



Evaluation of Vitamin D Levels in Chronic Hepatitis B Patients

Kronik Hepatit B Hastalarında Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi

  Fatma Meral İnce¹,  Mustafa Kemal Çelen²,  Hasan İnce³,  İrem Akdemir Kalkan⁴

¹ Diyarbakır Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Diyarbakır.

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır.

³ Diyarbakır Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Diyarbakır.

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

ORCID ID: Fatma Meral İnce <https://orcid.org/0000-0003-3429-4169>, Mustafa Kemal Çelen <https://orcid.org/0000-0001-5876-2241>, Hasan İnce <https://orcid.org/0000-0003-4879-480X>, İrem Akdemir Kalkan <https://orcid.org/0000-0001-5136-9148>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Arzu Altunçekiç Yıldırım, e-posta / e-mail: arzaltu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 04-01-2021

Kabul Tarihi / Accepted: 27-02-2021

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2021

İnce F.M., Çelen M.K., İnce H., Akdemir Kalkan İ. Kronik Hepatit B Hastalarında Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2021;5(1):57-64

Abstract

<i>Introduction and objective</i>	Hepatitis B virus (HBV) infection continues to be among the prominent healthcare problems around the world. The liver is a critical organ for the storage and metabolism of vitamin D. Vitamin D is known to play a role in various biological processes including cell differentiation, cell proliferation and inhibition of immune modulation. Recently, vitamin D levels are thought to influence the immune system and the host response in viral infections such as HBV infections. In this study, our aim is to compare the vitamin D levels in healthy individuals and those with HBV infection in order to observe the relationship between the vitamin D levels and the HBV replication and disease progression.
<i>Materials and Methods</i>	From amongst the patients who presented to the Dicle University Medical Faculty Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology between January 2014 and December 2015, 29 HBsAg-positive and HBV DNA negative individuals, 30 HBsAg-positive individuals with HBV DNA of 2000-20000 IU/ml, 31 HBsAg-positive individuals with HBV DNA >20000 IU/ml and 45 HBsAg-negative individuals (control group) without comorbidities, who presented to our clinic with asthenia and fatigue and were tested for vitamin-D levels were evaluated in our study. The subjects' 25 (OH) D levels were tested at the baseline, 6th month and 12th month.
<i>Results</i>	The mean vitamin D levels among the patients with chronic hepatitis B (CHB) was 23.37±10.71 µg/l, while the mean vitamin D levels in the control group was 35.54±10.42 µg/l (p<0.001). Thus, the insufficient vitamin D levels among the patients with CHB were lower than the levels tested in the control group. The vitamin D levels in the control group were within the normal range. The intra-group comparison of the vitamin D levels among the CHB patients did not point to a significant difference. No significant association between lower vitamin D levels and higher viral load were observed in this study.
<i>Conclusion</i>	The vitamin D levels in patients with CHB were found to be insufficient. Although lower vitamin D levels were observed to be unassociated with high viral load in this study, there is still a need for prospective and controlled studies with more detailed design. Also, the patients need to be followed up in terms of vitamin D insufficiency and replacement therapy.
<i>Keywords</i>	Chronic hepatitis B, vitamin D, viral load, liver

Özet

<i>Amaç</i>	Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu halen tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Karaciğer, vitamin D (Vit-D)'nin metabolizması ve depolanmasında önemli bir organdır. Vit-D'nin hücre farklılaşması, çoğalması ve bağışıklık modülasyonu inhibisyonu da dâhil olmak üzere çok önemli bir biyolojik etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda, Vit-D düzeylerinin HBV enfeksiyonu gibi viral enfeksiyonlara karşı immün sistem ve konak yanıtını etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmamızda amaç HBV ile enfekte bireyler ve HBV ile enfekte olmayan bireylerde Vit-D düzeyini karşılaştırıp Vit-D düzeyinin HBV replikasyonu ve hastalığın progresyonu ile ilişkisini saptamaktır.
<i>Materyal ve Metod</i>	Çalışmamız retrospektif olarak gerçekleştirilen tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine Ocak 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran HBsAg pozitif ve HBV DNA'sı negatif 29 hasta, HBsAg pozitif ve HBV DNA'sı 2000-20000 IU/ml olan 30 hasta, HBsAg pozitif ve HBV DNA'sı >20000 IU/ml olan 31 hasta ile HBsAg negatif ve komorbiditesi olmayan ancak halsizlik, yorgunluk şikayeti ile polikliniğimize başvurup vitamin-D düzeyleri bakılmış olan 45 hasta kontrol grubu olarak çalışmamızda değerlendirilmiştir. Hastaların başlangıç, 6. ay ve 12. ay 25 (OH) D düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmada kullanılan kit için üretici firmamızın belirlediği 25 (OH) D referans aralıkları; eksik (<10 µg/L), yetersiz (10-30 µg/L) ve yeterli (≥30 µg/L) şeklinde belirtilmiştir.
<i>Bulgular</i>	Kronik Hepatit B (KHB)'li hastaların ortalama Vit-D düzeyi 23,37±10,71 µg/l, kontrol grubunun ortalama Vit-D düzeyi 35,54±10,42 µg/l olarak saptanmıştır (p<0,001). Bu durumda KHB'li hastalarda Vit-D düzeyi yetersiz olup kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Kontrol grubunun ise vitamin D düzeyi normal sınırlarda saptanmıştır. KHB'li hastaların grup içi Vit-D düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada düşük Vit-D düzeyinin yüksek viral yük ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır.
<i>Sonuç</i>	Çalışmamızda, KHB hastalarında Vit-D düzeyi yetersiz bulunmuştur. Düşük Vit-D düzeyinin yüksek viral yük ile ilişkili olmadığı saptanmış olup detaylı tasarlanmış, prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca hastalar, Vit-D eksikliği ve yerine koyma tedavisi açısından değerlendirilmelidir.
<i>Anahtar Kelimeler</i>	Kronik hepatit B, vitamin D, viral yük, karaciğer

GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu halen tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biridir¹. Etkili bir aşısı olmasına, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen önemini korumaktadır². Kronik Hepatit B (KHB) nekro-inflamatuar karaciğer hastalığının gelişmesine neden olan ciddi bir tablo olarak kabul edilmektedir^{3,4}. Karaciğerde gelişen enflamasyonun immün aracılı mekanizmalar ile geliştiği bilinmektedir⁵.

Karaciğer, D vitamini (Vit-D) metabolizmasında ve depolanmasında önemli bir organdır. Vit-D, kemik mineralizasyonunda rolü olan insan diyetinin önemli bir parçasıdır. Vit- D'nin hücre farklılaşması, çoğalması ve bağışıklık modülasyon inhibisyonu da dahil olmak üzere çok önemli bir biyolojik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir⁶. Deride sentezlenen veya diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif olmadığı için, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınır ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye (25(OH)D) çevrilir. Ancak vitamin D'nin aktif hale gelebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25 (OH) D'ye dönüşmesi gerekir. 1 alfa hidroksilaz enzimi Vit-D sentezinde kilit rol oynar. 25 (OH) D, Vit-D'nin dolaşımdaki asıl formudur. İnaktif olan bu formun konsantrasyonu 1,25 (OH) D'nin yaklaşık 1000 katıdır⁷. 1,25(OH)D vitamini ve 25(OH)D vitamini, Vit-D değerini belirlemek için kullanılan biyokimyasal testlerdir. Serum 25(OH)D, Vit-D değerleri için en uygun laboratuvar testi olarak kabul edilir ve aylar önceden eksiklik durumunu gösterebilmektedir⁸.

Vit-D eksikliğinin artmış otoimmünite ve enfeksiyonlara duyarlılık ile ilişkili olduğu bilinmektedir⁹. Son zamanlarda, Vit-D'nin viral hepatitte rol oynadığı belirtilmektedir. Vit-D'nin viral hepatit patogenezindeki rolü tam olarak bilinmemektedir ancak Vit-D'nin hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemlerinin aktivasyonuna ve düzenlenmesine katılımının, aynı zamanda antiproliferatif etkisinin de karaciğer hastalıklarında önemini açıklayabileceği görülmektedir^{10,11}. Gelecekteki çalışmalarla kanıtlanmaya ihti-

yaç duyulan Vit-D metabolizması ve HBV replikasyonu arasındaki olası nedensel ilişki, KHB tedavisinde cazip terapötik fırsatlar sunabilir¹².

Vit-D'nin kronik HBV seyri üzerindeki etkisini net olarak gösterebilmek için daha detaylı tasarlanmış, geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı, kronik hepatit B hastalarında Vit-D düzeylerini belirlemek ve Vit-D'nin kronik HBV seyri üzerindeki etkisini net olarak gösterebilmek için daha detaylı tasarlanmış, geniş serili çalışmalara katkı sunmaktır. Böylelikle, gelecekteki çalışmalarla kanıtlanmaya ihtiyaç duyulan Vit-D metabolizması ve HBV replikasyonu arasındaki olası nedensel ilişki, KHB tedavisinde cazip terapötik fırsatlar sunabilir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilen tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine 1 Ocak 2014- 31 Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran hastalar içerisinde 4 grup hastanın vit-D seviyelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Vit-D immünmodulator bir marker olarak birimin hasta takip protokolünde rutin olarak ve hasta takibine göre ihtiyaç durumunda tekrarlanarak bakılmaktadır. Çalışma periyodu içerisinde hastane bilgi sistemi verilerinden Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran hastalar içerisinde Vit-D düzeyi çalışılan 1355 hasta çalışmaya uygunluk açısından değerlendirilmiştir. Bu hastalar içerisinde belirlenen 4 grup şu şekilde oluşturulmuştur:

1.Grup: HBsAg negatif olup başka bir komorbiditesi olmayan ancak halsizlik, yorgunluk şikayeti gibi spesifik olmayan semptomlar ile poliklinik başvurusunda bulunan vitamin D düzeyleri bakılmış olan 45 hasta, kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

2. Grup: HBsAg pozitif ve HBV DNA'sı negatif 29 hasta

3.Grup: HBsAg pozitif ve HBV DNA 'sı 2000-20000 IU/

ml olan 30 hasta

4.Grup: HBsAg pozitif ve HBV DNA'sı >20000 IU/lm olan 31 hasta olgu grupları olarak belirlenmiştir.

Daha sonraki süreçte bu hastaların başlangıç, 6. ay ve 12. ay 25(OH)D düzeyleri incelenmiştir. Çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay almıştır (26/02/2016 tarih, etik kurul no:109).

Çalışmaya dahil edilen hastaların dahil edilme ve hariç bırakma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18-65 yaş arası HBsAg pozitif bireyler
- HBsAg'si negatif komorbiditesi olmayan bireyler
- HBeAg pozitif olan bireyler

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- HBsAg negatifliği ile başka bir kronik hastalığı olanlar.
- HIV (Human Immunodeficiency Virus) pozitif hastalar
- Kanser hastaları
- Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ve HBV DNA, HBsAg, HbeAg gibi HBV biyobelirteçleri, ilk başvuru anındaki 25 (OH) D değerleri ile takiplerindeki 6. ve 12. aydaki 25 (OH) D düzeyleri hastane bilgi sisteminde, hasta dosyaları taranarak kaydedilmiştir. HBV-DNA düzeyleri 12 IU/ml 'nin altında saptananlar negatif değer olarak kabul edilmiştir. Çalışma periyodu boyunca hasta serumunda HBsAg ve HBeAg belirteçleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışılmıştır. HBV DNA düzeyi kantitatif PCR yöntemiyle Roche Cobas Ampliprep kiti ile çalışılmıştır. HBV DNA birimi IU/ml olarak kullanılmıştır.

Çalışma sürecinde Vit-D ölçümü için alınan Shimatsu marka HPLC sistemine uygun, Immuchrom GmbH firmasına ait Immuchrom Vit- D kiti ile analiz edilmiştir.

Plazma 25(OH)D için literatürde farklı birimler kullanılmaktadır. Bu çalışmada kullanılan kit için üretici firmanın belirlediği referans aralıkları eksik, yetersiz ve yeterli şeklinde Tablo.1'de verilmiştir.

Eksik	<10 µg/L
Yetersiz	10-30 µg/L
Yeterli	≥30 µg/L

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS versiyon 15.0 programı ile analiz edilmiştir. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) değerler ile ifade edilirken, Frekans dağılımı ve yüzdeler standart yöntemler hesaplanmıştır. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare testi, Numerik verilerde ise gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis testi, grup içi karşılaştırmada Mann Whitney U testi uygulanmış olup p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiş ve analiz sonuçları bu değere göre yorumlanmıştır.

BULGULAR

Hastaların 77'si erkek (%57), 58'i kadını (%43) (p=0,812). Kadın ve erkek hastalar arasında başlangıç, 6.ay ve 12. ay Vit-D düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 2).

	Cinsiyet	Sayı	Ortalama	Std. Deviation	P değeri
Başlangıç	Erkek	77	29,2468	15,441	0,133
	Kadın	58	25,569	11,7848	
6. ay	Erkek	77	28,4935	13,1935	0,319
	Kadın	58	26,3276	11,3623	
12. ay	Erkek	77	28,3766	14,0797	0,212

Her üç dönemde de en düşük ortalama Vit-D düzeyi 3. grupta saptanmıştır. İkinci ve 4. grupta Vit-D düzeyi yetersiz düzeyde olup kontrol grubunun Vit-D düzeyi ise düzeyde saptanmıştır (Tablo 3)

Grup		Yaş	Bazal	6. ay	12. ay
Grup 1	Ortalama	41,8889	35,1556	35,6889	35,7778
	Sayı	45	45	45	45
	std. deviasyon	13,64355	12,82568	12,8573	14,46609
Grup 2	Ortalama	40,2258	29,0000	26,1935	25,9677
	Sayı	31	31	31	31
	std. deviasyon	13,44299	13,16561	7,93061	10,88878
Grup 3	Ortalama	36,6897	19,5172	20,1724	19,7241
	Sayı	29	29	29	29
	std. deviasyon	12,87329	9,94133	9,65501	10,0424
Grup 4	Ortalama	43,8000	22,9333	23,9333	22,2000
	Sayı	30	30	30	30
	std. deviasyon	12,42467	14,50549	11,69124	13,55042
Total	Ortalama	40,8148	27,6667	27,5630	27,0593
	Sayı	135	135	135	135
		13,25760	14,05851	12,44187	14,09973
			p<0,001	p<0,001	p<0,001

Totalde tüm gruplarda plazma 25(OH)D seviyesi 12 (%8,9) kişide eksiklik, 73 (%54,1) kişide yetersizlik düzeyinde olup, Vit-D 50 (%37) kişide yeterli seviyede saptanmıştır (Tablo 4).

			Grup				Total	
			Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4		
Vit-D	Eksik	Sayı	0	2	4	6	12	
		%	0,00%	6,50%	13,80%	20,00%	8,90%	
	Yetersiz	Sayı	20	16	20	17	73	
		%	44,40%	51,60%	69,00%	56,70%	54,10%	
	Yeterli	Sayı	25	13	5	7	50	
		%	55,60%	41,90%	17,20%	23,30%	37,00%	
Total			Sayı	45	31	29	30	135
			%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

P=0,003

2., 3. ve 4. gruptaki Vit-D düzeyi $23,37 \pm 10,71 \mu\text{g/l}$, kontrol grubunun ortalama Vit-D düzeyi $35,54 \pm 10,42 \mu\text{g/l}$ olarak saptanmıştır ($p < 0,001$). Bu durumda KHB'li hastalarda Vit-D düzeyi yetersiz olup kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Kontrol grubunun ise Vit-D düzeyleri yeterli düzeyde saptanmıştır (Tablo 5).

Grup	Sayı	Ortalama	Std. Deviation	P değeri	
Başlangıç	Kontrol Grubu	45	35,1556	12,8257	<0,001
	Olgu Grubu	90	23,9222	13,18	
6. ay	Kontrol Grubu	45	35,6889	12,8573	<0,001
	Olgu Grubu	90	23,5000	10,0630	
12. ay	Kontrol Grubu	45	35,7778	14,4661	<0,001
	Olgu Grubu	90	22,7000	11,7564	
Üçünün Ortalaması	Kontrol Grubu	45	35,5407	10,4200	<0,001
	Olgu Grubu	90	23,3741	10,7127	

Kontrol grubunun Vit-D düzeyleri üç dönemde de yeterli düzeyde ve diğer gruplara göre de daha yüksek seviyede saptanmıştır. Diğer üç grubun Vit-D düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 6).

	bazal p değeri	6. ay p değeri	12. ay p değeri
1. grup - 2. grup	0.051	0.002	0.003
1. grup - 3. grup	<0.001	<0.001	<0.001
1. grup - 4. grup	<0.001	<0.001	<0.001
2. grup - 3. grup	0.003	0.023	0.058
2. grup - 4. grup	0.051	0.354	0.137
3. grup - 4. grup	0.387	0.244	0.727

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik karaciğer hastalığında vitamin D eksikliği prevalansı %64-92 arasında bildirilmiştir. Prevelansının oldukça yüksek olmasının yanında hastalık şiddetiyle negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Önceleri sadece kolestatik etiyojideki karaciğer hastalığında düşük olduğu düşünülmekteydi, ancak sonrasında kronik karaciğer hastalığında vitamin D eksikliğinin tüm etiyojilerde sık olduğu anlaşılmıştır¹³.

Tüm bu bilgiler ışığında halen kesin olmayan veri ise, kronik karaciğer hastalarında Vit-D tedavisi ilave edildiği zaman tedavi başarısına nasıl bir katkı sağlayacaktır. Gerek bizim, gerekse önceki çalışmalarda belirtildiği gibi Vit-D nin sentez basamaklarında karaciğer önemli bir yer tutar. Karaciğer, Vit-D sentezinde çok önemli bir organdır; 25-hidroksilasyon burada meydana gelir ve Vit-D bağlayan protein büyük oranda burada sentezlenir¹⁴.

Vit-D eksikliği kronik karaciğer hastalığı olanlar arasında yaygındır. Bir çalışmada, düşük Vit-D durumu, kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda karaciğer dekompanasyonu ve mortalitenin belirleyicisi olarak bulunmuştur. Yeni bir çalışma, Vit-D hepatik stellat hücrelerinde tip I kollajen oluşumunu önlediğini bulmuştur. Bu nedenle Vit-D eksikliğinin düzeltilmesi karaciğer fibrozisini engellemek için potansiyel bir hedef olabilir¹⁵.

Literatür tarandığında Vit-D ve kronik hepatit ilişkisi konusundaki çalışmaların büyük bir kısmının KHC hastaları ile yapıldığı görülmüştür. KHB ve Vit-D ilişkisi konusunda az sayıda yapılmış çalışmaların birinde kronik hepatit B hastalarının şiddetli Vit-D eksikliğiyle karşı karşıya ol-

dukları belirtilmiştir¹⁶. Bir başka ifadeyle kronik karaciğer hastalıklarında gelişen Vit-D eksikliğinin bütün bu olaylar için neden mi yoksa sonuç mu olduğu tam belli değildir. Plazma 25(OH)D düzeyleri 10 µg /l'nin (25 nmol/l) altında ise nitelikli olarak eksik ve 30µg/l'nin (75nmol/l) altında ise nitelikli olarak yetersiz ya da suboptimal olduğu konusunda görüş birliği vardır¹⁷.

Viral yük ile Vit-D ilişkisine bakılan bir çalışmada, KHB hastalarında HBV DNA (log10 IU/ml) düşük 25(OH)D serum düzeylerinin güçlü bir belirleyicisi olarak bulunmuş, ortalama 25(OH)D serum konsantrasyonları HBV DNA <2,000 IU/ml; 17ng/ml, >2,000 IU/ml; 11ng/ml olarak tespit edilmiştir¹⁸. Bizim çalışmamızda KHB'li hastaların grup içi Vit-D düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durumda bizim çalışmamızda düşük Vit-D düzeyinin yüksek viral yük ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (Tablo 6). Ancak hasta sayımızın az olması, hastalarımızın 3 dönemde Vit-D düzeylerine bakılmış olması ve bazı hastaların viral yükü yüksek ancak HBeAg pozitif kronik enfeksiyon fazda olmaları sebebiyle bu sonuca varılmış olabilir.

Ulu ve ark.¹⁹ yaptığı bir çalışmada 90 KHB hastası ve 76 kontrol grubunun Vit-D düzeyleri karşılaştırılmış ve kontrol grubunun Vit-D düzeyleri sırasıyla 11,7±6,6 ng/ml ile 16,2±8,7 ng/ml olarak saptanmıştır. Olgu kontrol düzeni ile tasarlanmış olan bu çalışmada Vit-D düzeyleri KHB'li hastalarda daha düşük bulunmuştur. Kadın erkek arasında Vit-D düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Viral yük ile düşük Vit-D düzeyi arasında da bir korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamız da benzer bir şekilde olgu kontrol düzeni ile yapılmış olup olgu grubunun Vit-D düzeyi 23,37±10,71 µg/l, kontrol grubunun Vit-D düzeyi ise 35,54±10,42 µg/l olarak saptanmıştır. KHB'li hastaların Vit-D düzeyleri yetersiz düzeyde olup kontrol grubuna göre daha düşük seviyede tespit edilmiştir (Tablo 5). Ulu ve ark. çalışmasındaki gibi bizim de çalışmamızda kadın ve erkek arasında Vit-D düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamış olup (p:0,428) (Tablo 2), viral yük ile

düşük Vit-D düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 6).

Bizim çalışmamızdakine benzer şekilde KHB'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük Vit-D düzeyi saptanan çalışmalardan birinde 128 naif KHB hastası ve 128 kontrol grubunun Vit-D düzeyi analiz edilmiştir. KHB hastalarında 25 (OH) D3 düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde tespit edilmiştir²⁰.

Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada 35 KHB 'li hasta (Grup 1), 30 doğal bağışıklı birey (2.Grup), 30 sağlıklı yetişkinin (3. grup) Vit-D düzeyleri karşılaştırılmıştır. Grup 1'deki hastaların 25(OH)D düzeyleri diğer gruptakilere göre daha düşük düzeyde saptanmıştır (Grup 1: 12,1±7,13 ng/ml, Grup 2: 7,65±4,19 ng/ml ve Grup 3: 14,17±9,18 ng/ml) (p<0.001)²¹.

Mısır'da 2015 yılında yapılan prospektif bir çalışmada 96 HBeAg negatif KHB hastası ve 25 kontrol grubunun Vit-D düzeyi analiz edilmiştir.KHB hastaları inaktif evre ve kronik hepatit evresi olmak üzere iki gruba ayrılmış olup kontrol grubu ile Vit-D düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda KHB hastalarında Vit-D düzeyi daha düşük saptanmış olup D vitamini düzeyleri HBV DNA düzeyleri ile güçlü bir negatif korelasyona sahip bulunmuştur²².

Plazma Vit-D düzeyleri mevsimsel değişim göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda hastaların Vit-D düzeyleri tek seferlik ölçülmeyip bazal, 6. ay ve 12. ayda da takip edildiği için böyle bir mevsimsel değişikliğe yer vermedik.

Sonuç olarak KHB hastalarında Vit-D düzeyi yetersiz olabilmektedir. Bu hastalar Vit-D eksikliği ve takviye gerekliliği açısından değerlendirilmelidir. Hangisinin sebep hangisinin sonuç olduğu, antiviral tedaviye vitamin eklenmesinin ne derecede faydalı olacağı konusunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Düşük Vit-D düzeyinin yüksek viral yük ile ilişkili olup olmadığını saptamak için

çok sayıda hastada prospektif çalışmalar yapılmalıdır. Yapılacak bu çalışmalar doğrultusunda Vit-D replasmanının KHB'deki yeri daha iyi anlaşılacaktır.

Kaynaklar

1. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contribution of hepatitis B and hepatitis C virus infection to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45(4):529-538. doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.013
2. Koziel MJ, Siddiqui A. Hepatitis B viruses and Hepatitis delta viruses, Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005:1864-90
3. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology.* 2010;139(2):483-90. doi:10.1053/j.gastro.2010.04.052
4. Mohamadkhani A, Katoonzadeh A, Poustchi H. Immune-Regulatory Events in the Clearance of HBsAg in Chronic Hepatitis B: Focuses on HLA-DP. *Middle East J Dig Dis.* 2015;7(1):5-13.
5. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-1129. doi:10.1056/NEJMra031087
6. Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2012; 57: 897-909. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.033
7. Malham M, Jørgensen SP, Ott P, et al. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than Aetiology. *World J Gastroenterol* 2011;17:922-925. doi: 10.3748/wjg.v17.i7.922.
8. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19:73-8. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001.
9. Miragliotta G, Miragliotta L. Vitamin D and infectious diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014;14(4):267-71. doi: 10.2174/1871530314666141027102627.
10. Chen E. Q., Shi Y., Tang H. New insight of vitamin D in chronic liver diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014;13: 580-585. doi.org/10.1016/S1499-3872(14)60295-2
11. Iruzubieta P, Teran A., Crespo J. et al. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol.* 6, 901-915 (2014). doi:10.4254/wjh.v6.i12.901
12. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:242-250. doi:10.1016/S0140-6736(10)61889-2
13. Stokes CS, Volmer DA, Grunhage F, et al. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int.* 2013;33(3):338-52.
14. Rahman AH, Branch AD. Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2013;58(1):184-189. doi:10.1016/j.jhep.2012.07.026
15. Skaaby T, Husemoen LSN, Borglykke A, et al. Vitamin D status, liver enzymes, and incident liver disease and mortality: a general population study. published online november 2013 in Springer Science Business Media New York 2013; doi:10.1007/s12020-013-0107-8.
16. Kong J, Ding Y, Zhang C, et al. Severe Vitamin D-Deficiency and Increased Bone Turnover in Patients with Hepatitis B from Northeastern China. *Endocrine Research* 2013;38(4):215-222. doi: 10.3109/07435800.2013.768266
17. Fulgencio MG, Garcí'a-Alvarez M, Berenguer J, et al. Vitamin D deficiency is associated with severity of liver disease in HIV/HCV coinfecting patients. *Journal of Infection* 2013;1-9. doi:10.1016/j.jinf.2013.10.011
18. Farnik H, Bojunga J, Berger A, et al. Low Vitamin D Serum Concentration Is Associated With High Levels of Hepatitis B virus Replication in Chronically Infected Patients. *Hepatology* 2013;58:1270-1276. doi:10.1002/hep.26488
19. Candevir Ulu A., Kuşçu F., İnal A.S., Vitamin D Levels and Hepatitis B: Is There Any Relationship?, *Viral Hepat J* 2015;21:44-47
20. Chen EQ, Bai L, Zhou TY, et al. Sustained suppression of viral replication in improving vitamin D serum concentrations in patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep.* 2015;5:15441. doi: 10.1038/srep15441.
21. Demir C, Demir M. Vitamin D levels in patients with chronic hepatitis B virus infection and naturally immunized individuals. *Int Med Ins J.* 2013;1(1):2. doi: 10.7243/2052-6954-1-2.
22. Ebada Said , Waleed El Agawy , Rehab Ahmed , et al. Serum Vitamin D Levels in Treatment-naïve Chronic Hepatitis B Patients. *J Transl Int Med.* 2017; 5(4): 230-234. doi: 10.1515/jtim-2017-0038