

Hepatit B Virüs ile Kronik Enfekte Hastalarda HBsAg Düzeyinin Kantitatif Olarak Belirlenmesi

Seda TEZCAN ÜLGER*, Nuran DELİALİOĞLU*, Özlem KANDEMİR**,
Havva Didem OVLA ÇELİKCAN***

*Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

**Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

***Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Mersin

ÖZ

Amaç: Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunun tanı ve izlenmesinde serum HBV DNA düzeyi virus replikasyonunun en yaygın göstergesi olup, serolojik belirteçler ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin ölçümü ile birlikte yaygınlıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda ise, kantitatif HBsAg düzeyleri ile HBV DNA ve ALT düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, KHB hastalarında kantitatif HBsAg seviyelerinin HBV DNA, ALT-AST seviyeleri ve HBeAg ile karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dâhil edilen 91 KHB'li hastanın HBV DNA düzeyleri, gerçek zamanlı PCR yöntemi (Cobas TaqMan™ 48, Roche, Almanya) ile araştırıldı. Kantitatif HBsAg ölçümü ELISA yöntemi (Architect i2000SR, Abbott, Almanya) ile 0.05-250 IU/mL limit aralığında gerçekleştirildi.

Bulgular: Hastaların, HBV DNA seviyesinin ortancası 1538.50 (19.00-64501284.00), kantitatif HBsAg değerinin ortancası 2210.06 (0.05-46192.95) olup, HBsAg ölçüm değerleri ile HBV DNA düzeyleri arasındaki doğrusal korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Ayrıca HBeAg pozitif hastalarda kantitatif HBsAg düzeyleri, HBeAg negatif hastalardan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: HBsAg'nin kantitatif ölçümü ile HBV DNA düzeyi arasındaki korelasyon, kantitatif HBsAg ölçümünün, KHB hastalarında HBV-DNA'nın yanında replikasyonu izlemek için tamamlayıcı ek bir belirteç olabilir. ALT düzeyi normalden yüksek olan hastalarda ise yüksek HBV DNA ve HBsAg düzeyleri nedeni ile kantitatif HBsAg ölçümü KHB'li hastaların izlenmesinde göz önünde bulundurulabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, kantitatif HBsAg, HBV DNA

ABSTRACT

Quantitative Determination of HBsAg Levels in Chronically Infected Patients with Hepatitis B Virus

Objective: Serum HBV DNA levels is the most common sign for virus replication in diagnosis and follow-up of patients with chronic hepatitis B (CHB) infection and it has been prevalently used with serologic markers and aminotransferase (ALT) levels. In recent years, it has been shown that HBsAg levels are associated with HBV DNA and ALT levels. In this study, it was aimed to investigate the quantitative HBsAg levels and to compare it with HBV DNA level, ALT-AST levels and HBeAg in CHB patients.

Material and Methods: HBV DNA levels of 91 patients with CHB were measured with real-time PCR method (Cobas TaqMan™, Roche Laboratories, Germany). Quantitative HBsAg assays were performed with the ELISA method (Architect i2000 SR, Abbott Laboratories, Germany) within a range of 0.05-250 IU/mL.

Results: The median HBV DNA level was determined as 1538.50 (19.00-64 501 284.00) and the median HBsAg was 2210.06 (0.05-46 192,95). The correlation between HBsAg and HBV DNA levels was found statistically significant ($p=0.05$). In addition, quantitative HBsAg levels in HBeAg positive patients were found to be significantly higher relative to HBeAg negative patients ($p<0.05$).

Conclusion: The correlation between the quantitative levels of HBsAg and the HBV DNA level, quantitative HBsAg measurement may be an additional complementary marker for monitoring replication of HBV DNA in patients with CHB as well as HBV-DNA. In patients with elevated ALT levels, quantitative HBsAg measurement can be considered in the follow-up of CHB patients because of their high HBV DNA and HBsAg levels.

Keywords: Chronic hepatitis B, quantitative HBsAg, HBV DNA

Alındığı tarih: 10.07.2017

Kabul tarihi: 03.11.2017

Yazışma adresi: Seda Tezcan Ülger, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü 33343 Mersin

e-posta: tezcanseda@yahoo.com

GİRİŞ

Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu hâlen dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olup, yaklaşık 250 milyon kişi kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonuna yakalanmakta⁽¹⁾ ve her yıl neredeyse 1 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır⁽²⁾. HBV enfeksiyonu, akut kendini sınırlandıran hastalık ve inaktif taşıyıcılıktan kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinomaya kadar ilerleyen oldukça geniş spektrumda klinik görünümüne neden olmaktadır⁽³⁾. Türkiye HBV enfeksiyonu yönünden orta endemisiteye sahip bir ülke olup, HBsAg pozitiflik oranı %0.8-5.7 arasında yer almaktadır. Bu nedenle, KHB hastalarının tedavi ve izlenmesi büyük önem taşımaktadır⁽⁴⁾.

HBV zarflı, yaklaşık 3.2 kb uzunluğunda kısmen çift zincirli bir DNA virusudur. HBV genomu 4 adet üst üste binen açık okuma çerçevesine (open reading frame, ORF) sahiptir, bunlar; pol (P), env (E), core (C) ve X'dir⁽⁵⁾. KHB enfeksiyonunun tanısında ve takibinde virus tarafından kodlanan antijenler ve bunlara karşı oluşan antikorları gösteren serolojik belirteçler (hepatit B yüzey antijeni ve antikoru [HBsAg, anti-HBs], hepatit B e antijeni ve antikoru [HBeAg, anti-HBe], hepatit B kor antijenine karşı oluşan antikorlar [anti-HBc]), viral yük ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin ölçümü sıklıkla kullanılan yöntemlerdir⁽⁶⁾. HBV DNA kantitasyonu, uygun tedavi tipinin değerlendirilmesinde, viral replikasyonun göstergesi olarak yaygınlıkla kullanılmaktadır⁽⁷⁾. HBsAg'nin moleküler virolojisinin anlaşılması ile HBsAg'nin serum konsantrasyonunun, karaciğer hepatositleri içindeki integre viral genlerin transkripsiyon kalıbı olarak görev gören cccDNA miktarını yansıttığı ileri sürülmektedir^(7,8). Bu nedenle dolaşımda sirküle olan HBsAg seviyelerinin viral replikasyon düzeyini tahmin ettirerek hastalık aktivitesinin ve antiviral tedaviye yanıtın belirlenmesinde kullanıldığı ileri sürülmektedir⁽⁹⁾.

Son yıllarda ise, KHB'de, serum HBsAg seviyelerinin hastaların hastalık aktivitesi ile antiviral ve interferon temelli tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde iyi bir gösterge olabileceği ve serum HBV DNA düzeyleri ile iyi ilişkisi gösterilmiştir^(8,10,11). Bu çalışmada, HBV ile kronik olarak enfekte hastalarda kantitatif HBsAg seviyelerinin HBV DNA ve ALT-AST seviyeleri ile karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Kasım 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA düzeylerinin belirlenmesi için gönderilen 91 KHB'li hastaya ait serum örneği çalışmaya dâhil edildi. Bütün hastalar HCV, HIV ko-enfeksiyonu ve otoimmün veya metabolik karaciğer hastalığı yönünden negatifti.

Biyokimyasal ve serolojik analiz

Hastalarının karaciğer biyokimyasal profilleri, ALT ve AST enzim seviyelerinin (IU/L) ölçülmesi ile belirlendi. Hasta serumlarında HBV serolojik belirteçleri; HBsAg, anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe varlığı ELISA yöntemi (Architect i2000SR, Abbott, Almanya) ile belirlendi. Kantitatif HBsAg ölçümü ELISA yöntemi (Architect i2000SR, Abbott, Almanya) ile 0.05-250 IU/mL limit aralığında gerçekleştirildi. Sonuç >250 IU/mL çıktığında 1:500 oranında sulandırma yapılarak tekrar çalışıldı.

HBV DNA seviyeleri

HBV DNA düzeyleri, gerçek zamanlı PCR yöntemi (Cobas TaqMan™ 48, Roche, Almanya) ile araştırıldı. Testin analitik duyarlılığı 20 IU/mL ve dinamik aralığı 20-1.7x10⁸ IU/mL'dir.

Hastalar, HBV DNA seviyesi <50 olan 29 olgu,

<2000 olan 21 olgu >2000 olan 41 olgu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu üç grup ALT-AST ve kantitatif HBsAg düzeyleri yönünden karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Bütün istatistik analizleri için SPSS (The Statistical Program for the Social Sciences, Ver. 17) kullanıldı. Çalışmada, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden, sürekli değişkenler ise ortalama±standart sapma ve ortanca (min-maks) olarak özetlendi. Sürekli verilerin normal dağılıma uyum kontrolü Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Her değişken için gruplardan en az biri normal dağılıma uyumlu olmadığı için analizler non-parametrik yöntemlerle gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler arasında doğrusal bir ilişki olup olmadığı Spearman korelasyonu ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun ölçüm parametreleri karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin birbiri ile olan ilişkilerinin kontrol edilmesinde ise, χ^2 istatistiği kullanıldı. p değeri 0.05'ten küçük olduğunda, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 47.25±14.97 (13.00-78.00) yıl olup, 38'i kadın ve 53'ü erkekten oluşmaktadır. Örneklerin tamamı HBsAg pozitif olup 82'si HBeAg negatif ve 9'u HBeAg pozitif

olarak belirlendi. Hastaların HBV DNA seviyesinin ortancası 1538.50 IU/ml (19.00-64501284.00), kantitatif HBsAg değerinin ortancası 2210.06 IU/ml (0.05-46192.95) olup, ALT ve AST değerlerinin ortancası sırasıyla 20.80 IU/L (9.90-116.30) ve 23.00 IU/L (13.00-172.90) olarak belirlendi (Tablo 1).

Hastaların, HBsAg ölçüm değerleri ile HBV DNA düzeyleri arasındaki korelasyon istatistiksel anlamlı (p<0.05) ancak çok zayıf seviyede bir ilişkili bulundu (r=0.276).

HBV DNA düzeyi <2000 IU/ml olan hastalarda kantitatif HBsAg değerlerinin ortancası 1507.60 IU/ml (17.16-30894.66) ve ALT düzeyi 19.82 IU/L (10.7-29.9) olarak bulundu. HBV DNA düzeyi >2000 IU/ml hastalarda ise, kantitatif HBsAg değerlerinin ortancası 2984.21 IU/ml (0.05-46192.95) ve ALT düzeyinin ortancası ise 23.9 IU/L (9.9-116.3) olarak belirlendi. Sonuçlara göre HBV DNA düzeyi <2000 ve >2000 grupları arasında kantitatif HBsAg ve ALT değerleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05).

ALT düzeyi normalden yüksek olan hastalarda HBV DNA ve kantitatif HBsAg düzeyleri ALT düzeyi normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu (p<0.05). AST düzeyi normalden yüksek olan hastalarda

Tablo 1. Hastalara ait cinsiyet, yaş, ALT-AST değeri, HBV DNA ve kantitatif HBsAg değerleri.

HBV DNA IU/ml	Sayı n	Cinsiyet n (%)	Yaş ortalama	ALT* (IU/L)	AST* (IU/L)	HBV-DNA* (IU/ml)	HBsAg* (IU/ml)
<50	29	19 E (65.5) 10 K (34.5)	51.48 (19-76±15.53)	23 (10.30-76.9)	23 (13-57)	20 (19-50)	1497.99 (0.05-16807.12)
<50-<2000	21	11 E (52.4) 10 K (47.6)	48.04 (24-72±13.61)	18.40 (10.7-40.5)	20 (18-38)	466 (139-1600)	1357.32 (17.16-30894.66)
>2000	41	23 E (56.1) 18 K (43.9)	43.85 (13-78±14.75)	21.28 (9.9-116.3)	23.00 (13-172.9)	9628 (2067-64501284)	3745.57 (102.93-46192.95)
Toplam	91	53 E (58.2) 38 K (41.8)	47.25 (13-78±14.97)	20.80 (9.90-116.30)	23 (13-172.90)	1538.50 (19-64501284)	2210.06 (0.05-46192.95)

*Ortanca (min-maks) değerleri verilmiştir.

Tablo 2. ALT-AST düzeyleri normal ve normalden yüksek olan hastaların HBV DNA ve kantitatif HBsAg ölçüm değerleri.

ALT-AST (IU/L)	HBV-DNA (IU/mL)*	HBsAg (IU/mL)*
ALT <31	652 (19-8484960)	1451.28 (1.34-45796.59)
ALT >31	91960 (19-64501284)	6615.79 (0.05-46192.95)
p değeri	0.001	0.018
AST <32	623 (19-113017)	1457.91 (1.34-45796.59)
AST >32	204788 (19-64501284)	5747.17 (0.05-46192.95)
p değeri	0.001	0.233

*Ortanca (min-maks) değerleri verilmiştir.

HBV DNA düzeyleri AST düzeyi normal olanlara göre yüksek olarak bulundu ($p < 0.05$), ancak kantitatif HBsAg değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2).

HBeAg negatif ve pozitif hastalar arasında, HBV DNA düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaz iken, HBeAg pozitif hastalarda kantitatif HBsAg düzeyleri, HBeAg negatif hastalardan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. HBeAg negatif ve pozitif hastalar arasındaki HBV DNA ve kantitatif HBsAg değeri.

Sayı	HBV-DNA (IU/mL)*	HBsAg (IU/mL)*
HBeAg (-)	82 717 (19-64501284)	1586.96 (0.05-46192.95)
HBeAg (+)	9 4147 (38-295985565)	6898.92 (3455.16-21008.76)
p değeri	0.089	0.004

*Ortanca (min-maks) değerleri verilmiştir.

TARTIŞMA

Klinik pratikte HBsAg'nin kalitatif olarak tayini, HBV ile enfekte bireylerde tanısız belirteç olarak görev yapmaktadır⁽⁶⁾. Serum HBV DNA düzeyinin virus replikasyonunun en yaygın indikatörü olup, KHB enfeksiyonlu hastalarda hastalık aktivitesi ve hepatosellüler karsinoma riskinin belirlenmesinde önemli bir belirteç olarak görev yapmaktadır. Antiviral tedaviye başlanması ve tedavi yanıtının izlenmesinde kantitatif HBsAg önemli bir viral faktör olarak

belirtilmektedir⁽⁹⁾. Son zamanlarda HBsAg düzeyleri, KHB enfeksiyonunun prognoz veya tedavisinin izlenmesinde kullanılmaktadır⁽¹²⁾. Ancak belirlenebilir HBsAg seviyesine sahip olmayan HBV-DNA pozitif hastalarda, HBV enfeksiyonunun seyri ve tedavinin izlenmesi için, moleküler testlerin kullanımı ön plana çıkmıştır⁽⁶⁾.

HBsAg seviyelerinin kronik hepatit B'nin farklı fazlarının değerlendirilmesinde, özellikle HBeAg pozitif hastalarda immün tolerans ve immün temizlenmenin ayırt edilmesine yardımcı olabileceği ve HBeAg negatif hastalarda inaktif hastalık ve serumdan spontan HBsAg temizlenmesinin tahmin edilebileceği bildirilmektedir⁽⁸⁾.

Bu çalışmada, KHB hastalarında, HBsAg ve HBV DNA arasında istatistiksel olarak anlamlı, ancak zayıf seviyede bir ilişkili bulundu ($p < 0.05$, $r = 0.276$). Daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda da HBV enfeksiyonunun doğal seyrinin anlaşılmasında önemli bilgiler sağlayan benzer sonuçlar gösterilmiştir. HBsAg titresinin, immün tolerans, immün temizlenme, düşük replikatif faz ve HBeAg negatif hepatit gibi HBV enfeksiyonunun değişik fazlarında değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada, HBsAg titresinin her bir fazda farklı bulunduğu bildirilmiştir. HBsAg ve HBV DNA seviyesi tüm gruplarda anlamlı bir korelasyon gösterdiği, ancak HBsAg ile serum biyokimyasal değerlerinden ALT ve AST arasında herhangi bir korelasyon görülmediği bildirilmiştir⁽¹³⁾. Yine takipli KHB taşıyıcılarında beş yıl arayla gerçekleştirilen bir çalışmada, kantitatif HBsAg ve HBV DNA seviyelerinin anlamlı bir şekilde korelasyon gösterdiği bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da, KHB hastalarında HBsAg seviyelerinin HBV DNA ile korelasyon gösterdiği⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, kantitatif HBsAg ölçümünün peg-interferon tedavisinin etkinliğini izlemede HBV DNA ile yer değiştirebileceği⁽¹⁴⁾ ve

inaktif ve aktif taşıyıcıları ayırmada kullanılabileceği⁽¹⁶⁾ bildirmiştir. KHB'li çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada da, tedavi sırasında HBsAg, HBeAg, HBV DNA ve ALT seviyelerinin belirgin biçimde düştüğü ve kantitatif HBsAg testlerinin KHB tedavisinin takibinde oldukça önemli role sahip olduğu belirtilmiştir⁽¹⁷⁾. Başka bir çalışmada ise inaktif taşıyıcılarda kantitatif HBsAg seviyeleri ile HBV DNA arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı diğer yandan KHB'li hastalarda kantitatif HBsAg seviyesi ile HBV DNA arasında orta derecede ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca serum kantitatif HBsAg seviyesinin HBeAg negatif KHB ve inaktif taşıyıcıları ayırmada faydalı olabileceği bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

Yaptığımız çalışmada, ALT düzeyi normalden yüksek olan hastalarda HBV DNA ve kantitatif HBsAg düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu ($p<0.05$). AST düzeyi normalden yüksek olan hastalarda HBV DNA düzeyleri yüksek olarak bulundu ($p<0.05$), ancak kantitatif HBsAg değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Balkan ve ark.⁽¹⁸⁾ tarafından yapılan çalışmada ise, inaktif taşıyıcı ve KHB'li hastalarda, kantitatif HBsAg seviyeleri ile ALT arasında herhangi bir korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir.

Çalışmada, HBeAg negatif ve pozitif hastalar arasında, HBV DNA düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, HBeAg pozitif hastalarda kantitatif HBsAg düzeyleri, HBeAg negatif hastalardan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Yapılan bir çalışmada, HBeAg pozitif KHB hasta grubunda, HBsAg ve HBV DNA düzeylerinin anlamlı bir şekilde pozitif korelasyon gösterdiği ve HBeAg negatif grupta çalışmamızda da olduğu gibi herhangi bir korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. KHB'li hastalarda gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise, HBsAg ve HBV DNA titresinin HBeAg pozitif ve negatif hastalar arasında belir-

gin biçimde farklı bulunduğu, ancak HBsAg ve HBV DNA seviyeleri arasında herhangi bir korelasyonunun bulunmadığı bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Ülkemizde Sağlık ve ark.⁽¹⁵⁾'nin KHB'li hastalarda yaptıkları çalışmada ise, HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA ve ALT düzeylerinin anlamlı derece yüksek bulunduğu bildirilmiştir. ALT düzeyi normalden yüksek olan hastalarda HBV DNA düzeylerinin ALT düzeyi normal olanlara göre yüksek bulunduğu ve yüksek ALT düzeyi ile HBsAg düzeyi arasında pozitif bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. HBsAg ve HBV DNA arasındaki bu şekildeki uyumsuzlukların virusun yüksek spontan hata oranına sahip revers transkriptaz enziminin neden olduğu mutasyonlara ve antiviral tedavinin neden olduğu selektif baskı sonucu gelişen viral varyantlar ile endojen olarak konak immunitesine bağlı olarak gelişebileceği belirtilmiştir^(21,22).

HBV'nin endemik olduğu bölgelerde kantitatif HBsAg testinin kullanılması, aktif HBV enfeksiyonunun belirlenmesi için ilk seçenek tarama aracı olarak, kantitatif HBsAg ve HBV DNA test kombinasyonundan daha ekonomik bir çözüm olabileceği belirtilmektedir⁽⁷⁾. Çalışmada kullanılan kantitatif HBsAg kitinin belirleme limit aralığı oldukça sınırlı olup, çalışılan örneklerin büyük çoğunluğu dinamik aralığın üstünde (>250 IU) HBsAg konsantrasyonuna sahip olduğu bulundu ve manuel ileri sulandırma yapılarak yeniden değerlendirildi. Bu nedenle, klinik pratikte örneklerin direkt önerilen koşullarda sulandırılarak çalışılması göz önünde bulundurulabilir.

Sonuç olarak, kantitatif HBsAg'nin ile HBV DNA düzeyi arasında belirlenen korelasyon nedeni ile kantitatif HBsAg ölçümü, KHB hastalarında HBV DNA'nın yanında replikasyonu izlemek için tamamlayıcı ek bir belirteç olabilir. Moleküler testlerin uygulanmadığı laboratuvarlarda, kantitatif HBsAg testlerinin kullanımı daha az maliyetli olduğu için KHB tedavi izlen-

mesinde daha uygun bir yaklaşım olabilir. Çalışma sonucunda, ALT düzeyi normalden yüksek olan hastalarda elde edilen yüksek HBV DNA ve kantitatif HBsAg düzeyleri nedeni ile kantitatif HBsAg ölçümünün KHB hastalarının izlenmesinde göz önünde bulundurulabileceği düşüncesindeyiz.

Teşekkür

Çalışmaya verilen bilimsel destekten ötürü Abbott laboratuvarlarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Chang MS, Nguyen MH. Epidemiology of hepatitis B and the role of vaccination. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(3):239-47. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.05.008>
2. Nannini P, Sokal EM. Hepatitis B: changing epidemiology and interventions. *Arch Dis Child.* 2017;102(7):676-80. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312043>
3. Revill P, Locarnini S. Viral factors and predicting disease outcomes in chronic hepatitis B. *Gut.* 2015;64(2):191-3. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307398>
4. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A ve ark. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klinik Derg.* 2014;27(Özel Sayı 1):S2-18.
5. Ezzikouri S, Ozawa M, Kohara M, Elmdaghri N, Benjelloun S, Tsukiyama-Kohara K. Recent insights into hepatitis B virus-host interactions. *J Med Virol.* 2014;86(6):925-32. <https://doi.org/10.1002/jmv.23916>
6. Liu YP, Yao CY. Rapid and quantitative detection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol.* 2015;21(42):11954-63. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.11954>
7. Kuo YH, Chang KC, Wang JH, et al. Changing serum levels of quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B virus DNA in hepatitis B virus surface antigen carriers: a follow-up study of an elderly cohort. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(2):102-7. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2014.11.002>
8. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol.* 2017;66(2):398-411. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.009>
9. Wong GLH, Chan HLY. Use of Quantitative hepatitis B surface antigen with hepatitis B virus DNA in clinical practice. *Clinical Liver Disease.* 2013;2(1):8-10. <https://doi.org/10.1002/cld.165>
10. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology.* 2010;52(2):454-61. <https://doi.org/10.1002/hep.23722>
11. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology.* 2010;52(4):1251-7. <https://doi.org/10.1002/hep.23844>
12. Zeng DW, Zhu YY, Huang Q, et al. Hepatitis B surface antigen in late hepatitis B infection. *J Med Virol.* 2015;87(3):380-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.24078>
13. Karra VK, Chowdhury SJ, Ruttala R, Polipalli SK, Kar P. Clinical significance of quantitative HBsAg titres and its correlation with HBV DNA levels in the natural history of hepatitis B virus infection. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;6(3):209-15. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2016.07.002>
14. Ozaras R, Tabak F, Tahan V, et al. Correlation of quantitative assay of HBsAg and HBV DNA levels during chronic HBV treatment. *Dig Dis Sci.* 2008;53(11):2995-8. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0263-5>
15. Sağlık İ, Mutlu D, Ongut G ve ark. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda HBsAg ve HBeAg değerlerinin HBV DNA ve alanin aminotransferaz düzeyleri ile karşılaştırılması. *Viral Hepatit Derg.* 2013;19(3):119-22. <https://doi.org/10.4274/Vhd.84856>
16. Günel Ö, Barut Ş, Etikan İ, Duygu F, Tuncel U, Sünbül M. Relation between serum quantitative HBsAg, ALT and HBV DNA levels in HBeAg negative chronic HBV infection. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25(Suppl 1):S142-6. <https://doi.org/10.5152/tjg.2014.5711>
17. Demirören K, Kocamaz H, Doğan Y. The importance of the serum quantitative levels of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen in children with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol.* 2015;26(1):36-41. <https://doi.org/10.5152/tjg.2015.4636>
18. Balkan A, Namiduru M, Balkan Y, Mete AO, Karaoglan I, Bosnak VK. Are serum quantitative hepatitis B surface antigen levels, liver histopathology and viral loads related in chronic hepatitis B-infected patients? *Saudi J Gastroenterol.* 2016;22(3):208-14. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.182454>
19. Liu X, Chen JM, Lou JL, et al. Correlation between hepatitis B virus DNA levels and diagnostic tests for HBsAg, HBeAg, and PreS1-Ag in chronic hepatitis B. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). (doi: 10.4238/gmr.15028282.) <https://doi.org/10.4238/gmr.15028282>
20. Ganji A, Esmailzadeh A, Ghafarzadegan K, Helalat H, Rafatpanah H, Mokhtarifar A. Correlation between HBsAg quantitative assay results and HBV DNA levels in chronic HBV. *Hepat Mon.* 2011;11(5):342-5.
21. Locarnini S, Zoulim F. Molecular genetics of HBV infection. *Antivir Ther.* 2010;15(Suppl 3):S3-14. <https://doi.org/10.3851/IMP1619>
22. Pollicino T, Amaddeo G, Restuccia A, et al. Impact of hepatitis B virus (HBV) preS/S genomic variability on HBV surface antigen and HBV DNA serum levels. *Hepatology.* 2012;56(2):434-43. <https://doi.org/10.1002/hep.25592>