



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fatma Meral İNCE
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Diyarbakır 2016



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA VİTAMİN D
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. FATMA MERAL İNCE
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF.DR. MUSATAFA KEMAL ÇELEN**

Diyarbakır-2016

TEŞEKKÜR

Hayatımın ve eğitimimin her aşamasında hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, beni her kararında destekleyen, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim canım aileme, bu zorlu süreçte gösterdiği sabır ve anlayışı için sevgili eşim ve zamanlarından çaldığım sevgili çocuklarıma çok teşekkür ederim.

Bana bu çalışmamın planlanmasında ve tamamlanmasında desteğini esirgemeyen, her konuda destek olan bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN'e çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Saim Dayan, değerli hocalarım Prof. Dr. Celal AYAZ, Doç. Dr. Recep TEKİN, Doç. Dr. Özcan Deveci, Doç. Dr. Fatma BOZKURT ve Yrd. Doç. Dr. Emel ASLAN'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma, Enfeksiyon Kontrol Komite hemşirelerine, klinik hemşire ve personellerimize çok teşekkür ederim.

Fatma Meral İNCE

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu halen tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Karaciğer, vitamin D'nin metabolizması ve depolanmasında önemli bir organdır. vitamin D'nin, hücre farklılaşması, çoğalması ve bağışıklık modülasyon inhibisyonu da dâhil olmak üzere çok önemli bir biyolojik etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda, vitamin D düzeylerinin HBV enfeksiyonu gibi viral enfeksiyonlara karşı immün sistem ve konak yanıtını etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmamızda amaç sağlıklı bireylerde ve HBV ile enfekte bireylerdeki vitamin D düzeyini karşılaştırıp vitamin D düzeyinin HBV replikasyonu ve hastalığın progresyonu ile ilişkisini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: 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 şikâyeti ile polikliniğimize başvurup vitamin-D düzeyleri bakılmış olan 45 kontrol grubu çalışmamızda değerlendirmeye alındı. Hastaların bazal, 6. ay ve 12. ay 25 (OH) D düzeyleri incelendi.

Bulgular: Hastaların 77'si erkek (%57), 58'i kadındı (%43). Hastaların yaş ortalaması 40,8 olup gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Kadın ve erkek arasında bazal, 6. ay ve 12. ay D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p:0,133,p:0,319,p:0,212). Kronik Hepatit B (KHB)'li hastaların ortalama vitamin D düzeyi $23,37 \pm 10,71$ µg/l, kontrol grubunun ortalama vitamin D düzeyi $35,54 \pm 10,42$ µg/l olarak saptandı ($p < 0,001$). Bu durumda KHB'li hastalarda vitamin D düzeyi yetersiz olup kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Kontrol grubunun ise vitamin D düzeyleri normal sınırlarda idi. KHB'li hastaların grup içi vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu çalışmada düşük vitamin D düzeyinin yüksek viral yük ile ilişkili olmadığı sonucuna varıldı.

Sonuç: KHB hastalarında vitamin D düzeyi yetersiz bulundu. Düşük vitamin D düzeyi yüksek viral yük ile ilişkili olmamakla birlikte daha detaylı tasarlanmış, prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca hastalar; vitamin D eksikliği ve yerine koyma tedavisi açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, vitamin D, viral yük, karaciğer



ABSTRACT

Introduction and objective: 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.

Material and Method: 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.

Results: Among the patients, 77 (57%) were male and 58 (43%) were female. The patients' mean age was 40.8 and there was no statistically significant difference in terms of age and gender between the groups. No significant difference was observed between males and females regarding the baseline, 6-month and 12-month vitamin D levels ($p=0.133$, $p=0.319$, $p=0.212$, respectively). 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.

Conclusion: 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.

Keywords: Chronic hepatitis B, vitamin D, viral load, liver



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hepatit B Virüsü.....	2
2.1.1. HBV Genotipleri.....	3
2.1.2. Mutant Virüsler.....	3
2.1.2.1. Precore/core Gen Mutasyonu.....	3
2.1.2.2. S Gen Mutasyonu.....	4
2.1.2.3. P Gen Mutasyonu.....	4
2.1.2.4. X Gen Mutasyonu.....	4
2.1.3. Patogenez.....	5
2.1.4. Epidemiyoloji.....	5
2.1.5. Bulaş Yolları.....	7
2.1.5.1. Vertikal Bulaş.....	7
2.1.5.2. Horizontal Bulaş.....	8
2.1.5.3. Cinsel Bulaş.....	8
2.1.5.4. Kan Yolu İle Bulaş.....	8
2.1.6. Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik.....	8
2.1.7. Kronik Hepatit B Enfeksiyonun Fazları.....	9
2.1.7.1. İmmün Tolerans Fazı.....	9
2.1.7.2. İmmün Klirens Fazı.....	10

2.1.7.3. İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı.....	11
2.1.7.4. Reaktivasyon Fazı.....	11
2.1.7.5. HBsAg Klirens Fazı.....	12
2.1.8. Tanı.....	12
2.1.8.1. Hepatit B Yüzey Antijeni.....	12
2.1.8.2. Hepatit B Yüzey Antikoru (anti-HBs).....	12
2.1.8.3. Total Hepatit B Kor antikoru	12
2.1.8.4. HBc Antijenine Karşı IgM Antikoru.....	13
2.1.8.5. Hepatit B e Antijeni (HBeAg).....	13
2.1.8.6. Hepatit B e Antikoru (Anti HBc).....	13
2.1.8.7. HBV – DNA PCR (Kontitatif).....	13
2.1.8.8. Biyokimyasal Testler.....	13
2.1.8.9. Karaciğer Biyopsisi.....	14
2.1.9. Kronik Hepatit B’de Genel Tedavi Yaklaşımı.....	16
2.2. Vitamin D.....	17
2.2.1. Vitamin D Sentezi ve Metabolizması.....	17
2.2.2. D Vitamininin Fonksiyonları.....	18
2.2.3. D Vitamininin Eksikliği.....	18
2.2.4. D Vitamininin Tedavisi.....	19
2.2.5. D Vitamini İntoksikasyonu.....	19
2.2.6. D Vitamini ve Kronik Karaciğer Hastalığı.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	31

6.KAYNAKLAR.....	34
------------------	----



ŞEKİLLER

Şekil 1. Grupların bazal D vitamin düzeyleri.....	27
Şekil 2. Grupların 6. ay D vitamin düzeyleri.....	28
Şekil 3. Grupların 12. ay D vitamin düzeyleri.....	28



TABLÖLAR

Tablo 1. Ishak ve Knodell Histolojik Aktivite İndekslerinin karşılaştırılması.....	15
Tablo 2. Grupların kadın erkek oranı.....	23
Tablo 3. Gruplara göre yaş ortalaması.....	24
Tablo 4. Cinsiyete göre yaş ortalaması	24
Tablo 5. Kadın ve erkek ortalama D vitamini düzeyleri.....	24
Tablo 6. Olgu ve kontrol grubunun ortalama vitamin D düzeyleri.....	25
Tablo 7. Grupların aylara göre ortalama 25 (OH) D düzeyleri.....	26
Tablo 8. Aylara göre grup içi vitamin D düzeylerinin karşılaştırması ve p değerleri.....	27
Tablo 9. Grup içi 25(OH)D oranları.....	29
Tablo 10. Aylara göre grup içi ve gruplar arası 25(OH) D oranları.....	30

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
25(OH)D	: 25-hidroksi vitamin D
cccDNA	: Covalently closed circular DNA
DBP	:D vitamini bağlayan protein
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
FTC	:Emtrisitabin
HBV	: Hepatit B virüsü
HPLC	: High performance liquid chromatography
HSK	: Hepatosellüler karsinom
HBcAg	: Hepatitis B core Antigen
HBsAg	: Hepatitis B surface Antigen
HBeAg	: Hepatitis B e Antigen
HIV	: İnsan yetmezlik virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
KC	: Karaciğer
KHB	: Kronik hepatit B
PT	: Protrombin Zamanı
PTH	: Parathormon
YMDD	: Tirozin-Metionin-Aspartat-Aspartat

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu halen tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biridir (1). Etkili bir aşısı olmasına, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen önemini korumaktadır (2). Kronik Hepatit B (KHB) nekroinflamatuvar karaciğer hastalığının gelişmesine neden olan ciddi bir enfeksiyondur (3,4). Karaciğerde gelişen enflamasyonun da immün aracılı olduğu bilinmektedir (5).

Karaciğer D vitamini metabolizmasında ve depolanmasında önemli bir organdır. Vitamin D, kemik mineralizasyonunda rolü olan insan diyetinin önemli bir parçasıdır. D vitamininin, hücre farklılaşması, çoğalması ve bağışıklık modülasyon inhibisyonu da dahil olmak üzere çok önemli bir biyolojik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (6). D vitamini aktivasyonunda önemli bir basamak olan 25 hidroksilasyon karaciğerde gerçekleşmektedir. 25-hidroksi vitamin-D3, dolaşımdaki başlıca vitamin D formu ve karaciğerdeki başlıca depo formudur (7). D vitamini eksikliğinin artmış otoimmünite ve enfeksiyonlara duyarlılık ile ilişkili olduğu açıktır (8). Son zamanlarda, D vitamininin viral hepatitte rol oynadığı belirtilmektedir (9,10). Gelecekteki çalışmalarla kanıtlanmaya ihtiyaç duyulan D vitamini metabolizması ve HBV replikasyon arasındaki olası nedensel ilişki, KHB tedavisinde cazip terapötik fırsatlar sunabilir (11).

Vitamin D'nin kronik HBV seyri üzerindeki etkisini net olarak gösterebilmek için daha detaylı tasarlanmış, prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşüne varılmıştır. Bu konuda ülkemizde de yapılmış kapsamlı bir çalışma olmadığından bu çalışmayı tasarladık. Bu çalışmamızda kronik hepatit B hastalarında vitamin D düzeylerini araştırdık. Sağlıklı bireylerle KHB'li hastaların vitamin D düzeylerini karşılaştırıp zamanla bu düzeyin düşüp düşmediğini, viral yükü bir ilişkisi olup olmadığını araştırdık. Vitamin D'nin KHB hastalığının tedavisinde yeri olabilir mi veya sebep sonuç ilişkisinde hangisinin önde geldiği sorusuna cevap verilmesinde bir zemin oluşturmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada yaygın görülmekte olup halk sağlığı açısından halen önemini korumaktadır. Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu siroz ve hepatosellüler karsinomun (HSK) en önemli nedenlerinden biri olup insan hayatını tehdit etmeye devam etmektedir.

2.1 Hepatit B Virüsü

Hepatit B virüsü, hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus cinsinde yer alan hepatotropik çift sarmallı zarflı bir DNA virüsüdür. Hepadnaviridae ailesi içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek türdür ve vücut dışında çevresel yüzeylerde 1 haftadan daha uzun süre enfeksiyöz olarak kalabilir (12,5).

Viral genom 3200 nükleotidden oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur. Sarmallardan biri %10-50 kadar inkomplettir. Her iki sarmalın aralarında bağlantılar vardır ve çember biçimindedir. Uzun sarmal HBV DNA'sı virus proteinlerini kodlayabilecek 4 adet nükleik asit dizisinin (*open reading frame, ORF*) kodlanmasından sorumludur; yüzey proteinleri için S, core proteini (HBsAg) ve e antijeni (HBeAg) C, X proteini için X ve polimeraz proteinleri için P geni. S ve C genleri içinde pre-S ve pre-C promoter bölgeleri vardır. Bu bölgeler; S, pre-S1 ve pre-S2 viral kapsidin yüzey proteinlerinin (HBsAg) kodlanmasından sorumludur. Virus DNA genomunu revers transkripsiyon ile kopyalar, bu nedenle diğer DNA viruslarına göre mutasyon ortaya çıkma oranı 10 kat daha fazladır (13). HBV virionları genel olarak tam negatif sarmal ve kısmen tamamlanmış pozitif sarmallı çembersel DNA genomu taşır. Enfekte hepatositlerde virus inokülasyonundan sonraki ilk 24 saatte, replikasyon döngüsünün başlangıcı ile kovalent bağlı çembersel DNA'ya (cccDNA) dönüştürülür. cccDNA, HBV'nin hepatositlerde persistansında etkili olan moleküldür ve virüsün antiviral tedavi sonrasında izlenen reaktivasyonlarından sorumludur. Kısmi çift sarmallı DNA molekülü oluştuğunda nükleokapsid partikülleri, endoplazmik retikuluma tomurcuklanma ile zarf yapılarını kazanmalarına fırsat sağlayacak olgunlaşma sürecine girerler. Oluşan nükleokapsidlerin bir kısmı hücre çekirdeğine geri dönerek hücre içindeki cccDNA kopya havuzunu arttırma işlevi de yaparlar.

Her üç zarf proteinlerini içeren virionlar endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınır. Bu aşamalar sırasında zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgun virion kan dolaşımına salınır (5,14,15). Hepatit B virüsünün hepatositlere doğrudan sitopatik etkisi yoktur. Akut ve kronik hepatit B enfeksiyonlarında karaciğer hasarından veya viral klirensten virusa veya viral antijenlere karşı oluşan immun yanıtlar sorumludur. Bu nedenle HBV enfeksiyonunun tedavisinde antiviral tedavi çok önemlidir.

2.1.1 HBV Genotipleri

Hepatit B virüsünün A-J arası 10 genotipi vardır. Daha önce sekiz genotip bilinmekteyken son zamanlarda Vietnam ve Laos'ta genotip I ve Japonya'da da genotip J bulunmuştur. Ülkemizde dominant olan genotip D ve subtip ayw'dir. Yapılan son çalışmalar HBV genotipinin tedaviye özellikle de interferonlara terapötik yanıtı etkilediğini düşündürmektedir (16).

2.1.2 Mutant Virüsler

Revers transkripsiyon ile çoğalma sırasında viral genomda mutasyonlar oluşmakta ve böylece çeşitli mutasyonlar içeren HBV alt türleri ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonlardan bazıları virüs tahrip edici olmakla birlikte, bazıları da virüsün yaşamı ile uyumludur. Bu mutasyonların çoğu fonksiyonel olarak belirgin değişikliklere yol açmamakla birlikte, bazıları üst üste binen genler ve onların translasyonel ürünlerinde değişikliklere neden olabilmektedir (17).

2.1.2.1 Precore/core gen mutasyonu

Bu mutasyonlar HBeAg ekspresyonunu azaltan ya da bloke eden mutasyonlardır. Prekor mutasyonları prekor gen bölgesinde (*c1814 - c1901 sıralı nükleotitler*) translasyonel stop-kodon mutasyonu sonucu meydana gelmektedir. Prekor geninin 1896 sıralı nükleotitte tek baz değişimi ile TGG, TAG'ye dönüşür ve TAG stop-kodon fonksiyonunu üstlenir. Böylece HBeAg üretimi baskılanır. HBcAg sentezi bu kodondan daha sonra başladığı için mutasyondan etkilenmemektedir. 'e negatif' hepatit olarak fulminan hepatit ve ağır kronik karaciğer hastalarında tanımlanmıştır. Diğer bir mutasyon grubu olan kor mutasyonu, c1742 - c1849 nükleotit grubunu içeren bazal core promoter'i etkilemekte ve transkripsiyonel prekor ve kor mRNA azalmasına neden olmaktadır. Böylelikle HBeAg salınımı % 70

oranında azalmaktadır (17,18).

2.1.2.2 S gen mutasyonu

HBV'ye karşı nötralizan antikor yanıtına neden a determinantındaki 124 - 147. aminoasitler arası tüm subtiplerde oldukça korunmuş bir bölgedir. 145. pozisyonda bulunan glisinin arjinine dönüşmesine neden olan mutasyon virüste büyük antijenik değişikliğe neden olur. HBsAg'nin üç boyutlu yapısında olan bu değişiklik, anti HBs'nin nötralizan etkisinden kurtulmasına ve replikasyona devam etmesine neden olur. Aşılı çocuklarda HBsAg ve anti HBs birlikteliği ile görülen bu mutant kökenler aşı ile indüklendiği için “aşı kaçak mutantlar” olarak adlandırılmıştır. HBV reenfeksiyonunu önlemek için karaciğer transplantasyonu sonrası yapılan hepatit B hiperimmunglobulini (HBIG) kullanımı sırasında da 12 ay içinde hastaların %20'sinde 'a mutantları' seçilmektedir. A determinantı mutantları, antijenik yapılarındaki değişiklik nedeniyle HBsAg tanısında kullanılan bazı testler tarafından saptanamamaktadır. Bu durumda da 'tanısal kaçak mutantlar' olarak adlandırılırlar.

2.1.2.3 P Gen Mutasyonu

Hepatit B tedavisinde nükleotid/nükleozit analoglarının kullanımından sonra görülmeye başlanmıştır. P geni en uzun gendir, genomun % 80'ini kapsar. Kodladığı polimeraz proteini multifonksiyonel bir proteindir: reverse transkriptaz, DNA polimeraz ve RNAz H aktivitelerine sahip bölümleri bulunur. Enzimin reverse transkriptaz aktivitesi gösteren C katlantısında yer alan tirozin (Y), metiyonin (M), aspartat (D), aspartat (D) aminoasitlerinden oluşan bölümü (YMDD motifi) nükleotid bağlayan katalitik bölgesidir. Lamivudin kullanımı ile bu bölgedeki metiyoninin izolösin veya valine değişmesi virüsün replikasyon kapasitesini düşürür.

2.1.2.4 X gen mutasyonu

Bu mutasyonlar transkripsiyonun kontrolünü ve HBx fonksiyonunu etkilemektedir. HBx, viral transkripsiyonu serin proteazı inhibe ederek artırır. HSK oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (18).

2.1.3 Patogenez

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu sonrasında semptomatik ya da asemptomatik bir hepatit tablosu gelişir. Enfeksiyonun başarıyla sonlandırılması yaş ile bireyin bağışıklık yanıtıyla ilişkilidir ve immün yetmezliği olmayan yetişkinlerin çoğunda HBV enfeksiyonu kendini sınırlayan bir tablo oluşturur. Öte yandan, çocukluk çağında edinilen enfeksiyonlarda ya da immün yetmezlik durumlarında persistan ya da kronik enfeksiyon gelişmesi daha olasıdır. HBV'nin başarıyla elimine edilmesinin immünolojik belirleyicileri tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak hem hücresel hem de hümorale immün yanıtın önemli olduğu söylenebilir .

HBV sitopatik değildir ve karaciğerde gelişen enflamasyonun da immün aracılı olduğu bilinmektedir. HBV'ye karşı gelişen immün yanıt, virüsle enfekte hücreleri ortadan kaldırarak koruyucu olabildiği gibi, yıkıcı sonuçlara da sahip olabilir. Bununla birlikte, immün sistemin intrasellüler virüsün yok edilmesinde başvurduğu tek yol enfekte hücrelerin ortadan kaldırılması değildir; sitokin aracılı nonsitolitik mekanizmaların da rolü vardır (5). Akut HBV enfeksiyonunda güçlü poliklonal hücresel yanıt hastalık seyrini etkilemede önemlidir. Etkin immün yanıtın başlatılması için Tip 1-IFN salınımı gereklidir. Bunların etkisi ile HBV DNA düzeyleri düşürüldükten sonra doğal ve özgül immün yanıt hücreleri karaciğere göç eder ve bunu izleyerek hepatit gelişir. CD8+T lenfositlerin enfekte hepatositleri temizlemesi alanin amino transferaz (ALT) yükselmesi ile beraber görülür. Bunu izleyen dönemde antikor yanıtı gelişir, bellek hücreleri oluşarak reenfeksiyon ve reaktivasyon önlenir. Akut yanıtta yetersizlik olunca enfeksiyon kronikleşir (19).

Konağın hücresel ve hümorale immünite unsurlarına rağmen akut HBV enfeksiyonunu takiben kronikleşme erişkinlerin %5-10'unda görülür. HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerde HBV temizlenmesi güçtür ve kronikleşme %95'i bulur. Yenidoğan dönemi sonrası, altı yaş altı çocuklarda taşıyıcılık oranı %30'lar civarında olup, sıklıkla subklinik veya hafif seyirli olmakla birlikte uzun dönemde siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK gibi ciddi sonuçlar izlenebilmektedir (20).

2.1.4 Epidemiyoloji

Günümüzde dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400 milyon kronik HBV enfeksiyon olgusunun olduğu

ve her yıl yaklaşık 500.000-700.000 (muhtemelen 1 milyon) kişinin HBV ile ilişkili hastalıklar sonucu yaşamını kaybettiği tahmin edilmektedir. Karaciğer sirozu vakalarının %57'si ile primer karaciğer kanseri olgularının %78'i Hepatit B ve C virüs enfeksiyonu sonucu oluşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından gerçekleştirilen yeni bir metaanalizde viral hepatitlerle ilgili olarak 1980-2007 arası 27 yıllık sürede yayınlanan çalışmalar gözden geçirilmiş ve 1990-2005 arası dönemde dünya genelinde kronik HBV enfeksiyonunun azaldığı belirlenmiştir (21).

HBV enfeksiyonlarının dünya coğrafyası üzerindeki insidansı, HBV taşıyıcısı oranlarına göre üç bölümde incelenir: Orta Asya, Güney Asya, Sahraaltı Afrika ve Amazon bölgeleri yüksek endemisite ($\geq 8\%$); Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kuzey Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda düşük endemisite ($> 2\%$) ve Ortadoğu, Doğu Avrupa, Akdeniz havzası orta endemisite ($2-8\%$) bölgeleri olarak bilinmektedir (22). Ülkemizdeki epidemiyolojik duruma bakacak olursak, toplam 3.5 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu ve farklı coğrafi bölgelerde farklı prevalans oranlarının söz konusu olduğu saptanmaktadır (23).

Türkiye’de 1999 - 2009 yılları arasında yayınlanmış olan HBsAg prevalansı ile ilgili toplam 129 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, ülkemizde HBsAg prevalansı %4.57 olarak hesaplanmış ve yaklaşık 3.3 milyon kronik HBV’li kişi bulunduğu tahmin edilmiştir. Popülasyon genişliğine göre bölgesel HBsAg prevalans oranları ise Batı bölgelerde %3.47, İç Anadolu’da %4.86, Doğu ve Güneydoğu Anadolu’da %6.72 olarak hesaplanmıştır (24).

Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) ve Türk Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında toplumu bilinçlendirme ve epidemiyolojik değişimi belirleme çalışmaları yapılmıştır. VHSD’nin saha çalışmalarına göre; 2008-2011 yılları arasında HBsAg prevalansı sırasıyla %2.4, %1.9, %3, %2.7 olarak belirlenmiştir. HBsAg pozitifliği en yüksek %4.1 oranı ile Güneydoğu Anadolu bölgesinde, en düşük %1.4 oranı ile Ege bölgesinde saptanmıştır. Aynı dernek Sağlık Bakanlığı ile işbirliği yaparak, 2009-2011 yılları arasında “Otobüs projesi”ni gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada çeşitli eğitici sunumlar yapılmış ve tüm coğrafi bölgeleri kapsayacak şekilde gönüllülerden kan örnekleri alınmıştır. Yaklaşık 40.000 üzerinde kan örneği

alınarak incelenmiş ve HBsAg pozitifliği %6, anti-HBs pozitifliği ise %16 olarak bulunmuştur. Bu çalışma verisindeki yüksek HBsAg oranının, çalışmaya başvuran kişilerin çoğunlukla daha önceden bilinen kronik HBV enfeksiyonlu hasta gruplarından oluşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (23).

2.1.5 Bulaş Yolları

HBV ‘nin dominant bulaş yolu coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Yüksek prevalanslı bölgelerde perinatal enfeksiyon sıktır (25,26). Orta sıklıkla HBV enfeksiyonu görülen yerlerde dominant bulaş şekli özellikle erken çocuklukta olan horizontal bulaştır. Düşük prevalanslı bölgelerde ise korunmasız cinsel ilişki ve intravenöz ilaç kullanımıdır (27). Perinatal (vertikal), enfekte kişilerle temas yoluyla (horizontal), seksüel temasla ve parenteral yolla, kan ya da diğer enfekte sıvılarla temas yoluyla bulaş olabilmektedir.

2.1.5.1 Vertikal bulaş

Vertikal bulaş uterus, doğum sırasında ve doğum sonrasında gerçekleşebilmektedir. Sıklıkla doğum eylemi sırasında bebek vaginal kanaldan geçerken, bebeğin kan ve sekresyonların yutulması ile olur. Sezaryen sırasında anne kanı ile temas, plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması ile de bulaş olabilir (28).

HBeAg pozitif anneden bebeğe geçiş oranı % 90, HBeAg negatif anneden bebeğe geçiş oranı %25 dir. Maternal yüksek HBV DNA seviyeleri embriyoya geçişi arttırmaktadır (29). Profilaktik immunglobulin ve takiben 3 doz aşı uygulaması ile bulaş oranı % 5-10 ‘ a düşürülebilmektedir (30).Yüksek viremisi olan (HBV DNA $>10^6$ kopya/mL) annelerde, postnatal aşılama rağmen bulaş % 9-10 ‘ a çıkabilmektedir (31). Yapılan çalışmalarda immunprofilaksi ve aşılama yapan infantlara emzirme ile bulaş saptanmamıştır (32,33). Ancak meme ucu çatlağı olan annelerde emzirmeden kaçınılması ve taşıyıcı annelerin süt bağışında bulunmaması önerilmektedir.

2.1.5.2 Horizontal bulaş

Kan bulaşmış sekresyonlar ile mukoza yada sağlam olmayan cildin uzun dönemli, sık temasları sonucu oluşabilir. Anne ve çocuk, kardeşler, arkadaşlar arası yakın temaslarda, küçük cilt sıyrıkları, ısırıklar ile bulaş olabileceği gösterilmiştir (34). Horizontal bulaşta enfeksiyonun kronikleşme riski % 8-15'tir. Ülkemizde en yaygın geçiş yolu horizontal ve vertikal yoldur (35).

2.1.5.3 Cinsel bulaş

Genital sekresyonlarda kandan daha az miktarda virüs bulunmasına rağmen mukozal giriş kapılarından kolay girmesi sebebiyle cinsel temasla bulaşabilir (36). Hatta mukoza bütünlüğünün bozuk olduğu erkek homoseksüellerde, travmatik ilişkilerde ve başka bir cinsel hastalığın bulunması durumunda bulaş riski artar (37).

2.1.5.4 Kan yolu ile bulaş

Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, diş fırçası, tıraş bıçağı, gibi aletlerin ortak kullanımı, kalıcı dövme, hemodiyaliz sırasında steril olmayan enjeksiyon iğnelerinin ortak kullanımı durumlarında bulaş olur (38). Bütünlüğü bozulmuş deriye, HBV ile infekte bireyin kan ve vücut sıvılarının teması risk yaratır. Yapılan bir çalışmada posttransfüzyonel hepatit B % 0,6 bulunmuştur (39).

2.1.6 Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik

Hepatit B virusunun inkubasyon periyodu alınan virus miktarına ve kişinin immunité durumuna bağılı olarak virus ile karşılaşmayı izleyen 45-180 gün arasındadır (40). Hastalığın klinik özelliğı oldukça değışkendir. Akut viral hepatitli genç ve erişkinlerin %50'sinde sarılık görölür. Klinik olarak diğér akut viral hepatitlerle ayırımı yapılamaz. Yorgunluk, halsizlik, grip benzeri şikayetler, bulantı, kusma ve anoreksi gibi semptomlar görülebilir. Fizik muayenede sarılık, hepatomegali saptanabilir veya normal olabilir. Vaskulit, immun kompleks nefriti, artrit, serum hastalığı benzeri hastalık ve poliarteritis nodoza gibi ekstrahepatik bulgular saptanabilir (41).

Kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. En önemli semptom yorgunluk ve halsizliktir. Birçok hastada biyokimyasal testler normaldir. Kronik HBV enfeksiyonlu kişilerde siroz ve primer HSK gelişme riski önemli ölçüde artmıştır. Bu hastalıkların gelişme riski, kronik enfeksiyonlu hastaların yaşına bağlı olarak değişiklik gösterir (42). Erişkin ve genç KHB enfeksiyonlu hastalarda siroz veya HSK gelişme oranı %15 iken, çocuk ve bebeklerde bu oran %25'tir. Hastada eşlik eden HIV enfeksiyonu, diyabet ve böbrek yetmezliği gibi başka kronik hastalığının olması hepatitin kronikleşme riskini arttırmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunda prognoz; aktif viral replikasyon ve karaciğer hasarının derecesi ile ilişkilidir. Kronik enfekte olguların yarısında aktif viral replikasyon vardır ve serum aminotransferaz değerleri yüksektir. Bu olguların %15-20'sinde beş yıl içinde siroz gelişir. Kronik enfekte olguların her yıl %7-20'sinde spontan HBeAg negatifleşmesi görülür. HBsAg'nin spontan kaybı ise daha nadirdir ve her yıl olguların %1-2'sinde görülür (40). Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan hastalardan aminotransferazları ve karaciğer histolojisi normal olan grubun prognozu daha iyidir. 'Sağlıklı taşıyıcı' olarak adlandırılan bu hastalarda immunolojik tolerans olduğu düşünülmektedir. HBeAg negatif olan ve aktif viral replikasyonu olmayan bu grup olgularda karaciğer hastalığının alevlenmesi daha az sıklıkta olmakta, buna karşın HBsAg'nin spontan kaybı %15 gibi oranlara ulaşabilmektedir (43).

2.1.7 Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Fazları

Kronik Hepatit B Enfeksiyonu; serumda 6 aydan daha uzun süre HBsAg varlığı olarak tanımlanan tablodur. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri virüs-konakçı etkileşimine dayanarak bugüne kadar immün tolerans, immün klirens, inaktif HBsAg taşıyıcılığı (immün kontrol), reaktivasyon (immün escape) olarak 4 faz olarak sınıflanmaktaydı. Ancak son dekadda KHB'de etkin tedavi uygulamaları sonrasında geniş hasta verilerinden elde edilen bilgiler ışığında bunlara 5. bir faz (HBsAg klirens fazı, HBsAg negatif faz) eklemenin daha doğru ve öğretici olacağı görüşü giderek benimsenmektedir (44).

2.1.7.1 İmmün tolerans fazı

Sıklıkla doğumda veya erken çocuklukta alınan enfeksiyonlarda olmakla birlikte, geç çocukluk ve erişkin dönemde de olabilmektedir. Çocukluk

döneminde alınmış olan enfeksiyonlarda, bu faz 15-30 yıldır ve serokonversiyon sıklıkla puberte civarındadır. Erişkin döneminde alınmışsa bu faz ya hiç yoktur veya 1-4 ay gibi kısa bir dönemdir (45).

HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyi, normal transaminaz düzeyleri, karaciğerde minimal değişiklikler ile karakterizedir (46,47). Konakçının olgunlaşmamış immun sistemi ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immun tolerans nedeniyle virüse karşı yeterli immun yanıt gelişmemektedir. HBV aşırı replike olmasına rağmen yeterli immun yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Bu nedenle transaminaz değerleri normal kalmaktadır. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Karaciğer (KC) biyopsisi yapılan vakalarda %30-50 fibrozis izlenmez. %50 fibrozis başlangıç bulguları izlenir ve artık ilerleme olmaz. Spontan HBeAg klirensi çok düşüktür. Çinli hastalarda yapılan bir çalışmada, perinatal dönemde enfekte olan vakalarda kümülatif spontan HBeAg klirens oranları yaşamın ilk 3 yılında yalnızca %2 iken, 20 yıl boyunca %15 saptanmıştır (48). Bu dönemde bulaştırmacılık yüksektir. Vakaların çoğunda yıllar sonra immün tolerans dönemi sona ererek immün sistem uyarılır ve hastada immünklirens dönemi başlar.

2.1.7.2 İmmün klirens fazı (HBeAg pozitif KHB, immün reaktif faz)

İmmün sistem matür hale geldikçe genellikle adolesan dönem veya erişkin yaşlarda HBV antijenlerine karşı yetersiz de olsa bir immün yanıt gelişir. İmmün aracılı hepatosellüler hasar oluşmaya başlar. İmmüntolerans fazından bu döneme geçiş genellikle yaşamın 2. ya da 3.dekadında olur. HBeAg varlığı, yüksek HBV DNA düzeyleri, transaminaz yüksekliği ve karaciğerde aktif inflamasyon ve bazen fibrozis bulguları vardır. Bu dönemde bazı hastalar tamamen asemptomatik olabilirken bazı hastalar semptomatik olarak akut hepatiti taklit eden ve hatta fulminan hepatik yetmezliğe kadar gidebilen hepatik ataklar geçirebilirler (49). Bu fazın süresi, alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti, siroz ve hepatosellüler kanser riskini arttırmaktadır. HBeAg serokonversiyonu büyük oranda inaktif HBsAg taşıyıcılığına dönüşmektedir (50).

2.1.7.3 İnaktif HBsAg taşıyıcılığı (immün kontrol fazı)

HBeAg'den anti-HBe serokonversiyonu sonrası başlayan dönemdir. HBV DNA düzeyi PCR metodu ile saptanabilecek kadar azalmıştır. Hastaya inaktif HBV taşıyıcısı diyebilmek için 1 yıl süreyle 3-4 ayda bir HBV DNA ve ALT seviyeleri bakılmalıdır. ALT seviyeleri normal aralıklarda ve HBV DNA seviyeleri 2000 IU/ml'nin altında olmalıdır. Başvuruda hastaların %20-30'unda, normal ALT seviyelerine rağmen histolojik olarak kronik hepatit vardır (51). Bazı inaktif taşıyıcılarda sürekli normal seyreden ALT seviyeleri ile birlikte HBV DNA seviyeleri 2000 IU/ml'nin üzerinde olabilir (genellikle 20,000 IU/ml'nin altındadır). Bu faz ömür boyu devam edebilir. Spontan ya da immünsüpresyon durumlarında bazı hastalarda HBV replikasyonunun reaktivasyonu gelişir. Bu durumda HBeAg seroreversiyonu ile ya da olmaksızın yüksek HBV DNA düzeyleri ve ALT seviyesinde artış görülür.

İnaktif taşıyıcılarda uzun dönemde HSK ya da siroz gelişim riski çok düşüktür. İnaktif HBV taşıyıcılarında izlem ilk yıldan sonra en az 6 ayda bir ALT ve periyodik HBV DNA seviyeleri bakılması şeklinde devam etmelidir. Bazal HBV DNA seviyeleri 2000 IU/ml'nin üzerinde olan hastalar daha yakından izlenmelidir. Bu tür hastalarda karaciğer biyopsisi gerekebilir (52). Yıllık %1-3 vakada HBsAg serokonversiyonu görülür (53).

2.1.7.4 Reaksiyon Fazı (HBeAg Negatif Kronik Hepatit B, immün escape fazı)

Bu fazda HBeAg (-), antiHBe (+), yükselmiş transaminaz ve HBV DNA düzeyi mevcuttur. Düşük serum HBV DNA seviyelerine sahip (<2.000 IU/ml) ve normal serum transaminaz düzeyi olan hastalar uygun bir takip olmadıkça inaktif HBsAg taşıyıcısı sınıfına konulmamalıdır. Çünkü HBeAg (-) hastalar geniş transaminaz dalgalanmalarına sahiptir ve başvuruda yaklaşık % 20-30'unda normal transaminaz seviyesine rağmen histolojik olarak kronik hepatit vardır (49,50). Bu nedenle inaktif HBsAg taşıyıcılığı durumu ile HBeAg negatif KHB arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bunun için hastaların en az yılda bir kez serum HBV DNA ve üç ayda bir ALT düzeylerinin izlenmesi, HBeAg negatif kronik aktif hepatitli olgularda alevlenmelerin tespitine imkan verir (54).

2.1.7.5 HBsAg klirens fazı (HBsAg negatif faz)

HBsAg'nin negatifleşmesinden sonra gelişen bu evrede, düşük düzey HBV replikasyonu, karaciğerde HBV DNA tespiti devam edebilir. Güncel bilgiler ışığında HBsAg kantitasyonu tedaviye cevabı öngörebilir, tedavi süresinin belirlenmesine yardımcı olabilir. HBsAg seviyesi <100 IU/ml olması HBsAg kaybı için en güçlü prediktördür. Bu faz genel olarak anti-HBs ile birlikte ya da tek başına anti-HBc ile saptanır. HBsAg ve HBV DNA negatifliğine bağlı olarak siroz, dekompanseasyon ve HSK riski azalmaktadır. Ancak bu hastalarda immünsüpresyon, HBV reaktivasyonuna yol açabilir (55).

2.1.8 Tanı

Hepatit B virüsünün (HBV) özgül tanısında kullanılan serolojik testler HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc ve anti-HBe'dir (56,57).

2.1.8.1 Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)

HBV yüzeyinde bulunan bir proteindir; akut ve kronik HBV enfeksiyonu sırasında yüksek düzeylerde saptanabilir. HBsAg'nin pozitif bulunması hastanın bulaştırıcı olduğunun işaretidir. HBsAg, HBV ile karşılaştıktan sonra enfekte olan kişinin kanında ortalama 4 hafta (1-9 hafta) sonra saptanabilir. HBsAg pozitifliği akut veya kronik HBV enfeksiyonunu gösterebilir; bunların ayırt edilmesi için anti-HBc IgM araştırılmalıdır. Akut hepatit B'de klinik, HBsAg'nin serumda ortaya çıkışından ortalama 4-10 hafta sonra belirginleşir.

Vücut enfeksiyona karşı normal immün yanıtın bir parçası olarak HBsAg'ye karşı antikor oluşturur. Altı aydan uzun süre HBsAg'nin pozitif bulunması kronik B hepatitinin göstergesidir.

2.1.8.2 Hepatit B yüzey antikor (anti-HBs)

HBV enfeksiyonundan iyileşmeyi ve bağışıklığı gösterir. Hepatit B'ye karşı başarılı aşılanmanın göstergesi de anti-HBs'dir.

2.1.8.3 Total hepatit B kor antikor (anti-HBc Total)

Akut hepatit B semptomlarının ortaya çıkmasıyla saptanabilir ve yaşam boyu pozitif kalır. Anti-HBc'nin pozitif bulunması geçirilmiş veya süregiden HBV enfeksiyonunun işaretidir.

2.1.8.4 HBc antijenine karşı IgM antikor (Anti-HBc IgM)

Pozitifliği yakın zamanda geçirilmiş (≤ 6 ay) HBV enfeksiyonunun belirtisidir. Akut enfeksiyon göstergesidir. Akut enfeksiyonda ilk gelişen antikordur, enfeksiyondan sonra 6-8 hafta içinde oluşur.

2.1.8.5 Hepatit B e antijeni (HBeAg)

HBV nükleokapsid geninin bir ürünüdür. Hem akut hem de kronik hepatit B sırasında bulunabilir. Pozitifliği virüsün replike olduğunu, enfekte kişilerde yüksek düzeyde HBV bulunduğunu gösterir. Akut olgularda HBsAg ile hemen hemen aynı dönemde ortaya çıkar ve ondan önce kaybolur.

2.1.8.6 Hepatit B e antikor (HBeAb veya Anti-HBe)

Akut hepatit B sırasında ya geçici olarak ya viral replikasyon sırasında ya da viral replikasyon sonlandıktan sonra, sürekli olarak immün sistem tarafından salgılanabilir. Antiviral tedavi alanlarda HBeAg pozitifliğinden anti-HBe pozitifliğine serokonversiyon uzun süre HBV'nin baskılanacağına ve düşük HBV düzeylerine işaret eder.

2.1.8.7 HBV DNA PCR (Kantitatif)

Kandaki HBV miktarını ölçer (viral yük). Akut hepatit B'de serumda HBsAg'nin ortaya çıkmasından önceki üç haftadan itibaren saptanabilir. HBV DNA, inaktif HBsAg taşıyıcıları ile kronik hepatit B hastalarının ayırt edilmesinde yardımcı olur. Ayrıca antiviral tedavi kararı için ve tedavi etkinliğinin izlenmesi için kullanılır. Ülkemizde HBeAg negatif kronik B hepatiti oranları yüksektir; hasta yönetimi için kantitatif HBV DNA testleri gerekmektedir (56,57). Serum HBV DNA düzeyleri IU/ml olarak ifade edilir. IU/ml olarak verilen değer, kopya/ml'ye çevrilmek istendiğinde 5 ile çarpılmalıdır (58,59).

2.1.8.8 Biyokimyasal testler

Aminotransferazlar (ALT ve AST), gamma-glutamil transpeptidaz

(GGT), alkalen fosfataz (ALP), bilirubin, serum albümin ve globülin, kan sayımı, protrombin zamanı (PT) karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmede kullanılırlar. Genellikle ALT, AST'den daha yüksektir. Hastalık siroza ilerlerse oran tersine döner. Serum albümin düzeyinde progresif düşme ve/veya globülünde artma ve PT'de uzama, sıklıkla eşlik eden trombosit sayısında azalma siroz gelişiminde gözlenen değişikliklerdir.

2.1.8.9 Karaciğer biyopsisi

Karaciğerdeki nekroenflamasyon ve fibrozis düzeyini belirlemek, böylece tedavi kararını vermek için kullanılır. İnvazif bir yöntemdir. Ciddi komplikasyon riski oldukça düşüktür (1/4000-10,000). Önemli olan, özellikle fibrozisi gösterebilecek yeterli miktarda biyopsi örneğinin alınmasıdır. Son yıllarda invazif olmayan yöntemlere ilgi oldukça artmıştır, bunlar arasında serum markerleri ve transient elastografi bulunmaktadır. Transient elastografi sirozun saptanmasında yüksek doğruluk derecesine sahiptir, ancak yüksek ALT düzeyiyle birlikte ciddi enflamasyonu bulunanlarda sonuçlar kafa karıştırıcı olabilmektedir. Karaciğer sertliğinin ölçümünde optimal sınır değer, çalışmalara göre farklılık göstermektedir (58,60,61). Karaciğer biyopsisi değerlendirilirken grade ve evreleme kullanılır. Grade (Histolojik aktivite); nekroinflamatuvar lezyonlar, hepatosellüler hasar, inflamatuvar olayın yaygınlığı ve lokalizasyonunu gösterir. Evre ile fibrozisin miktarı tanımlanmaktadır. Fibrozis kronik hepatitlerde, genellikle portal alanda başlar bu nedenle portal alana sınırlı fibrozis evre 1, periportal alana ulaşmış fibrozis evre 2 şeklinde değerlendirilir. Ishak sınıflamasında evreleme maksimum 6 üzerinden yapılmaktadır. Buna göre siroz 6, presirotik karaciğer 5, yaygın köprüleşme 4, seyrek köprüleşme 3 numara ile değerlendirilmektedir.

İrreversibl bir süreç olduğu düşünülen hepatik fibrozisin artık günümüzde reversibl, dinamik bir süreç olduğu kabul edilmektedir (62). Bu değişim, yeni antifibrotik tedavi hedefleri ile fibrozisi saptama ve hastalık sürecinde non invazif yöntemlerle fibrozisteki değişiklikleri saptamaya yönelik moleküller belirleme ihtiyacını doğurmuştur (63). Günümüzde en yaygın kullanılan histopatolojik değerlendirme yöntemleri arasında Knodell, modifiye Ishak ve Metavir evrelendirmesi sayılabilir (64,65).

** Ishak sisteminde fibrozis evresi, histolojik aktivite indeksinden ayrı olarak değerlendirilir ve ayrı skor verilir; Knodell sisteminde fibrozis evresi, histolojik aktivite indeksinin bir parçasıdır.

Tablo1 Ishak ve Knodell Histolojik Aktivite İndekslerinin karşılaştırılması (66).

Ishak Sistemi	Skor	Knodell Sistemi
Periportal veya periseptal interfaz hepatit ('piecemeal' nekroz)		Periportal +/- köprüleşen nekroz ('piecemeal' nekroz)
Yok	0	Yok
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1	Hafif 'piecemeal' nekroz
Hafif/orta (çoğu portal alanda)	2	
Orta (trakt veya septanın %50'sinden azının çevresinde)	3	Orta 'piecemeal' nekroz (çoğu portal trakt çevresinin %50'sinden azını kapsıyor)
Ağır (trakt veya septanın %50'sinden fazlasının çevresinde)	4	Belirgin 'piecemeal' nekroz (çoğu portal trakt çevresinin %50'sinden fazlasını kapsıyor)
'Konfluent' nekroz		
Yok	0	
Fokal 'konfluent' nekroz	1	
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2	
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3	
Zon 3 nekroz + nadir porto-santral köprüleşme	4	
Zon 3 nekroz + çok sayıda porto-santral köprüleşme	5	Orta 'piecemeal' nekroz + köprüleşen nekroz
Panasiner veya multiasiner nekroz*	6	Belirgin 'piecemeal' nekroz + köprüleşen nekroz
	10	Multilobuler nekroz
Fokal (odaksal) litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon		İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz
Yok	0	Yok
Her x10 objektif için bir ya da daha az odak	1	Hafif (lobül veya nodülün 1/3'ünden azında asidofilik cisimcikler, balonlaşma dejenerasyonu veya nekroz odakları)
Her x10 objektif için 2-4 odak	2	
Her x10 objektif için 5-10 odak	3	Orta (lobül veya nodülün 1/3-2/3'unun tutulumu)
Her x10 objektif için 10'dan fazla odak	4	Belirgin (portal traktların 2/3'ünden fazlasının tutulumu)
Portal inflamasyon		
Yok	0	Yok
Hafif, bazı veya tüm portal alanlarda	1	Hafif (inflamatuvar hücrelerin portal traktın 1/3'ünden azında kümelenmesi)
Orta, bazı veya tüm portal alanlarda	2	
Orta/belirgin, tüm portal alanlarda	3	Orta (portal traktların 1/3-2/3'ünde artmış inflamatuvar hücreler)
Belirgin, tüm portal alanlarda	4	Belirgin (portal traktların 2/3'ünden fazlasında yoğun inflamatuvar hücre birikimi)

Fibrozis evre**		
Fibrozis yok	0	Fibrozis yok
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme +/- septa	1	Köprüleşme olmaksızın fibröz genişleme
Çoğu portal alanda fibröz genişleme +/- septa	2	
Porto-portal köprüleşen fibrozis	3	Köprüleşme ile birlikte fibröz genişleme
Porto-santral köprüleşen fibrozis	4	Siroz
İnkomplet siroz	5	
Siroz	6	

2.1.9. Kronik hepatit B'de genel tedavi yaklaşımı

Kronik hepatit B tedavisinde nihai hedef HBsAg klirensi ve antiHBs serokonversiyonunun sağlanması olmakla birlikte hastaların çok az bir kısmında bu hedefe ulaşılabilir. Bu nedenle serum HBV DNA'sını sürekli baskılamak ve saptanabilir değerlerin altında tutmak daha gerçekçi bir hedeftir. Böylece uzun dönemde siroz, HSK gibi olumsuz klinik seyrin engellenmesi hedeflenmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunu tam olarak eradike etmek, enfekte hepatositin nükleusunda cccDNA (covalently closed circular DNA) persistansı nedeniyle mümkün görünmemektedir. Bu durumda HBeAg negatif hastalarda kalıcı biyokimyasal ve virolojik yanıt (ALT'nin normal düzeye inmesi, histopatolojik olarak nekroinflamatuvar aktivitenin azalması ve HBV DNA negatifleşmesi) sağlanması ve HBeAg pozitif hastalarda bunlara ek olarak HBeAg serokonversiyonunun elde edilmesi hedefe ulaşmanın koşullarıdır.

Tedavinin hedefleri göz önüne alındığında, tedaviye alınacak hastaların özellikleri HBeAg pozitif ve negatif vakalarda benzerdir. Tedavi endikasyonu için 3 özellik dikkate alınır. HBV replikasyonunun derecesi (HBV DNA seviyesi), serum ALT düzeyi, karaciğer hasarının ciddiyeti. HBV DNA düzeyleri ≥ 2000 IU/ml, ALT düzeyleri normalin üzerinde ve karaciğer biyopsisinde orta derecede fibrozis ve/veya orta derecede histolojik aktivite varsa tedaviye başlama kararı verilir. Aminotransferazları sürekli normal olan hastalarda ise diğer iki şart yerine geldi ise tedavi endikasyonu vardır. HBeAg negatif, ALT seviyesi sürekli normal, HBV DNA ≥ 20.000 IU/ml olan hastalara biyopsi yapılarak tedavi kararı değerlendirilmelidir. HBeAg pozitif / negatif hastalarda ALT $> 2 \times \text{NÜS}$ ve HBV DNA > 20.000 IU/ml ise tedavi başlanabilir (67). Tedavide kullanılan ilaçları isimleri ile kısaca özetlemek

gerekirse; IFN- α (interferon alfa), peg-IFN- α (pegilated IFN- α), Lamivudin, Adefovir Dipivoksil, Entekavir, Tenofovir, Telbivudin, Emtrisitabin (FTC), Klevudin olarak özetlenebilir.

2.2 Vitamin D

D Vitamini pleiotropik etkileri olan önemli bir secosteroid hormondur. kalsiyum ve kemik homeostazının düzenlenmesinde rolü kanıtlanmış olmasına karşın, son zamanlarda D vitamininin imünomodülasyon, anti inflamatuvar ve antifibrotik özelliklere sahip olması, hücre çoğalması ve farklılaşmasında önemli bir rol oynaması kabul görmeye başlamıştır.

2.2.1 Vitamin D sentezi ve metabolizması

D vitamini endojen olarak sentezlenebilmesinin yanısıra, diyetle de alınabilmektedir (68). Endojen olarak epidermiste prekürsör olan 7 dehidrokolesterol, güneş ışığı maruziyeti ile aktive olur ve previtamin D3'ü oluşturur (69). Bu açıdan UVB ışınları çoğu insan için vitamin D'nin primer kaynağıdır. Daha sonra, previtamin D3 kan yoluyla karaciğere taşınır ve burada 25 dehidroksivitamin D'ye hidroksillenir. Bu da daha sonra böbreğe taşınarak diğer ismiyle kalsitriol olarak bilinen 1,25 (OH) D formuna yeniden hidroksillenir. Bu formda kendisinin iyi bilinen kalsiyum metabolizması rolünü oynar (70). Aşırı previtamin D3 veya vitamin D3 güneş ışığı tarafından zarar gördüğü ve inaktif ürünlerine çevrildiği için, güneş ışığına fazla maruz kalınması vitamin D3 intoksikasyonuna neden olmaz (71). Diyetle alınan veya endojen olarak sentezlenen vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilir ve gerektiğinde dolaşıma salınır.

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 D vitamini sentezinde kilit rol oynar. 25 (OH) D, D vitamininin dolaşımdaki asıl formudur. İnaktif olan bu formun konsantrasyonu 1,25 (OH) D'nin yaklaşık 1000 katıdır (84).

D vitamini sentezinde kilit konumda olan 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor 23 (FGF 23) rol oynar. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin düşmesi ve parathormon düzeyi D vitamini üretimini artırır. Ancak, kemikten salınarak böbrek ve ince barsak hücrelerinde Na-PO₄ kotransportuna neden olan FGF 23 ise 1,25(OH) D sentezini baskılar ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25 (OH) D'nin inaktif forma dönüşmesine neden olur.

2.2.2 D Vitamininin fonksiyonları

1,25 (OH) D'nin majör fonksiyonu plazma kalsiyum seviyesini düzenlemektir. Duodenumdan kalsiyum ve ileumdan fosfor₂ emilimini artırır (68). D vitamini olmadığında diyetteki kalsiyumun ancak %10-15'i ve fosforun ise %60'ı emilebilmektedir (70). Vitamin D olduğunda ise bu oran kalsiyum için %30-40, fosfor için %80'e çıkar (71). 1,25 (OH) D plazma kalsiyum seviyesinin devamı için 1,25 (OH) D böbrekten kalsiyum atılımını azaltır. 1,25 (OH) D'nin diğer görevleri arasında kemik rezorbsiyonunu arttırmak, PTH sentez ve salınımını azaltmak, insülin yapımını arttırmak, renin sentezini azaltmak, miyokardiyal kontraktileti arttırmak bulunur. Aynı zamanda 1,25 (OH) D, T lenfositleri aktive ederek sitokin salınımı, B lenfositleri aktive ederek immünglobulin sentezini arttıran katherisidin denen bir maddenin yapımını sağlayarak immunmodülatör olarak fonksiyon görür (68).

2.2.3 D Vitamin eksikliği

Serum 25(OH) D'nin optimal düzeyi hakkında henüz bir görüş birliği sağlanamamış olsa da, çoğu bilirkişi 20 ng/ml (50nmol/l)'nin altındaki değerleri eksiklik olarak tanımlamaktadır (72). Serum 25-Hidroksivitamin D seviyesi ≤10 ng/ml ise; ciddi eksiklik, 10-20 ng/ml ise; eksiklik, 20-30 ng/ ml ise; orta derecede eksiklik veya yetersizlik, ≥30 ng/ ml ise; yeterli, 40-50 ng/ml ise; ideal, >150 ng/ml ise; toksik olarak kabul edilir (73).

Koyu cilt rengi veya yetersiz güneş ışığı maruziyetinin neden olduğu sınırlı deri sentezi ve diyetle yetersiz alım, düşük 25(OH)D seviyesinin başlıca nedenleridir (74). Vitamin D'nin deri yoluyla emilimi kış boyunca güneş ışınlarının açısının değişmesi ve güneş ışığına maruziyetin azalması nedeniyle kış aylarında azalır.

Deri pigmentasyonu da vitamin D eksikliği üzerinde önemli rol oynar (75). Koyu tenli insanlarda yüksek oranda bulunan melanin, UVB ışınlarının emilimini bloke eder (76).

Vitamin D ileumdan emildiği için birçok gastrointestinal bozukluk eksikliğe neden olabilir. Crohn ve Çölyak hastalığı gibi malabsorbsiyon sendromları, vitamin D eksikliği ile koreledir. Obezite de vitamin D eksikliğine neden olabilir, çünkü yağda çözünen vitamin dolaşıma katılmak yerine yağ dokuda depo edilir (69).

Vitamin D eksikliğin risk faktörleri arasında ileri yaş, genetik faktörler, geleneksel olarak kapalı giyinen toplumda yaşama, kapalı ortamda bulunma, koruyucu güneş kremi kullanımı, fiziksel inaktivite, sigara, hava kirliliği, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, antikonvülzanlar ve glukokortikoidler gibi D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımı da yer alır (73).

2.2.4 Tedavi

D vitamini düzeyini korumak ve sürdürmek bakımından UV ışığı yardımı ile deride üretilen D vitamini oral alınan D vitamininden daha etkindir. Çünkü deriden salınım sürekli ve karaciğerde aktif olmayan metabolitlere metabolize edilme oranı daha yavaş ve düşüktür. Yine de oral D vitamini suplementasyonu gerekli olabilir. Özellikle hastanede uzun süre yatan kişilerde bu yola başvurmak gerekebilir. Emziren annelerde, güneş ışığına az maruz kalan yaşlılarda, malabsorbsiyon durumlarında, kronik böbrek yetersizliğinde, uzun süreli kortikosteroid tedavi görenlerde D vitamini suplementasyonu yapmak gerekebilir. D vitamininin çeşitli formları ve değişik preparatları mevcuttur (77).

2.2.5 D Vitamini intoksikasyonu

25(OH)D 150 ng/ml üstünde olduğunda vitamin D intoksikasyonu görülmektedir. Ancak çok nadirdir. infantlarda D vitamininin günde 40.000IU 1-4 ay kullanımı, erişkinde ise günde 100.000 IU birkaç ay kullanımı sonrasında vitamin D intoksikasyonu görülebilmektedir. Bu hastalarda iştahsızlık, kusma, baş ağrısı, aritmi, HT, poliüri, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalsiüri damar kalsifikasyonu, nefrokalsinoz, böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (78,79,80).

2.2.6 Vitamin D ve Kronik Karaciğer Hastalığı

Karaciğer D vitamini sentezinde çok önemli bir organdır. Kronik karaciğer hastalığında D vitamini yetersizliği prevalansı (<75 nmol / L) hemen hemen evrenseldir. Deneklerin yaklaşık üçte ikisinde D vitamini eksikliği (<50 nmol / L) mevcuttur. Hatta siroz yokluğunda, D vitamini eksikliği deneklerin çoğunluğunda mevcuttur. Siroz hastalarında ciddi D vitamini eksikliğinin görülme sıklığı (<25 nmol / L) artan karaciğer disfonksiyonu şiddeti ile artmaktadır (81,82).

Bu popülasyonda D vitamini eksikliğinin yüksek prevalansı karaciğer hastalığının etyolojisi ne olursa olsun meydana gelmektedir (83,84). 25 (OH) D düzeyleri, siroz hastalarında D vitamininin oral ya da parenteral yoldan uygulanmasından sonra normale gelmekte, 25-hidroksilasyonun bu hasta popülasyonunda korunmuş olduğu gösterilmiştir (85,86). Serum D vitamini bağlayan protein (DBP) düzeyleri, sirozda azalmaktadır (87,88). DBP'nin sadece % 5'lik bağlanma yeri herhangi bir zamanda D vitamini metabolitleri tarafından işgal edilmektedir (89). Kronik karaciğer hastalığında D vitamini eksikliği bir dizi mekanizma sonucu görülmektedir. Yukarıda tarif edilenlere ek olarak, karaciğer hastalığı gibi kronik tıbbi hastalığı olan hastalarda düşük düzeyde güneş ışığına maruz kalma ve / veya yetersiz D vitamini ile beslenme de olasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

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, HBsAg negatif, komorbiditesi olmayan ancak halsizlik, yorgunluk şikayeti ile polikliniğimize başvurup vitamin D düzeyleri bakılmış olan 45 kontrol grubu geriye dönük çalışmamızda değerlendirmeye alındı. Hastaların bazal, 6. ay ve 12. ay 25(OH)D düzeyleri incelendi. Kontrol grubu 1.grup, HBsAg pozitif HBV DNA'sı negatif olan grup 2. grup, HBV DNA'sı 2000-20000 IU/ml olan grup 3. grup ve HBV DNA'sı >20000 IU/ml olan grup 4. grup olarak adlandırıldı. Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18-65 yaş arası kadın ve erkek HBsAg pozitif bireyler
- HBsAg'si negatif komorbiditesi olmayan bireyler
- HBV DNA pozitifliği ile beraber HBeAg pozitif olanlar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- HBsAg negatifliğine rağmen başka bir kronik hastalığı olanlar.
- HIV pozitif hastalar
- Kanser hastaları
- Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar
- HBV dışı kronik hepatiti olanlar

Hastaların yaş, cinsiyet, HBV DNA, HBsAg, HbeAg, ilk başvuru anındaki bazal 25 (OH) D değerleri ile takiplerindeki 6. ve 12. aydaki 25 (OH) D düzeyleri elektronik hasta dosyalarından taranarak kaydedildi. HBV DNA düzeyleri 12 IU/ml'nin altında saptananlar negatif olarak kabul edildi. Hasta serumunda HBsAg ve HBeAg belirteçleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. HBV DNA düzeyi kantitatif PCR yöntemiyle çalışılmıştır. HBV DNA birimi IU/ml olarak kullanılmıştır.

D vitamini ölçümü için alınan Shimatsu marka HPLC sistemine uygun, Immuchrom GmbH firmasına ait Immuchrom vitamin D kiti ile analiz edildi.

Plazma 25(OH)D için literatürde farklı birimler kullanılmaktadır;

1nmol/L=0,4µg/L=0,4ng/ml'dir. 25(OH)D seviyesi, literatür taraması ve kit üretici firmanın normal aralıkları da göz önünde bulundurularak üç şekilde kategorize edildi.

- * Eksik: <10 µg /L
- * Yetersiz: 10-30 µg/L
- * Yeterli: ≥30 µg/L,

3.1 İstatistiksel analiz

Veriler SPSS versiyon 15.0 programı ile analiz edildi. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) değerler ile ifade edilirken, Frekans dağılımı ve yüzdelere hesaplandı. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare testi uygulandı. Numerik verilerde ise gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis testi, grup içi karşılaştırmada Mann Whitney U testi uygulandı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ve analiz sonuçları bu değere göre yorumlandı.

BULGULAR

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine Ocak 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran 135 hasta dahil edildi. Hastalar 4 grupta incelendi. Bu hastaların 45'inin HBsAg'si negatif olup kontrol grubu olarak alındı (Grup 1). Otuz bir hastanın HBsAg'si pozitif olup HBV-DNA'sı negatif idi (Grup 2). Yirmi dokuz hastanın HBsAg'si pozitif ve HBV DNA'sı 2000-20000 IU/ml (Grup 3), 30 hastanın ise HBsAg'si pozitif ve HBV DNA'sı >20000 IU/ml idi (Grup 4).

Hastaların 77'si erkek (%57), 58'i kadındı (%43). Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,812$) (Tablo 1). Hastaların yaşı 18-65 arasında değişmekte olup yaş ile cinsiyet arasında ve gruplar arası yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,428$ ve $p=0,197$) (Tablo2, Tablo 3).

Tablo 2: Grupların kadın erkek oranı

			Grup				Total
			Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	
Cinsiyet	erkek	sayı	25	20	16	16	77
		%	32,5%	26,0%	20,8%	20,8%	100,0%
	kadın	sayı	20	11	13	14	58
		%	34,5%	19,0%	22,4%	24,1%	100,0%
Total		sayı	45	31	29	30	135
		%	33,3%	23,0%	21,5%	22,2%	100,0%

P=0,81

Tablo 3: Gruplara göre yaş ortalaması

Grup	Ortalama	Sayı	Std. Deviasyon
Kontrol	41,8889	45	13,64355
HBsag+	40,2258	31	13,44299
HBV DNA 2-20 bin	36,6897	29	12,87329
HBV DNA >20 bin	43,8000	30	12,42467
Total	40,8148	135	13,25760

P=0,197

Tablo 4: Cinsiyete göre yaş ortalaması

Cinsiyet	Ortalama	Sayı	Std. Deviasyon
Kadın	41,8621	58	13,84431
Erkek	40,0260	77	12,83291
Total	40,8148	135	13,25760

P=0.428

Kadın ve erkek arasında bazal, 6.ay ve 12. ay D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Kadın ve erkek ortalama D vitamini düzeyleri

	Cinsiyet	Sayı	ortalama	Std. Deviation	P değeri
Bazal	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
	kadın	58	25,3103	14,0565	

2., 3. ve 4. gruptaki hastaları KHB'li hasta grubu (olgu grubu) olarak aldığımızda KHB'li hastaların ortalama vitamin D düzeyi $23,37 \pm 10,71 \mu\text{g/l}$, kontrol grubunun ortalama vitamin D düzeyi $35,54 \pm 10,42 \mu\text{g/l}$ olarak saptandı ($p < 0,001$). Bu durumda KHB'li hastalarda vitamin D düzeyi yetersiz olup kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Kontrol grubunun ise vitamin D düzeyleri yeterliydi (Tablo 6).

Tablo 6: Olgu ve kontrol grubu ortalama vitamin D düzeyleri

		Sayı	Ortalama	Std. Deviation	P değeri
Bazal	Kontrol	45	35,1556	12,8257	<0,001
	Olgu	90	23,9222	13,18	
6. ay	Kontrol	45	35,6889	12,8573	<0.001
	Olgu	90	23,5000	10,0630	
12. ay	Kontrol	45	35,7778	14,4661	<0.001
	Olgu	90	22,7000	11,7564	
Üçünün Ortalaması	Kontrol	45	35,5407	10,4200	<0.001
	Olgu	90	23,3741	10,7127	

Gruplar arasında ortalama bazal D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında en yüksek düzey kontrol grubunda saptanmış olup en düşük düzey 3.grupta saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0.001$) (tablo 7).

6. ay ortalama D vitamini düzeylerine bakıldığında en yüksek düzey kontrol grubunda, en düşük düzey 3.grupta saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,001$) (Tablo 7).

12. ay ortalama D vitamini düzeylerine bakıldığında en yüksek D vitamini düzeyi kontrol grubunda, en düşük düzey 3.grupta saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,001$) (Tablo 7). Bu durumda her dönemde en düşük ortalama D vitamin düzeyi 3. grupta saptanmış oldu. İkinci ve 4. grupta vitamin D

düzeyi yetersiz düzeydeydi. Kontrol grubunun vitamin D düzeyi ise yeterli düzeydeydi (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların Aylara Göre Ortalama 25 (OH) D Düzeyleri

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
	std. deviasyon	13,25760	14,05851	12,44187	14,09973
			p<0,001	p<0,001	p<0,001

Kontrol grubunu 2. grupta karşılaştırdığımızda bazal D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup ($p=0.051$) 6.ay D vitamini düzeyleri ve 12. ay D vitamini düzeyleri 2. grupta daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0.003$) (tablo 7,tablo8).

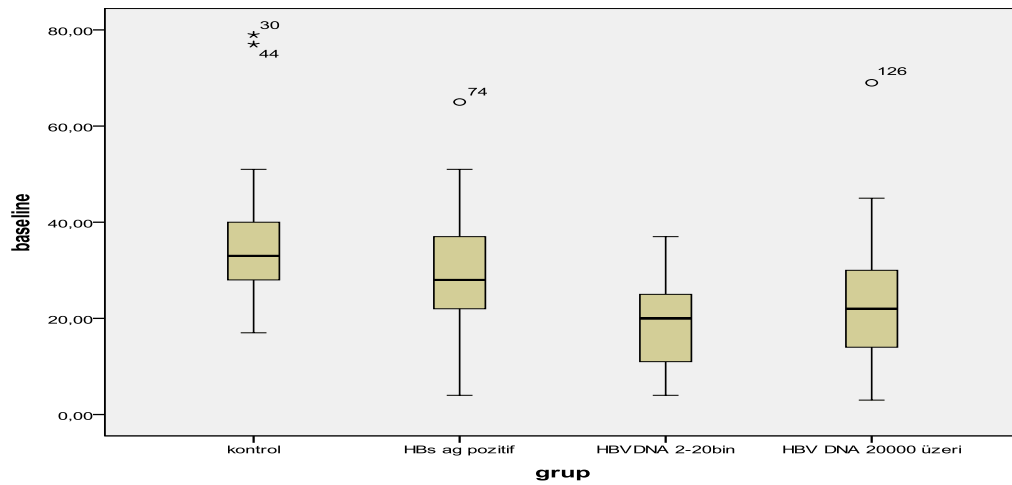
Kontrol grubunu 3.grupta karşılaştırdığımızda bazal D vitamini düzeyleri, 6. ay vitamin D düzeyleri ve 12. ay vitamin D düzeyleri 3. grupta daha düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0.001$)(tablo 7,tablo 8).

Kontrol grubunu 4.grupta karşılaştırdığımızda bazal D vitamini düzeyleri, 6.ay D vitamini düzeyleri ve 12. ay D vitamini düzeyleri 4. grupta daha düşük saptandı ve istatikselsel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0.001$) (Tablo 7,Tablo 8). Bu

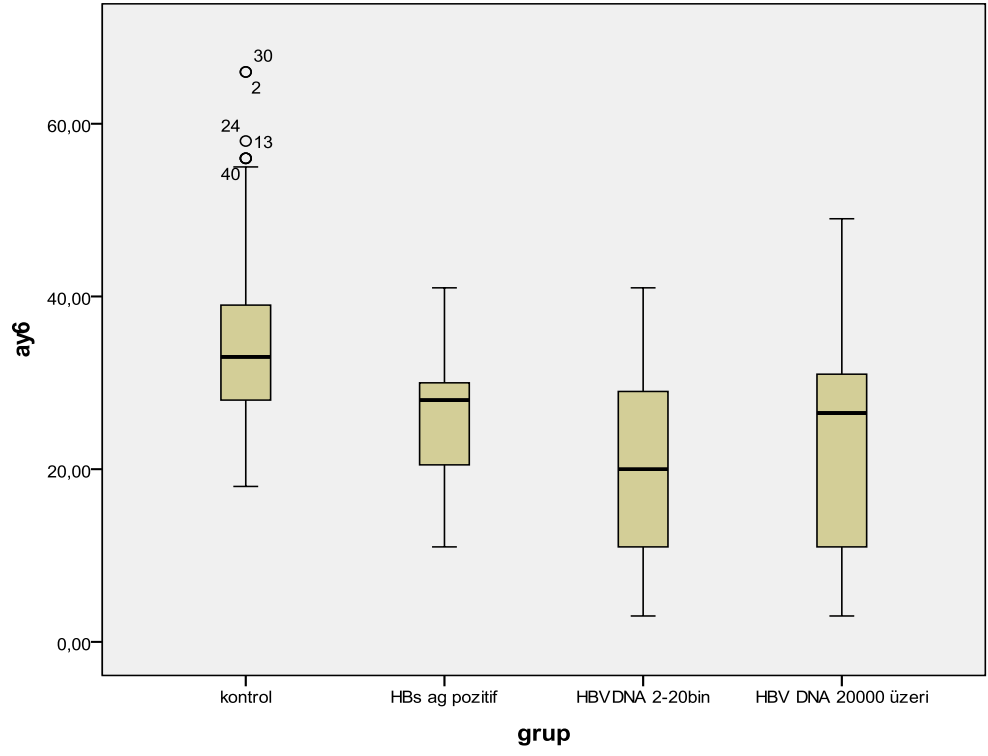
durumda kontrol grubunun vitamin D düzeyleri 3 dönemde de yeterli düzeyde saptanmış oldu ve diğer gruplara göre daha yüksek seviyedeydi. KHB'li hastaların grup içi vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durumda bizim çalışmamızda düşük vitamin D düzeyinin yüksek viral yük ile ilişkili olmadığı sonucuna varıldı (Tablo 8).

Tablo 8: Aylara göre grup içi vitamin D düzeylerinin karşılaştırması ve p değerleri

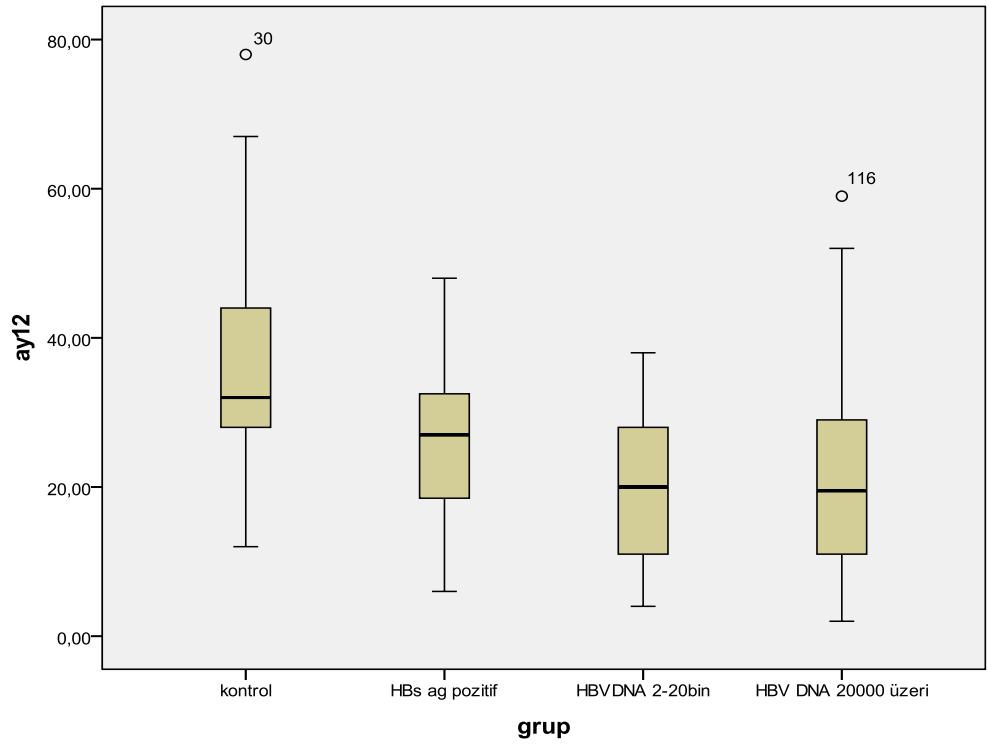
	bazal p değeri	6. ay p değeri	12. ay p değeri
1. grup - 2. grup	0.051	0.002	0.003
1. grup - 3. grup	<0.001	<0.001	<0.001
1. grup - 4. grup	<0.001	<0.001	<0.001
2. grup - 3. grup	0.003	0.023	0.058
2. grup - 4. grup	0.051	0.354	0.137
3. grup - 4. grup	0.387	0.244	0.727



Şekil 1 Grupların bazal D vitamini düzeyleri



Şekil 2 Grupların 6.ay D vitamini düzeyleri



Şekil 3 Grupların 12.ay D vitamini düzeyleri

Totalde tüm gruplarda plazma 25(OH)D seviyesi 12(%8,9) kişide ciddi eksiklik, 73(%54,1) kişide yetersizlik düzeyindeydi. Vitamin D 50 (%37) kişide yeterli seviyedeydi (Tablo 9).

Gruplar arası Ki-kare testine göre yapılan karşılaştırmada genel anlamda kontrol grubunda D vitamini düzeyinde ciddi eksiklik saptanmazken 2. grupta 2 (%6.5), 3. grupta 4 (%13.8), 4. grupta 6 (%20) hastada D vitamini düzeyinde ciddi eksiklik saptandı. Bu durumda en fazla 4. grupta D vitamini düzeyinde ciddi eksiklik görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.003$)(Tablo 9).

Genel olarak bakıldığında en fazla 3.grupta D vitamini yetersiz olarak görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.003$)(Tablo 9).

Kontrol grubunda hiçbir dönemde D vitamini eksik olarak saptanmamış olup diğer gruplarla karşılaştırıldığında D vitamini düzeyi % 55.6 (25 kişi) oranında yeterliydi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$)(Tablo 9).

Tablo 9: Grup içi 25(OH)D oranları

			Grup				Total
			Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	
D-vit.	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%

$P=0,003$

Aylara göre bakıldığında bazal D vitamini düzeyi ve 12. aydaki D vitamini düzeylerinde en fazla 4.grupta eksiklik saptandı. Altıncı ayda ise en fazla 3.grupta D vitamini eksikliği saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: Aylara göre grup içi ve gruplar arası 25(OH)D oranları

		Bazal D vitamini		6. ay D vitamini		12. ay D vitamini	
Grup		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Grup 1	Yetersiz	20	44,4	21	46,7	19	42,2
	Yeterli	25	55,6	24	53,3	26	57,8
	Total	45	100	45	100	45	100
Grup 2	Eksik	2	6,5			2	6,5
	Yetersiz	16	51,6	24	77,4	20	64,5
	Yeterli	13	41,9	7	22,6	9	29
	Total	31	100	31	100	31	100
Grup 3	Eksik	4	13,8	3	10,3	5	17,2
	Yetersiz	20	69	22	75,9	19	65,5
	Yeterli	5	17,2	4	13,8	5	17,2
	Total	29	100	29	100	29	100
Grup 4	Eksik	6	20	3	10	6	20
	Yetersiz	17	56,7	19	63,3	19	63,3
	Yeterli	7	23,3	8	26,7	5	16,7
	Total	30	100	30	100	30	100

TARTIşMA

Vitamin D eksikliği tüm kronik karaciğer hastalıklarında önemli bir yer tutmaktadır. Karaciğer hastalarının yaklaşık % 64-92' sinde serum vitamin D düzeyi düşük bulunmuştur. Ayrıca vitamin D düzeyi bu kişilerde hastalık progresyonu ile ters ilişki göstermiştir (90,91). Vitamin D' nin önceleri sadece kolestatik karaciğer hastalıklarında emilim bozukluğuna bağlı olarak düşük olduğuna inanılmaktaydı fakat; sonraki çalışmalarda diğer kronik karaciğer hastalıkları etyolojilerinde de serumda Vitamin D düşüklüğü saptandı (92).

Tüm bu bilgiler ışığında halen kesin olmayan veri ise, kronik karaciğer hastalarında vitamin D tedaviye ilave edildiği zaman tedavi başarısına nasıl bir katkı sağlayacağıdır. Gerek bizim, gerekse önceki çalışmalarda belirtildiği gibi vitamin D nin sentez basamaklarında karaciğer önemli bir yer tutar. Karaciğer, vitamin D sentezinde çok önemli bir organdır; 25-hidroksilasyon burada meydana gelir ve D vitamini bağlayan protein büyük oranda burada sentezlenir (93).

D vitamini eksikliği kronik karaciğer hastalığı olanlar arasında yaygındır. Bir çalışmada, düşük D vitamini durumu, kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda karaciğer dekompanseasyonu ve mortalitenin belirleyicisi olarak bulunmuştur. Yeni bir alışma, D vitamininin hepatik stellat hücrelerinde tip I kollajen oluşumunu önlediğini bulmuştur. Bu nedenle D vitamini eksikliğinin düzeltilmesi karaciğer fibrozisini engellemek için potansiyel bir hedef olabilir (94).

Literatür tarandığında vitamin D ve kronik hepatit ilişkisi konusundaki çalışmaların büyük bir kısmının KHC hastaları ile yapıldığı görülmüştür. KHB ve vitamin D ilişkisi konusunda az sayıda yapılmış çalışmaların birinde kronik hepatit B hastalarının şiddetli D vitamini eksikliğiyle karşı karşıya oldukları belirtilmiştir (95). 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 vardır (96).

Viral yük ile vitamin 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 edilmiştir (97). Bizim çalışmamızda KHB'li hastaların grup içi vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durumda bizim çalışmamızda düşük vitamin D düzeyinin yüksek viral yük ile ilişkili olmadığı sonucuna varıldı (Tablo7).Ancak hasta sayımızın az olması, hastalarımızın 3 dönemde D vitamini düzeylerine bakılmış olması ve bazı hastaların viral yükü yüksek ancak immun tolerans fazda olmaları sebebiyle bu sonuca varılmış olabilir.

Ulu ve ark. (98) yaptığı bir çalışmada 90 KHB hastası ve 76 kontrol grubunun vitamin D düzeyleri karşılaştırılmış ve kontrol grubunun vitamin 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 vitamin D düzeyleri KHB'li hastalarda daha düşük bulunmuştur. Kadın erkek arasında D vitamini düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Viral yük ile düşük D vitamini düzeyi arasında da bir korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamız da benzer bir şekilde olgu kontrol düzeni ile yapılmış olup olgu grubunun vitamin D düzeyi 23,37±10,71 µg/l, kontrol grubunun vitamin D düzeyi ise 35,54±10,42 µg/l olarak saptandı. KHB'li hastaların vitamin D düzeyleri yetersiz düzeyde olup kontrol grubuna göre daha düşük seviyedeydi. Ulu ve ark. çalışmasındaki gibi bizim de çalışmamızda kadın ve erkek arasında vitamin D düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamış olup (p:0,428) viral yük ile düşük vitamin D düzeyi arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 8).

Bizim çalışmamızdakine benzer şekilde KHB'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük vitamin D düzeyi saptanan çalışmalardan birinde 128 naif KHB hastası ve 128 kontrol grubunun vitamin D düzeyi analiz edildi. KHB hastalarında 25 (OH) D3 düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük düzeydeydi (99).

Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada 35 KHB 'li hasta, 30 doğal bağışıklı birey, 30 sağlıklı yetişkinin vitamin D düzeyleri karşılaştırıldı. Grup 1'deki hastaların 25(OH)D düzeyleri diğer gruptakilere göre daha düşük düzeydeydi (grup 1: 12,1±7,13 ng/ml, grup 2: 7,65±4,19 ng/ml ve kontrol grubu: 14,17±9,18 ng/ml)

($p<0.001$) (100). Plazma D vitamini düzeyleri mevsimsel değişim göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda hastaların vitamin D düzeyleri tek seferlik ölölmeyp bazal, 6. ay ve 12. ayda da takip edildiği için böyle bir mevsimsel değişikliğe yer vermedik.

Sonuç olarak KHB hastalarında vitamin D düzeyi yetersiz olabilmektedir. Bu hastalar vitamin D eksikliğ i ve takviye gerekliliğ i açısından değerlendirilmelidir. Hangisinin sebep hangisinin sonuç olduğ u, antiviral tedaviye vitamin eklenmesinin ne derecede faydalı olacağ u konusunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Düşük vitamin D düzeyinin yüksek viral yük ile ilişkili olup olmadığ ını saptamak için çok sayıda hastada prospektif çalışmalar yapılmalıdır.Yapılacak bu çalışmalar doğrultusunda vitamin D replasmanının KHB'deki yeri daha iyi anlaşılacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contribution of hepatitis B and hepatitis C virus infection to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45 (4):529-538.
- 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, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, 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.
- 4) Mohamadkhani A, Katoonizadeh 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.
- 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.
- 7) Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry*, 1990. (Cev: Menteş G, Ersoz B) Barış kitabevi 1993;704-713.
- 8) Miragliotta G. & Miragliotta L. Vitamin D and infectious diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 14, 267–271 (2014).
- 9) Chen E. Q., Shi Y. & Tang H. New insight of vitamin D in chronic liver diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 13, 580–585 (2014).
- 10) Iruzubieta P., Teran A., Crespo J. & Fabrega E. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol.* 6, 901–915 (2014).

- 11) Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, 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.
- 12) Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981; 1(8219): 550-1.
- 13) Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, Schinazi RF. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001; 33(3): 751-7.
- 14) Locarnini S. Molecular virology of Hepatitis B Virus. *Semin Liver Dis* 2004;24(1): 3- 10.
- 15) Kann M, Bischof A, Gerlich WH. In vitro model for the nuclear transport of the hepadnavirus genome. *J Virol* 1997; 71: 1310–1316.
- 16) Tosun S. Türkiye'de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi Yayınların Metaanalizi. Edt; Tabak F, Tosun S, Viral Hepatit 2013, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi 2013a; 27-70.
- 17) Arslan U, Tuncer İ, Fındık D ve ark. HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif kronik hepatit B olgularında prekor/Kor bölge mutasyonlarının ve genotip dağılımlarının değerlendirilmesi. *İnfek Derg* 2008;22:123-29.
- 18) Özacar T. Hepatit B virusu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.1882-901.
- 19) Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology* 2000;273:221-227.
- 20) Birengel S, Tekeli E. Kronik Hepatit B'de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar. Edt; Köksal İ, Leblebicioğlu H. Kronik

hepatitlerin tedavisinde guncel yaklaşımlar kitabı. Bilimsel Tıp Yayınevi 2007;11-21.

- 21) WHO 2012. prevention and control of Viral Hepatitis Infection. Framework for Global Action WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1.
- 22) Kwon Y, Hong Lee C. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. Korean J Hepatol 2011;17:S87-S95.
- 23) Tosun S. Türkiye'deki hepatit B epidemiyolojisi yayınlarının metaanalizi. In:Tabak F, Tosun S(eds). Viral hepatit 2013, 1.baskı, İstanbul, İstanbul tıp yayınevi, 2013,27-80.
- 24) Toy M, Önder FO, Wörman T, Bozdayı M, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age and region specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models:a systemic review. BMC Infec Dis 2011;11:S337-S349.
- 25) Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. J Infect Dis. 1982;146(2):198-204.
- 26) Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. JAMA. 1990;263(9):1218 - 1222.
- 27) Kim WR. Epidemiology of hepatitis B in the United States. Hepatology. 2009;49(5 Suppl):S28- 34.
- 28) Zhang RL, Wang MY, Chen QY, Xiu XY, Ren KH, Qiu LY, et al. [Study on the risk factors related vertical transmission of HBV positive couples to their infant]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2012;33(12):1283-1287.
- 29) Stevens CE, Beasley RP, Tsui J ,Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med. 1975;292(15):771-774.

- 30) Wong F, Pai R, Van Schalkwyk J, Yoshida EM. Hepatitis B in pregnancy: a concise review of neonatal vertical transmission and antiviral prophylaxis. *Ann Hepatol.* 2014;13(2):187- 195.
- 31) Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):e18-25.
- 32) Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet.* 1975;2(7938):740-741.
- 33) Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol.* 2002;99(6):1049-1052.
- 34) Degertekin H, Gunes G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public Health.* 2008;122(12):1315-1317.
- 35) Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. *Turk J Gastroenterol.* 2008;19(4):207- 230.
- 36) Alter MJ, Margolis HS. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *The Medical clinics of North America* 1990;74(6):1529-1541.)
- 37) Alter MJ, Ahtone J, Weisfuse I, Starko K, Vacalis TD, Maynard JE. Hepatitis B transmission between heterosexuals. *JAMA* 1986;256(10):1307-1310.
- 38) Hughes RA. Drug injectors and the cleaning of needles and syringes. *Eur Addict Res.* 2000;6(1):20-30.
- 39) Soldan K, Ramsay M, Collins M. Acute hepatitis B infection associated with blood transfusion in England and Wales, 1991-7: review of database. *BMJ.* 1999;318(7176):95.

- 40) Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B Virusu. Edt; Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi kitabı. Nobel Tıp Kitapevleri 2002;1350-1370.
- 41) Birengel S, Tekeli E. Kronik Hepatit B'de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar. Edt; Köksal İ, Leblebicioğlu H. Kronik hepatitlerin tedavisinde guncel yaklaşımlar kitabı. Bilimsel Tıp Yayınevi 2007;11-21.
- 42) Terrault NA, Wright TL. Viral hepatitis A through G. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. New York: W.B.Saunders Company 1998;1123-1155.
- 43) Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Bio Rev 2000;64(1):51-68.
- 44) Özkan H. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Fazlar ve HBsAg Kuantifikasyonunun Önemi. Edt; Tabak F, Tosun S, Viral Hepatit 2013, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi 2013;295-99.
- 45) Liaw YF ,Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet. 2009;373(9663):582-592.
- 46) Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R ,Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. Hepatology. 2007;45(4):1056-1075.
- 47) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007;45(2):507-539.
- 48) Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS ,Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. Hepatology. 1995;22(5):1387-1392.
- 49) Kantarçeken B. Kronik Hepatit B-Doğal Seyir. Edt; Tabak F, Balık İ. Viral Hepatit 2009 kitabı. Viral hepatitle savaşımlar derneği 2009;1:3-22.

- 50) Pan CQ, Zhang JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virüs infection. *International journal of Medical Sciences* 2005;2:36-40.
- 51) Hadziyannis SJ ,Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis.* 2006;26(2):130-141.
- 52) Zhuang H. [Updates of EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2012;20(6):427-429.
- 53) Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol.* 2002;36(4):543-546.
- 54) Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Tsochatzis E, Chrysanthos N, Georgiou A, Kafiri G, et al. Serum apoptotic caspase activity as a marker of severity in HBeAg negative chronic hepatitis B virus infection. *Gut.* 2008;57:500-506.
- 55) Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virüs. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16(2):65-72.
- 56) A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Part I: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *MMWR* 2005;54(No. RR-16):1-23.
- 57) Altındış M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral Hepatit 2013.* 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2013:161-80.
- 58) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2012;57:167–185.
- 59) Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Pawlotsky JM. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:1716-23.

- 60) Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612–21.
- 61) Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta- analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650–9.
- 62) Bonis PA, Friedman SL ,Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med.* 2001;344(6):452-454.
- 63) Roberts S, Gordon A, McLean C, Pedersen J, Bowden S, Thomson K, et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*2007;5(8):932-937.
- 64) Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344(7):495-500.
- 65) Kleiner DE. The Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C: A View from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis.* 2005;25(1):52-6.
- 66) İshak KG, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699
- 67) Soyer ÖM, Kaymakoğlu S. Kronik hepatit B'de interferon tedavisi. Edt; Tabak F, Tosun S, *Viral Hepatit 2013 kitabı* , İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi 2013;267-269.
- 68) Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008; 6: 23-31.
- 69) Heath KM, Elovic EP. Vitamin D Deficiency: Implications in the Rehabilita- tion Setting. *Am J PhysMedRehabil*, 2006;85:916-923.

- 70) Harvey RA, Champe PC, Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews (Çev. Edt.Ulukaya E.) 5. Ünite Metabolizmasının düzenlenmesi, 28. Bölüm Vitaminler (Çev: Delen Akçay Y), 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Yayınevi;2007:384-387.
- 71) Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress.N Engl J Med 2007;357:266-81.
- 72) Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D Deficiency An Important,Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? J Am Coll Cardiol. 2008; 52:1949-56.
- 73) Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and Cardiovascular Disease Will It Live Up to its Hype? Journal of the American College of Cardiology, 2011; 58:1547-56.
- 74) Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease, Circulation. 2008;117:503-511.
- 75) Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal Changes in Plasma 25-hydroxy Vitamin D Concentrations of Young American Black and White Women. Am J ClinNutr 1998; 67:1232-6.
- 76) Goswani R, Gupta N, Goswan D, Marwaha RK, Tandon N, Kochupillai N. Prevalence and Significance of low 25- hydroxy vitamin D Concentrations in Healthy Subjects in Delhi. Am J Clin- Nutr2000;72:472-5.
- 77) Sencer E, Orhan Y, Beslenme. İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi 2005;176-217.
- 78) Burtis CA, Ashwood ER , Klinik Biyokimyada Temel ilkeler Tietz 5. baskı, 2005 :809-812.
- 79) İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. 2. baskı. Güneş Kitapevi, 2003: 2478-2484

- 80) Marc'dante KJ, Kliegman RB, Nelson Essentials of Pediatrics 3. baskı, 2001:79-81.
- 81) Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:513–520.
- 82) Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. Dig Dis Sci 2010;55:2624–2628.
- 83) Rode A, Furlanos S, Nicoll A. Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease. Gastroenterol Clin Biol 2010;34:618–620.
- 84) Malham M, Jørgensen 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;17:922–925.
- 85) Heaf JG. Hepatic osteodystrophy. Scand J Gastroenterol 1985;20:1035–1040.
- 86) Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. Gut 1986;27:1073–1090.
- 87) Masuda S, Okano T, Osawa K, Shinjo M, Suematsu T, Kobayashi T. Concentrations of vitamin D-binding protein and vitamin D metabolites in plasma of patients with liver cirrhosis. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1989;35:225–234.
- 88) Schiødt FV. Gc-globulin in liver disease. Dan Med Bull 2008;55:131–146.
- 89) White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. Trends Endocrinol Metab 2000;11:320–327.
- 90) Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 513– 20.
- 91) 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.

- 92) Monegal A, Navasa M, Guanabens N. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 148–54.
- 93) Rahman AH, Branch AD. Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C, *Journal of Hepatology* 2013;58 j:184–189.
- 94) Skaaby T, Husemoen LSN, Borglykke A, Jorgensen T. 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.
- 95) Kong J, Ding Y, Zhang C, Fu Y, Du J. Severe Vitamin D-Deficiency and Increased Bone Turnover in Patients with Hepatitis B from Northeastern China. *Endocrine Research* 2013;38(4):215-222.
- 96) Fulgencio MG, Garcí'a-Alvarez M, Berenguer J, Jime'nez-Sousa MA. Vitamin D deficiency is associated with severity of liver disease in HIV/HCV coinfectd patients. *Journal of Infection* 2013;1-9.
- 97) Farnik H, Bojunga J, Berger A, Allwinn R. Low Vitamin D Serum Concentration Is Associated With High Levels of Hepatitis B virüs Replication in Chronically Infected Patients. *Hepatology* 2013;58:1270-1276.
- 98) 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
- 99) Chen EQ, Bai L, Zhou TY, Fe M, Zhang DM, Tang H. 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.
- 100) 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.