yürümekte güçlük çekerler. Ağır osteomalazide ilk belirti kırık vakasıyla da prezente olabilir.

Osteomalazinin tipik radyolojik bulgusu yaygın osteopeni ve Looser çizgileri olarak adlandırılan yalancı fraktürlerdir. Yalancı fraktürler genellikle uzun kemikler, pubik ve iskiyal ramus, ulna, kosta ve skapulada görülür.^{15,16} **(Resim-4)**

Osteomalazide biyokimyasal olarak; serum kalsiyum normal veya düşük, serum fosfor düşük, PTH yüksek, alkalen fosfataz (ALP) yüksek, 25(OH)D düşük, 1,25(OH)2D normal veya yüksek olabilir. Ancak D vitamini eksikliği 1 alfa hidroksilaz eksikliğine bağlı ise 1,25(OH)2D düşük, 25(OH)D ise normal veya yüksek bulunabilmektedir.¹⁷

Resim-4: Osteomalazide skapulada oluşan yalancı fraktür (Looser çizgisi) ¹⁸



D Vitamini Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi

2016 TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından önerilen; 19-70 yaş grubundaki erişkinlere kas ve kemik sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU olup; 70 yaş üzerindeki kişilerde ise 800 IU/gün D vitamini gereklidir. Serum 25(OH) vitamin D seviyesinin yeterli sayılan 30 ng/ml düzeyinde tutacak günlük ihtiyaç ise 1500-2000 IU olarak belirlenmiştir. 25(OH) vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yükleme şeklinde yapılmalıdır. Tedavide hedef, serum 25(OH) D düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır.

D vitamini emilimi besinlerden etkilenmez. Günlük ihtiyacın karşılanması beslenme ve güneşe maruz kalmanın yanında D vitamini takviyesi gerektirebilir. Dışardan D vitamin takviyesi yapılırken doz ayarlanması konusunda dikkatli olunmalıdır. 25(OH) vitamin D düzeyi >88 ng/ml çıktığında hiperkalsiüri izlenir. Günlük güvenli D vitamini limiti 4.000 IU'dur. Verilen her 100 IU (2,5 mikrogram) D vitamini serum 25(OH) D düzeyini 0,7-1 ng/ml artırır. Kronik karaciğer hastalarında D vitamini yetmezliğini tedavi etmek için 25 hidroksilasyon gerektirmeyen alfakalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde ise aktif D vitamini olan kalsitriol formu 0,25-0,5

mikrogram/gün dozunda kullanılmalıdır. GFH > 30 ml/dk olanlarda vitamin D replasmanı normal böbrek fonksiyonu olanlardaki gibi yapılması önerilir. Kalsitriolün yarı ömrü 6 saat olup hiperkalsemiye neden olabilir. Gerekirse serum kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir. Ayrıca D vitamini ile birlikte yeterli kalsiyum alımı da sağlanmalıdır. Günlük kalsiyum alımı ise 19-70 yaş grubunda 1.000 mg, >70 yaş grubunda ise 1.200 mg olmalıdır.

25-hidroksi vitamin D ölçümü toplum taraması olarak önerilmeyip; sadece vitamin D eksikliği yönünden riskli gruplara yapılması önerilir. Kronik karaciğer hastalıkları da bu grubun içerisinde. ¹⁹

D Vitamini Eksikliği ile İlişkisi Kurulan Hastalıklar

- Enfeksiyon hastalıkları
- İnsülin Rezistansı, Metabolik Sendrom ve Diabetes Mellitus
- Kardiyovasküler Hastalıklar
- Nörodejeneratif Hastalıklar
- Psikiyatrik Hastalıklar
- İmmun Sistemle İlgili Bozukluklar
- Otoimmün Hastalıklar
- Karaciğer hastalıkları
- Kanser

Vitamin D'nin Enfeksiyon Hastalıkları Üzerine Etkileri

Vitamin D hem doğal hem de kazanılmış immünitede önemli rol oynar. Aktif D vitamini, epiteloid ve myeloid hücrelerde antimikrobiyal peptidlerin üretimini uyarır. ²⁰ Yapılan bir çalışmada D vitamininin T helper (Th) 2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri (IL- 4, IL-5, IL-10, TGF-beta) artırdığı, Th 1 ve Th 17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca aktif D vitamini B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını önlediği, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. ²¹

Vücut boşluklarında yer alan epitel hücreleri ve fagositler, efektif bir uyarana

maruz kaldığında D vitamini reseptörleri uyarılarak antimikrobiyal etkili peptitler üretir. Bu peptitlerden en önemlileri ise defensin ve katelisinidir. Antimikrobiyal peptitler; virüslerin, mantarların, tüberküloz basilinin ve diğer bakterilerin hücre duvarlarını tahrip ederek doğal antibiyotik etkilerini gösterirler.²²

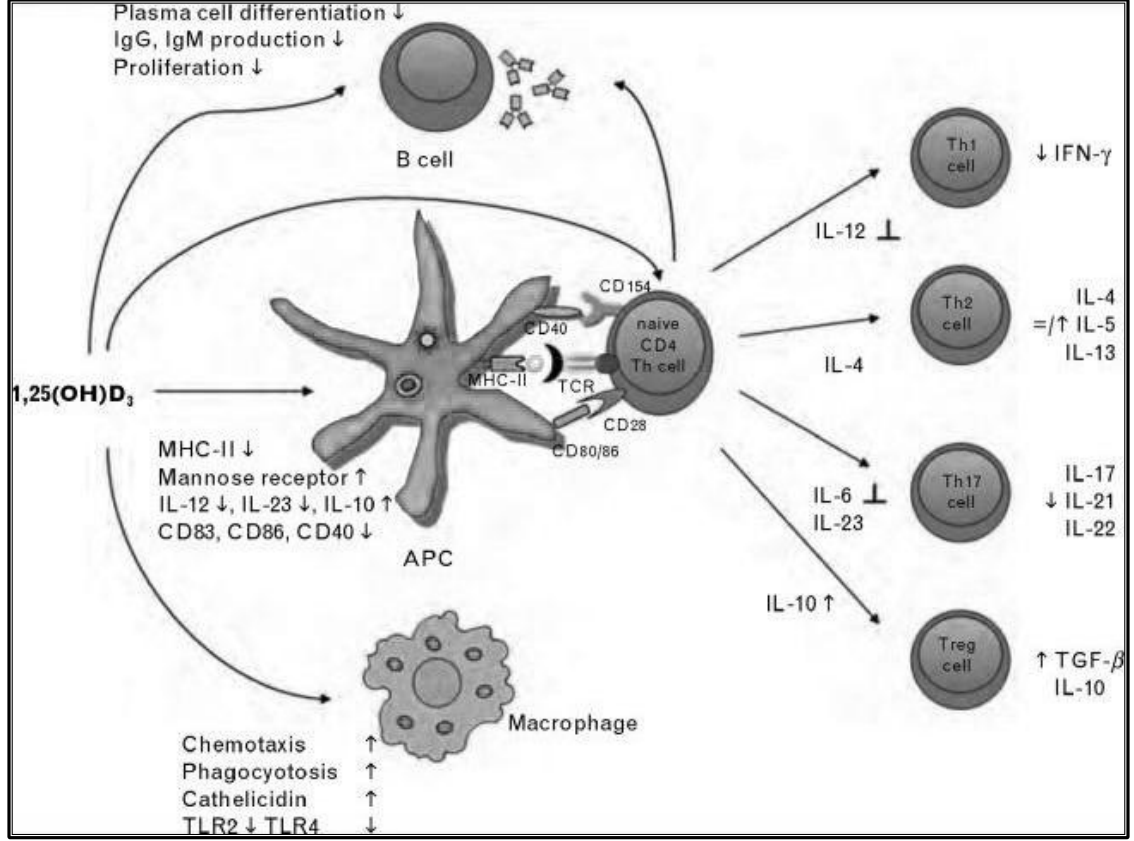
Vitamin D yetersizliği ile enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkinin en tipik örneği tüberkülozdur (TB). Hatta 1903 yılı Nobel Tıp Ödülünü deri tüberkülozlu hastaları morötesi, UV ışınlaması ile tedavi eden Dr. Niels Finsen kazanmıştır. M. tuberculosis ile enfekte kişilerin makrofajlarında yapılan bir çalışmada, hastaların tedavisine 1,25(OH)2D eklenmesi ile yaşayan basil sayısında azalma tespit edilmiştir.²³ Janssen ve arkadaşlarının RSV bronşiyolitine genetik yatkınlık ile VDR ve doğal immün fonksiyonlarla ilgili genlerde bazı tek nukleotid polimorfizmleri (SNPs) arasında önemli ilişkiyi göstermiştir.²⁴

D vitamini ve İnfluenza arasındaki ilişkiye bakıldığında 2008 Aralık-2009 Mart ayları arasında 8 ile 15 yaş aralığındaki 167 çocuğa 1.200 İÜ/gün D vitamini, 167 çocuğa ise 3 ay boyunca plasebo verilmiş. D vitamin almayan grupta İnfluenza A enfeksiyonu % 18.6 iken, D vitamini alan grupta bu rakamın azımsanmayacak oranda azaldığı (% 10.8) tespit edilmiştir.²⁵

Vitamin D'nin Oto-immün Hastalıklar Üzerine Etkileri

1,25(OH) 2D nükleer reseptöre ulaşır, aktive olması sonrasında, monositlerin makrofajlara dönüşümünde azalma olur ve bu da makrofajların T lenfositlerine antijen sunumunu azaltır. Aynı zamanda hem B lenfositlerinden immünglobulin sentezi hem de antijen sunan dentritik hücrelerinin maturasyonunu baskılanır. Böylece gecikmiş duyarlılık reaksiyonları 1,25(OH)2D tarafından inhibe edilir. Vitamin D reseptörünün aktivasyonu, aktive olmuş lenfositlerin üzerinde anti-proliferatif etkiye neden olur ve doğal öldürücü lenfositlerin oluşumunu ve fonksiyonlarını baskılar.^{26,27} **(Resim-5)**

Resim -5 :Vitamin D - Otoimmünite İlişkisi ²⁸



Vitamin D eksikliğinde ise inflamatuvar sürecin reaktivasyonu meydana geldiği için oto-immün hastalıklar için risk artmış olur. 1,25(OH)₂D ile Th1 ilişkili inflamatuvar cevabın baskılanması, D vitaminin, Th1 ilişkili otoimmün hastalıkları önlemedeki ana mekanizmayı oluşturmaktadır.²⁹

Vitamin D eksikliği ile ilişkisi olduğu bilinen otoimmün hastalıklar başlıca multipl skleroz (MS), romatoid artrit, crohn hastalığı ve Tip 1 Diyabetes Mellitus içerir. Ayrıca; vitamin D reseptör geninde oluşan polimorfizmler ise Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı ve Addison hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^{30,31}

Vitamin D'nin İnsülin direnci ve Diyabetes Mellitus (DM) üzerine etkileri

DM gelişmesinde obezite, birinci dereceden akrabalarda diyabet öyküsünün varlığı, insülin direnci ile ilgili bir klinik tablo olması (ör: polikistikover), daha önce bozulmuş glukoz toleransı,bozulmuş açlık glukozu tanısının olması gibi risk faktörlerinin yanısıra yanlış beslenme alışkanlığı, virüsler, toksinler, emosyonel stres, yetersiz fiziksel aktivite gibi çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. VDR'nün pankreasta özellikle insülin sekrete eden beta hücrelerde de gösterilmesi Vitamin D ve diyabet ilişkisini kuvvetlendirmiştir. Bazı gözlemsel çalışmalarda yeni tanı konulmuş Tip 1 diyabetiklerde düşük D vitamini düzeyi saptanmıştır.³²

Serum vitamin D azalması periferik dokudaki VDR reseptörü üzerinden direkt etki ile insülin cevabını azaltarak; indirekt etki ile lipoprotein lipaz aktivitesini azaltıp insülin direncine ve Tip 2 DM oluşmasında rol alır.³³ (Şekil 4)

D vitamini, insülin direnci ve Tip 2 DM patogenezinde yer alan insülin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonunda önemli bir rol oynamasından yola çıkılarak yapılan bir çalışmada D hipovitaminozu prevalansı diabetik hastalarda (%24; p< 0,001) kontrol grubundan (%16) daha yüksek görülmüştür.³⁴

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında da Vitamin D'den fakir diyet ile beslenen hayvanların diyetin 2. ayında pankreasta insülin sekresyonunda azalma olduğu ve hayvanlarında glukoz intoleransının geliştiğinin gösterilmiş olması Vitamin D'nin endokrin pankreas için gerekli olduğuna işaret etmiştir.³⁵

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini seviyesi düşüklüğünün diyabetik retinopati evresi ile de korele bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca VDR genetik varyasyonu ile de ilişki çalışmalarda gösterilmiştir. Ren ve ark. Tip 2 DM'li rat modeli kullandıkları çalışmalarında D vitamini ile tedavi edilen ratlarda azalmış VEGF ve TGF-β1 ekspresyonu tespit etmişlerdir. Histolojik çalışmalarda da retinada koruyucu etkiler gösterilmiştir.³⁶

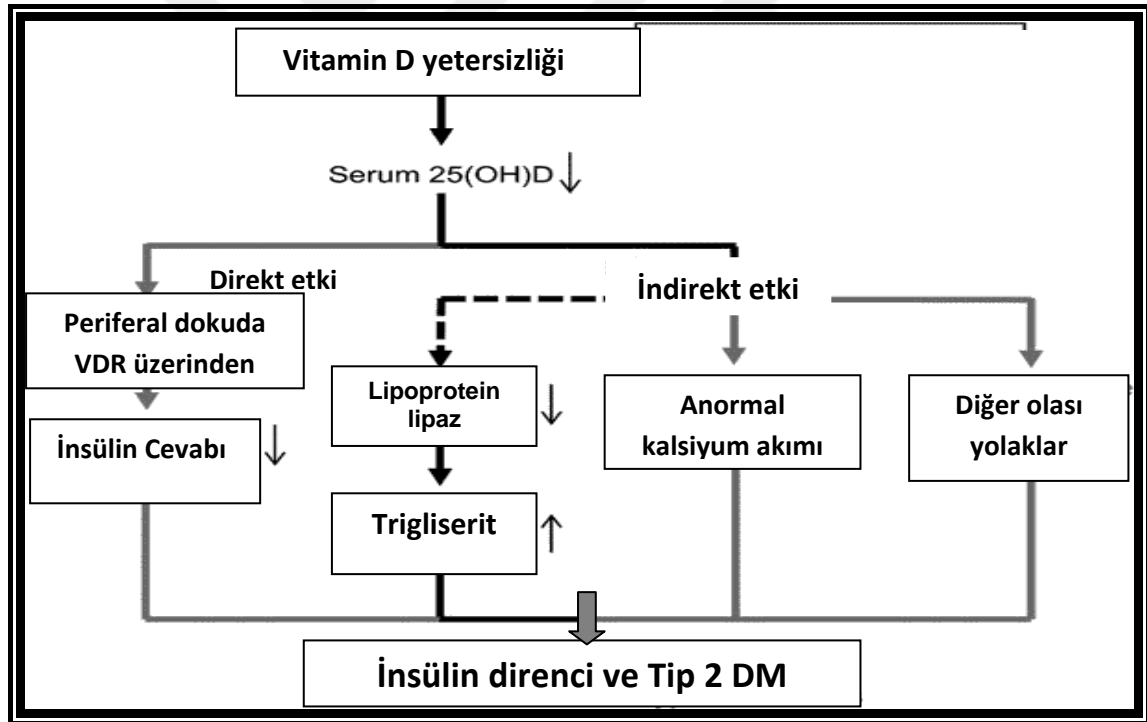
Ülkemizde vitamin D eksikliği ve diyabet ile ilgili yapılan bir çalışmada yapılan bir çalışmada ise Tip 2 diyabetik hastaların %39'unda Vitamin D eksikliği saptanmış.³⁷ Büyüme çağındaki obez Afrika-Amerikan gençler üzerinde yapılan bir çalışmada, 25(OH)D düzeyi 15 ng/mL'nin altında olanlarda, oral glukoz testinde (OGTT) insülin seviyesinin artarak insülin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir.³⁸

Nurse's Health çalışmasında, günlük en az 800 IU vitamin D alanların, günlük 200 IU alanlara oranla Tip 2 DM insidansının % 33 azaldığı saptanmıştır.³⁹

Finlandiya'da yaşayan erkekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 25(OH)D düzeyi yeterli bulunan kişilerde, Tip 2 DM insidansında anlamlı derecede azalma tespit edilmiş.⁴⁰ Aynı ülkede yapılan diğer bir çalışmada çocuklara bir yaşında başlayarak, erişkinlikte devam eden şekilde, günde 2000 ü vitamin D verilmesiyle tip 1 DM riski %80 e varan oranda azalttığı saptanmış.⁴¹

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (NHANES) çalışmasında ise, 25(OH)D düzeyi ile HbA1c düzeyi arasında ters bir orantı saptanmıştır.⁴²

Şekil 4- D vitamininin İnsülin direnci ve Tip 2 DM üzerindeki etkileri⁴³



Vitamin D'nin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri

NHANES çalışmasında, vitamin D düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; Vitamin D düzeyi <15 ng/mL olan kişilerde kardiyovasküler hastalıklarda % 53 artış Vitamin D düzeyi <10 ng/mL olan kişilerde ise

bu oran % 80'ne yükselmiştir.⁴⁴

Vitamin D eksikliğinin aynı zamanda kalp yetersizliği ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. 2008 yılında yayınlanan NHANES çalışmasında ise koroner anjiyografi yapılan 3299 hasta, prospektif olarak yedi yıl süreyle takip edilmiştir.

Hastalığın tanısında bakılan vitamin D düzeylerinin düşüklüğü, hem kalp yetersizliği ile hem de ani kardiyak ölüm riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Vitamin D düzeyi normal olan kişilere göre, vitamin D yetersizliği saptananlarda kalp yetersizliğinden ölümlerde 2 kat, vitamin D eksikliği olanlarda ise 3,4 kat risk artışı saptanmıştır.⁴⁵

İskoçya'da kış mevsiminin sonunda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, vitamin D eksikliği olan hastalardan oluşan bir gruba 100,000 IU tek doz vitamin D, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında, tek doz vitamin D tedavisi alan grupta, sistolik kan basıncında ortalama 14 mm Hg düşüş saptanmıştır.⁴⁶

Vitamin D ve Nörodejeneratif ve Psikiyatrik Hastalıklar İlişkisi

D vitamini reseptörleri insan ve sıçan beyinde talamus, hipotalamus, hipokampus, bazal gangliyonlar, olfaktör sistem, temporal-orbital ve singulat korteks, serebellum bölgelerinde yaygın biçimde bulunmaktadır.⁴⁷

D vitamini ve nörolojik hastalıklar arasındaki ilişkinin ilk dolaylı kanıtı ; yetişkin insanlarda yapılan serebrospinal sıvı incelemesinde D vitamininin metabolitlerinin bulunmasıyla ortaya çıkmıştır.⁴⁸

Ülkemizde yapılan bir çalışmada kortikal nöronlarda vitamin D'nin, beta amiloid ile indüklenen ve kalsiyum artışı ile sinir büyüme faktörü (NGF) üretimini hedef alan toksisiteyi ortadan kaldırmada etkili olduğu; beta amiloidin vitamin D reseptörü anlatımını engellediği ve vitamin D-VDR yolağının bloke edilmesinin nörodejenerasyon benzeri değişikliklere sebep olduğu gösterilmiş olup VDR genindeki bir değişikliğin Alzheimer hastalığı oluşma riskini 2,5 kat arttırdığı saptanmıştır.⁴⁹

Gelişimsel D vitamini eksikliklerinin başta şizofreni ve otizm olmak üzere birçok psikiyatrik hastalığa yol açtığı hipotezi, hayvan modelleri kullanılarak yapılan birçok çalışmada da doğrulanmıştır. Birçok insan ve hayvan bazlı çalışmada D vitamininin

Parkinson hastalığı, multipl skleroz, epilepsi ve kronik stres durumlarında nöral koruyucu etkisinin olabileceğine dikkat çekilmektedir.^{50,51}

Multipl sklerozlu hastalarda D vitamini desteği proenflamatuar sitokinleri azaltırken antienflamatuar sitokin salınımını arttırmaktadır. Altı ay süre ile günde 1000 U D vitamini desteği yapılan multipl sklerozlu olgularda serum 25(OH) Vit D ile anti-inflamatuar sitokinlerin (TGF beta-1, IL-13) düzeylerinde artma saptanmıştır.⁵²

Vitamin D ve Karaciğer Hastalıkları İlişkisi

Karaciğer; aktif vitamin D öncülü olan 25 OH vit D formunun üretildiği yerdir. Vücutta vitamin D seviyesi ölçülürken 25 OH vitamin D formu kullanıldığı için karaciğer gerek sentez fonksiyonu gerekse vücuttaki D vitamini seviyesini göstermesi bakımından önemli bir organdır. Bu sebeple karaciğer kaynaklı ve karaciğerin sentez fonksiyonlarını etkileyen hastalıklarda vitamin D düzeyi etkilenebilir. Ancak sentez fonksiyonlarının etkilenmesi için ciddi karaciğer yetmezliği, yüksek derecede portal hipertansiyon ve safra asidi üretimin etkilenmesi gerekmektedir.⁵³

Vitamin D nin nekroinflammatuar süreçte olumlu etkisinin olduğu ayrıca karaciğer fibrozisini geriletmediği saptanmıştır.⁵⁴

2013 yılında yayınlanan meta-analiz çalışmasında 5000 NAFLD tanılı ve 8000 kontrol grubu hastanın vitamin D düzeyleri incelendiğinde NAFLD hastalarının kontrol grubundaki hastalara göre vitamin D seviyesinin %26 daha az olduğu tespit edilmiştir.⁵⁵ Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki kronik karaciğer hastalığı olanlarda 25 OH vitamin D nin eksikliği ve yetersizliği %64 -92 aralığında tespit edilmiş olup genel popülasyona oranla daha fazladır.⁵⁶

Kronik karaciğer hastalığı Avrupa'da ölümlerin en sık beşinci nedeni kabul edilmiş olup yine Avrupa'da tek merkezli 65 kronik karaciğer hastasını kapsayan bir çalışmada hastaların median 25 OH vit D değeri 8.2 ng/mL olarak saptanmıştır. Bu hastalar izleme alınmış olup %48 hasta 24 ay içinde exitus olmuştur. Hayatta kalan ve exitus olan hastaları birlikte değerlendirildiğinde mortalitede anlamlı oranı belirleyen (p:0,012) cut-off vitamin D değeri 6 ng/ml olarak tespit edilmiştir.⁵⁷

251 siroz hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların ortalama izlem süresi 411 gün

olup düşük vitamin D düzeyinin ;Child C evresindeki hastaların mortalitesinde;MELD skoru ile arasında ayrıca hastaların tekrarlayan enfeksiyon atakların sıklığında anlamlı ilişki olduğu anlamlı ilişki olduğu saptanmış.Bu hastaların genel mortalite oranlarına bakıldığında vitamin D seviyesinin cut-off değerinin 6 ng/ml olduğu tespit edilmiş.≤ 10 ng/ml değeri anlamlı olarak yüksek mortalite ile ilişkili olmadığı görülmüş.⁵⁸

2011 yılında yayınlanan 468 hastayı kapsayan geniş bir çalışmada İnterferon ve Ribavirin tedavisi alan kronik hepatit C tanılı hastalar 24 ay izlenmiş olup 25 OH vitamin D seviyesi replasmanla yeterli seviyeye çekilen hastaların tedaviye yanıtı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş.⁵⁹

251 kronik hepatit C tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada D vitamini seviyesi düşük hastalarda karaciğerde fibrozisin yeterli vitamin seviyesine olan hastalara göre daha hızlı geliştiği saptanmış.⁶⁰

In vitro yapılan bir çalışma ise hepatositlerde D vitaminin antiviral etkisi ve antiviral tedaviye olumlu katkısı gösterilmiştir.⁶¹

2013 yılında 203 tane herhangi bir tedavi almamış kronik hepatit B tanılı hastaların viral yükü ve 25 OH vitamin D seviyeleri araştırılmış ve birbirleriyle kıyaslanmış; hastaların viral yükü ile 25 OH vitamin D seviyesinin arasındaki güçlü bir ilişki saptanmıştır.¹

Çeşitli etyolojilere bağlı gelişen non-kolestatik karaciğer hastalığında vitamin D seviyesi yetersiz olan hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğunun daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir.⁶²

Vitamin D ve Kanser İlişkisi

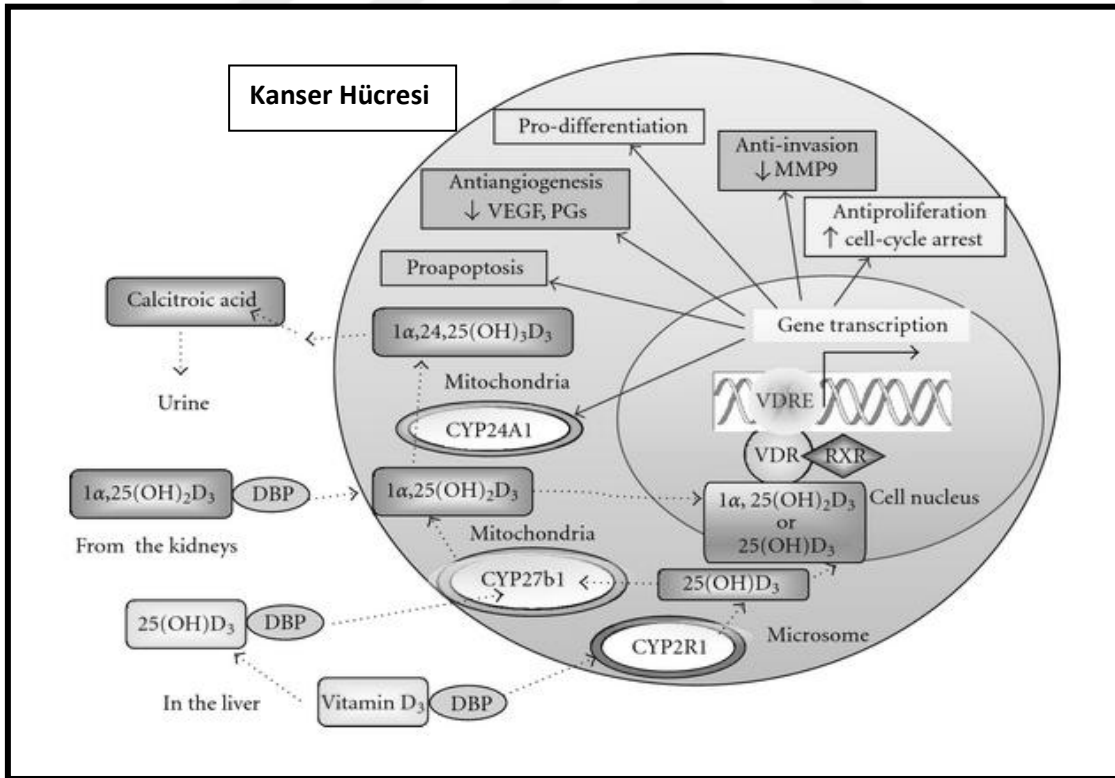
Kanserli hastalarda mortalite oranının ekvator dan kutuplara doğru uzaklaştıkça arttığı geçen yüzyılın başlarında bildirilmiştir. Kanser araştırmalarında güneş ışığının, deri kaynaklı olmayan kanserlerin oluşunu önlediği düşüncesi ilk kez 1936 yılında “sıcak gündem” olarak ortaya çıkması; Amerikalı denizcilerde, derinin güneşe fazla maruziyetiyle deri kanserlerinin fazla, fakat diğer tip kanserlerin az görüldüğünün fark edilmesiyle olmuştur. Daha sonraları 1941 yılında UV ışınlarına maruziyet ile deri dışı kanserlerin oluşumu ve mortalite arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Vitamin D anti-kanser etkilerini VDR aracılığı ile gerçekleştirir. VDR ; hücrenin sitoplazmasında ağırlıklı olarak hücrenin çekirdeğinde bulunur. 1; 25 OH Vitamin D nin VDR ye bağlanmasıyla; retinoid X reseptör (RXR) ile birlikte dimerizasyon oluşturması sonucunda hücrede DNA transkripsiyon aktivitesi gerçekleşir.⁶³ (Resim-6)

Günümüze dek yapılan çalışmalarda elde edilen D vitamininin antikanserojen etki mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir;

- Hücre farklılaşmasını artırır,
- Hücre büyümesini tetikleyen sinyalleri baskılar,
- Hücre büyümesini inhibe eden sinyalleri tetikler,
- Hücre çoğalmasını, metastazı ve anjiogenezi inhibe eder.

Resim-6: Vitamin D ve Kanser Hücresi⁶⁴



Günlük 1000-1500 IU D vitamini alımı ile kanser gelişim riskinde %30-50 azalmaya saptanmış olup ; bu ilişkinin yapılan çalışmalarda farklı popülasyonlarda da gözlemlendiği

ve doz-cevap (kanser riskinde azalma) ilişkisinin doğrusal nitelik taşıdığı ve D vitamini alımının kanser insidansından çok kanser mortalitesinde azalmaya yol açtığı sonuçlarına ulaşılmıştır.⁶⁵

Garland' ın D vitamini ve kanser ile ilgili çalışmalarından yıllar sonra Giovannucinin D vitamininin kanser koruyucu olduğu etkileri ile yayınladığı çalışmalarda sonuçlar göstermiştir ki yüksek doz Vitamin D alımının *kolon kanseri* riskini azalttığı, 25-OH D₃' ün serum düzeylerinin yüksek olmasının düşük kanser riski ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir.⁶⁶

Ancak kolon kanseri ve vitamin D ilişkisi ile ilgili Japonya'da 2007 de yayınlanan bir çalışmada ise 11,5 yıl takip edilen 375 hastada aralarında Vitamin D ve kolorektal kanser insidansı riski arasındaki anlamlı ilişki saptanmamıştır.⁶⁷

VDR ve 1-a hidroksilaz enzim ekspresyonu kolorektal dokuda gösterilmiştir. Kolon kanseri ve vitamin D ile ilgili yapılan başka bir çalışmada aktif D vitamini ve analoglarının insan kolon kanseri hücrelerinde proliferasyon ve diferansiyasyonu düzenlediği gösterilmiştir. D vitamini yeterli olan farelerle D vitamini eksikliği olan farelere kolon kanseri hücreleri enjekte edilmiş ve D vitamini eksikliği olan farelerde tümör büyümesinin anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir.⁶⁸

Çocukluktan itibaren güneş ışınlarından yararlanan , mesleği veya yaşadığı yer gereği güneşten yeteri kadar faydalanabilenlerde ve D vitamininden zengin beslenenlerde *meme kanseri* riskinin %40-50 azaldığı saptanmıştır. Ayrıca 25-(OH) D₃ düzeyi 52 ng/ml üstünde olanlarda meme kanseri riski % 50 daha az bulunmuştur.⁶⁹

Meme kanseri ile yapılan iki ayrı vaka-kontrol çalışmasında premenapozal dönemdeki kadınlarda yüksek doz Vitamin D alımı ile invaziv meme kanserleri gelişim riskinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendiği sonucuna ulaşılmıştır.⁷⁰

Fakat Dünya Kadın Sağlığı Girişimcileri tarafından 2006 ve 2008 yıllarında yapılan çalışmalarda Kalsiyum ve D vitamini replasmanının postmenapozal kadınlarda invaziv *kolorektal ve meme kanseri* gelişim riskinde azalmaya yol açmadığı sonucuna ulaşılmıştır.^{71,72}

Pankreas kanseri ve vitamin D ile ilişkili 2006 yılında yayınlanan çalışmada günde >15 mikrogram Vitamin D tüketiminin <3,75 mikrogram/gün tüketime kıyasla pankreas kanser gelişim riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca bu çalışmada günlük olarak alınan Vitamin D miktarı ile pankreas

kanser gelişim riskinde azalma arasında doğrusal bir ilişki olduğu da gözlenmiştir.⁷³

Hodgkin lenfoma ile ilgili Porojnicu ve arkadaşları tarafından yapılarak 2005 yılında yayınlan çalışmada güneş ışınlarının kuvvetli olduğu ilkbahar mevsiminde tanı alan Hodgkin Lenfoma'ların 18 aylık survival oranlarının yaklaşık %30 daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.⁷⁴

Zhou ve arkadaşları tarafından yapılarak 2005 yılında yayınlanan çalışmada erkeklerde yaz döneminde başlangıç gösteren erken evre non-small cell akciğer kanserinin serumda yüksek D vitamini seviyesi olduğu takdirde yüksek survival oranı gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.⁷⁵

2006 yılında yayınlanan bir makalede Pubmed veri bankasında bulunan 30 kolon, 13 meme,26 prostat,7 over kanser türünü içeren 63 gözlemsel çalışma sonunda Vitamin D reseptör genotipi ile kanser türleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.Kolon kanserinde vitamin D düzeyi < 30 ng/ml olanlarda kanser riski 2 kat arttığı saptanmış; meme kanserli hastalarda vitamin D düzeyi grubu olarak son çeyreği oluşturan düşük Vitamin D düzeyi olan hastalarda meme kanseri 5 kat arttığı saptanmış; prostat kanserinde vitamin D düzeyi < 16 ng/ml olan hastalarda diğer gruba göre insidansta %70 lik bir artış saptanmış.⁵

Büyük ölçekli 3 kıtayı kapsayan bir kohort çalışmasında dünya çapında görülen tüm kanserlerin yarısını teşkil eden endometrium, özefagus, mide, böbrek, pankreas, over ve non-hodgkin lenfoma ile Vitamin D düzeyi arasında ilişki araştırılmış.Vitamin D düzeyinin > 75 nmol/l (> 23,5 ng/ml) olmasının kanserden koruyucu olmadığı saptanmış.Ayrıca bu çalışmada Vit D düzeyi > 100 nmol/l (> 40 ng/mL) olanlarda pankreas kanseri riskinin arttığı ileri sürülmüştür.⁷⁶

Prostat kanserli yedi bireyden oluşan küçük bir çalışmada günlük 2,5 µg'ın üzerinde dozda 6-15 ay aktif D vitamini kullanımı ile 7 hastanın 6 'sında tümör progresyonunu gösteren prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinde azalma görülmüştür.⁷⁷ Aksine ; Park ve ark. tarafından yapılarak 2007 yılında yayınlanan kohort çalışmasında da Vitamin D alımının prostat kanseri gelişimi üzerinde koruyucu etki gösterdiği gösterilememiştir.⁷⁸

Launoy ve ark tarafından yapılarak 1998 yılında yayınlanmış olan çalışmada yüksek doz vitamin D alımı ile *özefagus kanser* gelişim riskinde azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur.⁷⁹

Yapılan başka bir çalışmada *renal hücreli kanseri* olan 207 erkek ve 207 kadın hasta incelenmiştir. Çalışmanın sonucuna göre renal hücre kanseri olan kadın ve erkeklerde 25(OH) Vit D seviyesinin belirgin bir şekilde düşük olduğu görülmektedir. Aynı çalışmada plazmadaki 25(OH)D seviyesinde 10 ng/ml'lik artışın renal hücreli kanser oranında %44'lük bir düşüş sağladığı da saptanmıştır.⁸⁰

D vitamini eksikliğinin ve hepatoselüler kanserin prognozuna olan etkisi ile ilgili 2014 yılında yayınlanmış bir çalışmada 200 hasta 322 +/- 342 gün prospektif olarak incelemeye alınmış. Vitamin D düzeyi sirozun evresi ile ters orantılı olduğu gözlenmiş olup; ciddi vitamin eksikliği olan hastalarda mortalitede 2.2 kat artma görülmüş.⁸¹

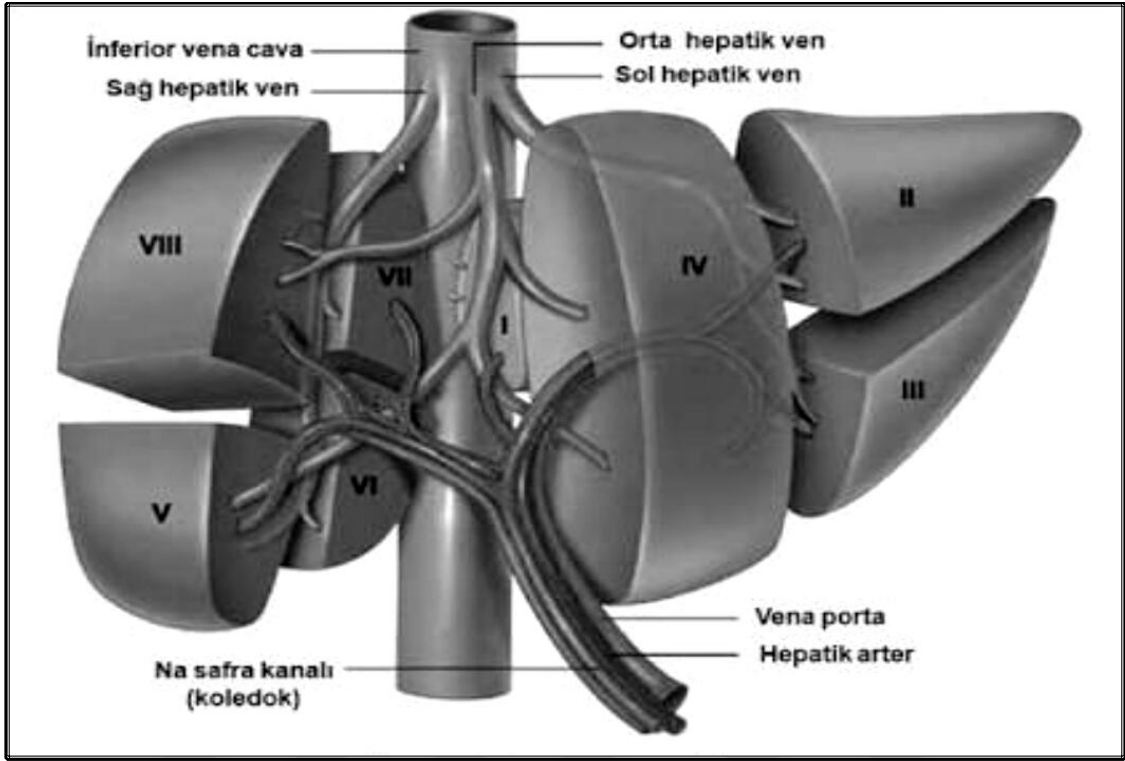


KARACİĞERE GENEL BAKIŞ

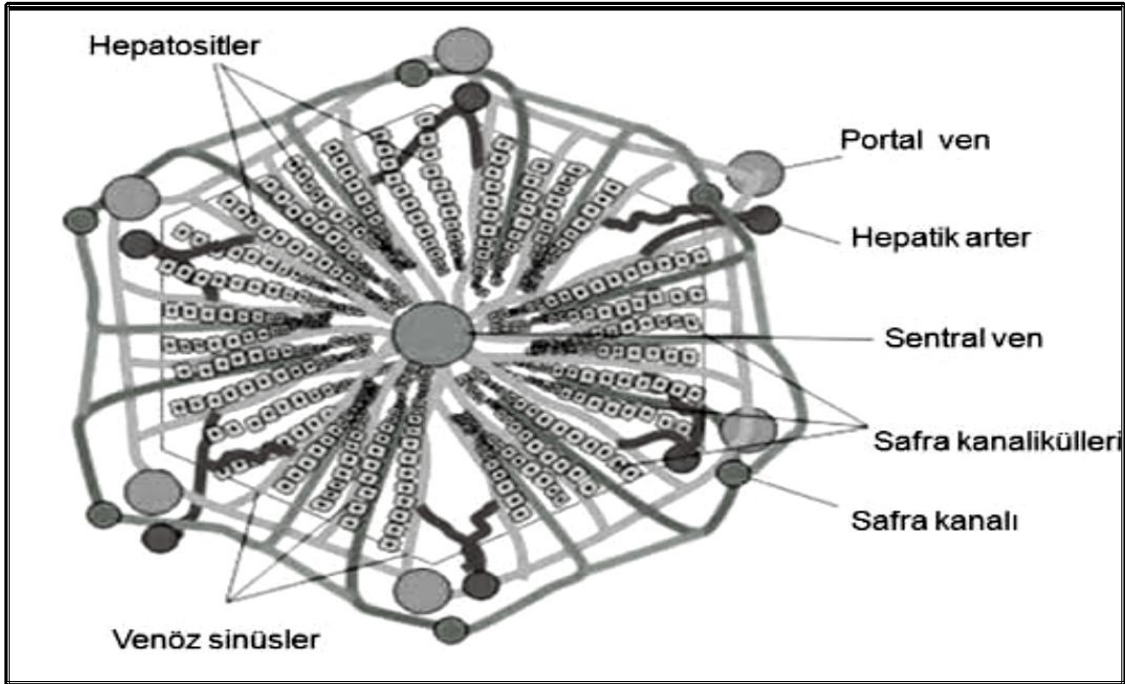
Karaciğerin yapısal ve fonksiyonel ünitelerini lobüller oluşturur. Her bir lobül, altı adet portal traktüs tarafından çevrilmiş olup merkezinde, hepatik venin terminal uzantısı olan ince dal şeklinde sentrolobuler ven izlenir. Portal ven, portal trakt içerisinde ve bitişiğindeki portal trakta dallanarak yayılır. Lobülün merkezine doğru sinüzoidlerle kan drenajını sağlar. İki ayrı damardan kanlanması nedeniyle de karaciğer benzersiz bir organdır. Kanlanmasının yaklaşık %80'i portal venden ve %20'si hepatik arterdendir. Vücut ağırlığının yaklaşık %2-5 ini oluşturmasına rağmen kanlanması en fazla olan organdır. Kalp debisinin %25'ini alır. Karaciğer parankim hücreleri (hepatositler), poligonal olup, merkezinde santral yerleşimli nükleusları bulunur. Hepatositler, tek hücre kalınlığında sıralanarak lobülün merkezinden radial şekilde dağılan sinüzoidlerin bir yanında yer alırlar. Sinüzoidal hücrelerle hepatositler arasında "disse" aralığı denilen özel bir alan bulunur. Fenestratalı endotelial hücreler sinüzoidleri çevrelerler. Kupffer hücreleri mononükleer fagositler sistem elemanlarıdır ve sinüzoidlerin luminal yüzünde bulunurlar. Hepatik yıldız hücreler (ito hücreleri), perisinüzoidal peristik hücreler olup Disse aralığında konumlanırlar.⁸² **(Resim-7)**

Anatomik olarak abdominal boşluğun büyük oranda üst sağ ve kısmen üst sol kısmında yerleşmiş olup kostalar ile korunmuştur. Karaciğerin uzunluğu 20-25 cm. yüksekliği 15 - 17 cm. genişliği ise 10 - 15 cm kadardır. Dıştan glisson kapsülü ile sarılmış olup, insan vücudunun en büyük salgı bezi ve organıdır. Hem endokrin hem de ekzokrin bir bezdir. Parankimadan oldukça zengindir. Makroskopik olarak 1957 senesinde ilk defa Fransız cerrah Couinaud tarafından karaciğerin kendi vasküler ve biliyer drenajına sahip bağımsız fonksiyonel segmentlerden oluştuğu öne sürülmüştür ve karaciğer sekiz adet segmente ayrılmıştır. Günümüzde halen Couinaud sınıflamasının önemini korumaktadır.⁸³ **(Resim-8)**

Resim 7: Karaciğerin segmentleri ve anatomisi ⁸²



Resim 8: Karaciğer lobülü ⁸³



KARACİĞERİN MALİGN TÜMÖRLERİ

Karaciğerin en sık görülen malign tümörlerini metastazlar oluşturmaktadır. Metastazlar primer karaciğer tümörlerinden yaklaşık 20 kat fazla görülmektedir. Sindirim sistemi kanserlerinin %20'sinde primer kanserin tanısı konulduğunda karaciğer metastazı vardır. Sıklık sırasına göre bakıldığında en sık metastaz yapan kanserler başlıca; pankreas, kolon, meme, melanom, mide ve akciğer kanserleridir.⁸⁴

Primer karaciğer tümörleri Dünya Sağlık Örgütü tarafından şu şekilde sınıflandırılır;

- Hepatoselüler Karsinom (en sık; %91)
- İntrahepatik kolanjiyokarsinom
- Safra yollarının kistadenokarsinomu
- Kombine hepatoselüler karsinom ve kolanjiyokarsinom
- Hepatoblastom
- İndiferansiye karsinom

HEPATOSELÜLER KANSER

Epidemiyoloji

HSK karaciğerin epitelial kökenli en sık görülen primer malign tümörü olup; tüm kanserlerin %5 ini; primer karaciğer tümörlerinin ise %91 ini oluşturmaktadır. Ölüme sebep olan en sık üçüncü malign tümör olmakla beraber, dünyada en sık görülen beşinci kanserdir. Her yıl 250.000 - 1.000.000 insan HSK sonucu yaşamını yitirmektedir.⁸⁵

Uzakdoğu Asya, Afrika kıtasının güney bölümleri gibi viral hepatit insidansı yüksek toplumlarda daha fazla görülmekte olup; yaklaşık yüzde %80'i kronik hepatit B ve kronik hepatit C enfeksiyonu zemininde gelişmektedir.⁸⁶

Gelişmekte olan ülkelerde Hepatit B enfeksiyonları sorumlu iken, gelişmiş

ülkelerde Hepatit C enfeksiyonları ve alkol kullanımı HSK gelişiminden daha fazla oranlarda sorumludur.⁸⁷

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre HSK sıklığı 2003 yılında 0,85/100.000, 2009 yılında ise erkeklerde 2,1/100.000, kadınlarda 1,2/100.000 olarak saptanmıştır.⁸⁸

Bu verilere göre ülkemiz düşük sıklığa sahip bölgelerden birisi gibi görünüyor, ancak giderek artan HSK olgusuyla karşı karşıya olduğumuzu biliyoruz. Afrika'da HSK insidansı 24.2/100.000, Doğu Asya'da 35.5/100.000 olarak bildirilmiştir. ABD'de HSK insidansı 1980'de 1.4/100.000 iken bu rakam 2006 verilerine göre 3.2/100.000'e yükselmiştir. Bu artışın daha gelişmiş tanı yöntemlerine ek olarak son dönem sirotik hastalarda başarılı tedavi yöntemleri sayesinde artan yaşam süresine bağlı olduğu düşünülmektedir.⁸⁹

Erkeklerde ortalama 3,7 kat daha sık görülür.⁹⁰

Erkeklerin karaciğer kanserinde yüksek oranlara sahip olmasının nedenleri 3 maddede açıklanabilir ;

1. Erkeklerin sigara ve alkol kullanma gibi karaciğer karsinogenlerine ve hepatit virüs enfeksiyonlarına maruz kalma oranlarının daha yüksek olması
2. Kadınlarda östrojen etkisinin İnterlökin-6 aracılığıyla inflamasyonu baskılayıp, karaciğer hasarını ve proliferasyonun yayılmasını azaltabilmesi
3. Erkeklerde testesteron etkisinin androjen reseptör sinyalini artırması, karaciğer hücre proliferasyonunu teşvik edebilmesidir.^{91,92,93}

Genel itibariyle tüm bölgelerde kadınlardaki yaş piki erkeklerden 5 yaş daha fazladır. ABD, Kanada, İngiltere gibi HSK açısından düşük riskli popülasyonlarda 75 yaş ve üzeri gibi daha ileri yaşlarda görülürken, yüksek riskli Asya popülasyonlarında da benzer durum görülmektedir.⁹⁴

Risk Faktörleri

Siroz en önemli risk faktörü olup tümörlerin %90'i sirotik karaciğerde ortaya çıkmaktadır. Sirozun en sık nedenleri viral hepatitler ve alkoldür. Ülkemizde 207 hastayı içeren bir çalışmada Türkiye'de HSK etiyojisinde en sık Hepatit B enfeksiyonuna bağlı sirozun (%56), ikinci sırada Hepatit C enfeksiyonuna bağlı sirozun (%23,2),

üçüncü sırada ise alkolik karaciğer hastalığının (%5,2) olduğu belirtilmektedir.⁹⁵ Ayrıca Delta hepatit, toksinler (alkol, sigara, aflatoksin), otoimmün hepatit, herediter metabolik karaciğer hastalıkları (hemokromatozis, alfa-1-antitripsin eksikliği),erkek cinsiyet, insülin direnci (diabetes mellitus, non-alkolik karaciğer yaralanması) ,evre 4 Primer Bilier Siroz (PBS) ,ailede HSK öyküsü olması gibi çeşitli faktörler oluşturmaktadır.⁹⁶

Hepatit B virüsü (HBV)

HBV adından da anlaşıldığı üzere hepatotropik virüstür ve hepatositlerde,hemotopoetik ve lenfoid hücrelerde çoğalarak malignitelere rol oynar. Hepadnavirüs grubundan zarflı ,çift sarmallı bir DNA virüsüdür.Dünya üzerine 300 milyondan fazla insanı infekte etmiş olup karaciğer hastalıklarının ve karaciğer kanserlerinin en sık nedenidir.⁹⁷

Dünyada HSK nin daha sık görüldüğü Asya ve Afrika'daki HCC olgularınının %70-80'inde HBV tespit edilmektedir.⁹⁸

HSK nin yıllık asemptomatik Hepatit B taşıyıcıları için riski % 0.5 ve kronik hepatit B hastalarında % 0.8 dir.⁹⁹

Hepatit B enfeksiyonu HSK riskini ciddi oranda arttırmakta olup Hepatit B ile enfekte olanlarda olmayanlara göre 20-200 kat daha fazla HSK oluşur. Siroz karaciğer kanseri gelişimi için predispozan bir faktör olmasına rağmen bazı klinik araştırmalar HBV'nin direkt onkojenik etkisini ortaya koymuştur.Özellikle sirotik olmayan kronik HBV'li hastalarda HSK riskinin artmış olarak tespit edilmesi bunu düşündürmektedir.^{100,101}

HBV DNA'sı, konak hepatositlerin ve hepatoselüler karsinom hücrelerinin genomuna integre olmuş şekilde saptanmaktadır.Böylece insersiyon mutasyonları meydana gelebilir ve bu HSK gelişiminde önemli bir faktördür.Diğer yandan viral HBx antijeni ve p53 arasındaki etkileşme ile bazı p53 bağımlı hücresel fonksiyonların ortadan kalkması onkojenik süreçte önemli faktörlerden biridir.¹⁰²

Hepatit C virüsü (HCV)

HCV tek sarmallı bir RNA virüsü olup Flaviviridae ailesindedir.Dünya üzerinde 180 milyondan fazla insan HCV ile infektidir ve bu toplam dünya nüfusunun %3'ünü

oluşturur. HCV transfüzyon sonrası gelişen hepatit ve parenteral yolla geçen hepatitlerin en sık nedenidir.¹⁰³

HCV tek başına; HBV koinfeksiyonu, alkol kullanımı, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak HSK gelişimi için bir risk faktörüdür.¹⁰⁴

Önceki yıllarda HCV ile ilgili HSK'un onkogenezi tam olarak anlaşılammıştı;tümör supressör genlerin kaybı, proto-onkogenlerin veya spesifik büyüme faktörlerinin aktivasyonu gibi değişik hipotezler ileri sürülmüş uzamış karaciğer nekrozu ve siroza yol açan rejenerasyon gelişimi, hepatik karsinogenezde çok adımlı süreçte en önemli olay gibi görünmekteydi;¹⁰⁵

Fakat daha sonraki araştırmalar göstermiştir ki HCV ile infekte kişilerde siroz gelişme aşaması olmaksızın da direkt yollarla HSK gelişebildiği bazı hastalarda sadece biyopsiyle gösterilebilen hafif inflamatuvar değişiklikler gözlenmiştir.^{106,107}

HCV 'nin replikasyonunda DNA aracılığı olmadığı için HCV nükleik asit sekanslarının konak DNA'sına integrasyonu HBV'nin aksine yoktur. Bu yüzden HCV'nin onkogenik potansiyeli indirekt mekanizmalar ile olur.

Alkol

ABD (%32) ve İtalya'da (%45) çalışmalar alkolün HSK nin en yaygın nedeni olduğunu düşündürmektedir.HSK gelişiminde ;kromozomal kayıp, oksidatif stres,karaciğerde retinoik asit seviyesinin azalması,değişmiş DNA metilasyonu ve genetik yatkınlık gibi nedenlerde HSK için risk teşkil ettiği düşünülmektedir. Genellikle alkolik hepatit sonrası kronik karaciğer hastalığı oluşturarak HSK için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır.ABD de 18 milyondan fazla alkol bağımlısı HCV ile infekte kişi sayısından 5 kat fazla olup yüksek bir prevelansa sahiptir.80 gr/gün 10 yıldan fazla alkol kullanımı HSK riskini 5 kat arttırdığı saptanmıştır. Dekompanze alkolik sirozlularda HSK riski yıllık %1 artmaktadır.Alkolik sirozlu hastalarda alkolün bırakılması riski ortadan kaldırmayıp HSK vakalarına non-sirotik alkolik karaciğer hastalarında da saptanmıştır.¹⁰⁸

Aflatoksinler

Üzerinde en çok çalışılmış mikotoksin grubu olup 1960 yılında keşfedilmiş ve 1962 yılında da güçlü bir "hepatotoksik" ve "hepatokarsinojen" etkisi olduğu anlaşılmıştır.¹⁰⁹

Aflatoxin-B1 (AFB1) ;Aspergillus sınıfı mantarlar tarafından üretilen mikotoksindir. Bu mantarlar sıcak nemli koşullarda saklanan mısır ve fıstık gibi gıda maddeleri üzerinde kolaylıkla ürer. Aflatoxinler, Aspergillus flavus'un bazı suşları,Aspergillus parasiticus'un ise neredeyse bütün suşları tarafından üretilmektedir.Ancak 1987 yılında A.flavus'a fenotipik olarak benzeyen Aspergillus nomius ve son olarak da Aspergillus pseudotamarii olarak isimlendirilen bir türün de aflatoxin ürettikleri belirlenmiştir. AFB1 p53 geninin 249.kodonunda belirli bir mutasyon sonucu HSK ye yol açabildiği ileri sürülmüştür.¹¹⁰ Bu mutasyon ayrıca HBV ile temas eden hastalarda da bulunmuştur.¹¹¹

İnsülin direnci ve Diyabet

Diyabet , insülin direnci sendromunun bir parçası olarak,en şiddetli formu, non-alkolik steatohepatit (NASH) da dahil olmak üzere,non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) için bir risk faktörü olarak görülmüştür.NASH hem kriptojenik siroz hem de HSK nedeni olarak tespit edilmiştir.¹¹²

ABD de yapılan bir çalışmada kronik HBV kronik HCV alkolik karaciğer hastalığı veya non-spesifik siroz olmak üzere diyabetin HSK için 3 kat artmış risk olduğu tespit edildi. Bu çalışmanın ışığında dünyadaki diyabet sıklığı da hesaba katıldığında diyabetin idiyopatik HSK hastalarının önemli bir oranını temsil ettiğini düşündürmektedir.¹¹³ Siroz veya HSK tanısı konduğunda NASH'ın patolojik özelliklerini saptamak zordur. Birçok vaka kontrol çalışmasında kriptojenik sirozu olan HSK'lı hastalarda yaş ve cinsiyet uyumlu kesin tanımlanmış viral ve alkol etyolojisi olan hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla NASH'ı düşündüren klinik ve demografik bulgular (kadın hakimiyeti, diyabet ve obezite) saptanmıştır.¹¹⁴

Herediter Hemokromatozis (HH)

Demir metabolizma bozukluğunun prototipidir, çeşitli parankimal organlarda progresif demir birikimine bağlı, otozomal resesif geçişli bir demir metabolizma hastalığıdır. Hastaların erken tanı alması ve flebotomiye uygun zamanda başlanmasıyla siroz, HSK, artrit, DM ve diğer endokrin sisteme ait komplikasyonlar önlenir.¹¹⁵

Hereditör Hemokromatozis’de siroz gelişmişse bu hastaların %30’unda HSK gelişme riski vardır.¹¹⁶

Primer bilier siroz (PBS)

Karaciğer içindeki küçük safra kanallarının granülatöz karakterde ve ilerleyici yıkımı ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Safra yollarının ilerleyici tıkanıklığı safranın ve safra ile atılan maddelerin barsağa atılmamasıyla sonuçlanır ve tedavi edilmeyen hastaların 1/3 e varabilen bir kısmında siroz meydana gelir.Evre 4 PBS; hepatoselüler kanser için düşük risk oluşturduğu bilinmekte olup;PBS hastalarında HSK insidansı 0,7-3,8% arasında değişmektedir.¹¹⁷

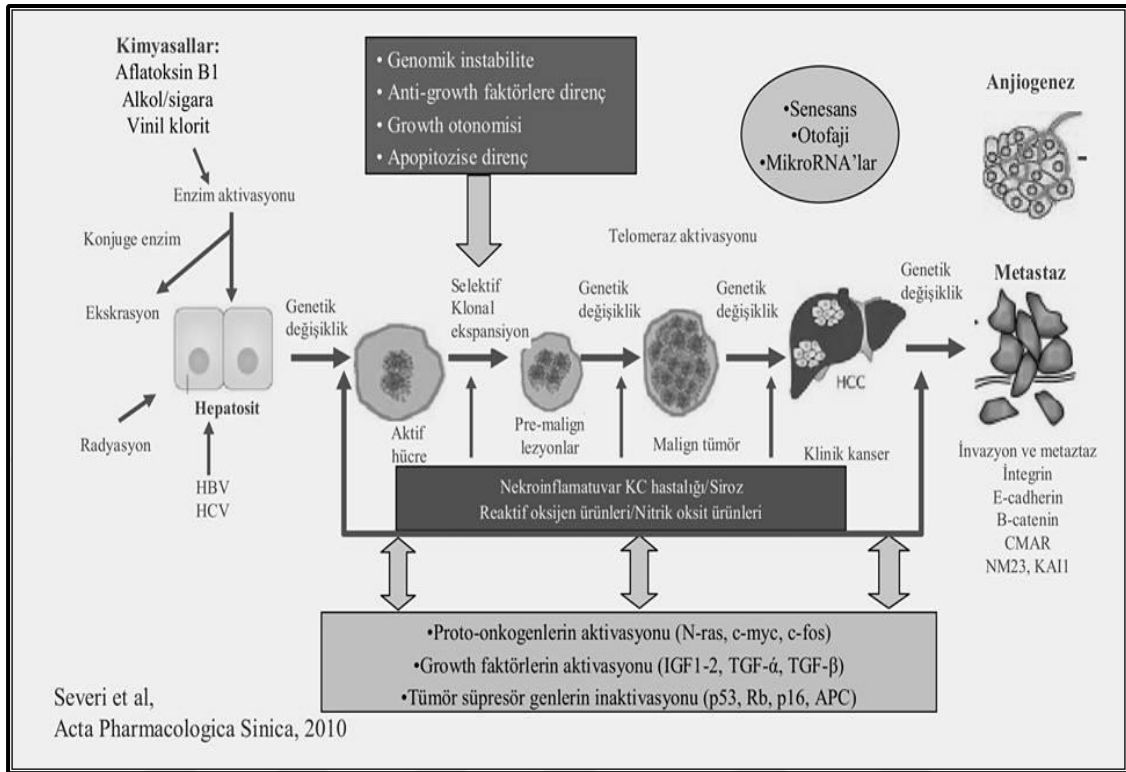
Hepatoselüler Kanserin Patogenezi

HSK patogenezinde rol oynayan HBV,HCV,çeşitli kimyasallar ve radyasyon hepatositte ;

- Proto-onkogenlerin aktivasyonu (N-ras, c-myc, c-fos)
- Growth faktörlerin aktivasyonu (IGF1-2, TGF- α , TGF- β) ve
- Tümör süpresör genlerin inaktivasyonu (p53, Rb, p16, APC) gibi genetik değişikliklere neden olarak premalign lezyonlardan klinik hepatoselüler kanser oluşmasına kadar olan aşamaların herhangi birisinde rol oynayabilir.

Bu süreçte ;genomik instabilite,anti-growth faktörlere direnç,growth otonomisi,apoptozise direnç gibi etkenler selektif klonal ekspansiyona neden olarak aktif hücreden premalign lezyonların oluşmasına neden olur.¹¹⁸ **(Resim-9)**

Resim 9: Hepatoselüler Kanserde Moleküler Mekanizmalar ¹¹⁹



Hepatoselüler Kanser Tanısı

HSK tanısında;

- Alfa-feto protein (AFP) düzeyi
- Biyopsi
- Batın ultrasonografisi (USG)
- Trifazik multimodal bilgisayarlı tomografi (BT)
- Trifazik magnetik rezonans görüntüleme (MRG)
- Laparoskopik yöntemleri kullanılmaktadır.

Alfa - fetoprotein (AFP)

Vakaların % 75'inde yükselir ; kan tahlilindeki seviyesi prognoz ile ters orantılı olduğu saptanmıştır. AFP düzeyi 400 ng/ml den yüksek saptanması hepatoselüler kanser için %95 spesifiteye sahiptir ve 309 hasta ile yapılan bir çalışmada AFP

değerinin 400 ng/ml den yüksek olması hastaların tümör yükü,portal ven trombozu ve yaşam süresi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹²⁰

AFP düzeyini ayrıca HSK haricinde germ hücre kaynaklı tümörlerde; testis ve over kanserlerinde,kronik karaciğer hastalarında,akut ve kronik hepatit vakalarında,nadiren de mide,kolon,akciğer, lenfoma ve meme kanserlerinde de yüksekliği saptanabilmektedir.¹²¹

Birçok merkez akut hepatit yokluğunda siroz zemininde karaciğerde büyüyen bir kitle saptandığında serum AFP düzeyi >1000 ng/ml ise kitleyi hepatoselüler kanser kabul edip karaciğer biyopsisi yapmaya gerek duymamaktadır.¹²²

AFP den başka klinik pratikte kullanımı henüz yaygın olmayan *AFP-L3*, *desgamma-karboksi protrombin (DCP)* yada *protein induced by vitamin K absence or antagonist II* (PIVKA-II) gibi markırlar da mevcuttur.^{123,124}

Biyopsi

Serum markırları ve mevcut görüntüleme yöntemlerine rağmen tanı konulamayan şüphede kalınan durumlarda kullanılabilir yöntemdir. Riski ve tümörün iğne hattına ekilmesi nedeniyle kesitsel görüntülemelerin tanı koyduğu hastada yapmaya gerek yoktur.

Biyopside HSK net olarak ayırt edilemezse immunhistokimyasal tümör belirteçleri olarak CD34, CK7, glypican 3 ve HSP-70 kullanılabilir.¹²⁵

Histolojik özelliklerine göre HSK nin iyi diferansiye formdan (hepatositlere en çok benzerlik gösteren form) multinükleer anaplastik tümör dev hücresi özelliklerine sahip olan kötü diferanssiye lezyonlara kadar değişiklikler gösterir.Büyük kitlelerde sıklıkla santral nekroza rastlanılmaktadır.Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) HSK leri histolojik olarak trabeküler,asinar,kompakt ve şiroz olarak gruplandırmaktadır.Fibrolamellar tip olarak bilinen ve HSK nin %1 ini oluşturan daha genç hastalarda ve normal karaciğer zemininde gözlenebilen özel bir histolojik form da mevcuttur.Yayılım ve büyüme özelliklerine göre ise; infiltratif,genişlemekte olan,multinodüler ve mixed tip olarak sınıflandırılır.

Ultrasound (USG)

Günümüzde pek çok merkezde kronik hepatit ya da sirozu olan hastaların takibinde ilk kullanılan görüntüleme yöntemi USG incelemesidir. **(Resim-10)** HSK tespitindeki sensitivite ve spesifitesi radyoloğun tecrübesi, hasta vücut yapısı, tümörün boyutu ve parankim gibi zemin özelliklerine bağlı farklılıklar göstermekle birlikte tarama testi olarak değerlendirildiğinde USG'nin sensitivitesi %65-80, spesifitesi ise %90'ın üzerindedir.¹²⁶

Yapılan çalışmalar tümör boyutu arttıkça USG sensitivitesinin arttığını göstermiştir. Buna göre çapı < 1 cm olan tümörler için sensitivite %42 iken, daha büyük tümörler için sensitivite %95'e kadar artmıştır.¹²⁷ AFP'nin USG'ye eklenmesi, sadece USG'ye oranla sensitiviteyi %5 düzeyinde artırır.¹²⁸

Resim-10: 67 yaşında erkek hastaya ait 2,3 cm boyutunda hepatoselüler kanser USG görüntüsü¹²⁹



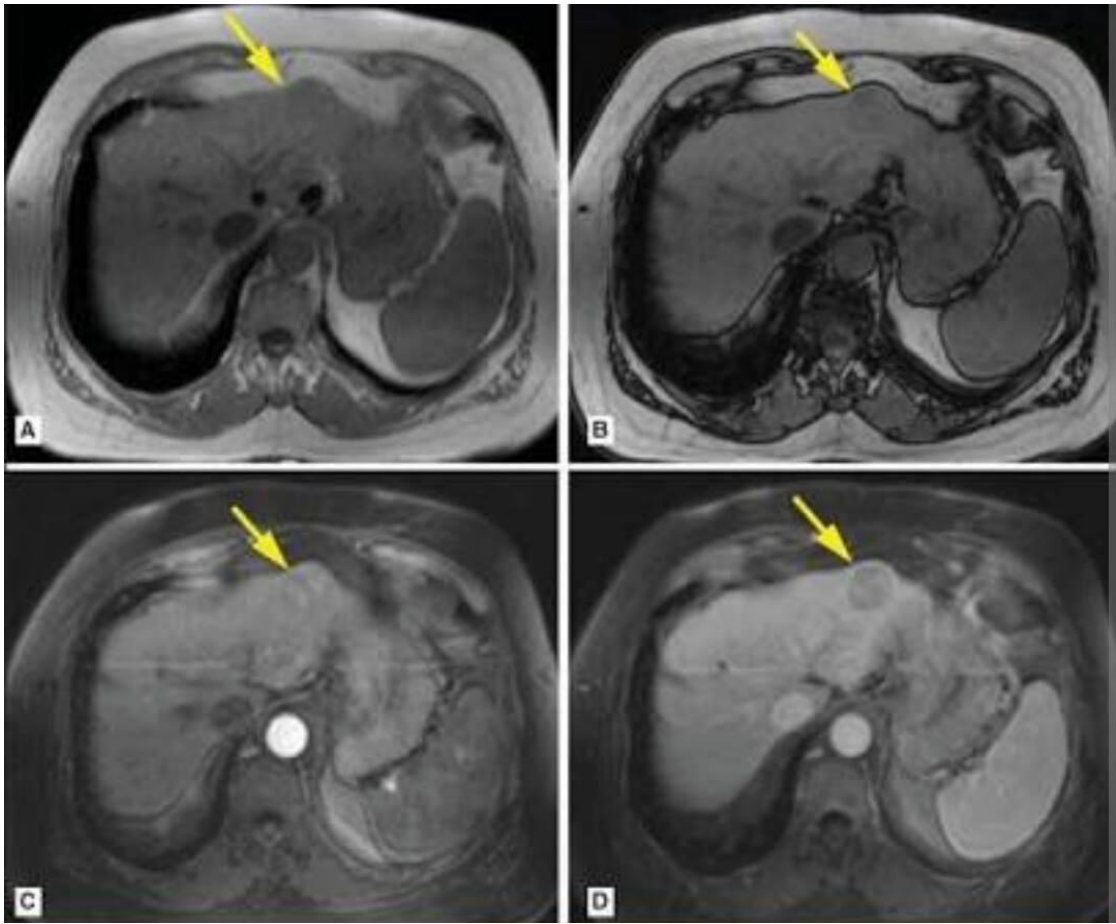
Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Karaciğerin en sık karşılaşılan lezyonları olan hemanjiomlarla ayırıcı tanısının yapılabilmesi için kullanılan en iyi görüntüleme yöntemidir. HSK T2 ağırlıklı serilerde hiperintens ; T1 ağırlıklı serilerde hipo,izo ya da hiperintens şekilde izlenebilir.

MRG'nin HSK lezyonunu saptamadaki sensitivitesi lezyonun büyüklüğüne göre değişiklik gösterir. **(Resim-11)**

Buna göre <2 cm lezyonlar için sensitivite %30 iken, daha büyük lezyonlar için % 95 kadardır. MRG ayrıca lezyonun iç yapısının değerlendirilmesinde, lezyon sınırlarının belirlenmesinde ve intrahepatik vasküler invazyon durumunun tespitinde oldukça yararlıdır.¹³⁰

Resim-11: hepatoselüler kanser MRI görüntülemeleri¹³¹



A:T1 ağırlıklı incelemede segment 2 de HSK **B:** Karşıt faz görüntülemede steatoz görüntüsü **C:**Kontrast madde sonrası tümördeki arteryel faz ve neovaskülarizasyon görüntüsü **D:**Washout faz görünümü

Bilgisayarlı tomografi (BT)

Özellikle multidedektörlü BT'nin ve dinamik fazlı görüntülemenin daha yaygın kullanılmasından sonra HSK hem taramasında hem de tanısında önemi giderek

artmaktadır.HSK kanlanması hepatic arterin sağlaması nedeni ile bu lezyonlar hepatic arterial fazda hipervasküler, ancak geç fazlarda erken kontrast bıraktığı washout fazına bağlı olarak portal ven yoluyla beslenen karaciğer parankimine göre hipodens izlenirler.

(Resim-12) .Bu görünüm HSK için yüksek oranda spesifiktir.¹³²

Küçük boyutlu HSK lerin saptanmasında dinamik multidedektörlü BT ile kontrastlı dinamik faz MRG'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada dinamik multidedektörlü BT ile tümörler %97,5-97,6 oranında tesbit edilirken bu oran MRG'de %90,7-94,7 olarak bulunmuştur.¹³³

Resim-12: Karaciğer sol lobunda hepatoselüler kanser BT görüntüsü¹³⁴



Hepatoselüler Kanserli Hastalarda Tarama Programı

American (AASLD) ve Avrupa (EASL) Karaciğer Hastalıkları Araştırma Grubu tarafından yüksek riskli hasta kavramı oluşturulmuştur.Bu hastalara takip ve tarama önerileri mevcuttur.

Buna göre;

- Sirotik hastalar içinde etyolojisi hepatit B,hepatit C,alkol,herediter hemokromatozis,nonalkolik steatohepatit, primer biliyer siroz olanlar ve karaciğer transplantasyonu için bekleme sırasında olanlar;
- Siroz olmayan hastalar içinde ise kronik hepatit B taşıyıcıları (erkeklerde >40 yaş, kadınlarda >50 yaş ve ailede HSK öyküsü bulunan kronik HBV'li hastalar) takip açısından uygun bulunmuştur. Bu hastalarda 6 ayda bir USG ve AFP takibi tarama testi olarak önerilmiştir.¹³⁵

Alfa 1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit ve Wilson hastalığına ikincil siroz hastaları ise düşük orta riskli kabul edilmiş ve bu tür durumlarda tarama önerilmemiştir.

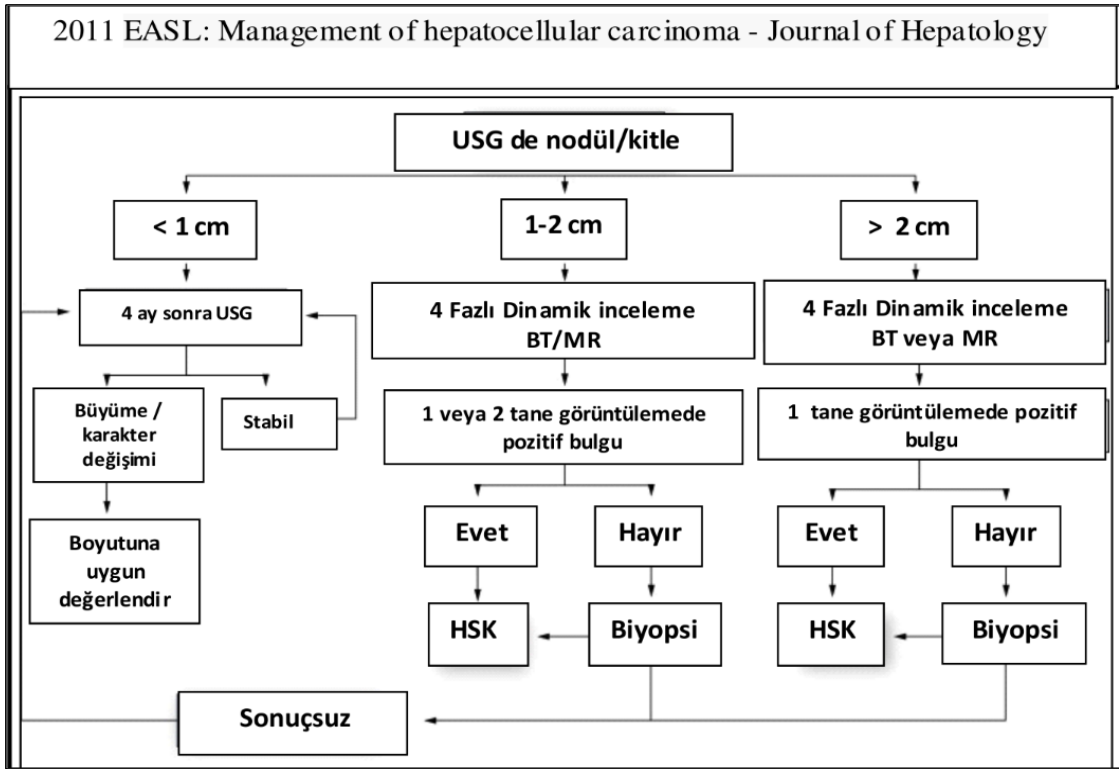
AASLD rehberine göre, altta yatan karaciğer hastalığı (siroz, kronik viral hepatitler) olan bireylerde serum AFP değerinde yükselme (200 ng/ml) varsa HSK açısından ileri tetkikler istenmelidir.¹³⁶

Bu hasta gruplarına uygulanacak ileri tetkik basamaklarında ilk olarak; karaciğere yönelik dinamik BT ve/veya MRG tetkiki yapılmalıdır.

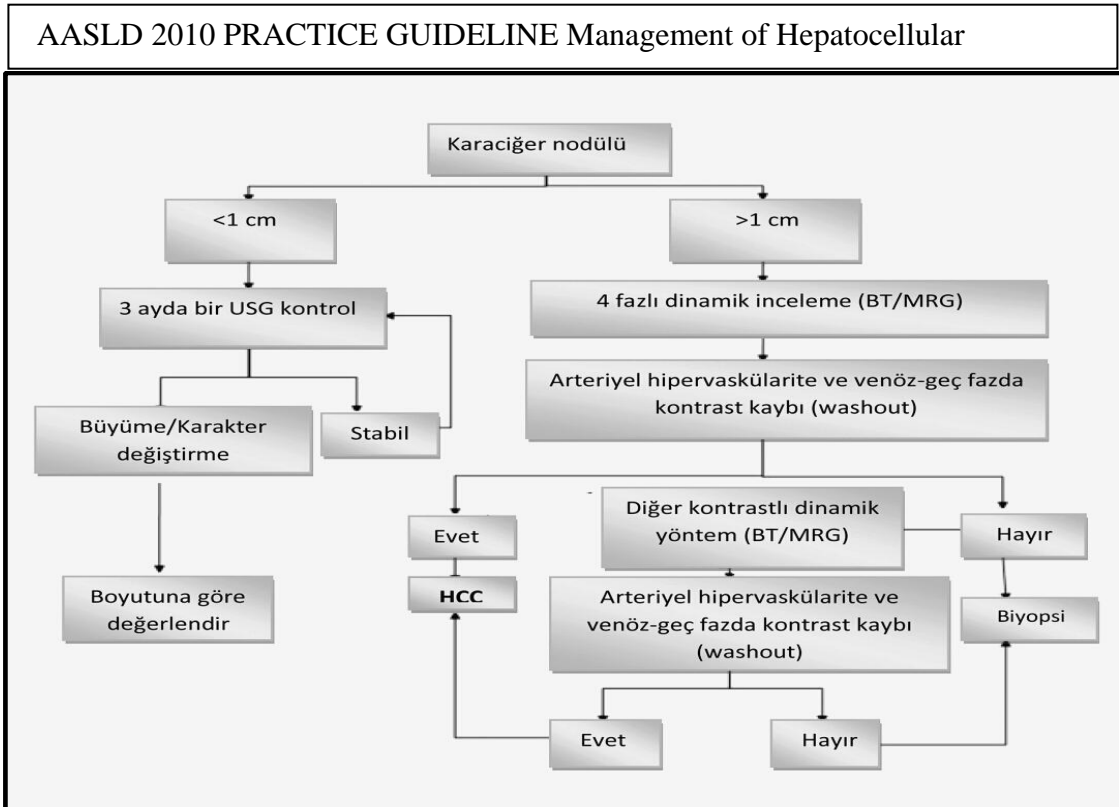
Sirotik bir hastada karaciğerde bir nodül saptandığında aksi ispat edilene kadar HSK olarak kabul edilmelidir.Sirotik zeminde karaciğerde nodül saptanan bir hastada izlenecek yol nodülün büyüklüğüne göre 2 farklı kılavuzda aşağıdaki gibidir ;

(Şekil-5 ve Şekil-6)

Şekil-5: Sirotik hastada saptanan nodüle yaklaşım – 1



Şekil-6: Sirotik hastada saptanan nodüle yaklaşım – 2



Hepatoselüler Kanserli Hastalarda Klinik

Hastaların önemli kısmında ciddi semptomlar gözlenmez. Hastalardaki fizik muayene bulguları genellikle altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kompanze sirozu olan bir hastada takip altında iken asit, ensefalopati, sarılık ya da varis kanaması gibi dekompanzasyon bulguları ortaya çıktığında HSK'den şüphelenmek gerekir. Bu komplikasyonlar da sıklıkla tümörün hepatik ya da portal vene uzanımıyla ya da tümör tarafından oluşturulan arteriovenöz şant sonucunda gelişir.¹³⁷

Bunlara ek olarak HSK ;sağ üst kadranda ağrısı,ateş,kilo kaybı iştahsızlık,yaygın halsizlik gibi semptomlar ile prezente olabilir.

Laboratuvar tetkikleri genellikle nonspesifiktir.Sirozlu hastalarda HSK hastalarının çoğunda trombositopeni,hipoalbuminemi,hiperbilirubinemi,INR değeri yüksekliği,anemi,elektrolit dengesizlikleri (hiponatremi,hipokalemi,metabolik alkaloz gibi),AST,ALT,GGT yükseklikleri zeminde yatak karaciğer hastalığı da düşünüldüğünde non-spesifik değişikliklerdir.

Hastaların %10-20 si tanı anında metastatik evrededir.Özellikle de karaciğerdeki kitlenin >5 cm den büyük olduğu hastalarda daha yüksek oranlarda metastazlar gözlenmiştir.HSK in en sık metastaz yaptığı bölgeler ise başlıca akciğer,abdominal lenf nodları,kemik,beyin ve sürrenal bezlerdir.¹³⁸

Bazı hastalarda karın ağrısı, kilo kaybı,batında palpabl kitle,diyare,tıkanma sarılığı, intraperitoneal kanama, paraneoplastik semptomlar (hipoglisemi,eritrositoz, hiperkalsemi,cilt bulguları gibi) tespit edilebilir.Hastalarda bu gibi semptomlar ortaya çıktığından itibaren 5 yıllık yaşam süresi % 0-10 lardadır.

HSK hastalarında görülen yakınmalar Tablo-1 de özetlenmiştir.

Tablo 1: HSK hastalarında görülen yakınmalar

Hepatoselüler Kanserde Evreleme ve Tedavi Seçenekleri

HSK hastalarda ortalama sağkalım süresi 6-20 aydır. Hastalara uygulanacak tedavi yöntemi hastalığın evresine ve hastanın mevcut klinik durumuna göre belirlenir. HSK için farklı ülkelerde farklı merkezler tarafından bir çok evreleme sistemi geliştirilmiştir. (Tablo-2)

Tablo 2: HSK de kullanılan evreleme sistemleri

<p>Konvansiyonel sistemler</p> <ul style="list-style-type: none">- Okuda evrelemesi- Modifiye TNM sınıflaması <p>Yeni sistemler</p> <ul style="list-style-type: none">- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)- The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)- The Japan Integrated Staging (JIS)

Avrupa ve Amerika başta olmak üzere dünyada yaygın olarak kullanılan sistem Barselona grubunun ortaya koyduğu 'Barcelona Clinic Liver Cancer' (BCLC) evreleme

sistemidir. Tümörün sayısı, çapı, vasküler invazyonu, ekstrahepatik yayılımı, Child-Pugh evresi (**Tablo-3**) ve hastanın klinik performans durumuna göre hastaları çok erken evre, erken evre, ara evre (intermediate), ileri evre ve terminal evre olarak evrelere ayırır. Hastaların mevcut sınıflamalarına göre de çeşitli tedavi rejimleri belirlenmektedir (**Şekil-7**).

Çok erken evre (0) HSK; Child-Pugh A grubu hastalarından soliter, 2 cm'den küçük tümörü olan ve asemptomatik hastaları kapsar. İlk tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyon olarak kabul edilir. Alternatif olarak bazı kaynaklara göre ise ilk seçenek olarak yan etkisinin daha az olması sebebiyle ablatif yöntemler önerilmektedir.¹³⁹

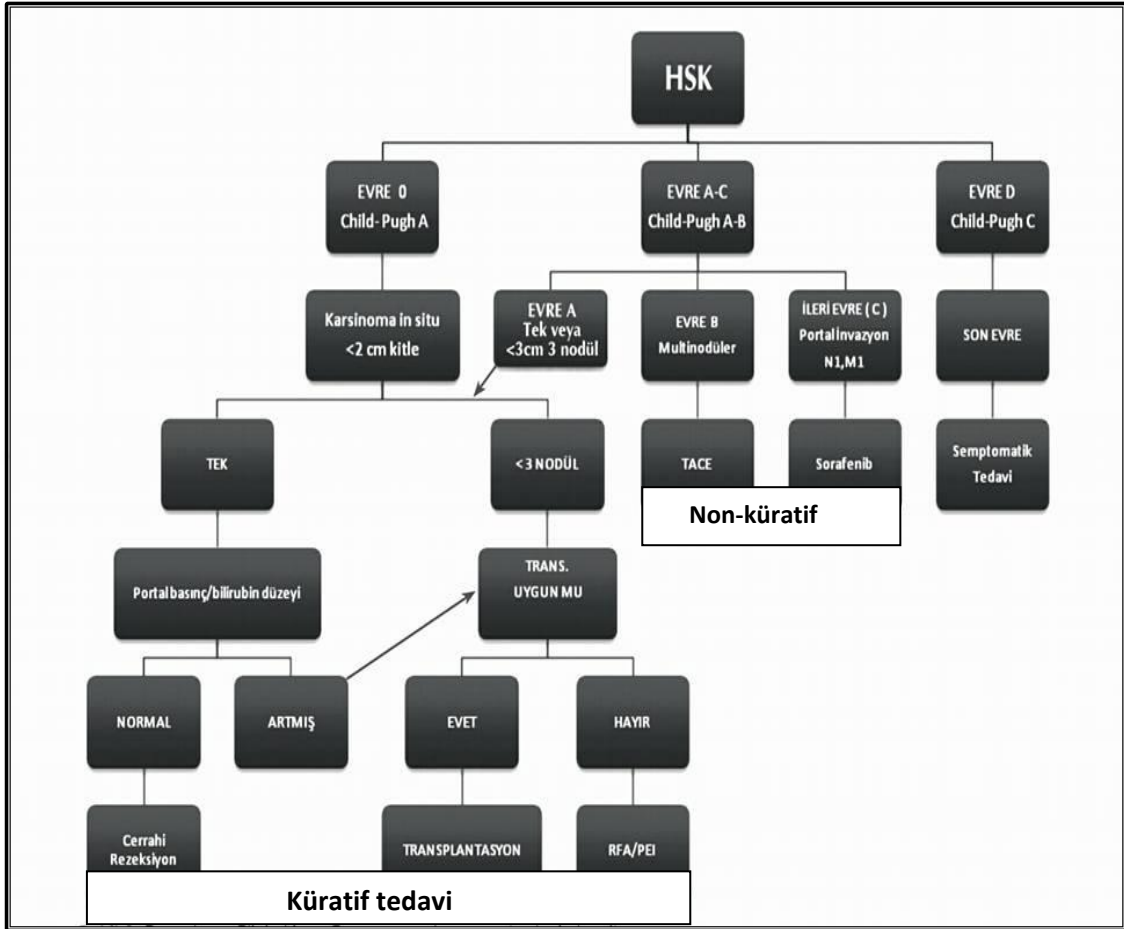
Erken evre (A) HSK; Child-Pugh A ve B grubu hastalarından 5 cm'den küçük tek lezyonu olan veya 3 cm'den küçük 3 ve daha az lezyonu olan hastaları kapsar. Erken evre HSK hastalara EASL-AASLD kılavuzlarına göre en uygun tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonu kabul edilmiş olup transplantasyona engel teşkil eden durum varlığında alternatif olarak lokal ablatif tedaviler önerilmiştir.

Ara evre (B) HSK; Child-Pugh A ve B grup hastalarından tek büyük bir lezyonu veya multifokal tümör odakları olan fakat makrovasküler invazyon, ekstrahepatik yayılım ve kanser ile ilişkili semptomları olmayan hastaları kapsar. EASL-AASLD kılavuzlarına göre özellikle TACE bu hasta gruplarında önerilen tedavi yaklaşımıdır.

İleri evre (C) HSK; Child-Pugh A ve B grup hastalarından makrovasküler invazyon, ekstrahepatik yayılım ve kanser ile ilişkili semptomları olan HSK hastalarını kapsar. Tedavi yaklaşımı olarak oral sorafenib benimsenmiştir.

Terminal (D) evre HSK; Child-Pugh C grup hastalarından performans skoru ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun ciddi biçimde kötüye gitmesi olarak tanımlanır. Tedavi palyasyona yöneliktir.

Şekil- 7: HCC hastalarında BLCL sınıflaması ve tedavi seçenekleri ¹⁴⁰



Tablo 3: Child-Pugh skorlaması ¹⁴¹

	1	2	3
Ascit	Yok	Hafif	Şiddetli
Billirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Protrombin zamanı			
Uzama (sn)	<4	4-6	>6
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4

A: 5-6 (Iyi kompanse hastalık) B: 7-9 (Ciddi fonksiyonel bozukluk) C: 10-15 (Dekompense siroz)

Görüntüleme yöntemleri, laboratuvar ve özellikle de kronik viral hepatitli, kronik karaciğer hastalarının düzenli takibi sonucunda hastaların semptomatik olmadan önceki karaciğerdeki lezyonlarının değerlendirilip güncel tedavi yöntemlerinin de katkısıyla beklenen yaşam süresinde önemli artmalar gözlenmiştir.¹⁴²

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin (AASLD) 2010 yılında güncellenen tedavi kılavuzu verilerine göre tam yanıt şansı olup küratif kabul edilen cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyon tedavileri uygulanmaktadır. Bununla beraber non-küratif tedaviler ise transarterial embolizasyon (TAE), transarterial kemoembolizasyon (TACE) ve sorafenib'i kapsamaktadır.

Küratif tedaviler

Cerrahi rezeksiyon; non-sirotik veya Child A evresindeki performans durumu iyi olan tek ve özellikle de < 2 cm nin altında tümörü olan hastalarda en iyi tedavi seçeneğidir. Hastaların tanı anında yüksek oranda sirotik olması tedavi başarısını önemli oranda azaltmaktadır. Sirotik olmayan ve sirotik olup rezeksiyon sonrası dekompanzasyon gelişmeyen hastalarda 5 yıllık sağkalım %70 ve üzerindeyken, dekompanzasyon evresine geçen sirotik hastalarda bu değer %50'nin altında kalmaktadır.¹⁴³

Karaciğer transplantasyonu; hepatoselüler karsinom hastalarının sadece yaklaşık % 5'i nakli için uygundur. Karaciğer fonksiyonları ileri derecede bozuk olan ve rezeksiyon yapılmayan hastalarda uygulanır. HSK de karaciğer transplantasyonu için aday gösterilen hasta grubu belirlenmiş olup bugün için erken evre vakalarda transplantasyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %74'e kadar çıkmıştır.¹⁴⁴

Karaciğerdeki tüm prekanseröz ve kanseröz lezyonları kaldırmasına ek olarak eşlik eden kronik karaciğer hastalığını da tedavi etmesinden dolayı cerrahi rezeksiyona göre daha iyi sonuçlar sağlar. Bağışlanan organ yetersizliği nedeniyle bir hastanın nakil listesine alınması ve transplantasyon işleminin gerçekleştirilmesi arasında süre geçmektedir. Bu sürenin 1 yıla kadar uzaması durumunda hastaların %25'lik bir kısmı ileri evre hastalığa gidış gözlenmesi sebebiyle artık transplantasyon için uygun kriterleri sağlayamadığından nakil listesinden çıkarılmaktadır. Bundan dolayı hastaların

transplantasyon için bekledikleri süre boyunca diğer tedavi seçeneklerinin uygulanması gündeme gelmiştir.¹⁴⁵

Buna göre; 6 aydan uzun süreyle nakil sırası bekleyeceği öngörülen hastaların, mevcut tümörlerin büyüklüğüne göre radyofrekans ablasyon (RFA), perkütan alkol injeksiyonu veya seçilecek başka bir uygun yöntemle tedavilerine başlanması gerekmektedir.¹⁴⁶

Perkütan ablasyon tedaviler; cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon için uygun olmayan erken evredeki küratif tedavi amacıyla seçilmiş hastalar ve transplantasyon listesinde bekleyen HSK vakaları için görüntüleme yöntemi eşliğinde uygulanan iyi bir tedavi seçeneğidir. Hedeflenen tümör dokusu içine etanol, asetik asit gibi kimyasal ajanlar verilmesi veya RFA, laser ve kriyoterapi gibi işlemlerle, sıcaklık uygulanması esaslarına dayanan tedavi şekilleridir. Bu grup tedaviler içinde RFA yöntemi ilk seçenek olmalıdır.¹⁴⁷

Radyofrekans ablasyon (RFA) 'da ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans tekniklerinden yararlanılarak yüksek frekanslı elektromanyetik enerji yayan elektrodların tümörlü dokuya kadar ilerletilmesi sonucu dokuya verilen yüksek frekanslı enerjinin ısıya dönüşmesi ve tümör hücrelerinin yok edilmesi edilmesi amaçlanır.¹⁴⁸

İşlem perkütan, cerrahi ya da laparoskopik yöntemle yapılabilir de hastanede yatış süresinin kısa olması, minimal invaziv girişim gerektirmesi nedeniyle bazı merkezlerde en sık tercih edilen yaklaşım perkütan RFA'dır. RFA < 2 cm tümörlerde 5 yıllık yaşam şansının %70 kadar yüksek olabilmesi nedeniyle cerrahi rezeksiyon yöntemiyle bile kıyaslanmıştır. Ancak cerrahi yöntemde tümörün bütünü ortadan kaldırılmasının mümkün olabilmesi sebebiyle, RFA yöntemi halen HSK'de ilk sıra tedavisi olarak kabul görmemektedir.¹⁴⁹

Non-küratif tedaviler

Trans-Arteriyel Embolizasyon-Kemoembolizasyon (TAE-TACE); Karaciğer, kanlanma ihtiyacının %75'ini portal venden, %25'ini ise hepatik arterden sağlayan bir organdır. Bunun aksine karaciğer malign tümörlerinin kanlanması %90-95 hepatik arter ve dalları

tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu durum normal karaciğer dokusunda önemli bir hasar oluşturmadan tümöre yönelik intraarteriyel tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. İşlem, femoral arterden yerleştirilen bir kateterin hepatik artere kadar ilerletilmesi, ardından kemoterapi ve embolizan ajanı içeren solüsyonun kan akımı duruncaya kadar arter dalına enjekte edilmesi esasına dayanır. Cerrahi rezeksiyon için uygun olmayan adaylarda palyatif amaçlı ya da karaciğer transplantasyonunda köprü oluşturmak amacıyla uygulanabilir. Cerrahi rezeksiyon adaylarında neoadjuvan olarak da kullanılabilir.¹⁵⁰

TACE'de kemoterapi ajanı olarak sıklıkla doksorobusin, epirubusin, sisplatin, mitomisin C ve mitoksantrone tek başına ya da ikili ilaç kombinasyonu şeklinde kullanılmaktadır.

Sorafenib; TACE tedavisinden fayda görmemiş ileri evre HSK vakalarında kullanılan FDA onaylı hücre içi (CRAF, BRAF ve mutant BRAF) ve hücre yüzeyi (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, ve PDGFR-B) kinazlara inhibitör etki gösterir. Hastaların %5'inde parsiyel cevap oluşturabilir, sağkalım ve hastalığın progresyon süresini plasebo grubuna göre yaklaşık 3-4 ay uzattığı belirlenmiştir.¹⁵¹

Hepatoselüler kanserler ne yazık ki sistemik kemoterapi ilaçlarına genel anlamda dirençli olup özellikle de altta yatan kronik karaciğer hastalığının dekompanze olabildiği de düşüldüğünde çok tatmin edici sonuçlar alınamamaktadır. Fakat kronik hepatit B veya C enfeksiyonlarına sekonder gelişen genel durumu iyi kompanse sirozlu genç hastalar; alkolik siroz ve diğer eşlik eden hastalıkları olan yaşlı hastalara göre kemoterapi ile daha iyi sonuçlar verir.

Sunitinib; hepatoselüler kanser çok hedefli tirozin kinaz inhibitörü olup sorafenib kadar etkili olduğu gösterilmemiştir.¹⁵²

Erlotinib; oral epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptör tirozin kinaz inhibitörü olup tek başına ya da bevasizumab ile kombinasyon halinde kullanıldığında hepatoselüler karsinoma karşı etkisi gösterilmiştir.¹⁵³

Diğer kemoterapötik ajanlara bakıldığında; en aktif olarak bilinen tek ajan ilaçlar sisplatin ve fluorourasil, doksorubisindir. Bu ilaçların hastalığa yanıt oranları %10 larda olup maalesef genel sağkalım üzerine etkileri net gösterilememiştir.¹⁵⁴

Daha yakın zamanda, gemsitabin ve kapesitabin klinik deneylerde değerlendirilmiştir

fakat yanıt oranları düşük ve kısa vadeli olmuştur.

Ayrıca çeşitli kombinasyon kemoterapi rejimleri de incelenmiştir.Son zamanlarda bu tür gemitabin ve oksaliptatin olarak sisplatin tabanlı kombinasyon rejimleri %20 civarında iyileşme yanıt oranları göstermiştir; ancak bugüne kadar sadece destek tedavisi ile karşılaştırıldığında hiçbir sağkalım avantajı gösterilemiştir.Kombine kemoterapi rejimleri arasında belirgin yanıt oranları olmamakla birlikte ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Sisplatin, interferon-alfa,doksorubisin ve 5-fluorourasilden oluşan PIAF kombinasyonu ile tek kemoterapi ajanlarına nazaran %26 yanıt oranı mevcuttur. Fakat bu tedavi için en iyi adaylar karaciğer sirozu ve normal bilirubin düzeyleri olan genç hastalardır.¹⁵⁵

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grubu

Eylül 2010-Haziran 2016 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölümüne başvurmuş görüntüleme, patoloji ve laboratuvar tetkikleriyle HSK tanısı almış hastaların retrospektif olarak dosyaları ve bilgi işlem sistemi aracılığıyla yaş, cinsiyet, etiyolojik faktörler gibi klinik özellikleri, laboratuvar değerleri ile uygulanan tedavileri kaydedildi.

Dahil olma ve çıkartılma kriterleri

Dahil olma kriterleri;

- 1) Radyolojik ve/veya patolojik olarak HSK tanısı almış olması,
- 2) Eşlik eden başka malignite olmaması,
- 3) 18 yaş üzeri olması,
- 4) Tanıdan önceki 1 ay ve tanı sonrasındaki herhangi bir dönemde vitamin D düzeyi bakılmış olması.

Çıkartılma kriterleri:

- 1) Eşlik eden başka malignitesi olan,
- 2) Takip bilgileri yetersiz olan,
- 3) D vitamin düzeyi bilinmeyen hastalar.

Çalışma yöntemi

HSK tanısı almış hastalardan tanıdan önceki ve sonraki dönemde vitamin D düzeylerine bakılmış hastalar çalışmaya alındı. Serum D vitamini düzeyleri 2016 Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Kılavuzu'nun önerisine uygun şekilde; <10 ng/mL: ağır eksiklik; 10-20 ng/mL: eksiklik; 20-30 ng/mL:yetersizlik ve >30 ng/mL:optimal seviye olarak kategorize edildi. Hastaların demografik verileri, etyoloji, hastalık evresi, aldığı tedaviler, takip süreleri, yaşam süreleri ile laboratuvar verileri

hasta kayıt formlarına eklendi. Hastaların yaşama ve eksitus durumları hasta takip formlarından; hastane bilgi işlem sistemi üzerinden ve <https://obs.gov.tr> adresinden öğrenildi. Hastaların yaşam süreleri ile serum vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

İstatistik

Veriler ortalama +/- standart sapma olarak belirtildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizi kullanıldı. Cox regresyon analizinde değişken seçimi Forward Likelihood Ratio yöntemi ile yapıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Analizler için SPSS 15 ve R programı kullanıldı. P değerinin 0,05 den küçük olması halinde veriler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Hastanemiz Gastroenteroloji Polikliğinde takipli toplam 265 hastanın yaş, cinsiyet, etyoloji, laboratuvar değerleri ve uygulanan tedavi yöntemleri değerlendirildi. Buna göre hastaların 203'ü (%76,6) erkek; 62'si (%23,4) kadın olup (Grafik-1); ortalama yaş 63,3 (28-87) yılıdır.(Grafik-2)

Etyolojik faktörlere bakıldığında Kronik hepatit B: 162 hasta (%61,1), Kronik hepatit C: 44 hasta (%16,6), kriptojenik: 43 hasta (%16,2), alkol:13 hasta (%4,9), HBV+HCV koenfeksiyonu: 2 hasta (%0,75), otoimmün hepatit: 1 hasta (%0,37), Wilson hastalığı: 1 hasta (%0,37) olarak saptanmıştır (Grafik-3)

Ortalama takip süresi 51±6.45 (1-100) aydır.32 (%37,7) hastanın takip süresi içinde ex olduğu tespit edildi. Ortalama yaşam süresi 15.62±12.93 (1-38) aydır.

113 (%42,6) hastanın hayatta olduğu, 152 hastanın (%57,4) eksitus olduğu tespit edildi.(Grafik-4)

241 (%93,7) hastada sirotik, 16 (%6,3) hastada non-sirotik zeminde HSK geliştiği kaydedildi (Grafik-5).

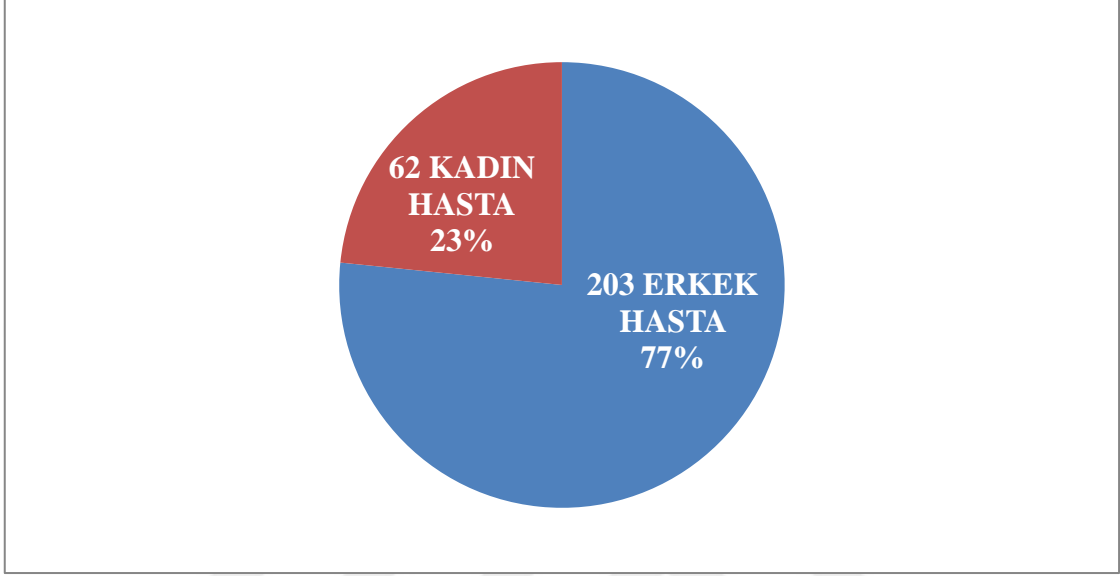
Sirotik hastaların Child Pugh evrelerine bakıldığında 218 hastanın verilerine ulaşılmış olup Child A evresinde 124 hasta (%56,8), Child B evresinde 80 hasta (%36,6) ve Child C evresinde 14 (%6,4) hasta bulunmaktaydı (Grafik-6).

Tümör özelliklerine bakıldığında 249 hastanın verilerine ulaşılmış olup 123 (%49,3) hastada tek nodül; 52 (%20,8) hastada 2 nodül; 28 (%11,2) hastada 3 nodül; 46 (%18,4) hastada ise 3'den fazla yani multipl nodül saptanmıştır. (Grafik-7)

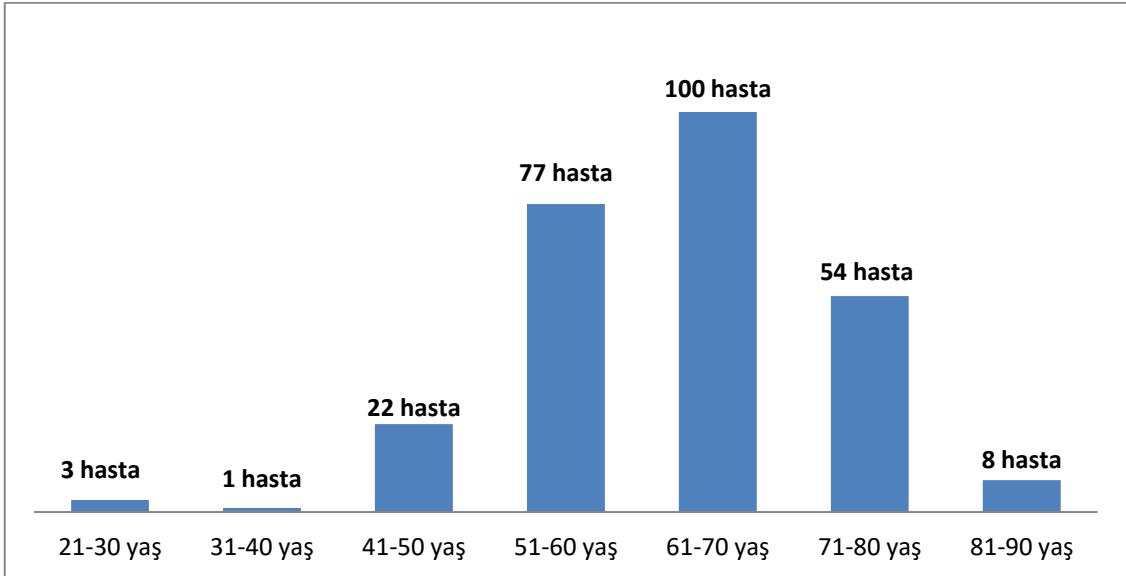
Hastalara uygulanan tedaviler değerlendirildiğinde 230 hastanın verilerine ulaşılmış olup; 78 (%28,5) hastaya TACE, 10 (%3,6) hastaya TARE, 84 (%30,7) hastaya RFA, 16 (%5,8) hastaya karaciğer rezeksiyonu; 5 (%1,8) hastaya karaciğer transplantasyonu; 43 (%15,7) hastaya sistemik kemoterapi uygulanmış olup; 26 (%9,5) hasta palyatif tedavi görmüştür. 1 (%0,3) hasta tedaviyi reddetmiş;10 (%3,6) hasta tedavisi planlanma aşamasında iken herhangi bir tedavi alamadan eksitus olmuştur.(Grafik-8)

230 hastanın 57 (%24,7)'sine 1'den fazla tedavi uygulanmıştır..

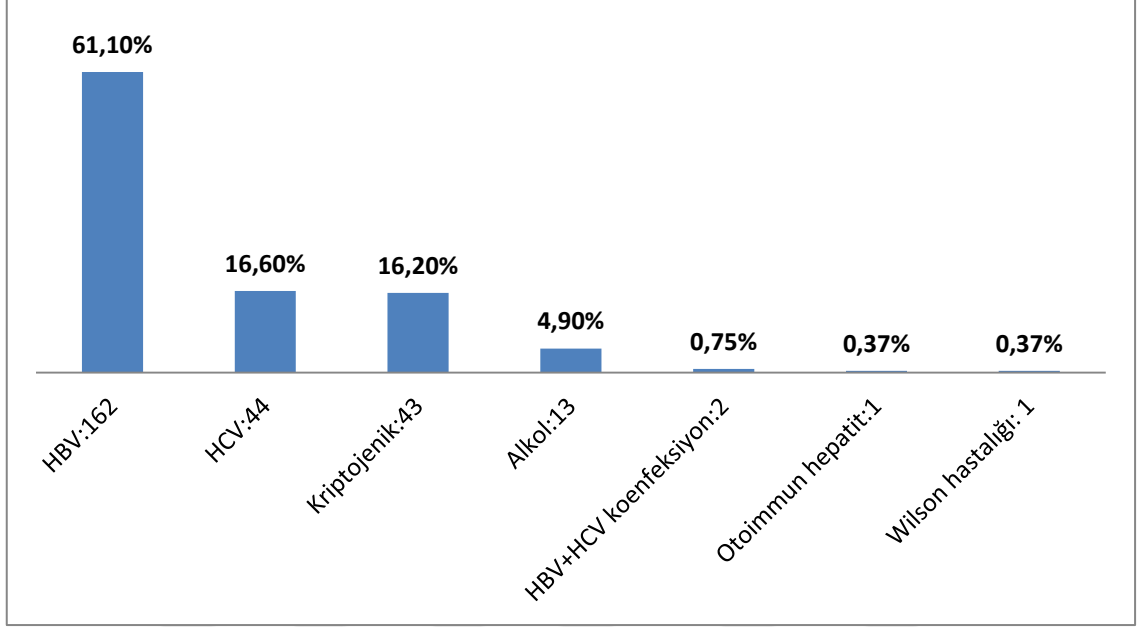
Grafik-1 :Hastaların cinsiyet dağılımı



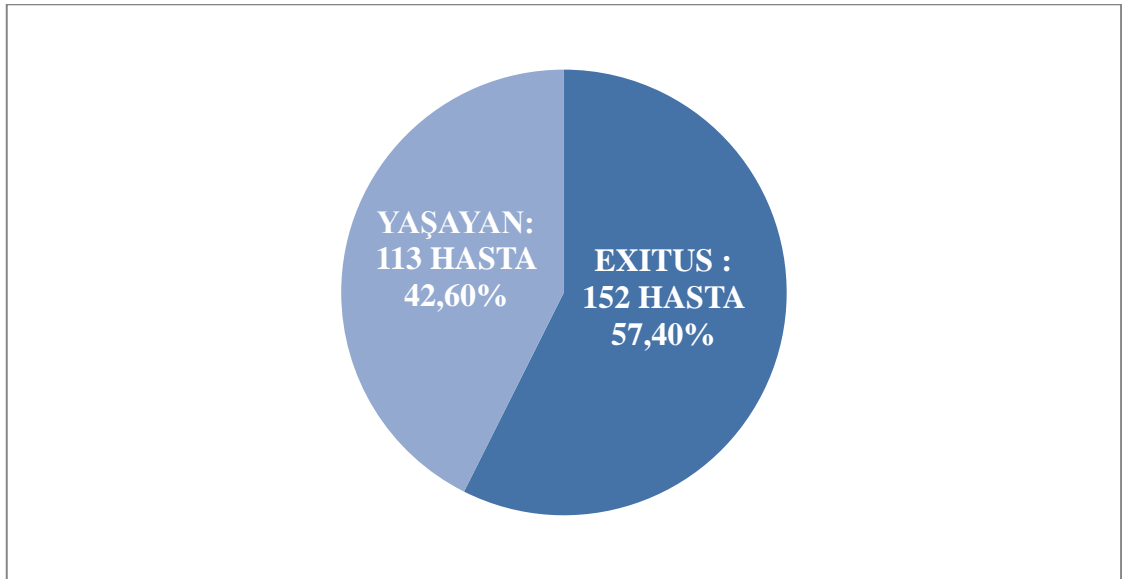
Grafik-6: Hastaların yaş dağılımı ve sayısı



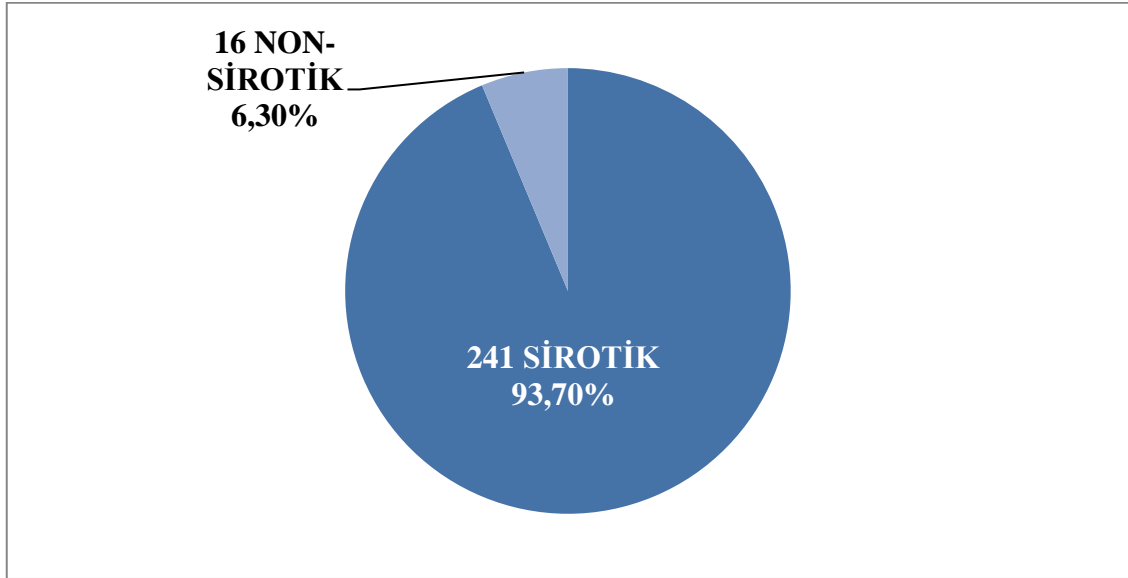
Grafik-3: Hastaların etyolojik dağılımı



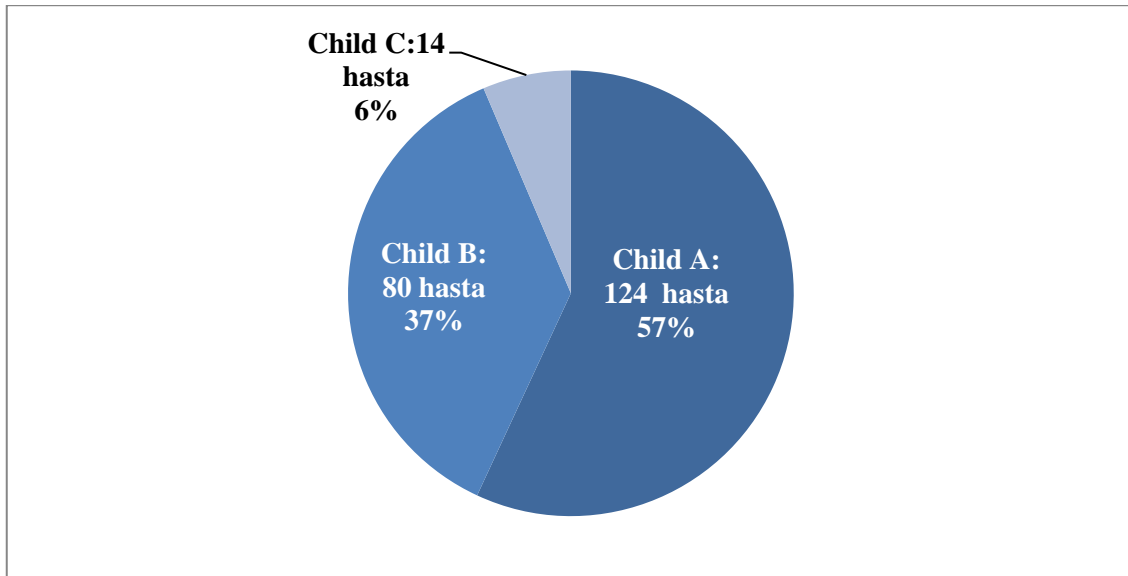
Grafik- 4: Hastaların yaşam-exitus durumu



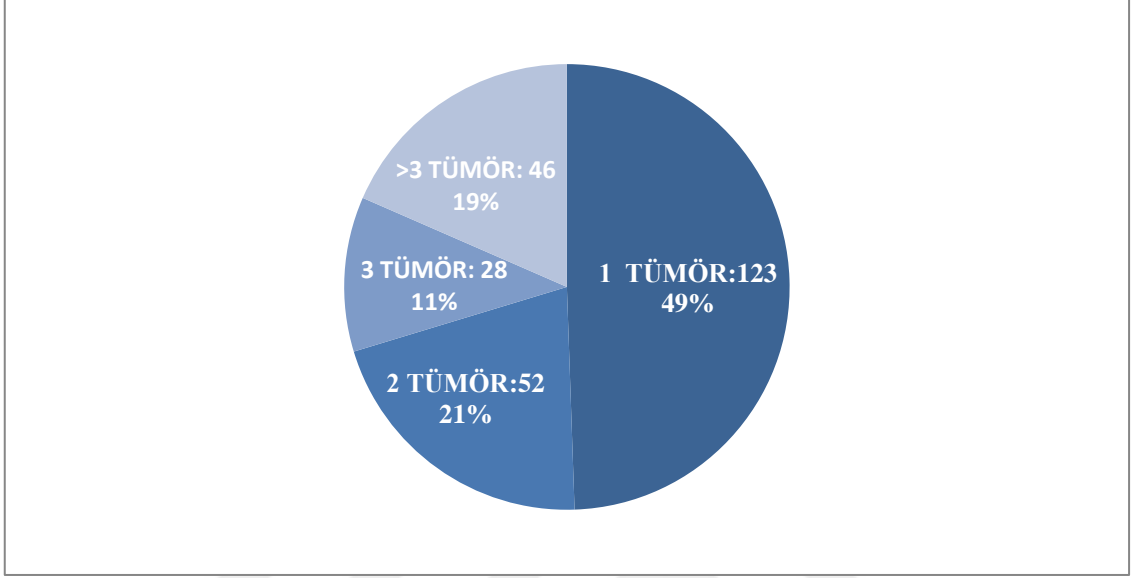
Grafik-5: Hastaların siroz durumu



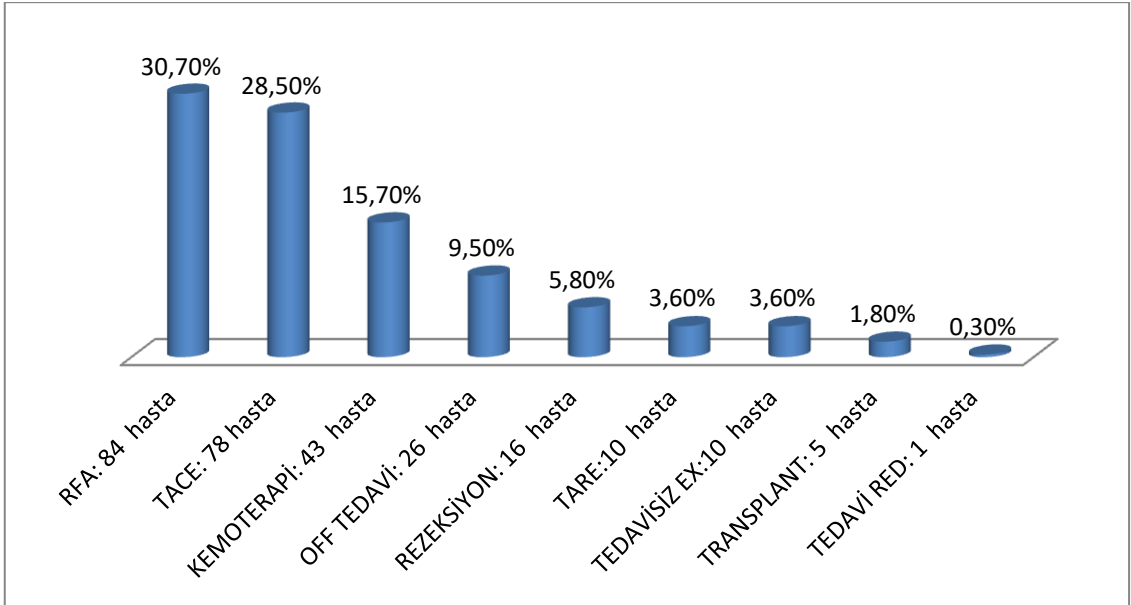
Grafik-6: Hastaların Child-Pugh Evreleri



Grafik-7: Hastaların tümör sayısı dağılımı



Grafik-8: Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri



HSK tanısı almış 265 hastadan 85 hastada tanıdan 1 ay önce veya tanı sonrasında herhangi bir zamanda D vitamini düzeyi bakıldığı tespit edildi. Bu hastaların 19'u kadın (%22,4), 66'sı erkekti (%77,6). Ortalama yaş 62 (28-79) yılı. Ortalama takip süresi 51±6.45 (1-100) aydı.32 (%37,7) hastanın takip süresi içinde ex olduğu tespit edildi. Ortalama yaşam süresi 15.62±12.93 (1-38) aydı.

Ortalama 25-OH vitamin D düzeyi 17.5 (3-56) ng/mL saptandı .

Tablo-4'de D vitamini düzeyi bakılan 85 hastanın demografik ve klinik verileri özetlenmiştir.

25 OH vitamin D düzeyi TEMD 2016 Klavuzunda belirtildiği şekilde 4 farklı gruba bölünüp incelendiğinde; 21 (%24.7) hastada ciddi eksiklik; 32 (%37.7) hastada eksiklik;13 (%15.2) hastada yetersizlik saptanmış olup sadece 19 (%22.4) hastada D vitamini yeterli seviyede ölçülmüştür.(Tablo:5 ve Grafik:9)

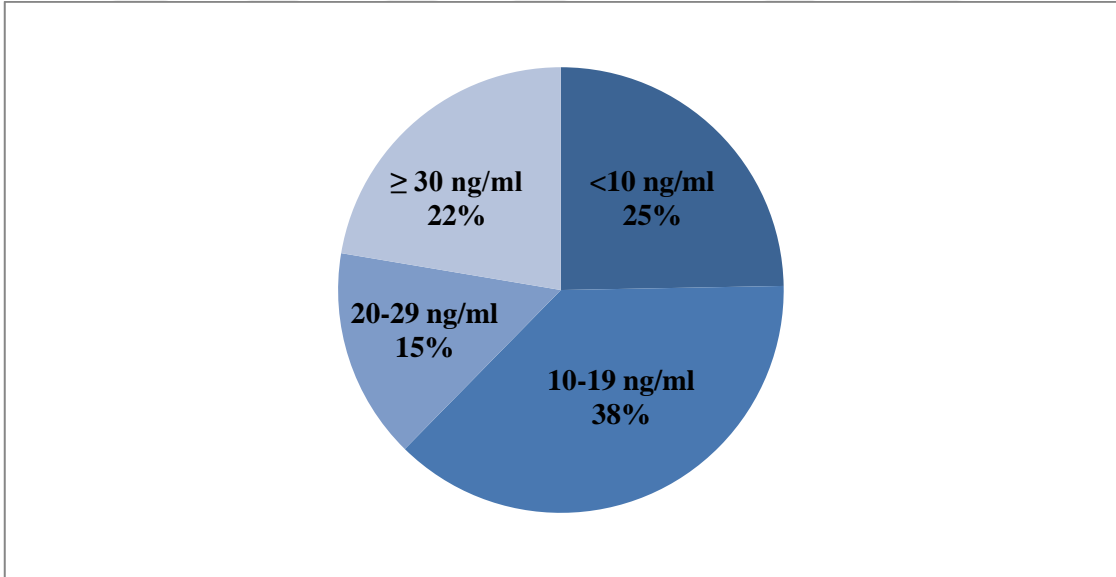
Tablo-4 : Vitamin D düzeyi bakılan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Hastalar
Cinsiyet K/E (%)	19/66 (22,4-77,6)
Yaş, median, yaş aralığı	62 (28-79)
Karaciğer Hastalığı etyolojisi	
Hepatit B, n (%)	52(%61,2)
Hepatit C, n (%)	10 (% 11.7)
Kriptojenik n (%)	14 (% 16,5)
Alkol	6 (%7)
Diğer	3(%3.6)
BCLC evresi	
0 , n(%)	7 (%8.5)
A, n(%)	30 (36.4)
B ,n (%)	29 (%35.2)
C , n (%)	9(%10.9)
D, n (%)	7 (%8.5)
Child-Pugh Skoru	
A, n(%)	49 (%57.6)
B, n(%)	20 (%23.5)
C, n(%)	6 (%7.1)
Tedavi	
Rezeksiyon, n(%)	9 (%15.5)
Lokal ablasyon (TACE;TARE ve RFA) n(%)	27;1;33 (%46.5;1.7;56.8)
Kemoterapi, n(%)	11 (%19)
Transplantasyon, n(%)	8 (%13.7)
Laboratuvar	
25-OH Vit D (ng/ml) median;değer aralığı	15; 3-56
ALT (U/L) median, değer aralığı	43; 10-280
AFP (ng/ml) median;değer aralığı	14.6; 1-54000
Total protein (gr/dl) median;değer aralığı	7.4; 6-9.1

Tablo-5 : Hastaların 25 OH vitamin D değerlerinin dağılımı-1

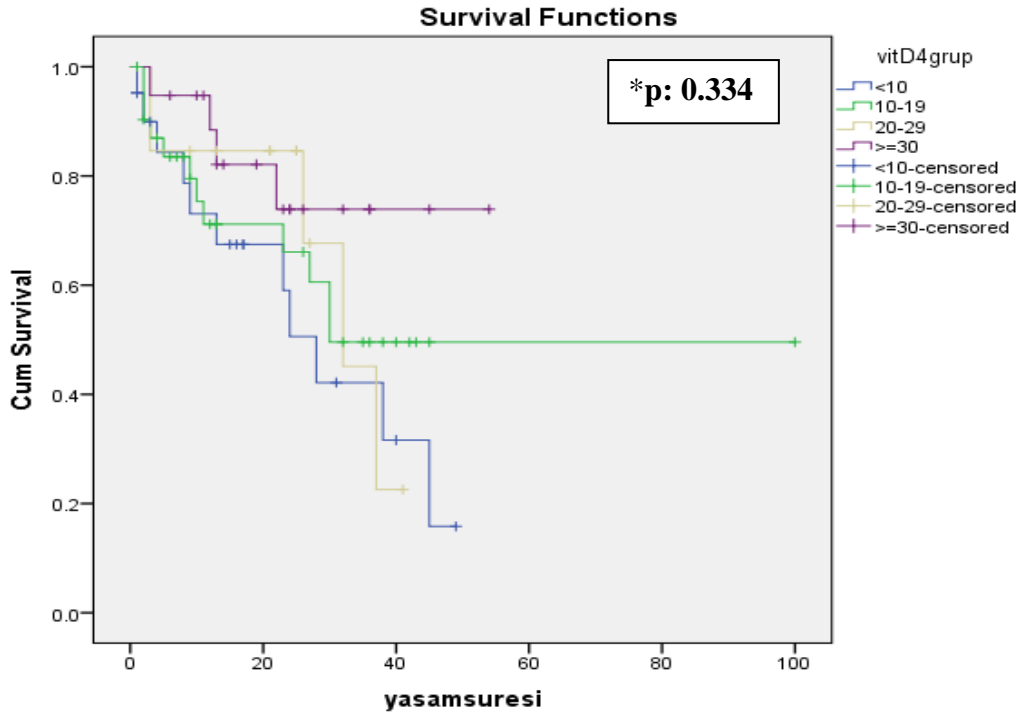
25 OH VİTAMİN D	FREKANS	% YÜZDESİ
<10 ng/ml	21	% 24.7
10-19 ng/ml	32	% 37.7
20-29 ng/ml	13	% 15.2
≥ 30 ng/ml	19	% 22.4
TOPLAM	85	% 100

Grafik-9: Hastaların 25 OH vitamin D değerlerinin dağılımı-2



Hastalar bu şekilde gruplara ayrıldığında D vitamini grupları ile yaşam süresi ile aralarında anlamlı fark olmadığı saptandı. (**p: 0.334**) (Şekil-8)

Şekil-8 : 25 OH vitamin D bakılan HSK gruplarının yaşam süresi ile ilişkisi



(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir)

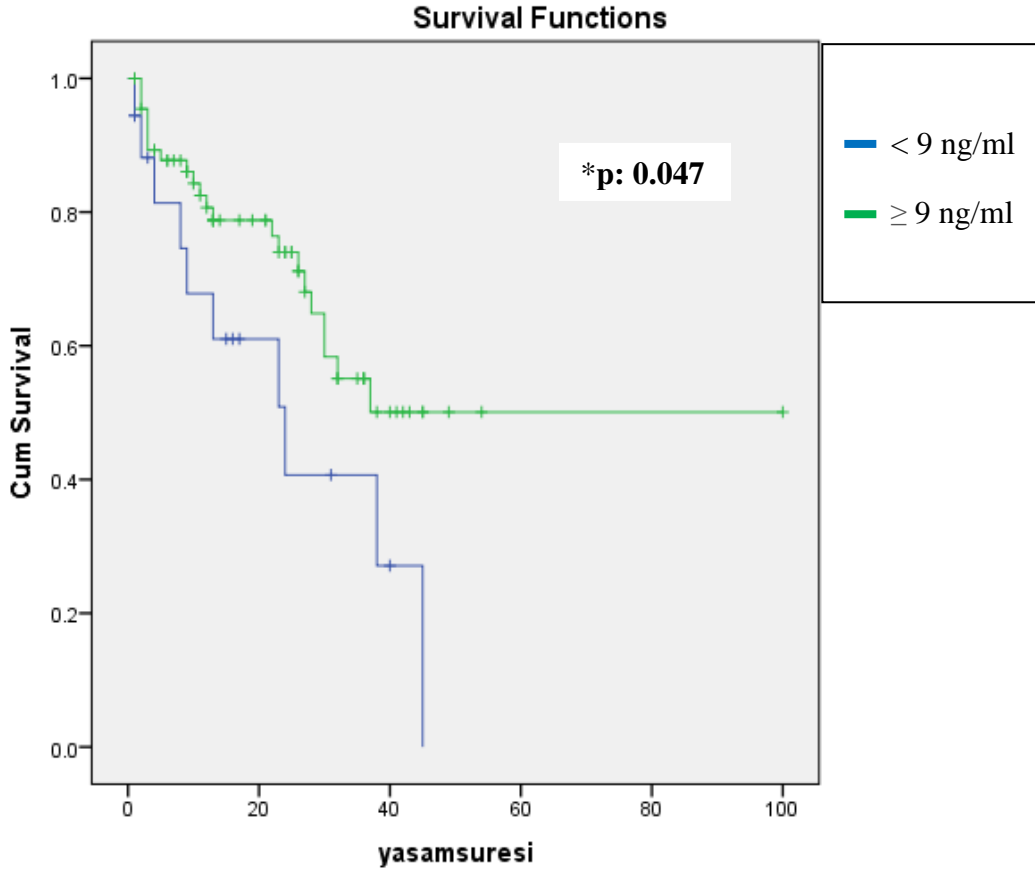
25-OH vitamin D eşik değerini 9 ng/dl olarak değerlendirmeye aldığımızda bu değer üzerinde hastaların mortalitesinin daha az olduğu saptandı.(Tablo-6 ve Şekil-9)

Tablo-6: HSK'lı hastalarda 25-OH Vitamin D:9 ng/ml değerinin sağkalıma etkisi

	B	SE	Wald	df	p değeri*	HR	HR için 95.0% GA	
							Alt	Alt
Vit D düzeyi ≥ 9	.759	.382	3.946	1	0.047	2.137	1.010	4.519

(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir) (GA: Güven Aralığı) (HR:Risk oranı)

Şekil-9: 25-OH Vitamin D ≥ 9 ng/ml ve < 9 ng/ml olanların yaşam süresi grafiği



(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir)

25 OH vitamin D düzeyinin eşik değeri 5 ng/ml olarak değerlendirildiğinde ise 25 OH vitamin D değeri 5 ng/dl altında olan hastaların mortalitesinin yaklaşık olarak 4 kat daha fazla olduğu saptandı. (**p:0.030**) (Tablo:7)

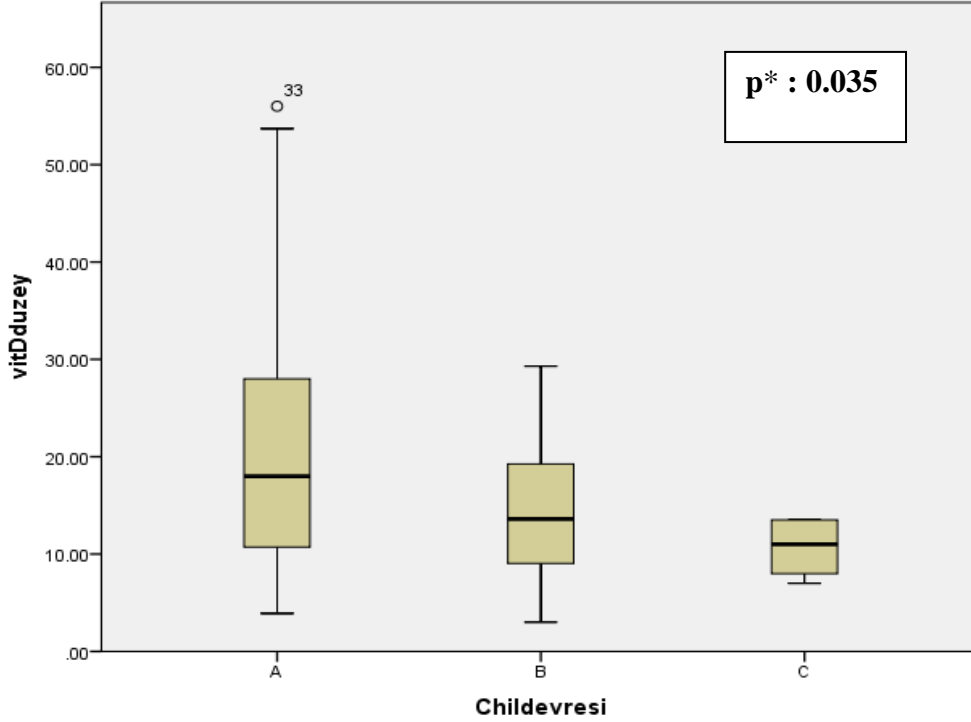
Tablo-7 :HSK'lı hastalarda 25-OH Vitamin D:5 ng/ml değerinin sağkalıma etkisi

	B	SE	Wald	df	p değeri*	HR	HR için 95.0% GA	
							Alt	Alt
Vit D düzeyi < 5	1.350	.623	4.698	1	0.030	3.859	1.138	13.087

(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir) (GA: Güven Aralığı) (HR:Risk oranı)

Child-Pugh evresi ile 25-OH Vit D değerleri arasında Kruskal-Wallis testine göre anlamlı fark saptandı (**p=0,035**). (Şekil-10). Vitamin D düzeylerinin hastalık progresyonu ile birlikte azaldığı görüldü.

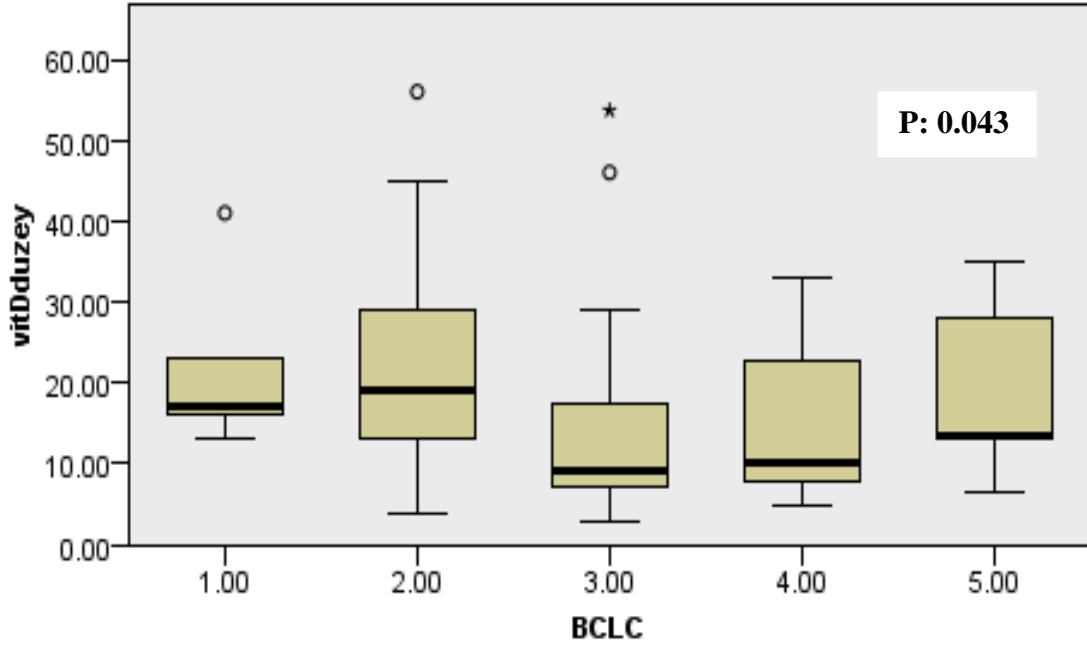
Şekil-10: 25-OH vitamin D değerleri ile Child-Pugh evreleri arasındaki ilişkinin Kruskal-Wallis testine göre grafiği



(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir.)

BCLC evresi 0, A, B, C, D'yi sırasıyla karşılayan değerler 1, 2, 3, 4, 5 şeklinde kategorize edildiğinde hastaların 25-OH vitamin D değerleri ile BCLC evreleri arasındaki ilişki Kruskal-Wallis testine göre anlamlı fark ortaya çıkmıştır (**p=0,043**). HSK evresi attıkça vitamin D düzeyleri azalmaktadır.(Şekil-11)

Şekil-11: 25-OH vitamin D değerleri ile BCLC evreleri arasındaki ilişki



(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir)

BCLC etkisi survey'den arındırıldıktan sonra 25-OH vitamin D değeri 5 ng/dl altında olan hastaların mortalitesinin yaklaşık olarak 4 kat daha fazla olduğu saptandı.

(p=0,022) (Tablo-8)

Tablo-8 : BCLC evresi ve 25-OH Vitamin D <5 ng/ml değerinin sağkalıma etkisi

	B	SE	Wald	df	p değeri*	HR	HR için %95.0 GA	
							Alt	Üst
Vit D düzeyi<5	1.443	.628	5.281	1	0.022	4.234	1.236	14.497
BCLC	.539	.162	11.030	1	0.001	1.714	1.247	2.355

(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir) (GA: Güven Aralığı) (HR: Risk oranı).

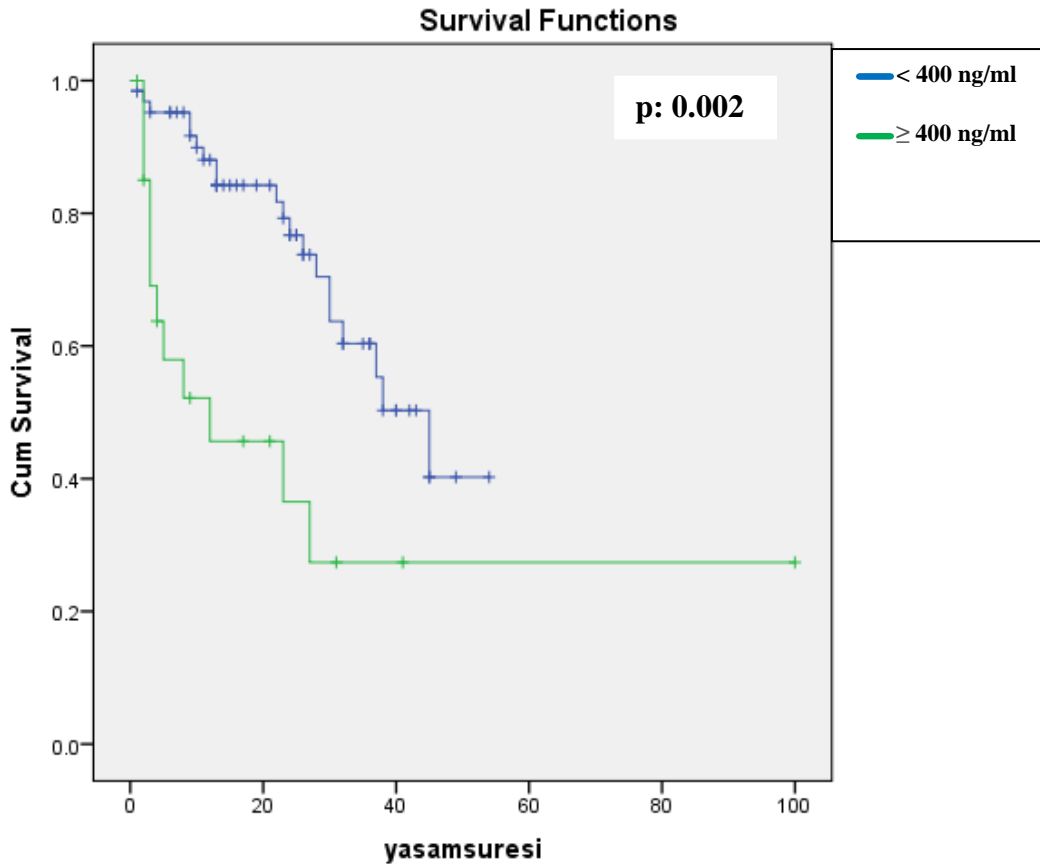
AFP değerleri ;AFP ≥ 400 ng/ml ve AFP < 400 ng/ml olarak ayrıldığında mortalite açısından anlamlı değer (p:0,002) elde edilmiş olup AFP ≥ 400 ng/ml olan hastaların diğer gruba göre yaşam süresinin daha az olduğu; mortalitenin yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.(Tablo:9 ve Şekil:12)

Tablo-9: HSK'lı hastalarda AFP \geq 400 ng/ml değerinin sağkalıma etkisi

	B	SE	Wald	df	p değeri*	HR	HR için 95.0% GA	
							Alt	Alt
AFP \geq 400 ng/ml	1.138	.370	9.477	1	0.002	3.119	1.512	6.436

(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir) (GA: Güven Aralığı) (HR:Risk oranı)

Şekil-12: HSK'lı hastalarda AFP \geq 400 ng/ml ve AFP < 400 ng/ml değerleri - yaşam süresi ilişkisi



AFP \geq 400 ng/ml olan hastalar; 25 OH vitamin D seviyelerine göre (<10 ng/mL) ağır eksiklik , (10-20 ng/mL) eksiklik ; (20-30 ng/mL) yetersizlik ve yeterli (>30 ng/mL) olarak 4 şekilde kategorize edilip ki-kare analizi yapıldığında survival bakımından bu kendi aralarında anlamlı mortalite farkı saptanmadı.(p=0.063) (Tablo:10)

Tablo-10: AFP \geq 400 ng/ml olan hastaların dört farklı evreleme sonucu D vitamini seviyelerine göre survival ki-kare analizi

	Value	df	p değeri*
Vit D 4 grup	7.295	3	0.063

(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir)

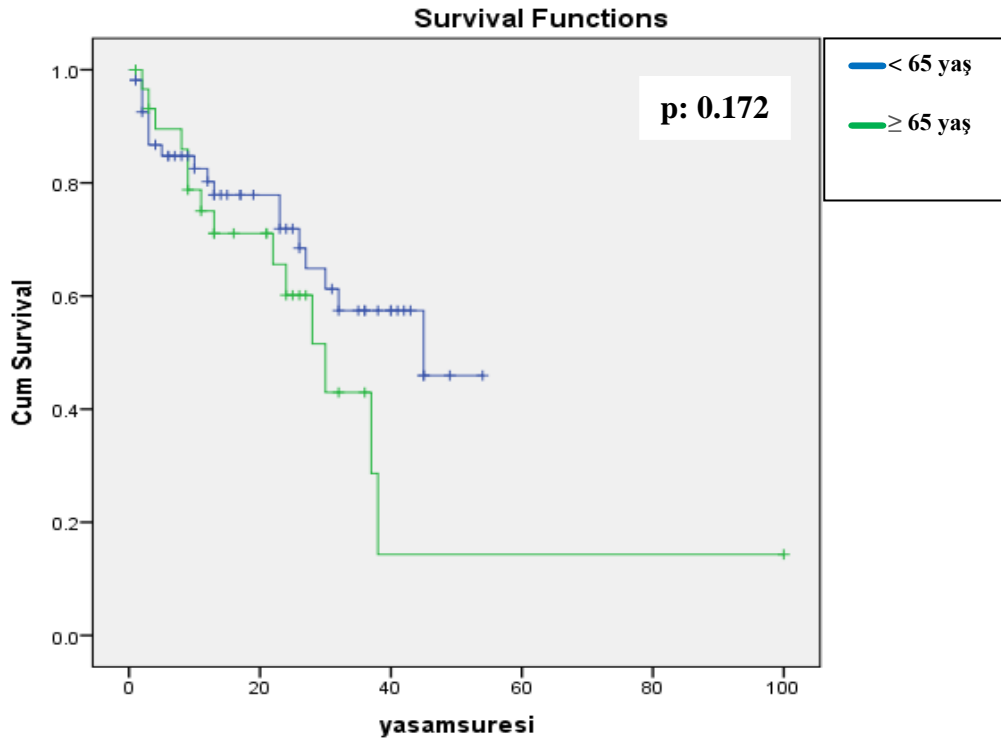
Hastalar \geq 65 yaş ve <65 yaş olarak sınıflandırıldığında <65 yaş hasta grubunun mortalitesinin 1,6 kat daha az olduğu saptanmış olup daha yaşlı gruba nazaran aralarında anlamlı fark olmadığı saptandı.(p:**0.172**) (Tablo:11 ve Şekil:13)

Tablo-11: \geq 65 yaş ve <65 yaş grubu hastaların yaş-mortalite ilişkisi

	B	SE	p değeri*	HR	HR için 95.0% GA	
					Alt	Alt
Hasta Yaşı < 65	.492	.360	0.172	1.636	.808	3.314

(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir) (GA: Güven Aralığı) (HR:Risk oranı)

Şekil-13: HSK'li <65 yaş hastalarda yaşam süresi-yaş ilişkisi



BCLC, Yaş, 25 OH Vitamin D, ALT, Total protein ve AFP Değerlerinin Sürekli Değişkenler Olarak Sağ Kalım Analizleri (Cox-Regresyon) ;

BLCL evresi sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde; p değeri: 0.001 ölçülmüş olup anlamlı olduğu saptanmıştır.(Tablo-12)

Tablo-12

	B	SE	Wald	df	p değeri*	HR	HR için 95.0% GA	
							Alt	Alt
BCLC evresi	.510	.157	10.524	1	0.001	1.666	1.224	2.268

(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir) (GA: Güven Aralığı) (HR:Risk oranı)

25-OH vitamin D değeri sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde; p değeri :0.155 olarak ölçülmüş olup anlamsız olduğu saptanmıştır. (Tablo-13)

Tablo:13

	B	SE	Wald	df	p değeri*	HR	HR için 95.0% GA	
							Alt	Alt
25 OH Vit D düzeyi (ng/ml)	-.027	.019	2.024	1	0.155	.974	.938	1.010

(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir) (GA: Güven Aralığı) (HR:Risk oranı)

Total protein değeri sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde;p değeri 0.756 olarak ölçülmüş olup anlamsız olduğu saptanmıştır. (Tablo-14)

Tablo-14

	B	SE	Wald	df	p değeri*	HR	HR için 95.0% GA	
							Alt	Alt
Total protein (g/dl)	.084	.269	.097	1	.756	1.087	.642	1.842

(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir) (GA: Güven Aralığı) (HR:Risk oranı)

Yaş sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde; p değerinin 0,18 olarak ölçülmüş olup anlamsız olduğu saptanmıştır. (Tablo-15)

Tablo-15

	B	SE	Wald	df	p değeri*	HR	HR için 95.0% GA	
							Alt	Alt
Hasta Yaşı	.028	.021	1.798	1	.180	1.028	.987	1.072

(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir) (GA: Güven Aralığı) (HR:Risk oranı)

AFP değeri sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde; p değerinin 0,001 olarak ölçülmüş olup anlamlı olduğu saptanmıştır. (Tablo-16)

Tablo-16

	B	SE	Wald	df	p değeri*	HR	HR için 95.0% GA	
							Alt	Alt
AFP (ng/ml)	.000	.000	11.510	1	.001	1.000	1.000	1.000

(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir) (GA: Güven Aralığı) (HR:Risk oranı)

ALT değeri sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde; p değerinin 0,001 olarak ölçülmüş olup anlamlı olduğu saptanmıştır. (Tablo-17)

Tablo-17

	B	SE	Wald	df	p değeri*	HR	HR için 95.0% GA	
							Alt	Üst
ALT (IU/lt)	.012	.004	10.755	1	.001	1.012	1.005	1.019

(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir) (GA: Güven aralığı) (HR:Risk oranı)

Çok değişkenli analiz (Mutivariate Model)

Çok değişkenli analizde tüm değişkenler 25 OH Vitamin D \geq 9 ng/ml, total protein, yaş < 65, cinsiyet, AFP \geq 400 ng/ml, ALT değeri ve BCLC evreleri (1, 2, 3, 4, 5) modele dahil edilmiştir. Burada amaç diğer değişkenlerin etkisi arındırıldığında her bir değişkenin etkisine bakmaktır. Tüm değişkenler modele dahil edildikten sonra Forward Likelihood Ratio yöntemi ile değişken seçimi yapılmıştır.

Değişken seçimi sonucunda modelde BCLC evresi, Yaş< 65 ve AFP \geq 400 ng/ml değişkenleri kalmıştır.(Tablo-18)

Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerin sonuçları Tablo-19 de özetlenmiştir.

Tablo-18: Çok değişkenli analiz (Mutivariate Model)

	B	SE	p değeri*	HR	HR için 95.0% GA	
					Alt	Alt
Step 1 AFP ≥ 400 ng/ml	1.427	.388	.000	4.166	1.946	8.921
Step 2 AFP ≥ 400 ng/ml	1.381	.397	.001	3.979	1.827	8.664
BCLC evresi	.649	.176	.000	1.914	1.354	2.704
Step 3 AFP ≥ 400 ng/ml	1.710	.433	.000	5.530	2.366	12.925
Hasta Yasi < 65	-.947	.406	.020	.388	.175	.860
BCLC evresi	.680	.184	.000	1.974	1.377	2.830

(*p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir) (GA: Güven Aralığı) (HR:Risk oranı)

Tablo-19

Değişken	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	HR	%95 GA	p değeri	HR	%95 GA	P değeri
Cinsiyet (Erkek)	1.134	0.490-2.624	0.770			
BCLC	1.166	1.224-2.268	0.001**	1.974	1.377-2.830	<0.001**
VitD≤9 ng/ml	2.137	1.010-4.519	0.047*			
Total protein (g/dl)	1.087	0.642-1.842	0.756			
Yaş≤ 65	1.636	0.808-3.314	0.172	0.388	0.175-0.860	0.020*
AFP>400 ng/dl	3.119	1.512-6.436	0.002**	5.530	2.366-12.925	<0.001**
ALT (IU/lt)	1.012	1.005-1.019	0.001**			

(GA: Güven Aralığı, *:0.05 düzeyinde anlamlı, **: 0.01 düzeyinde anlamlı) (HR:Risk oranı)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hepatoselüler kanser (HSK) dünyada en sık ölüme sebep olan üçüncü; en sık görülen beşinci kanser türüdür. Yılda yaklaşık yarım milyon kişinin ölümüne sebep olmaktadır. Hastaların tanı, takip, evreleme ve tedavi sürecinde yaş, cinsiyet, altta yatan karaciğer hastalığının durumu, laboratuvar değerleri gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Hastaların sağkalım tahmininde ve hastalığın tedavisine yön veren evrelendirme yöntemlerinde albümin, bilirübin, INR, protrombin zamanı, kreatinin gibi laboratuvar değerlerinin yer aldığı çeşitli sınıflamalar kullanılmakta olup hastalığın surveyini belirlemede ek laboratuvar tetkiklerine ve moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Şu ana kadar yayımlanmış güncel çalışmaların ışığında; kolorektal, meme, lenfoma, prostat, akciğer, over, pankreas gibi çeşitli kanserler dahil olmak üzere diğer bir çok hastalıkta 25 OH vitamin D düzeylerinin antiproliferatif, prodiferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör etkileri tartışılmış olup kanser patofizyolojisinde koruyucu rol oynamasından yola çıkılarak HSK'li hastalarda hastalığın yaşam süresini de olumlu etkilediği gösterilmiştir. Günlük 1.000-1.500 IU D vitamini alımı ile kanser gelişim riskinde %30-50 azalma gözlenmiş olup; bu ilişkinin yapılan çalışmalarda farklı popülasyonlarda da gözlemlendiği ve doz-cevap (kansere riskinde azalma) ilişkisinin doğrusal nitelik taşıdığı; D vitamini alımının mortalitede azalmaya yol açtığı sonucuna ulaşılmıştır.⁶⁵

Garland'ın D vitamini ve kanser ile ilgili çalışmalarından yıllar sonra Giovannucci'nin yayınladığı çalışmalar göstermiştir ki, yüksek doz Vitamin D alımının kolon kanseri riskini azalttığı, 25-OH D₃'ün serum düzeylerinin yüksek olmasının düşük kanser riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁶⁶

Yine kolon kanserinde vitamin D düzeyi <30 ng/ml olanlarda kanser riskinin 2 kat arttığı saptanmıştır.⁵

25-(OH) D₃ düzeyi >52 ng/ml olan kişilerde meme kanseri riski %50 daha az bulunmuştur.⁶⁹ Ayrıca meme kanserli hastalarda düşük Vitamin D düzeyi olan hastalarda meme kanseri riskinin 5 kat arttığı tespit edilmiştir.⁵

Pankreas kanseri ve vitamin D ile ilişkili 2006 yılında yayınlanan çalışmada günde 15 mikrogram üstünde Vitamin D tüketiminin; <3,75 mikrogram/gün tüketime kıyasla pankreas kanser gelişim riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı

(p:0,01) sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca bu çalışmada günlük olarak alınan Vitamin D miktarı ile pankreas kanser gelişim riskinde azalma arasında doğrusal bir ilişki olduğu da gözlenmiştir.⁷³ Prostat kanserinde ise vitamin D düzeyi <16 ng/ml olan hastalarda diğer gruba göre insidanda %70'lik bir artış saptanmıştır.⁵

Avrupa'da tek merkezli 65 kronik karaciğer hastasını kapsayan bir çalışmada hastaların median 25 OH vit D değeri 8.2 ng/mL olarak saptanmıştır.Bu hastalar izleme alınmış olup %48 hasta 24 ay içinde exitus olmuştur.Hayatta kalan ve exitus olan hastaları birlikte değerlendirildiğinde mortalitede anlamlı oranı belirleyen (p:0,012) cut-off vitamin D değeri 6 ng/ml olarak tespit edilmiştir.⁵⁷

2011 yılında yayınlanan 468 hastayı kapsayan geniş bir çalışmada İnterferon ve Ribavirin tedavisi alan kronik hepatit C tanılı hastalar 24 ay izlenmiş olup 25 OH vitamin D seviyesi replasmanla yeterli seviyeye çekilen hastaların tedaviye yanıtı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş.⁵⁹

251 kronik hepatit C tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada D vitamini seviyesi düşük hastalarda karaciğerde fibrozisin yeterli vitamin seviyesine olan hastalara göre daha hızlı geliştiği saptanmış.⁶⁰

Bir yazıda hepatologlara karaciğer hastalarını takip esnasında D vitamini replasmanı da önerilmiş olup; eşik değer olarak 30 ng/ml önerilmiştir.¹⁵⁶

2013 yılında 203 tane herhangi bir tedavi almamış kronik hepatit B tanılı hastaların viral yükü ve 25 OH vitamin D seviyeleri araştırılmış ve birbirleriyle kıyaslanmış; hastaların viral yükü ile 25 OH vitamin D seviyesinin arasındaki güçlü bir ilişki saptanmıştır.¹

Çeşitli etyolojilere bağlı gelişen non-kolestatik karaciğer hastalığında vitamin D seviyesi yetersiz olan hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğunun daha şiddetli seyrettiği gösterilmiş.⁶²

25-OH vitamin D ile HSK arasındaki ilişki daha önceki bir çalışmada analiz edilmiş olup bu çalışmada 200 hastanın 25-OH vitamin D dahil olmak üzere çeşitli etiyolojik, epidemiyolojik özellikleri hastalık evreleri ve laboratuvar verileri analiz edilmiştir.Vitamin D seviyeleri <10 ng/ml (eksiklik) ;10-20 ng/ml (yetersizlik) ; >20 ng/ml (yeterli) olarak kategorize edilmiş olup; 25-OH vitamin D değerinin <10 ng/ml olan hastalarda, hastalığın mortalitesinde

yaklaşık 2,2 kat artma saptanmıştır. (p=0,002). Fakat vitamin D seviyesi 10-20 ng/ml (yetersiz) olan hastalarla ; >20 ng/ml (yeterli) olan hastalar kıyaslandığında aralarında anlamlı mortalite farkı olmadığı saptanmıştır.(p=0,406) ⁸¹

Bizim çalışmamıza 85 hasta dahil edilmiş olup; bu hastaların 2-OH vitamin D düzeyleri ile birlikte diğer laboratuvar değerleri (AFP, ALT, total protein), çeşitli epidemiyolojik, etiyojik faktörleri, hastalığın evresi analiz edilmiştir. 25-OH vitamin D cut-off değer ≤ 9 ng/ml olarak alındığında mortalitenin anlamlı olarak arttığı görülmüştür (P=0,047). 25-OH vitamin D seviyelerini güncel kılavuzlar eşliğinde; ağır eksiklik (<10 ng/mL); eksiklik (<20 ng/ml); yetersizlik (20-30 ng/mL); optimal yeterli seviye (>30 ng/mL) olarak sınıflandırdığımızda HSK hastaların mortalitesinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı, yine benzer şekilde 25-OH vitamin D değeri sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde anlamlı ilişki olmadığı belirlenmiştir.

Yine 200 hastanın incelendiği çalışmada; hastalık evresini gösteren BCLC evresi ile 25-OH vitamin D seviyeleri arasında anlamlı olarak negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak hastalık evresi arttıkça azalmış D vitamini düzeyleri tespit edildi.

Ayrıca kıyaslama yaptığımız çalışmada tek değişkenli analizde BCLC'nin bir üst evreye geçmesi mortaliteyi yaklaşık 1,8 kat arttırdığı saptanmış olup p değeri 0,001 olarak anlamlı ölçülmüş; çok değişkenli analizlerde ise anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. Bizim çalışmamızdaki BCLC'nin bir üst evreye geçmesi mortaliteyi yaklaşık 1,2 kat arttırdığı saptanmış olup p değeri 0,001; çok değişkenli analizde ise mortaliteyi yaklaşık 2 kat arttırdığı saptanmıştır.

Hastaların karaciğer fonksiyonlarıyla yakın ilişkili olan Child-Pugh evresi ve 25-OH vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; kıyaslama yaptığımız çalışmada Kruskal-Wallis testine göre Child-Pugh evresi daha ileri evrede hastaların 25 OH vitamin D seviyelerinin de düşük olduğu saptanmış olup p değeri 0,001 anlamlı olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda benzer olarak dekompanzasyon arttıkça D vitamini düzeyleri de azalmaktadır.

Hastaların AFP değerlerinin mortalite ile ilişkisine bakıldığında önceki çalışmada hastalar $AFP \leq 400$ ng/mL ve $AFP > 400$ ng/mL olarak gruplandırılmış olup;

AFP >400 ng/mL olan hastaların tek değişkenli analize göre mortalitesi 2,7 kat arttığı; çok değişkenli analize göre yaklaşık 3 kat arttığı saptanmıştır (p:< 0.001).

Bizim çalışmamızdaki hastalar da aynı şekilde gruplandırıldığında AFP > 400 ng/mL grubundaki hastaların mortalitesi ;tek değişkenli analizde 3,1 kat (p=0,002) çok değişkenli analizde ise 5,5 kat (p<0,001) olarak anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. AFP değeri >400 ng/mL olan hastalar 25 OH vitamin D seviyelerine göre ağır eksiklik, eksiklik; yetersizlik ve yeterli olarak 4 şekilde kategorize edilip ki-kare analizi yapıldığında survival bakımından kendi aralarında anlamlı mortalite farkı saptanmadı. Yine aynı şekilde BCLC ve Child evrelerinde olduğu gibi AFP değeri 400 ng/ml olan hastalarda da; D vitaminin 4 farklı şekilde sınıflandırılması sonucunda mortalitede anlamsız sonuç elde edilmesi hepatosit düzeyinde antikanserojen etkinin oluşması ve mortalitede anlamlı sonuç ortaya çıkması için tespit edilen 9 ng/ml'den daha düşük değerlerin etkisi olduğu düşünülebilir. Çünkü daha önce de bahsedildiği üzere D vitamini bir vitamin türevi olmasından öte aynı zamanda bir hormondur ve etkilerini hücre sitoplazma ve çekirdeğindeki reseptörler üzerinden gerçekleştirmektedir. Hormonal etkinin oluşması için bir reseptör ve doygunluk düzeyi olduğu düşünüldüğünde çoklu vitamin D değerlerinden ziyade belirlenmiş bir cut-off değerinin hepatosit düzeyinde beklenen etkiyi gösterdiği sonucuna varılabilir.

Benzer olarak diğer çalışmada ≥ 65 yaş ve < 65 yaş olarak sınıflandırıldığında tek değişkenli analizde < 65 yaş grubu hastaların mortalitesinin diğer gruba göre 0,95 kat daha az olduğu yani mortalitenin anlamlı etkilenmediği anlaşılmış olup p değeri 0,85 saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki hastalar benzer olarak sınıflandırıldığında tek değişkenli analizde < 65 yaş hasta grubunun mortalitesinin 1,6 kat daha az olduğu; p değeri 0,172 olarak ölçüldüğü için diğer gruba nazaran aralarında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Fakat diğer değişkenlerin etkisi arındırıldığında çift değişkenli analizde p değeri 0,02 olarak ölçülmüş olup, yaş<65 iken mortalitenin yaklaşık %60 azaldığı tespit edilmiştir.

Yine epidemiyolojik verilerden hastaların cinsiyetine göre mortalite ilişkisine baktığımızda kıyaslama yaptığımız çalışmada erkek cinsiyet hastalık mortalitesinde yaklaşık 0,8 kat azalma görülmüş olup p değeri 0,46 olarak ölçülerek bu azalma anlamsız kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise erkek hastaların mortalitesi kadın

hastalara oranla 1,1 kat daha fazla olup p değeri 0,77 ölçülmüş ve anlamsız kabul edilmiştir.

Diğer çalışmadan farklı olarak ayrıca çalışmamızda kronik karaciğer hastalığının ve HSK evrelendirmesinde kullanılan ALT ve total protein değerlerini sürekli değişkenler olarak sağ kalım analizi yaptık.

ALT değerinin kronik karaciğer hastalıklarında kullanılan kuvvetli bir indikatör olmasında yola çıkılarak yapılan bir çalışmada karaciğer hastalıklarında erkek hastalarda ALT değerinin >40 IU/lt üzerinde olması mortaliteyi %9 arttırdığı; kadın hastalarda ALT değerinin >30 IU/lt üzerinde olması mortaliteyi %5 arttırdığı saptanmıştır¹⁵⁷. Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde; ALT'nin 1 birim IU/ artması mortaliteyi yaklaşık olarak %1,2 arttırdığı; p değerinin 0,001 anlamlı olduğu saptanmış olup çok değişkenli analizde anlamlı değer elde edilememiştir.

2014 yılında 25 OH vitamin D eksikliği olan (<20ng/ml) 131 DM hastası ile yapılan bir çalışmada hastalara yapılan D vitamini replasmanından 3 ay sonrasında ALT değerlerinde belirgin azalma (p=0,012) olduğu tespit edilmiştir.¹⁵⁸

Sonuç olarak çalışmamızda hepatoselüler kanserli hastalarda 25-OH vitamin D düzeyleri ciddi düşük olan hastalarda mortalitenin arttığını gösterdik. Ayrıca bu hastalarda siroz evresi ve kanser evresi arttıkça D vitamini düzeylerinin de azaldığını saptadık. Bu bulgularla D vitamininin hastalık patogenezinde ve progresyonunda rol oynayabileceği ve D vitamininin prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. HSK li hastalarda D vitamini düzeylerini bilmek ve gerekirse replasman tedavisi yapmak prognozu olumlu yönde etkileyebilir. D vitamininin HSK patogenezi ve prognozu üzerine olan etkisinin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda hastanın katıldığı, D vitamini replasman tedavisinin prognozu olumlu yönde etkileyip etkilemediğini araştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1 Farnik H, Bojunga J, Berger A, Allwinn R, Waidmann O, Kronenberger B, Keppler OT, Zeuzem S, Sarrazin C, Lange CM. Hepatology. 2013 Oct;58(4):1270-6. doi: 10.1002/hep.26488. Epub 2013 Aug 7. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients.
- 2 Azza A Eltayeb, Madleen Adel A Abdou, Amal M Abdel-aal, and Mostafa H Othman World J Gastroenterol. 2015 Jan 28; 21(4): 1284–1291. Published online 2015 Jan 28. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1284 Vitamin D status and viral response to therapy in hepatitis C infected children.
- 3 Kun-Chun Chiang, Chun-Nan Yeh, Miin-Fu Chen, Tai C Chen Journal of Gastroenterology and Hepatology 26 (2011) 1597–1603 Hepatocellular carcinoma and vitamin D: A review
- 4 F. Finkelmeier, B. Kronenberger, V. Köberle, J. Bojunga, S. Zeuzem, J. Trojan, A. Piiper, O. Waidmann Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 1204–1212 Severe 25-hydroxyvitamin D deficiency identifies a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma – a prospective cohort study.
- 5 Cedric F. Garland, DrPH, Frank C. Garland, PhD, Edward D. Gorham, PhD, MPH, Martin Lipkin, MD, Harold Newmark, ScD, Sharif B. Mohr, MPH, and Michael F. Holick, MD, PhD Am J Public Health. 2006 February; 96(2): 252–261. doi: 10.2105/AJPH.2004.045260 MCID: PMC1470481 The Role of Vitamin D in Cancer Prevention
- 6 www.turkendokrin.org
- 7 Lippincott's Illustrated Reviews (text only) 4th (Fourth) edition by P. C. Champe, R. A. Harvey PhD, D. R. Ferrier Paperback – 2007 by R. A. Harvey PhD, D. R. Ferrier P. C. Champe
- 8 www.drmetuludag.com/paratiroid/

- 9** Norman AW. Receptors for 1,25(OH)₂D₃: past, present and future. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1360-9
- 10** Tümay Sözen; Hacettepe Tıp Dergisi D hormonu 2011 42:14-27
- 11** <http://insanemedicine.com/tag/vitamin-deficiency>
- 12** Simon HS Pearce, Tim D Cheetham, Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:b5664.
- 13** Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2:12-5
- 14** J. Adamski; *Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 SSN: 0960-0760
- 15** Lane NE. Metabolic Bone Disease. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, editors. *Textbook of Rheumatology Kelley's*, Saunders Elsevier; 2009. p.1579-99
- 16** Uğurlu H. Osteomalazi, Paget Hastalığı. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y; *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, Güneş Kitabevi Ankara; 2000. p.1894-902
- 17** Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008;6:23-31.
- 18** G. Michael Besser MD *Comprehensive Clinical Endocrinology, Third Edition 3rd Edition*; 978-0723431855
- 19** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016
- 20** Bikle D; Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 2634
- 21** Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179: 16341647

- 22** Liu PT, Stenger S, Li H et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response *Science*. 2006;311(5768):1770-3. Epub 2006 Aug 10
- 23** Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan B, Krutzik S, Ochoa M, Schaubert J, Wu K, Meinkens C. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770–1773.
- 24** Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, van 't Slot R, Wijmenga C, Goeman JJ, Kimpfen JL, van Houwelingen HC, Kimman TG, Hoebe B. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis*. 2007 Sep 15;196(6):826-34. Epub 2007 Aug 10
- 25** Mitsuyoshi Urashima, Takaaki Segawa, Minoru Okazaki, Mana Kurihara, Yasuyuki Wada, and Hiroyuki Ida Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school children *Am J Clin Nutr* (March 10, 2010). doi:10.3945/ajcn.2009.29094
- 26** Tsoukas CD, Provini DM, Manolagas SC. 1,25 Dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science* 1984; 14:423-430
- 27** Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:185-197.
- 28** Luciano Adorini & Giuseppe Penna *Nature Clinical Practice Rheumatology* (2008) 4, 404-412 doi:10.1038/ncprheum0855
- 29** Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease. *Exp Biol Med* 2004; 29: 1136-1142
- 30** Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1717-1720
- 31** Lin WY, Wan L, Tsai CH. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* 2006; 20:109-112.

- 32** Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:106-20.
- 33** Eugene Chang, Ph.D. Yangha Kim, Ph.D Vitamin D Decreases Adipocyte Lipid Storage and increases NAD-SIRT1 Pathway in 3T3-L1 Adipocytes Eugene C, Yangha K Department of Nutritional Science and Food Management, Ewha Womans University, Seoul, Republic of Korea 10.1016/j.nut.2015.12.032
- 34** Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012:1-11. (doi:10.1155/2012/634195)
- 35** Nyomba BL, Bouillon R, De Moor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. *Endocrinology* 1984;115:191-7.
- 36** Ren Z, Li W, Zhao Q, Ma L, Zhu J. The impact of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta(1) in the retinas of rats with diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2012;98(3):474-80. PubMed PMID: 23089551
- 37** Altınova AE, Aktürk M, Törüner F, et al. Tip 2 diyabetli hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı ve CRP, fibrinojen, glisemik kontrol ve insülin direnci ile ilişkisi. *Gazi Tıp Dergisi*. 2010;21:117-20.
- 38** Ashraf A, Alvarez J, Saenz K. Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3200-3206.
- 39** Pittas AG, Sun Q, Manson JE. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010; 33:2021-2023.
- 40** Knekt P, Laaksonen M, Mattila C. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19:666-671.

41 Holick MF. Vitamin D: Important for Prevention of Osteoporosis, Cardiovascular Heart Disease, Type 1 Diabetes, Autoimmune Diseases, and Some Cancers. *South Med J.* 2005;98:1024-7.

42 Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from The National Health and Nutrition examination Survey. *Diabetes Care* 2010; 33:1236-1238.

43 Yifan Huang, Xiaoxia Li, Maoqing Wang, Hua Ning, Lima A, Ying Li, and Changhao Sun Lipoprotein lipase links vitamin D, insulin resistance, and type 2 diabetes: A cross-sectional epidemiological study Jan 2013 · *Cardiovascular Diabetology* Published online 2013 Jan 16. doi: 10.1186/1475-2840-12-17

44 Kendrick J, Targher G, Smits G. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:255-260

45 Pilz S, Marz W, Wellnitz B. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3927-3935

46 Sugden JA, Davies JJ, Witham MD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabetologia* 2008; 51:320-325.

47 Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.

48 Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr* 1984;62:1086-90.

49 Duygu Gezen-Ak, Erdinç Dursun, Selma Yılmaz; The Influence of Vitamin D Treatment on the Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) Expression in Primary

Hippocampal Neurons Nöropsikiyatri Arşivi 2014; 51: 163-168) (Archives of Neuropsychiatry 2014; 51: 163-168)

50 John Jacob Cannel Autism and vitamin D. Med Hypotheses 2008;70:750-759.
doi.org/10.1016/j.mehy.2007.08.016

51 McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia Schizophr Res 1999;40:173–7.

52 Mahon B, Gordon Z, Cruz J, Osman F, Cantorna M. Cytokine profile in patients with MS following vitamin D supplementation. J Neuroimmunol 2003; 134: 128- 132.

53 Satheesh Nair, MD, FACP Gastroenterol Hepatol (N Y). 2010 Aug; 6(8): 491–493.

54 Petta S, Camma C, Scazzone C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferonbased therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. Hepatology 2010;51:1158-1167

55 M. Lazo; F. L. Brancati; J. J. Potter; A. A. Koteish; J. M. Clark; E. Guallar; R. Hernaez Disclosures Aliment Pharmacol Vitamin D and Non-alcoholic Fatty Liver Disease M. Eliades; E. Spyrou; N. Agrawal;. 2013;38(3):246-254.

56 Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. Dig Dis Sci 2010;55:2624-2628.

57 Stokes CS, Krawczyk M, Reichel C, Lammert F, Grünhage F. Vitamin D deficiency is associated with mortality in patients with advanced liver cirrhosis. Eur J Clin Invest. 2014 Feb;44(2):176-83. doi: 10.1111/eci.12205. Epub 2013 Dec 9.

58 Fabian Finkelmeier, Bernd Kronenberger, Stefan Zeuzem, Albrecht Piiper, Oliver Waidmann; Low 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Infections and Mortality in Patients with Cirrhosis. PLoS ONE 10(6): e0132119.
doi:10.1371/journal.pone.0132119

59 Julio A. Gutierrez, Neil Parikh and Andrea D. Branch Classical and emerging roles of vitamin D in hepatitis C virus (HCV) infection Published online 2011 Dec 21. doi: 10.1055/s-0031-1297927

60 Baur K, Mertens JC, Schmitt J, Iwata R, Stieger B, Eloranta JJ, Frei P, Stickel F, Dill MT, Seifert B, Ferrari HA, von Eckardstein A, Bochud PY, Müllhaupt B, Geier A; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. *Liver Int.* 2012 Apr;32(4):635-43. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02674.x. Epub 2011 Dec 8. Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic vitamin D receptor (NR 1I1) variants on fibrosis progression rate in HCV patients.

61 Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, Koren R, Erman A, Tur-Kaspa R, Zemel R. *Hepatology.* 2011 Nov;54(5):1570-9. doi: 10.1002/hep.24575. Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes.

62 Arash Miroliaee, Mohsen Nasiri-Toosi, Omid Khalilzadeh, Alireza Esteghamati, Alireza Abdollahi and Mehdi Mazloumi *Hepatol Int.* 2010 Sep; 4(3):634–640. Published online 2010 Jul 25. doi:10.1007/s12072-010-9194-2 Disturbances of parathyroid hormone–vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: a cross-sectional study.

63 Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and Cancer: A review of molecular mechanisms *Biochem J.* 2012 Jan 1; 441(1): 61–76.

64 <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2011/301490/fig7>

65 Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97:179–94. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.018.

66 Trude Eid Robsahm, Steinar Tretli, Arne Dahlback, Johan Moan; Vitamin D₃ from sunlight may improve the prognosis of breast, colon and prostate cancer (Norway) Trude Eid Robsahm *Article Cancer Causes & Control* March 2004, Volume 15, Issue 2, pp 149-158

67 Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S ; *Br J Cancer.* 2007 Aug 6;97(3):446-51. Epub 2007 Jul Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study.

- 68** Tangpricha V, Spina C, Yao M, Chen TC, Wolfe MM, Holick MF. Vitamin D deficiency enhances the growth of MC-26 colon cancer xenografts in Balb/c mice. *J Nutr* 2005; 135: 23502354
- 69** Giovannucci E;The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: A review (United States) March 2005, Volume 16, Issue 2, pp 83-95 .
- 70** Abbas S, Linseisen J, Chang-Claude J. *Nutr Cancer*. 2007;59(1):54-61. Dietary vitamin D and calcium intake and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study
- 71** Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, Margolis KL, Ockene JK, Phillips L, Pottern L, Prentice RL, Robbins J, Rohan TE, Sarto GE, Sharma S, Stefanick ML, Van Horn L, Wallace RB, Whitlock E, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Bonds DE, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Cochrane B, Garland C, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Jackson RD, Johnson KC, Judd H, Kooperberg CL, Kuller LH, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Manson JE *N Engl J Med*. 2006 Feb 16;354(7):684-96. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer.
- 72** Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, Rossouw J, Lane D, O'Sullivan MJ, Yasmeen S, Hiatt RA, Shikany JM, Vitolins M, Khandekar J, Hubbell FA; Women's Health Initiative Investigators; *J Natl Cancer Inst*. 2008 Nov 19;100(22):1581-91. doi: 10.1093/jnci/djn360. Epub 2008 Nov 11. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer.
- 73** Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs C *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Sep;15(9):1688-95. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies.
- 74** Porojnicu AC, Robsahm TE, Ree AH, Moan J. *Br J Cancer*. 2005 Sep 5;93(5):571-4. Season of diagnosis is a prognostic factor in Hodgkin's lymphoma: a possible role of sun-induced vitamin D

75 Zhou W, Suk R, Liu G, Park S, Neuberger DS, Wain JC, Lynch TJ, Giovannucci E, Christiani DC. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Oct;14(10):2303-9. Vitamin D is associated with improved survival in early-stage non-small cell lung cancer patients.

76 Helzlsouer KJ, VDPP Steering Committee. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. Am J Epidemiol 2010 Jul 1;172(1):4-9. doi: 10.1093/aje/kwq119. Epub 2010 Jun 18.

77 Gross C, Stamey T, Hancock S, Feldman D. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). J Urol 1998; 159: 2035-2039; discussion 2039-2040

78 Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Stram DO, Henderson BE, Kolonel LN. Am J Epidemiol. 2007 Dec 1;166(11):1259-69. Epub 2007 Oct 8. Calcium, vitamin D, and dairy product intake and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study

79 Launoy G, Milan C, Day NE, Pienkowski MP, Gignoux M, Faivre J. Diet and squamous-cell cancer of the oesophagus: a French multicentre case-control study. Int J Cancer. 1998 Mar 30;76(1):7-12

80 Joh H, Giovannucci EL, Bertrand K A, Lim S, Cho E. Predicted plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of renal cell cancer. J Natl Cancer Inst 2013;105(10):726-732.

81 F. Finkelmeier, B. Kronenberger, V. Köberle, J. Bojunga, S. Zeuzem, J. Trojan, A. Piiper, O. Waidmann; Severe 25-hydroxyvitamin D deficiency identifies a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma – a prospective cohort study Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 1204–1212

82 <http://karaciger.gen.tr/karaciger-segmentleri.html>

83 Komal Arora, M.D.; Liver and intrahepatic bile ducts-nontumor Normal histology Reviewers; last major update April 2012; pathologyoutlines.com

- 84** Lorenz M, Staib-Sebler E, Golg CH, Waldeyer M, Encke A: Adjuvante und neoadjuvante Therapie bei sekundaeren Lebertumoren. Chir Gastroenterol 13:22-36, 1997.
- 85** Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001; 94: 153-6.
- 86** Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol 2006; 45: 529-38
- 87** El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology, 2007;132: 2557-2276
- 88** Tözün N. Türkiye’de viral hepatitler ve hepatoselüler kanser. IV. Hepatoloji Okulu Konuşma Özetleri Kitabı. 24-27 Mayıs 2012, Bodrum
- 89** Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. World J Gastroenterol 2008;14:4300-4308
- 90** MMWR Morb Mortal Wkly Rep Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatocellular carcinoma - United States, 2001-2006. 2010; 59: 517-20
- 91** El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology, 2007;132: 2557-2276
- 92** Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin, 2005;55:74-108.
- 93** Yu MW, Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. Cancer Res, 1993; 53:790-794.
- 94** Uğurlu H. Osteomalazi, Paget Hastalığı. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, editörler. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Kitabevi Ankara; 2000. p.1894-902

- 95** Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1022-8.
- 96** El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2007;132: 2557-2276
- 97** Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B, et al., editors. *Fields Virology*. 4. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 2001:2923-2969
- 98** World Health Organization. Mortality database
- 99** Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Chen TJ, Pao CC Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology*. 1986 Feb; 90(2):263-7.
- 100** Morris JDH, Eddleston ALWF, Crook T. Viral infection and cancer. *Lancet* 1995;346:548
- 101** Buenidia MA. Hepatitis B viruses and hepatocellular carcinoma. *Adv cancer Res* 1992;59: 167226
- 102** Truant T, Antunovic J, Greenblatt J, Prives C, Cromlish J A. Direct interaction of the hepatitis B virus HBx protein with p53 leads to inhibition by HBx of p53 response element-directed, trans activation. *J Virol* 1995;69:18519.
- 103** Hollinger FB. NANBH viruses. In Hollinger FB, Robinson WS, Purcell RH, Garin JL, Ticehurst J, eds. *Viral Hepatitis, Biological and Clinical Features, Specific Diagnosis and Prophylaxis*. New York: Raven Press, 1991:13973
- 104** Gupta S, Shafritz DA. Viral mechanisms in hepatic oncogenesis. In: IM Arias, JL Boyer, N Fausto, WB Jacoby, DAS chachter, DA Shafritz, eds. *The Liver: Biology and Pathobiology*, 3rd edn, New York: Raven press, 1994:142953.
- 105** Simonetti RG, Camma C, Fiorello F et al. Hepatitis C virus infection as a risk for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case control study. *Ann Intern Med* 1992; 116:97102

- 106** De Mitri MS, Poussin K, Baccharini P et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995;345: 4135
- 107** Elrefaie A, Savage K, Bhattacharya S et al. HCV-associated Hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24:27785
- 108** Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S87-96. Alcohol and hepatocellular carcinoma.
- 109** Pohland, A.E., 1993. Mycotoxins in Review. *Food Additives and Contaminants*. 10 (1), 17-28.
- 110** Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M Nature Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. 1991 Apr 4; 350(6317):429-31.
- 111** Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, Shih WL, Kao JH, Chen DS, Chen CJ. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men *J. Natl Cancer Inst*. 2005 Feb 16; 97(4):265-72.
- 112** Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002 Jul; 123(1):134-40.
- 113** Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB Gut Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. 2005 Apr; 54(4):533-9.
- 114** Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002
- 115** Bacon BR, Powell LW, Adams PC et al. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999;116:193-207.

- 116** Niederau C, Fischer R, Purschel A et al. Long term survival in patients with hereditary haemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107.
- 117** Kuiper EM, Hansen BE, Adang RP, van Nieuwkerk CM, Timmer R, Drenth JP, Spoelstra P, Brouwer HT, Kuyvenhoven JP, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;22(12):1495-502.doi:10.1097/MEG.0b013e32834059e7.
- 118** Tamara Severi, Hannah van Malenstein, Chris Verslype, Jos F van Pelt *Acta Pharmacologica Sinica* (2010) 31: 1409–1420; doi: 10.1038/aps.2010.142; published online 18 Oct 2010
- 119** http://nature.com/aps/journal/v31/n11/fig_tab/aps2010142f1.html#figure-title
- 120** Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. *J Clin Gastroenterol.* 2000 Dec;31(4):302-8. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels.
- 121** <http://emedicine.medscape.com/article/282814-workup>
- 122** Peng SY, Chen WJ, Lai PL, Jeng YM, Sheu JC, Hsu HC. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. *Int J Cancer.* 2004 Oct 20. 112(1):44-50.
- 123** Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. (AASLD practice guideline). *Hepatology* 2011;53:1020-2
- 124** Nomura F, Ishijima M, Horikoshi A et al. Determination of serum Des-g Carboxy Prothrombin levels in patients with small sized HCC: Comparison of the conventional enzyme immunoassay and two modified methods. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1380- 3.
- 125** Manuel Schlageter, Luigi Maria Terracciano, Salvatore D'Angelo, and Paolo Sorrentino *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 21; 20(43): 15955–15964. Published online

2014 Nov 21. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.15955 Histopathology of hepatocellular carcinoma.

126 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.

127 Saar B, Kellner-Weldon F. Radiological Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Int* 2008;28:189-99.

128 Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, et al: Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001;91:1479–1486

129 Medscape.com Source *Liver Int* 2008 Blackwell Publishing

130 Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. Imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;20:82-7.

131 Medscape Source: Cancer Control 2010 H. Lee Moffit Cancer and Research Institute Inc

132 Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97–104.

133 Zhao H, Yao JL, Wang Y, Zhou KR. Detection of small hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic enhancement magnetic resonance imaging and multiphase multirow-detector helical CT scanning. *World J Gastroenterol* 2007;13:1252-6

134 Medscape.com Source *Liver Int* 2008 Blackwell Publishing

135 Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al: Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373–382.

136 Lee KK, Kim DG, Moon IS, et al: Liver transplantation versus liver resection for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010;101:47–53.

137 Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to the hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 184-8.

138 Yoon KT, Kim JK, Kim DY, Ahn SH, Lee JD, Yun M, Rha SY, Chon CY, Han KH. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2007;72 Suppl 1:104-10. Epub 2007 Dec 13.

139 Clark HP, Carson WF, Kavanagh PV, et al. Staging and Current Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Radiographics*. 2005 Oct;25 Suppl 1:S3-23.

140 <http://guncel.tgv.org.tr/journal/38/pdf/100030.pdf>

141 <http://guncel.tgv.org.tr/journal/46/pdf/100132.pdf>

142 Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.

143 Huo TI, Lin HC, Hsia CY, Wu JC, Lee PC, Chi CW, Lee SD. The model for end-stage liver disease based cancer staging systems are better prognostic models for hepatocellular carcinoma: a prospective sequential survey. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1920-30

144 Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-24.

145 Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, et al. Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Liver Transpl* 2006; 12: 1504-11.

146 Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002; 50: 123-8.

- 147** Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
- 148** Gish RG, Marrero JA, Benson AB. Multidisciplinary Approach to the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010;6(3 Suppl 6):1-16
- 149** Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, Rossi S. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-9.
- 150** Eltawil KM, Berry R, Abdolell M, Molinari M. Quality of life and survival analysis of patients undergoing transarterial chemoembolization for primary hepatic malignancies: a prospective cohort study. *HPB (Oxford)* 2012;14:341-50.
- 151** Yau T, Chan P, Epstein R, Poon RT. Management of advanced hepatocellular carcinoma in the era of targeted therapy. *Liver Int* 2009; 29: 10-7.
- 152** Ann-Lii Cheng, Yoon-Koo Kang, Deng-Yn Lin, Joong-Won Park, Masatoshi Kudo, Shukui Qin, Hyun-Cheol Chung, Xiangqun Song, Jianming Xu, Guido Poggi, Masao Omata, Susan Pitman Lowenthal, Silvana Lanzalone, Liqiang Yang, Maria Jose Lechuga and Eric Raymond *JCO* September 30, 2013 *JCO*.2012.45.8372 Sunitinib Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial
- 153** Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol*.2005 Sep 20. 23(27):6657-63.
- 154** Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, Pagliaro L Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 1997 Feb. 8(2):117-36.
- 155** Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. Factors predicting response and survival in 149 patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination cisplatin,

interferon-alpha, doxorubicin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer*. 2002 Jan 15. 94(2):421-7.

156 Satheesh Nair, MD, FACP *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010 Aug; 6(8): 491–493.

157 W. Ray Kim, Steven L. Flamm, Adrian M. Di Bisceglie, Henry C. Bodenheimer Jr
Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease
First published: 7 January 2008

158 Nwosu BU, Maranda L 2014 Jun 11;9(6):e99646. doi:

10.1371/journal.pone.0099646. eCollection 2014. The effects of vitamin D supplementation on hepatic dysfunction, vitamin D status, and glycemic control in children and adolescents with vitamin D deficiency and either type 1 or type 2 diabetes mellitus.

