



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

### Kronik karaciğer hastalığı olan çocukların D vitamini düzeyleri

Vitamin D levels of children with chronic liver disease

Fatih Gürbüz<sup>1</sup>, Mehmet Ağın<sup>2</sup>, Eda Mengen<sup>1</sup>, Hüseyin Elçi<sup>3</sup>, İlker Ünal<sup>4</sup>, Gökhan Tümgör<sup>2</sup>, Bilgin Yüksel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, <sup>2</sup>Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, <sup>3</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>4</sup>Biyostatistik Anabilim Dalı, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2018;43(2):450-456*

#### Abstract

**Purpose:** Vitamin D is a hormone that plays an important role in the regulation of calcium homeostasis and bone health. Vitamin D also has many functions other than skeletal health. The liver is one of the main organs involved in vitamin D metabolism. Recent studies have demonstrated a very high prevalence of vitamin D deficiency and/or insufficiency in patients with chronic liver disease. However, studies in this subject are scarce in children.

**Materials and Methods:** Vitamin D levels and treatment response of children with chronic liver disease diagnosed were evaluated retrospectively. A total of 50 patients, including 17 (34%) female and 33 (66%) male patients, who were being followed for 4 years, were recruited.

**Results:** Vitamin D deficiency or insufficiency was detected in 29 (48%) of 50 patients with a mean age of 7.83 ( $\pm$  3.70) years at the time of diagnosis. Mean 25-OH vitamin D level was 12.79 ( $\pm$  4.63) ng/ml. In 24 (82.8%) patients with vitamin D deficiency or insufficiency vitamin D level was recovered after treatment, whereas in 5 patients (17.2%) there was insufficient response. In the presence of cholestasis, the response to treatment was observed to decrease.

**Conclusion:** Since vitamin D levels in patients with chronic liver disease may be low, patients should be examined and treated in this respect. This would also provides support for the current disease.

**Key words:** Chronic liver disease, vitamin D, childhood.

#### Öz

**Amaç:** D vitamini kalsiyum metabolizması ve iskelet sağlığında önemli rol oynayan bir hormondur. Ayrıca D vitamininin iskelet sağlığı dışı birçok fonksiyona sahip olduğu bilinmektedir. Karaciğer, vitamin D metabolizmasına katılan başlıca organlardan biridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar kronik karaciğer hastalığına sahip hastalarda vitamin D eksikliğinin ve yetersizlik prevalansının yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ancak çocukluk çağında bu konuda az sayıda çalışma mevcuttur.

**Gereç ve Yöntem:** Kronik karaciğer hastalığı tanısı ile izlenen çocukların vitamin D düzeyleri ve tedavi yanıtları geriye dönük olarak dosyalarından değerlendirilmiştir. Dört yıllık dönemde izlenen 17 (%34) kız, 33 (%66) erkek olmak üzere toplam 50 hastanın dosya kaydı verilerine ulaşıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 50 hastanın tanı anındaki yaş ortalamaları 7,83 ( $\pm$ 3,70) yıl olup 29'unda (%48) D vitamini düzeylerinde eksiklik veya yetersizlik saptandı (ortalama 25-OH vitamin D: 12,79 ( $\pm$  4,63) ng/ml). Tedavi sonrası vitamin D düzeyi eksik veya yetersiz olan hastaların %82,8'inde düzelme sağlanırken, 5 hastada (%17,2) yeterli cevap yoktu. Kolestaz durumunda tedaviye verilen cevabın azaldığı görüldü.

**Sonuç:** Kronik karaciğer hastalığı nedeniyle izlenen hastalardaki vitamin D düzeyleri düşük olabileceğinden, bu açıdan hastaların incelenmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu durum mevcut hastalığı için de bir destek sağlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik karaciğer hastalığı, D vitamini, çocukluk dönemi.

## GİRİŞ

D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde kritik role sahip bir hormondur. Son zamanlarda buna ek olarak bağışıklık sistemi,

insülin salınımı, hücre çoğalması ve farklılaşmasındaki etkisi nedeniyle diyabet, otoimmün hastalıklar, romatoid artrit, multipl skleroz, inflamatuvar barsak hastalıkları ve kalp hastalıkları gibi birçok hastalığın gelişim aşamasında

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fatih Gürbüz, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Adana, Turkey. E-mail: fgurbuz@cu.edu.tr  
Geliş tarihi/Received: 12.12.2017 Kabul tarihi/Accepted: 17.01.2018

da önemli olduğu anlaşılmıştır<sup>1-4</sup>. Ciltte üretilen veya diyetle alınan D vitamini, biyolojik olarak inaktif olup, biyolojik açıdan en aktif hali olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)<sub>2</sub>D) dönüşümü için ilki karaciğerde, daha sonra böbrekte gerçekleşen iki ardışık hidroksilasyona uğrar<sup>5,6</sup>. Serum 1,25 (OH)<sub>2</sub>D düzeyinin, D vitamini eksikliği ile ilişkili ikincil hiperparatiroidizm nedeniyle normal veya artmış olabileceğinden, vitamin D durumu hakkında sınırlı bilgi verdiği, bu nedenle serum 25-OH vitamin D'nin in vivo D vitamini durumunun en iyi göstergesi olduğu ve klinik uygulamada kullanıldığı bilinmektedir<sup>7</sup>. Avrupa Çocuk Endokrinoloji Derneği (ESPE) tarafından 2016 yılında yayınlanan ortak görüş raporuna göre 25-OH vitamin D düzeyleri, >20 ng/ml normal, 12-20 ng/ml yetersizlik ve <12 ng/ml eksiklik olarak tanımlanmıştır<sup>8</sup>.

Kronik karaciğer hastalığı (KKH), karaciğerde uzun süreli ilerleyici yıkım ve rejenerasyon sürecinin olduğu, hepatik fibroz ve sirozun sık görüldüğü karaciğer hastalığı olarak tanımlanır<sup>9</sup>. KKH'nin ilerlemesi ve karaciğer fonksiyonunun bozulması, kronik karaciğer yetmezliği, hepatoselüler karsinom ve enfeksiyonlar gibi çeşitli hepatik komplikasyonlar ile ilişkilidir<sup>10</sup>. KKH tanılı hastalarının vitamin D eksikliğinin ve yetersizliğinin görülme oranının çok yüksek olmasının birçok nedeni vardır. KKH'da azalmış D vitamini seviyeleri hem yetersiz beslenme hem de güneş ışığına düşük maruz kalma ile ilişkilidir. Ayrıca karaciğer hastalığı, D vitamininin bağırsaklardan az emilmesini ve aktive olabilmek için hormonu karaciğere ve böbreğe taşıyan bağlayıcı proteinlerin ve albuminin düşük seviyeleri ile karakterizedir. Buna ek olarak, D vitamininin katabolizması artarken, hepatik hidroksilasyonu bozulmuş ve aktif hormonun (1,25(OH)<sub>2</sub>D) üretimi azalmıştır<sup>5,11,12</sup>.

Yakın zamanda yapılan çalışmalara göre, KKH olan hastalarda D vitamini yetersizliği ve eksikliği prevalansı genel popülasyona göre daha yüksek olup, %64-92 arasında değişmektedir<sup>13,14</sup>. Ayrıca karaciğer hastalığı ilerledikçe D vitamini eksikliğinin görülme sıklığının arttığı da bildirilmiştir<sup>13-15</sup>.

Literatürde KKH olan hastaların vitamin D düzeyleri ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak çocuk hastalarda bu durum ile ilgili çalışmalar çok yetersizdir<sup>15-21</sup>. Bu amaçla hastanemizde KKH tanısı ile izlenen çocuk hastalardaki vitamin D düzeyleri ve aldıkları tedavilere göre yanıtları ve tedavinin etkinliğinin

değerlendirilmesi amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için 'Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' 39/5 sayılı etik kurul onayı alınmış olup, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğinde 01.01.2012 ile 01.12.2015 tarihleri arasında 'Kronik Karaciğer hastalığı' tanısıyla takip edilmiş olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Altı aydan uzun dönemde devam eden karaciğer bozuklukları KKH olarak kabul edildi ve bu tanıma uyan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Viral hepatite bağlı KKH ile alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalıkları tanıları ile izlenen hastalar farklı bölümlerde de takipleri olduğundan dışlanarak çalışmaya alınmadı. Hastaların dosyalarından tanıları, inceleme tarihindeki ve ilk tanı anındaki yaş-boy-vücut ağırlığı-vücut kitle indeksi (vki) değerleri, serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, 25-OH vitamin D düzeyleri, kemik mineral densitometri (KMD) z skoru değerleri, D vitamini açısından herhangi bir tedavi alıp-almadığı, almış ise D vitamini tedavisi sonrası mevcut laboratuvar değerleri kaydedildi.

25-OH vitamin D düzeyleri Avrupa Çocuk Endokrinoloji Derneği (ESPE) tarafından 2016 yılında yayınlanan ortak görüş raporuna göre sınıflandırılmış olup; >20 ng/ml değerleri normal, 12-20 ng/ml yetersizlik ve <12 ng/ml eksiklik olarak kabul edildi<sup>8</sup>. D vitamini tedavisi sonrası 25-OH vitamin D düzeyi >20 ng/ml saptanan olgular tedavi sonrası 'düzeltme' olarak kabul edildi.

## İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi.

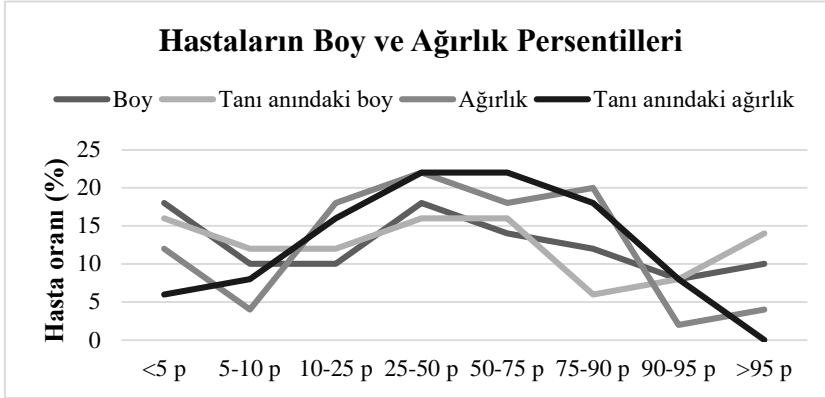
Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann

Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımlı Gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin birbirleri arasındaki etkileşimi incelemek için Pearson Korelasyon katsayısı ve ilgili p değeri elde edildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

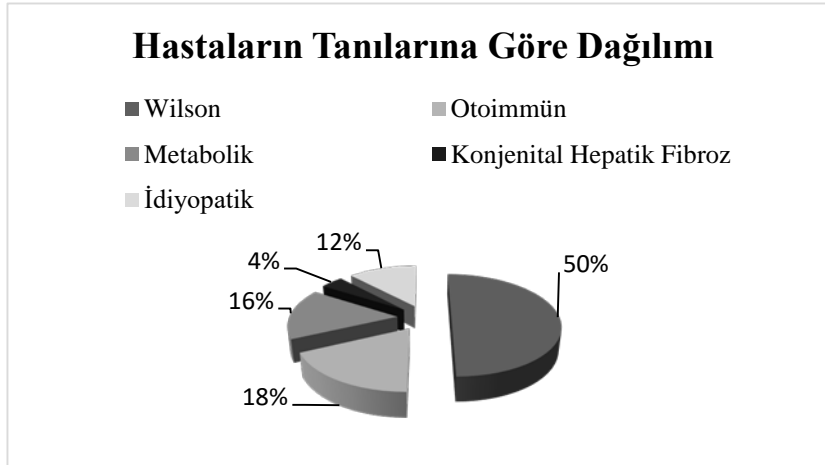
## BULGULAR

Çalışmada 17 (%34) kız, 33 (%66) erkek olmak üzere toplam 50 hastanın dosya kaydı verilerine ulaşıldı. Hastaların yaş ortalaması 11,62 ( $\pm 4,09$ ) yıl, tanı anındaki yaş ortalamaları 7,83 ( $\pm 3,70$ ) yıl, vücut ağırlıkları ortalaması 40,2 ( $\pm 19,7$ ) kg, tanı anındaki

vücut ağırlıkları ortalaması 28,9 ( $\pm 14,9$ ) kg, boy ortalaması 142 ( $\pm 22,1$ ) cm, tanı anındaki boy ortalaması 126,3 ( $\pm 23,3$ ) cm, vki ortalama 18,7 ( $\pm 4,6$ ) kg/m<sup>2</sup>, tanı anındaki vki ortalaması ise 17 ( $\pm 3,7$ ) kg/m<sup>2</sup> idi. Hastaların boy ve vücut ağırlık persentillerinin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Hastaların tümüne etiyojik açıdan doku tanısı için karaciğer biyopsisi yapıldığı saptandı. Tanılarına göre hastaların dağılımı incelendiğinde 25'inde (%50) Wilson hastalığı, 9'unda (%18) otoimmün hepatit, 8'inde (%16) metabolik hastalık (glikojen depo hastalığı 6 hasta, neiman pick 1 hasta, tirozinemi 1 hasta), 2'sinde (%4) konjenital hepatik fibroz-caroli hastalığı mevcut iken 6 hastada (%12) etiyojisi bilinmeyen (idiyopatik) kronik karaciğer hastalığı mevcuttu (Şekil 2).

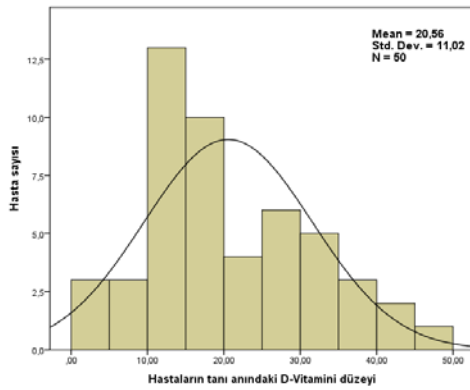


Şekil 1. Hastaların boy ve vücut ağırlık persentillerinin dağılımı (p; persentil).



Şekil 2. Hastaların tanılarına göre dağılımları

On hastada (%20) kolestaz mevcut iken 40 hastada (%80) kolestaz yoktu. Ayrıca portal ven trombozu sadece 4 hastada (%8) mevcuttu. Toplam 50 hastanın 21'inde (%42) 25-OH vitamin D düzeyleri normal iken, 17 hastada (%34) yetersizlik ve 12 hastada (%24) eksiklik mevcuttu. Tanı anında vitamin D tedavisi alan olgu yoktu. Hastaların 25-OH vitamin D düzeyleri ortalaması 20,56 ( $\pm$ 11,02) ng/ml olup, sadece eksiklik veya yetersizlik saptanan olguların ortalama 25-OH vitamin D düzeyleri ise 12,79 ( $\pm$  4,63) ng/ml saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Tanı anındaki 25-OH vitamin D değerleri (ng/ml)

Eksiklik veya yetersizlik saptanan 29 olgunun 7'si (%24,1) 600 mg elementer kalsiyum ve 400 IU D3 vitamini içeren oral efervesan tablet, 9'u (%31) 2000 IU/gün oral D3 vitamin damlası ve 13'ü (%44,8) oral D3 vitamin damlası ile birlikte kalsiyum ve D3 vitamini içeren oral efervesan tabletin her ikisinin birlikte verilmesi şeklinde üç aylık sürede tedavi edilmiştir. Tedavi sonrası D vitamini eksikliği veya yetersizliği olan toplam 29 hastanın 24'ünde (%82,8) düzelmeye sağlanırken, 5 hastada (%17,2) yeterli cevap yoktu. Eksiklik veya yetersizlik olan hastaların tedavi öncesi 25-OH vitamin D ortalaması Vitamin D yetersizliği olan 17 hastanın 15'inde (%88,2) düzelmeye sağlanırken, 2 hastada düzelmeye yoktu. Ayrıca vitamin D eksikliği olan 12 hastanın 9'unda (%75) düzelmeye sağlanırken, 3 hastada düzelmeye görülmedi. Verilen tedavi şekline göre düzelmeye oranları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Kolestaz varlığı ile tedavi etkinliği karşılaştırıldığında tedavi sonrası düzelmeye saptanmayan 5 hastanın 3'ünde (%60) kolestaz olduğu, ayrıca kolestaz olmayan %90,9 hastanın vitamin D düzeyleri düzelmeye sağlanırken, kolestaz olanların sadece %57,1'inde vitamin D değerlerinin normale geldiği saptandı ( $p=0,075$ ). Eksiklik veya yetersizlik nedeniyle D vitamini tedavisi verilen 29 hastanın tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Eksiklik veya yetersizlik nedeniyle D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası değerler

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
25-OH D (ng/ml)	12.79	$\pm$ 4.63	24.74	$\pm$ 10.12	<0.001
Ca (mg/dl)	9.22	$\pm$ 0.64	9.48	$\pm$ 0.50	0.027
P (mg/dl)	4.50	$\pm$ 1.09	4.43	$\pm$ 0.78	0.037
ALP (U/L)	364.17	$\pm$ 321.81	205.17	$\pm$ 117.53	0.014
PTH (pg/ml)	43.82	$\pm$ 32.28	30.33	$\pm$ 13.93	0.037
KMD (z skoru)	-2.43	$\pm$ 1.20	-0.87	$\pm$ 0.87	0.001
AST (U/L)	195.64	$\pm$ 304.37	46.0	$\pm$ 25.72	0.008
ALT (U/L)	214.2143	$\pm$ 348.63	50.71	$\pm$ 52.33	0.005
GGT (U/L)	106.07	$\pm$ 88.16	57.35	$\pm$ 74.47	0.208
Total Protein (g/dl)	6.47	$\pm$ 1.31	6.71	$\pm$ 0.69	0.398
Albumin (g/dl)	3.32	$\pm$ 1.00	3.58	$\pm$ 0.75	0.146
PT (sn)	18.13	$\pm$ 8.04	16.67	$\pm$ 8.94	0.333
aPTT (sn)	42.13	$\pm$ 24.24	39.00	$\pm$ 21.84	0.184
Total Bilüribin (mg/dl)	3.68	$\pm$ 4.66	3.27	$\pm$ 7.50	0.182
Direkt Bilüribin (mg/dl)	1.66	$\pm$ 2.10	1.60	$\pm$ 4.18	0.065

Ca; kalsiyum P; fosfor ALP; alkalen fosfataz PTH; parathormon KMD; kemik mineral dansitometri GGT; Gama Glutamil Transferaz PT; protrombin zamanı aPTT; aktive parsiyel tromboplastin zamanı

## TARTIŞMA

D vitamini bağışıklık, kanser, bulaşıcı hastalıklar,

fibrozis ve KKH'da önemli bir role sahiptir<sup>22</sup>. D vitamini ayrıca iki yüzden fazla genin transkripsiyon regülasyonunu içeren hücre çoğalması ve

farklılaşması, immünomodülasyon, inflamasyon ve fibrojenesis ve bunların karaciğer hastalığı üzerine etkileri ile ilgili literatür çalışmaları mevcuttur<sup>22-24</sup>.

D vitamini durumunun mortalite ve morbidite üzerindeki önemi yalnızca genel popülasyonda değil, aynı zamanda kronik karaciğer hastalıkları, siroz ve hepatoselüler karsinomlu hastalarda da önemli olduğunu destekleyen yayınlar mevcuttur<sup>15,18,19,25,26</sup>. Dahası, düşük D vitamini seviyelerinin karaciğer yetmezliği ile ilişkisi, vitamin D'yi sirozlu hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanılmasını desteklemektedir<sup>18,25</sup>.

KKH olan hastalarda D vitamini yetersizliği ve eksikliği prevalansı %64-92 olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızda hastaların %34'ünde yetersizlik, %24'ünde eksiklik olmak üzere toplam %59'unda D vitamini yetersizliği veya eksikliği mevcut olup, literatüre göre biraz daha az oranda görülmüştür. Belki de bu oran farkı çalışmamıza viral hepatite bağlı KKH ile alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalarını çalışmaya dahil etmemiş olmamızdan kaynaklanmış olabilir. Hastaların tanılarına göre dağılımı incelendiğinde en çok %50 oran ile Wilson hastalığı tanısı görülürken bunu sırasıyla otoimmün hepatit, metabolik hastalık, konjenital hepatik fibroz izledi. Hastaların %12'sine herhangi bir etiyolojik tanı konulamadı.

Otoimmün hepatit (OİH), etiyolojisi bilinmeyen karaciğerin kronik iltihabi bir hastalığı olup, tedavi edilmediği takdirde karaciğer yetmezliği/sirozu OİH'in olası sonucudur<sup>27</sup>. Literatürde kontrol gruplarına göre karşılaştırıldığında OİH'e sahip hastaların vitamin D düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunduğu, bunun altında yatan nedenin ise OİH'in patojenik mekanizmaları ile genetik faktörlerin bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir<sup>28,29</sup>. Efe ve ark.<sup>28</sup> OİH'deki düşük 25 (OH) D düzeylerinin karaciğerde artmış fibrozis ve şiddetli inflamasyonun bağlantılı olduğunu bildirirken, Luong ve ark.<sup>29</sup> D vitamininin OİH üzerinde faydalı bir role sahip olabileceğini ve tedaviye yanıt verebileceğini belirtmiştir. Yine karaciğer sirozlu hastalarda D vitamini metabolizmasının bozulduğu, bunun başlıca nedeninin karaciğer fonksiyonunun yetersiz olması sonucu bozulmuş vitamin D hidroksilasyonu olduğu vurgulanmıştır<sup>30,31</sup>. Sirozdaki D vitamini eksikliği, etiyolojiden çok, karaciğer fonksiyon bozukluğuyla ilgili olup çoğunlukla kolestatik hastalıklarda görülmektedir<sup>5,32</sup>. Bizim çalışmamızda hastaların sadece %20'sinde kolestatik mevcuttu ve kolestatik

olmayan hastalarda da vitamin D düzeyi eksik veya yetersiz olarak saptandı.

D vitamini eksikliği ve yetersizliğinde uygulanacak tedavi eksik olanı yerine koyma şeklindedir. Çalışmamızda vitamin D eksik veya yetersiz saptanan 29 olgunun tedavi şekilleri incelendiğinde D3 vitamini+kalsiyum efervesan tablet, oral D3 vitamin ve her ikisinin birlikte verildiği üçer aylık tedavi şekilleri olduğu, ancak verilen tedavi şekillerine göre düzelme açısından fark olmadığı saptandı. Tedavi öncesi hastaların 25-OH D vitamini düzeyleri ortalama  $12,79 \pm 4,63$  ng/ml iken, tedavi sonrası bu değer anlamlı şekilde artış gösterip ortalama  $24,74 \pm 10,12$  ng/ml'e kadar yükseldiği görüldü (p <0,001). Toplam tedavi verilen 29 hastanın 24'ünde (%82,8) düzelme sağlanırken, 5 hastada (%17,2) yeterli cevap sağlanamamıştı. Düzelme olmayan bu 5 hastanın 3'ünde kolestatik mevcuttu. Çalışmamızdaki kolestatik olmayan %90,9 hastanın vitamin D düzeyleri düzelerken, kolestatik olanların sadece %57,1'inde vitamin D değerlerinin normale geldiği düşünüldüğünde kolestatik varlığı tedavi etkinliğini olumsuz yönde etkilediği kanısına varıldı. Bunun nedeninin kolestatik karaciğer hastalıklarında barsaklardan hem yağın hem de yağda eriyen vitamin D'nin emiliminin azalmasına bağlı olabileceği düşünüldü<sup>5</sup>. Bu açıdan kolestatik olan KKH durumlarında vitamin D eksikliği veya yetersizliği tedavi edilirken oral tedavi yerine parenteral D vitamini verilmesinin daha iyi sonuç verebileceğini düşündük.

KKH hastalarında gözlem çalışmalarında vitamin D durumu ile KMD z skoru ölçümleri arasındaki korelasyon açısından farklı sonuçlar mevcuttur (11). Chen ve ark.<sup>33</sup> siroz hastalarında KMD ve 25 (OH) D düzeyleri arasında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyon bulmuştur. Dahası, hem serum 25 (OH) D hem de 1,25 (OH)2D konsantrasyonlarının siroz hastalarında KMD'nin bağımsız güçlü bir prediktörü olduğu düşünülmektedir<sup>34</sup>. Bunun aksine, diğerleri bu bağıntıları destekleyecek herhangi bir kanıt bulamamışlardır<sup>35</sup>. Collier ve ark.<sup>36</sup> kolestatik karaciğer hastalığında verilen tedavinin KMD üzerine olumlu etkisinin olmadığını, bunun olası nedenlerinin ise tam olarak bilinmediğini ancak, belki de sirozdaki osteoporozisin birçok nedene bağlı olabileceğinin bunu açıklayabileceğini belirtmişlerdir. Bir diğer çalışmada ise, Shiomi ve ark.<sup>37</sup> siroz hastalarında vitamin D takviyesi sonrasında KMD'nin arttığını gözlemlemiştir.

Çalışmamızda D vitamini değerlerindeki düzelme, kolestazlı vakalarda kolestaz olmayanlara göre daha az olsa da; yine de hastaların %57,1'inde vitamin D değerlerinin normale geldiği görüldü. Ayrıca vitamin D düzeyi yetersiz ve eksik olan hastaların mevcut KMD z skoru değerlerindeki değişim incelendiğinde çalışmamızda tedavi sonrası KMD z skoru değerlerinde anlamlı düzelme olduğu görülmüştür. Ayrıca KMD z skorunda bu denli anlamlı derecede düzelmeye hem vitamin D düzeyindeki, hem de serum kalsiyum değerlerindeki artışın neden olduğunu düşünüldü.

KKH'da D vitamini eksikliğinin karaciğer fibrozunun ilerlemesini şiddetlendirdiği bildirilmiştir<sup>13,24</sup>. Yapılan çalışmalarda düşük 25 (OH) D ile artmış nekroinflamatuvar etkinlik ve daha şiddetli fibrozis arasında bağımsız bir ilişki olduğunu, böylece D vitamini ne kadar düşük olursa inflamasyon derecesinin o kadar yüksek saptanacağı bildirilmiştir<sup>11,14,38</sup>. Çalışmamızda tedavi sonrası vitamin D harici diğer laboratuvar değerlerindeki değişimlere bakıldığında kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat ve parathormon değerlerinde anlamlı derecede olumlu yönde düzelme olduğu görüldü (Tablo 1). Ayrıca, AST ve ALT değerlerindeki düzelmenin de çok daha iyi olduğu dikkatimizi çekti (Tablo 1). Bu sonuçlar, verilen replasman tedavisinin karaciğer üzerine literatürde de belirtildiği gibi KKH'da düzelmeye faydalı olduğu kanısına varmamızı sağladı.

D vitamini takviyesi artık KKH ve sirozlu hastaların tedavisinde önemli bir bileşen olarak kabul edilmektedir<sup>39</sup>. Kronik karaciğer hastalığı ve yetersiz 25-OHD düzeyleri olan çocuk hastalar için düzenli D vitamini takviyesi, KKH'da osteoporozu tedavi etmek veya önlemek için kliniklerde standart bir tedavi olarak uygulanmasının gerekli olduğunu bize düşündürmüştür.

Çalışmamızın geriye dönük dosya taraması olmasından dolayı yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş sağlıklı çocuklardan oluşan bir kontrol grubunun olmaması, vitamin D düzeyi mevsimsel farklılıklar gösterebileceği için ölçümlerin yapıldığı mevsimin göz önüne alınmamış olması ve hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlı olduğu taraflarıdır.

Sonuç olarak KKH olan hastaların yarısından çoğunda D vitamini eksikliği veya yetersizliği görülmektedir. Yapılan çalışmalarda bu durumun düzeltilmesinin hastalığın klinik seyrine de olumlu katkı sağlayacağı göz önüne alındığında KKH

nedeniyle izlenen çocuk hastaların klinik seyrinde D vitamin düzeyleri durumu mutlaka değerlendirilmeli ve eksiklik veya yetersizlik saptandığında uygun tedavi ile düzeltilmeye çalışılmalıdır. Kolestaz durumu olan hastalarda bu açıdan daha dikkatli olunmalı ve mümkünse tedavinin etkinliğini arttırmak için tedavide parenteral form vitamin D tercih edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:685-98.
2. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004;229:1136-42.
3. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1678-88.
4. Hollick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J.* 2005;98:1024-7.
5. Lim LY, Chalasani N. Vitamin d deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14:67-73.
6. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 2011;12:4-18.
7. Health Quality Ontario. Clinical utility of vitamin d testing: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010;10:1-93.
8. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Paediatr.* 2016;85:83-106.
9. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:425-56.
10. Chen EQ, Shi Y, Tang H. New insight of vitamin D in chronic liver diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014;13:580-5.
11. Stokes CS, Volmer DA, Grunhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int.* 2013;33:338-52.
12. Hollick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
13. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2624-28.
14. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver

- histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:517-24.
15. Konstantakis C, Tselekouni P, Kalafateli M, Triantos C. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol.* 2016;29:297-306.
  16. Putz-Bankuti C, Pilz S, Stojakovic T, Scharnagl H, Pieber TR, Trauner M, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease. *Liver Int.* 2012;32:845-51.
  17. Venu M, Martin E, Saecian K, Gawrich S. High prevalence of vitamin A deficiency and vitamin D deficiency in patients evaluated for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:627-33.
  18. Stokes CS, Krawczyk M, Reichel C, Lammert F, Grunhage F. Vitamin D deficiency is associated with mortality in patients with advanced liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest.* 2014;44:176-83.
  19. Savic Z, Damjanov D, Curic N, Kovacev-Zavasic B, Hadnadjev L, Novakovic-Paro J et al. Vitamin D status, bone metabolism and bone mass in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Bratisl Lek Listy.* 2014;115:573-8.
  20. Garcia-Alvarez M, Pineda-Tenor D, Jimenez-Sousa MA, Fernandez-Rodriguez A, Guzman-Fulgencio M, Resino S. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis. *Hepatology.* 2014;60:1541-51.
  21. Kitson MT, Dore GJ, George J, Button P, McCaughan GW, Crawford DH, et al. Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol.* 2013;58:467-72.
  22. Han YP, Kong M, Zheng S, Ren Y, Zhu L, Shi H, et al. Vitamin D in liver diseases: from mechanisms to clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:49-55.
  23. Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2012;57:897-909.
  24. Petta S, Cammà C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010;51:1158-67.
  25. Anty R, Tonohouan M, Ferrari-Panaia P, Piche T, Pariente A, Anstee QM 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:e56.
  26. Finkelmeier F, Kronenberger B, Köberle V, Bojunga J, Zeuzem S, Trojan J et al. Severe 25-hydroxyvitamin D deficiency identifies a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma - a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:1204-12.
  27. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:971-1004.
  28. Efe C, Kav T, Aydin C, Cengiz M, Imga NN, Purnak T et al. Low serum vitamin D levels are associated with severe histological features and poor response to therapy in patients with autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2014;59:3035-42.
  29. Luong KV, Nguyen LT. The role of vitamin D in autoimmune hepatitis. *J Clin Med Res.* 2013;5:407-15.
  30. Hepner GW, Roginsky M, Moo HF. Abnormal vitamin D metabolism in patients with cirrhosis. *Am J Dig Dis.* 1976;21:527-32.
  31. Long RG, Skinner RK, Wills MR, Sherlock S. Serum-25-hydroxyvitamin-D in untreated parenchymal and cholestatic liver disease. *Lancet.* 1976;2:650-2.
  32. Malham M, Jorgensen SP, Ott P, Agnholt J, Vilstrup H, Borre M et al. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J Gastroenterol.* 2011;17:922-5.
  33. Chen CC, Wang SS, Jeng FS, Lee SD. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: Is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol.* 1996;11:417-21.
  34. Crawford BAL, Kam C, Donaghy AJ, McCaughan GW. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: A multivariate analysis. *Osteoporos Int.* 2003;14:987-94.
  35. Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatolb* 2001;35:316-23.
  36. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut.* 2002;50:1-9.
  37. Shiomi S, Masaki K, Habu D, Takeda T, Nishiguchi S, Kuroki T et al. Calcitriol for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterolb* 1999;34:241-5.
  38. Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, Ceriani E, Falletti E, Fornasiere E et al. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2011;53:1118-126.
  39. Vidot H, Potter A, Cheng R, Allman-Farinelli M, Shackel N. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *World J Hepatol.* 2017;9:510-8.