T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN CHİLD EVRESİ VE KARACİĞER SİROZUNUN KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr.Gizem Altınok Övünç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN CHİLD EVRESİ VE KARACİĞER SİROZUNUN KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr.Gizem Altınok Övünç

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim boyunca bizimle değerli bilgilerini paylaşan, engin tecrübelerini sunan, bizi iyi birer hekim olmanın yanında iyi birer insan olarak da yetiştiren ve tez çalışmam boyunca yardımını benden esirmeyen, kapısı her zaman asistanlarına açık olan kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bize sağladıkları katkılar, bizimle paylaştıkları bilgiler için değerli hocalarım Doç. Dr. Kadir KAYATAŞ ve Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN'e,

Uzmanlarımız, asistan arkadaşlarım, sekreterimiz, hemşiremiz, personelimiz olmak üzere her şeyi birlikte başardığımız tüm çalışma arkadaşlarıma,

Beni yetiştirip bugünlere getiren ve her zaman arkamda hissettiğim aileme ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Okan ÖVÜNÇ'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……...i
İÇİNDEKİLER……..……..……..……ii
SİMGELER VE KISALTMALAR……..……..... iii
TABLOLAR DİZİNİ……..……..…..…… iv
ŞEKİL DİZİNİ……..…….....vi
ÖZET…….……...……..……. vii
ABSTRACT…….……...……..…….....ix
GİRİŞ VE AMAÇ……..……..……..……....1
GENEL BİLGİLER……..……..……..……..3
GEREÇ VE YÖNTEMLER……...……..……21
BULGULAR……..……..…….24
TARTIŞMA……..40
SONUÇLAR…….....45
KAYNAKLAR…….....46
ÖZGEÇMİŞ……...….....51
EKLER……..53

SİMGELER VE KISALTMALAR

Child: Child-Pugh

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HBV: Hepatit B virüsü

HCC: Hepatoselüler Kanser

HCV: Hepatit C virüsü

HPVG: Hepatik Venöz Basınç Gradienti

INR: İnternational Normalization Ratio

MELD: Model Of End Liver Disease

MELD-Na: Model Of End Liver Disease- Sodium

NASH: Non-alkolik Steatohepatit

SAAG: Serum Asit Albumin Gradyenti

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Karaciğer Sirozu Sınıflandırılması

Tablo 2: Yüksek ve Düşük Gradeintli Asitler

Tablo 3: Child Sınıflaması Parametreleri

Tablo 4: Karaciğer Sirozu Beklenen Yaşam Süresi- Child Sınıf

Tablo 5: MELD Skoru 3 Aylık Mortalite İlişkisi

Tablo 6: Popülasyonun Genel Özelliklerin Dağılımı

Tablo 7: Karaciğer Sirozu Etyolojik Dağılım

Tablo 8: Karaciğer Sirozlu Hastaların Dağılımı

Tablo 9: Karaciğer Sirozlu Hastaların Enfeksiyon Durumu

Tablo 10:Çalışma Parametrelerinin Dağılımı

Tablo 11: Gruplar Arasında Yaş, Cinsiyet ve D Vitamini Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Tablo 12: 25(OH) Vitamin D Düzeylerinin Dağılımı

Tablo 13: Gruplarda Ayrı Ayrı Cinsiyete Göre D Vitamininin Değerlendirilmesi

Tablo 14: Gruplarda Ayrı Ayrı Yaş ile D Vitamini Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

Tablo 15: Hasta grubunda D vitaminin ile Child, MELD, MELD-Na Skorlarının, Albümin ve INR Değerleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Tablo 16: Hasta Grubunda Child Sınıfına, MELD Skoruna ve MELD -Na Skoruna Göre D Vitamininin Değerlendirilmesi

Tablo 17: Child Sınıflarına Göre D Vitamini Değerlerinin Dağılımı

Tablo 18: Hasta Grubunda Asit, Varis Kanama ve Ensefalopati Varlığı Parametrelerine Göre D vitamininin Değerlendirilmesi

Tablo 19: Hasta Grubunda Asit, Varis Kanama ve Ensefalopati Varlığı Parametrelerine Göre D vitamininin Değerlendirilmesi -2

Tablo 20: Hasta Grubunda Çalışma Parametrelerine Göre D Vitamininin Değerlendirilmesi

Tablo 21: Hasta Grubunda D Vitamini Grupları Arasında Child Skorunun ve Siroz Etyolojisinin Değerlendirilmesi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Hasta Grubunda Child Sınıfına Göre D vitamini Değerlerinin Ortalamasının Grafik Gösterimi

Şekil 2: Hasta Grubunda Asit, Varis kanama ve Ensefalopati Varlığı Parametrelerine Göre D vitamini Değerlerinin Ortalamasının Grafik Gösterimi

Şekil 3: Hasta Grubunda Enfeksiyon ve Dekompasasyon Varlığı Parametrelerine Göre D vitamini Değerlerinin Ortalamasının Grafik Gösterimi

ÖZET

Amaç: Karaciğer sirozu kronik, ilerleyici hayatı tehdit edici bir hastalıktır. Karaciğer sirozlu hastalarda D vitamini eksikliği sıklığının arttığı bulunmuştur. Çalışmamızda karaciğer sirozu evresi ve komplikasyonları ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda 18 ve üzeri yaşlarda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç hastalıkları Kliniği'nde yatan hastalar veya İç Hastalıkları polikliniğinde takip edilmekte olan 50 karaciğer sirozu olan ve 50 karaciğer sirozu olmayan kontrol grubu hasta çalışmamıza alınıp dosyaları geriye dönük incelendi. Kontrol grubuna 18 yaş ve üzeri karaciğer sirozu ve bilinen karaciğer hastalığı olmayan, 25(OH) vitamin D düzeyi bakılmış hastalar dahil edildi. Çalışmaya 25(OH) vitamin D düzeyini etkileyecek ilaç kullanan hastalar (vitamin D, kalsiyum, vitamin A, steroid, antiepilektik ilaçlar, bifosfonat kullananlar), kalsiyum ve 25(OH) vitamin D metabolizmasını etkileyen kronik hastalığı olanlar (kronik böbrek yetmezliği, malabsorbsiyon sendromları, tüberküloz, sarkoidoz), hepatoselüller karsinom dışı malignitesi olan hastalar ve gebeler dahil edilmedi.

Hastaların bilgileri retrospektif taranarak karaciğer fonksiyon testleri, 25(OH) vitamin D ve hemogram değerleri kaydedildi. Hastaların siroz etyolojisi, kompanse/dekompanse oluşu, enfeksiyon varlığı/yokluğu ile siroz major komplikasyonlarının varlığı/yokluğu ve derecesine dair bilgiler çalışmaya aktarıldı. Hastaların Child-Pugh, MELD VE MELD-Na skorları hesaplandı. Bu değişkenler ile hastaların 25(OH) vitamin D değerleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 50 hasta 50 kontrol olmak üzere 100 olgu dahil edilmiş olup hasta grubunun yaş ortalaması 60,86±12,22 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 59,52±13,07 idi.

Çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunun D vitamini düzeyi (8,33±5 ng/ml) kontrol grubundan (11,82±6,37 ng/ml) istatistiksel anlamlı

olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Hasta grupta 50 (%100) hastada vitamin D eksikliği ve 33 (%66) hastada ciddi vitamin D eksikliği olduğu görülmüştür.
Çalışmamızda D vitamini ile Child-Pugh skoru arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$) . Ayrıca D vitamini ile MELD ve MELD-Na skoru arasında da ters yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Child-Pugh A, B, C sınıfları ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ve A sınıfından C sınıfına doğru D vitamini değerinin düştüğü görülmüştür ($p<0.05$).

Asit gelişen hastaların D vitamini değerlerinin asit gelişmeyenlerden ve hepatik ensefalopati gelişen hastaların D vitamini değerlerinin gelişmeyenlerden düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Varis kanaması ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Ayrıca dekompanse hastaların D vitamin değerleri kompanse hastalardan istatistiksel anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmamızda D vitamini ile albümin değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki ve D vitamini ile INR değerleri arasında ters yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışmamızda enfeksiyon görülen ve görülmeyen karaciğer sirozlu hastalar karşılaştırıldığında enfeksiyon görülenlerin D vitamini değerleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Karaciğer sirozlu hastalarda D vitamini eksikliği sık görülmektedir bu sebeple siroz hastalarının D vitamini değerleri rutin olarak kontrol edilmelidir. D vitamini ve albumin değeri ve D vitamini ile INR değeri arasındaki korelasyon D vitaminin karaciğer sentez fonksiyonun bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir, bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Karaciğer sirozunda Child-Pugh, MELD, MELD-Na skoru ilerledikçe, asit ve hepatik ensefalopati komplikasyonları geliştikçe, dekompansayon geliştikçe D vitamin düzeyi düşmektedir. D vitamini düzeyi karaciğer sirozu hastaları için prognoz ve mortaliteyi predikte etmekte önemli bir parametre olabilir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Sirozu, D Vitamini Eksikliği, Child-Pugh, Karaciğer Sirozu Komplikasyonlar

ABSTRACT

Purpose: Liver cirrhosis is a chronic, progressive, and life threatening disease. Vitamin D deficiency incidence is found to be increased in cirrhotic patients. The aim of our study is to show the correlation between the stage and complications of liver cirrhosis, and Vitamin D levels in patients.

Method: 50 cirrhotic patients as well as 50 non-cirrhotic control patients followed as inpatients in Health Sciences University Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Internal Medicine inpatient ward and also outpatients referred to our clinic were included in our retrospective study. Control group consisted of patients over the age of 18, who were known to not have cirrhosis or liver disease and measured 25-Hydroxy Vitamin D levels. Patients who have conditions that influence 25-Hydroxy Vitamin D levels such as medications (supplements of vitamins D and A, steroids, calcium, antiepileptics, bisphosphanates), chronic conditions that affect calcium and 25-Hydroxy Vitamin D metabolism (chronic kidney failure, malabsorption syndromes, tuberculosis, sarcoidosis), malignancies outside of hepatocellular carcinoma, and pregnancy were excluded from both groups.

Patient files were scanned retrospectively and liver function tests, 25-Hydroxy Vitamin D, and complete blood counts were recorded. Information about etiology of cirrhosis, state of compensation/decompensation, existence of infection, existence of major cirrhotic complications were also recorded. Child-Pugh, MELD and MELD-Na scores have been calculated for each individual patient. The correlation between vitamin D levels and these variables have been studied.
Statistical analysis was performed with IBM SPSS 22 (IBM SPSS, Turkey).

Results: 50 disease and 50 control patients,total 100 patients have been involved in the study,. Disease's group average age being 60,86±12,22 and control group average age being 59,52±13,07. Compared to the control group, levels of the patient group (8,33±5 ng/ml) was found to be significantly lower than the control group(11,82±6,37 ng/ml) ($p<0.05$). 100% of the patient group had vitamin D deficiency and 66% was seen to have severe vitamin D deficiency.

In our study, a statistically significant inverse relationship was found between vitamin D levels and Child-Pugh score ($p<0.05$). Also, a significant inverse relationship was found between Vitamin D levels and MELD and MELD-Na scores ($p<0.05$). Vitamin D levels were found to have significant difference between CHIL classes A, B, and C, and Vitamin D levels were shown to have decreasing levels in classes A through C ($p<0.05$).

Vitamin D levels in patients with ascites have was found to be significantly low compared to patients without ascites and also patients with hepatic encephalopathy had lower vitamin D levels compared to patients without hepatic encephalopathy ($p<0.05$). No statistically significant relationship was found between variceal bleeding and vitamin D levels ($p>0.05$). Also, decompensated cirrhotic patients were found to have significantly low levels of Vitamin D compared to compensated cirrhotic patients ($p<0.05$).

Our study showed a direct relationship between vitamin D and albumin levels, and and inverse relationship between vitamin D levels and INR values ($p<0.05$).Comparison between cirrhotic patients with and without infection showed significant decrease in vitamin D levels in patients with infection compared to cirrhotic patients without infection ($p<0.05$).

Conclusion: Vitamin D deficiency is common in cirrhotic patients and levels should be checked routinely. Correlation between vitamin D levels and albumin, as well as vitamin D levels and INR gives the implication that it can be used a synthetic liver function, and further studies on this topic is required. In liver cirrhosis, as Child-Pugh, MELD, MELD-Na scores increase, ascites and hepatic encephalopathy develop, and patient becomes decompensated vitamin D levels decrease. Vitamin D level can be an important parameter in predicting prognosis and mortality in cirrhotic patients.

Keywords: Liver cirrhosis, Vitamin D deficiency, Child-Pugh, Cirrhotic liver complications

GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini eksikliği ve yetersizliği, dünya genelinde bir milyardan fazla insanı etkileyen küresel bir sağlık sorunudur (1). D vitamini iskelet kas sisteminin sağlığı için gereklidir ve eksikliğinde osteopeni, osteoporoz ,osteomalazi, kas zayıflığı gibi sorunlara yol açabilir. Ayrıca D vitamini eksikliği ile otoimmün hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, kalp-damar hastalıkları, kanserler, tip 2 diyabet ve nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar gibi pek çok kronik hastalık arasında ilişki saptanmıştır (2).

Kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olan siroz, normal karaciğer dokusunun fibrozise uğraması ve yerini anormal nodüllere bırakması ile karakterize bir süreçtir. Siroz tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Sirozun temel sonuçları olan portal hipertansiyon ve hepatik yetmezliğe bağlı olarak asit, varis kanaması, ensefalopati ya da sarılık gibi komplikasyonlar gelişir (3).

Child-Pugh (Child) skoru, siroz hastalarında 1 yıllık sağkalım oranını öngörmede yaygın olarak kullanılan bir skorlama sistemidir ve bu skorda hastaları erken, orta ve ileri evrelerde sınıflandırmak için beş parametre (asit, serum bilirubin ve serum albümini, hepatik ensefalopati ve INR) kullanır (4). Child sınıfı ayrıca siroz komplikasyonlarının gelişme olasılığı ile de ilişkilidir (5).

Kronik karaciğer hastalığında D vitaminin eksikliğine neden olacak birçok mekanizma vardır:

a) Kolestaz sebebiyle yağda eriyen vitaminlerin (A,D,E,K) malabsorbsiyonu (6)
b) Kronik karaciğer hastalığına bağlı iştahsızlıktan dolayı ve oral alım azlığına bağlı eksiklik olması (6)
c) Kronik karaciğer hastalarının genelde immobil olması sebebiyle güneş ışığı maruziyetinin azalması (7)
d) En önemli sebebi olarak D vitamini sentezinde 25-hidroksilaz enzimi ile 25(OH) vitamin D ye dönüşümün karaciğerde olması (8).

Yapılan çalışmalarda karaciğer sirozlu hastalarda D vitamini düzeyinin normal populasyona göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Biz çalışmamızda

karaciğer sirozlu hastalarda D vitamini düzeylerini araştırmak ve bu hastalarda D vitamini düzeyi ile Child skoruna göre karaciğer sirozunun şiddeti ve karaciğer sirozunun komplikasyonları arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KARACİĞER İLE İLGİLİ BİLGİLER

Karaciğer 1,2- 1,5 kg ağırlığında, vücudun en büyük parankimatöz organıdır. Alınan besinlerin metabolize edilmesi, protein ve aminoasitlerin yapımı, azotlu bileşiklerden üre sentezlenmesi, pıhtılaşma faktörlerinin yapımı, bilirubin metabolizması, lipitlerin işlenmesi ve safraya atılması, 25-hidroksilaz enzimi ile 25(OH) vitamin D ye dönüşümün karaciğerde yapılması gibi birçok temel fonksiyona sahiptir. Karaciğer, temel glukoz kaynağı olan glikojeni depolar, bakterilerin kan dolaşımından ayrıştırılmasını sağlar. Bu fonksiyonlar karaciğerde bulunan hepatositler, Kuppfer hücreleri ve safra kanalı hücreleri gibi farklı hücre grupları tarafından gerçekleştirilir (3) .

Karaciğerin dolaşımını sağlayan portal ve hepatik sistem olmak üzere iki ana vasküler sistem mevcuttur. Dolaşımın %70'i portal ven aracılığıyla olur ve özefagus haricindeki tüm gastrointestinal sistemin, dalak ve pankreasın venöz dönüşü doğrudan karaciğere doğru gerçekleşir. Portal venle taşınan besinden zengin kan hepatik venlere drene olmadan önce sinüzoidler boyunca hepatositlerle temas halindedir. Hepatositler gelen maddeleri detoksifiye eder, metabolize eder veya sentez için kullanır.

Karaciğer hastalıklarının sonucu sentez, detoksifikasyon, ekskresyon gibi hepatoselüler fonksiyonların kaybının klinik yansımasıdır (3, 9).

KARACİĞER SİROZU

Siroz terimi otopsilerde karaciğerin portakal kabuğu görünümü için kullanılan eski yunanca bir terim olan scirrhus kelimesinden köken almaktadır (10). Siroz, tanısı histopatolojik olarak koyulan, hayatı tehdit eden, kronik ve progresif bir durumdur (11). Siroz, kronik karaciğer hastalıklarının son evresidir. Yaygın fibrozis ve karaciğer normal yapısının yerini anormal non-organize rejeneratif nodüllere bırakması ile karakterize diffüz bir patolojidir (3).Yalnızca bağ dokusunun artışı (konjenital hepatik fibrozis) ya da sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (örnek: nodüler rejeneratif hiperplazi) tanımlama için yeterli değildir. Klinikte hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden mortal bir

hastalıktır (10). Sirozun başlarda geri dönüşümsüz bir durum olduğu düşünülmüş , fakat daha sonra altta yatan sebep ortadan kaldırıldığı zaman fibrozisin gerileyebileceği gösterilmiştir (örneğin : kronik hepatit C tedavisi, alkolik karaciğer hastalarının alkolü bırakması,...) (11).

Epidemiyoloji

Karaciğer sirozu önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olup Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da karaciğer naklinin en önemli endikasyonudur (). Sirozlu hastalar dekompanse olana kadar asemptomatik olduğu için sirozun gerçek insidans ve prevalansının belirlenmesi zordur. Karaciğer sirozunun prevelansı 100.000 hastada 100 (25-ile 400 arası) kişi olarak kabul edilmektedir (3).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 800 000 insan siroz nedeniyle ölmektedir. Birleşik Devletler'nde mortalite nedenleri arasında 12. sırada yer almakta olup, 25-64 yaş arasındaki bireylerde 7. sıradaki ölüm nedenidir (3).

Sınıflama

Karaciğer sirozu etyolojisine, morfolojik özelliklerine, klinik ve fonksiyonel evresine göre sınıflandırılmaktadır. Klinik pratikte etiyolojiye ve klinik evreye göre sınıflama kullanılmaktadır (12).

Tablo 1: Karaciğer sirozu sınıflandırulması (13)

Etiyolojik sınıflama	Kronik viral hepatitler, alkolik hepatit, non-alkolik steatohepatit, metabolik bozukluklara bağlı gelişen sirozlar, bilyer hastalıklar, otoimmün hepatitler , toksik hepatit, ilaca bağlı hepatitler
Morfolojik sınıflama	Makronodüller, Mikronodüller, Mikst tip
Klinik sınıflama	Kompanse evre Dekompanse evre (asit, varis kanama, sarılık , hepatik ensefalopatiden en az birinin ortaya çıktığı hastalar)
Fonksiyonel sınıflama	Aktif (ALT, AST ve bilirubin düzeyleri yüksektir) İnakif (ALT, AST ve bilirubin düzeyleri normaldir)

Dünyada ve ülkemizde karaciğer sirozunun en sık nedeni viral hepatitler ve alkoldür (14). Hepatit C virüsüne maruz kalan hastaların yaklaşık %20-30 'unda 20-30 yıl içinde siroz gelişmektedir. Dünyada yaklaşık 300-400 milyon kişinin HBV taşıdığı ve taşıyıcıların yaklaşık % 25 'inde siroz geliştiği saptanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde HBV ve HCV, sirozun diğer nedenleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek riske sahiptir. Viral hepatitlerin yanında alkol kullanımı da sirozun oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir etkendir. Alkol Avrupa'da sirozun temel risk faktörüdür. Alkol tüketiminin miktarı kadar, alkol tüketme sıklığı, sigara ve obezite de alkole eşlik eden faktörlerdir (15, 16).

En Sık Nedenler

- Kronik viral hepatit (hepatit B, hepatit C)
- Alkolik karaciğer sirozu
- Hemokromotozis
- Non-alkolik steatohepatit (NASH)

Diğer Nedenler

- Otoimmün hepatit
- Primer ve sekonder bilyer siroz
- Primer sklerozan kolanjit
- İlaçlar (metotreksat, izoniozid)
- Wilson
- Alfa 1 antitripsin eksikliği
- Çölyak hastalığı
- İdiopatik portal fibrozis
- Polikistik karaciğer hastalığı
- Enfeksiyonlar (Bruselloz, sifiliz,ekinokokkoziz)

- Sağ kalp yetmezliği
- Herediter hemorajik telenjiektazi
- Veno-okluziv hastalıklar (17)

Karaciğer Sirozu Semptom ve Bulguları

Sirozun klinik özellikleri hepatik hücre disfonksiyonu portosistemik şantlar ve portal hipertansiyondan kaynaklanır. Hastalar uzun süre boyunca semptomsuz yaşar. Semptomların başlangıcı yavaş seyirli ya da daha az sıklıkla ani olabilir. Güçsüzlük, kolay bitkin düşme, uyku bozukluğu, kas krampları ve kilo kaybı yaygındır. İlerlemiş sirozda anoreksi vardır. Karın ağrısı görülebilir. Menstüral anormallikler, impotans, libido kaybı, sterilite, erkeklerde jinekomasti görülebilir. Hastaların %15-15 inde hematemez başvuru anındaki semptomdur.

Deri manifestasyonları spider anjiyom, palmar eritem, Dupuytren kontraktüründen oluşur. Vitamin eksikliklerine bağlı (glossit, dudak kenarında çatlama) yaygındır. Kilo kaybı, aşırı zayıflama, kronik hastalık görünümü gözlenir. Sarılık hastalığın şiddeti arttıkça artar. Olguların %70 inde karaciğer büyümüş, palpabl ve sıkı, hatta serttir ve keskin ya da nodüler kenarlara sahiptir, sol lob belirgin olabilir. Splenomegali hastalarının %35-50 sinde görülür ve yüksek portal hipertansiyon ile ilgilidir. Karında ve torakstak yüzeysel damarlar genişlemiştir ve bu rektal varislerde olduğu portal kan akışındaki intrahepatik obstrüksiyonu yansıtmaktadır. Asit, plevral efüzyon, periferal ödem ve ekimozlar daha sonra gelişen bulgulardır.

Erken veya kompanse sirozda laboratuar anormallikleri yoktur veya minimumdur. Anemi yaygındır ve genellikle makrositiktir. Lökopeni hipersplenizme bağlı olarak gelişir. Trombositopeni de gelişir. Pıhtılaşma faktörlerinin üretiminin azalmasına bağlı protrombin zamanında (PT) uzama olabilir. Kan biyokimyasında AST ve ALP artışları ve progresif bilirübin artışları hepatoselüler hasar ve disfonksiyonu yansıtır. Serum albumini düşük, gama globulini yüksektir (18).

Karaciğer Semptom Bulguları

Sirozlu hastalar çeşitli komplikasyonlara karşı açıktır ve bu komplikasyonların gelişimi yaşam beklentisini belirgin şekilde azaltılabilir. Sirozun komplikasyonları önemli mortalite ve morbidite sebebidir (19). Sirozun iki ana komplikasyonu eşlik eden hiperdinamik durum ve karaciğer yetersizliğidir. Varis ve asit oluşumu portal hipertansiyon ve hiperdinamik dolaşım durumunun sonucuyken, sarılık ise karaciğer yetersizliğinin bir sonucudur. Spontan bakteriyel peritonit ve hepatorenal sendrom, asitin bir komplikasyonu olarak gelişir. Hepatik ensefalopati ise hem karaciğer yetersiziliği hem de portal hipertansiyonun ortak bir sonucudur (3).

Sirozun Major Komplikasyonları

- Varis kanaması
- Asit
- Hepatik ensefalopati
- Spontan bakteriyel peritonit
- Hepatorenal sendrom
- Hepatopulmoner sendrom
- Hepatoselüler karsinomdur (5) .

1. Özefagus varis kanaması

Portal hipertansiyon hepatik venöz basınç gradienti (HPVG)'nin, 5 mmHg'nın üzerinde olması ile tanımlanır ancak varis kanaması, asit, hepatik ensefalapati gibi hastanın dekompansasyonuna yol açan komplikasyonlar HPVG ≥ 10 mmHg'ya ulaştığında meydana gelir (20). Tanı sırasında kompanse sirozu olan hastaların yarısında özefagus varisi saptanır. Özefagus varis kanamasının ileri karaciğer yetmezliği olanlarda (Child C) 6 haftalık mortalitesi %15'tir. Varis kanamalı pek çok hastada ölüm; varis kanamasına bağlı gelişen enfeksiyon, hepatorenal sendrom ve karaciğer yetmezliğine bağlı gelişir. Son yıllarda gelişen tedavilerle varis kanamlarında mortalite %50 azalmıştır (21).

Primer korumada non selektif beta blokerler kullanılır. Propranolol günde 2 kez 20 mg olacak şekilde verilir ve nabız 50-55 atım/dk arasında tutulacak şekilde

titre edilir. Ayrıca beta blokeri tolere edemeyen hastalar ya da kanama riski yüksek hastalarda endoskopik bant ligasyonu yapılır. Aktif varis kanamasının tedavisi, hasta hemodinamisi sağlandıktan sonra vazokontrükter tedaviler ve endoskopik tedavilerin kombine edilmesiyle yapılır. Varis kanaması sırasında profilaktaktik antibiyoterapi verilmesi mortalite ve morbiditeyi azaltır (3).

2.Asit

Asit siroz seyrinde portal hipertansiyonun bir sonucu olarak olarak gelişir. Sinusoidal portal hipertansiyon artmış nitrik oksit aktivitesi ve sistemik vazodilatasyona bağlı olarak meydana gelir (22). Bu durum efektif dolaşım volümünde azalmaya yol açar ve bu artmış kalp debisi ve hiperdinamik dolaşım ile telafi edilir. Renal perfüzyonun azalması sonucu sodyum ve su tutma mekanizmaları tetiklenir, bu da dilüsyonal hiponatremiye yol açar. Sinüzoidal basınç yükselince hepatik lenf üretimi artar. Lenfatik drenaj mekanizmalarının kapasitesi aşıldığında aşırı lenf periton boşluğunda toplanır, bu asite neden olur (23).

Grade 1: Fizik muayenede belirlenemeyen, sadece ultrasonografi ile tespit edilebilen asitler

Grade 2: Karında simetrik distansiyon oluşturan orta dereceli asitler

Grade 3: Karında belirgin abdominal distansiyona sebep olan asitler

Yeni başlayan herhangi bir asitin değerlendirilmesi için tanısal parasentez yapılması gerekir. Asitler serum asit albumin gradyenti (SAAG) 1.1 ve üzeri olan (portal hipertansiyona bağlı olanlar) ve 1.1 in altında olanlar olmak üzere iki gruba ayrılır.

Tablo 2: Yüksek ve düşük gradeintli asitler(24)

Yüksek albümin gradientli asit (SAAG ≥1,1)	**Düşük albümin gradientli asit (SAAG < 1,1)**
Siroz	Peritonitis karsinomatoza
Alkolik hepatit	Tüberküloz peritoniti
Kalp yetmezliği	Pankreatit
Budd chiari sendromu	Serozit
Konstiriltif perikardit	Nefrotik sendrom,
Portal ven trombozu	

Asitli hastaların tedavisinde sodyum alımı 1-2 g / gün ile kısıtlanmalıdır ancak tuz kısıtlaması, hastaların ancak % 20'sinden azında başlangıç tedavisi olarak işlev görür ve diüretiklere sıklıkla ihtiyaç duyulur. Genellikle 40 mg furosemid ve 100 mg spironolakton ile tedaviye başlanır. Elektrolit dengesi göz önünde tutularak 160 ve 400 mg'a kadar doz yükseltilerek tedaviye devam edilir (23). Loop diüretikleri hiponatremi, hipokalemi, azotemi yaptıkları ve böbrek amonyak üretimini arttırdıkları için hepatik ensefalopati gibi yan etkilere yol açabilir. Diüretik tedavisinde günde 0.5-1 kg / gün. kilo kaybı sağlamak amaçlanarak planlanabilir. Diüretik yanıtı zayıf olan hastalarda 24 saatlik idrar sodyum seviyeleri kontrol edilebilir. İdrar sodyum atılımı belirtilen sodyum atılımından daha yüksekse, düşük tuzlu bir diyete uyulması gerekir. İdrar sodyumun öngörülen sodyumdan az olması durumunda, diüretik dozları elektrolit seviyeleri ve böbrek fonksiyonları göz önünde bulundurularak maksimal doza kadar artırılır.

Refrakter asit (maksimal medikal tedaviye yanıt vermeyen) sirozlu hastaların % 5-10'unda görülür ve bu hastaların 2 yıllık mortalite oranı % 50 civarındadır (25). Refrakter asit tedavisinde tekrarlayan büyük hacimli parasentezler yapılır. 5 litrenin üzerinde parasentez yapılacak ise eş zamanlı intravenöz albümin (boşaltılan asit sıvısının litresi başına 6-8 g) önerilir (22). TIPS(Transjugular İntrahepatik Portosistemik Şant) de refrakter asit tedavisi için bir olasılıktır ancak sağkalım üzerine etkisi yoktur ve hepatik ensefalopatiyi artırmaktadır (26, 27).

3.Spontan bakteriyel peritonit

İntraabdominal bir enfeksiyon odağı söz konusu olmaksızın asit sıvısının kendiliğinden gelişen enfeksiyonudur. Siroz tanısı ile yatan hastalarda görülme sıklığı %10-30'dur. Spontan bakteriyel peritonit (SBP), geçiren hastalarda 1 yıl içerisinde tekrar peritonit görülme oranı %70'tir (28).

Spontan bakteriyel peritonit ateş, karın ağrısı, değişmiş zihinsel durum, batın hassasiyeti veya hipotansiyon gibi belirti veya semptomlar gelişen hastalarda düşünülmedilir. SBP'den şüpheleniliyorsa, asit sıvının analizi için parasentez yapılmalıdır. Peritonit tanısı asit sıvısındaki polimorfonükleer hücre (PMN, ayrıca nötrofiller olarak da adlandırılır) 250 hücre / mm^3 ve üzerinde olması ya da periton kültüründe üreme olması ile konur (29).

SBP şüphesi olan hastalar için, kültür sonuçlarını beklenirken üçüncü kuşak sefalosporinle (örn. sefotaksim) tedaviye başlanmalıdır. SBP tedavisinde kullanılan antibiyotikler, SBP ile sıkça ilişkili olan organizmalar için iyi bir koruma sağlamalıdır (örn. E. coli, Klebsiella) ve asite geçişi iyi olmalıdır. Sefotaksim uygun mikrobik kapsama sağlar ve asit sıvısına geçişi iyidir. Siprofloksasin, sefalosporin alamayan hastalar için bir alternatiftir. SBP için antibiyotik seçimi, yerel direnç paternlerine ve son antibiyotik kullanımında tedaviye dirence göre değiştirilmelidir (29).

Spontan bakteriyel peritonit profilaksisi aşağıdaki durumlarda önerilir:

● Siroz ve gastrointestinal kanaması olan hastalar. Bu durumda antibiyotik profilaksisinin randomize çalışmalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (30).

● Bir veya daha fazla sayıda SBP geçiren hastalar. Bu hastalarda bir yıl içinde SBP' in nüks oranlarının yüzde 70'e yakın olduğu bildirilmiştir (31).

● Asit proteininin <1,5 g / dL (15 g / L) olması ve aşağıdakilerden birinin olması durumunda

-Kreatinin ≥1.2 mg / dL

-Kan üre azot seviyesi ≤25 mg / dL

-Sodyum ≤130 mEq / L

- Child skoru ≥9 ve

-Bilirubin ≥3 mg / dL üzerinde olan hastalar.

Ek olarak, başka nedenlerle hastaneye yatırılan ve asit proteini 1 g / dL'den daha düşük bir siroz hastalarına antibiyotik profilaksisi verilmelidir (29).

4. Hepatik ensefalopati

Hepatik ensefalopati akut veya kronik olarak ortaya çıkan karaciğer fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen nöropsikiyatrik bir sendromdur. Hastalığın patogenezi tamamen aydınlatılamamış olmasına rağmen bazı nedenler klinik tablonun oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Amonyağın beyindeki nörotoksin etkisi, beyinde Gama-Aminobütrik asit (GABA) nörotansmisyonunda artış (nöroinhibisyon etkisi gösterir), glutamat azalması (nöroeksitasyonu azaltır) endojen benzodiazepinlerde ve nörosteridlerde artış suçlanan önemli mekanizmalardır. Bunların yanında beyin kan akımındaki azalmalar hepatik ensefalopati gelişimine katkı sağlamaktadır (32).

Evrelemede West Haven kriterleri kullanılır:

Evre 0: Minimal hepatik ensefalopati. Bilinçte, entelektüel fonksiyonda, kişilik veya davranışlarda değişiklik yoktur. Psikometrik testler ile saptanabilir.

Evre 1: Hipersomni, öfori veya depresyon mevcuttur. Yazma ve ince motor becerilerde bozulma olur, dikkat süresi kısalır.

Evre 2: Konfüzyon ve zaman oryantasyon bozukluğu mevcutur. Flapping tremor vardır.

Evre 3: Stupor mevcuttur, ağrılı uyaranlara cevap vardır. Flapping tremor vardır. Klonus, rijitide, extensör cevap olabilir.

Evre 4 Derin koma, sesli ve ağrılı uyarana cevap yoktur. Kas tonusu kaybolmuş, reflekslerde depresyon ve paralizi vardır. Flapping tremor kaybolur (10).

Hepatik ensefalopati tedavisi prespite eden durumun saptanarak tedavi edilmesi ve amonyak düzeyinin azaltılmasıyla olur. Prespite eden faktörler enfeksiyonlar, gastrointestinal kanamalar, yüksek oral protein alımı, aşırı diürez ve konstipasyondur. Bağırsakta amonyak üretimi azaltmak için laktüloz ya da antibiyotik(neomisin, metranidazol, rifaksiminde biri) verilir. L-ornitat , L-aspartat

ve benzoate karaciğerde amonyak fiksasyonunu artırabilir. Protein kısıtlaması önerilmez ancak hayvansal protenin bitkisel proteine çevrilmesi faydalı olabilir (3).

5.Hepatorenal sendrom

Hepatorenal sendrom(HRS), ileri evre siroz ve ciddi sistemik dolaşım fonksiyon bozukluğu olanlarda gelişen fonksiyonel böbrek yetmezliğidir. HRS'nin iki tipi mevcuttur. HRS Tip 1'in prognozu oldukça kötüdür, ortalama survi 2 haftadan kısadır. HRS Tip 2 de ise devamlı bir dolaşım ve böbrek fonksiyon bozukluğu mevcuttur.

HRS Tanı Kriterleri

Majör Kriterler

- GFR de düşme, serum kreatinin değeri >1.5 mg/dl
- Şok , hipovolemi ,bakteriyel enfeksiyon, nefrotoksik ajan kullanımının olmaması
- Diüretik tedavinin kesilmesine ve 1.5 lt izotonik replasmanına rağmen böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaması
- İdrar proten atılımının <500 mg/günden az olması ultrosonografide obstrüksiyon veya renal parankimal hastalık bulgusu olmaması

Minor Kriterler

- İdrar miktarı < 500 ml/gün
- İdrar sodyumu < 10 mEq/L
- İdrar osmolalitesi > serum osmolalitesi
- İdrar mikroskopisinde eritrosit sayısı < 50 / her büyük saha
- Serum sodyum <130 mEq/L olması (33)

HRS nin esas tedavisi karaciğer transplantasyonu olmakla birlikte transplantasyon yapılana kadar vazokonstriktör tedavi, TIPS ya da albumin diyalizi kullanılabilir. Vazokonstriktör olarak terlipressin 0.5-2.0 mg dozlarda 4-6 saatte bir

iv olarak ya da okterotid (100-200 mikrogram günde 3 kez subkutan) ya da midodrine (7.5-12.5 mg günde 3 kez oral) olarak kullanılabilmektedir (33).

6. Hepatoselüler karsinom

Hepatoselüler karsinom(HCC) en sık görülen primer karaciğer malign tümörüdür (34). Hepatoselüler karsinom gelişimindeki en önemli basamak karaciğerin rejenerasyonudur. Etkenden bağımsız olarak karaciğerde ilk olarak inflamasyon yanıtı gelişir. İnflamasyondan sonra nekroz, fibroz ve son olarak rejenerasyon görülür. Fibrosiz ve rejenerasyon sirozun en önemli patofizyolojik göstergeleridir. Rejenerasyon nodüllerinden sırayla displastik nodül, erken hepatoma ve mutlak hepatoma gelişir (35).

Hepatoselüler karsinomların yaklaşık %80-90'ı sirozlu karaciğerde ortaya çıkar, bu nedenle karaciğer sirozlu hastalarda yoğun ve uzun süreli kanser taramaları yapılması gerekmektedir. Yüksek HCC riski olan kronik hepatit B hastalarında da karaciğer sirozu olmasa dahi HCC taraması yapılmalıdır. Tarama 6 ayda bir yapılan karaciğer ultrosonu ile yapılmaktadır. Serum AFP(alfa feto protein) HCC ye özgül bir tümör markırıdır. Ancak taramada görüntüleme yöntemi olmadan tek başına kullanılması tavsiye edilmez. HCC tedavisinde hastanın karaciğer sirozunun evresi, lezyonun büyüklüğü ve sayısı , yaygınlığı, rezektabl olup olmaması gibi pek çok etkene göre farklı tedavi modaliteleri tercih edilmektedir (3).

7.Hepatopumoner sendrom

Karaciğer hastalığı olanlarda, primer kalp ve akciğer patolojisi olmadan hipoksemi gelişmesi durumudur. Oda havasında alveoler-arteriyel oksijen farkının artışı ve pulmoner damarlarda dilatasyon mevcuttur. Hepatopulmoner sendromda medikal tedavinin faydası gösterilememiştir. Ağır hipoksili hastalarda karaciğer nakli en iyi tedavi seçeneğidir (36).

Karaciğer Sirozunda Prognoz

Sirozun mortlitesi hastalığın evresine bağlıdır. Asit, sarılık, varis kanaması ve hepatik ensefalopati gibi major komlikasyonların geliştiği evre, dekompanse

karaciğer sirozu, komplikasyonların görülmediği erken evre ise kompanse karaciğer sirozu olarak adlandırlmaktadır. Başlangıçta siroz kompanse olacaktır ve bu evrede ortalama sağ kalım 9 yıldır. Dekompanse evrede ise ortalama sağ kalım 1.6 yıldır (36).

Karaciğer sirozu prognozu predikte etmek için pek çok model ortaya atılmıştır. Bunlar arasında en çok yıl kullanılan modeller Child ve MELD skorlamalarıdır. Child-Pugh sınıflaması sirozlu hastalarda şant dışı cerrahi operasyon riskini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Child-Turcotte sınıflamasının bir modifikasyonudur. Bu sınıflamada serum albümin ve bilirubin, asitler, ensefalopati ve beslenme durumu kullanılırken Child sınıflamasında malnutrisyon yerine INR değeri kullanılmaktadır (37).

Tablo 3: Child sınıflaması parametreleri

PARAMETRE	1	2	3
ASİT	YOK	HAFİF	ŞİDDETLİ
BİLİRUBİN(mg/dl)	<2	2-3	> 3
ALBUMİN(mg/dl)	>3,5	2,8-3,5	<3,5
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
ENSEFALOPATİ	YOK	GRADE 1-2	GRADE 3-4

Child skoru 5-6 sınıf A (iyi kompanse edilmiş hastalık); 7-9 sınıf B (ciddi fonkisyonel bozukluk); ve 10 ila 15 C sınıfıdır(dekompanse hastalık).

Abdominal cerrahi uygulanan sirozlu hastanın mortalite oranlarının araştırıldığı bir çalışmada Child A sirozlu hastalarda mortalite % 10, Child B sirozlu hastalarda %30 ve Child C sirozlu hastalarda% 82 olarak saptanmıştır (38).Yapılan diğer çalışmalar Child sınıflamasının cerrahi risk değerlendirilmesini kullanımını doğrulamıştır (). Ayrıca Child sınıflandırma sistemi, ameliyat edilmeyen hastalarda da yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur (tablo 4) (39).

Tablo 4: Karaciğer Sirozu Beklenen Yaşam Süresi- Child Sınıfı

CHILD SINIFI	1 YIL YAŞAM	2 YIL YAŞAM
A	%100	%85
B	%80	%60
C	%45	%35

Child sınıfı ayrıca siroz komplikasyonlarının gelişme olasılığı ile de ilişkilidir. Örneğin Child sınıf C sirozu olan hastaların, sınıf A sirozu olanlara göre varis kanaması geçirme olasılığı daha yüksektir (5).

Sirozlu hastalarda prognozla ilişkili olan bir diğer skor MELD skorudur. Bu skoru hesaplarken hastanın bilirubin seviyeleri, kreatinin, siroz etyoloji ve INR değeri baz alınarak hesaplanır. MELD skoru, karaciğer nakli bekleyen hastalara öncelik sıralamasını belirlemek üzere tasarlanmış olup ve transplantasyon dışı karaciğer sirozunun prognozunu öngörmede genişleyen bir role sahiptir. Ocak 2016'da Organ Procurement and Transplantation Network Policy tarafından MELD skorunun hesaplanmasında serum sodyum değeri eklenerek skor MELD-Na olacak şekilde güncellenmiştir.

MELD skoru [0,957 x loge (Cre mg/dL) + 0,378 x loge (Bil mg/dL) + 1,120 x log e (INR) + 0,643 ya da (9,6 x Cre mg/dL) + (3,8 x Bil mg/dL) + (11.2 x INR) şeklinde hesaplanmaktadır. MELD skoru ≥ 8 ise 30 ve 90 günlük mortalitenin daha yüksek olduğu, MELD skorunun her 1 artışı için 30-90 günlük mortalitenin %1,4 arttığı bildirilmiştir. MELD skoru ≥15 ise karaciğer transplantasyonu önerilmektedir (40).

Tablo 5: MELD skoru 3 aylık mortalite ilişkisi (41)

MELD SKORU	MORTALİTE
<9	%1,9-3,7
10-19	%6-20
20-29	%19.6-45,5
30-39	%52.6-74.5
>40	%71-100

D VİTAMİNİ

D Vitamini Metabolizması ve Kaynakları

D vitamini ihtiyacımız güneş maruziyeti, diyet ve D vitamini suplementlerinden karşılanmaktadır. Diyetle D vitamini, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. D vitamini en fazla bulunan besinler balık, karaciğer ve yumurta sarısıdır. Besinler genellikle yeterli miktarda D vitamini içermez, D vitaminin ana kaynağı güneş ışığına maruziyettir. Güneş ışığına maruziyet sonucu ultraviyole B ışınları 7 dehidrokolesterolden previtemin D3 oluşturur ve bu hızlıca vitamin D3 (kolekalsiferol) ' e dönüşür. Güneş ışığına aşırı maruziyet sonucu D vitamini intoksikasyonu gerçekleşmez çünkü aşırı vitamin D3 güneş ışınları tarafından yok edilmektedir. Deriden ve diyetle alınan D vitamini ve karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25(OH) vitamin D ye dönüşür. Daha sonra böbreklerde 1-alfa hidroksilasyona uğrayarak aktif D vitamini formu olan 1,25 dihidroksivitamin D (kalsitirol) dönüşür. 1,25 dihidroksivitamin D seviyeleri PTH, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile sıkıca kontrol edilir. Kemiklerde salgılanan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) bu düzenlemede rol alır. Renal kalsiyum emilimi ve intestinal kalsiyum ve fosfor emilimi 1,25 D vitamini varlığında artar. Ayrıca 1,25(OH)2D vitamininin, hücre proliferasyonu inhibe edici, terminal diferansiasyonu uyarıcı, anjiogenezi inhibe edici, insülin üretimini uyarıcı ve renin üretimini inhibe edici biyolojik etkileri

mevcuttur. D vitamini ve metabolitleri birçok dokuda bulunan 24 hidroksilaz enzim tarafından inaktive edilerek safra yoluyla atılmaktadır (2, 42).

D Vitamini Eksikliği

Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25(OH) vitamin D düzeyi ölçülmelidir. Serum 25(OH)vitamin D düzeyi: >30 ng/ml durumunda yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml vitamin D eksikliği, <10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği olarak tanımlanmaktadır (2).

D vitamini eksikliği artık küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. İngiltere'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada; kış ve bahar dönemlerinde erişkin popülasyonun %50'sinden fazlasında vitamin D yetersizliği, %16'sında da ciddi vitamin D eksikliği saptandığı bildirilmiştir (42). Ülkemizde Ankara bölgesinde yapılan bir çalışmada %51,8 oranında vitamin D eksikliği ve %20,7 oranında vitamin D yetersizliği tespit edilmiştir (43).

D vitamini eksikliği nedenleri

Alım ve ya emilim azlığı
-Diyetle yetersiz alım
-Malabsorbsiyon
-Gastrik bypass
-İnce bağırsak hastalıkları (çölyak, inflamatuvar bağırsak hastalıkları)
-Pankreas yetmezliği

Deride sentezin azalması
-Yetersiz güneş ışığı maruziyeti
-Güneş koruyucu kullanımı
-Koyu cilt rengi

Defektif 25-hidroksilasyon
-Karaciğer sirozu

D vitaminin inaktif metabolitlerine artmış yıkımı
-Antikonvulzanlar
-Glukokortikoidler

D vitamini taşıyıcı protein kaybı
-Nefrotik sendrom

Defektif 1-alfa 25-hidroksilasyon
-Kronik böbrek yetmezliği
-Hipotiroidizm
-1-alfa hidroksilaz eksikliği (D vitamini bağımlı rikets-tip1)

Kalsitiriole defektif organ cevabı
- Herediter D vitamini dirençli rikets-tip2 (44).

D Vitaminin Etkileri

D vitamini çocuk ve erişkinlerde pek çok önemli olayda rol alır. Çocukluktan başlayarak büyüme geriliği ve iskelet deformasyonlarına neden olabilir ve daha sonraki yaşamda kalça kırığı riskini artırabilir. Yetişkinlerde D vitamini eksikliği osteopeni ve osteoporozu hızlandırabilir veya şiddetlendirebilir, osteomalaziye ve kas zayıflığına neden olabilir, kırık riskini artırabilir.

Vücuttaki çoğu doku ve hücrenin D vitamini reseptörüne sahip olduğunun keşfi sonrası D vitaminin iskelet sistemi dışı faydaları da saptanmıştır. Son yıllarda D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin, yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmun hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıklarla ilişki içinde olduğu bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda D vitamin düzeyinin 20 ng/ml dan düşük olmasının % 30 ila %50 oranında artmış kolon, prostat ve meme kanseri ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Yüksek enlemlerde yaşayanlarda Hodgkin lenfoma; meme, prostat,

kolon, over, pankreas ve diğer kanserlerden ölme ihtimali düşük enlemlerde yaşayanlarla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde yüksek enlemelerde yaşayanlarda tip1 diyabet, multipl skleroz, chron gibi otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar ile hipertansiyona yakalanma riskinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca şizofreni ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların da D vitamini düşüklüğünde arttığı saptanmıştır (2).

D Vitamini Eksikliği Tedavisi

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 800 IU/gün, 65 yaş ve üzerindekilerde düşmeleri önlemek için 800 IU/gün D vitamini gereklidir.

D vitamin eksikliği yönünden riskli kişilerde önerilen dozlarda takviye yapılmalıdır. Günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU'dir. Kronik karaciğer hastalarında D vitamini yetmezliğini tedavi etmek icin 25 hidroksilasyon gerektirmeyen alfakalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde aktif D vitamini (kalsitriol) (0.25-0.50 mikrogr/gün) kullanılmalıdır. Kalsitriolun yarı ömrü 6 saat olup hiperkalsemi riski yüksektir. Serum kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir. D vitamini ile birlikte yeterli kalsiyum alımı sağlanmalıdır.

Tedavide hedef, serum 25(OH) D düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. Tedavide vitamin D2 ve D3 tipleri kullanabilir, ancak daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek acısından D3 kullanımı tercih edilmelidir. 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(OH) vitamin D düzeyinin 30 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflenmelidir. Hedeflenen D vitamini düzeyine ulaştıktan sonra, D vitamini günlük idame dozu ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumlarda, D vitamini tedavisine 50000 IU/hafta, 3-6 hafta

süre ile devam edilebilir. Kronik böbrek yetmezliğinde, tahmini GFR 30 ml/dk altında olanlarda kalsitriol kullanılmalıdır. GFR 30 ml/dk üzerinde olanlarda D vitamini suplemantasyonunun normal böbrek fonksiyonu olanlardaki gibi yapılması önerilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

MATERYAL METOT

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda 18 ve üzeri yaşlarda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç hastalıkları Kliniği'nde yatan hastalar veya İç Hastalıkları polikliniğinde takip edilmekte olan 50 karaciğer sirozu olan ve 50 karaciğer sirozu olmayan kontrol grubu hasta çalışmamıza alınıp dosyaları geriye dönük incelendi. Çalışmada karaciğer sirozu tanı kriteri olarak karaciğer biyopsisi ile karaciğer siroz tanısı konan ya da karaciğer biyopsisi olmayıp HBV, HCV enfeksiyonu, alkol, kronik otoimmün hepatit olan ve sirozun periferik bulgularından spider anjiom, palmar eritem, jinekomasti olan hastalar, klinik bulgu ve semptomları karaciğer sirozu için tipik olan hepatik ensefalopati, portal hipertansiyon ve portal hipertansiyonun indirekt bulguları olan asit, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom, özefagus varisi, hepatopulmoner sendrom bulgularının hastada olması karaciğer sirozu olarak kabul edilip ve bu hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna 18 yaş üzeri karaciğer sirozu ve bilinen karaciğer hastalığı olmayan 25(OH) vitamin D düzeyi bakılmış hastalar dahil edildi.

Çalışmaya 25(OH) vitamin D düzeyini etkileyecek ilaç kullanan hastalar (vitamin D, kalsiyum, vitamin A, steroid, antiepilektik ilaçlar, bifosfonat kullanan hastalar), kalsiyum ve 25(OH) vitamin D vitamini metabolizmasını etkileyen kronik hastalığı olanlar(kronik böbrek yetmezliği, malabsorbsiyon sendromları, tüberküloz, sarkoidoz), hepatoselüler karsinom dışı malignitesi olan hastalar ve gebeler dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, karaciğer sirozu etyolojisi, komorbid hastalıkları ve enfeksiyon varlığı/ yokluğu bilgileri kayıt edildi. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastaları tespit etmek amacıyla AST, ALT, ALP, GGT, bilirubin ve INR, PT, aPTT, trombosit değerleri kayıt edildi. Asit varlığı fizik muayene bulgularına veya mevcut güncel batın ultrasonografi raporuna göre yok, hafif orta ve şiddetli olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ensefalopati varlığı fizik muayene sonucuna göre yok, Evre 1, Evre 2, Evre3 ve Evre 4 olarak ayrıldı. Hastaların Child skoru ve evresi Child-Pugh evrelemesi ile hesaplandı. Child skoru 5-6 arasında olanlar Child A evresinde, 7-9

aralığında olanlar Child B evresinde, 10-15 aralığında olanlar Child C evresinde yer aldı. . Hastaların kreatinin,total bilirubin, INR ve sodyum parametreleri ile uptodate.com/ Calculator: MELD/MELDNa kullanılarak hastaların MELD ve MELD-Na skorları hesaplandı. Hastaların dosyalarından karaciğer sirozunun major komplikasyonları olan asit, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, spontan bakteriyel peritonit, özefagus varisi, hepatoselüler karsinom , hepatopulmoner sendrom bulguları taranıp kayıt edildi. (). Karaciğer sirozu komplikasyonlarından asit, sarılık, hepatik ensefalopati, özefagus varis kanaması olan hastalar dekompanse karaciğer sirozu, bu komplikasyonları olmayan hastalar kompanse karaciğer sirozu olarak sınıflandırıldı (3).

Serum 25(OH) vitamin D düzeyi değerleri kayıt edildi ve hastalar D vitamini >30 ng/ml durumunda yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml vitamin D eksikliği, <10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği olmak üzere 4 gruba ayrıldı (2).

Çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarla kontrol grubunun D vitamini değeri karşılaştırıldı. Karaciğer sirozu grubu hastalar Child skoru ve evresine göre, MELD ve MELD-Na skoru evresine göre, kompanse ve dekompanse siroz klinik sınıflamasına; enfeksiyon olup olmamasına, karaciğer sirozu komplikasyonlarına göre sınıflandırılarak; sirozun şiddeti ve komplikasyonları ile D vitamini düzeyinin ilişkisi incelenmiştir.

İSTATİSTİK YÖNTEM

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası

karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 50 karaciğer sirozu tanılı hasta, 50 kişi kontrol grubu olmak üzere toplam 100 olgu ile yapıldı. Hasta grubu 33 (%66) erkek ile 17 (%34) kadın ve kontrol grubunda 33 (%66) erkek ile 17 (%34) kadından oluşmakta idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 60,86±12,22 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 59,52±13,07 idi.

Tablo 6: Popülasyonun genel özelliklerin dağılımı

		Hasta grubu	**Kontrol grubu**	**p**
		Ort±SS	**Ort±SS**	
Yaş		60,86±12,22	59,52±13,07	[1]**0,598**
		n (%)	**n (%)**	
Cinsiyet				
	Erkek	33 (%66)	33 (%66)	[3]**1,000**
	Kadın	17 (%34)	17 (%34)	

[1]*Student t test* [2]*Fisher freeman halton test* [3]*Continuity (yates) düzeltmesi* **p<0.05*

Karaciğer sirozlu hastaların etyolojik dağılımları Tablo 7'de görüldüğü gibidir. Hastaların %22 sinde HBV'ye, %22 sinde kriptojenik etyolojiye , %18'inde alkolizme , %18'inde non-alkolik steatohepatite, %12 sinde HCV'ye %6'sında bilyer etyolojilere ve %2'sinde otoimmün karaciğer hastalıklarına bağlı idi.

Tablo 7: Karaciğer sirozu etyolojik dağılım

		n	%
Siroz etyoloji (n=50)	**HBV**	11	22
	Kriptojenik	11	22
	NASH	9	18
	Alkolik	9	18
	HCV	6	12
	Bilyer	3	6
	Otoimmün	1	2

Hastaların %20'sinin Child A iken, %50'sinin B ve %30'unun C sınıfıdır. %10'unun MELD skoru değeri 9 ve altındayken, %78'inin 10-19 arasında, %10'unun 20-29 arasında ve %2'sinin 40 ve üzerindedir. Hastaların %50'sinde asit, %12'sinde varis kanama, %30'unda ensefalopati, %4'ünde hepatorenal sendrom, %4'ünde spontan bakteriyel peritont ve %8'inde hepatoselüler karsinom görülmektedir. %76'sı dekompanse iken, %24'ü kompansedir.

Tablo 8: Karaciğer sirozlu hastaların dağılımı

		n	%
Child Sınıfı (n=50)	**A**	10	20
	B	25	50
	C	15	30
MELD Skoru (n=50)	**≤9**	5	10
	10-19 arası	39	78
	20-29 arası	5	10
	≥40	1	2
Asit (n=50)	**Var**	25	50
	Yok	25	50
Varis Kanama (n=50)	**Var**	6	12
	Yok	44	88
Ensefalopati (n=50)	**Var**	15	30
	Yok	35	70
HRS (n=50)	**Var**	2	4
	Yok	48	96
HPS (n=50)	**Yok**	50	100
SBP (n=50)	**Var**	2	4
	Yok	48	96
HCC (n=50)	**Var**	4	8
	Yok	46	92
Kompasasyon (n=50)	**Dekompanse**	38	76
	Kompanse	12	24

HRS: Hepatorenal Sendrom SBP:Spontan Bakteriyel Peritonit

HCC: Hepatoselüler Karsinom

Hastaların %20'sinde enfeksiyon görülürken, %80'inde görülmemektedir. Enfeksiyonların dağılımı 5 (%50) kişi idrar yolu enfeksiyonu, 2 (%20) kişi spontan bakteriyel peritonit, 1 (%10) kişi pnömoni, 1 (%10) kişi selülit, 1 (%10) kişi sepsis olarak dağılmaktadır.

Tablo 9: Karaciğer sirozlu hastaların enfeksiyon durumu

		n	%
Enfeksiyon varlığı (n=50)	**Var**	10	20
	Yok	40	80
Enfeksiyonlar (n=10)	**İYE**	5	50
	SBP	2	20
	Pnömoni	1	10
	Selülit	1	10
	Sepsis	1	10

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu SBP:Spontan Bakteriyel Peritonit

Çalışma parametrelerinin dağılımı tablo 10 da verildiği gibidir.

Tablo 10:Çalışma parametrelerinin dağılımı

	Hasta (n=50)	**Kontrol (n=50)**
ALT U/L	31.68±18.1	22.46±11.40
AST U/L	53.38±38.6	20.92±7.77
Albumin g/dL	2.84±0.67	4.54±6.04
T.Bilirubin mg/dL	2.58± 2.59	0.69±0,33
INR	1.57± 0.42	1.05±0,11
Kreatinin mg/dL	0.87±0.41	0.84±0.14
Sodyum mEq/L	137.38± 4.18	138.26±3,50
Hemoglobin g/dL	10.14±2.00	12.41±2.10
Beyaz Küre 10^9/L	5.7±3.00	9.30±4.37
Trombosit10^9/L	96.28±40.90	242.27±101.45
Child Skoru	8,52±2,44	
MELD	14,3±5,77	
MELD-Na ***(medyan)***	15,1±6,44	

Tablo 11: Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve D vitamini parametrelerinin değerlendirilmesi

	Hasta grubu	**Kontrol grubu**	**p**
	Ort±SS	**Ort±SS**	
Yaş	60,86±12,22	59,52±13,07	[1]**0,598**
25(OH) vitamin D (ng/ml)	8,33±5	11,82±6,37	[1]**0,003***
	n (%)	**n (%)**	
D vitamini grup			
<10 ng/ml	33 (%66)	18 (%36)	[2]**0,002***
10-20 ng/ml	17 (%34)	27 (%54)	
20 ng/ml üzeri	0 (%0)	5 (%10)	

[1]Student t test [2]Fisher freeman halton test [3]Continuity (yates) düzeltmesi
**p<0.05*

Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Hasta grubun D vitamini düzeyi 8,33±5 ng/ml, kontrol grubunun D vitamini düzeyi 11,82±6,37 ng/ml olarak saptanmıştır. Hasta grubunun D vitamini değerleri, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.003; p<0.05).

Hasta grubunun D vitamini değeri 10'un altında olan grubun oranı (%66), Kontrol grubundan (%36) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.002; p<0.05).

Tablo 12: 25(OH) vitamin D düzeylerinin dağılımı

D vitamini	<10 ng/ml	10-20 ng/ml	20-30 ng/ml	>30 ng/ml	Toplam
Hasta	33(%66)	17(%34)	0(%0)	0(%0)	50
Kontrol	18(%36)	27(%54)	4(%8)	1(%2)	50

Tablo 13 :Gruplarda ayrı ayrı cinsiyete göre D vitamininin değerlendirilmesi

	Cinsiyet	25(OH) vitamin D
		Ort±SS
Hasta grubu	Erkek	8,66±4,5
	Kadın	7,7±5,94
	p	0,525
Kontrol grubu	Erkek	13,45±6,22
	Kadın	8,65±5,55
	p	0,010*

Student t test **p<0.05*

Hasta grubunda; Erkekler ve kadınlar arasında D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Kontrol grubunda; Erkeklerin D vitamini değerleri, kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.010; p<0.05).

Tablo 14: Gruplarda ayrı ayrı yaş ile D vitamini arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

			Yaş
Hasta grubu	**25(OH) vitamin D**	**r**	0,124
		p	0,390
Kontrol grubu	**25(OH) vitamin D**	**r**	-0,231
		p	0,107

Pearson korelasyon analizi

Hasta grubunda; Yaş ile D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

Kontrol grubunda; Yaş ile D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 15: Hasta grubunda D vitaminin ile Child, MELD, MELD-Na skorlarının, albümin ve INR değerleri arasındaki korelasyonunun değerlendirilmesi

		25(OH) vitamin D
Child Skoru	**r**	-0,577
	p	0,000*
MELD	**r**	-0,328
	p	0,020*
MELD-Na	**r**	-0,286
	p	0,044*
Albümin	**r**	0,627
	p	0,000*
INR	**r**	-0,372
	p	0,008*

*Pearson korelasyon analizi *p<0.05*

Hasta grubunda;

D vitamini ile Child skoru değerleri arasında ters yönlü, %57.7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05).

D vitamini ile MELD skoru değerleri arasında ters yönlü, %32.8 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0.020; p<0.05).

D vitamini ile MELD-Na skoru değerleri arasında ters yönlü, %28.6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0.044; p<0.05).

D vitamini ile albümin değerleri arasında pozitif yönlü, %62.7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05).

D vitamini ile INR değerleri arasında ters yönlü, %37.2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır (p:0.008; p<0.05).

Tablo 16: : Hasta Grubunda Child Sınıfına, MELD Skoruna ve MELD -Na Skoruna Göre D Vitamininin Değerlendirilmesi

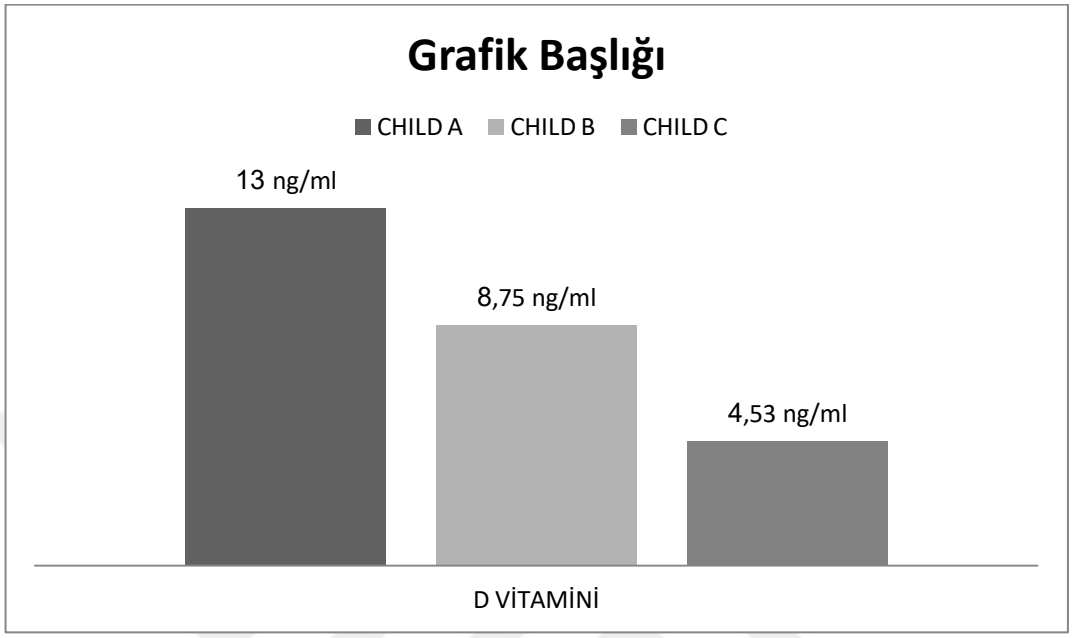
		25(OH) vitamin D (ng/ml)
		Ort±SS
Child Sınıfı	**A**	13±3,36
	B	8,75±4,85
	C	4,53±2,91
	p	**0,000***
MELD	**≤9**	10,62±6,06
	10-19 arası	8,54±5,02
	20-29 arası	4,58±2,38
	p	**0,146**
MELD-Na	**≤9**	10,62±6,06
	10-19 arası	8,54±5,02
	20-29 arası	4,58±2,38
	p	**0,146**

Oneway anova test *$p<0.05$

Not 1: MELD skoru 40 ve üzerinde olan 1 kişi olduğundan analiz dışı bırakılmıştır.

Not 2: MELD-Na skoru 40 ve üzerinde olan 1 kişi olduğundan analiz dışı bırakılmıştır.

Şekil 1: Hasta grubunda Child sınıfına göre D vitamini değerlerinin ortalamasının grafik gösterimi



Tablo 17: Child sınıflarına göre D vitamini değerlerinin dağılımı

	CHILD SINIFI		
D VİTAMİNİ	CHILD A	CHILD B	CHILD C
<10 ng/ml	2 (%20)	16(%64)	15(%100)
10-20 ng/ml	8(%80)	9(%36)	0
>20 ng/ml	0	0	0
n=50	10	25	15

Hasta grubunda;

Child sınıfları arasında D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; A sınıfının D vitamini değerleri, B ve C sınıflarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.021; p_2:0.000; p<0.05).

B sınıfının D vitamini değerleri, C sınıfından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.007; p<0.05).

MELD skoru grupları arasında D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

MELD-Na skoru grupları arasında D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 18: Hasta grubunda asit, varis kanama ve ensefalopati varlığı parametrelerine göre D vitamininin değerlendirilmesi

		D vitamini
		Ort±SS (ng/ml)
Asit	**Var**	6,38±4,66
	Yok	10,29±4,61
	p	**0,005***
Varis kanama	**Var**	7,38±3,57
	Yok	8,46±5,18
	p	**0,624**
Ensefalopati	**Var**	5,41±3,97
	Yok	9,59±4,91
	p	**0,006***

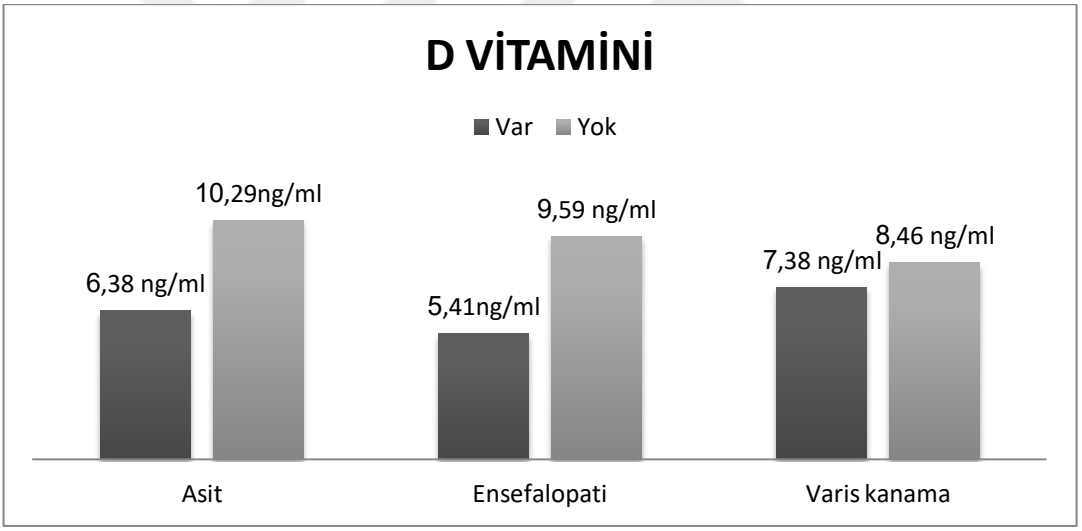
Student t test **p<0.05*

Tablo 19: Hasta grubunda asit, varis kanama ve ensefalopati varlığı parametrelerine göre D vitamininin değerlendirilmesi-2

	D VİTAMİNİ(ng/ml)		
	VAR	YOK	p
Asit	6,38±4,66	10,29±4,61	**0,005***
Hepatik Ensefalopati	5,41±3,97	9,59±4,91	**0,006***
Varis Kanama	7,38±3,57	8,46±5,18	**0,624**

Student t test *$p<0.05$

Şekil 2: Hasta grubunda asit, varis kanama ve ensefalopati varlığı parametrelerine göre D vitamini değerlerinin ortalamasının grafik gösterimi



Hasta grubunda;

Asit görülenlerin D vitamini değerleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.005; $p<0.05$).

Varis kanama görülenler ve görülmeyenler arasında D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Ensefalopati görülenlerin D vitamini değerleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.006; $p<0.05$).

Tablo 20: Hasta grubunda çalışma parametrelerine göre D vitamininin değerlendirilmesi

		D vitamini (ng/ml)
		Ort±SS
Enfeksiyon	**Var**	5,7±2,62
	Yok	8,99±5,25
	p[1]	**0,009***
Kompansasyon	**Dekompanse**	7,13±4,66
	Kompanse	12,15±4,14
	p[1]	**0,002***
Albumin (n=50)	**>3.5 mg/dl**	13,6±4,23
	2.8-3.5 mg/dl	9,34±4,35
	<2.8 mg/dl	4,92±3,01
	p[2]	**0,000***
Albümin grup	**≤3.5 mg/dl**	7,39±4,58
	>3.5 mg/dl	13,28±4,33
	p[1]	**0,002***
INR grup	**<1.5**	10,01±5,21
	>1.5	6,01±3,66
	p[1]	**0,004***
Siroz etyoloji	**Alkol**	8,8±3,86
	Viral hebatit	9,85±5,96
	Kriptojenik	6,25±3,32
	NASH	6,91±5,05
	p[2]	**0,231**

*[1]Student t test [2]Oneway anova test *p<0.05*

Not: Siroz etyolojilerinde "Bilyer" ve "Otoimmün" etyolojileri sayıları azlığı nedeniyle analiz dışı bırakılmıştır.

Hasta grubunda;

Enfeksiyon görülenlerin D vitamini değerleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.009; p<0.05).

Dekompanse grubunun D vitamini değerleri, kompanse grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.002; p<0.05).

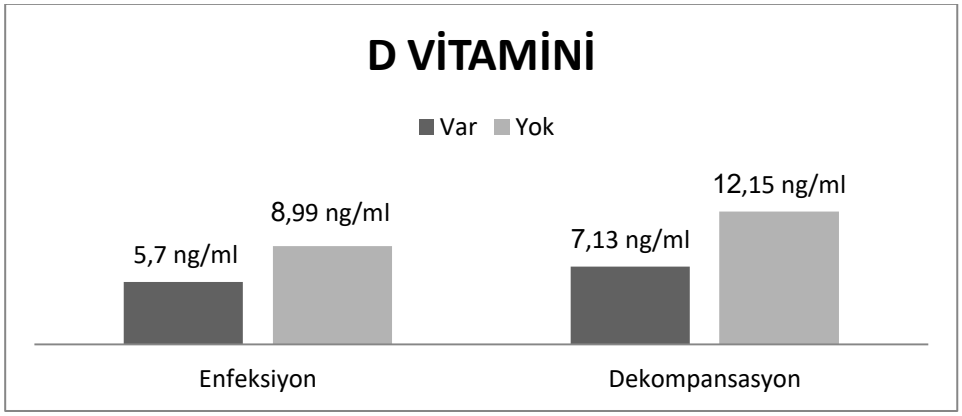
Albumin değerlerine göre (>3.5 mg/dl, 2.8-3.5 mg/dl, <2.8 mg/dl olanlar olmak üzere) 3 gruba ayrıldığında gruplar arasında D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; albumin >3.5 mg/dl olan grubun D vitamini değerleri, albumin 2.8-3.5mg/dl ve albumin <2.8 mg/dl gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.017; p_2:0.000; p<0.05). Albumin 2.8-3.5mg/dl olan grubun D vitamini değerleri, albumin <2.8 mg/dl istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.002; p<0.05).

Albümin değeri 3.5 mg/dl ve altında olanların D vitamini değerleri, 3.5 mg/dl üstünde olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.002; p<0.05).

INR değeri 1.5 altında olanların D vitamini değerleri, 1.5 üstünde olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.004; p<0.05).

Siroz etyoloji grupları arasında D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Şekil 3: Hasta grubunda enfeksiyon ve dekompasasyon varlığı parametrelerine göre D vitamini değerlerinin ortalamasının grafik gösterimi



Tablo 21: Hasta grubunda D vitamini grupları arasında Child skorunun ve siroz etyolojisinin değerlendirilmesi

Hasta grubu	D vitamini grup		*Total*	p
	<10	**10-20 arası**		
	Ort±SS (medyan)	**Ort±SS (medyan)**	***Ort±SS (medyan)***	
Child skoru	9,55±2,21 (9)	6,53±1,46 (6)	*8,52±2,44 (8,5)*	[1]**0,000***
Siroz etyoloji *n(%)*				
Alkol	6 (%19,4)	3 (%20)	*9 (%19,6)*	[2]**0,210**
Viral hepatit	9 (%29)	8 (%53,3)	*17 (%37)*	
Kriptojenik	10 (%32,3)	1 (%6,7)	*11 (%23,9)*	
NASH	6 (%19,4)	3 (%20)	*9 (%19,6)*	

[1]*Mann whitney U test* [2]*Fisher freeman halton test* *$p<0.05$

Hasta grubunda;

D vitamini değeri 10'un altında olan grubun Child skoru değerleri, 10 ile 20 arasında olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; $p<0.05$).

D vitamini grupları arasında siroz etyolojisi grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Karaciğerin vücudumuzda sentez, detoksifikasyon, ekskresyon gibi önemli fonksiyonları mevcuttur. Karaciğer sirozu ilerledikçe bu fonksiyonların bozulmasının klinik sonuçları ile karşı karşıya kalmaktayız. . Bu fonksiyonlardan biri de D vitamini sentezidir ve 25 hidroksilaz enzimi ile 25(OH) vitamin D ye dönüşüm karaciğerde gerçekleşir. Karaciğer sirozlu hastalarda D vitamini eksikliğinde kilit rol sentez basamağındaki kusur olmakla birlikte, kolestaza bağlı emilim azlığı, kronik hastalığa bağlı oral alım azlığı ve hastaların immobil olmasına bağlı olarak güneşe maruziyetin azalması gibi pek çok faktör söz konusudur.

Çalışmamızda karaciğer sirozu grubunun D vitamini düzeyi,(8,33±5 ng/ml) olarak saptanmıştır. Serum 25(OH)vitamin D düzeyi: >30 ng/ml durumunda yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml vitamin D eksikliği, <10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği olacak şekilde tanımlanmaktadır. Hastalar bu sınıflamaya göre gruplandığında çalışmamızda karaciğer sirozlu grupta 50 (%100) hastada vitamin D eksikliği ve 33 (%66) hastada ciddi vitamin D eksikliği olduğu görülmüştür.

Fabian Finkelmeier ve ark tarafından yapılan çalışmada da hastaların D vitamini düzeyi ortalaması 8.9 ± 7.1 ng/ml olarak saptanmış olup hastaların %92 sinde vitamin D eksikliği, 68.9% unda ciddi vitamin D eksikliği olduğu görülmüştür (). Mayr U. ve ark tarafından yoğun bakım takibinde olan sirotik hastalarla yapılan çalışmada da hastaların %88 inde vitamin D eksikliği (<20 ng/ml), %55 inde ciddi vitamin D eksikliği eksikliği (<10 ng/ml) saptanmış, ayrıca karaciğer sirozlu hastaların D vitamini düzeyi 6.0 (4.0-7.5). ng/ml olarak bulunmuştur (45).

Çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunun D vitamini düzeyi,(8,33±5 ng/ml) kontrol grubundan (11,82±6,37 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.003; p<0.05). Ayrıca hasta grubunda ciddi vitamin D yetersizliği olanların oranı (%66), kontrol grubunun oranından (%36) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.002; p<0.05).

Çalışmamıza paralel pek çok çalışmada da karaciğer sirozlu hastalarda D vitamini eksikliğinin yaygın ve şiddetli şekilde görüldüğünü ortaya konmuştur (46).

Çalışmamızın temel amacı Child skoru ile D vitamini arasındaki ilişkiyi saptamaktı. Çalışmamızda D vitamini ile Child skoru değerleri arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır (p:0.000; $p<0.05$). Ayrıca D vitamini ile MELD skoru değerleri arasında ters yönlü (p:0.020; $p<0.05$) ve D vitamini ile MELD-Na skoru değerleri arasında ters yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur (p:0.044; $p<0.05$). Çalışmamız karaciğer sirozu ilerledikçe yani Child ve MELD skoru artıkça hastaların D vitamin düzeyinin düştüğünü göstermektedir. Bu sonuçlara paralel olarak Jamil, Z ve ark ve (47) ve NF Fernández ve ark. (7) tarafından yapılan çalışmalarda da yüksek Child ve MELD skoru saptanan hastaların D vitamini değerleri anlamlı ölçüde düşük görülmüştür.

Çalışmamızda Child A sınıfının D vitamini 13±3,3691 ng/ml, Child B Sınıfının D vitamini 8,75±4,8591 ng/ml ve Child B sınıfının 4,53±2,91 ng/ml olarak saptanmış olup, Child sınıfları arasında D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p:0.000; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; A sınıfının D vitamini değerleri, B ve C sınıflarından istatistiksel olarak düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.021; p_2:0.000; $p<0.05$). B sınıfının D vitamini değerleri, C anlamlı sınıfından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.007; $p<0.05$). Ayrıca D vitamini değeri 10 ng/ml'un altında olan grubun Child skoru değerleri (9,55±2,21) 10 ile 20 ng/ml arasında olan gruptan (6,53±1,46) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; $p<0.05$). Child skoru gibi Child sınıfı ile de vitamin D değeri arasında ters yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur. Karaciğer sirozunun prognozunu belirlemek üzere kullanılan parametreler olan Child ve MELD skorları ile D vitamini düzeyi arasında saptanan korelasyon D vitaminin karaciğer sirozunda prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda karaciğer sirozun komplikasyonları ile D vitamin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Asit görülen hastaların D vitamin düzeyinin asit

görülmeyenlerden (p:0.005; p<0.05) ve ensefalopati görülen hastaların D vitamin düzeyinin ensefalopati görülmeyenlerden düşük olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmamızda varis kanaması ile D vitamini arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p>0.05). Hepatoselüler karsinom (3 kişi) Hepatorenal sendrom (2 kişi) ve ve Spontan bakteriyel peritonit (2 kişi) olan hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Karaciğer sirozunun komplikasyonları ile D vitamini değeri üzerine yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Paternesto ve ark tarafından hastaların D vitamin düzeyleri ile HPVG arasında ilişki araştırılmış, HPVG 10 mm/Hg' nın üzerinde ve altında olan hastaların D vitamini değerleri karşılaştırılmıştır. Portal hipertansiyon HPVG nin, 5 mmHg'nın üzerinde olması ile tanımlanır ancak varis kanaması, asit, hepatik ensefalapati gibi komplikasyonlar HPVG 10 mmHg'nın üzerine ulaştığında meydana gelir (20). Paternostro ve ark tarafından yapılan çalışmada karaciğer sirozu komplikasyonlarının geliştiği basınç olan HPVG ≥ 10 mmHg'ya üzerinde olan grupta D vitamini değerlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (48). Fabian Finkelmeier ve ark tarafından hepatorenal sendrom ve masif asit olan hastaların D vitamin değerlerinin bu komplikasyonların gelişmediği hastalardan daha düşük olduğu saptanmıştır (49).

D vitamini immün sistem hücrelerini regüle eden immün bir modülatör olarak görev yapmaktadır (50) ve D vitamini eksikliği ile bakteriyel enfeksiyonlar arasında ilişki saptayan çalışmalar mevcuttur (51). Çalışmamızda enfeksiyon görülen ve görülmeyen karaciğer sirozlu hastalar karşılaştırıldığında enfeksiyon görülenlerin D vitamini değerleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.009; p<0.05).

Anty R. ark tarafından yapılan çalışmada da bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların D vitamini düzeyi bakteriyel enfeksiyonu olmayanlardan belirgin olarak düşük saptanmış ve düşük D vitamini değerlerinin karaciğer sirozlu hastalarda bakteriyel enfeksiyon riski için bağımsız bir faktör olduğu söylenmiştir (52).

Çalışmamızda dekompanse karaciğer sirozu olan grubunun D vitamini değerleri (7,13±4,66 ng/ml), kompanse karaciğer sirozu grubundan (12,15±4,14 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.002; p<0.05). Kontrol grubunun D vitamini düzeyi (11,82±6,37 ng/ml) olarak bulunmuşken, kompanse karaciğer sirozlu grubun D vitamini düzeyi (12,15±4,14 ng/ml) benzer olarak saptanmıştır. Karaciğer sirozunun geliştiği ilk dönemler olan kompanse siroz evresinde hastaların D vitamini düzeyinin sağlıklı kişiler gibi olduğu, farkın hasta dekompanse oldukça ortaya çıktığı saptanmıştır.

Hastalar kompanse evreden dekompanse evreye geçtikte mortalite oranları artmaktadır. Caroline S. Stokes ve ark tarafından yapılan çalışmada düşük D vitamini değerleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmış, özellikle 6 ng/ml altı ve üstü karşılaştırıldığında mortalite oranları arasında anlamlı fark olduğu belirtilmiştir (53). Ayrıca Fabian Finkelmeier ve ark tarafından yapılan çalışmada da dekompanse sirozlu hastalar ile bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların D vitamini değeri düşük olarak saptanmış ve düşük D vitamini düzeyi ile mortalite arasında ilişki olduğu bulunmuştur (49). Bizim çalışmamızda da mortalitenin arttığı durumlar olan dekompansasyon ve enfeksiyon ile düşük D vitamini düzeyleri arasında ilişki saptanmış, D vitamini düzeyinin mortalitenin bir prediktörü olarak kullanılabiliceği düşünülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastalar etyolojilerine göre ayrıldığında hastaların %22 sinde HBV'ye, %22 sinde kriptojenik etyolojiye , %18'inde alkolizme , %18'inde non-alkolik steatohepatite, %12 sinde HCV'ye %6'sında bilyer etyolojilere ve %2'sinde otoimmün karaciğer hastalıklarına bağlı siroz geliştiği görülmüştür. Çalışmamızda siroz etyolojisi ile D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. (p>0.05). Çalışmamıza benzer olarak Khan ve ark. yaptığı çalışmada da etyoloji ile D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (54).

D vitamini sentez basamaklarından 25 hidroksilaz enzimi ile 25(OH) vitamin D ye dönüşüm karaciğerde gerçekleşmektedir. Karaciğer sentez kapasitesini

gösteren ana parametreler olan serum albümini ve INR değerleri () ile D vitamin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda D vitamini ile albümin değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur (p:0.000; $p<0.05$). Jamil, Z ve ark ve tarafından yapılan çalışmada da çalışmamıza paralel olarak albumin ile D vitamini arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır (47). Ayrıca çalışmamızda D vitamini ile INR değerleri arasında ters yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur. (p:0.008; $p<0.05$). Paternostro ve ark tarafından yapılan çalışmada da PT değeri ile D vitamini arasında ve çalışmamıza parelel olarak ilişki bulunmuştur (48). Bu veriler D vitamini düzeyinin karaciğer sentez fonksiyonun takibinde albumin ve INR gibi bir belirteç olarak kullanabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızda karaciğer sirozlu hastalarda D vitamini eksikliğinin yaygın ve ciddi düzeylerde görüldüğü saptanmıştır.

Karaciğer sirozlu hastalarda sirozun evresini tayin etmekte kullanılan Child, MELD ve MELD-Na gibi skorlarla D vitamini düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmış ve karaciğer sirozunun evresi kötüleştikçe D vitamini düzeyinin düştüğü görülmüştür. Asit, hepatik ensefalopati gibi major komplikasyonların görüldüğü karaciğer sirozlu hastaların D vitamin düzeylerinin, görülmeyenlerden daha düşük olduğu saptanmış, ayrıca dekompanse hastaların D vitamini düzeyinin kompanse hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bakteriyel enfeksiyonu olan karaciğer sirozlu hastaların olmayanlara göre D vitamini düzeyi düşük saptanmıştır.

Karaciğer sirozlu hastaların D vitamin düzeyleri ile albumin ve INR değerleri ilişki bulunmuş olup, bu bize D vitaminin karaciğer sentez fonksiyonlarının takibinde bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak karaciğer sirozlu hastalarda D vitamini eksikliği sık görülmektedir bu sebeple siroz hastalarının D vitamini değerleri rutin olarak kontrol edilmelidir. Ciddi D vitamin düşüklüğünün major komplikasyon ve dekompansasyon gelişimi ile ilşkisi saptanmış olup, düşük D vitamin düzeyinin ileri karaciğer fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olabileceği kanaatine varılmıştır. Bu bize D vitamini değerinin karaciğer sirozunun prognoz ve mortalitesini predikte etmekte önemli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yang F, Ren H, Gao Y, Zhu Y, Huang W. The value of severe vitamin D deficiency in predicting the mortality risk of patients with liver cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019. doi:10.1016/j.clinre.2019.03.001

2. Holick MF. Medical progress: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007. doi:10.1056/NEJMra070553

3. GUADALUPE Garcia-Tsao, GOLDMAN L and AIS. No Title. In: *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. ; 2015.

4. Kang W, Kim SU, Ahn SH. Non-invasive prediction of forthcoming cirrhosis-related complications. *World J Gastroenterol*. 2014. doi:10.3748/wjg.v20.i10.2613

5. Goldberg E, Chopra S, Editor S, Runyon BA, Editor D, Travis AC. Cirrhosis in adults : Overview of complications , general management , and prognosis. *UpToDate*. 2014.

6. Venu M, Martin E, Saeian K, Gawrieh S. High prevalence of vitamin A deficiency and vitamin D deficiency in patients evaluated for liver transplantation. *Liver Transplant*. 2013. doi:10.1002/lt.23646

7. Fernández Fernández N, Linares Torres P, Joáo Matias D, Jorquera Plaza F, Olcoz Goñi JL. Vitamin D deficiency in chronic liver disease, clinical-epidemiological analysis and report after vitamin d supplementation. *Gastroenterol y Hepatol (English Ed*. 2016;39(5):305-310. doi:10.1016/j.gastre.2016.04.007

8. Dietrich CG, Götze O, Geier A. Molecular changes in hepatic metabolism and transport in cirrhosis and their functional importance. *World J Gastroenterol*. 2016. doi:10.3748/wjg.v22.i1.72

9. Ganong WF. No Title. In: 22, ed. *Ganong Medical Physiology*. ; 2002.

10. McCormick PA. Hepatic Cirrhosis. In: *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System, 12th Edition*. ; 2011. doi:10.1002/9781444341294.ch7

11. FAUCİ, A.S. et al. No Title. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. ; 2013.

12. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. 1999. doi:10.1002/hep.510290347

13. M S. Karaciğer Sirozu olan Hastalarda Malnutrisyon , Vücut Bileşimi, Enerjicve Besin Ögeleri Alımının Değerlendirilmesi. 2013.

14. H. Ç. Karaciğer Sirozu Olan Hastalarda Serum Visfatin , HBA1C, İnsülin , C Peptid ve Açlık Kan Şekeri (AKŞ) Düzeyleri. 2014.

15. Askgaard G, Grønbæk M, Kjær MS, Tjønneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study. *J Hepatol*. 2015;62(5):1061-1067. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.005

16. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol*. 1978. doi:10.1136/jcp.31.5.395

17. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006.

18. Papadakis, M. A., & McPhee SJ. No Title. In: *Current Medical Diagnosis and Treatment*. McGraw-Hill; 2016.

19. Murray CJL, Abraham J, Ali MK, et al. The State of US health, 1990-2010: Burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013. doi:10.1001/jama.2013.13805

20. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007. doi:10.1053/j.gastro.2007.05.024

21. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int*. 2017. doi:10.1111/liv.13277

22. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Mechanisms of Disease: Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1998. doi:10.1056/NEJM199808203390807

23. Sandhu BS, Sanyal AJ. Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2005. doi:10.1016/j.cld.2005.07.008

24. Bruce A Runyon M, Keith D Lindor M. Evaluation of adults with ascites. *UpToDate*. 2018.

25. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013

26. Sanyal AJ, Genning C, Rajender Reddy K, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology*. 2003. doi:10.1053/gast.2003.50088

27. Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. doi:10.1002/14651858.cd004889.pub2

28. Schiano, T. D., & Bodenheimer HC. Complications of chronic liver disease. In: *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. 2nd ed. ; 2002.

29. Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis in adults: Treatment and prophylaxis. *Up to date*. 2016.

30. Fernández J, del Arbol LR, Gómez C, et al. Norfloxacin vs Ceftriaxone in the Prophylaxis of Infections in Patients With Advanced Cirrhosis and Hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006. doi:10.1053/j.gastro.2006.07.010

31. Titó L, Rimola A, Ginès P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Frequency and predictive factors. *Hepatology*. 1988. doi:10.1002/hep.1840080107

32. Öztürk, O., Tuncer, İ., Doğanay, L., Yorulmaz, E., Çolak, Y., & Yılmaz Enç F. Sirozlu hastalarımızda hepatik ensefalopati'yi tetikleyici faktörler. *Göztepe Tıp Derg*. 2010.

33. Cárdenas A. Hepatorenal syndrome: A dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40952.x

34. Balogh J, Victor D, Asham EH, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma*. 2016;Volume 3:41-53. doi:10.2147/JHC.S61146

35. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005. doi:10.1002/hep.20933

36. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Agustí A. Hepatopulmonary disorders: Gas exchange and vascular manifestations in chronic liver disease. *Compr Physiol*. 2018. doi:10.1002/cphy.c170020

37. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973. doi:10.1002/bjs.1800600817

38. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: Still a major surgical challenge. *Surgery*. 1997. doi:10.1016/S0039-6060(97)90080-5

39. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve J -P. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*. 1987. doi:10.1002/hep.1840070408

40. Bambha, K., & Kamath PS. Model for end-stage liver disease (MELD). *UpToDate*. 2013.

41. Aiello FI, Bajo M, Marti F, Gadano A, Musso CG. Model for End-stage Liver Disease (MELD) score and liver transplant: benefits and concerns. *AME Med J*. 2017;2:168-168. doi:10.21037/amj.2017.10.10

42. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği Pandemic Era: Vitamin D Deficiency and Insufficiency. *Turk Osteoporoz Derg*. 2014. doi:10.4274/tod.94830

43. GÜRSOY G. TÜRKİYE'NİN DOĞU BÖLGESİNDE 25-HİDROKSİ VİTAMİN SEVİYESİ İLE DİSLİPİDEMİ VE İNSÜLİN REZİSTASINI ARASINDAKİ İLİŞKİ. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastan Tıp Derg*. 2018;51(2):90-97. https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeahtd/issue/40776/469722. Accessed March 1, 2020.

44. Dawson-Hughes B, Rosen CJ. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment.No Title. *UpToDate*.

45. Mayr U, Fahrenkrog-Petersen L, Batres-Baires G, et al. Vitamin D Deficiency Is Highly Prevalent in Critically Ill Patients and a Risk Factor for Mortality: A Prospective Observational Study Comparing Noncirrhotic Patients and Patients With Cirrhosis. *J Intensive Care Med*. October 2018:088506661880384. doi:10.1177/0885066618803844

46. Konstantakis C. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2016. doi:10.20524/aog.2016.0037

47. Jamil Z, Arif S, Khan A, Durrani AA, Yaqoob N. Vitamin D Deficiency and Its Relationship with Child-Pugh Class in Patients with Chronic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(2):1-6. doi:10.14218/JCTH.2017.00055

48. Paternostro R, Wagner D, Reiberger T, et al. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(1-2):8-15. doi:10.1007/s00508-016-1127-1

49. Finkelmeier F, Kronenberger B, Zeuzem S, Piiper A, Waidmann O. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Infections and Mortality in Patients with Cirrhosis. Avila MA, ed. *PLoS One*. 2015;10(6):e0132119. doi:10.1371/journal.pone.0132119

50. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(4):482-496. doi:10.1016/j.coph.2010.04.001

51. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. Association of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Sepsis in the Critically Ill. *Crit*

Care Med. 2014;42(1):97-107. doi:10.1097/CCM.0b013e31829eb7af

52. Anty R, Tonohouan M, Ferrari-Panaia P, et al. Low Levels of 25-Hydroxy Vitamin D are Independently Associated with the Risk of Bacterial Infection in Cirrhotic Patients. *Clin Transl Gastroenterol*. 2014;5(5):e56. doi:10.1038/ctg.2014.6

53. Stokes CS, Krawczyk M, Reichel C, Lammert F, Grünhage F. Vitamin D deficiency is associated with mortality in patients with advanced liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(2):176-183. doi:10.1111/eci.12205

54. Khan MA, Dar HA, Baba MA, Shah AH, Singh B, Shiekh NA. Impact of Vitamin D Status in Chronic Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(5):574-580. doi:10.1016/j.jceh.2019.03.001

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Gizem Altınok Övünç

Doğum yeri ve tarihi : Kırklareli – 01.01.1991

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Evli

Askerlik durumu :

İletişim adresi ve telefonu Çiçekçi mah., Şair Nesimi sok. , Taç apartmanı, No:8/10 Üsküdar/İstanbul e-mail: gizemmm136@hotmail.com Tel: 05445242033

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune SUAM İç Hastalıkları Kliniği

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Kırklareli Fen Lisesi

Hamdi Helvacıoğlu İlköğretim Okulu

III- Mesleki Deneyimi

SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune SUAM İç Hastalıkları Kliniği , Asistan Hekim

Kırklareli Devlet Hastanesi Acil Servis , Pratisyen Hekim

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Verdiği konferans ya da seminerler:

- SBÜ Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde
  - Otoimmün Hemolitik Anemi İle Prezente Olan Lenfoma olgu sunumu
- SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde
  - Sekonder Hipertansiyona Yaklaşım
  - Ödemli Hastaya Yaklaşım
  - Adrenal Kitleye Yaklaşım
  - Plevral Efüzyona Yaklaşım
  - Antibiyotikler ve AlerjiMekanizmaları

Katıldığı paneller :

19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi

21. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi

Sapanca Geleneksel İç Hastalıkları Günleri 2018

Gastroenteroloji Akademisi 2018