



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Gastroenteroloji Bilim Dalı**

**KARACİĞER NAKLİ OLAN ÇOCUKLARDA  
25(OH) VİTAMİN D DÜZEYLERİ VE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Murat GÜLŞEN**

**Ankara**

**2016**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Gastroenteroloji Bilim Dalı**

**KARACİĞER NAKLİ OLAN ÇOCUKLARDA  
25(OH) VİTAMİN D DÜZEYLERİ VE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Murat GÜLŞEN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Figen ÖZÇAY**

**Ankara**

**2016**

## TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca yanında çalıŐmaktan onur duyduğum, değerli hocam Prof. Dr. Esra Baskın'a, tez çalıŐmam s¼resince bilgi ve tecr¼besi ile bana her konuda destek olan ve y¼nlendiren Prof. Dr. Fięen Őzay'a, eğitimim boyunca bana destek olan, bilgi ve deneyimleri ile yol g¼steren çok değerli hocalarıma, tez çalıŐmam s¼resinde desteklerinden dolayı Uzm. Dr. Zeren BarıŐ ve Uzm. Dr. Meltem G¼lŐan'a, eğitimim boyunca dostluklarını paylaŐtıęım asistan arkadaŐlarıma, her zaman desteği ile yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini hep hissettiğim, her Őeyimi borçlu olduğum, çok sevdiğim annem, babam ve kardeŐime sonsuz teŐekk¼r ederim.

## ÖZET

### Gülşen M. Karaciğer Nakli Olan Çocuklarda 25(OH) Vitamin D Düzeyleri Ve Etkileri

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016

**Amaç:** D vitamininin kemik metabolizmasındaki etkileri yanısıra immün sistem üzerinde de işlevleri olduğu gösterilmiştir. Organ nakillerinde D vitamininin etkileri araştırılmaktadır, ancak çocuklar üzerindeki araştırmalar kısıtlıdır. Çalışmamızda karaciğer nakli yapılmış çocukların nakil öncesi ve sonrası D vitamini düzeylerini saptamayı, karaciğer yetmezliğinin ağırlığı ile D vitamini düzeyi arasında ilişkiyi incelemeyi ve bu düzeylerin rejeksiyon üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** BÜTF Hastanesi'nde 2003-2015 yılları arasında karaciğer nakli olmuş 212 çocuğun 138'i çalışmaya alındı. Hastalar; kolestaz, siroz, metabolik ve akut karaciğer hastalıkları olmak üzere 4 ana tanı grubuna ayrıldı. Hastaların sağkalımları, biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyonları ve RAİ skorları, nakil öncesi veya sonrası bakılan tüm D vitamin düzeyleri ve alındıkları mevsim, bu düzeylerle eş zamanlı bakılan karaciğer fonksiyon testleri kaydedildi. Kolestaz ve siroz grubunda PELD ve Child-Pugh skorları hesaplandı.

**Bulgular:** D vitamini, nakil öncesinde bakılan 90 hastanın %36,6'sında eksik; %23,3'ünde yetersiz; %40'ında normal düzeylerde bulundu. Nakil sonrasında ise, bakılan 109 hastanın %27,5 'unda eksik; %13,7'sinde yetersiz; %58,7'sinde normal düzeylerde idi. Hem nakil öncesi hem de sonrası D vitamini düzeyi bakılan 61 olgu incelendiğinde, nakil sonrası dönemde, D vitamini normal olanların oranında artış olduğu görüldü ( $p=0,01$ ). Kolestaz olan hastaların nakil öncesi D vitamini değerleri, diğer tanı gruplarına kıyasla daha düşük saptandı (ortalamar sırayla  $22,7\pm 19,3$  ve  $28,8\pm 22,7$  ng/mL) ( $p=0,04$ ). Nakil sonrası bu farkın kaybolduğu izlendi. Kolestaz ve siroz grubundaki hastalar değerlendirildiğinde, D vitamini düzeyi ile total ve direkt bilirubin arasında negatif korelasyon (sırasıyla  $p=0,01$ ,  $r:0,29$  ve  $p=0,007$   $r:0,30$ ) izlendi. Tüm hasta grubunda D vitamini ile serum albümin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p=0,05$   $r=0,20$ ). D vitamininin PELD değerleri, RAİ skorları, nakil sonrası ölüm ve düzeylerin alındığı mevsim ile ilişkisi saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda karaciğer alıcısı çocuklarda D vitamininin, rejeksiyon ve sağkalım ile ilişkisi gösterilemedi. Ancak D vitamini düşüklüğü ile karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluğun paralel olduğunu izlendi. Nakil sonrası D vitamini düzeylerinin artma eğiliminde olduğu görüldü. Karaciğer alıcı adaylarında, özellikle de kolestazın eşlik ettiği durumlarda oral destek tedavisine rağmen düşük D vitamini düzeyi olduğu ve bu hasta grubunda yakın izlem ve ek dozlar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** 25(OH)D, D Vitamini, Karaciğer Nakli, Rejeksiyon, Kolestaz

## ABSTRACT

### **Gülşen M. 25(OH) Vitamin D Levels and Effects on Children Who Underwent Liver Transplantation**

**Baskent University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Thesis, Ankara, 2016.**

**Objective :** Vitamin D has effects on metabolism and it is also shown that it has functions on immune system. The effects of vitamin D in organ transplantation are being investigated, but research on children is limited. We aimed to determine the levels of vitamin D before and after liver transplantation in children and investigate the relationship between the severity of liver failure and vitamin D levels and to investigate the effects of these levels on liver rejection.

**Material and Method :** 138 of 212 children who had liver transplantation between 2003 and 2015 in BÜTF hospital, were enrolled in the study. Patients divided to four main diagnostic groups as; cholestasis, cirrhosis, metabolic and acute liver diseases. Patient survival, biopsy-proven rejections and RAI scores, all vitamin D levels before and after transplantation and simultaneous liver function tests, season of vitamin D measurement were recorded. PELD and Child-Pugh scores were calculated in cholestasis and cirrhosis group.

**Results:** Vitamin D levels in 90 patients examined before transplantation was deficient in 36.6%; insufficient in 23.3% and normal in 40%. After transplantation vitamin D levels were deficient in 27.5%; insufficient in 13.7% and normal in 58.7% of 109 patients. When 61 case whose vitamin D levels were measured both before and after transplantation, there was an increase in the proportion of normal vitamin D in post transplant period ( $p=0,01$ ). Patients with cholestasis had significantly lower vitamin D levels before transplantation compared to other diagnostic groups (mean values were  $22.7\pm 19.3$  and  $28.8\pm 22.7$  ng/mL respectively) ( $p=0,04$ ). This difference disappeared after the transplantation. In the cholestasis and cirrhosis, negative correlation between D vitamin level and total and direct bilirubin was observed ( $p=0,01$ ,  $r:0,29$  and  $p=0,007$   $r:0,30$  respectively). In the whole patient group, there

was a positive correlation between D vitamin level and serum albumin level ( $p=0,05$   $r=0,20$ ).

There was no relation between vitamin D and PELD values, RAI scores, post-transplant mortality, season of vitamin D measurement.

**Conclusion:** In our study, no association found with vitamin D and rejection or survival in children with liver transplantation. However, low D vitamin levels and impairment of liver function were associated. D vitamin levels tended to increase after transplantation. Despite oral vitamin D support, in liver transplantation candidates (especially cases accompanied with cholestasis) vitamin D levels were low. We recommend that these patients needs close monitoring and additional vitamin D doses.

**Key Words:** 25(OH)D, Vitamin D, Liver Transplantation, Rejection, Cholestasis

# İÇİNDEKİLER

## SAYFA

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLOLAR DİZİNİ .....	xiii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. D Vitamini.....	2
2.1.1. D Vitamininin Tarihçesi .....	2
2.1.2. D Vitamini Kaynakları ve Sentezi.....	3
2.1.3. D Vitamini Metabolizması .....	4
2.1.4. D Vitamini Düzeyi.....	7
2.1.5. D Vitamininin Etkileri .....	8
2.1.5.1. D Vitamininin İntrauterin ve Yenidoğan Dönemindeki Etkileri.....	9
2.1.5.2. D Vitamininin Kemik Doku Üzerine Etkileri ve Rikets.....	9
2.1.5.3. D Vitamininin İmmünolojik ve Antineoplastik Etkileri.....	10
2.1.5.4. D Vitamininin Obezite ve Diyabetle İlişkisi.....	11
2.1.6. D Vitamini Profilaksisi ve Stoss Terapisi.....	12
2.2. D Vitamini ve Kronik Karaciğer Hastalığı.....	13
2.3. Karaciğer Transplantasyonu.....	14
2.3.1. Karaciğer Nakil Endikasyonları .....	14
2.3.2. Karaciğer Nakil Tipleri ve Verici Seçimi.....	17
2.3.3. Karaciğer Nakil Alıcı Adayının Değerlendirilmesi.....	17
2.3.4. Karaciğer Naklinde İmmünsüpresif Tedavi.....	18
2.3.5. Karaciğer Nakil Sonrası Komplikasyonları.....	19
2.3.6. Akut ve Kronik Graft Rejeksiyonu.....	21
2.4. D Vitamini ile Transplantasyon ve Rejeksiyon İlişkisi.....	22



<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	24
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi.....	24
3.2. Çalışma Yöntemi ve Değerlendirilmesi.....	24
3.3. İstatistiksel Analiz.....	26
<b>4. BULGULAR</b> .....	27
4.1. Nakil Öncesi D Vitamini Düzeyleri.....	28
4.2. Nakil Sonrası D Vitamini Düzeyleri.....	31
4.3. D Vitamini Düzeylerinin Akut Rejeksiyonla İlişkisi.....	35
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	36
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	45
<b>7. ÖNERİLER</b> .....	48
<b>8. KAYNAKLAR</b> .....	49

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AHR	: Akut hücresel rejeksiyon
ALP	: Alkalen fosfataz
APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
Ca	: Kalsiyum
CDC	: Center for Disease Control and Prevention
CMV	: Sitomegalovirüs
D2	: Ergokalsiferol
D3	: Kolekalsiferol
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DGUOK	: Deoksiguanozin kinaz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Ebstein-Barr Virüs
GGT	: Gama glutamil transferaz
HHV-8	: Human Herpes Virüs-8
HPE	: Hepatoportoenterostomi
HSV	: Herpes Simplex Virüs
IFN- $\gamma$	: İnterferon gama
IL-2	: İnterlökin - 2
Kalsitriol	: 1,25-(OH) <sub>2</sub> -kolekalsiferol
MHC	: Majör histokompabilite kompleksi
P	: Fosfor
PELD	: Pediatric End Stage Liver Disease
PFIK	: Progresif familyal intrahepatik kolestaz
PT	: Protrombin zamanı
PTH	: Parathormon
PTLD	: Post Transplant Lenfoproliferatif Hastalık
PTT	: Parsiyel tromboplastin zamanı
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
RAİ	: Rejeksiyon aktivite indeksi

TDP	: Taze donmuş plazma
Tip I DM	: Tip I Diabetes Mellitus
Th1	: T hücre Tip 1
Th2	: T hücre Tip 2
UGT	: Üridin difosfoglukoronozil transferaz
UV	: Ultraviyole
VK	: Vücut kitle indeksi



## ŞEKİLLER

ŞEKİL	SAYFA
Şekil 2.1: D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> ve kalsitriol yapısı.....	2
Şekil 2.2: D vitamini sentezi ve metabolizması.....	5
Şekil 4.1: Karaciğer nakil etyolojileri dağılımı .....	27
Şekil 4.2: Nakil öncesi dönemde D vitamini gruplarının, tanı gruplarındaki dağılımı .....	29
Şekil 4.3: Nakil sonrası dönemde D vitamini gruplarının, tanı gruplarındaki dağılımı .....	31
Şekil 4.4: D vitamininin nakil öncesi ve sonrası dağılım yüzdeleri .....	33

## TABLolar

TABLO	SAYFA
<b>Tablo 2.1:</b> D vitamini eksikliğine yol açan durumlar.....	8
<b>Tablo 2.2:</b> Rikets sistemik belirti ve bulguları .....	10
<b>Tablo 2.3:</b> Rikets evrelerine göre labaratuvar bulguları.....	10
<b>Tablo 4.1:</b> Hastaların genel bilgileri.....	27
<b>Tablo 4.2:</b> Nakil öncesi bakılan D vitamini düzeylerinin tanı gruplarındaki dağılımı .....	28
<b>Tablo 4.3:</b> Nakil öncesi D vitamini düzeylerinin çeşitli gruplarla ilişkisi .....	30
<b>Tablo 4.4 :</b> Nakil sonrası çeşitli dönemlerdeki D vitamini düzeyleri.....	32
<b>Tablo 4.5:</b> Nakil sonrası D vitamini düzeylerinin çeşitli gruplarla ilişkisi .....	34
<b>Tablo 4.6:</b> Nakil öncesi D vitamini düzeylerinin çeşitli gruplarla ilişkisi .....	35
<b>Tablo 5.1:</b> 6-17 aylık çocuklarda Türkiye popülasyonu ile hastalarımızın D vitamini düzeylerinin kıyaslanması.....	39

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamininin vücuttaki esas görevi kalsiyum ve fosfor dengesini sağlamaktır. D vitamini eksikliği sonucunda hiperparatiroidizm, kemik kaybı ve kırıkları, insülin direnci, diyabet, hipertansiyon ve malignansi gelişebildiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra son yıllarda yapılan araştırmalarda D vitamininin immün düzenleyici etkisi ile doğal bağışıklık sistemini güçlendirmesi ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruyuculuğu da gösterilmiştir (1). Lenfosit proliferasyonu, farklılaşması ve immün yanıtın düzenlenmesinde etkindir. Karaciğer nakli yapılmış hastalarda D vitaminin bağışıklık sistemi üzerine etkilerinin olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (2,3).

Kapalı giyim tarzı, cilt kanserinden korunma gibi nedenlerle güneş maruziyetinin kısıtlanması ve daha sık düzey bakılmasıyla son yıllarda toplumda D vitamini eksikliği daha sık saptanmaya başlamıştır. Sentezi sırasında 25 hidroksilasyon işleminin karaciğerde gerçekleşmesi nedeniyle, karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda ve immünsüpresyon için kullanılan steroidlerin 25(OH)D katabolizmasını artırması nedeniyle karaciğer nakil alıcılarında daha sık eksiklik izlenmektedir (4). Kolestazi olan vakalarda, barsaktan emilim fonksiyonu etkilendiğinden 25(OH)D daha az emilmektedir. Karaciğer nakli sonrası karaciğer fonksiyonlarının yerine gelmesi ile 25(OH)D düzeyi bazı çalışmalarda normale yaklaşırken bazılarında ise yükselme izlenmemiştir (5,6).

Bazı hayvan çalışmalarında, D vitamini verilmesiyle organ nakli sonrası akut allograft rejeksiyonun önlendiği gösterilmiştir (7,8). Bazı organ nakillerinde D vitamini verilmesiyle rejeksiyonu önlemede kullanılan immünsüpresif ilaç ihtiyacında azalma izlenen çalışmalar da vardır (4).

Çalışmamızda karaciğer nakli olmuş çocukların nakil öncesi ve sonrası D vitamini bakılma oranlarını bulmayı, düzeylerini saptamayı, tanı grupları ile D vitamini düzeyleri arasında ilişkiyi incelemeyi, bu düzeylerin hastalık şiddeti ve rejeksiyon üzerindeki etkilerini araştırmayı hedefledik.

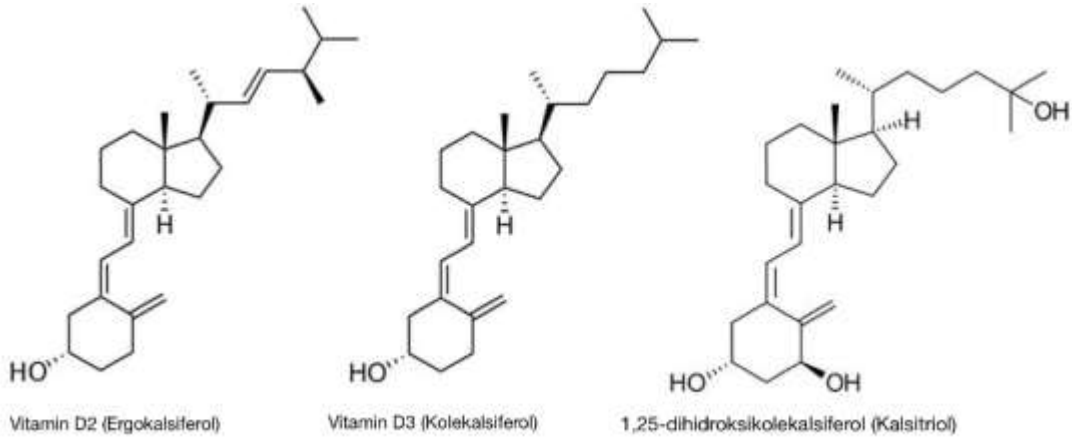
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. D Vitamini

D vitamini yağda eriyen bir vitamin olup, barsaktan kalsiyum emilimini sağlamak için gerekli bir prohormondur. Kalsiyum dengesini ve kemik metabolizmasını sağlamada etkindir. Eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalazi ile ilişkilidir. D vitaminin %10'undan azı besinlerle alınırken, geri kalanı deride güneş ışığı aracılığıyla sentezlenir.

D vitaminleri steroid grubunda olup, dört halka yapıları olmadığından gerçek anlamda steroid değildir. Organizmada hormon benzeri işlevlere sahiptir (9,10). Bitkisel kaynaklı D<sub>2</sub> vitamini (ergokalsiferol), ultraviyole ışınlarının etkisi ile deri altı dokudan endojen olarak sentezlenebilen D<sub>3</sub> vitamini (kolekalsiferol) vardır.

Vitamin D<sub>2</sub> ve vitamin D<sub>3</sub>'ün her ikisi de benzer yolla metabolize olup, eşit biyolojik güce sahiptirler. İnsan vücudunda sadece vitamin D<sub>3</sub> sentezlenir (11,12). D vitamini formları olan D<sub>2</sub> (ergokalsiferol), D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) ve 1,25-OH-kolekalsiferol (kalsitriol) yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> ve kalsitriol yapısı

#### 2.1.1. D Vitaminin Tarihçesi

Çocuklardaki kemik hastalıklarından ilk kez Efesli Soranus ve Bergamalı Galen söz etmiştir (13). O zamanlarda (MS 100-200 yılları) güneş altında dinlenme öneriliyordu. D vitamini eksikliği Rönesans döneminde özellikle Kuzey Avrupa'da yaygındı. XVII. yüzyılda İngiltere'de evden çıkmadıkları için özellikle zengin

ailelerin çocuklarında rikets görülmekteydi ve bu hastalığa ‘İngiliz Hastalığı’ deniliyordu. Rikets ile ilgili kapsamlı bilgi içeren ilk kitap 1650 yılında Londra’da basılan Glisson’un ‘*de Rachitides*’ isimli kitabıdır. Bu kitapta belirtildiği üzere, Raşitizm Yunanca’da bükülme anlamındaki ‘*Rhachitis*’ ten gelmiştir (14). Snadecki, riketsin önlenmesi ve tedavisinde güneş ışığının etkinliğini vurgularken, Palm da 1890’da güneş banyosu uygulamasını başlattı. 1919 yılında da Huldschinsky ultraviyole (UV) ışın uygulaması yaparak, UV ışınlarının rikets tedavisindeki üzerindeki yerini kanıtladı (15,16).

Endüstri devrimi başlamasıyla hava kirliliği gelişip güneş görmeyen evlerde yaşayan fakir aile çocuklarında rikets daha sık görülmüş, ancak taşrada yaşayan, güneş aldığı halde iyi beslenmeyen çocuklarda bu hastalık izlenmemiştir (13). Mellanby 1918’de balık yağının riketsi önlediğini gösterirken, McCollum ise aslında balık yağı içindeki D vitamininin bunu yaptığını kanıtladı (15).

Steenbock ve Black, mayanın UV maruziyeti ile vitamin D<sub>2</sub>’ye dönüşümü sonrası besinlerin antirakitik özellik kazanabildiğini gösterdi. D vitamininin 2 yapısı aydınlatılarak mayadan daha ucuz şekilde sentezlenen bitkisel D vitamini, sütlere 400 IU dozunda katıldı. Böylece ABD’de nutrisyonel rikets sıklığında azalma görüldü. Sonrasında D vitamini, bitkisel kaynaklı vitamin D, vitamin D<sub>2</sub> ve hayvansal kaynaklı olan vitamin D (D<sub>3</sub>=25(OH)D<sub>3</sub>) olarak adlandırılmaya başlandı (17).

1990’lı yıllardan günümüze kadar geçen sürede nutrisyonel rikets tanısında artış saptandı. Özellikle ev içinde yaşam, maternal D vitamini eksikliği, intoksikasyon korkusu, güneş ışığından deri kanseri veya melanoma olma korkusuyla uzak durma, D vitamini katkılı besinlerin az tüketilmesi rikets tanısındaki artıştan sorumlu tutulan risk faktörlerindedir (16).

### **2.1.2. D Vitamini Kaynakları ve Sentezi**

D vitamininin iki kaynağı vardır; ilki deride sentezlenen vitamin D<sub>3</sub> olup ihtiyacın yaklaşık %90-95’ini karşılamaktadır. İkincisi ise besinlerle alınan vitamin D<sub>2</sub>’dir.



Diyet ile alınan vitamin D<sub>2</sub> ve vitamin D<sub>3</sub>, ince bağırsakta miçellere katılarak proksimal ince bağırsaktan emilir. Sonrasında kandaki D vitamini bağlayıcı protein (DBP) aracılığıyla karaciğere ulaşır (18).

D vitamini sentezi karaciğerde, kolesterolden 7-dehidrokolesterol (provitamin D<sub>3</sub>) oluşumu ve kan aracılığıyla derideki Malpighi tabakasına ulaşması ile başlar. 290-310 nm dalga boyuna sahip UV ışınları ile kolekalsiferole dönüşür (19). Bu ışınlar ayrıca D vitamini inaktif ürünlere de (lumisterol, takisterol) dönüştürür. Böylece fazla güneşlenmeyle D vitamini toksisitesi gelişmez (20). Pencere camı arkasından güneşlenmek faydasızdır çünkü 310 nm'den küçük dalga boyundaki ışınlar camı geçemez (19,21).

Somon, ton balığı gibi özellikle yağlı balıklarda, yumurta, süt gibi besinler D vitamini yönünden zengindir. Kutuplarda hem gecelerin uzun sürmesi, hem de kapalı giyim nedeniyle güneş alınamamasına rağmen burada yaşayanlarda osteomalazi oluşmaz. Bunun nedeni bu bölgedeki esas besin kaynağının balık olmasıdır (13).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çocuklarda sağlıklı kemik gelişimi için günlük D vitamini gereksinimini 400 IU olarak belirlemiştir (16). Beyaz ırktan bir insan derisinin bir santimetre karesinde güneş ışınları etkisiyle, bir saatte yaklaşık 6 IU D vitamini sentezlenebilir. Bir bebek 3-4 saat sadece yanakları açık olarak güneş ışığında kalarak günlük D vitamini ihtiyacını karşılayabilir (21). İnsan ve inek sütü D vitamini ihtiyacını karşılamak için yetersizdir (22).

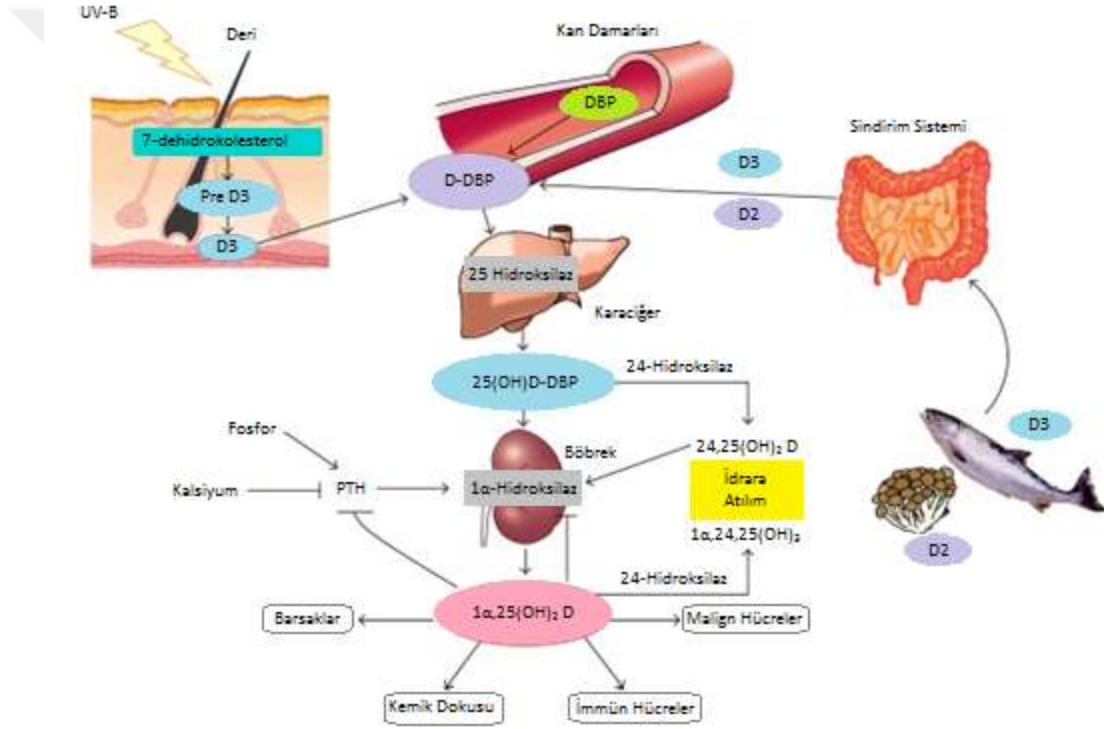
### **2.1.3. D Vitamini Metabolizması**

Besinlerle alınan D vitamini ince bağırsağın proksimal kısmından emilerek duktus torasikus yolu ile dolaşıma girer. Tüm D vitamin formları kan dolaşımında alfa globülin yapısındaki DBP'ye bağlanır (23). İnaktif D vitamini ilk olarak karaciğerde, daha sonra böbreklerde metabolik işlemlere uğrayarak aktif forma dönüşür.

Karaciğere DBP aracılığı ile taşınan D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> vitaminleri 25-hidroksilasyona uğrar., Dolaşımdaki D vitamini deposunun en güvenilir göstergesi 25(OH)D olarak kabul edilir (24). 25(OH)D böbreklerde, 1-hidroksilasyona uğrayarak en aktif formdaki

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşür. Karaciğerde oluşan 25(OH)D safra ile ince bağırsaklara atıldığında ince bağırsaktan enterohepatik dolaşım ile geri emilir (10).

Sentezlenen 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> kana salınarak böbrek, kemik ve barsak gibi hedef dokulara ulaşır; burada uygun reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir (19). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün esas hormonal fonksiyonu kalsiyum (Ca) ile fosforun (P) barsaklardan emilmesi ve parathormonun (PTH) uyardığı osteoklastik kemik rezorbsiyonuna yardımcı olmaktır. Ayrıca osteoblastları uyararak alkalin fosfataz (ALP) ve osteokalsin sentezini sağlar. Böbrek tübüllerinden P geri emilimi artırır, PTH salınımını baskılar (21).



**Şekil 2.2:** D vitamini sentezi ve metabolizması (26)

DBP: D vitamini bağlayıcı protein, D<sub>2</sub>:ergokalsiferol, D<sub>3</sub>:kolekalsiferol

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yapımı, 1- $\alpha$ -hidroksilaz geribildirim mekanizması ile sıkı bir kontroledir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> arttığında negatif geribildirim ile 25(OH)D yapımı baskılanır. PTH, böbrekte 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yapımını etkileyen en önemli faktördür. Primer hiperparatiroidide 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi artar, hipoparatiroidide ise azalır. Serum Ca ve P düzeyleri de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yapımını etkiler, düzeyleri normale

döndüğünde böbrekte  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  inaktif metabolitlerine dönüşür (26). D vitamini eksikliğinde  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sentezi en yüksek seviyededir. P eksikliği mevcut ise  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  yoğunluğundaki artışla Ca ve P'un bağırsaklardan Emilimi artar.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  reseptörleri, barsak mukoza epitel hücresi yanısıra deri, beyin, pankreas, kemik doku (osteoblastlar), kemik iliği (monosit, makrofaj, megakaryosit), over, testis, plasenta, timus ve meme dokusunda da tespit edilmiştir (21,27,28).

$25(\text{OH})\text{D}$ 'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür. Ca'un barsaklardan Emilimi vitamin D eksikliğinde %10–15, normal olduğu durumlarda %30-80 kadardır (29). D vitamini düzeyi normal ise, barsaklardan Ca Emilimi de yeterli olup, buna bağlı olarak PTH ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ün aktivitesi normal sınırlarda kalmakta ve kemik mineralizasyonu olumlu yönde etkilenmektedir. Eğer  $25(\text{OH})\text{D}$  düzeyi normalin altında ise, barsaktan Ca Emilimi azalır ve hipokalsemiye bağlı sekonder hiperparatiroidizm oluşur. PTH, böbreklerde  $1-\alpha$ -hidroksilaz enziminin aktivitesini artırarak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyini yükseltmektedir (30).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ve PTH, kemiklerden Ca'u mobilize ederek mineralizasyonu olumsuz etkilemektedir. Dolayısıyla PTH'nun yükselmesine neden olan serum  $25(\text{OH})\text{VitD}$  düzeyi eşiği önemlidir. Yetişkinlerde bu eşik 15 ng/ml (37,5 nmol/L) olarak belirlenmiştir (31,32). Çocuklarda belirlenmiş bir eşik değer olmamakla birlikte,  $25(\text{OH})\text{D}$  düzeyinin 11 ng/ml (27,5 nmol/L) altına indiği durumlarda organizmada PTH ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyinin yükseldiği bildirilmektedir (33). Bu nedenle,  $25(\text{OH})\text{D}$  düzeyi düşük olmasına rağmen raşitizm bulguları olmayan çocuklarda PTH ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyleri yüksek ölçülebilir (34,35) ve bu durum subklinik D vitamini yetersizliği açısından önem taşımaktadır. D vitamininin raşitizm haricinde bazı kanserler, Tip I Diyabetes Mellitus (Tip I DM), kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz gibi kronik hastalıklara karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (36,37).

Vitamin D'nin bağırsak ve osteoklast dışında, makrofajlar, beyin, kolon, prostat, meme ve diğer bölgelerde de işlevleri vardır. Bu bölgelerde de yerel olarak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretilmektedir. D vitamininin özellikle bu bölgelerde 200 kadar geni (osteokalsin, osteopontin, kalbindin,  $24$ -hidroksilaz gibi) regüle ederek hücre

büyümesini ve hücre farklılaşmasını kontrol edip, bu hücrelerde malign dönüşümü azalttığı düşünülmektedir (38). D vitamini eksikliğinin ayrıca dilate kardiyomiyopati, kemik iliği fibrozisi ve pansitopeni veya hipokrom mikrositer anemi yapabildiği gösterilmiştir (39). D vitamini eksikliğiyle birlikte görülebilen diğer bazı durumlar; demir eksikliği, immün işlevlerde bozukluk, hücresel farklılaşma ve çoğalmada gecikme, Tip I DM olup ayrıca hipertansiyon, enfeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıklar daha sık görülür (36,40-42). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün otoimmün ensefalomyelit, multipl skleroz ve Tip I DM'a karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (42). D vitamini eksikliğinin obezite ile birlikteliği sıktır, yağlı dokuda birikerek dolaşımdaki miktarının azaldığı düşünülmektedir (43).

#### **2.1.4. D Vitamini Düzeyi**

D vitamininin serum düzeyi 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 25(OH)D olarak iki ayrı şekilde ölçülebilir. D vitaminin biyolojik olarak en etkin şekli olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün yarılanma ömrü kısa olduğundan (3-6 saat) ve düzeyi 25(OH)D'ye göre 1000 kat daha düşük olduğundan düzey değerlendirilmesi için ideal değildir. Serum 25(OH)D'nin yarılanma ömrü ise 20 gün kadar olup vücudun D vitamin havuzu hakkında iyi bilgi verir (15,44).

T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets sıklığı %1.7-19.0 arasında değişmektedir. Yine son yıllarda gebeler ve doğurganlık yaşındaki kadınlarda %80.2'ye varan sıklıklarda D vitamini yetersizliği görülmektedir (45).

T.C. Sağlık Bakanlığı D vitamini düzeyleri konusunda yayınladığı genelgede herkes için 10-30 ng/ml arası değerleri yetersizlik, 10 ng/ml'nin altındaki değerleri ise eksiklik olarak kabul etmektedir (46).

ABD Hastalıkları Kontrol Merkezi (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) tarafından ise normal değer  $\geq 20-32$  ng/ml ( $\geq 50-80$  nmol/L), yetersizlik 12-20 ng/ml (30-50 nmol/L), eksiklik  $\leq 12$  ng/ml ( $\leq 30$  nmol/L) olarak belirlenmiştir (47). Çocuklarda özellikle  $<16-18$  ng/mL (40-45nmol/L) altındaki değerlerde riketsin radyolojik bulguları izlenmiş olup düşük kemik mineral dansitesi bildirilmiştir. ALP

düzyindeki artış ise D vitamininin <20ng/mL (50 nmol/L) düzeylerinde saptanmıştır (48-54). İskoçya'da 500 göçmen çocuk üzerinde yapılan çalışmada, radyografik değişiklik, hastaların 32 tanesinde (%6) izlenmiştir. Subklinik riketsi olan çocukların D vitamin düzeyi ortalaması 8,5ng/mL (21nmol/L), radyografik değişimi olmayanların ise 16,5ng/mL (41,5mmol/L) olarak izlenmiştir. Riketsin D vitamin düşüklüğüyle olan pozitif prediktif değeri ≤15 ng/mL için %41 saptanmıştır (54). Finlandiya'daki kızlarda ve Tazmanya'daki erkek çocuklarında 16 ng/mL (40 nmol/L) altındaki D vitamini değerlerinin kemik döngüsü belirteçlerinde artış ve kemik mineral dansitesinde azalma ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (50,52,55).

Çocuklarda kesin belirlenmiş sınırlar olmamakla birlikte kabul edilen 25(OH)VitD değeri şu şekildedir (56):

- Yeterli D vitamini: ≥20 ng/mL (50 nmol/L)
- D vitamini yetersizliği: 15 - 20 ng/mL (37,5 - 50 nmol/L)
- D vitamini eksikliği: ≤15 ng/mL (37.5 nmol/L)

D vitamini eksikliğine yol açan bazı durumlar Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** D vitamini eksikliğine yol açan durumlar

---

Azalmış D vitamini sentezi

Esmer cilt

UV ışınının fiziksel olarak engellenmesi

Güneş koruyucular, kapalı giyim

Coğrafi, çevresel etkenler

Kutuplara yakın enlem, mevsim

Hava kirliliği, bulutlanma oranı

D vitamini azalmış alımı

Maternal D vitamini azlığı, sadece anne sütü alımı

Malabsorbsiyon (çölyak, kistik fibrozis, biliyer atrezi)

Vitamin D sentezinde azalma veya yıkımında artma

Kronik karaciğer hastalığı, ilaçlar (rifampisin, izoniazid, antikonvülzanlar)

---

## 2.1.5. D Vitamininin Etkileri

### 2.1.5.1. D Vitamininin Intrauterin ve Yenidoğan Dönemindeki Etkileri

Intrauterin (IU) dönemde annede bulunan 25(OH)D, plasentadan bebeğe geçebilmekteyken aktif form olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> geçemez. Kord kanındaki 25(OH)D düzeyleri genellikle anneden %20 daha düşüktür (57). Annedeki 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, gebeliğin devamının sağlanmasında önemli olan implantasyon sonrası immüntoleransta rol alır (58).

Annedeki D vitamini eksikliğinin yenidoğan döneminde en önemli ve erken bulgusu hipokalsemidir (59). Gebelere D vitamini verilmesiyle yenidoğanda hipokalsemi sıklığı azalır (60). Annede D vitamini eksikliği varsa bebeğin de depoları da yetersiz olur. Anne sütünde de D vitamini yetersiz olduğundan, düşük D vitaminine sahip bu bebeklerde hızla rikets gelişebilir (61). Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakıma yatırılan yenidoğanlarda D vitamini düzeyinin sağlıklı yenidoğanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu, ayrıca hasta bebek annelerinin D vitamini düzeylerinin de kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (62).

### 2.1.5.2. D Vitamininin Kemik Doku Üzerine Etkileri ve Rikets

Vitamin D'nin iskelet mineralizasyon sürecinde direkt rol oynamadığı ancak serum Ca ve P düzeylerini artırarak kemik gelişim ve mineralizasyonuna destek olduğu gösterilmiştir (63). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> osteoklastları aktive ederek kemik yıkımını da uyarmaktadır, bu normal kemik döngüsünü devam ettirmek dışında normokalsemiyi sağlayan mekanizmalardan biridir (64,65).

Fareler üzerinde yapılan deneylerde D vitamin düzeyi düşük olanlarda serum Ca, P ve PTH düzeyleri normal sınırlarda kalmasına rağmen kalıcı kemik volüm kaybı olduğu gösterilmiştir (66,67).

D vitamini, Ca ve P'a her zaman ihtiyaç olmasına rağmen, özellikle hızlı büyümenin olduğu bebeklik ve ergenlik dönemlerinde D vitamini, dolayısıyla Ca ve P eksikliğinin, özellikle kemiklerdeki büyüme plağı üzerine zararlı etkisi belirgin olmaktadır. Rikets; büyüme çağındaki bir çocukta epifizyel füzyon gerçekleşmeden

önceki bir zamanda, D vitamini, Ca ve/veya P eksikliği nedeniyle epifizyal plakta mineralizasyon bozukluğu ve deformasyonu ile kendini gösteren, ilaveten kemik dokunun da genel olarak mineral içeriğinin azalmasına yol açan bir metabolik kemik hastalığıdır (68). Rikets sistemik semptomları ve evrelerine göre laboratuvar bulguları Tablo 2.2 ve Tablo 2.3’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.2.** Rikets sistemik belirti ve bulguları (41,48).

<b>İskelet</b>	Büyüme geriliği, boy kısalığı, kifozis, kemiklerde hassasiyet, kraniotabes, el bileği ve dizlerde genişleme, frontal belirginleşme, harrison oluğu, kalça deformitesi, yaş ağaç kırıkları
<b>Kas</b>	Hipotoni, lumbal lordoz, proksimal myopati, ördek yürüyüşü
<b>Dolaşım</b>	Kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, hipotansiyon, aritmi, uzun QT
<b>Nörolojik</b>	Nöbet, mental değişiklikler, hipotoni, tetani, bazal gangliyalarda kalsifikasyon
<b>Diş</b>	Çürük, mine defektleri, erüpsiyonda gecikme
<b>Diğer Sistemler</b>	Papil ödemi, lentiküler katarakt, intestinal emilimde bozulma, eklem kontraktürleri, hepatosplenomegali

**Tablo 2.3.** Rikets evrelerine göre laboratuvar bulguları (69)

Evre	Ca	P	ALP	PTH	25(OH)D	1,25(OH)D
<b>I</b>	↓	N	N,↑	N,↑	↓	↓,N,↑
<b>II</b>	↓,N	↓	↑	↑	↓	N,↑
<b>III</b>	↓	↓	↑	↑	↓	N,↑

(↓:düşük, N:normal, ↑:yüksek)

### 2.1.5.3. D Vitamininin İmmünolojik ve Antineoplastik Etkileri

İmmün sistem içinde; aktive CD4+ ve CD8+ T lenfositler, B lenfositler, nötrofiller, antijen sunan diğer hücreler D vitamin reseptörü taşımaktadır. D vitaminin makrofaj aktivasyonunda da önemli rolü vardır (70,71). İnterferon-gama (IFN- $\gamma$ ) ile

makrofajların aktive olmalarını takiben, 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi, dolaşımdaki 25(OH)D<sub>3</sub>'ü aktif metabolit olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e çevirir.

İn-vitro çalışmalar; D vitamini ve metabolitlerinin granümatöz reaksiyonların düzenlenmesinde görevli olabileceğini ve alveoler makrofajları aktive ederek mikobakteri çoğalmasını engelleme yeteneğini arttırdığını göstermiştir. Ayrıca D vitamini immün yanıtın yardımcı T hücre tip 1 (Th1)'den yardımcı T hücre tip 2 (Th2)'ye kaymasını sağlamaktadır (70,72,73). D vitamininin biyolojik aktif formu olan kalsitriolün hücre çoğalması ve farklılaşmasında düzenleyici etkileriyle tümör hücrelerinde büyümeyi durdurduğu ve apoptozu uyarıcı olduğu gösterilmiştir (74). D vitaminin antiinflamatuvar ve antiangiogenik etkileriyle de tümör anjiyogenezini inhibe etmesi sonucu invazyon ve metastazi engellediğini düşünülmektedir (75). Geçtiğimiz yüzyılda kanser mortalitesinin ekvatorдан uzaklaştıkça arttığı rapor edilmiştir (20).

Aktif D vitamininin anti-neoplastik etkileri lösemi, kolon, meme, prostat kanseri gibi birçok malignitede kanıtlanmıştır (20,76,77).

#### **2.1.5.4. D Vitamininin Obezite ve Diyabetle İlişkisi**

Yağ hücreleri D vitamini reseptörü bulundurlar. D vitamini düzeyi düşük olanlarda vücut kitle indeksi (VKİ), normal D vitamini düzeyi olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (78). D vitamini eksikliği, obez çocuk ve ergenlerde yağ dokusundan bağımsız olarak, glukoz metabolizmasındaki bozukluk için ayrı bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (79).

Hayvan çalışmalarında vitamin D eksikliğinin pankreastan insülin salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (80). Pankreas dokusunda, özellikle de insülin sentezleyen beta hücrelerinde de D vitamini reseptörü varlığı gösterilmesiyle diyabet arasındaki bağlantısı güçlenmiştir (42). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün pankreas beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği ve zararlı immün hasarlardan koruduğu, insülin hedef hücrelerinde (karaciğer, iskelet kası, adipoz doku) insülin duyarlılığını artırdığı izlenmiştir (81). Yaşamın erken döneminde D vitamini desteği verilen çocuklarda Tip I DM gelişme riskinde %33 azalma gösterilmiştir (82).



### 2.1.6. D Vitamini Profilaksisi ve Stoss Terapisi

D vitamini eksikliğini önlemenin en fizyolojik yolu anne ve bebeklerin yeterli güneş görmesidir. Bebeklerin üzerlerinde sadece bez varken haftada 30 dakika, giyinik iken haftada 2 saat, gebelerin ise ellerinin ve yüzünün haftada 3 defa olmak üzere günde 20 dakika güneş görmesi önerilmiştir (83). En çok başvurulan yöntem ise günlük düşük doz D vitamini kullanılması olup dozu ve kullanım süresi konusunda fikir birliği yoktur. Amerikan Pediatri Akademisi (APA) tarafından yayınlanan 2003 kılavuzunda önerilen günlük D vitamin alım miktarı 200 IU iken 2008'de doğumdan sonra kısa süre içinde başlanıp adölesan dönemde de devam edilmek üzere 400 IU kullanımı önerilmiştir (84). Kanada Pediatri Akademisi, anne sütü alan bütün bebeklere yazın 400 IU, kışın 800 IU D vitamini önermektedir. Prematüre bebeklere 200-400 IU/gün, tüm bebeklere 400 IU/gün ancak 55. paralelin daha kuzeyinde olanlara yıl boyu, güneyinde olanlara ise Ekim-Aralık ayları arasında 800 IU/gün D vitamin kullanımı önermektedir (85). İngiltere'de tüm çocuklar için üç yıl, riskli gruptakiler (Asya kökenliler) için beş yıl D vitamini desteği önerilmektedir (86). T.C. Sağlık Bakanlığı ise 2005 yılının Mayıs ayından itibaren ülke genelinde bir yaş altı çocuklara 400 IU/gün olacak şekilde ücretsiz D vitamini desteğine başlanmıştır (87). Piyasada satılan D vitaminleri genellikle D<sub>3</sub> formundadır.

D vitamininin her gün düzenli verilmesi, pratikte uygulama güçlüğü yarattığından yüksek doz D vitamininin aralıklı uygulaması denenmiştir. Yaşamın ilk yılı içinde altı hafta ile üç aylık aralarla 100-300 bin IU D vitamini uygulanması denenmiştir. Ancak yan etkilerinden ve doz aşımı gelişebileceğinden bu uygulamanın doktor önerisiyle yapılması gereklidir. 1987'de üç ayda bir tekrarlanan 600 bin IU'lık dozların etkin olmasına karşın toksisite riskinin yüksek olduğunu ve hiperkalsemi geliştiği gösterildi (88). 2000'de yapılan çalışmalarda 100-200 bin IU gibi dozlar kullanıldığında D vitamini düzeylerinin normal sınırlarda olduğu ve hiperkalsemi riskinin daha az olduğu gösterildi (89).

Rikets tanılı hastalarda yüksek doz D vitamini verilmesi '*stoss therapy*' olarak adlandırılır. Finberg, rikets tanılı 19 ay ve altı 42 hastaya 600 bin IU vitamin D<sub>2</sub>'yi 12 saat içinde 6 doza bölerek oral olarak vermiş ve daha sonra hastaları izlemiştir. Hipokalsemisi olan hastalara ayrıca günde 1000 mg Ca verilmiştir. Finberg'in

verilerine göre hastaların hiçbirinde hipokalsemi ve hiperkalsemi meydana gelmemiş; 4-7 gün sonra biyokimyasal, 10-14 gün sonra da radyolojik iyileşme gözlemiştir (90).

Günümüzde D vitamini eksikliğine bağlı rikets tedavisinde 1-2 hafta süreyle 50-100 mg/kg/gün Ca ile birlikte, 300 bin IU D vitamini verilerek stoss terapisi yapılması en uygun tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Önemli olan, rikets teşhisinin doğru koyulması ve hastaların biyokimyasal bulgularının izlenmesidir (90).

D vitamini metabolizmasına katılan doku ve organların (deri, bağırsak, böbrek, karaciğer, yağ ve kemik gibi) kronik hastalıklarında D vitamini eksikliği gelişebilir. Kullanılan çeşitli ilaçlar (difenilhidantoin, steroidler, kemoterapötikler) D vitamini eksikliğine veya kemik gelişim ve oluşumunu bozmaya yol açabileceğinden bunlarla birlikte de D vitamini desteği verilmelidir (91).

## **2.2. D Vitamini ve Kronik Karaciğer Hastalığı**

Karaciğer hastalıklarında, oral alımın azalması, malabsorbsiyon taşıyıcı ve transfer proteinlerin hepatik sentezinin yetersizliği nedeniyle D vitamin düzeyi düşebilir. Kolestatik karaciğer hastalıklarında daha sık olmak üzere, hepatoselüler karaciğer hastalıklarında da D vitamin eksikliğine rastlanmaktadır (92).

Yapılan araştırmalarda kolestazlı çocukların %50'sinden fazlasında biyokimyasal olarak A, D, E, K vitamin eksikliği saptanmıştır (93). Kolestatik karaciğer hastalıklarından en sık görüleni biliyer atrezi olup, ekstrahepatik biliyer ağacın obstrüksiyonuna yol açar. Tedavide hepatoportoenterostomi (HPE) yapılmasıyla %50 oranında safra akımı sağlanır (94). Birçok süt çocuğunda zamanında yapılmış HPE sonrasında da yeterli safra akımı sağlanamayarak kronik kolestaz gelişmesi sonucu malabsorbsiyon, malnütrisyon, siroz ve son dönem karaciğer hastalığı görülür. Biliyer atrezili çocuklarda, lümen içi safra asidi konsantrasyonu azlığı nedeniyle diyetten yağ emiliminde ve yağda çözülen vitaminlerin emiliminde azalma olmaktadır (95). Bu nedenle HPE yapılan hastalarda da yağda çözülen A, D, E ve K vitaminlerinin desteği rutin olarak yapılmaktadır (96). Bu desteğe rağmen kolestazlı

hastalarda (özellikle total bilirubini 2 mg/dL ve üstü olan) büyük bir kısmında eksiklik görülmeye devam etmiştir (96).

Başka bir çalışmada kolestazlı çocuklara oral 300 bin IU D vitamin tedavisi 2-3 gün süreyle verilmiş ancak yeterli D vitamin düzeyine ulaşamamıştır (97).

Kolestaz ile seyreden karaciğer hastalarında malabsorbsiyon olması nedeniyle özellikle yağda çözülen vitaminlerin günlük alınması gereken doz, sağlıklı kişilere göre daha fazladır. 800 IU/gün kolekalsiferol ile tedaviye başlanması ve serum düzeylerine göre gerektiğinde normal dozun 3-10 katına çıkılması önerilmektedir (98).

### **2.3. Karaciğer Transplantasyonu**

İnsanlarda doku nakli çalışmaları 2. Dünya Savaşı sırasında oluşan yaralanmalarla başlamıştır. İlk solid organ nakli böbrek nakli olup, Murray ve arkadaşları tarafından 1950 'li yıllarda yapılmıştır (99). İlk karaciğer nakli ise 1963 yılında Thomas E. Starzl tarafından biliyer atrezili 3 yaşında bir çocuğa uygulanmıştır (100). 1980'e kadarki 17 yıllık süreçte tüm dünyada 330 karaciğer transplantasyonu yapılabildi. Ülkemizde ise Prof. Dr. M. Haberal 1970'li yıllarda köpekler üzerinde karaciğer transplantasyonu çalışmalarına başladı ve Türkiye'de ilk kez Aralık 1988'de kadavradan ortotopik karaciğer transplantasyonu ameliyatını gerçekleştirdi. 1989 yılında çocuklarda canlıdan kısmi karaciğer nakli uygulamaları başladı (101). Türkiye'de de akrabalar arası kısmi karaciğer nakli de önce pediatrik daha sonra erişkin hastalar için 1990'da yine Prof. Dr. M. Haberal tarafından başlatıldı (102).

Pediatrik karaciğer nakli diğer solid organ nakillerinde de olduğu gibi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Genel cerrahi, pediatrik hepatoloji, patoloji, yoğun bakım uzmanı, psikiyatri ve anestezi ekipleri görevlidir.

#### **2.3.1. Karaciğer Nakil Endikasyonları**

Çocukluk çağında karaciğer nakli gerektiren karaciğer yetmezliği ve son dönem karaciğer hastalığının birçok nedeni vardır. Dünyada çocukluk çağı karaciğer nakil

endikasyonlarının % 90'ından fazlasını kolestatik karaciğer hastalıkları ve metabolik hastalıklar oluşturmaktadır (101,103).

Çocukluk çağında karaciğer nakillerinin en sık endikasyonu ekstrahepatik biliyer atrezidir ve nakillerin %50'sini oluşturur (104). Biliyer atrezi, dış safra kanalının tam tıkalı olduğu ilerleyici bir hastalıktır. Kız çocuklarında daha sık olup hastaların %80'i doğum anında asemptomatiktir. Çoğunluğunda sarılık doğumdan sonraki 2-3 hafta içinde başlar. Aylar içinde hepatosplenomegali, portal hipertansiyon ve asit gelişerek karaciğer yetmezliği ve siroz ile sonuçlanır. Biliyer atrezili hastalarda safra akımını sağlayan Kasai operasyonu erken dönemde yapılırsa başarılıdır (105). Kasai operasyonu yapılmamışsa veya başarısız olmuşsa yaşamın ilk bir yılında karaciğer nakli gerekli olur (106,107).

Çocuklarda karaciğer nakil endikasyonu oluşturan diğer kolestatik karaciğer hastalıkları progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIK), neonatal hepatit ve Alagille sendromudur.

PFIK'in 3 tipi bulunur. Tip 1'de ATPaz proteini kodlayan ATPB8 gen mutasyonu, tip 2'de safra tuzu pompalayan ABCB11 gen mutasyonu görülür ve bu tiplerde safra tuzlarının çıkışı etkilenir. Biriken safra tuzları hepatositlere zarar vererek dev hücre formasyonu oluşturur ve hızlı ilerleyen bir kolestatik siroz gelişir. Tip 3'te floppaz proteinini kodlayan ABCB4 geninde mutasyon görülür ve fosfolipidlerin translokasyonunda bozukluğu sonucunda safra kanallarında biriken safra asitleri hasarlanma yapar. Karakteristik olarak safra kanal proliferasyonu ve kolestatik siroz görülür (108,109).

Alagille Sendromu; dismorfik yüz görünümü, periferik pulmoner stenoz, kelebek vertebra, intrakranyal damar malformasyonları ve posterior embriotokson eşlik eden bir safra kanal hipoplazisidir. Otozomal dominant (OD) geçişli olup JAG 1 genindeki defekt nedeniyle organ ve dokuların farklılaşmasını sağlayan protein yapımında bozukluğa yol açar (110).

Neonatal hepatit hastalarında etiyoloji çoğunlukla bulunamaz. Gösterilebilenler genellikle viral etkenler olup bunlar; Sitomegalovirüs (CMV), Herpes Simplex Virüs

(HSV), Parvovirüs B19 ve adenovirüstür. Başlangıçta histolojik olarak dev hücre formasyonu olurken ileri dönemde intrahepatik safra yollarında azalma izlenir.

Çocukluk çağı karaciğer nakil endikasyonlarında kalıtsal metabolik hastalıklar %20 oranla ikinci sırada gelir. Bu grupta Crigler-Najjar Sendromu, Wilson Hastalığı, kistik fibrozis, primer hiperoksalüri, familyal hiperkolesterolemi, alfa-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi ve neonatal hemokramatozis yer alır. Bu gruptaki hastaların tanısını koymak çoğu zaman zordur. Metabolik hastalıklarda karaciğer nakli, karaciğer dışı yaşamsal organlarda primer hastalığa bağlı ilerleyici bir etkilenme söz konusu değilse yapılabilir (103,111,112).

Crigler Najjar Sendromu'nun 2 tipi vardır. Tip 1 otozomal resesif (OR) geçişli olup post natal ilk üç günde bulgu vermeye başlar. Üridin difosfoglükoronozil transferaz (UGT) aktivitesi tam eksiktir ve yenidoğan döneminde kan değişimi ve sürekli fototerapi ile tedavi edilir. Hastalığın kesin tedavisi karaciğer naklidir. Tip 2'de UGT enziminin kısmi eksikliği olduğundan hafif seyirlidir (113,114).

Wilson hastalığı bakır metabolizmasındaki bozukluk sonucu beyin, karaciğer, kornea ve böbrekte bakır birikmesiyle karakterizedir. OR geçişlidir. Siroz, kronik aktif hepatit, fulminant karaciğer yetmezliği gelişebilir. Fulminan hepatik yetmezlik, gözde Kayser-Fleischer halkası varlığı; serum, idrar ve karaciğer dokusundaki bakır düzeyinin artması ile tanıda değerlidir. Karaciğer nakli yapılmadığında ölüme sonuçlandığından, erken tanı önemlidir (115).

Tirozinemi; tirozin aminoasidi metabolizmasındaki bozukluk sonucu gelişir. Değişik klinik formları görülmekle birlikte en sık OR geçişli tip 1 herediter tirozinemi (hepatorenal tirozinemi) görülür. Tirozin aminoasidinin yıkımından sorumlu fumaril asetoasetat hidrolaz enzim defekti sonucu tirozin ve metabolitleri birikir. En ağır formu doğum sonrası ağır karaciğer yetmezliği, hipoglisemi ve sepsis ile kendini gösterir ve süt çocukluğu döneminde hepatik kriz sonucu hasta kaybedilir. Daha hafif formlarında ise ileri yaşlarda karaciğer sirozu veya hepatoselüler karsinom gelişimine yol açabilir. Bu durumda hem primer hastalığın hem de tümörün tek küratif tedavisi yine karaciğer naklidir (116,117).

Karaciğer naklinde diğer endikasyon grubunu akut karaciğer yetmezliği oluşturur. Yaş gruplarına ve ülkelere göre akut karaciğer yetmezliği etiyojisi farklılık gösterir. Çocuk olguların % 50-60 kadarında etyojistik faktör saptanamamaktadır. Etiyojide ilk sırayı hepatit virüsleri (% 70), ikinci sırayı da toksinler ve ilaçlar (asetaminofen, halotan, antitüberküloz, antiepileptik ilaçlar) almaktadır (118). Ülkemizde de çocuklarda en sık akut karaciğer yetmezliği sebebi hepatit A virüsüdür.

Çocuklardaki karaciğer naklinde mutlak kontrendikasyonlar; dirençli sepsis, madde bağımlısı olmak, geri dönüşsüz beyin hasarı, diğer sistemleri ilgilendiren ağır ve düzeltilemeyen konjenital anomaliler, ağır multisistemik tutulum gösteren metabolik veya mitokondriyal hastalıklardır (119).

### **2.3.2. Karaciğer Nakil Tipleri ve Verici Seçimi**

Karaciğer nakli bekleyen hasta sayısı yıllar içinde hızla artmış fakat organ bağışının yetersiz olması nedeniyle kadavra sayısı yetersiz kalmıştır. Buna çözüm olarak bölünmüş karaciğer nakli yapılmaya başlanmıştır. Kadavradan alınan sağ lob bir erişkine, sol lob ya da sol lateral segment pediatrik hasta grubuna transplante edilir. Diğer teknikler ise tüm karaciğer nakli veya alıcıya göre küçültülmesi şeklinde olan kadaverik nakil tipleridir. Bu tekniklere rağmen yeterli kadavra bulunamamaktadır. Bunu aşabilmek amacıyla ilk canlı vericiden karaciğer nakli 1988'te Brezilya'da ve 1989'da Japonya'dan bildirilmiştir (120-122). Karaciğer naklinde kullanılmak üzere, greftin seçimi için Couinaoud anatomik sınıflaması kullanılmaktadır.

Transplantasyonda karaciğer dokusu, tüm vücut ağırlığının en az %1'i olmalı ya da greftin tüm karaciğer dokusuna oranı % 50'nin üzerinde olmalıdır (123).

### **2.3.3. Karaciğer Nakil Alıcı Adayının Değerlendirilmesi**

Değerlendirme sürecindeki amaç, karaciğer nakli için uygun adayları doğru tespit etmek ve nakilin başarısızlıkla sonuçlanacağı durumları saptamaya çalışmaktır. Değerlendirme sırasında endikasyon doğrulanır, kontrendikasyonlar araştırılır, nakilin aciliyeti belirlenir. Nakil öncesi izlem ve tedavi planı yapılır (aşı, kardiyolojik

muayene, diş muayenesi vb), aktif enfeksiyonlar varsa tedavi edilir. Aile ve verici adayı olası sorunlar hakkında bilgilendirilerek onamları alınır.

Nakil öncesinde hastalığın ağırlığını belirlemek için pek çok skorlama yöntemi geliştirilmiştir. CHILD-Pugh skorlaması karaciğer rezervini belirlemede güvenilir olmakla birlikte özofagus varis kanaması ve renal fonksiyonları değerlendirmedeki yetersizliği ve ensefalopati, assit gibi subjektif ölçütleri olması sorun oluşturabilmektedir (124). Son yıllarda pediatrik son dönem karaciğer hastalıkları (*Pediatric End Stage Liver Disease*, PELD) skoru geliştirilmiştir. PELD skoru; yaş, serum albumin, serum total bilirubin, INR, büyüme geriliği parametrelerini içerir. Çalışmalarda, bu skoru kullanmanın nakil bekleme listesindeki nakil adaylarının mortalitesini belirleyebileceği gösterilmesine karşın nakil sonrası sağ kalım oranlarının tahmininde etkisi gösterilememiştir (125,126).

#### **2.3.4. Karaciğer Naklinde İmmünsüpresif Tedavi**

Karaciğer alıcısının immün sistemi, grefte karşı özellikle T lenfositleri aracılığıyla immün yanıt geliştirir. Karaciğer reddinin önlenmesi için immünsüpresif tedavi gereklidir. Bu amaçla en çok kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) kullanılmaktadır (127). Diğer immünsüpresif ajanlar; mikofenolat mofetil, mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus) ve İnterlökin-2 (IL-2) reseptör antikorlarıdır.

Kortikosteroidler; antikor üretiminin baskılanması, T ve B hücreleri proliferasyonun inhibisyonu, T lenfositlerden sitokin (başlıca IL-2 ve IFN- $\gamma$ ) salınımı inhibisyonu, nötrofil göçü ve aktivitesini azaltması yoluyla immünsüpresif etkilerini yaparlar. Nakil sonrası kısa dönemde steroid tedavisi azaltılarak tedaviye tekli kalsinörin inhibitörleri ile devam edilmeye çalışılır. Akut rejeksiyon gelişirse kısa süreli yüksek doz steroid tedavisi kullanılır. Eğer primer hastalık otoimmün hepatit, primer bilyer siroz ve sklerozan kolanjit ise steroid tedavisini uzatılır. Uzun süreli steroid kullanımı birçok yan etki yapar. Aşırı immünsüpresyon yapılırsa bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar sıklaşır ve hatta lenfoma ve deri maligniteleri riskinde artış olur. Buna ilave Cushing Sendromu, glikoz intoleransı, osteopeni ve büyüme gelişme geriliği gibi metabolik ve endokrinolojik yan etkiler de sık görülebilir (127,128).

Kalsinörin inhibitörleri karaciğer naklinde önemli yere sahiptir. Kan düzeyi takipleri dikkatle yapılmalıdır. Düşük dozda immünsüpresyonun yetersizliği nedeniyle rejeksiyon riskinin artarken, yüksek dozda nefrotoksisite ve nörotoksisite yapabilir. Takrolimus ve siklosporin bu gruptaki ilaçlardan olup immünofilin denen hücre içi proteinlere bağlanarak kalsinörinin fosfataz aktivitesini baskılar. Böylece sitokin transkripsiyonu (özellikle de IL-2) azaltılarak T-hücre yanıtı bloke edilmiş olur. Yan etkilerinin daha az olması, rejeksiyon ataklarının daha iyi engellenmesi, ve daha kolay monitörize edilebilmesi nedeniyle takrolimus siklosporine göre daha çok tercih edilmektedir (127,129,130).

Mikofenolat mofetilin aktif komponenti olan mikofenolik asid, inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek T ve B lenfositlerin çoğalmasını baskılar. Kemik iliğini de etkileyerek anemi, trombositopeni, lökopeni yapabilir. Kronik rejeksiyon, refrakter rejeksiyon ve şiddetli kalsinörin inhibitör toksitesi olanlarda başarılı sonuçlar verir (131).

Sirolimus; kronik rejeksiyon ve kalsinörin inhibitörü toksitesi gibi durumlarda tercih edilir. Doza bağlı trombositopeni ve lökopeni yapabilir. Malignite nedeniyle karaciğer nakli olan hastalarda diğer immünsüpresiflere göre daha yüksek sağkalım oranları sağladığı bildirilmiştir (132).

IL-2 reseptör antikorları (Basiliximab) spesifik immünsüpresyonda umut vaat etmektedir. T hücrelerinden salınan IL- 2; akut rejeksiyonda büyük ölçüde sorumlu tutulmaktadır. Bu ilaç kullanımında; uzun süreli steroid tedavisi alan hastalaragöre erken başlangıçlı diyabet, akut rejeksiyon ve CMV enfeksiyonu sıklığı önemli ölçüde düşük bulunmuştur (133).

### **2.3.5. Karaciğer Nakil Sonrası Komplikasyonları**

Erken dönem greft disfonksiyonu, ölümcül bir komplikasyondur. Laktat düzeyi, Protrombin zamanı (PT) ve Parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) artışı, sedasyonu kesilen hastanın uyandırılmaması greft disfonksiyonu bulgularındandır. Saatler içinde fonksiyonel iyileşme gelişmezse retransplantasyon gereklidir. Greft disfonksiyonu; hiperakut rejeksiyona veya doku hasarlanmasına yol açabilen hipotansiyon, hipoksiye bağlı iskemi gibi nedenlerle gelişmiş olabilir. Hiperakut



rejeksiyon; daha önceden oluşmuş olan antikorların yabancı majör histokompabilite kompleksi (MHC) molekülleri ve endotel antijenlerine yanıt oluşturmasıyla hızla ilerleyen intraparakimal vasküler tromboz sonucu oluşur (134).

Geç dönem karaciğer greft disfonksiyonu yapan durumların klinik, serolojik ve histopatolojik bulguları benzerdir. Nakil sonrası ilk haftalar içinde % 20-50 hastada akut rejeksiyon görülebilir. Ateş, halsizlik, lökositoz, eosinofili, gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin ve transaminaz artışı eşlik eder. Tanı için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Kronik rejeksiyon % 5-10 arasında görülebilir. Yetersiz immünsüpresyon, asemptomatik akut rejeksiyon sonrası ortaya çıkabilir. İlk belirtisi ilerleyici kolestazdır. De novo otoimmün hepatit, idyopatik posttransplant hepatit ve tekrarlayan primer sklerozan kolanjit diğer greft disfonksiyonu yapan nadir nedenlerdendir (135,136).

Deneyimin artması ve yeni tekniklerin uygulanmasıyla cerrahi komplikasyonlar giderek azalmıştır. En sık görülen vasküler komplikasyon, hepatik arter trombozu ve portal ven trombozudur. Hepatik arter trombozu çocuklarda daha sık izlenir. Portal ven trombozu daha çok biliyer atrezi nedeniyle nakil yapılan çocuklarda görülmekte olup sıklığı % 5-10 arasındadır (137,138). Sık görülen başka bir cerrahi komplikasyon biliyer sorunlar olup çocuk karaciğer nakil alıcılarının %10 - 30'unda görülür (139).

Karaciğer nakli yapılan hastalarda retransplantasyon yapılma sıklığı % 8-29 arasındadır. Bu gereksinimine çoğunlukla hepatik arter trombozu, primer non-fonksiyon veya akut allograft hasarı neden olur. Kronik rejeksiyon ve biliyer komplikasyonlar ise daha nadir nedenleri oluşturur (140).

Enfeksiyöz komplikasyonlar da nakil sonrası morbidite ve mortalitede önemli bir yere sahiptir. Rejeksiyonu önlemek için kullanılan immünsüpresif ilaçların T lenfosit fonksiyonları ve makrofaj aktivasyonunu inhibe etmesiyle enfeksiyona zemin hazırlanır ve enfeksiyonların şiddeti de artar.

Post Transplant Lenfoproliferatif Hastalık (PTLD); daha çok nakil sonrası ilk iki yıl içinde izlenir. Pediatrik karaciğer nakil alıcılarında immunsupresyon tedavi planı ve Epstein-Barr Virüs (EBV) enfeksiyonu geçirilmesi PTLD gelişimindeki risk faktörlerindedir. Tedavide immunsupresif tedavinin azaltılabilir ve Rituksimab (anti CD 20 monoklonal antikoru) kullanılabilir (141,142).

Kaposi sarkomu, immünsüprese edilmiş solid organ nakilli hastalarda izlenen bir malignitedir. Etken, Human Herpes Virüs-8 (HHV-8) olarak saptanmıştır. İmmünsüpresif tedavinin azaltılması veya kesilmesi ile lezyonda gerileme olması beklenir ancak bazen kemoterapi gerekebilir (143).

### **2.3.6. Akut ve Kronik Graft Rejeksiyonu**

Akut hücrel rejeksiyon (AHR), karaciğer nakli sonrası ilk yılda %30-70 oranında izlenmektedir (144). Çoğunluğu da ameliyat sonrası 3 ay içinde görülür, erken akut rejeksiyon olarak tanımlanır. Az sayıda ve kontrol altına alınabilen hücrel rejeksiyon atağı genelde karaciğerin uzun dönem fonksiyonlarını etkilemez, ancak tekrarlayan ataklar olması kalıcı hasar bırakabilir (145,146).

Akut rejeksiyon, allografttaki yabancı antijenlerin dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler tarafından T lenfositlere sunulmasıyla tetiklenir. Bunun sonucunda T lenfositlerin aktivasyonu ve dokuda toplanması ile allograft hasarı ve fonksiyon kaybı gelişir (147). Kalsinörin inhibitörleri, AHR'u engellemede etkilidir ancak; özellikle böbrek yetmezliği, DM, HT, nörotoksisite ve hiperlipidemi gibi doz bağımlı yan etkilerinden ötürü kullanımları kısıtlıdır (148). Gerekli durumlarda mikofenolat mofetil, daha yeni ve pahalı olan mTOR inhibitörleri gibi ikinci bir immünsüpresif ilaç başlanır (149).

Rejeksiyon için gösterilmiş risk faktörleri, etnik köken (Afrikan-Amerikan), otoimmün karaciğer hastalığı, Hepatit C virüsü (HCV) karaciğer tutulumu, vericinin yaşlı olması, soğuk iskemi zamanının uzun olması, fulminan hepatik yetmezlik olması (150). Ayrıca alıcının ilk karaciğer hastalığı da rejeksiyona katkıda sağlayabilir. Mesela primer biliyer sirozu olan alıcılarda, alkolik karaciğer hastalığı olan alıcılara göre daha sık rejeksiyon izlenir (150).

Diğer organ nakillerinde olduğu gibi karaciğer nakillerinde de graft rejeksiyonlarının ciddiyetini belirlemede Bannf şemasına göre belirlenmiş rejeksiyon aktivite indeksi (RAİ) kullanılmaktadır (151). RAİ indeksi hesaplanması için; portal inflamasyon, safra duktus hasarı ve venöz endotelyal inflamasyon şiddeti 0 ile 3 puan verilerek değerlendirilir. En son puanlar toplanarak 0 ile 9 arasında RAİ skoru belirlenmiş olur. 0-2 puan rejeksiyon olmadığını, 3 sınırdaki rejeksiyon, 4-5 hafif rejeksiyon, 6-7 orta derecede rejeksiyon, 8-9 şiddetli rejeksiyon olduğunu gösterir (150).

Geç akut rejeksiyon ise süre olarak değişken olup nakil sonrası 3 aydan sonra olan rejeksiyonları kapsamaktadır ve ilk 3 ayda görülen AHR'den farklıdır (152). Daha çok immünsüpresiflerin eksik ve yetersiz kullanımıyla ilişkilidir. Histolojik bulgular portal, santral veya iki alanı da içerebilir ancak santral bileşeni daha sık izlenir. Genellikle tedaviye daha dirençlidir, graft kaybına, sağkalımda azalmaya, kronik rejeksiyona ve kötü prognoza yol açar. Geç akut rejeksiyon daha çok immünsüpresiflerin azaltılmaya başlandığı dönemlerde görülür.

#### **2.4. D Vitamini ile Transplantasyon ve Rejeksiyon İlişkisi**

Son dönem organ yetmezliklerinde D vitamini eksikliği ve yetersizliği oldukça yaygın görülmektedir. Yetersiz D vitamini düzeyleri, konjestif kalp yetmezliği (153), son dönem pulmoner hastalıklarda (154), karaciğer yetmezliği (6,155) ve kronik böbrek yetmezliği (156,157) gösterilmiştir. Transplantasyon hastalarında bu düşüklüğe yol açan birçok risk faktörü mevcuttur. Bunlardan bazıları; hastaların güneşe az çıkabilmesi, immünsüpresiflerin neden olabileceği cilt kanseri korkusu nedeniyle güneşten kaçınma ve güneş koruyucu kremlerin uygulanması, D vitamini içeren besin tüketimlerinin az olması, yağ dokularının azlığı, malabsorbsiyon varlığı, kortikosteroid kullanımı nedeniyle D vitamini katabolizmasının artışı, eşlik eden diyabet, proteinüri varlığı, kız cinsiyet, düşük albümin düzeyi, ACE inhibitörü veya aldosteron reseptör blokleri kullanılmasıdır.

Hepatik disfonksiyonu olanlarda D vitamini eksikliği yaygın izlenmektedir. Son dönem karaciğer hastalığı olup karaciğer nakli bekleyen 58 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; hasta olanlarda kontrol grubuna kıyasla 25(OH)D, PTH, osteokalsin düzeyleri daha düşük, idrarda hidroksiprolin atılımı (kemik formasyonunu gösteren

bir marker) daha yüksek bulunmuştur (158). Başka bir çalışmada nakil bekleyen 45 hastada ortalama 25(OH)D düzeyi 9 ng/mL bulunmuştur (6). Başka bir çalışmada, son dönem karaciğer yetmezliği skoru yüksek olan, genel sağlık durumu daha kötü olan karaciğer hastalarında saptanan düşük 25(OH)D düzeyinin karaciğer sentez fonksiyonlarının bozuk olmasına ikincil azalmış DBP sentezine de bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bu durumda serbest vitamin D düzeyleri, total 25(OH)D ölçümlerinde gösterildiği gibi düşük olmayabilir (4).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, D vitamininin immün sistemde T hücre çoğalması, farklılaşması ve cevap verme yeteneğinde etkisi vardır (3). Hayvan deneylerinde; D vitamini verilmesiyle karaciğer (7,8) böbrek (159) ve kalp (160) nakli sonrası akut allograft rejeksiyonunun engellenebileceği gösterilmiştir. D vitamin eksikliğinde rejeksiyonun artmasına neden olan birçok mekanizma olabilir. D vitamininin hücrel immünitede inhibitör, doğal immünite üzerinde uyarıcı etkisi vardır. T hücre fonksiyonlarını inhibe eder. İn vitroda 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün antijen sunan hücrelerin maturasyonunu yavaşlattığı böylece T hücre aktivasyonunun azalttığı bildirilmiştir (161). Ayrıca D vitamini dendritik hücrelerin tolerans kazanmasını ve efektör T hücreleri yerine düzenleyici T hücrelerinin aktivasyon kazanmasını sağlar (162). Bunun yanı sıra klasik immünsüpresiflerle D vitamini arasında sinerjistik etki olduğu da görülmüştür (162).

İnsan çalışmalarında kısıtlı olup bazı çalışmalarda benzer etkiler izlenmiştir (163). Böbrek nakil alıcılarına kalsitriol desteği verilmesiyle AHR'da azalma (164), steroid ihtiyacında azalma ve HLA-DR ekspresyonunda azalma izlenmiştir (165). Düşük doz kalsitriol alan kalp nakilli hastalarda daha az siklosporin kullanım ihtiyacı olduğu görülmüştür (166).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde 2003-2015 yılları arasında 0-18 yaştaki 212 çocuğa 220 kez karaciğer nakli yapıldı. Bunlardan birden fazla nakil olan 8 hasta, D vitamin düzeyi hiç bakılmayan 64 hasta ve D vitamini düzeyi bakılmış olmasına rağmen istatistiksel anlama ulaşılamayacağından hepatoblastomlu 2 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Sonuçta çalışma grubunu 138 hasta oluşturdu.

Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 05.01.2016 tarihinde onaylandı. (Proje No: KA 15/383).

#### 3.2. Çalışma Yöntemi ve Değerlendirmesi

Çalışmaya alınan hastaların yaşları, cinsiyetleri, karaciğer nakil oldukları yaş ve mevsim, nakil sonrası izlem süreleri kaydedildi. Nakil sonrası sağkalım süresi kaydedildi.

Karaciğer nakli yapılmasına neden olan hastalıklar 4 tanı grubuna ayrıldı.

- I) Kolestatik karaciğer hastalığı (biliyer atrezi, PFIK1-2-3, Alagille Sendromu, sklerozan kolanjit ve idiyopatik neonatal kolestaz)
- II) Hepatosellüler nedenlere bağlı sirozlar (Wilson, otoimmün, kriptojenik,  $\alpha$ 1 AT eksikliği, konjenital hepatik fibroz+Caroli Hastalığı)
- III) Metabolik hastalıklar (tirozinemi, glikojen depo hastalığı, Crigler Najjar Sendromu, deoksiguanozin kinaz (DGUOK) eksikliği, ailesel hiperkolesterolomi, oksalozis, üre siklus enzim defektleri)
- IV) Akut karaciğer yetmezliği

Hasta kayıtları incelendiğinde tüm siroz ve kolestatik karaciğer hastalarının nakil öncesi 800-1200 IU/gün dozunda D<sub>3</sub> vitamini desteği aldığı görüldü.

Retrospektif olarak olguların hastanemizde nakil öncesi veya sonrası bakılmış olan tüm 25(OH)D düzeyleri ve hangi mevsimde alındıkları kaydedildi. D vitamin düzeylerinin ölçümü Abbott Architect i2000SR cihazında, kemilüminesan

mikropartikül immünolojik tetkik metoduyla "ARCHITECT 25-OH Vitamin D Reagent" kiti kullanılarak yapıldı.

25(OH)D vitamin düzeyleri (1 ng/ml = 1 µg/l = 2.5 nmol/L) **yeterli** (20 ng/mL ve üzeri), **yetersiz** (15-20 ng/mL) ve **eksik** (15 ng/mL ve altı) olmak üzere 3 gruba ayrıldı (56). Bazı istatistiksel değerlendirmeler için D vitamini değerleri normal olanlar (20ng/mL ve üzeri) ve olmayanlar (20ng/mL altı) olarak da sınıflandırma yapıldı.

Tüm örnekleme ve 4 hastalık tanısı grubunda nakil öncesi ve sonrası D vitamini eksikliği ve yetersizliği oranları hesaplandı.

Hastalardan alınan 25(OH)D düzeyleri ile eş zamanlı bakılan kreatinin, albümin, total ve direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, APTT, protrombin zamanı ve INR değerleri kaydedildi.

Kolestaz ve siroz grubundaki hastaların Child Pugh ve PELD skorları hesaplandı. Metabolik ve akut karaciğer grubundaki hastaların bu skorları hesaplanmadı.

Karaciğer yetmezliğinin ağırlığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Bunun için hastalar PELD skoru 20'nin üstü ve altı olanlar olarak gruplandırıldı.

En sık rejeksiyon ilk 3 ay içinde görüldüğünden, sağkalım süresi 3 aydan az olan hastalar rejeksiyon ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesine katılmadı. Ancak ilk 3 ayda biyopsi alınmış olan hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların D vitamin düzeyleri ile bu düzeylerin alındığı mevsim arasındaki ilişki araştırıldı.

Transplantasyon öncesi ve sonrası D vitamin düzeyleri ile akut hücrel rejeksiyon ilişkisi araştırıldı. Hastalara nakil sonrası yapılan tüm karaciğer biyopsi raporları retrospektif olarak taranarak akut hücrel rejeksiyon, uluslararası Banff şemasına göre değerlendirilerek RAI skorları belirlendi (145). Karaciğer biyopsileri protokol biyopsisi olarak değil, karaciğer fonksiyon testleri bozulan hastalarda rejeksiyondan şüphelenildiğinde yapıldı.

D vitamini düzeyleri ile rejeksiyon zamanları arasındaki ilişkiyi daha doğru değerlendirebilmek amacıyla D vitamini ve rejeksiyon verileri nakil sonrası 0-6 ay, 6-12 ay ve 12 aydan sonra olmak üzere 3 ayrı zaman dilimine ayrılarak gruplandı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden sayısal ölçümler için ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler, niteliksel veriler için ise sayı ve yüzde kullanılmıştır. Niteliksel veriler için ise sayı ve yüzdelere kullanılmıştır.

Tanı gruplarında sayısal özelliklerin dağılım özelliklerinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile test edilmiş ve veriler normal dağılım göstermediğinden parametrik olmayan testlerin kullanılmasına karar verilmiştir. Tanı gruplarında (4 grup) sayısal özelliklerin karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi ile yapılmış ve Kruskal Wallis testi sonucunda farklılık yaratan alt gruplar ise Conover-Dunn ikili karşılaştırma testi ile belirlenmiştir. Kolestaz ve diğer gruplarda sayısal özelliklerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tanı gruplarında niteliksel özelliklerin karşılaştırmalarında ise çapraz tablo analizi ve Fisher-Freeman-Halton testi uygulanmıştır. D vitamini düzeylerinin zaman içerisindeki karşılaştırmaları için iki zaman karşılaştırılması Wilcoxon testi; 3 zaman karşılaştırması Friedman testi (Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırma testleri) kullanılmıştır. Gruplandırılmış verilerde zaman içerisindeki karşılaştırmalar ise Mc-Nemar ve Mc-Nemar Bowker testi ile yapılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir.

İstatistiksel önemlilik için  $p < 0.05$  ise anlamlı kabul edilmiş ve istatistiksel analizlerin tümünde IBM- SPSS 21.0 for Windows paket programı kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

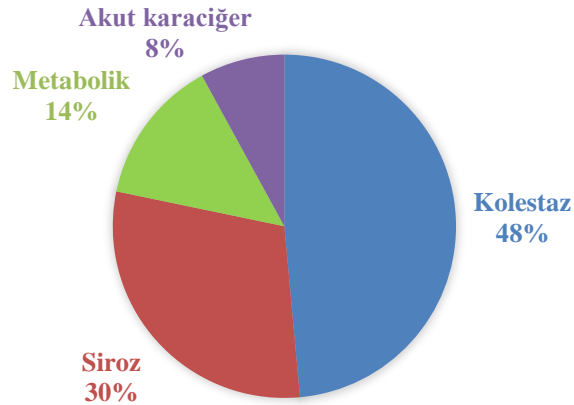
Çalışmaya alınan 138 hastanın Ocak 2016 itibariyle yaş ortalaması  $11,3 \pm 6,4$  (1-26) yıl olup; 62'si (%45) kız, 76'sı (%55) erkek idi. Hastaların nakil sırasındaki yaş  $6,1 \pm 5,6$  yıl, ortanca 3,9 (0,4-18) yıl idi. Takip süresince 116'sı (%84) sağ olarak izlenirken, 22'si (%16) kaybedildi. Ortalama takip süresi:  $5,8 \pm 3,6$  yıl, ortanca 5,9 (0,4-13,3) yıl idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların genel bilgileri

GENEL BİLGİLER		
	N (%)	N (%)
<b>Cinsiyet</b>	62 (%45) kız	76 (%55) erkek
<b>Sağkalm</b>	116 (%84) sağ	22 (%16) eks
	$\bar{X} \pm S$	(M, min-maks)
<b>Yaş (yıl)</b>	$11,3 \pm 6,4$	10 (1-26)
<b>Nakil yaşı (yıl)</b>	$6,1 \pm 5,6$	3,9 (0,4-18)
<b>Takip süresi (yıl)</b>	$5,8 \pm 3,6$	5,9 (0,4-13,3)

N: Hasta sayısı;  $\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; M: Medyan; Min: Minimum; Maks: Maksimum

Hastaların 67'si (%48) kolestatik karaciğer hastalığı grubunda, 41'i (30%) siroz grubunda, 19'u (14%) metabolik hastalıklar grubunda, 11'i (%8) akut karaciğer yetmezliği grubunda yer aldı (Şekil 4.1)



Şekil 4.1: Karaciğer nakil etyolojileri dağılımı



#### 4.1. Nakil Öncesi D Vitamini Düzeyleri

D vitamininin 90 (%65) hastada, nakil öncesi 1,68±3,3 ay (0-12 ay) arasında bakıldığı saptandı. Bu hastaların D vitamini düzeyi ortalaması 25,3±20,9 ng/mL ortancası 18 (2,8-100) ng/mL olup, yarısından çoğu yetersiz veya eksikti. Transplantasyon öncesi, 90 hastanın 33'ünde (%36,6) eksik, 21'inde (%23,3) yetersiz, 36'sında (%40) ise normal D vitamini düzeyleri bulundu.

Hastaların D vitamin düzeylerinin alındıkları mevsim ile ilişkisi saptanmadı (p>0,05).

Karaciğer nakli yapılmasına neden olan hastalık gruplarına bakıldığında, kolestaz grubundaki 53 hastanın D vitamini düzeyleri ortalama 22,7±19,3 ng/mL ortanca 15.1 (7-100) ng/mL, siroz grubundaki 23 hastanın D vitamini düzeyleri ortalama 31,7±26,9 ng/mL ortanca 19.2 (2,8-99) ng/mL, metabolik gruptaki 13 hastanın D vitamini düzeyleri ortalama 24,4±13,7 ng/mL ortanca 18.5 (6-51) ng/mL, akut karaciğer grubundaki tek hastanın D vitamini değeri 21 ng/mL idi. (Tablo 4.2).

Tanı grupları arasında D vitamin düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05)

Tablo 4.2: Nakil öncesi bakılan D vitamini düzeylerinin tanı gruplarındaki dağılımı

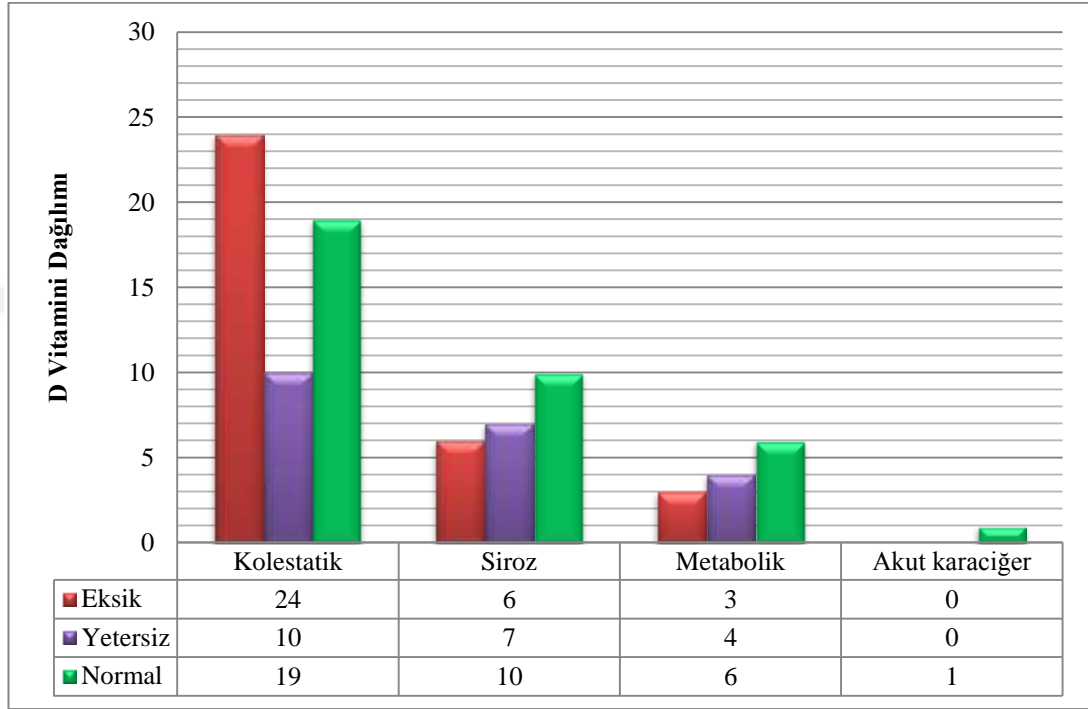
		Tanı Grupları				
		Kolestaz	Siroz	Metabolik	Akut karaciğer	Toplam
Nakil Öncesi D vitamini (ng/mL)	N	53	23	13	1	90
	$\bar{X}$	22,7	31,7	24,4	21	25,2
	S	19,3	26,9	13,7		20,9
	M	15,1	19,2	18,5	21	17,9
	Min	7,0	2,8	6,0	21	2,8
	Maks	100	99	51	21	100

N: Hasta sayısı;  $\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; M: Medyan; Min: Minimum; Maks: Maksimum

Nakil öncesi dönemde D vitamini çalışılan kolestatik gruptaki 53 hastanın 24'ünde (%45,2) eksiklik, 10'unda (%18,8) yetersizlik, 19'unda (%35,8) normal değer; sirotik gruptaki 23 hastanın 6'sında (%26) eksiklik, 7'sinde (%30,4) yetersizlik, 10'unda (%43,4) normal değer; metabolik gruptaki 13 hastanın 3'ünde (%23)

eksiklik, 4'ünde (%30,7) yetersizlik, 6'sında (%46,1) normal değerler izlenmiştir (Şekil 4.2).

Tanı grupları arasında D vitamininin eksik yetersiz veya normal olması açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.2: Nakil öncesi dönemde D vitamini gruplarının, tanı gruplarındaki dağılımı

Hastalar kolestatik olanlar ve diğerleri olarak gruplandırıldığında; kolestatik grubundakilerin nakil öncesi D vitamini ortalama  $22,7\pm 19,3$  ng/mL ortanca 15 (7-100) ng/mL, diğerlerinde ortalama  $28,8\pm 22,7$  ng/mL ortanca 19,2 (2,8-99) ng/mL idi. Transplantasyon öncesi D vitamini düzeyleri, kolestatik grupta diğerlerine kıyasla daha düşük ( $p=0,04$ ) olarak saptandı (Tablo 4.3).

Karaciğer hastalığının ağırlığı ile D vitamini düzeyleri ilişkisinin araştırılması için sadece kolestatik ve siroz grubundaki 76 hasta değerlendirilmeye alındı. Bu grupta nakil öncesi bakılan D vitamini düzeyleri ortalama  $25,5\pm 22,1$  ng/mL, ortanca 16,8 (2,8-97,2) ng/mL olup, D vitamini düzeyi azaldıkça total ve direkt bilirubin düzeylerinin arttığı (sırasıyla  $p=0,01$ ,  $r=-0,29$  ve  $p=0,007$   $r=-0,30$ ) izlendi. Ancak D vitamini ile albümin, INR, PELD-Child Pugh skorları ve nakil sonrası RAİ skorları

arasında korelasyon saptanmadı. Tüm hasta grubunda ise D vitamini düzeyi arttıkça albümin düzeyinde de artış izlendi ( $p=0,05$   $r=0,20$ ).

Sadece kolestaz ve siroz grubundaki hastalardan PELD değeri 20 altında olan 34 hasta olup, D vitamini düzeyleri ortalama  $27,6\pm 25,8$  ng/mL, ortanca 16,6 (2,8-97,2) ng/mL; PELD değeri 20 ve üstünde olan 42 hastanın D vitamini düzeyleri ortalama  $23,7\pm 18,7$  ng/mL ortanca 17,3 (7-90) ng/mL idi. Bu grupta PELD değeri 20'nin altında olanlarla 20 ve üstü olanların D vitamini karşılaştırıldığında vitamin D düzeyleri veya grupları arasında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.3).

Nakil sonrası kaybedilen 22 vakanın 17'sine nakil öncesi D vitamini bakılmış olup ortalaması  $29,4\pm 26$  ng/mL ortancası 18 (7-99) ng/mL, sağ kalanların ise ortalaması  $24,3\pm 19,6$  ng/mL ortanca 17,9 (2,8-100) ng/mL idi. Nakil öncesi D vitamini düzeyleri ile nakil sonrası hasta ölümleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Nakil öncesi D vitamini düzeylerinin çeşitli gruplarla ilişkisi

D vitamini düzeyleri (ng/mL)	N	$\bar{X}$	S	M	Min	Maks	p değeri
Kolestaz	53	22,7	19,3	15	7	100	0,04
Diğerleri	37	28,8	22,7	19,2	2,8	99	
PELD<20	34	27,6	25,8	16,6	2,8	97,2	>0.05
PELD≥20	42	23,7	18,7	17,3	7	90	
Eks	17	29,4	26	18	7	99	>0.05
Sağ	68	24,3	19,6	17,9	2,8	100	

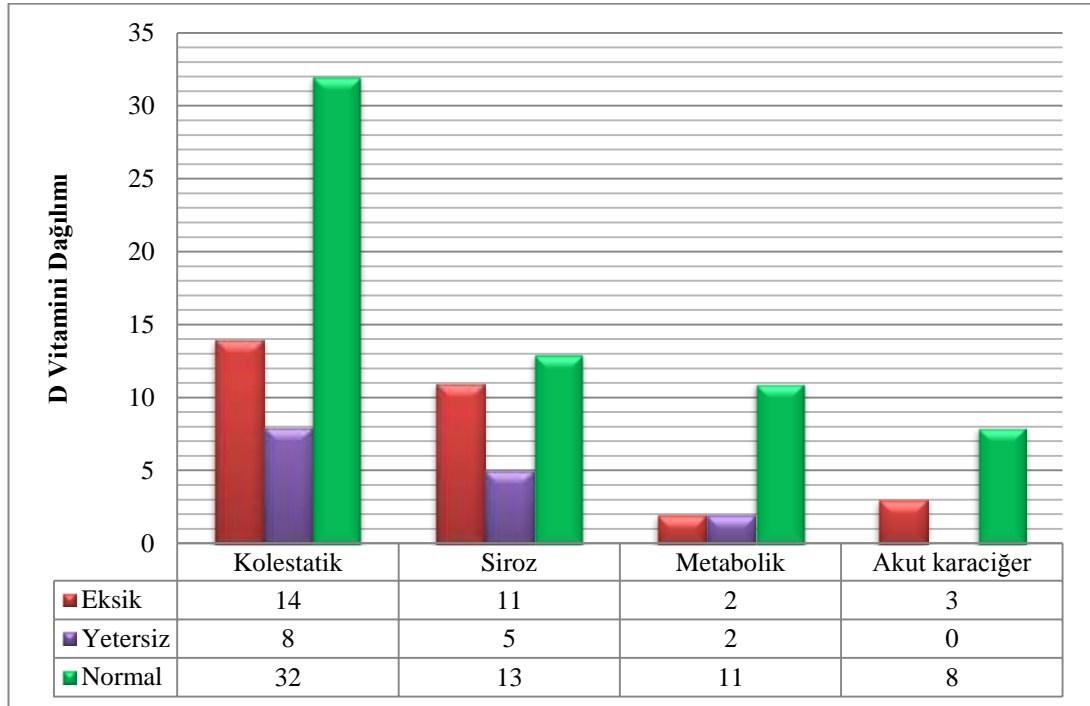
N: Hasta sayısı;  $\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; M: Medyan; Min: Minimum; Maks: Maksimum

#### 4.2. Nakil Sonrası D Vitamini Düzeyleri

Tüm hastalar karaciğer nakli sonrası günde 400-800 IU D vitamini ile desteklendi.

Transplantasyondan sonra 138 hastanın 109'una (%79) D vitamini bakıldığı saptandı. Nakil sonrası ilk D vitamini düzeyi operasyondan ortalama  $34,9 \pm 41,8$  ay, ortanca 14 ay sonra bakılmıştı. Bu D vitamini düzeylerinin ortalaması  $27,3 \pm 18$  ng/mL, ortancası 23 (0,8-105) ng/mL olup, hastaların 30'unda (%27,5) eksik, 15'inde (%13,7) yetersiz, 64'ünde (%58,7) ise normal D vitamini düzeyleri bulundu.

Nakil sonrası dönemde D vitamini çalışılan kolestatik gruptaki 54 hastanın 14'ünde (%25,9) eksiklik, 8'inde (%14,8) yetersizlik, 32'sinde (%59,3) normal değer; sirotik gruptaki 29 hastanın 11'inde (%37,9) eksiklik, 5'inde (%17,2) yetersizlik, 13'ünde (%44,8) normal değer; metabolik gruptaki 15 hastanın 2'sinde (%13,3) eksiklik, 2'sinde (%13,3) yetersizlik, 11'inde (%73,3) normal değerler, akut karaciğer hastalığı grubundaki 11 hastanın 3'ünde (%27,2) eksiklik, 8'inde (%72,7) normal değerler izlenmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Nakil sonrası dönemde D vitamini gruplarının, tanı gruplarındaki dağılımı

Transplantasyondan 0-6 ay sonra 36 hastada D vitamini düzeyi çalışıldığı; 14 (%39) hastada eksik, 5 (%14) hastada yetersiz, 17 (%47) hastada ise normal olarak bulunduğu izlendi. Bu grupta D vitamini düzeylerinin ortalaması  $22,6\pm 15,1$  ng/mL ortancası 19,8 (3,4-68) ng/mL idi.

Transplantasyondan 6-12 ay sonra 26 hastada D vitamini düzeyi çalışıldığı; 5 (%19) hastada eksik, 3 (%12) hastada yetersiz, 18 (%69) hastada ise normal olarak bulunduğu izlendi. Bu grupta D vitamini düzeylerinin ortalaması  $32,5\pm 20,4$  ng/mL ortancası 28,3 (5,2-83,4) ng/mL idi.

Transplantasyondan sonraki ilk bir yılda 51 hastada D vitamini düzeyi çalışıldığı; 16 (%11) hastada eksik, 8 (%16) hastada yetersiz, 27 (%53) hastada ise normal olarak bulunduğu izlendi. Bu grupta D vitamini düzeylerinin ortalaması  $26,4\pm 17,7$  ng/mL ortancası 21 (3,4-73) ng/mL idi.

Transplantasyondan sonra 12 ay - 11 yıl aralığında 89 hastada D vitamini düzeyi çalışıldığı; 18 (%20) hastada eksik, 12 (%14) hastada yetersiz, 59 (%66) hastada ise normal olarak bulunmuştur. Bu grupta D vitamini düzeylerinin ortalaması  $31,5\pm 26,8$  ng/mL ortancası 26 (0,8-207) ng/mL idi.

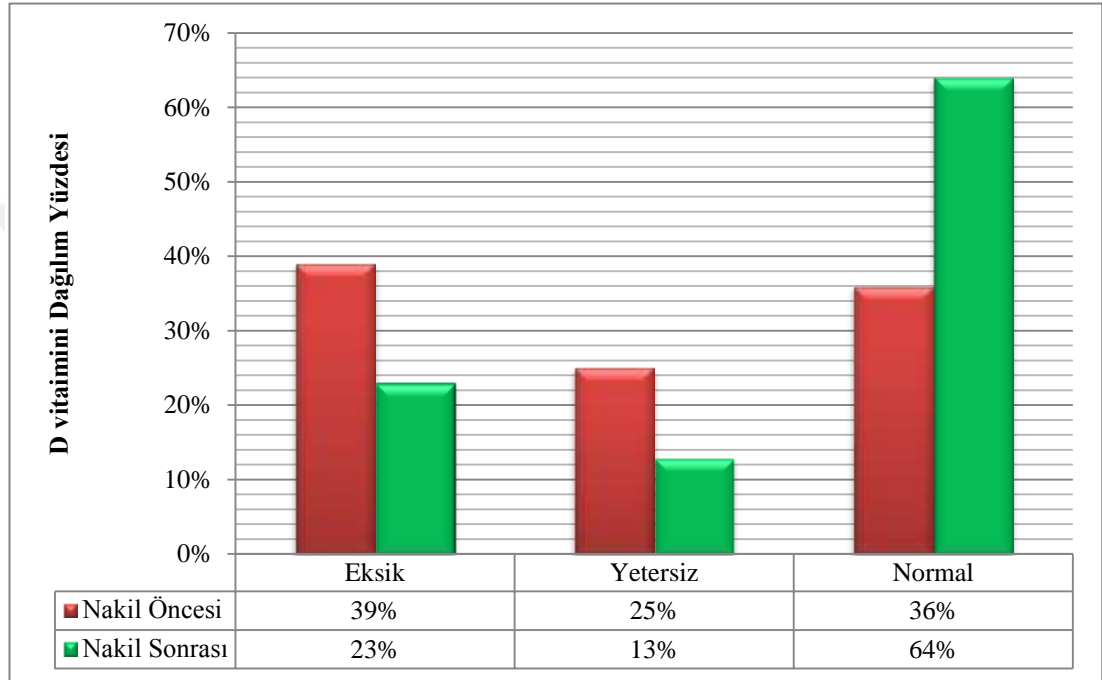
Tablo 4.4 : Nakil sonrası çeşitli dönemlerdeki D vitamini düzeyleri

D vitamini düzeyleri (ng/mL)	N	$\bar{X}$	S	M	Min	Maks
NS	109	27,3	18	23	0,8	105
NS 0-6 ay	36	22,6	15,1	19,8	3,4	68
NS 6-12 ay	26	32,5	20,4	28,3	5,2	83,4
NS 0-1 yıl	51	26,4	17,7	21	3,4	73
NS 1-11 yıl	89	31,5	26,8	26	0,8	207

NS: Nakil Sonrası; N: Hasta sayısı;  $\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; M: Medyan; Min: Minimum; Maks: Maksimum

Hem nakil öncesi ve hem nakil sonrası D vitamini düzeyi bakılmış olan 61 hasta değerlendirildiğinde nakil öncesinde ortalama  $23,7\pm 19,3$  ng/mL ortanca 17 (2,8-100)

ng/mL, nakil sonrasında ise ortalama  $28,3 \pm 16,9$  ng/mL ortanca  $23,4$  (4,4-76) ng/mL idi. Nakil öncesi eksik olan 24 kişi (%39) yetersiz olan 15 kişi (%25), normal olan 22 kişi (%36) varken, nakil sonrası eksik olan 14 kişi (%23) yetersiz olan 8 kişi (%13), normal olan 39 kişi (%64) olduğu izlendi. Nakil öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında D vitamini düzeyi normal olan olgu oranında belirgin artış olduğu saptandı ( $p=0,01$ ). (Şekil 4.4 ve Tablo 4.5).



Şekil 4.4: D vitamininin nakil öncesi ve sonrası dağılım yüzdeleri (n=61) ( $p=0,01$ )

Nakil sonrası hem ilk yılda hem de sonrasında D vitamini bakılan 31 hasta olduğu görüldü. Bu hastaların ilk yıldaki D vitamini düzeyleri ortalama  $30 \pm 19,3$  ng/mL ortanca  $22,8$  (5,2-73) ng/mL, bir yıldan sonraki D vitamini düzeyleri ortalama  $38,5 \pm 37,1$  ng/mL ortanca  $31,2$  (6,6-207) ng/mL olup bu değerler arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5).

Ardışık olarak nakil öncesi, nakil sonrası ilk yıl ve nakil sonrası ilk yıldan sonra D vitamini düzeyleri ölçülen 17 hasta olduğu görüldü. Bu hastaların nakil öncesi D vitamini düzeyleri ortalama  $21,1 \pm 13,2$  ng/mL ortanca  $18$  (7,2-60) ng/mL, nakil sonrası ilk yılda ortalama  $32,5 \pm 20,1$  ng/mL ortanca  $27$  (5,2-70,9) ng/mL, nakil

sonrası ilk yıldan sonra ortalama  $43,5 \pm 44,2$  ng/mL ortanca 33 (6,6-207) ng/mL olarak saptanmış olup bu düzeylerde zaman içinde anlamlı artış olduğu gözlemlendi ( $p=0,008$ ) (Tablo 4.5).

Nakil sonrası kaybedilen 22 vakanın 10 tanesine D vitamini nakil sonrası bakılmış olup ortalaması  $31,8 \pm 19,5$  ng/mL ortanca 27,5 (13,2-73) ng/mL, sağ kalanların ise ortalaması  $29,4 \pm 26$  ng/mL ortanca 18 (7-99) ng/mL idi. Nakil sonrası D vitamini düzeyleri ile nakil sonrası hasta ölümleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Nakil sonrası D vitamini düzeylerinin çeşitli gruplarla ilişkisi

D vitamini düzeyleri (ng/mL)	N	$\bar{X}$	S	M	Min	Maks	p değeri
NÖ	61	23,7	19,3	17	2,8	100	<b>p=0,01</b>
NS		28,3	16,9	23,4	4,4	76	
NS < 1 yıl	31	30	19,3	22,8	5,2	73	p>0,05
NS > 1 yıl		38,5	37,1	31,2	6,6	207	
NÖ	17	21,2	13,2	18	7,2	60	<b>p=0,008</b>
NS < 1 yıl		32,5	20,1	27	5,2	70,9	
NS > 1 yıl		43,5	44,2	33	6,6	207	
Eks	10	31,8	19,5	27,5	13,2	73	p>0,05
Sağ	87	29,4	26	18	7	99	
NÖ: Nakil öncesi; NS:Nakil sonrası; N: Hasta sayısı; $\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; M: Medyan; Min: Minimum; Maks: Maksimum							

### 4.3. D Vitamini Düzeylerinin Akut Rejeksiyonla İlişkisi

Karaciğer nakli sonrası 82 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. 51 (%62) hastada akut hücrel rejeksiyon, 1 (%1) hastada kronik rejeksiyon mevcuttu, 30 (%37) hastada rejeksiyon saptanmadı. Rejeksiyonların 31'i (%59,6) nakil sonrası ilk 3 ayda olmuştur.

Biyopside rejeksiyon saptanan toplam 52 hastanın 33'üne nakil öncesi D vitamini bakılmış olup ortalaması  $28,2 \pm 24,2$  ng/mL ortanca 19 (6-100) ng/mL idi. Biyopside rejeksiyon saptanmayan 30 hastanın 22'sine nakil öncesi D vitamini bakılmış olup ortalaması  $32,2 \pm 25,2$  ng/mL ortanca 21 (11-99) ng/mL idi. Nakil öncesi D vitamini düzeylerinin rejeksiyonla ilişkisi saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.6).

Biyopside rejeksiyon saptanan 52 hastanın nakil sonrası herhangi bir zamanda D vitamini bakılmış 41 hastanın ortalama  $29,4 \pm 19,7$  ng/mL ortanca 24,4 (5,2-105) ng/mL idi. Biyopside rejeksiyon saptanmayan hastalardan nakil sonrası herhangi bir zamanda düzey bakılan 22 hasta olup ortalama  $25,9 \pm 17,1$  ng/mL ortanca 21 (0,8-76) ng/mL olduğu izlendi. Nakil sonrası D vitamini düzeylerinin rejeksiyonla ilişkisi saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Tablo 4.6: Nakil öncesi D vitamini düzeylerinin çeşitli gruplarla ilişkisi

D vitamini düzeyleri (ng/mL)	Biyopside rejeksiyon	N	$\bar{X}$	S	M	Min	Maks	p değeri
NÖ	Var	33	28,2	24,2	19	6	100	$p > 0,05$
	Yok	22	32,2	25,2	21	11	99	
NS	Var	41	29,4	19,7	24,4	5,2	105	$p > 0,05$
	Yok	22	25,9	17,1	21	0,8	76	

N: Hasta sayısı;  $\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma; M: Medyan; Min: Minimum; Maks: Maksimum

Biyopside rejeksiyon saptanan hastaların RAİ skorları ortalaması  $5,4 \pm 1,7$  ortancası 5 (2-9) olup D vitamini düzeyleri ile rejeksiyon şiddetini gösteren RAİ skorları arasında korelasyon saptanmadı.



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda karaciğer nakli olmuş çocukların nakil öncesi ve sonrası D vitamini bakılma oranlarını bulmayı, düzeylerini saptamayı, tanı grupları ile D vitamini düzeyleri arasında ilişkiyi incelemeyi, bu düzeylerin hastalık şiddeti ve rejeksiyon üzerindeki etkilerini araştırmayı hedefledik.

Son yıllarda D vitamininin birçok hastalık üzerindeki etkisi araştırılmaktadır. Etkilerinin daha anne karnında başladığı ve uterusu implantasyon için gereken immüntoleransın sağlanmasında rolü olduğu gösterilmiştir (58). Alt solunum yolu enfeksiyonu olan yenidoğanlarda düşük D vitamini düzeyleri saptanmıştır (62). Birçok kanser türünde (lösemi, kolon, meme, prostat) antineoplastik etkisi olduğu gösterilmiştir (20,76,77). İnsülin salgılayan pankreas beta hücrelerinin fonksiyonlarını iyileştirdiği ve insülin hedef hücrelerinde duyarlılığı artırarak diyabetten koruyucu olduğu bulunmuştur (74).

D vitamininin tüm bu yararlı etkilerinin bilinmesine rağmen; kapalı giyim, güneşe az çıkma gibi nedenlerle toplum genelinde D vitamini yetersizliğine sık rastlanmaktadır. Hastaneye yatan hastalar sağlıklı olanlara göre daha az güneş alabilmekte, beslenmeleri ve dolayısıyla D vitamini içeren gıda alımları daha az olmaktadır. Özellikle kolestazla giden karaciğer hastalıklarında yağda eriyen vitaminlerin emilimi de bozulduğundan D vitamini eksikliğine sık rastlanmaktadır.

D vitamini düzeyleri günümüzde kolayca ölçülebilmekte ve eksikliği kolay ve ucuz bir şekilde düzeltilebilmektedir. Buna rağmen, hastanemizde karaciğer nakli olan 64 hastaya (%30) nakil öncesi veya sonrası D vitamini bakılmadığı için çalışmaya dahil edilemedi. Çalışmaya alınan 138 hastanın nakil öncesi 90'ında (%65), nakil sonrası ilk 6 ayda ise 36'sında (%26) D vitamin düzeyi bakıldığını saptadık. Nakil sonrası D vitamini, operasyondan sonra ortalama  $34,9 \pm 41,8$  ay, ortanca 14 ay sonra bakılmıştı. Bunun nedenlerini düşündüğümüzde, geçmiş yıllarda rutin D vitamini desteği yapılmasına duyulan güven ve testin maliyet yüksekliği söz konusu olabilir. Hastanın ilaç uyumsuzluğu da dikkate alınmalıdır.

Kemik metabolizması ve immün sistemde önemli etkileri olan D vitamini, hem kronik karaciğer hastalarında hem de karaciğer nakil sonrası daha erken dönemde belirli zaman aralıklarında rutin olarak bakılıp gerektiğinde ek dozlar uygulanabilir ya da gerekirse mevcut vitamin desteği artırılabilir. Örneğin, uzun dönem steroid kullanan hastalarda daha yüksek dozda D vitamini takviyesi gerektiği bilinmektedir.

Literatürde, çocuklarda karaciğer nakil sonrası uzun dönem D vitamini düzeylerinin izlendiği ve bu düzeylerin rejeksiyon ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda nakil sonrası hem ilk yıl içinde hem sonrasında D vitamini bakılan 31 hasta mevcuttu. Bu D vitamini düzeyleri ortanca değerleri normal sınırlarda olup, istatistiksel fark olmasa da düzeylerin zaman içinde giderek arttığı görüldü. Ardışık olarak nakil öncesi, nakil sonrası ilk yıl içinde ve nakil sonrası ilk yıldan sonra D vitamini düzeyleri ölçülen 17 hasta incelendiğinde, yine düzeylerde zaman içinde artış olduğu gözlemlendi. Bu şekilde incelemeye alınan hasta sayısı az olsa ve tüm grubu yansıtmasa da nakil sonrası D vitamini düzeylerinin giderek arttığı izlenmiştir. Bu sonucun, nakil hastalarının günlük 400-800 IU D vitamini ile desteklenmesi ve karaciğer hastalığının iyileşmesi ile ilişkili olduğunu düşündük.

Verileri ayrıntılı incelediğimizde nakil öncesi D vitamin seviyesi normal olan 22 hastanın nakil sonrası ölçümlerde 2 tanesinde eksiklik 3 tanesinde yetersizlik saptanmıştır. Bu 5 hastadan sadece 1 tanesine nakilden 1 ay sonra D vitamini bakılmış olup diğerlerine ise 12, 27, 103, 127 ay sonra ilk kez düzey bakılmıştır. Bazı hastaların zaman içinde D vitamin düzeylerindeki bu azalmanın erken tespiti ve tedavisi için D vitamin düzeylerine daha erken bakılabilir.

Türkiye'deki çocuklarda D vitamini düzeyi ile ilgili yapılan en geniş çalışma; 2011 yılında Gazi Üniversitesi tarafından yapılan, Türkiye'de 6-17 aylık çocuklarda ve annelerinde hemoglobin, ferritin, D vitamini düzeyi ve demir eksikliği anemisi durum belirlenmesi ve yürütülen programların değerlendirilmesi araştırmasıdır. Bu araştırma kapsamında 2.504 çocuğun D vitamini değerleri bakılmıştır. D vitamini için referans değerleri  $\leq 14,9$  ng/ml eksiklik, 15,0-19,9 ng/ml arası hafif eksiklik, 20,0- 29,9 ng/ml arası yetersizlik,  $\geq 30$  ng/ml ise normal D vitamini düzeyi olarak

tanımlamışlar ve eksiklik %26,8, hafif eksiklik %14,7, yetersizlik %26,2, normal değerler ise %32,3 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki D vitamini düzeyi sınıflamasını bizim çalışmamızdaki D vitamini düzeyi sınıflamasına (56) uyarlırsak Gazi Üniversitesi'nin çalışmasında eksiklik %26,8, yetersizlik %14,7 normal %58,5 oranında olmaktadır. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre D vitamini düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Prematürelde ve düşük doğum ağırlığı olanlarda ise D vitamini eksikliği daha fazla görülmüştür. Çocukların %67'sine araştırma öncesinde D vitamini verilmiş, bunların %57,9'u günde 3 damla olarak D vitamini kullandıkları belirtilmiştir (87). Ayrıca Türkiye'deki 6-17 aylık çocukların D vitamini persentillerini hesaplamışlardır (3.persentil:5,01 25.persentil:14,4 50.persentil:23,3 75.persentil:33,4 90.persentil:45,1 97.persentil:60,9). Ellinci persentil değer normal kabul edilen D vitamini sınırının (20 ng/mL) hemen üstünde yer aldığı izlenmektedir.

Çalışmamızı Gazi Üniversitesi'nin yaş grubuna uyarlamak için sadece 6-17 aylık hastalarımızı incelediğimizde; nakil öncesi 32 olguda D vitamini düzeyi bakılmış olup ortalaması  $22,4 \pm 17,3$  ng/mL ortancası 16,1 (7-90) ng/mL, eksiklik olan 13 (%40,6), yetersizlik olan 7 (%21,8), normal olan 12 (%37,5) kişi vardı. Nakil sonrası ise yine 6-17 ay çocuklardan 13'üne D vitamini düzeyi bakılmış olup ortalaması  $31 \pm 19,4$  ng/mL ortancası 23,6 (11,5-76) ng/mL, dağılım olarak ise eksiklik olan 2 (%15,3), yetersizlik olan 2 (%15,3), normal düzeylerde 9 (%69,2) hasta vardı. D vitamin ortalama, ortanca değerlerinde ve normal olanların yüzdesinde nakil sonrası artış saptanmakla birlikte vitamin düzeyleri farklı hastalarda çalışılmış olması nedeniyle bunlar arasında istatistik yapamadık. Çalışmamızdaki 6-17 aylık çocukların D vitamini düzeylerinin yüzde olarak dağılımını Gazi Üniversitesi'nin çalışmasıyla kıyasladığımızda, nakil öncesinde fazla olan D vitamini eksiklik ve yetersizlik oranlarının nakil sonrası azaldığını görmekteyiz (Tablo 5.1).

Tablo 5.1: 6-17 aylık çocuklarda Türkiye popülasyonu ile hastalarımızın D vitamini düzeylerinin kıyaslanması

6-17 ay çocuklarda D vitamini düzeyleri	Gazi Üniversitesi	Nakil Öncesi	Nakil Sonrası
Hasta sayısı	2504	32	13
D vitamini ort±SS (ng/mL)	-	22,4±17,3	31±19,4
D vitamini ortancası (ng/mL)	-	16,1 (7-90)	23,6 (11,5-76)
Eksiklik (%)	%26,8	%40,6	%15,3
Yetersizlik (%)	%14,7	%21,8	%15,3
Normal (%)	%58,5	%37,5	%69,2

D vitamini düzeyleri ile ilgili çalışmalarda genellikle yaz aylarında bakılan değerlerin kış aylarında bakılan değerlere kıyasla daha yüksek olduğu izlenmektedir. Bunun nedeni olarak yaz aylarında daha çok güneş alınması ve böylece deride UV ışın etkisiyle daha fazla D vitamini sentezlenmesi gösterilmektedir (167). Ancak çalışmamızda hastalarımızın D vitamin düzeyleri ile mevsim ilişkisini saptayamadık. Bu durum, hastalarımızın sağlıklı insanlara kıyasla genellikle sadece kış aylarında değil yıl boyu güneşe çıkmamaları ile açıklanabilir.

Kronik karaciğer hastalıklarında, özellikle kolestatik hastalıklar grubunda yağda eriyen vitaminlerin emiliminde bozukluk olmakta ve A, D, E, K vitaminlerinin emilimi etkilenmektedir. Malabsorbsiyon yanısıra, malnutrisyon nedeniyle kas ve yağ dokusu kaybına bağlı vitamin D depolanmasının azalması, hastaların açık hava aktivitelerinden kaçınmaları da D vitamin eksikliğine katkıda bulunmaktadır. Karaciğer hastalarına verilen vitamin D desteğinin yeterliliği üzerine bazı çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada hepatoportoenterostomi yapılmış 92 biliyer atrezili çocuğa oral formda yağda eriyen A, D, E, K vitaminleri verilmesine rağmen takipleri sırasında vitamin A eksikliği %29-36, vitamin D eksikliği %21-37, vitamin E eksikliği %16-18 oranında gözlenmiştir. Bilirubin seviyeleri ile vitamin düzeyleri arasında negatif korelasyon izlenmiştir. Özellikle total bilirubin düzeyi 2 mg/dL ve üstü olanlarda daha ciddi eksiklik görülmüştür. Hepatoportoenterostomi sonrası üçüncü aydaki 24 olgunun 21'inde, altıncı aydaki 23 olgunun hepsinde en az bir yağda çözünen vitamin eksikliği saptanmıştır. 3-6 ay arası oral A, D, E, K vitamin

desteğine rağmen bu vitaminlerde eksiklik görülmesi nedeniyle biliyer atrezili hasta grubunda vitamin düzeylerinin dikkatli takibi önerilmiştir (96). Melissa ve arkadaşlarının çalışmasında, yeni tanı almış kolestatik 4 çocuğa oral 300 bin IU D vitamin tedavisi 2-3 gün süreyle verilmiş ve 1 ay sonra kontrolde hiçbirinde D vitamin düzeyi 20ng/dL üstüne ulaşmamıştır (97).

Başka bir çalışmada vitamin desteği alan kronik kolestatik ve bilirubini 3 mg/dL üstünde olan 23 çocukta, yağda eriyen vitaminlerin en az bir tanesi eksik bulunmuş olup A, D, E, K vitamin eksikliği sırasıyla %78.6, %100, %100, %21.4 olarak saptanmıştır (168). Bu hastalardan 10 tanesine üç ay süreyle standart dozda (1 yaş altına; 5750 IU A vitamini, 400 IU D vitamini, 400µg K vitamini, 50 IU tokoferol, 1 yaş üstüne ise bu dozların 2 katı) oral yağda çözülen vitamin formülasyonları (AquaDEK) verilmiş, doz aşımı görülmemiştir. Bu süre sonunda A, D, E eksikliği de sırasıyla %80, %100, %100'den %70, %60, %60'a düşmüştür (168).

İran'da yapılan bir çalışmada 48 kolestatik karaciğer hastasının 22'sinde (%45.8) direk grafide rikets bulguları saptanmıştır. Rikets olanlarda altta yatan en sık neden biliyer atrezi olduğu belirtilmiştir (169).

Bizim çalışmamızdaki hastalar; kolestatik, siroz, metabolik ve akut karaciğer olarak 4 gruba ayrıldığında bu gruplar arasındaki D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık. Ancak kolestatik ve diğerleri olarak 2 gruba ayırıp incelediğimizde, nakil öncesi D vitamini düzeyleri kolestatik olanlarda diğerlerine kıyasla daha düşük saptandı. Kolestatik hastalarımızda D vitamin düzeylerinin daha düşük olması kolestatik karaciğer hastalarında yağda eriyen vitamin seviyelerinin düşük olması yönünden diğer çalışmalarla uyumludur. Nakil sonrasında ise kolestatik olanlar ve diğerleri arasında D vitamini düzeyleri arasındaki farkın kaybolduğu izlendi. Bu durum; kolestatik hastaların nakil sonrası kolestatik ortadan kalktığı için D vitamin düzeyleri yönünden diğer gruplardan farkı kalmadığını düşündürmektedir.

Organ yetmezlikleri, transplantasyon ve D vitamini düzeyleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çeşitli organ yetmezliklerinde D vitamini düzeyleri düşük bulunmuş ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Lowery ve arkadaşlarının çalışmasında 102 akciğer nakli hastasının nakilden önceki ve sonraki 100 gün aralığında bakılan D vitamini düzeyleri incelenmiştir. Hastaların %80'inde eksiklik saptanmıştır. Eksiklik saptanan grupta akut rejeksiyon görülme oranı daha fazla ( $p=0,006$ ) olup, diğer gruba kıyasla 2 kat fazladır. Ayrıca eksik grupta daha sık enfeksiyon ( $p=0,04$ ), 1 yıl sonunda 5 kat fazla mortalite ( $p=0,04$ ) görülmüştür (170).

Ebbert ve arkadaşlarının çalışmasında 29 pediatrik renal transplant alıcısında %91 oranında D vitamini eksikliği saptanmıştır (171). Filipov ve arkadaşlarının çalışmasında 230 böbrek nakilli hasta incelenmiş olup, D vitamini düzeyleri yüksek olanlarda, graft kaybı için bir risk faktörü olan proteinürinin daha az olduğu bulunmuştur (172).

Chaney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 127 karaciğer alıcısında D vitamin düzeyleri nakil anında ve nakilden sonraki 4. ayda ölçülmüştür. Kemik mineral dansiteleri, kırıklar ve hastaneye yatış sayıları incelenmiştir. Hastalara nakil öncesi verilen D vitamin desteğine göre 400 bin IU altı ve üstü alanlar olarak gruplanmıştır. İlk değerlendirmede 107 (%84) hastanın D vitamin değerleri 30 ng/mL altında olup hastaların %62'si destek almış, buna rağmen %74'ü nakil sırasında yine 30 ng/mL altında kalmıştır. 400 bin IU üstünde takviye verilen hastaların D vitamin düzeyleri daha çok artmıştır (173).

D vitamini replasmanı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Krause ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada son dönem böbrek hastalarından 95'ine 18 ay süreyle 20-60 bin/hafta IU oral D vitamini desteği verilmiş, 14 hastaya ise 6 aydan fazla süreyle tüm vücut UV-B ışını verilmiştir. Oral destek alanların D vitamini %60 artarken, UV-B verilenlerin düzeyi %400 artmıştır (174). Bizim hasta grubumuz da çoğunlukla güneşe çıkmayan hastalardan oluşmaktadır ve genellikle günlük oral D vitamini kullanmışlardır. Kolestatik hastaların ayrıca yağda eriyen vitamin emilimi de az olduğundan, bu hastaların güneşe çıkarılması sağlanarak D vitamin düzeyleri belki daha etkin şekilde yükseltilebilir. Ayrıca UV ışınları D vitamin sentezi yanısıra fazla D vitamininin inaktif ürünlere dönüşümünü de sağlayarak D vitamini toksisitesi gelişmesini önler (20).

Stein ve arkadaşlarının kalp ve karaciğer nakilli hasta üzerinde yaptığı çalışmada, nakilden hemen sonra bakılan D vitamini düzeyleri incelenmiştir. Ortalama D vitamini düzeyleri normalin altında kalmıştır (17,4±8,4 ng/mL). %71 hastada 20 ng/mL altında, %16 hastada 10 ng/mL altında kalmıştır. Karaciğer nakillerinde (13,7±7ng/mL) kalp nakillerine (19±8,2 ng/mL) göre D vitamini düzeyleri ortalaması anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (175). Bizim çalışmamızda bakılan D vitamini düzeyleri nakilden hemen sonra değil, operasyondan ortalama 34,9±41,8 ay, ortalama 14 ay sonra bakılmıştır. Dolayısıyla hastaların bir kısmında nakil sırası ve hemen sonrasında D vitamin eksikliği varsa da saptanamamıştır.

D vitaminin karaciğer hastalığının şiddetiyle ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Karaciğer nakli bekleyen hastaların D vitamini, Ca, PTH düzeyleri ve kemik mineral dansitelerinin incelendiği bir çalışmada, D vitamin düzeyinin 10 ng/mL altında olmasının yüksek MELD skoru ile ilişkisi gösterilmiştir (176). Erişkin alkolik siroz ve primer biliyer siroz hastalarında Child-Pugh skorlamasıyla belirlenen karaciğer hastalık şiddeti arttıkça D vitamin düzeyleri azalmıştır (177).

Erişkinler üzerine yapılan bir çalışmada; karaciğer transplantasyonu bekleyen 107 hastanın %66'sında D vitamini eksikliği saptanmıştır. D vitamini düzeyleri ile Child-Pugh, MELD ve bilirubin arasında negatif korelasyon, albumin ile ise pozitif korelasyon saptanmıştır (92).

Bizim çalışmamız çocuk hasta grubu üzerinde yapılmış olduğundan MELD yerine PELD ve Child-Pugh skorları hesaplanmış olup bu skorlar ile D vitamini düzeyleri arasında korelasyon saptayamadık. Ancak D vitamini düzeyleri ile total ve direkt bilirubin düzeyleri arasında negatif korelasyon, albümin değerleri arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu tutarsızlık, hastalara nakil öncesi stabilizasyonu sağlamak amacıyla verilen taze donmuş plazma (TDP) ve albümin desteklerinin hastalık şiddeti skorlarının var olandan daha iyi hesaplanmasından kaynaklanmış olabilir. Ancak bilirubin düzeyinin desteklerden etkilenmemesi nedeniyle D vitamini ile ilişkisinin saptanabilmesine yol açmış olabilir. Bilirubin D vitaminiyle olan bu ilişkisi bize karaciğer yetmezliği şiddetiyle D vitamini düzeyinin ters orantılı olduğunu düşündürmüştür.

Guo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 98 primer biliyer sirozlu hastada D vitamini düşük olan olguların prognozunun daha kötü olduğu veya transplantasyona gittiği, ayrıca ursodeoksikolik aside olan yanıtın da daha kötü olduğu izlenmiştir (178). Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyleri düşüklüğü ile nakil sonrası mortalite arasında istatistiksel bir ilişki saptayamadık.

D vitamininin immün sistem üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (1). Organ nakillerinde immünite, rejeksiyon ve enfeksiyon ile D vitamini ilişkisini araştıran çalışmalar giderek artmaktadır. Böbrek alıcılarında D vitamin düzeyleri ve enfeksiyon arasındaki ilişki araştırıldığında, D vitamini 20 ng/mL altında olanların diğerlerine göre daha sık üriner sistem enfeksiyonu geçirdiği ve herhangi bir bakteriyel enfeksiyona daha sık yakalandığı izlenmiştir. D vitamini düşüklüğünün, böbrek transplantasyonu sonrası bakteriyel enfeksiyonlar için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (179). Karaciğer alıcılarında D vitamin düzeyleri ile enfeksiyon ilişkisini gösteren çalışmalar yetersizdir. Sirozlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği ile kötü prognoz ve enfeksiyöz komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (180). Bizim çalışmamız bu şekilde planlanmamış olup prospektif çalışmalarda bu konuya öncelik verilebilir.

Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda D vitamininin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, D vitamin desteği yapılan gruplarda 1 yıl sonunda graft versus host hastalığının daha az görüldüğü izlenmiştir (181). D vitamininin immün yanıtı modifiye ederek B hücrelerinde ve CD8 T hücrelerinde azalma yaptığı görülmüştür (181). Akut rejeksiyon, allografttaki yabancı antijenlerin dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler tarafından T lenfositlere sunulmasıyla tetiklenir. Bunun sonucunda T lenfositlerin aktivasyonu ve dokuda toplanması ile allograft hasarı ve fonksiyon kaybı gelişir (147). D vitamininin hücrel immünitede inhibitör rolü vardır. D vitamin eksikliğinde rejeksiyonun artmasına neden olan birçok mekanizma olabilir. İn vitroda 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 'ün antijen sunan hücrelerin maturasyonunu yavaşlattığı böylece T hücre aktivasyonunun azalttığı bildirilmiştir (161). Ayrıca D vitamini dendritik hücrelerin tolerans kazanmasını ve efektör T hücreleri yerine düzenleyici T hücrelerinin aktivasyon kazanmasını sağlar (162). Bunun yanı sıra



klasik immünsüpresiflerle D vitamini arasında sinerjistik etki olduğu da görülmüştür (162).

Osteoporoz tedavisi için D vitamini verilen kalp nakilli hastalarda daha düşük dozlarda siklosporin ile rejeksiyonun önlenebildiği gözlenmiştir (166).

Karaciğer alıcılarında akut hücrel rejeksiyon nakil sonrası ilk yıl içinde %30-70 oranında izlenmektedir (144). Bazı hayvan çalışmalarında, D vitamini verilmesiyle akut allograft rejeksiyonun önlendiği gösterilmiştir (7,8). Ancak insanlar üzerinde bu konu yeterince araştırılmamıştır.

Karaciğer transplantasyonu yapılmış 149 hastanın 13 ay süreyle D vitamin düzeyleri araştırılmış olup, 30 ng/mL altındakilerin oranı %92 bulunmuştur. Transplantasyon öncesi D vitamin düzeyleri ile akut hücrel rejeksiyon arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak D vitamin düzeyleri 30ng/mL altında olan bir alt grupta; D vitamin düzeyleri ile akut rejeksiyon şiddeti arasında negatif korelasyon saptanmıştır ( $p=0,02$ ) (182). Bizim çalışmamızda 52 (%37,6) hastada transplantasyon sonrası herhangi bir zamanda rejeksiyon izlenmiştir. Bizim çalışmamızda D vitamininin nakil öncesi ve sonrası düzeylerinin rejeksiyon varlığıyla veya rejeksiyon şiddetini gösteren RAI skorları ile ilişkisini saptayamadık. Ancak çalışmamız retrospektif nitelikte olduğundan D vitamini alınma zamanları standardize edilememiştir.

## 6. SONUÇLAR

1. D vitamininin 90 (%65) hastada, nakil öncesi  $1,68 \pm 3,3$  ay (0-12 ay) arasında bakıldığı saptandı. Tüm hasta grubunda D vitamini düzeyleri ortalama  $25,3 \pm 20,9$  ng/mL ortanca 18 (2,8-100) ng/mL olup, yetersizlik dilimindeydi. Transplantasyon öncesi, 90 hastanın 33'ünde (%36,6) eksik, 21'inde (%23,3) yetersiz, 36'sında (%40) ise normal D vitamini düzeyleri bulundu.
2. Karaciğer nakli yapılmasına neden olan hastalık gruplarına bakıldığında, kolestaz, siroz, metabolik ve akut karaciğer grupları arasında nakil öncesi D vitamin düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Tanı grupları arasında D vitamininin eksik yetersiz veya normal olması açısından anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).
3. Gruplar kolestaz olanlar ve diğerleri olarak birleştirildiğinde transplantasyon öncesi D vitamini düzeyleri, kolestatik grupta diğerlerine kıyasla daha düşük ( $p = 0,04$ ) olarak saptandı.
4. Nakil öncesi bakılan D vitamini değerleri incelendiğinde düzey azaldıkça total ve direkt bilirubin düzeylerinin arttığı (sırasıyla  $p = 0,01$   $r = -0,29$  ve  $p = 0,007$   $r = -0,30$ ), albüminin azaldığı ( $p = 0,05$   $r = 0,20$ ) izlendi.
5. Sadece kolestaz ve siroz grubundaki hastalar incelendiğinde PELD değeri 20'nin altında olanlarla 20 ve üstü olanların D vitamini karşılaştırıldığında vitamin D düzeyleri veya grupları arasında fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).
6. Nakil öncesi D vitamini düzeyleri ile nakil sonrası hasta ölümleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ).
7. Nakil sonrası ilk D vitamini düzeyi 138 hastanın 109'unda (%78,9) operasyondan sonra ortalama  $34,9 \pm 41,8$  ay, ortanca 14 ay sonra bakılmış olup ortalaması  $27,3 \pm 18$  ng/mL, ortancası 23 (0,8-105) ng/mL olup normal sınırlarda idi. Hastaların 30'unda (%27,5) eksik, 15'inde (%13,7) yetersiz, 64'ünde (%58,7) ise normal D vitamini düzeyleri bulundu.

8. Transplantasyondan 0-6 ay sonra 36 hastada D vitamini düzeyi çalışıldığı; 14 (%39) hastada eksik, 5 (%14) hastada yetersiz, 17 (%47) hastada ise normal idi. Düzeylerin ortalaması  $22,6\pm 15,1$  ng/mL ortancası 19,8 (3,4-68) ng/mL idi.
9. Transplantasyondan 6-12 ay sonra 26 hastada D vitamini düzeyi çalışıldığı; 5 (%19) hastada eksik, 3 (%12) hastada yetersiz, 18 (%69) hastada ise normal idi. Düzeylerin ortalaması  $32,5\pm 20,4$  ng/mL ortancası 28,3 (5,2-83,4) ng/mL idi.
10. Transplantasyondan sonraki ilk bir yılda 51 hastada D vitamini düzeyi çalışıldığı; 16 (%11) hastada eksik, 8 (%16) hastada yetersiz, 27 (%53) hastada ise normal idi. Düzeylerin ortalaması  $26,4\pm 17,7$  ng/mL ortancası 21 (3,4-73) ng/mL idi.
11. Transplantasyondan sonra 12 ay - 11 yıl aralığında 89 hastada D vitamini düzeyi çalışıldığı; 18 (%20) hastada eksik, 12 (%14) hastada yetersiz, 59 (%66) hastada ise normal idi. Düzeylerin ortalaması  $31,5\pm 26,8$  ng/mL ortancası 26 (0,8-207) ng/mL idi.
12. Hem nakil öncesi ve hem nakil sonrası D vitamini düzeyi bakılmış olan 61 hasta değerlendirildiğinde D vitamini düzeyi normal olanların oranında belirgin artış saptandı ( $p=0,002$ ).
13. Nakil sonrası hem ilk yılda hem de ilk yıldan sonra D vitamini bakılan 31 hasta değerlendirildiğinde ortalama düzeyin zamanla arttığı ancak istatistiksel fark olmadığı saptandı ( $p<0,05$ ).
14. Ardışık olarak nakil öncesi, nakil sonrası ilk yıl ve nakil sonrası ilk yıldan sonra D vitamini düzeyleri ölçülen 17 hasta değerlendirildiğinde D vitamini düzeylerinde zaman içinde anlamlı artış olduğu gözlemlendi ( $p=0,008$ ).

15. Hastaların nakil öncesi veya sonrası D vitamin düzeylerinin rejeksiyon ile ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hasta sayısının azlığı ve hastalara D vitamini desteğinin verilmesi bu sonuçlara neden olmuş olabilir.
16. Hastaların nakil öncesi veya sonrası D vitamin düzeylerinin alındıkları mevsim ile ilişkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ).
17. Hastaların nakil öncesi veya sonrası D vitamini düzeyleri ile nakil sonrası ölümler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).
18. Kronik karaciğer hastaları ve karaciğer nakli yapılmış olan hastalar standart dozlarda D vitamini ile desteklenmelerine rağmen bu grupta D vitamini eksikliğine sık rastlanmıştır.
19. Çalışmamızın retrospektif olması, rejeksiyon ve mortalite ile ilişkili istatistiksel sonuçlara ulaşmamızı engellemiş olabilir.

## 7. ÖNERİLER

Çalışmamızda karaciğer nakli yapılmış çocuklarda D vitamininin düzeylerini ve akut hücrel rejeksiyon ve mortalite üzerindeki etkilerini inceledik. Çoğu hastada nakil öncesinde veya sonrasında D vitamini düzeylerinde yetersizlik saptadık. Standart dozda destek bazı hastalarda yeterli olmayıp düzey kontrolüne göre D vitamini tedavi planı belirlenmesini önermekteyiz.

Sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra birçok immün fonksiyonu da olan D vitamininin, eksikliğinin tedavi edilmesi önemlidir. Daha çok hasta üzerinde yapılacak prospektif çalışmalarla D vitaminin rejeksiyon ve hasta sağkalımı üzerindeki etkileri daha net olarak saptanabilir.

## 8. KAYNAKLAR

1. Bikle D. Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 17(4), 348-352, 2008.
2. Smyk DS, Orfanidou T, Invernizzi P, Bogdanos DP, Lenzi M. Vitamin D in autoimmune liver disease. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 37(5), 535-545, 2013.
3. Lemire JM. Immunomodulatory actions of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 53:599–602. 1995.
4. Stein EM, Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporosis international*. 22(7), 2107-2118, 2011.
5. Hawkins FG, Leon M, Lopez MB, Valero MA, Larrodera L, Garcia-Garcia I, Loinaz C, Gonzales EM. Bone loss and turnover in patients with liver transplantation. *Hepato-Gastroenterology* 41:158–161, 1994.
6. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Ordi J, Rimola A, Rodes J, Munoz-Gomez J. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int*. 12:484–492, 2001.
7. Zhang AB, Zheng SS, Jia CK, Wang Y. Effect of 1,25- dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on preventing allograft from acute rejection following rat orthotopic liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 9:1067–1071, 2003.
8. Redaelli CA, Wagner M, Tien YH, Mazzucchelli L, Stahel PF, Schilling MK, Dufour JF. 1 alpha, 25-Dihydroxycholecalciferol reduces rejection and improves survival in rat liver allografts. *Hepatology*. 34:926–934, 2001.
9. Jean T, Spence M, Janet R. Secondary prevention of vitamin deficiency rickets. *Pediatrics*. 113: 70-72, 2004.
10. Root VA, Regulation of mineral homeostasis. In: Rudolph AM, Rudolph's *Pediatrics*, London. Appleton Lange. 1837-1849, 1996.
11. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamini Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 4:1-7, 2008.

12. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 289:8-28, 2005.
13. Yurdakök M. Doğa ve insan tarihinde vitamin D. *Katkı Pediatri Dergisi.* 11: 345–386, 1990.
14. Yurdakök M. *Pediatric Paleopatoloji Kemikler Mumyalar ve Çocuklar.* Ankara: Öztürk Matbaası, 1-86, 1986.
15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 357, 266-281, 2007.
16. Chesney R. Rickets: an old form for a new century. *Pediatr Int.* 45: 509-511, 2003.
17. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 116: 2062-2072, 2006.
18. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res.* Mar;127:256-262, 2008.
19. Kruse K. Endocrine Control of calcium and bone metabolism. In Brook CGD (ed), "Clinical Paediatric Endocrinology" 3th ed, Oxford: Backwell Science Ltd. 712- 43, 1995.
20. Bikle D. Nonclassic action of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism.* 94: 26-34, 2009.
21. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu S, Yordan N, Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. *Katkı Pediatri Dergisi.* 11(4): 345-86, 1990.
22. Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM, *Metabolic Bone Disease.* (Wilson JD, Foster DW) *Williams Textbook of Endocrinology.* Philadelphia:WB Saunders Company Press. 1477-1517, 1992.
23. Kurdoğlu G. D Vitamini eksikliği (Rahitis). Neyzi O, Ertuğrul T (ed), *Pediatric, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi.* 427-432, 1993.
24. Davenport M, Uckun A, Calikoglu A. Pediatrician patterns of prescribing vitamin supplementation for infants: Do they contribute to rickets? *Pediatrics.* 113: 179-180, 2004.
25. Vitamin D metabolism - Scientific Figure on ResearchGate. ([https://www.researchgate.net/figure/277594416\\_fig1\\_Vitamin-D-metabolism-DBP-vitamin-D-binding-protein-PTH-parathyroid-hormone-FGF23](https://www.researchgate.net/figure/277594416_fig1_Vitamin-D-metabolism-DBP-vitamin-D-binding-protein-PTH-parathyroid-hormone-FGF23)) Erişim Tarihi: Eylül 2016.

26. Jones G, Strugnell S, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Revs.* 78: 1193-1198, 1998.
27. Broidman P, Dsobel R, Anderson DC. Extra-endocrine functions of vitamin D. *Clin Endocrinol.* 23(4): 445-460, 1985.
28. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet.* 345: 14-18, 1995.
29. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 69: 842–56, 1999.
30. Holick MF. Photobiology, physiology and clinical applications for vitamin D. In: Goldsmith LA (ed). *Biochemistry and physiology of the skin.* 2nd edition. New York: Oxford University Press, 928-956, 1991.
31. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA.* 274: 1683–1686, 1995.
32. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 338:777–783, 1998.
33. Specker BL, Ho ML, Oestreich A. A prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr.* 120: 733-739, 1992.
34. Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev.* 21: 296–302, 2000.
35. Lichtenstein P, Specker BL, Tsang RC, Mimouni F, Gormley C. Calcium regulating hormones and minerals from birth to 18 months of age: a cross sectional study. I. Effects of sex, race, age, season and diet on vitamin D status. *Pediatrics.* 77: 883-890, 1986.
36. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 79: 362–371, 2004.
37. Vasquez A, Manso G, Cannell J. The clinical importance of vitamin D (cholecalciferol) :A paradigm shift with implications for all healthcare providers. *CME.* 10: 28–36, 2004.
38. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligand. *Endocr Rev.* 26: 662-87, 2005.



39. Abdullah M, Bigras JL, McCrindle BW. Dilated cardiomyopathy as a first sign of nutritional vitamin D deficiency rickets in infancy. *Can J Cardiol.* 15: 699-701, 1999.
40. Robinson PD, Hogler W, Craig ME. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child.* 91:564-568, 2006.
41. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 80 (6 Suppl): 1689-1696, 2004.
42. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia.* 48: 1247-1257, 2005.
43. Wortsman J, Matsouka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 72: 690-3, 2000.
44. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition (Coe FL, Favus MJ). Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 157-174, 2002.
45. TC. Sağlık Bakanlığı. Bebeklerde D Vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Geliştirilmesi Programı (<http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/daire-faaliyetleri/beslenme/752-bebeklerde-d-vitamini-yetersizliginin-onlenmesi-ve-kemik-sagliginin-gelistirilmesi-programi1.html>) Erişim Tarihi: Eylül 2016.
46. TC. Sağlık Bakanlığı. Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi (<http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12659/gebelere-d-vitamini-destek-programi-rehberi.html>) Erişim Tarihi: Eylül 2016.
47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Fat-Soluble Vitamins & Micronutrients: Vitamin D. ([https://www.cdc.gov/nutritionreport/99-02/pdf/nr\\_ch2b.pdf](https://www.cdc.gov/nutritionreport/99-02/pdf/nr_ch2b.pdf)) Erişim tarihi Eylül 2016.
48. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman Jr HN, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr.* 137:153, 2000.
49. Spence JT, Serwint JR. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets. *Pediatrics.* 113:e70, 2004.

50. Outila TA, Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr.* 74:206, 2001.
51. Jones G, Blizzard C, Riley MD, Parameswaran V, Greenaway TM, Dwyer T. Vitamin D levels in prepubertal children in Southern Tasmania: prevalence and determinants. *Eur J Clin Nutr.* 53:824, 1999.
52. Jones G, Dwyer T, Hynes KL, Parameswaran V, Greenaway TM. Vitamin D insufficiency in adolescent males in Southern Tasmania: prevalence, determinants, and relationship to bone turnover markers. *Osteoporos Int.* 16:636, 2005.
53. Pettifor JM, Isdale JM, Sahakian J, Hansen JD. Diagnosis of subclinical rickets. *Arch Dis Child.* 55:155, 1980.
54. Goel KM, Logan RW, Ameil GC, Sweet EM, Warren JM, Shanks RA. Florid and subclinical rickets among immigrant children in Glasgow. *Lancet.* 1:1141, 1976.
55. Cheng S, Tylavsky F, Kröger H, Karkkainen M, Lyytikäinen A, Koistinen A, Mahonen A, Alen M, Halleen J, Vaananen K, Lamberg-Allardt C. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr.* 78:485, 2003.
56. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg P, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 122(2), 398-417, 2008.
57. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr.* 88:520-528, 2008.
58. Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth. *Mol Nutr Food Res.* 54:1092-1102, 2010.
59. Specker BL. Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone? *Proc Nutr Soc.* 71:38-45, 2012.

60. Sahu M, Das V, Aggar WA, Rawat V, Saxena P, Bhatia V. Vitamin D replacement in pregnant women in rural North India: a pilot study. *Eur J Clin Nutr.* 63:1157-1159, 2009.
61. Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 23:422-426, 2011.
62. Prüfer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat.* 16(2):135-145, 1999.
63. Anderwood JL, DeLuca HF. Vitamin D is not directly necessary for bone growth and mineralization. *Am J Physiol.* 246 (6 Pt 1):E 493-498, 1984.
64. Fukugawa M, Kurokawa K. Calcium homeostasis and imbalance. *Nephron.* 92 Suppl 1:41-45, 2002.
65. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem.* 88:259-266, 2003.
66. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem.* 279:16754-16766, 2004.
67. Dardenne O, Prudhomme J, Glorieux FH, St-Arnaud RJ. Rescue of the phenotype of CYP27B1 (1 $\alpha$ -hydroxylase)-deficient mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 89-90:327-330, 2004.
68. St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Arch Biochem Biophys.* 473:225-30, 2008.
69. Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rahitis. *Katkı Pediatri Dergisi.* 11: 369-380, 1990.
70. Rook GA. The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 138:768-770, 1988.
71. Chan T. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int.* 66:476-478, 2000.

72. Cadranel J, Garabedian M, Milleron B, Guillozzo H, Valeyre D, Paillard F. Vitamin D metabolism by alveolar immune cells in tuberculosis: correlation with calcium metabolism and clinical manifestations. *Eur Respir J.* 7:1103-1110, 1994.
73. Adams JS, Modlin RL, Diz MM, Barnes PF. Potentiation of the macrophage 25-hydroxyvitamin D1 hydroxilation reaction by human tuberculosis pleural effusion fluid. *J Clin Endocrinol Metab.* 69:457-460, 1989.
74. Trump DL, Deeb KK, Johnson CS. Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *The Cancer J.* 161-169, 2010.
75. Wolosynska-Read A, Johnson CA, Trump DL. Vitamin D and cancer: Clinical aspects. *Clin Endocrinol&Metab.* 25:605-615, 2011.
76. Colston K, Colston M, Feldman D. 1,25-OH(2)D3 and malign melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell culture. *Endocrinology.* 108:1083-1086, 1981.
77. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Hughes BD. The role of Vitamin D and calcium in Type 2 diabetes. A sistemic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism.* 92: 2017-2029, 2007.
78. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 95: 471-478, 2010.
79. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescent: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity and season. *Metabolism.* 179:183-191, 2008.
80. Nyomba BL, Auwerx J, Bormans V, Peeters TL, Pelemans W, Reynaert J. Pancreatic secretion in man with subclinical vitamin D deficiency. *Diabetologia.* 29:34-38, 1986.
81. Takiishi T, Gysemans C, Boullion R, Mathieu C. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 39:419-46, 2010.
82. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia.* 42:51-54, 1999.

83. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-feed infants. *J Pediatr.* 107: 372-376, 1985.
84. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 122.5, 1142-1152, 2008.
85. Godel, J. C. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. Canadian Pediatric Society. Eylül 2007 (Yeniden değerlendirme: Ocak 2015).
86. Department of Health. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. London, HMSO, Report on Health and Social. Subjects 41, 1991.
87. Türkiye’de 6-17 Aylık Çocuklarda ve Annelerinde Hemoglobin Ferritin D Vitamini Düzeyi ve Demir Eksikliği Anemisi Durum Belirleme Yürütülen Programların Değerlendirilmesi Araştırması, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
([http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/Dokumanlar/Kitaplar/Demir\\_D-Vitamini\\_2011\\_Arastirma\\_Raporu/Demir\\_D-Vitamini\\_2011\\_Arastirma\\_Raporu.pdf](http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/Dokumanlar/Kitaplar/Demir_D-Vitamini_2011_Arastirma_Raporu/Demir_D-Vitamini_2011_Arastirma_Raporu.pdf)), 2011. Erişim Tarihi: Ekim 2016.
88. Markstad T, Hesse V, Siebenhuner M. Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolites, calcium and phosphorus. *Am J Clin Nutr.* 46: 652-658, 1987.
89. Ronnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol.* 14: 1016-1021, 2000.
90. Bereket B, Çalıköğlü AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 46(3). 224-41, 2003.
91. Garcia-Careaga M, Kerner JA. Evaluation of children with suspected intestinal malabsorption. *Nelson Textbook of Pediatrics (Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB).* 17th Edition. Saunders, Philadelphia, 1257-1272, 2003.

92. Abbott-Johnson W, Kerlin P, Clague A, Johnson H, Cuneo R. Relationships between blood levels of fat soluble vitamins and disease etiology and severity in adults awaiting liver transplantation. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26(9), 1402-1410, 2011.
93. Heubi JE, Hollis BW, Tsang RC. Bone disease in chronic childhood cholestasis. II. Better absorption of 25-OH vitamin D than vitamin D in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Res*. 27(1): 26–31, 1990.
94. Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, Bezerra JA, Robuck P, Hoofnagle JH. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology*. 46(2): 566–581, 2007.
95. Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone S, Bove KE, Balistreri WF. Mechanism causing vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis. *Gastroenterology*. 85(5):1172-1182, 1983.
96. Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, Haber B, Karpen SJ, Raghunathan T, Rosenthal P, Schwarz K, Suchy F, Kerkar N, Turmelle Y, Whittington P, Robuck P, Sokol R. Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia. *Pediatrics*. 130(3) 607-614, 2012.
97. Jensen M, Abu-El-Haija M, Bishop W, Rahhal RM. Difficulty achieving vitamin D sufficiency with high-dose oral repletion therapy in infants with cholestasis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 61(2) 187-189, 2015.
98. Boas S, Hageman J, Ho L, Liveris M. Very high-dose ergocalciferol is effective for correcting vitamin D deficiency in children and young adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 8(4), 270-272. 2009.
99. Tobin GR, Breidenbach WC, Ildstad ST, Marvin MM, Buell JF, Ravindra KV. The history of human composite tissue allotransplantation. *Transplant Proc*. 41:466-471, 2009.
100. Starzl TE. Liver transplantation. *Gastroenterology*. 112:288-291, 1997.
101. Haberal M, Sevmis S, Karakayali H, Ozcay F, Moray G, Yilmaz U, Torgay A, Demirhan B, Arslan G. Pediatric liver transplant: results of a single center. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 6(1), 7-13, 2008.

102. Haberal M, Emiroglu R, Gülay H. Karaciğer transplantasyonu, Temel ve sistematik cerrahi. 711-736, 2004.
103. Kayler LK, Rasmussen CS, Dykstra DM, Punch JD, Rudich SM, Magee JC, Maraschio MA, Arenas JD, Campbell Jr DA, Merion RM. Liver transplantation in children with metabolic disorders in the United States. *Am J Transplant.* 3:334-339, 2003.
104. Goss JA, Shackleton CR, Satou NL, Nuesse BJ, Imagawa DK, Kinkhabwala MM, Seu P, Markowitz JS, Rudich SM, McDiarmid SV, Busittil RW. Orthotopic liver transplantation for congenital biliary atresia. An 11-year, single-center experience. *Ann Surg.* 224:276-284, 1996.
105. Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child.* 92:1132-1135, 2007.
106. Jung E, Park WH, Choi SO. Late complications and current status of long-term survivals over 10 years after Kasai portoenterostomy. *J Korean Surg Soc.* 8:271-275, 2011.
107. Nagral S, Muiesan P, Vilca-Melendez H, Mieli-Vergani G, Baker A, Karani J, Howard E, Rela M, Heaton N. Liver transplantation for extra hepatic biliary atresia. *Tohoku J Exp Med.* 181:117-127, 1997.
108. Hori T, Nguyen JH, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 9:570-578, 2010.
109. Shneider BL. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: The evolving role of genotyping. *Liver Transpl.* 15:565-566, 2009.
110. Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, Uryuhara K, Sakamoto S, Ito T, Fujimoto Y, Ogura Y, Oike F, Tanaka K. Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. *Transplantation.* 75:2147-2150, 2003.
111. Farese S, Trost N, Candinas D, Huynh-Do U. Early renal failure after domino hepatic transplantation using the liver from a compound heterozygous patient with primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant.* 20:2557-2560, 2005.

112. Rodrigues F, Kallas M, Nash R, Cheeseman P, D'antiga L, Rela M, Heaton ND, Mieli-Vergani G. Neonatal hemochromatosis medical treatment vs. transplantation: the king's experience. *Liver Transpl.* 11:1417-1424, 2005.
113. Rela M, Muiesan P, Vilca-Melendez H, Dhawan A, Baker A, Mieli-Vergani G, Heaton ND. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I. *Ann Surg.* 229:565-569, 1999.
114. Özçay F, Alehan F, Sevmiş S, Karakayali H, Moray G, Torgay A, Arslan G, Haberal M. Living related liver transplantation in Crigler- Najjar syndrome type 1. *Transplant Proc.* 41: 2875-2877, 2009.
115. Markiewicz-Kijewska M, Szymczak M, Ismail H, Prokurat S, Teisseyre J, Socha P, Jankowska I, Chyzynska A, Kalicinski P, Migdal M. Liver transplantation for fulminant Wilson's disease in children. *Ann Transplant.* 13:28-31, 2008.
116. Sütçü M, Kılıç A, Ünüvar E. Hereditary tyrosinemia presented by hypophosphatemic rickets in fifteen old male patient: A rare case report. *J Child.* 1:32-35, 2011.
117. Özçay F, Canan O, Bilezikci B, Torgay A, Karakayali H, Haberal M. Effect of living donor liver transplantation on outcome of children with inherited liver disease and hepatocellular carcinoma. *Clin Transplant.* 20:776–782, 2006.
118. Gotthardt D, Riediger C, Weiss KH, Encke J, Schemmer P, Schmidt J, Sauer P. Fulminant hepatic failure: Etiology and indications for liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 22:5-8, 2007.
119. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and contraindications for liver transplantation. *Int J Hepatol.* 121:862, 2011.
120. Diamond IR, Fecteau A, Millis JM, Losanoff JE, Vicky N, Anand R, Song C. Impact of graft type on outcome in pediatric liver transplantation: a report From Studies of Pediatric Liver Transplantation. *Ann Surg.* 246:301-310, 2007.
121. Kasapoğlu B, Yalçın S, Türkay C. Canlı donörden karaciğer nakli. *Güncel Gastr.* 14:96-102, 2010.



122. Tanaka K, Yamada T. Living donor liver transplantation in Japan and Kyoto University: what can we learn? *Hepatology*. 42:25-28, 2005.
123. Buechter KJ, Zeppa R, Gomez G. The use of segmental anatomy for an operative classification of liver injuries. *Ann Surg*. 211:669-673, 1990.
124. Dehghani SM, Gholami S, Bahador A, Haghighat M, Imanieh MH, Nikeghbalian S, Salahi H, Davari HR, Mehrabani D, Malek-Hosseini SA. Comparison of Child-Turcotte-Pugh and pediatric end-stage liver disease scoring systems to predict morbidity and mortality of children awaiting liver transplantation. *Transplant Proc*. 39:3175-3177, 2007.
125. Shneider BL, Neimark E, Frankenberg T, Arnott L, Suchy FJ, Emre S. Critical analysis of the pediatric end stage liver disease scoring system: a single center experience. *Liver Transpl*. 11:788-795, 2005.
126. Barshes N, Lee T, Udell I, OMahoney C, Karpen S, Carter B, Goss J. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 12:475-480, 2006.
127. Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transpl*. 11:1307-1314, 2005.
128. Pageaux GP, Calmus Y, Boillot O, Ducerf C, Vanlemmens C, Boudjema K, Samuel D. Steroid withdrawal at day 14 after liver transplantation: a double-blind, placebo-controlled study. *Liver Transpl*. 10:1454-1460, 2004.
129. Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, Green M, Gronsky C, Starzl TE, Fung J, Reyes J. Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 70: 617-625, 2000.
130. Jain AB, Fung JJ, Tzakis AG, Venkataramanan R, Abu-Elmagd K, Alessiani M, Reyes J, Irish W, Warty V, Mehta S, Todo S, Starzl TE. Comparative study of cyclosporine and FK 506 dosage requirements in adult and pediatric orthotopic liver transplant patients. *Transplant Proc*. 23:2763-2766, 1991.
131. Aw M, Brown N, Itsuka T, Gonde C, Adams J, Heaton N, Tredger J, Vergani G, Dhawan A. Mycophenolic acid pharmacokinetics in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 9:383-388, 2003.

132. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, Kam I. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 14:633-638, 2008.
133. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Chan SC, Ng IO, Lai CL, Wong J. Interleukin-2 receptor antibody (basiliximab) for immunosuppressive induction therapy after liver transplantation: a protocol with early elimination of steroids and reduction of tacrolimus dosage. *Liver Transpl.* 10:728-733, 2004.
134. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, Neuhaus P, Stockmann M. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl.* 16:172-180, 2010.
135. Pappo O, Ramos H, Starzl TE, Fung JJ, Demetris AJ. Structural integrity and identification of causes of liver allograft dysfunction occurring more than 5 years after transplantation. *Am J Surg Pathol.* 19: 192-206, 1995.
136. Hübscher S. What does the long-term liver allograft look like for the pediatric recipient? *Liver Transpl.* 15: 19-24, 2009.
137. Sieders E, Peeters PM, TenVergert EM, Jong K, Porte RJ, Zwaveling JH, Bijleveld CMA, Slooff MJH. Early vascular complications after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 6:326-332, 2000.
138. Kumar N, Atkison P, Fortier MV, Grant DR, Wall WJ. Cavoportal transposition for portal vein thrombosis in a pediatric living-related liver transplantation. *Liver Transpl.* 9:874-876, 2003.
139. Ostroff JW. Management of biliary complications in the liver transplant patient. *Gastroenterol Hepatol.* 6:264-272, 2010.
140. Davis A, Rosenthal P, Glidden D. Pediatric liver retransplantation: Outcomes and a prognostic scoring tool. *Liver Transpl.* 15:199-207, 2009.
141. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, Pokharna R, Mazariegos G, Green M, Eghtesad B, Marsh W, Cacciarelli T, Fontes P, Abu-Elmagd K, Sindhi R, Demetris J, Fung J. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg.* 236:429-436, 2002.

142. Ho M, Jaffe R, Miller G, Breinig MK, Dummer JS, Makowka L, Atchison RW, Karrer F, Nalesnik MA, Starzl TE. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. *Transplantation*. 45:719-727, 1988.
143. Marcelin AG, Roque-Afonso AM, Hurtova M, Dupin N, Tulliez M, Sebah M, Arkoub ZA, Guettier C, Samuel D, Calvez V, Dussaix E. Fatal disseminated Kaposi's sarcoma following human herpesvirus 8 primary infections in liver-transplant recipients. *Liver Transpl*. 10:295-300, 2004.
144. Fisher LR, Henley KS, Lucey MR. Acute cellular rejection after liver transplantation: variability, morbidity, and mortality. *Liver Transpl Surg*. 1:10-15, 1995.
145. Demetris AJ, Ruppert K, Dvorchik I, Jain A, Minervini M, Nalesnik M, Randhawa P, Wu T, Zeevi A, Abu-Elmagd K, Eghtesad B, Fontes P, Cacciarelli T, Marsh W, Geller D, Fung JJ. Real-time monitoring of acute liver-allograft rejection using the Banff schema. *Transplantation*. 74: 1290-1296, 2002.
146. Dousset B, Conti F, Cherruau B, Louvel A, Soubrane O, Houssin D, Calmus Y. Is acute rejection deleterious to long-term liver allograft function? *J Hepatol*. 29: 660-668, 1998.
147. Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc*. 6:54-65, 2009.
148. Geissler EK, Schlitt HJ. Immunosuppression for liver transplantation. *Gut*. 58: 452-463, 2009.
149. Farkas SA, Schnitzbauer AA, Kirchner G, Obed A, Banas B, Schlitt HJ. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation. *Transpl Int*. 22: 49-60, 2009.
150. Parekh J, Ascher N, Roberts J, Chapter 87 Rejection After Transplantation, *Transplantation of the Liver* (Busuttil R, Klintmalm G). Third edition. Philadelphia, Saunders. 1212-1226, 2015.
151. Solez K, Racusen L. The Banff classification revisited. *Kidney international*. 83(2), 201-206, 2013.

152. Thurairajah PH, Carbone M, Bridgestock H, Thomas P, Hebbar S, Gunson BK, Shah T, Neuberger J. Late acute liver allograft rejection; a study of its natural history and graft survival in the current era. *Transplantation*. 95(7):955-959, 2013.
153. Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ, Adesso V, McMahan DJ. Bone mass, vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med*. 103:197–207, 1997.
154. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Jorgensen B, McGregor C, Shulman L. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end stage pulmonary disease. *Am J Med*. 101:262–269, 1996.
155. Compston J, Greer S, Skingle S, Stirling D, Price C, Friend P, Alexander G. Early increase in plasma parathyroid hormone level following liver transplantation. *J Hepatol*. 25:715–718, 1996.
156. Stavroulopoulos A, Porter CJ, Roe SD, Hosking DJ, Cassidy MJ. Relationship between vitamin D status, parathyroid hormone levels and bone mineral density in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Nephrol (Carlton)* 13:63–67, 2008.
157. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, Graves KL, Moe SM. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis*. 45:1026–1033, 2005.
158. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Osaba M, Rimola A, Rodes J, Munoz-Gomez J. Osteoporosis and bone mineral metabolism in cirrhotic patients referred for liver transplantation. *Calcif Tissue Int*. 60:148–154, 1997.
159. Becker B, Hullett D, OHerrin J, Malin G, Sollinger H, DeLuca H. Vitamin D as immunomodulatory therapy for kidney transplantation. *Transplantation* 74, 1204–1206, 2002.
160. Hullett DA, Cantorna MT, Redaelli C, Humpal-Winter J, Hayes CE, Sollinger HW, DeLuca HF. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Transplantation*. 66:824–828, 1998.

161. Griffin MD, Lutz W, Phan VA, Bachman LA, MacKean DJ, Kumar R. Dendritic cell modulation by  $1\alpha,25$  dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs: a vitamin D receptor dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci.* 98:6800-6805, 2001.
162. Courbebaisse M, Souberbielle J, Thervet E. Potential nonclassical effects of vitamin D in transplant recipients. *Transplantation.* 89:131-137, 2010.
163. Bitetto D, Fabris C, Falletti E, Fornasiere E, Fumolo E, Fontanini E, Cussigh A, Occhino G, Baccarani U, Pirisi M, Toniutto P. Vitamin D and the risk of acute allograft rejection following human liver transplantation. *Liver Int.* 30:417-444, 2010.
164. Tanaci N, Karakose H, Guvener N, Tutuncu NB, Colak T, Haberal M. Influence of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> as an immunomodulator in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *Transplant Proc* 35:2885-2887, 2003.
165. Ahmadpoor P, Ilkhanizadeh B, Ghasemahdi L, Makhdoomi K, Ghafari A. Effect of active vitamin D on expression of co-stimulatory molecules and HLA-DR in renal transplant recipients. *Exp Clin Transplant.* 7:99-103, 2009.
166. Briffa N, Keogh A, Sambrook P, Eisman J. Reduction of immunosuppressant therapy requirement in heart transplantation by calcitriol. *Transplantation* 75: 2133-2134, 2003.
167. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(3), 1212-1221, 2001.
168. Shen YM, Wu JF, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Liu YW, Chen HL. Oral absorbable fat-soluble vitamin formulation in pediatric patients with cholestasis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 55(5), 587-591, 2012.

169. Mohammadi B, Najafi M, Farahmand F, Motamed F, Ghajarzadeh M, Mohammadi J, Roze ME. Prevalence of vitamin D deficiency and rickets in children with cholestasis in Iran. *Acta Medica Iranica*. 50(7), 482, 2012.
170. Lowery EM, Bemiss B, Cascino T, Durazo-Arvizu RA, Forsythe SM, Alex C, Laghi F, Love R, Camacho P. Low vitamin D levels are associated with increased rejection and infections after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 31(7), 700-707, 2012.
171. Ebbert K, Chow J, Krempien J, Matsuda-Abedini M, Dionne J. Vitamin D insufficiency and deficiency in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric transplantation*. 19(5), 492-498, 2015.
172. Filipov J, Zlatkov B, Dimitrov E, Svinarov D. Higher 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated With Lower Proteinuria in Kidney Transplant Recipients. *42 (13.20) 43-37*, 2016.
173. Chaney A, Heckman M, Diehl N, Meek S, Keaveny A. Effectiveness and outcomes of current practice in treating vitamin D deficiency in patients listed for liver transplantation. *Endocrine Practice*. 21(7), 761-769, 2015.
174. Krause R, Roth HJ, Kaase H, Stange R, Holick MF. Vitamin D status in chronic kidney disease—UVB irradiation is superior to oral supplementation. *Anticancer research*. 36(3), 1397-1401, 2016.
175. Stein EM, Cohen A, Freeby M, Rogers H, Kokolus S, Scott V, Mancini D, Restaino S, Brown R, McMahon DJ, Shane E. Severe vitamin D deficiency among heart and liver transplant recipients. *Clinical transplantation*. 23(6), 861-865, 2009.
176. Corey R, Whitaker M, Crowell M, Keddiss M, Aqel B, Balan V, Bryne T, Carey E, Douglas D, Harrison M, Vargas H, Rakela J. Vitamin D deficiency, parathyroid hormone levels, and bone disease among patients with end-stage liver disease and normal serum creatinine awaiting liver transplantation. *Clinical transplantation*. 28(5), 579-584, 2014.
177. Malham M, Jorgensen SP, Ott P, Agnholt J, Vilstrup H, Borre M, Dahlerup JF. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol*. 17(7): 922-925, 2011.

178. Guo GY, Shi YQ, Wang L, Ren X, Han ZY, Guo CC, Cui LN, Wang JB, Zhu J, Wang N, Zhang J, Cai Y, Han Y, Zhou XM, Dan DM. Serum vitamin D level is associated with disease severity and response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(2), 221-230, 2015.
179. Park Y, Kim S, Lee K, Lee J, Kwon E, Jung H, Choi J, Cho J, Park S, Kim Y, Kim H, Huh S, Kim C. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of bacterial infections after kidney transplantation. *Korean Journal of Internal Medicine*, 2016.
180. Finkelmeier F, Kronenberger B, Zeuzem S, Piiper A, Waidmann O. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Infections and Mortality in Patients with Cirrhosis. *PloS one*, 10(6), e0132119, 2015.
181. Caballero-Velazquez T, Montero I, Sanchez-Guijo F, Parody R, Saldana R, Valcarcel D, Godino O, Coll C, Vico A, Cuesta M, Abarca L, Corral L, Malaver F, Simon J. Immunomodulatory effect of vitamin D after allogeneic stem cell transplantation: results of a prospective multicenter clinicaltrial. *American Association for Cancer Research*, clincanres-0238, 2016.
182. Sheikh-Ali M, Keaveny A, Chamseddin A, Aguirre L, Clarke B, Meek S. 25-hydroxyvitamin d levels and acute cellular rejection in liver transplant patients. *Endocrine Practice*. 20(8), 769-774, 2014.