

# Kronik hepatit B hastalarında serum HBV DNA düzeyleri, Hbeag durumu, biyokimyasal parametreler ile karaciğer inflamasyonu ve fibrozisin şiddeti arasındaki ilişki

*The relationship between serum HBV DNA levels, Hbeag status, biochemical parameters, liver inflammation and fibrosis severity in patients with chronic Hepatitis B*

Sevil ALKAN ÇEVİKER<sup>1</sup>, Özgür GÜNAL<sup>2</sup>, Süleyman Sırrı KILIÇ<sup>1</sup>, Eda Köksal<sup>1</sup>

1 Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kütahya, Türkiye

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

Geliş tarihi: 16.05.2019 Kabul tarihi: 9.12.2019 DOI: 10.17517/ksutfd.566288

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilen kronik hepatit B tanılı hastaların biyopsi sonuçları, biyokimyasal ve serolojik parametrelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya kliniğimizde 01.01.2015 ile 01.05.2018 tarihleri arasında kronik hepatit B tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılan 231 hasta alındı. Tüm hastalar HBeAg pozitif ve negatif olma durumuna göre iki gruba ayrıldı. Bu hastalarda serum HBV-DNA düzeyleri, biyokimyasal parametreler ile karaciğer inflamasyonu ve fibrozisin şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı. Öncesinde tedavi alan veya HBV-DNA düzeyi <2000 IU/ml olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

**Bulgular:** Çalışma grubunu oluşturan 231 hastanın 129'u (%55,8) erkek, 102'si (%44,2) kadındı ve hastaların yaş ortalamaları ise 42,7±11,7 idi. Bu hastaların 198'i (%85,7) anti-HBe pozitif, 33'ü (%14,3) HBeAg pozitif idi. HBeAg pozitif hasta grubunun ortalama HBV-DNA düzeyi 143.027.706 IU/ml ve anti-HBe pozitif hasta grubunun ortalama HBV-DNA düzeyi 14.054.684 IU/ml idi. Hasta gruplarının karaciğer biyopsi sonuçları ISHAK skorlarına göre karşılaştırıldığında; fibrozis evresi (p=0,745) ve Hepatik Aktivite İndeksi (p=0,645) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Sonuç:** Sonuç olarak çalışmamızda HBeAg pozitif hastalarda ALT ve HBV-DNA düzeyleri; anti HBe pozitif hastalarda ise yaş ortalaması ve bilinen hepatit yılı anlamlı yüksek bulundu. Vakaların anti-HBe/ HBeAg durumları ile fibrozis ve HAI skorları ile diğer biyokimyasal değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Hepatit B; HBV-DNA; HBeAg; Biyokimyasal Parametreler; Fibrozis.

## Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to retrospectively evaluate the biopsy results, biochemical and serological parameters of patients with chronic hepatitis B followed up in our clinic.

**Material and Methods:** A total of 231 patients with chronic hepatitis B who underwent liver biopsy in our clinic between 01.01.2015 and 01.05.2018 were included in the study. All patients were divided into two groups according to HBeAg positive and negative status. Serum HBV-DNA levels, biochemical parameters, liver inflammation and the severity of fibrosis were investigated. Patients who received prior therapy or had HBV-DNA levels <2000 IU/ml were not included in the study.

**Results:** Of the 231 patients in the study group, 129 (55.8%) were male and 102 (44.2%) were female, and the mean age was 42.7±11.7. Of these patients, 198 (85.7%) were anti-HBe positive and 33 (14.3%) were HBeAg positive. The mean HBV-DNA level of the HBeAg positive patient group was 143.027.706 IU/ml and the mean HBV-DNA level of anti-HBe positive patient group was 14.054.684 IU/ml. ALT (p=0,044) and HBV-DNA values (p=0.037) were significantly higher in HBeAg positive group than in the other group. Liver biopsy results of the patient groups were compared according to the ISHAK scores; there was no statistically significant difference between fibrosis stage (p=0.745) and hepatic activity index (p=0.645).

**Conclusion:** In conclusion, in our study, ALT and HBV-DNA levels were found to be significantly higher in HBeAg positive patients and mean age and known hepatitis year were significantly higher in anti HBe positive patients. There was no statistical significance between anti-HBe / HBeAg status, fibrosis and HAI scores and other biochemical values.

**Keywords:** Chronic Hepatitis B; HBV-DNA; HBeAg; Biochemical Parameters; Fibrosis.

**Yazışma Adresi:** Sevil ALKAN ÇEVİKER Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kütahya **Tlf:** +90 5066873768 **Mail:** s-ewil@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):**0000-0003-1944-2477, 0000-0002-7744-4123, 0000-0002-0238-8008, 0000-0003-3388-0043

## GİRİŞ

İnsan Hepatit B virüsü (HBV), küçük, zarflı, hepatotropik DNA virüsü olup *Hepadnaviridae* ailesine aittir. Dünya çapında 257 milyon insanın HBV yüzey antijeni (HBsAg) taşıdığı ve 2015 yılında bu enfeksiyon nedeniyle çoğu siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi komplikasyonlarla ilişkili 887.220 ölüm olduğu tahmin edilmektedir (1). Dünya çapında her yıl yaklaşık 650.000 civarında HBV ile ilişkili karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu ve HCC ilişkili ölüm gerçekleşmektedir (1,2). Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) verilerine göre, ülkemiz genelinde HBV prevalansının %0,8-5,7 arasında, Ege ve Marmara Bölgesi'nde %3,4, İç Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz Bölgesi'nde %4,8, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %6,2 oranında olduğu bildirilmiştir (3).

Kronik HBV tedavisinde amaç; viral replikasyonu baskılayarak karaciğer sirozu ve HCC ilişkili ölümün önüne geçmektir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda, HBeAg durumları, serum HBV-DNA ve serum alanin amino transferaz (ALT) düzeyleri ile karaciğer biyopsi sonuçları, karaciğer hasarını göstermede ve tedavi kararında en önemli belirteçlerdir (4,5).

Bu çalışmada, kronik hepatit B tanılı hastaların biyopsi sonuçları, biyokimyasal ve serolojik parametrelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde 01.01.2015 ile 01.05.2018 tarihleri arasında kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı ile takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılan 231 hastanın verisi retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalar HBeAg pozitifliği durumuna göre iki gruba ayrıldı ve iki grup arasında serum HBV-DNA düzeyleri, ALT, aspartat amino transferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alfa fetoprotein (AFP), trombosit, albümin değerleri, karaciğer biyopsi sonuçlarındaki karaciğer inflamasyonu ve fibrozisin şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı. Karaciğer biyopsi kontrendikasyonu bulunan 5 hasta (karaciğerde kitle ve trombositopeni) çalışmaya dâhil edilmedi. Kantitatif HBV-DNA tespiti, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) (COBAS Taq Man High Pure HBV sistem, Roche Diagnostic, Almanya) yöntemi ile hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Öncesinde tedavi alan, tedavi başlanılmasına karar verilmeyen veya HBV-DNA düzeyi <2000 IU/ml olan hastalar ile eşlik eden

HBV-DNA düzeyi <2000 IU/ml olan hastalar ile eşlik eden Human Immunodeficiency Virus/İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV), Hepatit C virüsü (HCV), Delta Hepatiti Virüsü (HDV) enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmanın yapılabilmesi için hastanemiz etik kurulundan 11.9.2018 tarihinde TUEK 141-2018 GOKAEK/7-48 nolu kararla etik kurul onayı alındı.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 for Windows programı kullanıldı. Kategorik karşılaştırmalar iki ortalama

## BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 231 hastanın 129'u (%55,8) erkek, 102'si (%44,2) kadındı, hastaların yaş ortalaması 42,7 idi. 198 (%85,7) hasta Anti-HBe pozitif iken, 33(%14,3) hasta ise HBeAg pozitif idi. HBeAg pozitif hasta grubunun ortalama HBV-DNA düzeyi 143.027.706 IU/ml ve anti HBe pozitif hasta grubunun ortalama HBV-DNA düzeyi 14.054.684 IU/ml idi. HBeAg pozitif hasta grubunda ALT (p=0,044) ve HBV-DNA değerleri (p=0,037) diğer gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. Yaş ortalaması (p=0,044) ve bilinen hepatit yılı (p=0,001) anti-HBe pozitif hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Vakaların anti-HBe/HBeAg pozitifliği durumuna göre, karaciğer biyopsisinde fibrozis evresi (p=0,745) ve HAİ değerleri(p=0,645) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (**Tablo 1**).

**Tablo 1. HBeAg pozitif/ anti HBe pozitif kronik hepatit B hastalarının demografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri, HBV-DNA düzeyleri ile karaciğer biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması.**

	HBeAg pozitif (n=33)	Anti HBe pozitif (n=198)	Toplam(n=231)	p değeri
Yaş (yıl) (ortalama±SS)	33,9± 12,30	44,16±11,5	42,7±11,7	0,025
Cinsiyet(Erkek)	21 (%63,6)	108 (%54,5)	129 (%55,8)	0,644
Bilinen hepatit yılı (ort)	2,1±0,7	3,6±0,5	2,85±0,6	0,001
HBV-DNA (IU/ml) (ort)	143.027.706±12.070	14.054.684±11.120	32.479.401±11.595	0,037
HAI (ort)	8,24±1,7	8,02±2,1	8,05±1,86	0,645
Fibrozis (ort)	2,54±0,7	2,35±0,82	2,38±0,78	0,745
GGT (U/L)	37,32	48,93	43,12	0,027
ALP (U/L)	72,00	77,22	74,61	0,917
ALT(U/L)	58,25	46,8	52,52	0,044
AST(U/L)	29,22	31,22	30,22	0,547
AFP (IU/mL)	4,08	3,78	3,93	0,648

\*HAI:Histolojik Aktivite İndeksi

## TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg pozitifliği süregelen karaciğer hasarı, infektivite ve viral replikasyonun önemli bir göstergesidir. HBV-DNA ise mutant virüslerle vireminin saptanması, tedaviye başlanması, tedavi takibi veya direnç konusunda yol göstericidir (6). HBV-DNA düzeyleri hastalığın ilerlemesiyle paralellik gösterir (7).

Çalışmamıza kliniğimizde takipli HBV-DNA düzeyi >2000 IU/ml olan ve tedavi planlanan hastalar karaciğer biyopsisi yapılan hastalar dahil edildi. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların HBeAg durumları, yaşları, karaciğer biyopsi sonuçları, HBV-DNA sonuçları ile biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldı. Yalçın ve ark. (8) kronik hepatit B hastalarını değerlendirdikleri çalışmalarında, kronik hepatit B hastalarının ortalama yaşını 26,9 yıl, Demir ve ark. (9) ise 36,7 yıl olarak saptamıştır. Çalışma grubumuzu oluşturan hastalarımızın yaş ortalaması 42,7 yıl idi. Kirişçi ve ark. (10) çalışmalarında anti-HBe pozitif grupta yaş ortalamasını daha yüksek saptamıştır ve HBeAg durumu ile cinsiyet arasında fark saptamamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak anti-HBe pozitif gruptaki hastaların yaş ortalamasındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptandı, ancak cinsiyete göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Kronik hepatit B enfeksiyonu seyri sırasında HBeAg negatif veya pozitif olarak saptanabilir. Çeşitli çalışmalarda HBeAg negatif vaka oranları %16,4-%77 arasında değişmek-

tedir (11-15). HBV-DNA testleri kullanımdan önceki yıllarda HBeAg pozitifliği vireminin göstergesi olarak kabul edilmekteydi. Ancak son yıllarda HBV-DNA prekor geni üzerindeki mutasyonlar nedeniyle, viral replikasyon kaybı olmadan anti-HBe serokonversiyonunun olduğu bildirilmektedir. Bu mutasyon vahşi tip virüs ile enfekte hastalar kronik hepatit B hastalarında görülür. Bu mutasyonların en önemlisi HBeAg'nin üretilmemesi ile karakterize olan stop kodon oluşmasıdır (16-19). HBeAg'nin, anti-HBe'ye serokonversiyonun genellikle viral replikasyonun sonlandığı anlamına gelmektedir. Fakat HBV'nin pre-kor bölgesinde bazı mutasyonlar ile mutant suşların neden olduğu enfeksiyonlarda HBeAg üretimi kesintiye uğrar ve anti-HBe bulunmasına rağmen viremi devam eder ve serumda HBV-DNA saptanır (20,21). Anti HBe'nin pozitifleşmesi, infektivitenin azalması ve iyileşme başlamasını göstermekle beraber, literatürde HBV-DNA ve anti-HBe pozitifliğinin birlikte saptanabildiği bildirilmektedir (21,22). Bizim çalışmamızda da HBeAg negatif vaka oranı %85,7 olup, bu hastalarda viral replikasyonun devam ettiği saptanmıştır. Mutant suş oranının bölgemizde fazla olduğu anlamına gelen bu bulgu dikkat çekicidir.

HBeAg negatif hastaların %18-94'ünde bu mutasyon bildirilmiştir ve en yüksek prevalans oranı (>%85) Akdeniz ülkelerindedir (18). Bizim çalışmamızda HBeAg negatif ve HBV-DNA replikasyonu devam eden vaka oranı %85,7 idi.

HBeAg pozitifliği, karaciğer hasarı, infektivite ve viral replikasyonun önemli bir göstergesidir. Çeşitli çalışmalarda HBeAg pozitif grupta HBV-DNA düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (8,14,21,23,24). Literatürde HBeAg pozitif grupta artmış HBV-DNA bulunma oranının daha fazla olduğu bildirilmekle beraber, karaciğer biyopsisi sonuçları ve HBV-DNA düzeyleri ile HBeAg durumu arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (25,26). Çalışmamızda da HBeAg pozitif grupta HBV-DNA düzeyleri daha yüksek olarak saptanmıştır.

Literatürde, HBeAg negatif HBV-DNA değerleri yüksek, ALT değerleri normal olan kronik HBV hastaları ile yapılan birçok çalışmada karaciğer de önemli derecede hasar olduğu bildirilmiştir. Yalçın ve ark. (8) HBeAg pozitif ve anti HBe pozitif kronik HBV hastalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında ALT ve histolojik aktivite skorları arasında farklılık saptamamıştır. Park ve ark. (27) 188 kronik HBV olgusunu inceledikleri çalışmalarında HBeAg pozitiflerde siroz gelişimini anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Bu çalışmadaki bulgular HBeAg pozitif olan olguların sayısal çokluğuna bağlanmıştır. Yine bu çalışmada HBV-DNA değeri yüksek olan hastalarda siroz riski yüksek saptanmıştır. İnci ve ark.(14) çalışmalarında fibrozis skoru bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulmazken, HAI değerini HBeAg negatif olgularda daha yüksek saptamıştır. Peng ve ark.(15) HBeAg negatif hastalarda ALT seviyelerinin daha düşük olmasına rağmen HAI'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamıştır. Sarı ve ark.(28) HBeAg negatif grupta HBV-DNA düzeyleri ile HAI ve fibrozis arasında bir ilişki saptarken, HBeAg pozitif grupta ilişki tespit etmemiştir. Literatürde farklı çalışmalarda fibrozisin; HBeAg pozitif grupta ALT düzeyleri ile HBeAg negatif grupta ise HBV-DNA düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (29,30,31). Çalışmamızda ise vakaların anti-HBe/HBeAg durumları ile fibrozis ve HAI skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bulgu saptanmadı. Çalışmamızda HBeAg pozitif grupta 31 vakada (%93), anti HBeAg pozitif grupta ise 108 (%54) hastada HBV-DNA 10<sup>7</sup> IU/ml üzerinde saptandı.

Güncel sağlık uygulama tebligatı (SUT), Ishak fibrozis skoru $\geq$ 2 ve/veya HAI skoru  $\geq$ 6 olan hastalara tedavi başlanmasını uygun görmektedir. Bizim çalışmamızda da karaciğer biyopsisi yapılan 11 hasta (%4,76) Ishak fibrozis skoru $<$ 2 ve HAI skoru  $<$ 6 olması nedeniyle biyopsi sonrası tedavi başlanmamıştır. Bu hastalardan 5'i HBeAg pozitif ve anti-HBe negatif, 6'sı anti-HBe pozitif ve HBeAg negatif idi. Sadece Ishak fibrozis skoru $<$ 2 (skor 0 ve1) olan 15 hasta saptandı. Bunların tümü HBeAg pozitif ve anti-HBe negatif idi. Sadece HAI skoru  $<$ 6 olan 38 (%16,4) hasta mevcuttu. Bunların da 5 tanesi HBeAg pozitif ve anti-HBe pozitif, 33 tanesi ise anti-HBe pozitif ve HBeAg negatif idi.

Farklı çalışmalarda HBsAg ve anti HBs'nin birlikte pozitifliği %3,4 ile %8,9 arasında bulunmuştur (32). Ancak bizim çalışmamıza alınan hiçbir vakada HBsAg ve antiHBs birlikteliği saptanmadı.

ALT genellikle karaciğerde bulunan ve karaciğere spesifik enzim olarak kabul edilir. Artmış ALT düzeyleri karaciğer membran hasarının göstergesidir (33). Literatürde, ALT düzeylerinin HBeAg pozitif ve negatifliği karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda, HBeAg pozitif hastaların daha yüksek ALT değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (12,14,34). Bizim çalışmamızda da ALT değeri HBeAg pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Koyuncuer'in (24) çalışmasında; HBeAg pozitif ve negatif gruplar arasında HBV-DNA ve AFP düzeyleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda da AFP düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Mohamadnejad ve ark. (35), çalışmalarında HBeAg negatif, nekroenflamasyonun ve fibrozisin şiddetli olduğu kronik HBV olgularında serum ALT düzeylerinin beklendiği oranda yüksek bulunmadığından, fibrozisi ön görmekte anlamlı olmadığını saptamıştır. Bu çalışmada, HBeAg pozitif hastalarda ise trombositopeni ve ALT yüksekliğinin şiddetli nekroenflamasyonu göstermede anlamlı olduğunu saptamıştır. Biazar ve ark. (36) çalışmalarında, karaciğer viral yükü ile ALT arasında da, karaciğer viral yükü ile AST arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Bizim çalışmamızda ise her iki grup arasında trombosit sayıları bakımından istatistiksel fark saptanmadı.

Sonuç olarak, çalışmamızda HBeAg pozitif hastalarda ALT ve HBV-DNA düzeyleri; anti-HBe pozitif hastalarda ise yaş ortalaması ve bilinen hepatit yılı anlamlı yüksek bulundu. Vakaların anti-HBe/ HBeAg durumları ile fibrozis ve HAI skorları ile diğer biyokimyasal değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

**Çıkar çatışması ve finansman beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of world wide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546–55.
2. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017. 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf>.
3. Akhan A, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T, et al. Kronik hepatit B virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klinik Derg*. 2014; 27 (Özel Sayı 1): 2-18.
4. Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Eng J Med*. 2001;344(7):495-500.
5. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-9.
6. Hussain AB, Karamat KA, Anvar M, Kazmi SY, Tariq WV. Correlation of HBV-DNA PCR and HBeAg in hepatitis B carriers. *Physicians Surg Pak*. 2004;14(1):18-20.
7. Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of

- chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. ClinHYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845489>” HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845489>”GastroenterolHYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845489>” HepatolHYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845489>”. 2008; 6(12):1315-41.
8. Yalçın K, Değertekin H, Alp MN, Tekeş S, Yıldız F, Kılıncı N, ve ark. Tedavi Edilmemiş Kronik Hepatit B’li Hastalarda Serum HBV-DNA Düzeylerinin HBeAg/Anti-HBe Durumu, Karaciğer Histolojisi, ALT Düzeyleri ve Yaşla Korelasyonu. Gastroentero hepatoloji.2003;14(3):3.
  9. Demir NA, Kolgelier S, Özçimen S, Güngör G, Sümer S, et al. Evaluation of the Relation Between Hepatic Fibrosis and Basic Laboratory Parameters in Patients With Chronic Hepatitis B. HepatMon. 2014; 14(4): e16975.
  10. Kirisci O, Paksoy T, Caliskan A. The Relationship Between Serum DNA Levels And Serological Markers, ALT and AST With Liver Histology In Chronic Hepatitis. Acta Medica Mediterranea. 2016; 32(6): 1805-11.
  11. Kaya S, Yöner Ö, Özdemir L, Sümer Z. Relation between HBV serological indicators with HBV-DNA quantity and serum alanine. İnönü University Medical Faculty Journal. 2006;13:21- 4.
  12. Acar A, Turhan V, Karacaer Z, Öncül O, Görenek L. Correlation of HBeAg/Anti-HBe status with liver histology and ALT/AST levels in young adult hepatitis B patients. Anatol J Clin Investig. 2009;3(4):231-4.
  13. Ridruejo E, Marciano S, Galdame O, Reggiardo MV, Muñoz AE, Adrover R, et al. Efficacy and safety of long term entecavir in chronic hepatitis B treatment naïve patients in clinical practice. Ann Hepatol. 2014;13(3):327-36.
  14. İnci A, Fincancı M, Kalafat UM. Kronik hepatit B hastalarında HBeAg durumunun ALT, DNA düzeyi ve karaciğer histolojisi ile ilişkisi. Viral Hepatit Derg. 2015; 21(2): 52-5.
  15. Peng J, Luo K, Zhu Y, Guo Y, Zhang L, Hou J. Clinical and histological characteristics of chronic hepatitis B with negative hepatitis B e-antigen. Chin Med J (Engl). 2003;116(9):1312-7.
  16. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Viral Hepatit 2001. Kılıçturgay K, Badur S (editörler). 1. baskı. İstanbul: Deniz Ofset; 2000. P. 86-120.
  17. Özdemir D, Cesur S, Çiftçi A, Balık İ. Kronik hepatit B’li hastalarda HBV-DNA’nın önemi. Viral Hepatit Derg. 2001; 1: 279-80.
  18. Tezcan S, Ülger M, Üçbilek E, Aslan G, Serin MS, Sezgin O, ve ark. Mersin İlinde Hepatit B Virus Genotip D ile Kronik Enfekte Hastalarda Bazal Kor Promotor/Prekor Gen Bölgesi Mutasyonlarının Karakterizasyonu. Mikrobiyol Bul. 2015; 49(3): 377-92.
  19. Choi JW, Ahn SH, Park JY, Chang HY, Kim JK, Baatarkhuu O, et al. Hepatitis B e antigen-negative mutations in the precore and core promoter regions in Korean patients. J Med Virol. 2009; 81(4): 594-601.
  20. Saab S, Martin P. Tests for acute and chronic viral hepatitis. Finding your way through the alphabet soup of infection and superinfection. Postgrad Med. 2000; 107(2): 123-26.
  21. Koçoğlu E, Taş T, Mengeloğlu FZ, Karabörk Ş, Ceylan K. HBV-DNA Düzeyleri ile HBV Serolojik Göstergeleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Viral Hepatit Dergisi. 2013; 19(2) : 54-7.
  22. Kılıçturgay K. Hepatit B Virusunda (HBV) Mutasyon ve Getirdiği Sorunlar. Viral Hepatit Derg. 1995; 1: 1-7.
  23. Köse Ş, Oğuz-Gülcü F, Topaloğlu S, İyi T. Hepatit B Virus (HBV) DNA Düzeyleri ile Serum Alanin Amino transferaz Düzeyleri ve HBV Serolojik Göstergeleri Arasındaki İlişki. Viral Hepatit Dergisi. 2011; 17(2): 57-61.
  24. Koyuncuer A. Associations between HBeAg status, HBV-DNA, ALT level and liver histopathology in patients with chronic hepatitis B. Science Journal of Clinical Medicine. 2014; 3(6): 117-23.
  25. Shao J, Wei L, Wang H, Sun Y, Zhang LF, Li J, et al. Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B. World J Gastroenterol. 2007; 13(14):2104-7.
  26. Alam S, Ahamd N, Alam K, Mostafa G, Khan M. Correlation between Hepatitis B Viral DNA Load and Extent of Liver Pathology in Patients with Chronic Hepatitis B. Hepatitis Monthly. 2008, 8(3):185-9.
  27. Park BK, Park YN, Ahn SH, Lee KS, Chon CY, Moon YM. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22:383-8.
  28. Sari A, Dere Y, Pakoz B, Calli A, Unal B, Tunakan M. Relation of hepatitis B core antigen expression with histological activity, serum HBeAg, and HBV-DNA levels. Indian J Pathol Microbiol. 2011;54:355-8.
  29. Diktas HYPERLINK “[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diktas%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=27170311](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diktas%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27170311)” H, Karacaer Z, Öztürk II, Cicek HYPERLINK “[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cicek%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=27170311](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cicek%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27170311)” H. Comparison of relationship between histopathological, serological and biochemical parameters in patients with chronic hepatitis B infection. Postgrad HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170311>” HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170311>”-Med HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170311>” HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170311>” J. 2016;92(1094):693-6.
  30. Praneenararat S, Chamroonkul N, Sripongpun P, Kanngurn S, Jarumanokul R, Piratvisuth T. HBV DNA level could predict significant liver fibrosis in HBeAg negative chronic hepatitis B patients with biopsy indication. BMC Gastroenterol. 2014;14:218.
  31. Liu C, Wang L, Xie H, Zhang L, Wang B, Luo C, et al. The relationship between serum hepatitis B virus DNA level and liver histology in patients with chronic HBV infection. PLoS ONE. 2018;13(11):e0206060. doi.org/10.1371/journal.pone.0206060
  32. Çetinkol Y, Yıldırım AA, Çalgın MK, Altındış M. Atipik hepatit B serolojileri; retrospektif bir değerlendirme. Turk J Clin Lab. 2015;6:112-5.
  33. Ozkara S, Tosun I, Sari B, Kilic G, Aker Vardar F, Sezikli M, et al. The Correlation of Serum Transaminase Values with Fibrosis Staging and Necroinflammatory Activity Scores in Chronic Hepatitis. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2011; 31(1): 68-74.
  34. Seto WK, Lai CL, Ip PP, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. A large population histology study showing the lack of association between ALT elevation and significant fibrosis in chronic hepatitis B. PLoS ONE. 2012;7:32622.
  35. Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-Virus related liver disease. Am J Gastroenterol. 2006;101:2537-45.
  36. Biazar T, Yahyapour Y, Hasanjani Roushan MR, Rajabnia R, Sadeghi M, Taheri H, et al. Relationship between hepatitis B DNA viral load in the liver and its histology in patients with chronic hepatitis B. Caspian J Intern Med. 2015;6(4):209-12.