T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NON-ALKOLİK HEPATOSTEATOZ İLE VİTAMİN D DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

DR. ŞÖHRET YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2018

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NON-ALKOLİK HEPATOSTEATOZ İLE VİTAMİN D DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

DR. ŞÖHRET YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. H. ESRA ATAOĞLU

İSTANBUL – 2018

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yardıma ihtiyacımız olduğu her an kapısının ve telefonunun bize açık olduğunu hissettiren, birlik ve beraberliğe verdiği önem, çalışma disiplini ve hasta yaklaşımıyla örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. H. Esra ATAOĞLU'na,

Eğitim ve tez hazırlığı sürecimde bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, alçakgönüllü ve esprili kişiliğiyle sık sık yüzümüzü güldüren Süleyman abimiz, hocamız; Doç. Dr. Süleyman AHBAB'a,

Asistanlık eğitimimin ilk 1,5 yılını geçirdiğim Konya Eğitim Araştırma Hastanesinde her seferinde anamnez ve fizik muayenenin inceliklerini ve önemini vurgulayan, davranış, kılık kıyafet ve disiplinli çalışma şekliyle bizlere her yönüyle nasıl iyi hekim olunur'u öğretmeye çalışan, değerli hocam Prof. Dr. Şamil ECİRLİ'ye,

Dahiliye Klinikleri Eğitim Sorumlusu hocalarımız; Doç. Dr. Zeynep KARAALİ'ye, Uzm.Dr. Taner ALİOĞLU'ya, Uzm. Dr. Namık YİĞİT'e, Uzm. Dr. Hikmet FEYZİOĞLU'na

İç hastalıkları rotasyonlarım süresince ve her ihtiyacım olduğunda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Doç. Dr. Şule POTUROĞLU'na, Uzm. Dr. Mesut AYER'e, Doç. Dr. Sami UZUN'a, Uzm. Dr. Egemen CEBECİ'ye, Uzm. Dr. Serhat KARADAĞ'a, Uzm. Dr. Oktay ÖZKAN'a, Uzm. Dr. Ayşe Nur TUFAN'a, ve Doç. Dr Evrim ÇAKIR'a,

Eğitimime değerli katkılarından dolayı hocamız Uzm.Dr.Fuat ŞAR'a, servis uzmanlarımız; Uzm. Dr. Faik ÇETİN'e, Uzm Dr Mehmet YAMAK'a, Uzm. Dr. Derya KAYAŞ'a, Uzm Dr Esra TURAN CANBAZ'a ve diğer tüm servis uzmanlarımıza,

Uzmanlık eğitim sürecimde birlikte çalışmaktan ve beraber vakit geçirmekten büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm hastane çalışanlarına,

Bu süreçte ev arkadaşlığı yaptığım bana her anlamda destek olarak hayatımı kolaylaştıran kız kardeşim Özgül YILDIRIM'a, her zaman her konuda desteğim olan canım annem ve babama ve ailemin diğer tüm fertlerine ayrı ayrı teşekürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Şöhret YILDIRIM

2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

TABLOLAR ..... **iv**

ŞEKİLLER ..... **v**

GRAFİKLER ..... **vi**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI 3

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ 3

2.1.2. ETYOLOJİ 4

2.1.3. NONALKOLİK STEATOHEPATİT PATOGENEZİ 5

2.1.3.1. İLK DARBE: İNSULİN DİRENCİ 6

2.1.3.2. İKİNCİ DARBE: OKSİDATİF STRES, İNFLAMASYON, SERBEST YAĞ ASİTLERİ 7

2.1.4. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR 9

2.1.5. KLİNİK BULGULAR, LABORATUVAR BULGULAR VE TANI . 10

2.1.6. TEDAVİ 12

2.2. D VİTAMİNİNİ 12

2.2.1. D VİTAMİNİ TANIMI 12

2.2.2. D VİTAMİNİ SENTEZİ VE METABOLİZMASI 13
2.2.3. D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE EKSİKLİĞİ 14
2.2.4. D VİTAMİNİ FONKSİYONLARI 17
2.2.5. D VİTAMİNİ KAYNAKLARI 18
2.2.6. VİTAMİN D TEDAVİSİ 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
4. BULGULAR 23
5. TARTIŞMA 27
6. SONUÇ 29
KAYNAKLAR 30
ÖZGEÇMİŞ 38

TABLOLAR

Sayfa No:

Tablo 1. Non-alkolik steatohepatit etyolojisi 5

Tablo 2. Non-alkolik steatohepatitin patogenetik mekanizmaları. 6

Tablo 3. NAYKH histopatolojik bulgulara göre sınıflandırma(Matteoni ve ark.) 9

Tablo 5. Karaciğer Yağlanmasında USG Bulguları..... 11

Tablo 6. D vitamini eksikliği nedenleri..... 16

Tablo 7. D vitamini içeren gıdalar 19

Tablo 8. D vitamini düzeyine göre demografik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması 23

Tablo 9. Hepatosteatoz varlığıyla klinik ve laboratuvar bulguların karşılaştırılması 24

ŞEKİLLER

Şekil 1. NASH patogenezinde çift vuru hipotezi 8

Şekil 2. Vitamin D eksikliği'ne ait risk faktörleri ve olası etkileri 18

GRAFİKLER

Grafik 1. Cinsiyete göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması 25

Grafik 2. Hepatosteatoz varlığına göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması..... 25

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

ALP : Alkalen fosfataz

AKŞ : Açlık kan şekeri

AS : Aktivite skoru

ANA : Anti nükleer antikor

BT : Bilgisayarlı tomografi

GGT : Gama glutamil transferaz

CRP : C-reaktif protein

DBP : D vitamin bağlayıcı protein

DM : Diyabetes mellitus

FGF 23 : Fibrotik growth faktör 23

FFA : Serbest yağ asidi

HBA1C : Glikozillenmiş hemoglobin

HG : Hemoglobin

HCT : Hematokrit

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

IG : Immunglobulin

KC : Karaciğer

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

MED : Minimal eritem doz

MR : Manyetik rezonans görüntüleme

NAS : Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru

NASH **:**Non-alkolik steatohepatit

NAYKH **:** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

OH **:** Hidroksi

PLT **:** Platelet

PTH **:** Parathormon

ROT **:** Reaktif oksijen türevi

SMA **:** Düz kas antikoru

SPSS **:** Sosyal bilimler için istatistik programı

SYA **:** Serbest yağ asidi

TNF α **:** Tümör nekroz faktör alfa

TGF β **:** Tümör nekroz faktör beta

US **:** Ultrason

UCP 2 **:** Uncoupling protein 2

USG **:** Ultrason

UVB **:** Ultraviyole B

VDBP **:** Vitamin D bağlayıcı protein

VDR **:** Vitamin D reseptör

VLDL **:** Çok düşük dansiteli lipoprotein

WBC **:** Beyaz kan hücresi

ÖZET

Çalışmamızda D vitamini düzeyi bakılan yatan hasta gruplarında hepatostetaoz görülme sıklığını ve D vitamini düzeyiyle ilişkisini inceledik. D vitamini eksikliğinin hepatosteatoz açısından bir risk oluşturup oluşturmadığını saptamayı hedefledik.

1 Ocak-30 Haziran 2014 tarihleri arasında hastanemiz dahiliye servisinde yatan hastalardan batın USG yapılan ve 25-OH D vitamini bakılan 148 hasta çalışmaya dahil edildi. Hepatosteatoz saptanalar grade 1,grade 2 ve grade 3 şeklinde hepatosteatoz derecelerine göre sınıflandırıldı. Hastalardan 30 ng/ml üzerinde D vitamini düzeyi yeterli, 20-30 ng/ml arasında saptanan değerler yetersiz, 20 ng/ml altı değerler ise eksiklik olarak belirlendi. Hastanın ilk yatış günü alınan kan örneğinde çalışılan wbc, hgb, hct, plt, eritrosit sedimetasyon hızı, CRP, PTH, kalsiyum, fosfor, üre, kreatinin, ALT, AST, GGT, ALP, glukoz, total kolestrol, trigliserit, HDL, LDL değerleri de çalışma kapsamında değerlendirildi.

D vitamini düzeyi bakımından hepatosteatozu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. D vitamin düzeyi cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermedi. Hastaların AKŞ, üre, kreatinin, lipid profili, elektrolitler, karaciğer enzimleri, hemogram parametreleri sedimantasyon düzeyleri ile 25-OH D vitamini düzeyleri ve bu parametrelerin bakıldığı hastalardaki hepatosteatoz görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak hepatosteatoz sıklığının hastaların 25-OH D vitamin düzeyleriyle ilişkisi saptanmamış olup bu durum hastanemiz yatan hasta popülasyonunda D vitamini eksikliğinin ileri seviyede olması nedeniyle hepatosteatozun D vitamini eksikliği ile ilişkisinin değerlendirilmesine imkan tanımamasına bağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: hepatosteatoz, 25-OH D vitamini

ABSTRACT

In our study, we observed the relationship between vitamin d level and incidence of hepatosteatosis in inpatient groups where being observed the vitamin d level. We aimed to determine that vitamin d deficiency, whether compose a risk or not, in aspect of hepatosteatosis.

In our study, we included 148 inpatient who where being observed vitamin d level and being made abdomen ultrasound at our hospital internal medicine service between 1 January – 30 June 2014 dates. According to the hepatosteatosis degress, they were classified as grade 1, grade 2 and grade 3 hepatosteatosis who determined hepatosteatosis inpatient. From inpatient, if D vitamin level was higher than 30 ng/ml is enough, between 20-30 ng/ml is unsufficient, under of 20 ng/ml values was determined as deficiency. The blood sample which are taken by inpatient when the first day of hospitalization,wbc,hgb,plt,eritrocyte sedimenatation rate, crp, pth, calcium, phosphorus, urea, creatinine, alt, ast, ggt ,alp, glucose, totally cholesterol , triglyceride, hdl, ldl values are evaluated in our study.

In regards to, D vitamin level was not determined a significant differences by statistically whether have hepatosteatosis or not. D vitamin level was not determined a significant differences according to the gender. The values of fasting blood glucose, urea, creatinine, lipid profile, electrolytes, liver enzymes, hemogram paramaters and sedimentation rate of inpatients was not determined a significant differences between the 25-OH D vitamin level and incidence of hepatosteatosis inpatient groups.

As conclusion, we not determined any relationship between the 25-OH D vitamin level and the incidence of hepatosteatosis in inpatient. This situation attached to the D vitamin level deficiency is so high in inpatient, not allowed for the evaluation of hepatosteatosis and D vitamin level in the same situation.

Keywords: 25-OH D vitamin, hepatosteatosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non-alkolik steatohepatit (NASH) tanımı ilk kez 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. Bu tanımlama alkol kullanım öyküsü olmayan ancak alkolik hepatit histolojik ve biyokimyasal test bulgularına sahip olan erişkinlerdeki bir karaciğer hastalığı için yapılmıştır (1). NASH, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) bir parçasıdır. NAYKH; basit karaciğer yağlanmasından NASH, fibrozis ve siroza kadar karaciğer hasarının geniş bir spektrumunu içerir (2). Karaciğer yağlanması herhangi bir nedene bağlı olarak oluşan karaciğer yağlanmasını ifade eder. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanımı alkol dışı bir çok nedene bağlı karaciğer yağlanmasını ifade eder. Non-alkolik steatohepatit ise karaciğerde yağlanmaya ek olarak nekroenflamasyonun da bulunması durumudur (3, 4). NAFLD dünya çapında en yaygın görülen karaciğer hastalığıdır. ABD 'de alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı erişkin insanların %20' sinde görülürken steatohepatit % 2-3' ünde görülür (5, 6). NAFLD etiyolojisinde başta obezite, diabetes mellitus, hiperlipidemiyi içeren metabolik nedenler bulunmaktadır. Konjenital nedenler, çevresel faktörler ve bazı ilaçlar da bu tabloya yol açabilmektedir. Etiyolojide en önemli faktör insülin rezistansı ve buna yol açabilen durumlardır (7). Patolojik süreçle ilgili en kabul gören teori çift vuruş hipotezidir. Hastalık sürecinde ilk darbe insülin direncidir ve yağlanma ile neticelenir. İnflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanan ikinci darbeden ise; oksidatif stres, tümör nekrozis faktör-α (TNFα) gibi sitokinler, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, adiponektin ve leptin gibi hormonlar sorumludur(3). NAFLD etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda bazı gen değişikliklerinin de bu durumu kolaylaştırıcı ve hızlandırıcı etkilerinin olduğu tespit edilmiş ve çift vuruş teorisinden sonra "çoklu vuruş" teorisi ortaya atılmıştır (8). Karaciğer yağlanması çoğu kez asemptomatik seyreder ve genellikle hepatomegali dışında bir muayene bulgusu saptanamaz. KC enzimlerinde (ALT-AST'de) 1-4 kat kadar hafif bir artış bulunabilir (9). NAYKH şüphesi olan hastada USG ucuz, kolay ulaşılabilir ve non-invaziv olması nedeniyle ilk tercih olmalıdır. Karaciğer biyopsisi; çoğunlukla NASH tanısı, steatohepatit derecesi ve fibrozis aşamasını tespitte kullanılır (10).

Vitamin D bir prohormondur ve iki formu vardır. Bitkilerde bulunan formu ergokalsiferol (D2), hayvansal dokularda bulunan formu kolekalsiferol(D3) dür. İnsan cildinde 7-dehidrokolesterolden 290-315 nm dalga boyunda UV-B güneş ışınlarının etkisiyle kolekalsiferol oluşur. Sentezlenen ve gıdalar aracılığıyla dışarıdan alınan D2 ve D3 vitaminleri biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımda vitamin D bağlayıcı protein (VDBP)'e bağlanarak taşınır (11, 12). Karaciğer parankiminde 25 hidroksilaz

enzimi vasıtasıyla yarı ömrü uzun, en stabil, depolanmadan salınan D vitamini formu olan 25 hidroksivitamin D3'e (25(OH)D3) dönüşür. Vitamin D'nin serumdaki en iyi laboratuvar göstergesi olan. 25(OH)D3, böbrekte mitokondriyal 1-alfa hidroksilaz enzimi ile aktif formlar olan kalsitriol (1,25(OH)2D3) ve kalsidiol'e (1,25(OH)2D2) dönüştürülür (13). D vitamini, etkisini vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla gösterir. D vitamini reseptörü bağışıklık hücreleri, keratinositler, pankreatik beta hücreleri, kardiyak miyositler, merkezi sinir sistemi, renal tübül ve bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda eksprese edilir. D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunun sağlanması üzerinedir. Çalışmalarda D vitamini eksikliği ve yetmezliğinin inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, multipl sklerozis, tip 1 diyabetes mellitus gibi otoimmun hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, depresyon, enfeksiyonlara yatkınlık ve bazı kanser çeşitleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (14). Normal koşullarda D vitamininin %90-95 kadarı güneş ışınlarının etkisiyle sentezlenir. Gıda maddeleri günlük D vitamini ihtiyacını karşılayacak kadar D vitamini ihtiva etmez (15). D vitamini gereksiniminin %10'u diyetle karşılanabilmektedir (16). Endojen olarak üretilen ya da besinlerle alınan D2 ve D3 vitamini lipid dokuda depo edilerek gereğinde dolaşıma salınır (17). 25 (OH)D düzeyi; 20 ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (18).

NAFLD'in patogenezinde D vitamininin rolü aktif bir araştırma alanıdır (19). Son çalışmalarda D vitamini eksikliği ile non-alkolik karaciğer yağlanması arasında ilişki gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda yatan hastalarda vitamin D eksikliği ile non-alkolik karaciğer yağlanması arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve mortaliteye etkilerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

NASH çoğu zaman obezite, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi tanıları olan hastalarda saptanan karaciğerde yağlanma ile seyreden, kronik inflamatuar bir hastalıktır. H. Thaler tarafından ilk kez 1962 yılında anlamlı miktarda alkol kullanmayan, ancak alkolik steotohepatit ile uyumlu histolojik bulgulara sahip bir vaka bildirilmiştir (20). 1979 senesinde ise Miller ve arkadaşları alkolik hepatiti taklit eden bulgular saptanan bir grup olgu bildirmişlerdir (21, 22). Mayo Klinik'ten Ludwig ve arkadaşları karaciğer testleri normal olan ve alkol kullanım öyküsü olmadığı halde alkolik hepatit ile uyumlu histolojik bulguları olan 20 adet yetişkin hastada görülen karaciğer hastalığını tanımlamak için non-alkolik steatohepatit (NASH) tanımını ilk kez 1980'de kullanmışlardır (1).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) terimi, esas olarak karaciğerin makroveziküler steatozu ile karakterizedir ve tıbbi açıdan önemli miktarda alkol tüketimi olmayan kişilerde (erkeklerde 30 g/dl, kadınlarda 20 g/dl altında) ortaya çıkan hastalık grubunu ifade etmek için kullanılır (23). NAYKH hepatik fibrozis, siroz ve sonuçta hepatik karsinomaya kadar ilerleyebilen basit yağlanmadan NASH'a kadar değişen geniş bir hastalık spektrumunu temsil eder (24, 25). Normal kilolu olan ve metabolik olarak risk faktörü bulunmayan bireylerde NAYKH prevalansı yaklaşık %16'dır. Buna karşılık diyabetik (%60) ,hiperlipidemik (%90) ve obez hastalar gibi yüksek riskli bireylerde NAYKH prevalansı dramatik bir artış gösterir (23, 26). Hepatosteatoz tüm yaş gruplarını etkileyebilir (27). En yüksek prevalans 40-49 yaşlar arasında görülmektedir ve her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülmektedir (28, 29). Diyabetes mellitus ve obeziteye ek olarak hastalığın NASH oluşup fibrozis ve siroz gelişimine kadar ilerlemesine neden olan diğer bağımsız risk faktörleri yaş, kadın cinsiyet, sigara içmek ve siyah etnik kökenden olmaktır (30, 31).

NASH hepatositlerin %5"den fazlasında histopatolojik olarak yağ vakuollerinin görülmesi veya karaciğer ağırlığının %5"inden daha fazlasını lipid miktarının oluşturması şeklinde tanımlanmaktadır (32). Bununla birlikte NASH"te

karaciğerde yağlanmaya ek olarak alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, fibrozis, megamitokondri ve bazı olgularda Mallory cisimcikleri gibi bulgular da saptanmaktadır (33).

2.1.2. ETYOLOJİ

Obezite ve NASH arasında yakın bir ilişki vardır. Normal kilolu bireylere göre obezlerde NASH sıklığı 6 kat daha fazla saptanmıştır. Morbid obezlerin %75'inden fazlasında karaciğer steatozu, %24'ünde NASH, %3-11'inde siroz saptandığı görülmüştür. Obezite yaş ve diyabetten bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili olduğu saptanan bir risk faktörüdür (34, 35). Tip II DM ve obezitenin birlikteliği yağlı karaciğer oluşma riskini artırmaktadır. Öyle ki erişkinde, morbid obez diyabetik hastaların %100'ünde steatoz, %50'sinde steatohapatit ve %19'unda siroz geliştiği bildirilmiştir (36). Karaciğer yağlanmasının, erkeklerde kadınlardan daha fazla görüldüğü ve bunun vücut ağırlığından ve total vücut yağından bağımsız olarak yağ hücrelerinin abdominal dağılımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Esas olarak insulin direncinin eşlik ettiği her durum nonalkolik hepatosteatoz için bir risk faktörüdür. Bu nedenle başta Tip 2 DM olmak üzere, obesite, artmış bel/kalça oranı, metabolik sendrom, sedanter yaşam ve ileri yaş başlıca risk faktörleri arasında sayılır (37). NHANES-III sonuçlarına göre yaş, cinsiyet, beden kitle oranı ve diyabet faktörleri yönünden benzer olan ancak trigliserid düzeyi >200 mg/dl olan bireylerde 3 kat artmış nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı saptanmıştır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı hiperkolesterolemisi olan bireylerden daha çok yüksek trigliserid ve düşük çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyi olanlarda saptanmıştır. NAFLD artik metabolik sedromun bir komponeti olarak görülmektedir (38).

Tablo 1. Non-alkolik steatohepatit etyolojisi (37, 39, 40)

1)İnsülin rezistansı durumları -Tip 2 diabetes mellitus -Obezite -Hiperlipidemi -Truncal obezite **2)Diğer faktörler** **A)Cerrahi Uygulamalar** -Jejunoileal bypass -Biliopankreatik diversiyon -Geniş ince barsak rezeksiyonları -Gastropleksi **B) Metabolik Durumlar** - Hızlı kilo kayıpları - Total paranteral nütrisyon - Akut açlık - Protein kalori malnütrisyonu - Abetalipoproteinemi - Hipobetalipoproteinemi - Weber-Christian hastalığı - Sedanter yaşam - Aşırı bakteriyel çoğalma - Açlık	**C)İlaçlar** -Tamoksifen -Metotreksat -Kortikosteroidler -Sentetik-östrojenler -Klorokin -Tetrasiklin -Valproik asit -Aspirin Klorfenilamin -Kalsiyum kanal blokerleri -Griseofulvin -Amiodarone -Zidovudin -Tioridazin

2.1.3. NONALKOLİK STEATOHEPATİT PATOGENEZİ

1999 senesinde Brunt ve arkadaşları tarafından NASH'ı evreleme ve sınıflandırma için yağlanma, fibrozis ve nekroinflamasyon miktarı parametrelerini içeren bir histolojik evreleme ve sınıflandırma sistemi önerildi. Amerikan karaciğer hastalığı araştırma derneğinin yakın zamanda tavsiye ettiği bir rehbere göre NASH karaciğerde yağlanma ve inlamasyonla birlikte hepatosit hasarı varlığı ile tanımlamıştır (41). 1998'de Day ve arkadaşları NAFLD'in patogenezini açıklayan iki vuruş hipotezini açıkladı (7). İlk vuruş hepatositlerde lipid birikimi ve insülin direncinin izlenmesiyle temsil edilir, ikinci vuruş ise hepatik inflamasyon, fibrozis ve nekrozla sonuçlanan artmış oksidatif stresle temsil edilir. Bu model NAFLD'ın gelişimine yol açan çeşitli moleküler ve metabolik değişiklikleri açıklamaya yetersiz kaldığı için artık eskimiş kabul edilmektedir.

NAFLD etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda bazı gen değişikliklerinin bu durumu kolaylaştırıcı ve hızlandırıcı etkilerinin tespit edilmesi sebebiyle "çoklu vuruş" teorisi ortaya atılmıştır (8). Mevcut çoklu vuruş teorisine göre ilk vuruş; KC'i hepatik hasarı uyarıcı etkisi olan lipid peroksidasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, adipoz doku disfonksiyonu ve adipokin sekresyonuna karşı daha hassas hale getirir (42). NASH patogenezinde ilk zararlı faktör, yağlı karaciğer gelismesine ve ikinci zararlı faktör NASH gelismesine yol açmaktadır. İlk darbe olarak insülin rezistansı ve karaciğerin artmıs serbest yağ asidi (SYA) kaynağı rol oynamaktadır(43)

Tablo 2. Non-alkolik steatohepatitin patogenetik mekanizmaları (43).

GÖRÜŞ	MEKANİZMA
İLK DARBE	
Steatoz	Dolaşımdaki insülin artışı, lipoliz ve FFA sentezinde artış, beta oksidasyonda azalma
İKİNCİ DARBE	
Oksidatif stres	CYP2E1 aktivite artışı
Genetik modifikasyon	PPAR-alfa, CYP2E1/3A4 polimorfizmi
Besin deplesyonu	VLDL yapımında azalma
Sitokin artışı	TNF-alfa, IKK-beta
Kuppfer hücre disfonksiyonu	Endotoksin aktivitesi, fagositik aktivite kaybı, artmış fibrojenez
Mitokondri disfonksiyonu	ATP hemoztaz değişikliği, UCP-2 artışı, oksidatif stres artışı
Hepatosit adaptasyonu	Rejenerasyon süresinde yetersizlik
Fibrojenez	Stellat hücrelerde fibrojenik sitokinler ve büyüme faktörleri

2.1.3.1. İLK DARBE: İNSULİN DİRENCİ

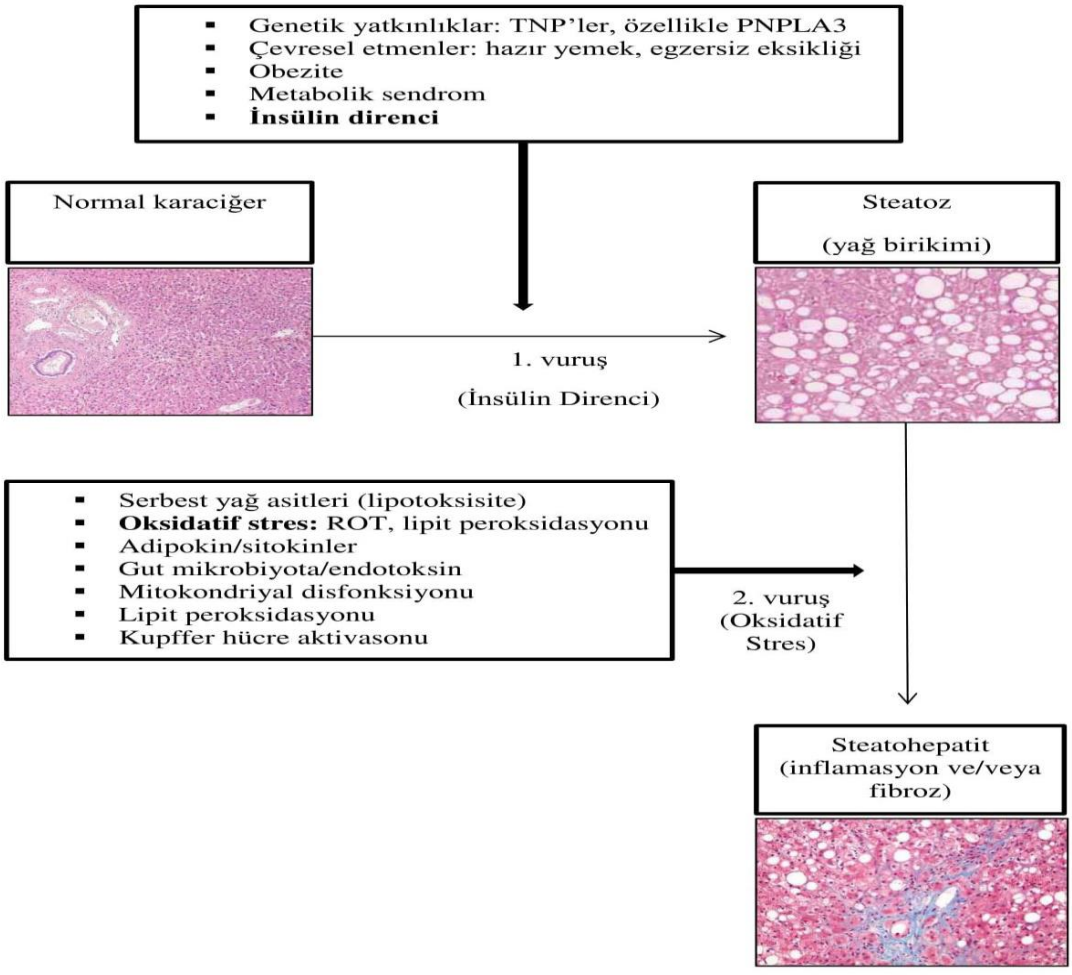
İnsülin esas olarak hücre yüzeyinde glikoz tranportunu düzenleyerek hücreler tarafından glikozun alınmasını sağlar. Aynı zamanda adipoz dokuda lipogenezi

indüklerken lipolizin ise inhibisyonuna neden olur (44). İlk vuru insülin direnci ile başlamaktadır. İnsülin direncinin etkisiyle kaslar ve adipozitlere okside lipidlerin alımı artarken serbest yağ asitleri salınmaya başlar. Kaslardan ve adipozitlerden salınan serbest yağ asitleri ya karaciğerde trigliseritlerle birlesirler ya da mitokondride, preoksizomlarda ya da mikrozomlarda oksidasyona uğrayarak oksidasyon son ürünleri oluştururlar. Bu oksidasyon son ürünleri karaciğer zadelenmesi ve fibrozise yol açabilecek zararlı ürünlerdir (45). Yağ birikimi dışında insülin direncinin diğer bir etkisi de trigliserid ve kolesterol esterlerinin hepatositlerden perifere taşınmasında görev alan apolipoprotein B-100 sentezini engelleyerek hepatositlerde de novo lipogenezisi uyarmasıdır. Bu etki karaciğerde yağlanma ile sonuçlanır (46, 47).

2.1.3.2. İKİNCİ DARBE: OKSİDATİF STRES, İNFLAMASYON, SERBEST YAĞ ASİTLERİ

İlk vurunun sonucunda yağlanma ile duyarlı hale gelmiş olan karaciğer ikinci darbe ile karşılaşır ise iltihabi infiltrasyon ve fibrozis süreci başlamaktadır (33). Yağlanma ile neticelenen hastalık sürecinde ilk darbe insülin direncidir. İnflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanan ikinci darbeden sorumlu faktörler; oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, tümör nekrozis faktör-α (TNFα) gibi sitokinler ve adiponektin, leptin gibi hormonlardır (3). Kraciğer steaotoz olustuktan sonra ikinci vurus olarak isimlendirilen oksidatif strese duyarlı hale gelir. Oksidatif stres NAYKH'de steatozdan steatohepatit gelişme nedenidir. Mitokondride serbest yag asitlerinin oksidasyonu süresince çogu hidrojen peroksid formunda olan reaktif oksijen türevleri (ROT) birikir. Oksidatif stres varlığından dolayı reaktif oksijen türleri(ROT) ile karaciğerdeki antioksidanlar sürekli bir denge halindedir. Bu denge bozulduğunda reaktif oksijen türleri sitokin oluşumu, fas ligand olusumu ve lipid peroksidasyonu yoluyla steatohepatit oluşumuna neden olur. Lipid peroksidasyonu karaciğer hücre nekrozuna ve kollejen sentezinde artısa sebep olur. ROT aynı zamanda tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa_), transforming growth faktör beta (TGF-beta) ve interlökin-8 (IL-8) gibi sitokinlerin sekresyonunu arttırır. TNF-alfa ve TGF-beta hepatosit ölümüne neden olur. TGF-beta mallory cisimciklerinin yapısında yer alır ve fibrozise neden olan ito hücreleri tarafından kollejen sentezini uyarır (48). Reaktif oksijen türleriyle indüklenen TNF-α ise mitokondrilerde solunum zincirindeki elektronların akımını bozar ve mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin artmasını uyararak hepatik

antioksidanların tükenmesine ve böylece daha reaktif oksijen türlerinin birikmesine sebep olur. Zamanla artan serbest oksijen radikalleri de TNF-α ekspresyonuna ve enflamasyona bağlı hepatit gelişmesine sebep olur (49). IL-8 nötrofil infiltrasyonuna neden olur. ROT hepatositte Fas ligand ekspresyonuna neden olur. Hepatosit normalde bir membran reseptörü olan Fas olusturur. Fas ligand olusumu olan bir hepatosit Fas membran reseptörü olan baska bir hepatositle etkileşime girerek onu öldürme kabiliyeti kazanır. ROT steatohepatit ve fibrozis gelisiminde ana sebeptir. ROT ile lipid peroksidasyonun artması antioksidan enzimler, glutatyon ve vitamin E'yi tüketir. Eksojen antioksidanların kullanımının NASH ile birlikte olan oksidatif stresi azaltabileceği düşünülmektedir (50). Sağlıklı bir karaciğerde ikinci darbeden sorumlu faktörler adaptasyon mekanizmaları ile etkisiz hale getirilebiliyorken, yağlanmış bir karaciğerde bu gerçekleşmez ve nihayetinde hastalığın ilerleyici formlarına dönüşecek süreç başlamış olur (51).



Şekil 1. NASH patogenezinde çift vuru hipotezi (52)

2.1.4. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Karaciğer yağlanmasının histopatolojik olarak tanımlanmasında sorun yoktur ancak NASH için henüz tam bir standart tanımlama oluşturulabilmiş değildir. Brunt NASH tanısı için gereken temel histopatolojik bulguları steatoz, mikst tip lobul ici iltihabi infiltrasyon ve hepatositlerde balonlaşma olarak bildirmiştir (53). Matteoni ve arkadaşları tarafından farklı bir yaklaşımla sınıflandırma yapılmıştır. Bu araştırmacılar NAYKH'nı temel histopatolojik bulgulara göre 4 tipe ayırmışlardır (54).

Tablo 3. NAYKH histopatolojik bulgulara göre sınıflandırma(Matteoni ve ark.)

Tip 1	Sadece yağlanma bulunup iltihabi infiltrasyon gorulmeyenler
Tip 2	Yağlanma + lobular iltihabi infiltrasyon
Tip 3	Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma
Tip 4	Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma + fibrozis veya Mallory cisimcikleri

Histopatolojik tanı standartları ile ilgili belirsizlikler mevcuttur. Bu nedenle son yıllarda NASH tanısının semikantitatif skorlara dayandırılmasını öneren görüşler ortaya çıkmıştır. Kleiner ve arkadaşları 14 histopatolojik kriteri dikkate alarak bir tanı skorunu oluşturmuşlardır (55). Burada mevcut olan histopatolojik kriterlerin 4'ü semikantitatif olarak, 9'u var/yok şeklinde, birisi de lokalizasyonuna göre puanlanmış ve toplam skor NAFLD aktivite skoru (NAS) isimlendirilmiştir. NAS $\geq$ 5 olan NAYKH olgularının NASH olduğu, NAS= 4 olanların borderline veya muhtemel steatohepatit olduğu, NAS < 3 olanların ise NASH olmadığı kabul edilmiştir. Semikantitatif skorlama yöntemi tanıdan ziyade öncelikle hastalığın ağırlığını belirlemek icin kullanılmıştır. Bu skorlama sistemlerinin ilki Brunt tarafından 1999 yılında önerilmiş olan sistemdir (56). Bu sınıflama daha sonra kısmen modifiye edilmiştir ve temelde yağlanma ve iltihabi infiltrasyon ile ilişkili bulgular Grade I, Grade II ve Grade III olarak derecelendirilirken, fibrozis I, II, III ve IV (Siroz) şeklinde sınıflandırılmıştır (53). Sonraki senelerde başka bazı skorlama sistemleri de oluşturulmuştur. Mendler ve arkadaşları portal fibrozis (0-6), lobular inflamasyon ve nekroz, Mallory cisimleri, hepatosit balonlaşması (0-3), perisinuzoidal fibrozis (0-3), yağlanma (1-4) bulgularını aralarında puanlayarak oluşturdukları aktivite skorunu

(AS) kullanmışlardır. Bu skorlama sisteminde kullanılan kriterler tabloda mevcuttur (53).

Tablo 4. NASH semikantitatif derecelendirme yontemleri (Mandler MH)

Grade I	AS: 0-4 ve Portal Fibrozis: 0-2
Grade II	AS: 5-7 veya Portal Fibrozis: 3
Grade III	AS: 8-12 veya Portal Fibrozis > 3

2.1.5. KLİNİK BULGULAR, LABORATUVAR BULGULAR VE TANI

Nonalkolik steatohepatit hastaları genellikle asemptomatiktir. Çoğu zaman başka şikayetlere yönelik yapılan tetkiklerde hepatosteatoz, hepatomegali veya karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmasıyla NASH mevcudiyeti saptanır. Kimi zaman bu hastalarda yorgunluk, kırgınlık, sağ yanda mevcut olan bir ağrı, hasssasiyet, dolgunluk hissi gibi belirtiler gözlenebilir (28). Hastalarda görülebilecek tek fizik muayene bulgusu olan hepatomegali olguların yaklaşık olarak %25'inde saptanabilirken yapılan tetkikler sonucunda hastaların yaklaşık %75'inde hepatomegali saptanmıştır, ancak obez hastalarda fizik muayenede hepatomegaliyi tespit etmek zordur (57). Bu sebeple hastalığın tanısı daha cok laboratuvar bulguları ile konulmaktadır. Hastalığın en sık rastlanılan laboratuvar bulgusu, normalin 1-3 kat kadar üzerine çıkabilen ALT, AST yüksekliğidir ancak karaciğer yağlanması saptanmış olan bir çok kişide karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlar içerisinde de olabilir. Transaminaz artışı nadir hastalarda daha yüksek seviyelerde olabilir ancak bu durum genelde kısa süreli ve geçicidir. AST/ALT oranı sirotik evredeki hastalar dışında 1'den kucuktur. ALT yüksekliği ön plandadır. (ALT >AST). Bu bulgu AST'nin daha fazla arttığı alkolik karaciğer hastalığından ayrımı için değerlidir. GGT bircok hastada normalin üzerinde saptanır. Olguların yarısından azında hafif alkali fosfataz artışı görülebilir. Bilirubin, albumin, globulin duzeyleri ve protrombin zamanı siroz gelişen olgular haricinde normal sınırlarda seyreder. Biyokimyasal bulgular diğer nedenlere bağlı karaciğer hastalıklarından çok da farklı değildir ve karaciğer yağlanmasının spesifik bir biyokimyasal profili mevcut değildir. ANA ve SMA pozitifliği görülebilir ve bazen klinik tanıda hatalara neden olabilir (58). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı populasyonunda hemokromatozis gen mutasyon

heterozigotluğu yüksek oranda saptanmıştır ve artmış demir varlığı bu hastalarda prognozu kötü etkilemektedir (59). Ayırıcı tanıda yararlanılacak testlerden hepatit serolojisi tum hastalarda bakılmalı, otoimmun hepatit ve hemokromatozis gibi hastalıklar ise klinik ve biyokimyasal bulguların bu hastalıklarla uyumlu olduğu düşünülen hastalarda araştırılmalıdır. Spesifik semptom ve laboratuvar bulgularının olmayışı hastalığın tanısında radyolojik incelemelerin önemini artırmaktadır. Buna rağmen US, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonansın (MR) yağlı karaciğer hastalığındaki tanı değeri çoğu zaman yağlanmanın saptanması ile sınırlıdır ve yağlı karaciğer hastalığının değişik formları için ayırıcı tanı yapmak mümkun olmamaktadır. Ultrasonografik incelemede yağlanma bulgusu esas olarak karaciğer ekojenitesindeki artış olmakla birlikte posterior akustik zayıflama, vaskuler yapıların duvar ekolarındaki silinme gibi ek bulgular da bu tanıya yardımcı olmaktadır (60, 61). Yaygın bir uygulama olarak steatoz grade I-III arasında derecelendirilerek ifade edilmektedir ancak bu derecelendirmenin klinik önemi bulunmamaktadır.

Tablo 5. Karaciğer Yağlanmasında USG Bulguları (60, 61)

Grade 1	Hafif difuz eko artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümdedir.
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışı vardır.. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.
Grade 3	İleri derecede ekojenite artışı mevcuttur. Diyafram ve intrahepatik damar duvarlarında belirgin silinme, karaciğer sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme izlenir.

Karaciğerdeki yağlanmayı saptamada US'nin duyarlılığı %89 ve özgüllüğü %93'tür (62, 63). Karaciğerde yağlanma bilgisayarlı tomogrofi (BT)'de karaciğer dansitesinde azalma ile görülür (64). Manyetik rezonans (MR) görüntüleme karaciğerdeki fokal yağlanmaları metastazlardan ayırmada faydalıdır (65). Ancak hastalığın şiddetinin ortaya konması, prognozun belirlenmesi ve ayırıcı tanıların yapılabilmesi açısından karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Özellikle yüksek fibrozis riski taşıyan hastalar için mutlaka biyopsi önerilmektedir. Yüksek fibrozis riski taşıyan kişiler ise; 45 yaş üzeri, obez, tip 2 DM tanısı olanlar, AST/ALT oranı 1'in üzerinde olanlar ve takiplerde ALT artışı iki kattan fazla olanlardır(66)

2.1.6. TEDAVİ

Tedavide önceliği egzersiz ve tıbbı beslenme programı almalıdır. Bu hastalığa yönelik saptanan klinik ve epidemiyolojik bilgiler göstermiştir ki; obezite ve tip 2 diyabet en çok birliktelik gösteren hastalıklardır ve hastalık sürecine en çok zemin hazırlayan durumlardır. Dolayısıyla bunların önlenmesi ve uygun tedavileri de iyileşmeye veya hastalığın kontrol altına alınmasına yardımcıdır (67, 68). Bu hastalar diyet ve egzersiz programına alınmalıdır. Diyabetiklerde HbA1C mutlaka 7'nin altında olmalıdır. Hiperlipidemi de kontrol altına alınmalıdır (68). İnsülin duyarlılığını artıran İlaçlar kullanılabilir. İnsülin direncini düzeltmek için 2 çeşit ilaç grubu vardır. Biguanidler (örnek; metformin) ve tiazolidineodionlar (rosiglitazon ve pioglitazon) (67). Ursodeoksikolik asit'in immunomodülatör, direkt sitoprotektif (karaciğer hücre membran stabilizasyonu) ve antiapopitotik etkisi vardır. NAYKH'da tedaviye yönelik en çok çalışma yapılan ilaçtır. Çalışmaların sonuçları benzerdir. Transaminaz düzeyleri ve steatozda anlamlı iyileşmeler sağlar, fakat histopatoloji üzerine olan etkisi farklı bulunmuştur. Demir, NAYKH patogenezinde oksidatif stres ve hepatik fibrozis oluşmasında rol oynar. Diğer taraftan bu hastalarda hiperferritinemi ve hafif demir yüklenmesi sıklıkla saptamır. Yapılan çalışmalarda flebotomi ile demirin azaltılmasının, NAYKH'da olumlu sonuçlara yol açtığı bulunmuştur (69). N-asetilsistein karaciğerde glutatayon düzeylerinde artışa yol açar, karaciğeri oksidatif stresten korur. Biyopsi kontrollü bir çalışmada (1000 mg/gün üç ay süreyle) NAYKH olanlarda, enzimatik ve histolojik bir düzelme sağladığı bildirilmiştir. E vitamini önemli bir endojen antioksidan olup, oksidatif stresi azaltabilir. Yapılan çalışmalarda transaminazlarda düzelme sağladığı görülürken USG ile yağlanmada azalma sağlamadığı saptanmıştır (70).

2.2. D VİTAMİNİNİ

2.2.1. D VİTAMİNİ TANIMI

Vitaminler genellikle vücutta sentezlenmezler ve dışarıdan besinlerle alınması zorunlu olan bileşiklerdir. D vitamini ise güneş ışınlarının etkisiyle ciltte ön madde olarak üretilmekte, karaciğer ve böbrekte iki kez transformasyona uğrayarak biyolojik aktif madde şekline dönmektedir. Aktif D vitaminin kimyasal yapısı steroid hormonlar ile benzerdir. D vitamini ilk kez 1920'lerde vitamin olarak adlandırılmıştır. Ancak D

vitamininin deride sentez edilmesi ve sonrasında hücre ve dokular üzerine olan etkileri 1966'dan beri incelenmiş ve D vitamininin hormonal mekanizma ile oluşan etkilerinin görülmesi sonucu 1988 yılında artık bu molekülün hormon olarak sınıflandırılması önerilmiştir (71, 72).

2.2.2. D VİTAMİNİ SENTEZİ VE METABOLİZMASI

D vitamini, sterol yapılı bir moleküldür ve yağda çözünen vitaminler arasında yer almaktadır. D vitamininin vücutta birçok metabolizmada rol aldığı bilinmektedir (18). D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı üzerinedir (73). Dolaşımda temel olarak; Vitamin D3 (kolekalsiferol) ve Vitamin D2 (ergokalsiferol) olarak iki şekilde bulunur. Vitamin D3 deride sentezlenen, Vitamin D2 ise besinlerle alınan formudur (74). D2 ve D3 formlarıın insanda eşit derecede biyolojik aktiviteleri vardır (75). İnsan vücudunda bulunan D vitamininin %90'ı deride güneş ışınlarındaki 290-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile sentezlenir. Güneş ışığına maruz kalındığı sürece vücudun tüm ihtiyacı bu kaynaktan karşılanabilir (76). Enlem ve mevsimler, yaş, deri pigmentasyonu ciltteki D vitamini sentezini etkileyen faktörlerdendir (77). D vitaminin sentezinde güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı zenith açısı etkilidir. Ülkemizin dünya üzerinde bulunduğu enlemde vitamin D sentezi mayıs-kasım ayları arasında gerçekleşir ve uygun ışın açısı saat 10:00-15:00 arasında oluşur ve sentezin gerçekleşebilmesi için bu saatlerde güneşe çıkılması gerekir. Cam ve tül arkasından güneşlenmek, faktör düzeyi 15 ve üzerindeki güneş koruyucu kremlerin kullanılması vitamin D sentezini engeller. Yaz aylarıda saat: 10:00-15:00 arasında tüm vücudun güneş ışığı ile minimal eritem dozu (MED) oluşturacak (ciltte hafif pembelik) şekilde karşılaşması (1 MED) oral alınan 20000 IU vitamin D dozuna eşit vitamin D sentezi sağlar, sadece el, kol, bacaklar güneş ışına maruz kalırsa(0,5 MED) yaklaşık 3000 IU vitamin D dozuna eşit vitamin D sentezi olur. Minimal eritem dozuna cilt rengi açık olan insanlar 15 dakikada, cilt rengi koyu olan kişiler bunun 3-4 katı fazla sürede ulaşır (78). D vitamini ciltte UVB ışınının oluşturduğu fotokimyasal reaksiyon sonucu 7-dehidrokolesterol'ün (provitamin D3) vitamin D3'e dönüşümü ile başlayan kaskadın devamında oluşan bir hormondur. UV ışınına uzun süre maruz kalma durumunda ciltteki vitamin D3 tekrar provitamin D3'e dönüşebilmektedir. Bu nedenle herhangi bir toksisite gelişimi

görülmemektedir (79). D vitamininin endojen sentezi deride 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole B ışığına maruz kalması ile meydana gelir (80). Bu endojen sentez oluşurken epidermiste bulunan dehidrokolesterol 7-dehidrokolesterole dönüşmektedir. Oluşan 7-dehidrokolesterol, karaciğerde 25-hidroksi vitamin D3'e (25(OH)D3) dönüşür. D vitamini gereksiniminin %10'u diyetle karşılanabilmektedir. Besinlerle alınan D2 vitamini de karaciğerde 25-hidroksi vitamin D2'e (25(OH)D2) dönüşür (16, 81, 82). Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 ince bağırsakta misellere katılarak proksimal ince bağırsaktan emilir. İnce bağırsaktan emilen bu vitaminler D vitamini bağlayıcı protein (D-binding protein:DBP) ile karaciğere taşınır(83). Karaciğerde sentez edilen 25(OH)D2 (kalsidiol) D vitamini bağlayan proteine (DBP) bağlanarak böbrek dokusuna taşınır. Böbreklerde de vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D3'e [1,25(OH)2D3] (kalsitriol) dönüşmektedir (81, 82). Vücuttaki D vitamininin en aktif formu olan 1,25 (OH)2 vitamin D3'e dönüsümü böbrek proksimal tübül hücrelerinin mitokondrilerinde sitokrom P450 benzeri miks fonksiyonlu oksidaz ile sıkı bir şekilde 25 (OH)D-1α-hidroksilaz yoluyla gerçeklesir ve bu dönüsüm parathormon (PTH), kalsiyum ve son ürün olan 1,25 (OH)2 vitamin D tarafından regüle edilir (84). 1,25(OH)2D'nin gereğinden fazla artması durumunda 24-hidroksilaz (CYP24R) salınımını arttırmakta ve 1,25(OH)2D vitamini inaktif form olan 24,25(OH)2D'ye çevrilerek safraya atılmaktadır (85). 25-OH-D ve 1,25$(OH)_2D_3$ böbrek, bağırsak ve kıkırdak gibi birçok dokuda mevcut olan 24-hidroksilaz ile hidroksillenir. Bu tepkime sonucu 24,25-$(OH)_2$-D ve 1,24,25-$(OH)_3$-D haline gelerek inaktif hale gelir. 1,25 $(OH)_2D_3$ metabolitleri safrayla atılır ve bağırsakta dekonjuge olarak enterohepatik dolaşıma katılır. Yapılan çalışmalarda 24-hidroksilaz geni bulunmayan farelerde hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis gibi bulgularla seyreden ölümcül D vitamini toksisitesi tablosu görülmüştür (86). Endojen olarak üretilen ya da besinlerle alınan D2 ve deride ultraviyole ışınların etkisiyle oluşan D3 vitamini lipid dokuda depo edilerek gereğinde dolaşıma salınır (17).

2.2.3. D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE EKSİKLİĞİ

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olan major

sirkulatuar formdur. Hem vitamin D alımını hem de endojen yapımını göstermektedir. Biyolojik aktif form 1,25(OH)2 D ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve sirkulatuar düzeyleri 25 (OH)D'den 1000 kat düşüktür. Eğer hastada vitamin D yetersizliği varsa intestinal kalsiyum emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak iyonize kalsiyum azalmakta, paratiroid glandlarda PTH sentez ve salınımı artmaktadır (87). PTH salınımının artışına bağlı böbrekte 1,25(OH)2D yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır (17, 87, 88) Sonuç olarak kişlide D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımının artışına bağlı olarak 1,25 (OH)2D seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır (89). 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi,150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilir(18) 25(OH)D vücutta D vitamininin deposudur. 25(OH)D'nin yaklaşık %88'i D vitamini bağlayıcı proteine bağlı olarak taşınır, %0,03'ü serbesttir, kalan kısım ise albumine bağlı olarak taşınır. 25(OH)D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır. Nefrotik sendrom gibi D vitamini bağlayıcı proteinin atılımının arttığı durumlarda 25(OH)D'nin yarı ömrü kısalır (90). Optimal 25-OH-D düzeyi, parathormonun maksimum baskılandığı, kalsiyum emiliminin en iyi olduğu, kemik mineral dansitesinin en yüksek olduğu, kemik kaybının en az olduğu, düşmenin ve kırık riskinin azalmış olduğu değerdir (91). Büyüme hormonu, östrojen ve prolaktin hormonları 1,25 (OH)2 D sentezini stimüle etmektedir. Büyüme, gebelik ve laktasyon esnasında artmış olan D vitamini gereksinimi bu hormonların etkisi ile sağlanmaktadır (92). Amerika Birleşik Devletleri'nde kemik sağlığını koruma amaçlı, çocuklar ve 50 yaşa kadar olan erişkin insanlara 200 IU/gün, 51-70 yaş arasında olanlara 400 IU/gün ve 70 yaş üzeri olan erişkinlere 600 IU/gün D vitamini önerilmektedir (93). Gebelikte ve laktasyon döneminde uygun doz D vitamini ihtiyacı bilinmemekle beraber 200-400 IU/gün olarak önerilen referans değerlerinden daha yüksek olduğu düşünülmektedir (94). Yapılan bir çalışmada, 25(OH)D seviyeleri ölçülen gebelerden düşük serum 25(OH)D seviyelerine sahip gebelerin gestasyonel diyabet ve pre-eklampsi, bu gebelerden doğan bebeklerinse gelişim geriliği ve düşük doğum ağırlığı gibi durumlar açısından daha yüksek risk altında oldukları belirtilmiştir. Emziren annelere D vitamini verilmesi durumunda anne sütü alan bebeklerin D vitamini ihtiyaçlarının karşılandığı ve süt

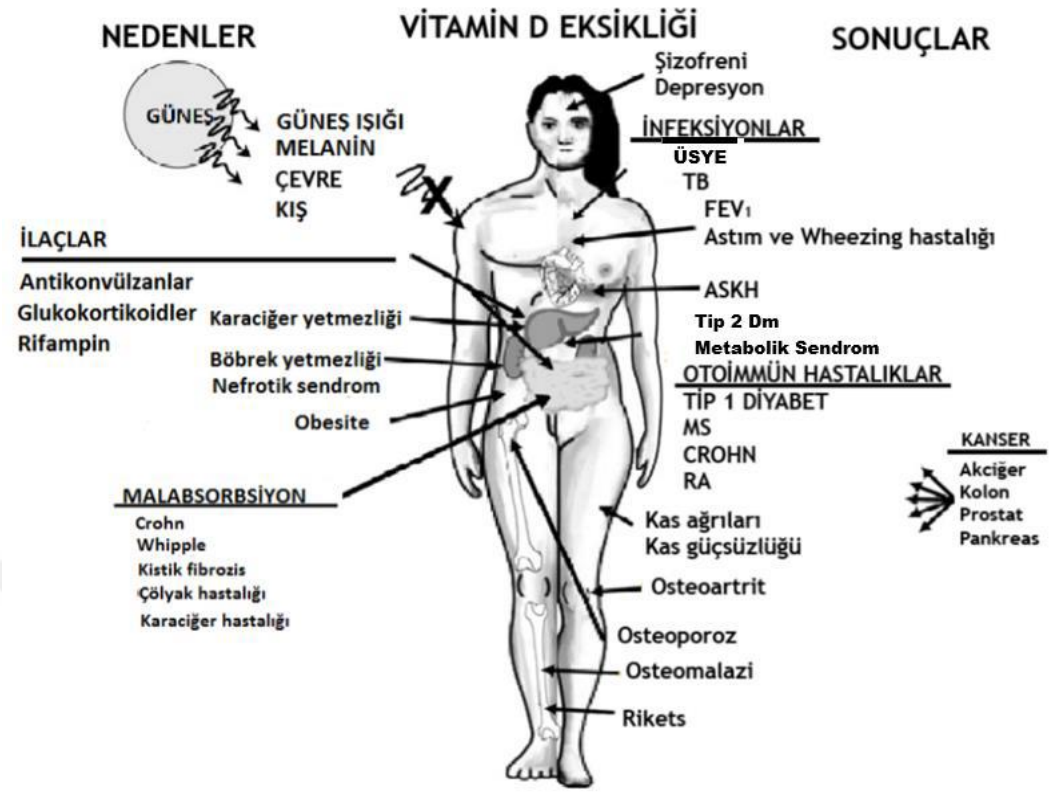
çocuklarının D vitamini değerlerinin olumlu etkilendiğini bildirilmiştir (95). D vitamini eksikliği riski yüksek durumlar; Yaşlılık (65 yaş üstü), koyu cilt rengine sahip olma, obezite, osteoporoz, nontravmatik (spontan) kırık oluşumu, osteomalazi, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları, D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanma, yetersiz güneş ışığı maruziyeti, hiperparatiroididir (91).

Tablo 6. D vitamini eksikliği nedenleri (96)

Deride sentezin azalması	Koyu tenli kişiler Deri grefti uygulananlar 70 yaşın üstündeki kişiler Güneşe az maruz kalma
Biyoyararlanımın azalması	Obezite Malabsorbsiyon (Yağ malabsorbsiyonu, Kistik fibrozis, Çölyak hastalığı, Whipple hastalığı, Crohn hastalığı)
Katabolizmanın arttıran ilaçlar	Antikonvulzan ilaçlar Glukokortikoidler
25 (OH) D sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25 (OH) D atılımının artması	Nefrotik sendrom
1,25 (OH)2 D sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği, hiperfosfatemi
Genetik hastalıklar	**Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 1:** 1 alfa hidroksilaz geninde mutasyon CYP27B1 vardır. Vitamin D yapımı olmaz. **Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 2:** Vitamin D yapımı azalmıştır. **Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 3:** 1,25(OH)2D yapımı artmıştır, yanıt az veya yoktur. **Otozomal Dominant Hipofosfatemik Rikets:** Fibroblast Growth Faktör 23 geninde mutasyon sonucu 1 alfa hidroksilaz aktivitesi azalır. **X linked hipofosfatemik rikets**
Tümor nedenli osteomalazi	Tümorun Fibroblast Growh Faktör 23 (FGF23) salgılaması
Granulomatoz hastal›klar	Sarkoidoz Tuberkuloz Bazı lenfomalar Makrofajlarda 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin artması
Hipertiroidizm	
Anne sütü ile beslenen infantlar	

2.2.4. D VİTAMİNİ FONKSİYONLARI

D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunun sağlanması üzerinedir. Çalışmalarda D vitamini eksikliği ve yetmezliğinin inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, multipl sklerozis, tip 1 diyabetes mellitus gibi otoimmun hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, depresyon, enfeksiyonlara yatkınlık ve bazı kanser çeşitleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır. D vitamini etkisini Vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla gösterir. VDR retinoid X reseptörü ile heterodimer oluşturarak DNA-subunitine bağlanır ve çeşitli fizyolojik işlemlerden sonra gen ekspresyonu indüklenir. D vitamini reseptörü bağışıklık hücreleri, keratinositler, pankreatik beta hücreleri, kardiyak miyositler, merkezi sinir sistemi, renal tübül ve bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda eksprese edilir (14). 1,25(OH)2 D'nin majör fonksiyonu plazma kalsiyum seviyesini düzenlemektir. Duodenumdan kalsiyum ve ileumdan fosfor emilimini artırır (97). D vitamini olmadığında diyetteki kalsiyumun ancak %10-15'i ve fosforun ise %60'ı emilebilmektedir (98). Vitamin D olduğunda ise bu oran kalsiyum için %30-40, fosfor için %80 seviyesine çıkar (18). 1,25(OH)2 D plazma kalsiyum seviyesinin devamı için böbrekten kalsiyum atılımını azaltır. 1,25(OH)2 D'nin diğer görevleri arasında kemik rezorbsiyonunu arttırmak, PTH sentez ve salınımını azaltmak, insülin yapımını arttırmak, renin sentezini azaltmak, miyokardiyal kontraktiliteyi arttırmak bulunur. Aynı zamanda 1,25(OH)2 D, T lenfositleri aktive ederek sitokin salınımı, B lenfositleri aktive ederek Ig sentezini arttıran kathelisidin denen bir maddenin yapımını sağlayarak immunmodülatör olarak fonksiyon görür (97).



Şekil 2. Vitamin D eksikliği'ne ait risk faktörleri ve olası etkileri (74)

2.2.5. D VİTAMİNİ KAYNAKLARI

Başlıca D vitamini kaynağı; endojen olarak ultraviyole B (UVB) ışınlarının deride fotokimyasal olarak 7 dehidrokolesterolden vitamin D3 (kolekalsiferol) oluşturmasıdır. Güneş ışığına fazla maruz kalınmasıyla vitamin D3 inaktif ürünlerine çevrilmektedir. Diyetle D vitamini, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. D vitamini en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında bulunmaktadır. Diyetle alınan vitamin D2 ve D3 şilomikronlarla birleşerek lenfatik sistem aracılığı ile venöz dolaşıma taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır (97, 99). Vitamin D'nin diyetle alımı sınırlıdır. Diyette D vitamini en fazla somon, uskumru, sardalya gibi yağlı balıklar ve yumurta sarısında bulunmaktadır (17).

Tablo 7. D vitamini içeren gıdalar (100)

KAYNAK	D VİTAMİNİ
Balık Yağı	400-1000 IU/çay kaşığı (D3)
Somon(doğal)	600-1000 IU/100 gr (D3)
Somon(kültür)	100-250 IU/100 gr (D3)
Somon(konserve)	300-600 IU/100 gr (D3)
Sardalya(konserve)	300 IU/100 gr (D3)
Uskumru(konserve)	250 IU/100gr (D3)
Ton balığı	236 IU/100 gr (D3)
Shitake mantarı(taze)	100 IU/100 gr (D2)
Shitake mantarı(kurutulmuş)	1600 IU/100gr (D2)
Yumurta sarısı	20 IU/adet (D3/2)
Güneş ışığı/UV-B radyasyon(mayo ile)	2000 IU/1 MED (D3)
Güneş ışığı/UV-B radyasyon(kollar-bacaklar)	6000 IU/1 MED (D3)

2.2.6. VİTAMİN D TEDAVİSİ

Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25-OH vitamin D düzeyi ölçülmelidir (18). Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM) 25 OH vitamin D düzeyinin 20 ng/ml‟nin üzerinde olmasını yeterli bulurken, Amerika Endokrin Derneği (EndocrineSociety), Ulusal Osteoporoz Vakfı (NationalOsteoporosis Foundation), Uluslararası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation) ve Amerika Geriatri Derneği (AmericanGeriatricSociety) düşme ve kırık riskini en aza indirmek için 25-OH vitamin D düzeyinin 30 ng/ml‟nin üzerinde olması gerektiğini savunmaktadır (101). Ülkemizde de tavsiye edilen vitamin D seviyesi 30 ng/ml üzeridir (91). TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından 19-70 yaş arasındaki erişkinlere kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, serum 25(OH) vitamin D düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU olarak belirlenmiştir. 70 yaş üzerinde

kişilere ve 65 yaş ve üzerindekilerde düşmeleri ve kırıkları önlemek için 800 IU/gün D vitamini gereklidir (102). Tedavide hedef, serum 25(OH) D düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. Tedavide vitamin hem D2 ve hem de D3 tipleri kullanabilir, ancak daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek açısından D3 kullanımı tercih edilmelidir (103). D vitamini emilimi besinlerden etkilenmez. 25(OH) vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Vitamin D eksikliği olanlara (10-20 ng/ml) 50000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile vitamin D verilmeli ve serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 30 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflenmelidir. Hedeflenen serum vitamin D düzeyine ulaştıktan sonra, vitamin D günlük idame dozu ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumlarda, vitamin D tedavisine 50000 IU/hafta, 3-6 hafta süre ile devam edilebilir (102, 104). Tedavi başlandıktan 8 hafta sonra, 3. ve 6. aylarda serum 25 OH vitamin D düzeyi ölçülmelidir. Tedavinin ne kadar devam edeceği net olmamakla birlikte, kılavuza göre yetişkinlerde günlük optimal D vitamini ihtiyacı 800-1500l U/gün‟dür (91). Serum 25 OH vitamin D düzeyinin 30-60 ng/ml düzeyinde tutulması sağlıklı popülasyon için güvenilir kabul edilir. Serum değerinin çok yükselmesi bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonu ve kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır. Buna bağlı olarak toksik düzeye erişen vitamin D düzeyi hiperkalsemi, renal kalsinozis, hiperkelsiüri, renal hasarlanma ile sonuçlanabilir. Bu durumun klinik belirtileri; bulantı, kusma, baş dönmesi, poliüri, polidipsi, konstipasyon, hipertansiyon ve koma olarak sayılabilir (105).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları kliniğinde 01.01.2014 ile 30.06.2014 tarihleri arasında yatarak tedavi görmüş, görüntüleme ile hepatosteatoz değerlendirilmiş ve 25-OH vitamin D düzeyi bakılmış yetişkin hastalar dahil edildi. Hastane bilgi işlem sistemi (HBYS)kullanılarak verilere erişildi. Bu hastalardan alkol kullanımı olan (erkeklerde 30 g/dl, kadınlarda 20 g/dl üstünde), hepatit markerları pozitif olan, kronik kc hastalığı ve malignite tanısı alan hastalar dışlandı. Non-alkolik hepatosteatoz yapan cushing hastalığı, hipotiroidi gibi hastalık tanıları olanlar ve kortikosteroid, tamoksifen kullanımı olanlar araştırma dışı bırakıldı.

1 Ocak-30 Haziran 2014 tarihleri arasında kliniğimize yatırılan 1292 hastayı içeren retrospektif kohort çalışma yürütüldü. 104 adet tekrarlayan yatışı olan hasta çalışma dışı bırakıldı. Batın USG yapılan, ve 25 OH D vitamin bakılan 148 hasta çalışmaya alındı. Kalitatif steatoz varlığı standart 2D abdominal ultrasonografi ile belirlendi. NAFLD, USG'de hepatik parlaklık varlığı, hepatorenal eko kontrastı, derin zayıflama ve vaskuler bulanıklığın varlığı ile değerlendirilmektedir (106). Bu kriterlere göre hepatosteatoz saptanalar grade 1,grade 2 ve grade 3 şeklinde sınıflandırılır. Steatozun grade'e göre ayrılması USG' de eko artış derecesi, diyafram, intrahepatik damar duvarları ve kc sağ lobunun posterior görüntüsünde silinme derecesi değerlendirilerek yapılmaktadır (60, 61).Hastaların 25-OH vitamin D düzeyleri değerlendirildi. 30 ng/ml'nin (75 nmol/L) üzerindeki düzeyini yeterli, 20 ile 30 ng/ml (50-75 nmol/L) arasındaki düzeyi yetersizlik, 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) altındaki düzeyi eksiklik olarak kabul edildi (91). Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarında hastanın ilk yatış günü alınan kan örneğinde çalışılan wbc, hgb, hct, plt, eritrosit sedimetasyon hızı, PTH, kalsiyum, fosfor, üre, kreatinin, ALT, AST, GGT, ALP, glukoz, total kolestrol, trigliserit, HDL, LDL ve CRP sonuçları kaydedildi. Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for social scienses) for Windows 16.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test ile değerlendirildi. Eğer dağılım

normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar da Mann withney u testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova, sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. İki sayısal veriyi karşılaştırmak için Pearson Spearman korelasyon testi kullanıldı. $P<0,05$ veya 95% güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

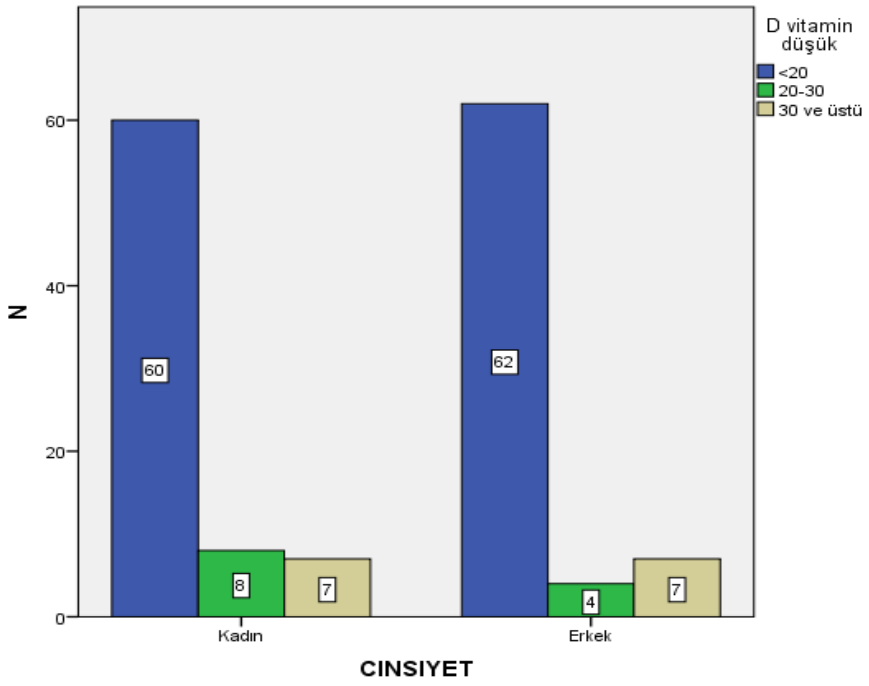
4. BULGULAR

Tablo 8. D vitamini düzeyine göre demografik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

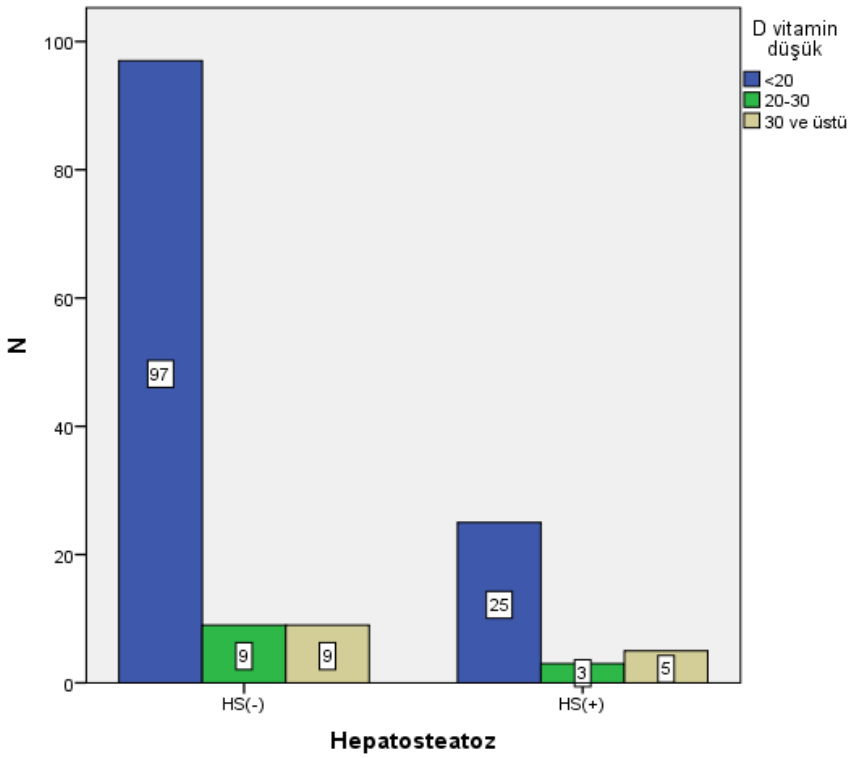
	Yeterli (D vitamin> 30 *ng/ml)*	Yetersiz (D vitamin 20-30 *ng/ml*)	Eksiklik (D vitamin<20 *ng/ml*)	P
N	14	12	122	-
Cinsiyet (E/K)	7/7	4/8	62/60	0,512
Muayene zamanı				
Ocak - Şubat	12	10	99	0,408
Mart - Nisan	2	0	8	0,408
Mayıs - Haziran	0	2	15	0,408
Yaş	69,93±13,4	70,42±10,7	67,25±15,3	0,660
HT (%)	10,1(7)	8,7(6)	81,2(56)	0,930
AKŞ(mg/dl)	127,9±63,8	112,87±37,5	132,97±77,9	0,733
Total kolesterol(mg/dl)	177,60±73,2	175,47±65,9	164,87±59,4	0,724
HDL kolesterol(mg/dl)	41,72±14,3	35,11±10,7	35,29±12,5	0,268
LDL kolesterol(mg/dl)	108,74±48,2	114,09±51,0	99,70±48,3	0,574
Trigliserid(mg/dl)	162,18±135,7	131,54±58,3	159,15±133,6	0,790
Üre (mg/dl)	46,19±21,0	50,27±41,4	64,86±47,0	0,221
Kreatinin (mg/dl)	1,10±0,5	0,88±0,6	1,39±1,2	0,238
Kalsiyum (mg/dl)	8,83±1,0	8,56±0,9	8,47±0,9	0,392
Fosfor (mg/dl)	3,75±0,7	2,87±0,6	3,60±1,1	0,090
PTH (pgml)	61,97±57,9	53,68±35,8	97,01±77,7	0,110
ALT (U/L)	41,33±48,3	49,37±111,7	68,77±181,9	0,805
AST (U/L)	50,22±48,8	66,24±152,0	72,82±174,2	0,886
ALP (U/L)	187,99±222,8	138,68±128,0	137,62±111,3	0,371
GGT (U/L)	70,10±64,0	66,47±68,8	109,34±174,1	0,503
WBC ($10^3/\mu L$)	8965±4611	7409±3968	9111±5968	0,619
Hgb (gr/dl)	10,96±1,7	9,71±2,9	10,43±2,3	0,380
Plt ($10^3/\mu L$)	253571±101253	223522±152995	231114±110659	0,751
Sedimantasyon (mm/st)	41±33	55±45	45±33	0,547
CRP (mg/l)	52,97±81,3	59,99±75,6	70,87±82,2	0,692
US Hepatosteatoz N(%)	5(%15,2)	3(%9,1)	25 (%75,8)	0,196
Hepatosteatoz (US) (grade)				
Yok	9	9	97	0,328
Grade 1	2	2	19	
Grade 2	2	1	5	
Grade 3	1	0	1	

Tablo 9. Hepatosteatoz varlığıyla klinik ve laboratuvar bulguların karşılaştırılması

	Hepatosteatoz (-)	Hepatosteatoz (+)	P
N	115	33	
Cinsiyet(E/K)	59/56	14/19	0,368
Muayene zamanı			
Ocak-Şubat	93	28	0,181
Mart-Nisan	10	0	0,181
Mayıs-Haziran	12	5	0,181
Yaş	68,76±15,0	64,27±13,5	0,124
HT(%)	53(46,1)	16(48,5)	0,808
AKŞ (mg/dl)	130,65±78,8	132,53±59,3	0,904
Total kolesterol(mg/dl)	163,92±60,7	175,87±60,5	0,339
HDL kolesterol(mg/dl)	35,53±12,8	36,70±12,0	0,652
LDL kolesterol (mg/dl)	100,87±49,6	104,01±44,4	0,757
Trigliserid (mg/dl)	146,47±128,5	192,31±126,1	0,078
Üre(mg/dl)	65,47±46,9	49,50±35,5	0,039
Kreatinin (mg/dl)	1,40±1,2	1,05±0,8	0,112
Kalsiyum (mg/dl)	8,50±1,0	8,55±0,7	0,778
Fosfor (mg/dl)	3,59±1,1	3,45±0,9	0,523
PTH (pg/ml)	97,80±79,8	67,89±49,9	0,019
ALT (U/L)	70,79±187,2	43,06±72,0	0,407
AST (U/L)	78,13±183,6	41,40±43,2	0,052
ALP (U/L)	143,36±128,6	139,55±121,8	0,880
GGT (U/L)	96,93±144,5	119,95±209,7	0,471
WBC ($10^3/\mu L$)	9262±6133	7870±3689	0,224
Hgb (gr/dl)	10,32±2,4	10,81±1,9	0,277
Plt ($10^3/\mu L$)	223124±104030	265727±136884	0,056
Sedimantasyon(mm/st)	46±34	46±34	0,960
CRP(mg/l)	73,91±85,8	48,71±60,1	0,117
25 OH vit D(ng/ml)	14,49±15,0	20,19±20,1	0,103
Vitamin D			
Yeterli	9	5	0,420
Yetersiz	9	3	
Eksik	97	25	
DM	56(%53.3)	20(%62,5)	0,361



Grafik 1. Cinsiyete göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması



Grafik 2. Hepatosteatoz varlığına göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Yeterli D vitamini düzeyi olan hasta sayısı 14, D vitamini yetersizliği olanların sayısı 12, ileri derecede D vitamini eksikliği olanların sayısı da 102 idi. Hastaların D vitamini düzeyine göre demografik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmiştir. Cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark saptanmadı (Grafik 1). Hastaların çoğunluğunun D vitamini ve diğer laboratuvar tetkikleri ocak ve şubat aylarında yapıldı. D vitamini düzeyi açısından AKŞ, üre, kreatinin, lipid profili ve elektrolitler açısından D vitamini düzeyi ile aralarında anlamlı fark saptanmadı. Karaciğer enzimleri, hemogram parametreleri ve sedimantasyon değerleri D vitamini düzeyine göre anlamlı farklılık göstermedi. Çalışmaya alınan toplam 148 hastanın 33'ünde batın USG'de hepatosteatoz saptandı. Bu hastaların 25'i ileri derecede D vitamini yetersizliği olan hastalardı (Tablo 9). Çalışmamızda hepatosteatozu olan ve olmayan hastalar arasında yaş, akş, lipid profili, kc enzimleri ve hemogram parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. D vitamini düzeyi bakımından hepatosteatozu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Grafik 2). Sadece üre değeri hepatosteatozu olanlarda olmayanlara göre düşük saptandı (Tablo 9).

5. TARTIŞMA

D vitamininin kalsiyum ve fosfor metabolizması ve kemik gelişimine ek olarak, bazı doku ve organların metabolizması üzerine etkileri olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. D vitamini eksikliği şu anda küresel bir sağlık sorunu olmakla beraber obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gibi birçok bozukluğun patogenezine katkıda bulunabilir (107-109). Çalışmamızda hastalarda hepatosteatoz varlığı ile yaş, diyabetin süresi ve serum vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, açlık kan şekeri, HBA1c seviyeleri ve diyabetin süresi ile hepatosteatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. Literatüre göre, vitamin D eksikliği, non-alkolik karaciğer yağlanması gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (110).

Düşük serum 25 (OH) D konsantrasyonunun, beden kitle indeksi (≥30 kg / m2) ve obezite ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (111). Vitamin D eksikliği karaciğer yağlanmasının ilerlemesinde rol oynayabilir (112). D vitamini immünomodülatör özelliklere sahiptir ve bu vitaminin karaciğer yağlanmasının ilerlemesi üzerindeki etkisini açıklamaya yardımcı olur (113). Çalışmamızda karaciğer yağlanması saptanan ve saptanmayan hastalar arasında vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak çalışmamızdaki hastaların yaklaşık %84'ünün serum vitamin D düzeyleri ileri derecede eksik bulundu. Sadece 14 hastanın serum vitamin D düzeyi yeterli görüldü. Hastaların çok büyük kısmında yetersizlik olduğu için istatistiksel ilişkinin saptanamadığı düşünüldü. D vitamini eksikliği, insülin direnci, karaciğerde inflamasyon ve oksidatif stres artışı ile ilişkilidir. Azalmış serum D vitamini oksidatif stresin oluşumuna, proinflamatuar sitokinlerin üretimi yoluyla yol açmaktadır (114). Vitamin D eksikliğinin insülin hormonunun salgılanmanda bozulma ve subklinik inflamasyon ile ilişkisi vardır (115).

Viseral adipoz doku birikimi arttıkça yağ hücrelerinden inflamatuar belirteçlerin salgılanması da artar. Tümör nekroz faktör – α, interlökin – 6, monosit kemotaktik protein – 1 ve transforming growth faktör – β gibi moleküllerin salgılandığı gösterilmiştir (116). İnflamatuar moleküller birikmiş olan yağ doku içerisindeki makrofaj ve fibroblastları aktive eder. Düşük dereceli inflamasyon ile organ disfonksiyonu ve fibrozis gelişebilir. Ayrıca düşük serum 25 (OH) D seviyeleri

hepatik fibrozisin progresyonu ile de ilişkilidir. D vitamininin hepatik fibrozisin bir inhibitörü olduğu düşünülmektedir (117). Çalışmamızda serum AST, ALT, GGT ve ALP düzeyleri ile vitamin D seviyelerinden bağımsız olarak hepatosteatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir. Bazı çalışmalarda, NAFLD gelişen bireylerde karaciğer enzimlerinde de artış olduğu bildirilmiştir (118, 119). Hepatosit içerisinde trigliserid birikiminde artış hem intraselüler oksidatif stress artışına hem de fonksiyon bozukluğu ve apopitoza ilerleyebilir. Bu durum da karaciğer fonksiyon testlerinde bir artış olarak pratikte karşımıza çıkar.

Sonuç olarak serum vitamin D eksikliğinin insülin direnci, visseral adipoz doku artışı ve hepatosteatozla ilişkili olduğuna yönelik kanıtlar mevcuttur. Çalışmamızda hastaların çok büyük kısmında serum D vitamin düzeyi ileri eksiklik derecesinde olduğundan pozitif bir ilişki saptanmamıştır. Hastanemiz yatan hasta popülasyonunda D vitamini eksikliğinin ileri derecede olduğu görülmüştür. Hepatosteatozun D vitamini eksikliği ile ilişkisi değerlendirilememiştir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak hepatosteatozun D vitamin düzeyiyle ilişkisi saptanmamıştır. Bu da çalışmaya dahil ettiğimiz yatan hastalarda ve genel olarak hastane popülasyonunda D vitamin düzeyinin ileri eksiklik seviyesinde olması nedeniyle ilişkinin değerlendirilmesine imkan tanımamasına bağlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ludwig, J., et al. *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1980.
2. Szczepaniak, L.S., et al., *Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population.* American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2005. **288**(2): p. E462-E468.
3. Akif, A., *Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Güncel Medikal Tedavi.* Kocatepe Tıp Dergisi, 2015. **16**(1).
4. Jansen, P.L., *Nonalcoholic steatohepatitis.* Neth J Med, 2004. **62**(7): p. 217-24.
5. Falck-Ytter, Y., et al. *Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes*. in *Seminars in liver disease*. 2001.
6. Ruhl, C.E. and J.E. Everhart, *Epidemiology of nonalcoholic fatty liver.* Clinics in liver disease, 2004. **8**(3): p. 501-19, vii.
7. Day, C.P. and O.F. James, *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* 1998, Elsevier.
8. Takaki, A., D. Kawai, and K. Yamamoto, *Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH).* International journal of molecular sciences, 2013. **14**(10): p. 20704-20728.
9. Riley III, T.R. and A.M. Bhatti, *Preventive strategies in chronic liver disease: part I. Alcohol, vaccines, toxic medications and supplements, diet and exercise.* American Family Physician, 2001. **64**(9).
10. Lomonaco, R., J. Chen, and K. Cusi, *An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).* Therapeutic advances in endocrinology and metabolism, 2011. **2**(5): p. 211-225.
11. DeLuca, H.F., *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D.* The American journal of clinical nutrition, 2004. **80**(6): p. 1689S-1696S.
12. Çimen, M.B.Y. and Ö.B. Çimen, *Obezite ve D vitamini.* Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2016. **9**(2): p. 102-112.
13. Hewison, M., et al., *1alpha-Hydroxylase and the action of vitamin D.* Journal of molecular endocrinology, 2000. **25**(2): p. 141-148.
14. Zehnder, D., et al., *Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1α-hydroxylase.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(2): p. 888-894.
15. Fairfield, K.M. and R.H. Fletcher, *Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review.* Jama, 2002. **287**(23): p. 3116-3126.

16. ZET, Ö., *Depresyon ve D Vitamini.*

17. Holick, M.F. *High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2006. Elsevier.

18. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency.* New England Journal of Medicine, 2007. **357**(3): p. 266-281.

19. Eliades, M. and E. Spyrou, *Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease?* World journal of gastroenterology: WJG, 2015. **21**(6): p. 1718.

20. Thaler, H., *The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis.* Virchows Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie und fur klinische Medizin, 1962. **335**: p. 180.

21. Pagano, G., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association.* Hepatology, 2002. **35**(2): p. 367-372.

22. Chitturi, S., et al., *NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome.* Hepatology, 2002. **35**(2): p. 373-379.

23. Vernon, G., A. Baranova, and Z. Younossi, *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2011. **34**(3): p. 274-285.

24. Wieckowska, A., A.J. McCullough, and A.E. Feldstein, *Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future.* Hepatology, 2007. **46**(2): p. 582-589.

25. LA, A., *Angulo P. Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease.* Can Med Assoc J, 2005. **173**: p. 734-745.

26. Gaggini, M., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease.* Nutrients, 2013. **5**(5): p. 1544-1560.

27. Baldridge, A.D., et al., *Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study.* The Journal of pediatrics, 1995. **127**(5): p. 700-704.

28. Bacon, B.R., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity.* Gastroenterology, 1994. **107**(4): p. 1103-1109.

29. Powell, E.E., et al., *The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years.* Hepatology, 1990. **11**(1): p. 74-80.

30. Attar, B.M. and D.H. Van Thiel, *Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease.* The Scientific World Journal, 2013. **2013**.

31. Hamabe, A., et al., *Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period.* Journal of gastroenterology, 2011. **46**(6): p. 769-778.

32. LAN, K. and M. SI, *Yağlı Karaciğer Hastalığı.*

33. SONSUZ, A. and B. BAYSAL, *Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit.*

34. Chitturi, S. and G.C. Farrell. *Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis*. in *Seminars in liver disease*. 2001. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.

35. Clark, J.M., F.L. Brancati, and A.M. Diehl, *Nonalcoholic fatty liver disease.* Gastroenterology, 2002. **122**(6): p. 1649-1657.

36. Knobler, H., et al., *Fatty liver—an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome.* Qjm, 1999. **92**(2): p. 73-79.

37. TOPRAK, D., *Hepatosteatosis (Fatty Liver Disease).*

38. Yenigün, M., *Her yönüyle kardiovasküler diabet.* Birinci Baskı. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 2010. **181**.

39. Fong, D.G., et al., *Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver.* Hepatology, 2000. **32**(1): p. 3-10.

40. Malavolti, M., et al., *Influence of lifestyle habits, nutritional status and insulin resistance in NAFLD.* Frontiers in bioscience, 2012. **4**: p. 1015-1023.

41. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association.* Hepatology, 2012. **55**(6): p. 2005-23.

42. Cimini, F.A., et al., *Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease.* World journal of gastroenterology, 2017. **23**(19): p. 3407.

43. Sanyal, A.J., *AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease.* Gastroenterology, 2002. **123**(5): p. 1705-1725.

44. Bergman, R.N., *New concepts in extracellular signaling for insulin action: the single gateway hypothesis.* Recent progress in hormone research, 1997. **52**: p. 359-85; discussion 385-7.

45. Edmison, J. and A.J. McCullough, *Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data.* Clinics in liver disease, 2007. **11**(1): p. 75-104.

46. Marchesini, G., et al., *Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance.* The American journal of medicine, 1999. **107**(5): p. 450-455.

47. Kim, S.P., et al., *Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog.* Diabetes, 2003. **52**(10): p. 2453-2460.

48. Rolo, A.P., J.S. Teodoro, and C.M. Palmeira, *Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis.* Free Radical Biology and Medicine, 2012. **52**(1): p. 59-69.

49. Day, C. and S. Saksena, *Non-alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis.* Journal of gastroenterology and hepatology, 2002. **17**: p. S377-S384.

50. Pessayre, D., et al. *Mitochondria in steatohepatitis*. in *Seminars in liver disease*. 2001. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.

51. Gruarin, P., et al., *CD36 is a ditopic glycoprotein with the N-terminal domain implicated in intracellular transport.* Biochemical and biophysical research communications, 2000. **275**(2): p. 446-454.

52. Yang, M., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease in children: focus on nutritional interventions.* Nutrients, 2014. **6**(11): p. 4691-4705.

53. Brunt, E.M. *Nonalcoholic steatohepatitis*. in *Seminars in liver disease*. 2004. Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.

54. Matteoni, C.A., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity*. Gastroenterology, 1999. **116**(6): p. 1413-1419.

55. Kleiner, D.E., et al., *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology, 2005. **41**(6): p. 1313-1321.

56. Brunt, E.M., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions.* The American journal of gastroenterology, 1999. **94**(9): p. 2467.

57. Garcia-Monzón, C., et al., *Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity.* Journal of hepatology, 2000. **33**(5): p. 716-724.

58. Sanyal, A.J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities.* Gastroenterology, 2001. **120**(5): p. 1183-92.

59. Grove, J., et al., *Heterozygotes for HFE mutations have no increased risk of advanced alcoholic liver disease.* Gut, 1998. **43**(2): p. 262-266.

60. Saadeh, S., et al., *The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease.* Gastroenterology, 2002. **123**(3): p. 745-750.

61. Vuppalanchi, R., et al., *Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples.* Journal of clinical gastroenterology, 2007. **41**(2): p. 206-210.

62. Siegelman, E.S. and M.A. Rosen. *Imaging of hepatic steatosis*. in *Seminars in liver disease*. 2001. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.

63. Joseph, A., et al., *Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease.* Clinical radiology, 1991. **43**(1): p. 26-31.

64. Bydder, G., et al., *Accuracy of computed tomography in diagnosis of fatty liver.* British Medical Journal, 1980. **281**(6247): p. 1042.

65. Becker, U., et al., *Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study.* Hepatology, 1996. **23**(5): p. 1025-1029.

66. Younossi, Z.M., A.M. Diehl, and J.P. Ong, *Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research.* Hepatology, 2002. **35**(4): p. 746-752.

67. Evans, C., et al., *Non-alcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury?* Journal of clinical pathology, 2002. **55**(9): p. 689-692.

68. Mathur, P., M.K. Das, and N.K. Arora, *Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity.* The Indian Journal of Pediatrics, 2007. **74**(4): p. 401-408.

69. Lindor, K.D., et al., *Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial.* Hepatology, 2004. **39**(3): p. 770-778.

70. Harrison, S.A., et al., *Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis.* The American journal of gastroenterology, 2003. **98**(11): p. 2485-2490.

71. Özsoylu, S., *Hormonal effect of cholecalciferol.* New Medical Journal, 1986. **2**: p. 3-6.

72. Özsoylu, S., *How long has cholecalciferol been called vitamin D?* Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 1988. **7**(2): p. 303.

73. Biyokimyasal, D.V.n., *Laboratuvar De¤ erlendirmesi.*

74. Özkan, B. and H. Döneray, *vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri.* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2011. **54**(2): p. 99-119.

75. Fauci, A.S., *Harrison's principles of internal medicine*. Vol. 2. 1998: Mcgraw-hill New York.

76. GRANT, F.D., P.R. CONLIN, and E.M. BROWN, *Rate and concentration dependence of parathyroid hormone dynamics during stepwise changes in serum ionized calcium in normal humans.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1990. **71**(2): p. 370-378.

77. Ataş, A., A. Çakmak, and M. Soran, *D vitamin metabolizması ve rikets hastalığı.* Bakırköy Tıp Dergisi, 2008. **4**(1): p. 1-7.

78. Osteoporoz, T., *Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu.* Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 7th ed. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti, 2015.

79. Bikle, D., *Nonclassic actions of vitamin D.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(1): p. 26-34.

80. BOLLUK, S. and G. AKBULUT, *D Vitamini ve Diabetes Mellitus.* Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology, 2013. **8**(2): p. 65-72.

81. Karagöl, A. and N. Atak, *Vitamin D and Type 2 Diabetes.* Turkish Journal of Public Health, 2016. **14**(3): p. 167-177.

82. Özdemir, Ö. and Ç. Karavaizoğlu, *D Vitamini'nin Astım ve Diğer Alerjik Hastalıklardaki Rol ve Önemi.* Journal of Academic Research in Medicine, 2018. **8**(1).

83. Kochupillai, N., *The physiology of vitamin D: current concepts.* Indian Journal of Medical Research, 2008. **127**(3).

84. Henry, H.L. and A.W. Norman, *Studies on calciferol metabolism IX. Renal 25-hydroxy-vitamin D3-1-hydroxylase. Involvement of cytochrome P-450 and other properties.* Journal of Biological Chemistry, 1974. **249**(23): p. 7529-7535.

85. Holick, M.F. and T.C. Chen, *Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences–.* The American journal of clinical nutrition, 2008. **87**(4): p. 1080S-1086S.

86. St-Arnaud, R., et al., *Deficient mineralization of intramembranous bone in vitamin D-24-hydroxylase-ablated mice is due to elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D and not to the absence of 24, 25-dihydroxyvitamin D.* Endocrinology, 2000. **141**(7): p. 2658-2666.

87. Bouillon, R., L. De Groot, and J. Jameson, *Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications.* 2001.

88. Holick, M.F., *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets.* The Journal of clinical investigation, 2006. **116**(8): p. 2062-2072.

89. Malabanan, A., I. Veronikis, and M. Holick, *Redefining vitamin D insufficiency.* The Lancet, 1998. **351**(9105): p. 805-806.

90. Elder, G.J., *Nephrotic syndrome: don't forget the bones!* Nephrology, 2008. **13**(1): p. 43-44.

91. HASTALIKLARI, M.K., *OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU.* 2016.

92. Dimitri, P. and N. Bishop, *Rickets: new insights into a re-emerging problem.* Current Opinion in Orthopaedics, 2007. **18**(5): p. 486-493.

93. Grant, W.B. and M.F. Holick, *Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review.* Altern Med Rev, 2005. **10**(2): p. 94-111.

94. Brooke, O., et al., *Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth.* Br Med J, 1980. **280**(6216): p. 751-754.

95. Aghajafari, F., et al., *Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies.* Bmj, 2013. **346**: p. f1169.

96. Shore, D.A., *The trust crisis in healthcare: causes, consequences, and cures*. 2007: Oxford University Press.

97. Öngen, B., C. Kabaroğlu, and Z. Parıldar, *vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi.* Türk klinik biyokimya dergisi, 2008. **6**(1): p. 23-31.

98. Chambe, P., D. Harvey, and D. Ferrier, *Biyokimya lippincott's ıllustrated reviews 3. baskı.* İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2007: p. 384-387.

99. Wacker, M. and M.F. Holick, *Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation.* Nutrients, 2013. **5**(1): p. 111-148.

100. Çilingir, B.M. and H. Günbatar, *Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and levels of vitamin D.* Dicle Tıp Dergisi, 2015. **42**(2).

101. Ross, A.C., et al., *The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(1): p. 53-58.

102. Dawson-Hughes, B., *Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment.* UpToDate, Waltham, MA. Accessed, 2014. **3**.

103. Tripkovic, L., et al., *Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis–*. The American journal of clinical nutrition, 2012. **95**(6): p. 1357-1364.

104. Dawson-Hughes, B., et al., *Estimates of optimal vitamin D status*. 2005, Springer.

105. Solomon, A.J. and R.H. Whitham, *Multiple sclerosis and vitamin D: a review and recommendations.* Current neurology and neuroscience reports, 2010. **10**(5): p. 389-396.

106. Mishra, P. and Z.M. Younossi, *Abdominal Ultrasound for Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).* The American Journal Of Gastroenterology, 2007. **102**: p. 2716.

107. TANAKA, Y., H. FRANK, and H. DeLuca, *Biological activity of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in the rat.* Endocrinology, 1973. **92**(2): p. 417-422.

108. Kwok, R.M., D.M. Torres, and S.A. Harrison, *Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it more than just an association?* Hepatology, 2013. **58**(3): p. 1166-1174.

109. Barchetta, I., et al., *Hypovitaminosis D is independently associated with metabolic syndrome in obese patients.* PLoS One, 2013. **8**(7): p. e68689.

110. Mohamed, A.A., *Vitamin D is it a key in Egyptian NAFLD Pathogenesis?* Journal of Gastroenterology and Hepatology Research, 2015. **4**(5): p. 1605-1609.

111. Jorde, R., et al., *Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study.* European journal of nutrition, 2010. **49**(7): p. 401-407.

112. Wang, X., et al., *Association between vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: results from a meta-analysis.* International journal of clinical and experimental medicine, 2015. **8**(10): p. 17221.

113. Kitson, M.T. and S.K. Roberts, *D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease.* Journal of Hepatology, 2012. **57**(4): p. 897-909.

114. Roth, C.L., et al., *Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation.* Hepatology, 2012. **55**(4): p. 1103-1111.

115. Alvarez, J.A. and A. Ashraf, *Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis.* International journal of endocrinology, 2010. **2010**.

116. Lumeng, C.N., J.L. Bodzin, and A.R. Saltiel, *Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization.* The Journal of clinical investigation, 2007. **117**(1): p. 175-184.

117. Ding, N., et al., *A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response.* Cell, 2013. **153**(3): p. 601-613.

118. Paschos, P. and K. Paletas, *Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome.* Hippokratia, 2009. **13**(1): p. 9.

119. Chaves, G.V., et al., *Association between non-alcoholic fatty liver disease and liver function/injury markers with metabolic syndrome components in class III obese individuals.* Revista da Associacao Medica Brasileira, 2012. **58**(3): p. 288-293.

ÖZGEÇMİŞ

1-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı	ŞÖHRET YILDIRIM
Doğum yeri ve tarihi	Emirdağ/Afyonkarahisar 20/08/1981
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu	Bekar
Askerlik durumu	
İletişim adresi ve telefonu	sohretyildirim105@hotmail.com 05059167963
Yabancı dili	İngilizce

2-Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

SBU Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi(2000-2006)

3-Ünvanları(tarih sıralamasına göre eskiden yeniye doğru)

4-Mesleki Deneyimi

İstanbul Boğazköy Sağlık Ocağı

Bayrampaşa Altıntepsi ASM

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

5-Üye olduğu bilimsel kuruluşlar

6-Bilimsel İlgi Alanları

7-Bilimsel Etkinlikler

8-Diğer Bilgiler