

# Kronik Hepatit B Hastalarında 25-Oh Vitamin D Düzeyi İle Karaciğer Histopatolojisi Arasındaki İlişkisi

*Relationship between 25-OH Vitamin D level and liver histopathology in patients with chronic Hepatitis B*

Şevki Konur<sup>1\*</sup>, Mehmet Ali Bilgili<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Van, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Van, Türkiye

## ÖZET

**Amaç:** Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu global bir sağlık problemi olarak sürmektedir. İmmünomodülatör etkisi olan D vitamini eksikliğinde, kronik hepatit ve siroz progresyonunun ve viral replikasyonun arttığı görülmüştür. Biz de çalışmamızda kronik HBV hastalarında D vitamini ile karaciğer histopatolojisi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya hastanemiz gastroenteroloji ve hepatoloji polikliniğinden Kronik HBV tanısı ile Eylül 2017-Kasım 2019 tarihleri arasında takipli, 137 hasta dahil edildi. Tüm hastaların demografik verileri ile serumdan bakılan D vitamini düzeyleri, kaydedildi. Hastaların histopatolojik verileri, eşlik eden komorbid hastalıklar, aldığı ilaçlar ve geçirilmiş operasyonlar sorgulandı. Fibroz ve inflamasyon düzeyi ile D vitamini arasındaki ilişki analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 62 (%45.2) kadın olmak üzere toplamda 137 hasta alındı. Yapılan karaciğer biyopsisi sonucunda; 25 (%18.2) hastada fibrozis yok iken (steage 0), 77 (%56.2) hastada hafif fibrozis (steage 1-3) ve 35 (%25.6) hastada da belirgin fibrozis (stage 4-6) saptandı. Fibrozis evresi arttıkça yaşın arttığı gözlemlendi (p<0,001). Fibroz düzeyi arttıkça AST, GGT, ALP, total bilirubin, direk bilirubin artmaktadır (p<0.001). Albumin, lökosit, hemoglobin ve trombosit değerleri fibrozis arttıkça azalmaktadır (p<0.001). D vitamini düzeyleri ile fibroz arasında ilişki saptanmadı. Histolojik aktivite indeksi (HAI) ile ilgili yapılan analizde 63 (%61,7) hastada HAI <6 iken, 39 (%38,3) hastada HAI 6-18 olarak saptandı. D vitamini düşüklüğünün HAI indeksi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptandı (p=0,026).

**Sonuçlar:** İmmünomodülatör görevi nedeniyle karaciğerdeki inflamasyonu azaltarak karaciğerdeki hasarın ilerlemesini engelleyen D vitamininin, eksikliğine sekonder oluşabilecek patolojik durumların engellenmesi adına hekimlerin farkındalığında artma olması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** D vitamini, fibrozis, histolojik aktivite indeksi, kronik hepatit B

## ABSTRACT

**Objective:** Hepatitis B virus (HBV) infection continues as a global health problem. In vitamin-D deficiency, which has an immunomodulating effect, chronic hepatitis, cirrhosis progression and viral replication have been increased. In our study, we aimed to examine the relationship between vitamin-D and liver histopathology in chronic HBV patients.

**Material and Method:** 137 patients with chronic HBV diagnosis from the outpatient clinic of our hospital between September/2017-November/2019 were included in the study. The demographic data, vitamin-D levels, histopathological data, accompanying comorbid diseases, medications and previous operations were recorded. The relationship between fibrosis, inflammation level and vitamin-D was analyzed.

**Results:** A total of 137 patients, 62 (45.2%) women, were included in the study. As a result of liver biopsy; while 25 (18.2%) patients had no fibrosis, 77 (56.2%) patients had mild fibrosis and 35 (25.6%) patients had significant fibrosis. It was observed that age increased with increasing fibrosis-stage (p<0.001). As the level of fibrosis increases, AST, GGT, ALP, total direct bilirubin increase (p<0.001). Albumin, leukocyte, hemoglobin, platelet values decrease as fibrosis increases (p<0.001). There was no relationship between vitamin-D levels and fibrosis. While histological activity index (HAI)<6 in 63 (61.7%) patients, HAI was found to be 6-18 in 39 (38.3%) patients. Low vitamin-D was found to be significantly associated with the HAI index (p=0.026).

**Conclusions:** We think that there should be an increase in the awareness of physicians in order to prevent pathological conditions secondary to the deficiency of vitamin-D, which prevents inflammation in the liver by decreasing the inflammation in the liver due to its immunomodulating function.

**Key Words:** Vitamin D, fibrosis, histological activity index, chronic hepatitis B

\*Sorumlu Yazar: Şevki Konur, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Van, Türkiye

E-mail: sevkikonur@gmail.com, Tel: +90 (533) 462 83 91, Fax: 0 (432) 217 56 00

ORCID ID: Şevki Konur: 0000-0002-2314-5849, Mehmet Ali Bilgili: 0000-0001-8950-2629

Geliş Tarihi: 01.09.2020, Kabul Tarihi: 02.11.2020

## Giriş

Hepatit B virüsü (HBV) global bir sağlık problemi olup dünya genelinde 350 milyondan fazla insan enfektidir. HBV, karaciğer dokusunda kronik inflamasyon ile başlayıp fibrozis ile sonlanan bir sürece sebep olmaktadır. Türkiye'de kronik hepatit, karaciğer sirozu ve HCC'nin en sık sebebi HBV'dir (1-4).

D vitamini ciltte Ultraviyole B (UVB) ışınların etkisiyle 7 dehidrokolesterolden, kolekalsiferol (D3) oluşturularak sentezlenir. Ancak D vitamini karaciğerde 25 hidroksilaz ve böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimlerinin etkisi ile önce 25 hidroksi kolekalsiferol sonra 1-25 dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH)<sub>2</sub> D) formuna dönüşür. 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, D vitamininin aktif formudur. D vitamini kemik metabolizmasında önemli bir yere sahiptir. Böbrekten kalsiyum emilimi ve fosfor atılımı, barsaklardan kalsiyum ve fosfor emiliminde aktif rol alır (5). Bunun yanında hem immün sistemi güçlendirici hem de aşırı immün yanıtı baskılayıcı (immünmodülatör) etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan birçok çalışmada D vitamini eksikliğinde otoimmün hastalıkların ve viral hastalıkların sıklığının arttığı rapor edilmiştir (6-9).

Kronik hepatit, siroz ve HCC gelişimi HBV enfeksiyonu ile oluşan inflamatuvar sürecin sonuçlarıdır. Bu süreçte rol oynayan mediatörlerden en önemlileri IL-1, IL2, IL-6, TNF-alfa'dır (10-11). Immünmodülatör olarak görev yapan D vitamininin bu süreçte etkileri açısından yapılan çalışmalarda kronik hepatit progresyonu, tedaviye alınan yanıtlar, viral replikasyon ve D vitamini ilişkisi incelenmiş; daha yüksek fibrozis, tedaviye zayıf yanıt ve yüksek viral replikasyon D vitamini eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (10-12). Biz bu çalışmamızda kronik HBV hastalarında D vitamini düzeylerinin karaciğer histopatolojisi ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

**Olguların Seçimi ve Tanımlanması:** Çalışmaya hastanemiz gastroenteroloji ve hepatoloji polikliniğinden Kronik (HBV) tanısı ile Eylül 2017-Kasım 2019 tarihleri arasında takipli, 102 hasta dahil edildi. Çalışmamız tek merkez çalışması olup, retrospektif olarak dizayn edildi. Altı ay süresince HBsAg pozitifliği, ve/veya karaciğer fonksiyon test düzeyleri yüksek seyreden ve polimeraz zincir reaksiyonu (Roboscreen, Almanya) ile çalışılan serum örneğinde HBV-DNA pozitif saptanan hastalar kronik HBV olarak değerlendirildi.

**Çalışmaya alınma kriterleri:** 18 yaş ve üstü kronik HBV tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi.

**Çalışmadan dışlanma kriterleri:** Anti inflamatuvar ve antibiyotik ilaç kullanımı olanlar, sigara ve alkol kullanımı olanlar, Human immunodeficiency virusu (HIV), Hepatit D virusu (HDV) ve Hepatit C virusu (HCV), gibi koenfeksiyonu olanlar, organ transplantasyonu olanlar, karaciğer ile ilgili cerrahi operasyon geçirenler, malignitesi olanlar, dekompanse karaciğer hastalığı olanlar, HBV dışında kronik karaciğer hastalığına yol açabilecek diğer etyolojiye sahip hastalar, kronik hematolojik, renal, respiratuvar, endokrin ve kardiyovasküler problemi olanlar, kan transfüzyonu yapılanlar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

**Veri değerlendirme:** Tüm hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet) ile serumdan bakılan D vitamini düzeyleri, kaydedildi. Hastaların histopatolojik verileri dökümanete edildi. Eşlik eden komorbid hastalıklar, aldığı ilaçlar ve geçirilmiş operasyonlar sorgulandı. Kronik HBV hastalarında fibroz ve inflamasyon düzeyi ile D vitamini arasındaki ilişki analiz edildi.

**Biyokimyasal ve hematolojik ölçümler:** Biyokimyasal parametreler 8 saatlik açlık sonrası, sabah saatlerinde alınan antecubital venöz kan örneklerinden ölçüldü. Biyokimyasal parametrelerden aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transpeptidaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), Total protein, albümin, Total bilirubin, Direkt bilirubin, INR ve protrombin zamanı (PT) düzeyi bakıldı. Gerçek zamanlı PCR (Roche) ile HBV DNA ölçümü yapıldı. Serum HBV-DNA ölçümünde çok hassas olan, AmpliPrep / COBAS TaqMan kullanıldı. HBV-DNA seviyeleri IU / mL olarak ifade edildi. Serum D vitamini seviyesi, enzymlenmiş immunosorbent assay (ELISA) kiti kullanılarak ölçüldü. Plazma ve serumda D vitamininin en kararlı dolaşım formu olan serum 25 (OH) D vitamini düzeyini saptamak için DRG kantitatif testi kullanıldı (DRG International Inc., ABD).

**Karaciğer biyopsisi ve histopatolojik değerlendirme:** Karaciğer biyopsisi ultrasonografi eşliğinde 16 G biyopsi iğnesi kullanılarak yapıldı. Alınan karaciğer biyopsileri %10'luk formaldehit içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Rutin doku takibi işlemlerinden sonra parafine gömülen doku örnekleri 5 mikron kalınlığında kesilerek rutin Hematoksilen-eozin (H-E) ve Masson trichrome ile boyanıp ışık mikroskopunda değerlendirildi. Alınan karaciğer biyopsi materyal uzunluğu 1.5 cm'in altında olan ve portal alan sayısı değerlendirme için yetersiz olan numuneler çalışma dışı bırakıldı. Alınan materyaller deneyimli farklı üç patolog tarafından

**Tablo 1.** Kronik HBV Hastalarında Fibrozis Düzeyi ile D Vitamini Arasındaki İlişki

	Fibrozisi olmayanlar Evre 0 (n=25)	Hafif fibrozisi olanlar Evre 1-3 (n=77)	Belirgin-ileri fibrozisi olanlar Evre 4-6 (n=35)	p
Cinsiyet (Erkek) n (%)	13 (52.0)	36 (46.7)	26 (68.4)	0.068
	Ort±St. Sap	Ort±St. Sap	Ort±St. Sap	
Yaş (yıl)	39.1±10.1	42.14.0	52.7±11.1	0.001
AST (U/L)	25.5±17.2	28.9±19.5	64.6±62.1	0.001
ALT(U/L)	32.4±32.7	36.5±31.9	46.5±42.8	0.250
ALP (U/L)	72.9±15.9	84.9±29.0	106.2±36.3	0.001
GGT (U/L)	16.1±8.8	18.5±10.9	54.4±9.3	0.001
Albumin (g/dL)	4.3±0.6	4.4±0.4	3.7±0.7	0.001
T.bilirubin (mg/dL)	0.6±0.4	0.6±0.2	1.5±1.6	0.001
D.bilirubin (mg/dL)	0.2±0.1	0.2±0.1	0.7±0.9	0.001
Lökosit(x103) (/L)	7.2±1.5	7.2±1.7	4.7±1.8	0.001
Hb (g/dL)	14.9±1.5	14.6±1.9	12.7±2.5	0.001
Trombosit (x103)	251.8±77.1	242.7±79.9	188.6±57.5	0.001
HBVDNA(106) (IU/mL)	404.1±1653.0	86.1±446.5	576.6±1152.0	0.212
D vitamin düzeyi (ug/L)	10.9±5.2	11.5±6.8	9.1±5.5	0.228

**Tablo 2.** Kronik HBV hastalarında inflamasyon düzeyi ile D vitamini arasındaki ilişki

	HAI<6 (n=63)	HAI:6-18 (n=39)	Total (n=102)	p
Cinsiyet (Kadın) n (%)	32(50.8)	21(53.8)	53(52)	0.764
	Ort±St. Sap	Ort±St. Sap	Ort±St. Sap	
Yaş (yıl)	42.7±13.2	39.9±13.4	41.7±13.3	0.310
AST (U/L)	26.5±17.8	30.9±20.3	28.1±18.8	0.254
ALT(U/L)	31.8±26.5	41.6±38.3	35.7±31.7	0.129
ALP (U/L)	83.4±27.4	79.5±25.9	81.9±26.8	0.476
GGT (U/L)	18.9±10.5	16.5±10.6	18.0±10.6	0.258
Albumin (g/dL)	4.4±0.5	4.4±0.3	4.4±0.4	0.942
T.bilirubin (mg/dL)	0.6±0.3	0.6±0.2	0.6±0.3	0.808
D.bilirubin (mg/dL)	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.941
Lökosit(x103) (/L)	7.2±1.5	7.1±1.9	7.2±1.7	0.805
Hb (g/dL)	14.8±1.7	14.6±2.1	14.7±1.9	0.641
Trombosit (x103)	245.7±89.9	236.2±58.3	242.1±79.1	0.556
HBVDNA(106) (IU/mL)	76.2±431.6	323.6±1289	17.1±868.6	0.163
D vitamin düzeyi (ug/L)	12.6±7.2	9.2±4.2	11.2±6.4	0.026

klirik bilgi verilmeksizin değerlendirildi. Derece ve evrelemenin yapılmasında Knodell histolojik aktivite skoru kullanılmıştır (13). Karaciğer biyopsilerindeki fibrozis varlığı Scheuer skoruna göre yapılmıştır (14). Fibrozis skoru 0 olanlar grup 1, fibrozis skoru 1-3 olanlar grup 2 ve fibrozis skoru 4-6 olanlarda grup 3 olarak kabul edildi. İnflamasyon düzeylerine göre HAI (Histolojik aktivite indeksi) 6'nın altı olanlar grup 1, 6 ve üstü olanlar da grup 2 olarak değerlendirildi.

**İstatistik Analiz:** Çalışmamızdan elde edilen veriler "The Statistical Package for the Social Sciences 19.0 (SPSS Armonk, NY: IBM Corp.)" programı ile analiz edildi. Sürekli değerler alan veriler ortalama ( $\pm$  standart sapma), kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak (n,%) verildi. Veriler kolmogorov-simirnov testi, histogram ve  $\pm$  standart sapma ile normal dağılıma uygunluk açısından test edildi. Grupların parametrik verileri one-anova test kullanılarak karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 62 (%45.2) kadın, 75 (%54.8) erkek olmak üzere toplamda 137 hasta alındı. Yapılan karaciğer biyopsisi sonucunda; 25 (%18.2) hastada fibrozis yok iken (steage 0), 77 (%56.2) hastada hafif fibrozis (steage 1-3) ve 35 (%25.6) hastada da belirgin fibrozis (siroz: stage 4-6) saptandı. Fibrozis evrelerine göre yapılan üç ayrı grup arasında demografik açıdan yapılan kıyaslamada; cinsiyetler arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p:0,068$ ). Fibrozis ile yaş arasında anlamlı düzeyde bir ilişki mevcuttu. Fibrozis evresi arttıkça yaşın arttığı gözlemlendi ( $p<0.001$ ). Karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubin açısından yapılan kıyaslamada; fibrozis düzeyi arttıkça AST, GGT, ALP, total bilirubin, direk bilirubin değerleri anlamlı olarak artmaktadır ( $p<0.001$ ). Albumin, lökosit, hemoglobin ve trombosit değerlerinin ise fibrozis düzeyi arttıkça anlamlı olarak azaldığı görüldü ( $p<0.001$ ). HBV-DNA ve D vitamini düzeyleri ile fibrozis evresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 1).

HAI ile ilgili yapılan analizde çalışmaya 53 (%51.9) kadın, 49 (%48,1) erkek olmak üzere toplamda 102 hasta dahil edildi. 63 (%61,7) hastada HAI <6 iken, 39 (%38,3) hastada HAI 6-18 olarak saptandı. HAI evrelerine göre yapılan iki grup arasında demografik açıdan yapılan incelemede cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p:0,764$ ). HAI evresi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p:0,310$ ). Bunun yanı sıra karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubin ile ilgili analizlerde de HAI evresi ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak HAI evresi ile D vitamini arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup, D vitamini düzeyleri düştükçe HAI değerlerinin arttığı gözlenmiştir ( $p:0,026$ ) (Tablo 2).

## Tartışma

HBV karaciğer dokusunda inflamasyona sebep olarak doku hasarına yol açar. İlerleyici inflamasyon, dokunun geri dönüşümsüz harabiyeti olan fibrozise sebep olur, devamında karaciğer sirozu ve HCC gelişir. Bu inflamasyon çeşitli mediatörlerin etkisi ile oluşmaktadır. Ancak mediatörlerin bir kısmının proinflamatuvar bir kısmının da antiinflamatuvar etkili olduğu göz önünde bulundurulduğunda, D vitamini bir immünmodülatör olarak görev yaparak immünitede dengenin korunmasını sağlar.

Karaciğer dokusundaki hasarı önlemede bir immünmodülatör olarak D vitamininin etkinliğini araştırmak amacıyla bazı çalışmalar yapılmıştır (15-19). İlkovska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBV ile enfekte hastalarda %91 oranında D vitamini eksikliği saptanmıştır ve düşük D vitamini seviyeleri ile yüksek viral replikasyon arasında anlamlı derecede ilişkili

bulunmuştur (12). Ayrıca yapılan diğer çalışmada D vitamini düşüklüğü ile viral replikasyonun yanında karaciğerdeki inflamasyon düzeyi ile de anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (16). Rahman ve arkadaşları kronik hepatit hastalarında hastalık şiddeti ile D vitamini eksikliğinin ilişkili olduğunu görmüşlerdir (17). Ko ve arkadaşları HBV ile enfekte hastalarda D vitamini eksikliği ile fibrozisin ilişkili olduğunu, düşük vitamin seviyelerinin yüksek fibrozis evreleri ile korele olduğunu göstermişlerdir (18). Taiwan'da yapılan diğer bir çalışmada da sağlıklı kontrol grubu, kronik hepatit ve sirotik hastaları karşılaştırılmış; sirotik hastalarda, kronik hepatit ve sağlıklı kontrol grubuna göre D vitamini seviyelerinin belirgin olarak düşük olduğunu görmüşler (19). Çalışmamızda D vitamini düşüklüğü ile karaciğerdeki inflamasyon arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Ayrıca fibrozis ile D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki görülmemesine karşın fibrozis düzeyi ilerledikçe D vitamini düzeyinin azaldığı görüldü.

D vitamini katelisin ve beta-defensin seviyelerini artırarak antimikrobiyal etkisini gösterir. Bu moleküller hücre membranı üzerine etkilidir. HBV ve HCV gibi zarflı virüslere de benzer şekilde etkilidir (20-22). D vitamini eksikliğinin diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, astım, otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar, maligniteler, psikiyatrik hastalıklar gibi birçok durumla ilgili olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (22-25). Ayrıca farklı çalışmalarda D vitamini analoglarının malign hücre proliferasyonunu engellediği gösterilmiştir ve HCC de malign hücrelerin D vitaminine duyarlı olduğu görülmüştür (22,26).

Karaciğerdeki histopatolojik bulgular ile D vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Çalışmamızın retrospektif olarak dizayn edilmesi nedeniyle, başka bir merkez tarafından vitamin replasmanı gibi D vitamini düzeyine etki edebilecek faktörler nedeniyle, bazı bulguların gözden kaçabileceği unutulmamalıdır. Ancak histopatolojik veriler ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkinin detaylı analiz edilmesi, örneklem sayısının yeterli ve histolojik evre dağılımının yeterince geniş olması çalışmamızın güçlü yönlerindedir.

Sonuç olarak çalışmamızda D vitamini eksikliği ile karaciğerde inflamasyon düzeyinin arttığını gördük. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte fibröz düzeyi arttıkça D vitamini düzeyinin azaldığını saptadık. İmmünmodülatör görevi nedeniyle karaciğerdeki inflamasyonu azaltarak karaciğerdeki hasarın ilerlemesini engelleyen D vitamininin, eksikliğine sekonder oluşabilecek patolojik durumların engellenmesi adına hekimlerin farkındalığında artma olması gerektiğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014; 384: 2053-2063.
2. BJ M. Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Medical Clinics of North America* 2014; 98;39-54.
3. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273.
4. Kayar Y, Dertli D, Agin M, Sürmeli N, Konür Ş, Özkahraman A et al. The Effect of Tenofovir Treatment on Renal Function in Chronic Hepatitis B Patients. *Van Tıp Derg* 2019; 26(4): 538-544.
5. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2014; 20: 71-74.
6. Goldsmith JR. Vitamin D as an Immunomodulator: Risks with Deficiencies and Benefits of Supplementation. *Healthcare* 2015; 3: 219-232.
7. Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A. Vitamin D, Calcium Mineral Metabolism, Extraskeletal Effects of Vitamin D and the Use of Nutritional Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Ankara Med J* 2014; 14(4): 162-171.
8. Dertli R, Keskin M, Bıyık M, Ataseven H, Polat H, Demir A, ve ark. Dynamic Thiol-Disulfide Homeostasis Is Disturbed in Hepatitis B Virus-Related Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis. *Turk J Med Sci* 2018; 48(5): 985-992.
9. Asil M, Dertli R. Serum Soluble TWEAK Levels Are Decreased in Treatment Naive Noncirrhotic Chronic Hepatitis B Patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(37): 4763.
10. Niknamian S. "Evaluation of Serum Vitamin D Levels in Patients with Hepatitis B Virus (HBV)". *EC Endocrinology and Metabolic Research* 2019; 4: 121-131.
11. Said E, Agawy WE, Ahmed R, Hassany M, Ahmed A, Fouad H, ve ark. Serum vitamin D in treatment-naive patients with chronic HBV infection. *Journal Of Translational Internal Medicine* 2017; 5: 230-234.
12. Ilkovska B, Trifunova BK, Hristovska S, Ivanovska M. Vitamin D Levels In Patients With Chronic Hepatitis B, Chronic Hepatitis C, And Health Controls. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)* 2019; 25(2): 2553-2558.
13. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N ve ark. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
14. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheurer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520.
15. Farnik H, Bojunga J, Berger A, Allwinn R, Waidmann O, Kronen-berger B, ve ark. Low Vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients. *Hepatology* 2013; 58: 1270-1276.
16. Hoan NX, Khuyen N, Binh MT, Giang DP, Van Tong H, Hoan PQ, et al. Association of vitamin D deficiency with hepatitis B virus - related liver diseases. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1): 507.
17. Rahman AH, Branch AD. Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C? *J Hepatol* 2013; 58(1): 184-189.
18. Ko BJ, Kim YS, Kim SG, Park JH, Lee SH, Jeong SW, et al. Relationship between 25-hydroxyvitamin D levels and liver fibrosis as assessed by transient elastography in patients with chronic liver disease. *Gut Liver* 2016; 10: 818-825.
19. Wang CC, Tzeng S, Su WC, Li CH, Lin HH, Yang CC, et al. The association of vitamin D with hepatitis B virus replication: Bystander rather than offender, *Journal of the Formosan Medical Association* 2020; S0929-6646(19) 31145-31147.
20. Bals R, Wilson JM. Cathelicidins a family of multifunctional antimicrobial peptides. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 711-720.
21. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011; 50: 194-200.
22. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-281.
23. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364(3): 248-254.
24. Hu YC, Wang WW, Jiang WY, Li CQ, Guo JC, Xun YH. Low vitamin D levels are associated with high viral loads in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and metaanalysis. *BMC Gastroenterology* 2019; 19: 84.
25. Ulu AC, Kuşçu F, İnal AS, Kömür S, Kurtaran B, Nazik S, et al. Vitamin D Levels and Hepatitis B: Is There Any Relationship? *Viral Hepatitis Journal* 2015; 21(2): 44-47.
26. Gutierrez JA, Parikh N, Branch AD. Classical and emerging roles of vitamin D in hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* 2011; 31(4): 387-398.