

Tedavi Edilmemiş Kronik Hepatit B'li Hastalarda Serum HBV DNA Düzeylerinin HBeAg/Anti-HBe Durumu, Karaciğer Histolojisi, ALT Düzeyleri ve Yaşla Korelasyonu

SERUM HBV DNA LEVELS IN UNTREATED CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS: CORRELATION WITH HBeAg/Anti-HBe STATUS, LIVER HISTOLOGY, ALT LEVELS AND AGE

Kendal YALÇIN*, Halil DEĞERTEKİN*, M. Nail ALP**, Selahaddin TEKEŞ**, Fetin YILDIZ***, Nihal KILINÇ****, Turgay BUDAK**

* Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hepatoloji Birimi,
** Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD,
*** Dr., Diyarbakır Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü,
**** Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, DİYARBAKIR

Özet

Amaç: Kronik hepatiti B virus enfeksiyonu seyrinde, viral replikasyonun, klinik tabloyu, tedaviye cevabı ve prognozu yakından etkilediği bilinmektedir. Bu prospektif çalışmada, aktif replikasyona sahip kronik B hepatitli hastalarda serum HBV DNA düzeyi ile yaş, cins, ALT, HBeAg/anti-HBe pozitifliği ve histolojik aktivite arasındaki ilişki araştırılmak istendi.

Hasta ve Metod: Çalışmaya 1998-2000 tarihleri arasında HBsAg taşıyıcılığı ile başvurarak kronik aktif B hepatiti tanısı konan ve tedavi görmemiş, yaş ortalaması 28.26±10.49, yaşları 14-62 arasında değişen, 41'i erkek, 12'si kadın, toplam 53 vaka alındı. Hastalar, HBeAg-pozitif/HBV DNA-pozitif (1. grup) ve anti-HBe-pozitif/HBV DNA-pozitif (2. grup) olmak üzere 2 grup şeklinde sınıflandırıldı. HBV DNA düzeyleri sıvı hibridizasyon ve PZR yöntemleri kullanılarak incelendi. Karaciğer biyopsileri Knodell sınıflaması kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaşı, 1. grupta ortalama 25.15±7.62, 2. grupta ise 33,30±12.64 idi (p=0.06). Her iki gruptaki kadın/erkek oranı benzerdi (1.grup: 8/25 ve 2.grup: 4/16, p>0.05). HBV DNA, HBeAg-pozitif hastalarda (n=33, %62) 2852 pg/ml, anti-HBe-pozitiflerde ise (n=20, %38) 647 pg/ml bulundu (p<0.05). Her iki grupta ALT ve histolojik aktivite skorları benzerdi (126 IU/L vs. 161.5 IU/L, 7 vs. 9.5). Her iki grupta da, belirtilen tüm parametrelerle yapılan korelasyon analizlerinde anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, kronik hepatit B'li hastalarda serum HBV DNA düzeyinin ancak ALT düzeyleriyle birlikte incelendiği zaman hastaların klinik seyirlerinin ve hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde yol gösterici olabileceğini göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada, HBeAg-pozitif vakaların negatiflere oranla daha yüksek replikasyon düzeyine sahip oldukları saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, HBV DNA, HBeAg/anti-HBe, Karaciğer histolojisi, ALT, Yaş

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:155-160

Summary

Purpose: In the course of chronic hepatitis B virus infection, the effect of viral replication on the clinical course, response to therapy and prognosis are well known entities. In this prospective study, relationships between serum HBV DNA levels and HBeAg status, age, sex, serum alanine transaminase levels, and histological activity, were examined in a group of chronic hepatitis B patients who have active replication.

Patients and Methods: The subjects of this prospective study were 53 untreated consecutive chronic HBsAg carriers diagnosed as chronic active hepatitis B (41 males, 12 females; mean age 28.26±10.49). Patients were divided into 2 groups according to their HBeAg status (Group 1: HBeAg-positive/HBV DNA-positive, Group 2: anti-HBe-positive/HBV DNA-positive). Serum HBV DNA levels were detected using liquid hybridization and PCR assays. The biopsy specimens were scored according to the Knodell histological activity index (HAI).

Results: Mean age was 25.15±7.62 in group 1 and 33,30±12.64 in group 2 (p=0.06). Female to male ratio was similar in both groups (group 1: 8/25 and group 2: 4/16, p>0.05). Median HBV DNA, was 2852 pg/ml in HBeAg-positive patients (n=33, 62%) and 647 pg/ml in anti-HBe-positives (n=20, 38%), (p<0.05). Median ALT and histologic activity scores were similar between two groups (126 IU/L vs. 161.5 IU/L, 7 vs. 9.5). There was no significant relationship regarding to all parameters, in both groups.

Conclusions: This study points the role of serum HBV DNA levels when it is evaluated in conjunction with ALT activities in patients with chronic hepatitis B, in determining the clinical course and disease activity. Additionally, HBeAg-positive patients tend to have higher levels of HBV DNA, compared to negative ones.

Key Words: Chronic hepatitis B, HBV DNA, HBeAg/anti-HBe, liver histology, ALT, age

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:155-160

Ülkemizde hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) seroprevalansı bölgeden bölgeye değişmek üzere %3.9-12.5 arasında gösterilmiştir (1). Bölgemizde ise bu oran %10'lara kadar çıkmaktadır (2,3). Bu oranlar ülkemizde ciddi bir sağlık problemi olarak kronik hepatit B virus (HBV) infeksiyonunun üzerinde önemle durulmasının gerekliliğini göstermektedir.

Kronik HBV taşıyıcılarında viral replikasyon hastalığın klinik ve serolojik seyrini etkileyen önemli bir etkidir. Kronik hepatit B'li (KHB) hastalarda serum HBV DNA'nın düzenli olarak izlenmesinin, HBV replikasyonunun, HBV DNA ile klinik seyir arasındaki ilişkinin ve tedavinin değerlendirilmesinde büyük bir öneme sahip olduğu bilinmektedir (4-7). HBV DNA analizi, HBV'ye bağlı karaciğer hastalığı olanlarda aktif virus replikasyonunun ve HBV infektivitesinin en duyarlı, direk ve spesifik bir göstergesidir (8-10).

Bu prospektif çalışmada, kronik hepatit B virus infeksiyonunun sık görüldüğü bölgemizde, bir grup aktif replikasyonu olan kronik B hepatitli hastada, HBV DNA viral yükü ile hepatit B e antijeni (HBeAg) ve anti-HBe pozitifliği, yaş, cins, serum alanin transaminaz (ALT) düzeyi ve histolojik nekroinflamatuvar aktivite indeksi (NİA) arasındaki ilişkiler incelendi. Buna bağlı olarak, HBV DNA düzeyi ile başta HBeAg/anti-HBe durumu olmak üzere kronik HBV infeksiyonunun progresyonunu gösteren çeşitli parametreler arasındaki korelasyonun klinik önemi araştırılmak istendi.

Hasta ve Metod

Bu prospektif çalışmaya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hepatoloji Birimi'ne 1998-2000 tarihleri arasında HBsAg taşıyıcılığı ile başvurarak kronik aktif B hepatiti tanısı konan ve tedavi görmemiş, yaş ortalaması 28.26 ± 10.49 , yaşları 14-62 arasında değişen 41'i erkek, 12'si kadın toplam 53 vaka alındı. Tüm vakalarda tanı, serolojik, biyokimyasal, histopatolojik ve klinik bulgular değerlendirilerek konuldu. Vakalara 6 aylık bir takip süresinden sonra kronik hepatit B tanısı kondu. Bu süre içerisinde en az ikişer ay arayla 3 kez virolojik ve biyokimyasal parametreler kontrol edildi. Çalı-

şmada 6 aylık takip süresinden sonraki ilk değerler esas alındı. Hepatit C ve D virüsüne ait serolojik işaretleri pozitif olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar, HBeAg-pozitif/HBV DNA-pozitif (1. grup) ve anti-HBe-pozitif/HBV DNA-pozitif (2. grup) olmak üzere 2 grup şeklinde sınıflandırıldı. Tüm hastalarda elde edilen HBV DNA düzeyleri, hastaların HBeAg durumu, yaşı, cinsi, NİA, ve ALT düzeyi ile karşılaştırıldı.

HBV, HCV ve HDV'ye ait serolojik markırlar mikro ELISA yöntemi (Equipar, srl, Via Gaudenzio Ferrari, 21/N -I 21047 Saronno, Varese) ile çalışıldı. Çalışmaya alınan vakaların HBV DNA'ları Hybrid Capture (Digene Diagnostics, Beltsville MD, USA) sistemi ile kantitatif ve in-house PZR (polimeraz zincir reaksiyonu, Techne Cambridge, Duxford, UK) yöntemi ile kalitatif olarak değerlendirilmiştir. 53 hastanın 52'sinde HBV DNA sıvı hidridizasyonla saptanırken, HBV DNA sıvı hibridizasyonla 5 pq/ml'den küçük olan anti-HBe-pozitif bir hastada HBV DNA, PZR ile gösterilmiştir. Karaciğer biyopsileri Knodell sınıflaması kullanılarak değerlendirildi (11).

İstatistiksel yöntemler olarak, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t testi ve iki değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde her iki grup için ayrı ayrı olmak üzere Spearman testi kullanıldı. Normal dağılım örneği göstermeyen HBV DNA, ALT ve HAI'ye ait veriler ortanca değer olarak verilmiştir ve bu kesintili değişkenlerin analizinde ise non-parametrik test olarak Mann-Whitney-u testi kullanılmıştır. 0.05'in altında bulunan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel incelemelerde SPSS bilgisayar programı kullanıldı (Statistical Package for Social Sciences), for Windows, release 11.0.0., standard version, copyright SPSS Inc., 2001).

Bulgular

Çalışmaya toplam 53 kronik B hepatitli hasta alındı. Ortalama yaş, kadınlarda 27.83 ± 10.68 , erkeklerde ise 28.34 ± 10.57 idi. Yaş bakımından kadınlar ve erkekler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Hastalar HBeAg-pozitif ($n=33$, %62) ve

HBeAg-negatif/anti-HBe-pozitif (n=20, %38) olarak iki grup halinde değerlendirildi. Hastaların yaşı, HBeAg-pozitif olanlarda ortalama 25.15 ± 7.62 , anti-HBe-pozitif olanlarda ise 33.30 ± 12.64 idi ve aradaki fark anlamsızdı ($p=0.06$). Her iki gruptaki kadın/erkek oranı benzerdi (1.grup: 8/25 ve 2.grup: 4/16, $p>0.05$) (Tablo 1).

HBV DNA, HBeAg-pozitif 33 hastada 2852 pg/ml (22-6674), anti-HBe-pozitif 20 hastada ise 647 pg/ml (24-4157) bulundu. HBV DNA düzeyi HBeAg-pozitif grupta, HBeAg-negatif gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

ALT, HBeAg-pozitif hastalarda 126 IU/L (33-356), anti-HBe-pozitif hastalarda ise 161.5 IU/L (30-395) bulundu. İki grubun ALT düzeyleri birbirinden farklı bulunmadı ($p>0.05$).

Hepatik nekroinflamatuvar aktivite, HBeAg-pozitif hastalarda 7 (4-15), anti-HBe-pozitif hastalarda ise 9.5 (5-14) olarak bulundu. İki grubun ortalama aktivite skorları birbirinden farklı bulunmadı ($p>0.05$).

Hem HBeAg-pozitif hem de negatif hastalarda HBV DNA ile ALT arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmadı. (1. grupta $r= -0.213$, $p=0.235$, 2. grupta $r= 0.178$, $p=0.452$).

Çalışmamızda, ALT ile histolojik nekroinflamatuvar aktivite arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, hem HBeAg-pozitif hemde HBeAg-negatif hastalar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (1.grupta $r= -0.009$, $p=0.960$, 2.grupta $r= -0.258$, $p=0.272$).

Her iki grupta da yaş ile ALT ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmadı (1. grupta $r= -$

0.245 , $p=0.169$, 2. grupta $r= -0.188$, $p=0.427$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, HBeAg-pozitif hastalarda 4. dekattan sonra ALT düzeylerinin düşme eğilimine girdiği görüldü (Şekil 1).

Hem HBeAg-negatif hastalarda ($r= -0.240$, $p=0.308$), hem de HBeAg-pozitif hastalarda ($r= -0.252$, $p=0.156$) HBV DNA ile yaş parametreleri karşılaştırıldığında yine anlamlı olmayan bir ilişki bulundu. Bununla birlikte, çalışmamızda HBeAg-negatif hastalarda 4. dekattan 6. dekata doğru serum HBV DNA düzeyinin azalma eğilimine girdiği gözlemlendi (Şekil 2).

Her iki grupta da serum HBV DNA düzeyleri ile histolojik aktivite arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı (1.grupta $r= -0.156$, $p=0.386$, 2.grupta $r= 0.057$, $p=0.811$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, HBeAg-pozitif hastalarda HBV DNA düzeyinin yükselmesiyle birlikte nekroinflamatuvar aktivitenin düştüğü gözlenmiştir. Fakat HBeAg-negatif hastalarda ise bu durumun tersi saptanmış ve HBV DNA düzeyinin yükselmesiyle birlikte nekroinflamatuvar aktivitede yükselme trendi olduğu görülmüştür.

Her iki grup yaş ve histolojik aktivite ilişkisi bakımından incelendiğinde yine anlamlı bir ilişki saptanmadı (1. grupta $r=0.260$, $p=0.143$, 2. grupta $r= 0.169$, $p=0.476$).

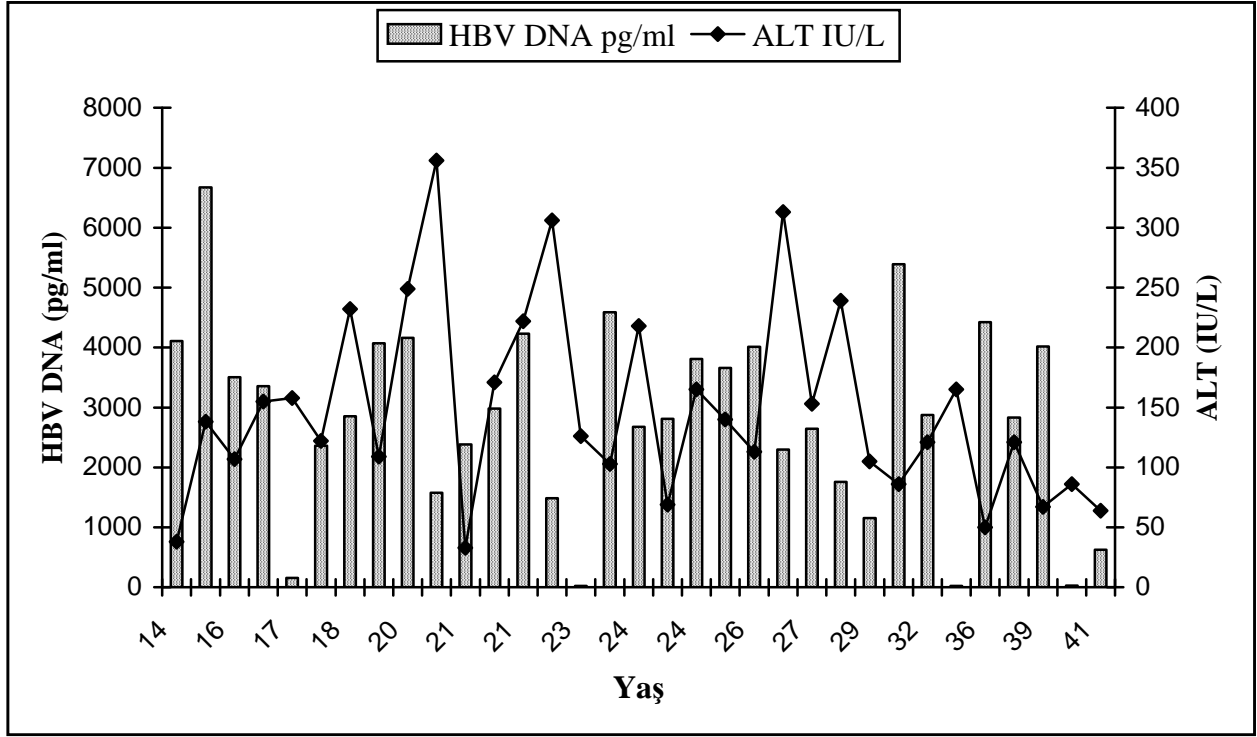
Tartışma

HBV enfeksiyonu ülkemizde çok önemli bir akut ve kronik karaciğer hastalığı nedenidir. Toplumun küçük yaşta HBV ile teması oldukça değişik "kronik HBV enfeksiyonu" tablolarının görülmesine yol açmaktadır. Buna bağlı olarak, önemli sa-

Tablo 1. HBV DNA düzeyi yüksek HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalara ait parametreler

Parametreler	HBeAg+ hastalar n=33	HBeAg- hastalar n=20	p
Yaş	25.15 ± 7.62	33.30 ± 12.64	$p>0.05$
Cinsiyet (K/E)	25/8	16/4	$p>0.05$
ALT (IU/L)	126 (33-356)	161.5 (30-395)	$p>0.05$
HBV DNA (pg/ml)	2852 (22-6674)	647 (24-4157)	$p<0.05$
Sirotik hasta (No, %)	0	0	
Nekroinflamatuvar aktivite	7 (4-15)	9.5 (5-14)	$p>0.05$

Yaş ortalama, ALT, HBV DNA ve nekroinflamatuvar aktivite değerleri ise ortanca değer olarak verilmiştir.



Şekil 1. HBeAg-pozitif 33 kronik hepatit B hastasında yaş ile serum HBV DNA ve ALT arasındaki ilişki

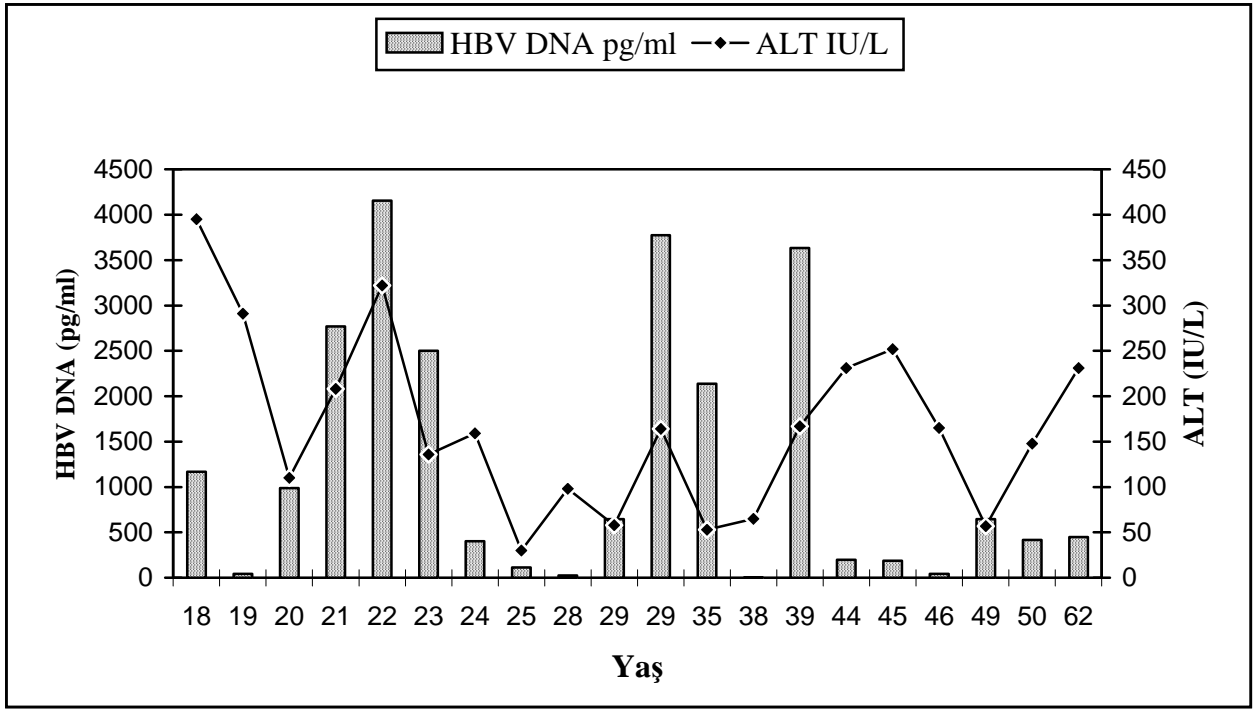
yıda taşıyıcı, genç yaşta kronik hepatit ve karaciğer sirozu görülmektedir. Bu zengin hasta spekt-rumunda erken tanı ve tedavi hastalığın prognozunda oldukça büyük bir önem kazanmaktadır.

Kronik B hepatitlerin tanısında, biokimyasal parametre olarak ALT yüksekliği, serolojik parametre olarak HBeAg ile HBV DNA pozitifliği ve histopatolojik parametre olarak HAİ esas kriterleri oluşturmaktadır. Ayrıca, hastaların takip, tedavi ve prognozlarının belirlenmesinde bu kriterler büyük önem taşır (12). Bu çalışmada, kronik B hepatitinin sık görüldüğü bölgemizde, HBeAg-pozitif ve negatif kronik B hepatitli hastaların yukarıda belirtilen parametreler yönünden değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla, aktif viral replikasyona sahip, toplam 53 kronik B hepatitli hasta, HBeAg-pozitif ve negatifliğine göre yaş, cins, ALT düzeyi, NİA ve HBV DNA düzeyleri bakımından ilişkiler karşılaştırılarak değerlendirildi.

Çalışma sonunda, HBeAg-pozitif ve negatif vakalar arasında yaş ortalaması, kadın/erkek oranı, ALT düzeyleri ve NİA skorları bakımından anlam-

lı bir fark bulunmadı. Ancak her iki grup arasında HBV DNA düzeyleri anlamlı olarak farklı idi (Tablo 1). HBV DNA düzeyi HBeAg-pozitif hastalarda, HBeAg-negatif olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.01$).

Genel olarak, serum HBV DNA düzeyi, kronik HBV enfeksiyonu seyrinde HBeAg-pozitif fazda, anti-HBe-pozitif faza göre daha yüksek düzeyde seyretmektedir. Çalışmamızdan çıkan sonuçlar da bu bulguyu desteklemektedir (13-16). Aslında, anti-HBe-pozitif kronik hepatit B'li hastalarda kor promoter ve prekor mutasyonların araştırılması gerekmektedir. Çünkü bu hastaların prekor mutant tip taşıyıp taşımadığını bilmeden HBV viral yükü ile 'e' antijen durumu arasındaki korelasyon hakkında kesin yorum yapabilmek zordur. Ancak yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonunda kor promoter veya prekor stop kodon mutasyonlarının aksine serum HBV DNA düzeyi ile viral genotipin daha şiddetli karaciğer hasarıyla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (17).



Şekil 2. Anti-HBe-pozitif 20 kronik hepatit B hastasında yaş ile serum HBV DNA ve ALT arasındaki ilişki

Çalışmamızda, serum HBV DNA düzeyinin, HBeAg-negatif hastalarda pozitiflere göre anlamlı olarak düşük olmasına karşın iki grup arasında histolojik aktivite bakımından fark bulunmadı. Bu bulgular KHB'de hastalığın şiddetinin direkt olarak virus replikasyon düzeyi ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Karaciğerdeki nekroinflamasyon ile viral replikasyon arasında her zaman bir paralellik bulunmamaktadır ve burada muhtemelen konak immün mekanizmaları dominant role sahip gözükmemektedir (18).

Ayrıca HBeAg-negatif vakaların pozitif vakalara göre, muhtemelen örnek hacminin küçük olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamasına karşın, daha yaşlı olduğu görülmüştür. Bu durum infeksiyonun anti-HBe fazının bilindiği gibi daha ileri evrelerde gerçekleşmesine bağlı olabilir (12).

Çalışmamızda, KHB'li hastaların %62'sinin HBeAg-pozitif olduğu saptandı. Bölgemizde kronik aktif B hepatitli hastalarda bulunan bu yüksek oran, ülkemizin batısından rapor edilen çalışmalarla uygunluk göstermemektedir. Bu durum muhtemelen, bölgemizde HBV infeksiyonunun, daha çok vertikal ve küçük yaşlarda horizontal yolla bulaştığını dü-

şündürmektedir. Ayrıca hastalarımızdaki HBeAg-pozitif vakaların oranının yüksek olması çalışma grubun daha genç bir yaşa sahip olmasıyla da ilişkili olabilir. Batı ülkelerinde görülen anti-HBe-pozitif vakaların oranının yüksek olması buradaki hastaların daha ileri yaşta olmasıyla ilişkili olabilir (12).

Belirilen parametrelere bağlı olarak yapılan korelasyon analizlerinde, hem HBeAg-pozitif hem de negatif hastalarda yaş ile histolojik nekroinflamatuvar aktivite skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu bulgular, kronik HBV infeksiyonu seyrinde, yaşın hepatik histolojik değişiklikler ve HBV replikasyonu ile yakından ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarla uyumlu gözükmemektedir (19). Ancak, burada çalışmamızdaki vaka sayısının azlığı göz ardı edilmemesi gereken bir durumdur.

Çalışmamızda, HBV DNA pozitif aynı zamanda yüksek ALT aktivitesine sahip tüm hastaların, ister HBeAg-pozitif veya negatif olsun, yapılan karaciğer biyopsilerinde histolojik olarak belirgin nekroinflamasyon bulguları saptandı. Bu yüzden, değişik nedenlere bağlı olarak tedavi planlanmayan HBV DNA pozitif ve ALT düzeyi yüksek olan hastalarda karaciğer biyopsisi gerekli olmayabilir.

Bu bakımdan, kronik HBV enfeksiyonunda, HBV DNA pozitif bir hastada hepatoselüler hasarın saptanmasında diğer parametrelere göre ALT takibi, basit ve ucuz bir yöntem olması gibi özellikleri gözönüne alındığında oldukça büyük bir öneme sahip görünmektedir (20-22). Bu hastaların takibinde, yüksek ALT düzeyine rastlanması durumunda, eğer tedavi planlanacaksa mutlaka karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Bu ilişkinin bir göstergesi olarak, ALT düzeylerinin güvenilirliği nekrozu olan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (23).

Sonuç olarak kronik hepatit B'li hastalarda serum HBV DNA düzeyinin ancak ALT düzeyleriyle birlikte incelendiği zaman hastaların klinik seyirlerinin ve hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde yol gösterici olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, HBeAg pozitif vakalar negatiflere oranla daha yüksek viral replikasyon düzeyine sahip gözükmedirler.

KAYNAKLAR

1. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu seroepidemiolojisi. *Viral Hepatit 2001*, Kılıçturgay K, Badur S (edi.), 125-8.
2. Değertekin H, Kastellioglu F. The prevalence of HBsAg in healthy people and several liver diseases in Turkey. *Asian Med J* 1986; 29:125-7.
3. Değertekin H, Canoruç F, Göral V, Kastellioglu F. Diyarbakır ve çevresinde sağlıklı kişilerde HBsAg taraması. VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi kongre kitabı. In: Koşay S, İlter T, Şimşek I, Musaoğlu A, ed. Nurettin Uycan Basım San., 1985:336.
4. Alberti A, Pontisso P, Fattovich G, Schiavon E, Chemello L, Bortolotti F, et al. Changes in serum hepatitis B virus (HBV) DNA positivity in chronic HBV infection: results of a long-term follow-up study of 138 patients. *J Infect Dis* 1986; 154:562-9.
5. Kashiwagi S, Hayashi J, Ikematsu H, Nomura H, Kajiyama W, Shingu T, et al. Hepatitis B virus DNA polymerase activity and hepatitis B e antigen (HBeAg)/anti-HBe status among type B chronic liver diseases. *Gastroenterol Jpn* 1988; 23:117-23.
6. Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJ, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985; 5:431-4.
7. Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG, Shafritz DA. Analysis of liver disease, nuclear HBcAg, viral replication, and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg Vs. anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1983; 3:656-62.
8. Bonino F, Hoyer B, Nelson J, Engle R, Verme G, Gerin J. Hepatitis B virus DNA in the sera of HBsAg carriers: a marker of active hepatitis B virus replication in the liver. *Hepatology* 1981; 1:386-91.
9. Scotto J, Hadchouel M, Hery C, Yvart J, Tiollais P, Brechot C. Detection of hepatitis B virus DNA in serum by a simple spot hybridization technique: comparison with results for other viral markers. *Hepatology* 1983; 3:279-84.
10. Thiers V, Bouchardeau F, Courouze AM, Tiollais P, Brechot C. Hepatitis B virus DNA as a marker of viral multiplication: comparison with HBe antigen and anti-HBe antibody. *Presse Med* 1986; 28:1219-22.
11. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kallowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1:431-5.
12. Lok AS, Heathcote J, Hoofnagle J. Management of Hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120:1828-53.
13. Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, et al. Comparison of anti-HBe positive and HBe-antigen positive chronic hepatitis B in France. *J Hepatol* 1994; 20:636-40.
14. Stroffolini T, Sagnelli E, Rapicetta M, Felaco FM, Filippini P, Annella T, et al. Hepatitis B virus DNA in chronic HBsAg carriers: correlation with HBeAg/anti-HBe status, anti-HD and liver histology. *Hepatogastroenterology* 1992; 39:62-5.
15. Lieberman HM, LaBrecque DR, Kew MC, Hadziyannis SJ, Shafritz DA, et al. Detection of hepatitis B virus DNA directly in human serum by a simplified molecular hybridisation test: Comparison to HBeAg/anti-HBe status in HBsAg carriers. *Hepatology* 1983; 3:285-91.
16. Fujiwara K, Yokosuka O, Ehata T, Chuang WL, Imazeki F, Saisho H, et al. The two different states of Hepatitis B virus DNA in asymptomatic carriers: HB-e-antigen positive versus anti-HBe positive asymptomatic carriers. *Dig Dis Sci* 1998; 43:368-76.
17. Chan HL, Tsang SW, Liew CT, Tse CH, Wong ML, Ching JY, et al. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:406-12.
18. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13:29-60.
19. Chu CH, Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ. Correlation of age with the status of hepatitis B virus replication and histological changes in chronic type B hepatitis. *Liver* 1985; 5:117-22.
20. Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kawakami Y, Yamashiro T, Maeshiro T, et al. Correlation between serum transaminase activity and virus load among patients with chronic liver disease type B. *Hepatol Res* 2001; 21:159-68.
21. Borg F, ten Kate FJW, Cuypers HTM, Leentvaar-Kaijpers A, Oosting J, Wertheim PME. Relation between laboratory test results and histological hepatitis activity in individuals positive for hepatitis B surface antigen and antibodies to hepatitis B e antigen. *Lancet* 1998; 351:1914-8.
22. Ljunggren KK, Nordenfelt E, Kidd A. Correlation of HBeAg/Anti-HBe, ALT levels, and HBV DNA PCR result in HBsAg-positive patients. *J Med Virol* 1993; 39:297-302.
23. Zavaglia C, Mondazzi L, Maggi G, et al. Are alanine aminotransferase, hepatitis B virus DNA or Ig M antibody to hepatitis B core antigen serum levels predictors of histological grading in chronic hepatitis B? *Liver* 1997; 17:83-7.

Geliş Tarihi: 28.05.2002

Yazışma Adresi: Dr. Kendal YALÇIN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD, Hepatoloji Birimi,
DİYARBAKIR
kendaly@dicle.edu.tr