



HbsAg seviyesinin HBV DNA ve karaciğer fibrozisi ile ilişkisi

The relationship of HbsAg level with HBV DNA and liver fibrosis

Ahmed Ramiz BAYKAN¹, Elmas KASAP²

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Erzurum
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Manisa

Giriş ve Amaç: Kovalent olarak kapalı dairesel DNA düzeyinin kronik hepatit B hastalarında hastalığın aktivitesini öngörmeye klinik önemi bulunmaktadır. Kovalent olarak kapalı dairesel DNA düzeyinin dolaylı bir göstergesi olan hepatit B yüzey antijeni düzeyi, kronik hepatit B hastalarının yönetiminde hepatit B virüs-DNA düzeyi ile birlikte önemli rol alabilir. Çalışmamızda, hepatit B nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılan hastaların fibrozis skorları, hepatit B virüs-DNA ve hepatit B yüzey antijeni seviyelerinin hepatit B zarf antijeni durumu dikkate alınarak kıyaslanması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** 2017-2020 yılları arasında kronik hepatit B nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılan hastaların biyopsi sonuçları, retrospektif kesitsel olarak değerlendirildi. Biyopsi sonucunda fibrozis değerleri hepatit B zarf antijeni durumu göz önüne alınarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubunu 71 (%55.4) erkek, 57 (%44.5) kadın toplam 128 hasta oluşturdu. Ortalama yaş erkeklerde 41.58 ± 14.27, kadınlarda 43.63 ± 12.13 idi (p: 0.38). Hepatit B zarf antijeni pozitif hastalarda hepatit B yüzey antijeninin hepatit B virüs-DNA (p: < 0.01, r: 0.46), nekroinflamatuvar aktivite (p: 0.03, r: -0.38) ve fibrozis (p: < 0.01, r: -0.73) ile korele olduğu görüldü. Hepatit B zarf antijeni negatif hastalarda hepatit B yüzey antijen seviyesi fibrozis ile ilişkili olarak saptanmadı. Ancak ileri fibrozisi olan hastalarda hafif fibrozisi olanlara göre hepatit B virüs-DNA anlamlı olarak yüksek (p: < 0.01) beraberinde hepatit B yüzey antijeni seviyeleri ise anlamlı olarak daha düşük saptandı (p: < 0.01). **Sonuç:** Hepatit B yüzey antijeni seviyeleri hepatit B zarf antijeni pozitif hastalarda fibrozisi ön görmede faydalı olmakla birlikte hepatit B yüzey antijeni negatif hastalarda fibrozisi öngörmeye başarısız hepatit B zarf antijeni pozitif hastalar kadar iyi saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, fibrozis, HbsAg seviyesi

Background and Aims: The level of covalently closed circular DNA has clinical significance in predicting the activity of the disease in patients with chronic hepatitis B. Hepatitis B surface antigen level, which is an indirect indicator of covalently closed circular DNA level, may play an important role together with hepatitis B virus-DNA level in the management of chronic hepatitis B patients. In this study, it was aimed to compare the fibrosis scores, hepatitis B virus-DNA and hepatitis B surface antigen titers of the patients who underwent liver biopsy due to hepatitis B, taking into account the hepatitis B e-antigen status. **Materials and Method:** Biopsy results of patients who underwent liver biopsy for chronic hepatitis B between 2017-2020 were evaluated retrospectively, cross-sectionally. Fibrosis values in biopsy results were evaluated considering Hepatitis B e-antigen status. **Results:** The study group consisted of 128 patients, 71 (55.4%) male and 57 (44.5%) female. The mean age was 41.58 ± 14.27 in men and 43.63 ± 12.13 in women (p: 0.38). In hepatitis B e-antigen positive patients, hepatitis B surface antigen was found to be correlated with hepatitis B virus-DNA (p: < 0.01, r: 0.46), necroinflammatory activity (p: 0.03, r: -0.38) and fibrosis (p: < 0.01, r: -0.73). In hepatitis B e-antigen negative patients, hepatitis B surface antigen was not found to be associated with fibrosis. However, patients with advanced fibrosis had significantly higher hepatitis B virus-DNA (p: < 0.01) and hepatitis B surface antigen titers were significantly lower (p: < 0.01) compared to patients with mild fibrosis. **Conclusion:** Although hepatitis B surface antigen titers are useful in predicting fibrosis in hepatitis B e-antigen positive patients, its success in predicting fibrosis in hepatitis B surface antigen negative patients was not as good as in hepatitis B e-antigen positive patients.

Key words: Hepatitis B, fibrosis, HbsAg

GİRİŞ

Kronik hepatit B dünya genelinde 257 milyon insanı kronik olarak enfekte eden, siroz veya hepatosellüler kanser (HSK) gibi komplikasyonlar nedeni ile yılda 887 bin kişinin öldüğü önemli bir sağlık

problemidir (1). Kronik hepatit B enfeksiyonu değişik fazlar içerir. Bu fazların ayrımı hepatit B virüs (HBV) DNA, hepatit B zarf antijeni (HbeAg) ve onun antikoru (anti-Hbe), hepatit B yüzey antijeni

(HbsAg) ve onun antikor (anti-Hbs) düzeyine göre belirlenir (2). İmmün tolerans fazında HBV DNA değerleri yüksek, karaciğer transaminazları ve karaciğer histolojisi normal sınırlarda ve HbeAg pozitif saptanır. Zaman içinde toleransın kaybolması ile HBV DNA değerlerinde, transaminazlarda dalgalanmalar ve karaciğer histolojisinde bozulmalar meydana gelmeye başlamaktadır.

HbsAg transkripsiyonel olarak aktif kovalent olarak kapalı dairesel DNA (cccDNA) moleküllerinin translasyonu veya genoma entegre viral sekansların translasyonu yolunu içeren çeşitli yollarla üretilmektedir (3). Daha önceleri sadece tanı amaçlı kullanılan HbsAg; son yıllarda hastalık aktivitesini öngörme, antiviral tedavinin monitörizasyonu ve tedaviye yanıtı gösterme amacıyla da kullanılmaya başlanmıştır (4). Ayrıca yüksek HbsAg değerleri hastalığın komplikasyonları açısından da risk doğurmaktadır. REVEAL çalışmasında (5) başlangıç serum HbsAg seviyeleri, hastalık progresyonu ile anlamlı şekilde ilişkili saptanmıştır (HbsAg < 100, 100 - 999 ve \geq 1.000 IU/ml değerler için sırası ile siroz için %4.8, %8.8 ve %16.2; HSK için %1.4, %4.5 ve %9.2).

Kronik Hepatit B seyrinde, HbsAg seviyesi ile HBV DNA ve karaciğer fibrozisi arasındaki ilişkiye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (6-12). Biz bu çalışmada Hepatit B nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda HbsAg seviyesinin; HbeAg durumu, HBV DNA düzeyi ve fibrozis derecesi ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Ocak 2017-2020 tarihleri arasında kronik hepatit B nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılan hastalar değerlendirildi. Çalışmamız retrospektif kesitsel özellikte bir çalışma olup, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurul onayı

(06.04.2020 tarih ve 2020/07-79 karar no) alındıktan sonra başlatıldı. Kronik hepatit B nedeni ile biyopsi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Biyopsi sonucu yetersiz saptanan, alkolik hepatit, otoimmün hepatit veya HSK hikayesi olan hastalar ve başlangıçta antiviral kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Karaciğer Biyopsi İşlemi ve Laboratuvar Tetkikleri

Karaciğer biyopsisi, 12 saatlik açlık sonrası ultra-son eşliğinde 18 G iğne ile yapıldı. %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edildikten sonra patoloj tarafından değerlendirildi. Değerlendirme Ishak skorlaması üzerinden yapıldı (13). Nekroinflamatuar aktivite (HAİ) 18, fibrozis 6 puan üzerinden değerlendirildi. Fibrozis skorları yok/hafif (0 - 1), orta (2 - 3) ve ağır (4 - 6) arasında gruplandırıldı.

Bütün kan tetkikleri 12 saatlik açlık sonrası ve karaciğer biyopsisi uygulanmadan önceki 3 günlük süre içerisinde yapıldı. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP) içeren biyokimyasal testler architect c16000 (Abbott) cihaz ile çalışıldı. HbsAg, HbeAg architect i2000SR (Abbott Laboratories, Chicago, IL, ABD) marka cihaz ile çalışıldı. Yardımcı reaktifler kullanılarak mikropartikül enzim immünolojik testi ile kantitatif (quantitative) ölçüldü. HbsAg'nin saptama aralığı 0.05 ile 1000 IU/ml'dir. HbsAg üst saptama sınırını aşarsa dilüsyonlu olarak yeniden çalışıldı. HBV DNA Qiagen rotor-gene Q marka cihaz ile real time PCR tekniği ile çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS versiyon 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm SD olarak, normal dağılım göstermeyenler ise ortalama (minimum - maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak

gösterildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis H testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler χ^2 ve Fisher's exact test ile karşılaştırıldı. Karaciğer fibrozisi ve nekroinflamasyon ile HbsAg, HBV DNA (log10) ve diğer karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişki için Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Gruplar arasındaki fibrozis skorlarının HbsAg ve HBV DNA (log10) arasındaki ilişki ANOVA testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 71 erkek, 57 kadın toplam 128 hasta dahil edildi. Ortalama yaş kadınlarda 43.63 ± 12.13 , erkeklerde 41.58 ± 14.27 yıl idi (p: 0.38). Ortalama

HbsAg seviyesi 3878.67 ± 133.16 IU/ml, HBV DNA (log10) seviyesi ise 5.46 ± 0.15 IU/ml olarak hesaplandı. Hastaların 98 (%69.5) tanesi HbeAg negatif, kalan 30 (%21.3) tanesi HbeAg pozitif saptandı. HbeAg pozitif hasta grubu istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha genç olup, AST, ALT, GGT, ALP, HbsAg ve HBV DNA (log10) HbeAg pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek idi. Karaciğer biyopsi incelemelerinde nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 1).

HbsAg ve HBV DNA (log10) değerleri ile karaciğer fibrozisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı [HbsAg ve HBV-DNA (log10) için p değerleri sırası ile 0.42 ve 0.61]. Nekroinflamatuvar aktivite ile HBV DNA (log10) arasında hafif düzeyde anlam-

Tablo 1 Hastaların laboratuvar ve karaciğer biyopsi sonuçları

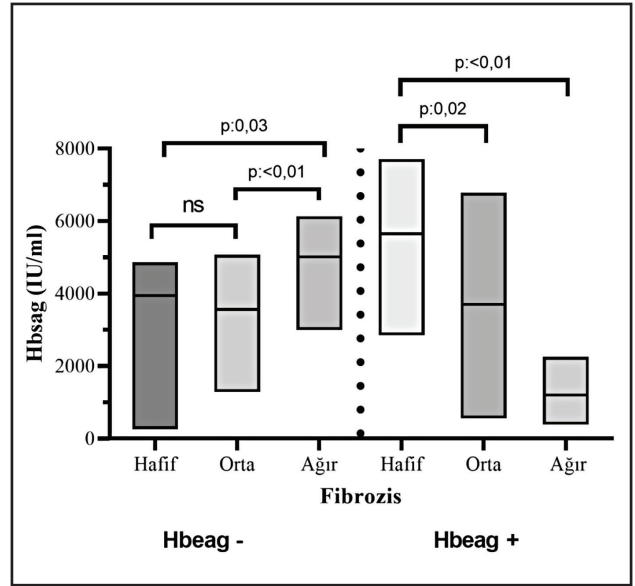
	HbeAg Pozitif n: 30	HbeAg Negatif n: 98	P Değeri
Cinsiyet (erkek) n (%)	17 (%13.3)	54 (%42.2)	0.52
Yaş (mean \pm SD)	33.9 ± 11.14	45.12 ± 12.9	< 0.001**
AST mg/dl (mean \pm SD)	47.40 ± 22.96	32.75 ± 20.73	0.01**
ALT mg/dl (mean \pm SD)	71.13 ± 39.70	42.24 ± 36.72	< 0.001**
GGT mg/dl (mean \pm SD)	34.50 ± 19.16	26.17 ± 16.77	0.02**
ALP mg/dl (mean \pm SD)	85.63 ± 20.85	75 ± 26.22	0.04**
Karaciğer histolojisi			
Nekroinflamasyon*	6.53 ± 1.73	5.97 ± 1.93	0.07
Minimal (0 - 4) n (%)	3 (%2.5)	17 (%13.9)	0.21
Hafif (5 - 8) n (%)	24 (%19.7)	64 (%52.5)	0.19
Orta (9 - 12) n (%)	3 (%2.5)	10 (%8.2)	0.53
Şiddetli (13 - 18) n(%)	0	1 (%0.8)	0.75
Fibrozis*	2.26 ± 1.11	2.64 ± 1.35	0.62
Yok/hafif (0 - 1) n (%)	8 (%6.7)	20 (%16.7)	0.61
Orta (2 - 3) n (%)	17 (%14.2)	49 (%40.8)	0.83
Şiddetli (4) n (%)	4 (%3.3)	13 (%10.8)	0.88
Siroz (5 - 6) n (%)	1 (%0.8)	8 (%6.7)	0.31
HBV DNA (log 10) IU/ml \pm SD	7.35 ± 1.71	4.92 ± 1.22	< 0.001**
HbsAg IU/ml \pm SD	3901.4 ± 1254.2	3804.2 ± 2161.1	< 0.001**

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; GGT: Gama glutamil transferaz; ALP: Alkalen fosfataz; * sınıflamada Ishak skorlama kullanılmıştır

** P < 0.05 istatistiksel analiz için anlamlı kabul edilmiştir.

lı bir ilişki mevcut idi ($r: 0.22, p: 0.01$). HbsAg ile nekroinflamatuvar aktivite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 2).

HbeAg pozitif grupta HbsAg seviyesi ile HBV DNA (\log_{10}) arasında pozitif korelasyon mevcut iken; nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis ile negatif korelasyon izlendi. HbeAg negatif hastalarda HbsAg seviyesi ile karaciğer histolojisi ve HBV DNA (\log_{10}) arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (Tablo 3). Fibrozis skorları ile HbsAg seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede ise HbeAg negatif gruptaki ileri fibrozisli hastalarda hafif ve orta fibrozise göre HbsAg seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanırken ($p: <0.01$); HbeAg pozitif olan grupta ise fibrozis derecesi ilerledikçe HbsAg seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi (Şekil 1).



Şekil 1 Gruplara göre HbsAg titresi ve fibrozis arasındaki ilişki.

Tablo 2 Hastaların karaciğer histolojisi ile HbsAg ve HBV DNA ile arasındaki ilişkileri

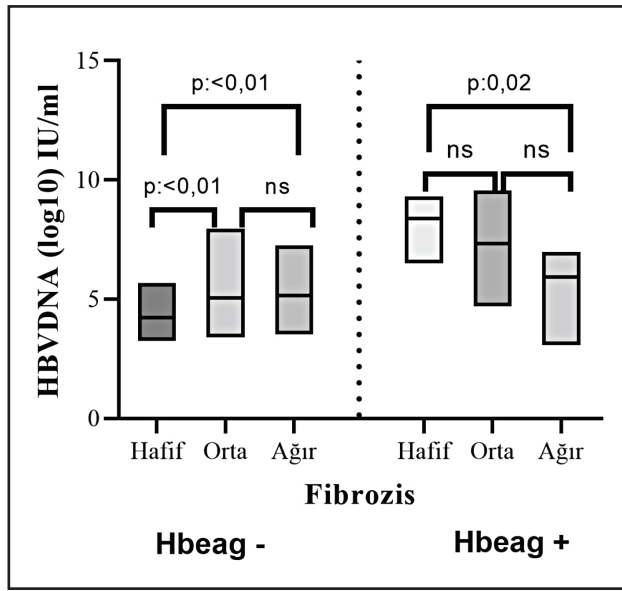
	Nekroinflamatuvar Aktivite		Fibrozis	
	r	p	r	p
HbsAg	0.13	0.14	0.07	0.42
HBV DNA (\log_{10})	0.22	0.01*	0.04	0.61

Tablo 3 Grupların karaciğer histolojisi ile HbsAg, HBV-DNA ve karaciğer enzim değerleri arasındaki ilişkileri

HbeAg Negatif Grup	Nekroinflamatuvar Aktivite		Fibrozis		HbsAg Seviyesi	
	r	p	r	p	r	p
AST	0.41	< 0.01*	0.20	< 0.04*	0.09	0.34
ALT	0.39	< 0.01*	0.13	0.20	0.13	0.20
GGT	0.22	0.02*	0.10	0.30	0.01	0.90
ALP	0.13	0.20	0.07	0.48	0.2	0.05
HBV DNA (\log_{10})	0.27	< 0.01*	0.19	0.05	0.04	0.64
HbsAg Seviyesi	0.08	0.42	0.22	0.06		
HbeAg Pozitif Grup	r	p	r	p	r	p
AST	0.45	0.01*	0.48	< 0.01*	-0.05	0.77
ALT	0.47	0.01*	0.45	0.01*	-0.12	0.50
GGT	0.28	0.03*	0.07	0.68	0.14	0.94
ALP	-0.32	0.08	0.27	0.13	0.09	0.63
HBV DNA (\log_{10})	-0.30	0.10	0.14	0.35	0.46	< 0.01*
HbsAg Seviyesi	-0.38	0.03*	-0.73	< 0.01*		

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; GGT: Gama glutamil transferaz; ALP: Alkalen fosfataz, HBV DNA: Hepatit B virüs DNA; HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni.

Fibrozis skorları ile HBV DNA (log10) düzeyleri açısından yapılan değerlendirmede ise, HbeAg negatif gruptaki hafif fibrozisi olan hastalarda orta ve ağır fibrozisi olanlara göre anlamlı olarak HBV DNA (log10) düzeyleri daha düşük saptanmış olup, HbeAg pozitif grupta ise hafif fibrozisi olan hastalarda HBV DNA (log10) düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek izlendi (Şekil 2).



Şekil 2 Gruplara göre HBV DNA ve fibrozis arasındaki ilişki.

TARTIŞMA

Çalışmamızda HbsAg seviyesinin, HbeAg pozitif hastalarda HBV DNA (log10) ile pozitif; nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis ile negatif korele seyrettiği görüldü. HbeAg negatif hastalarda ise, HbsAg seviyesi ile karaciğer fibrozisi ve HBV DNA düzeylerinde anlamlı birliktelik izlenmedi.

HbsAg seviyesi HbeAg'nin pozitif saptandığı immüntolerans fazında, HBV DNA ile birlikte yüksek seyretmektedir (8,9). Karaciğer histolojisinde normal veya minimal değişikliklerin izlendiği bu dönemin sonunda daha düşük HbsAg titreleri ve dalgalı HBV DNA düzeyleri ile karakterize immünlirens

faz gelmektedir. Bu dönemle ilişkili en dikkat çekici çalışmalardan biri 2010 yılında Chan ve ark. tarafından yapılmış, HbsAg düzeyi düşüşünün HbeAg serokonversiyonu ile ilişkili olduğu ve HbsAg düzeyinin >1 log IU/ml düşmesinin immüntoleran dönemdeki hastalarda immün kontrol için bir belirteç olabileceği önerilmiştir (14). Peignoux ve ark. da 406 hastayı kapsayan çalışmalarında, çalışmamıza benzer şekilde HbeAg pozitif hastalarda düşük HbsAg düzeylerinin fibrozisin şiddeti ile ilişkisini vurgulamışlardır (p: < 0.01 r: 0.43) (15). Tüm HBV genotiplerini içeren bir Fransız çalışmasında ise, HbsAg seviyesi F0 - F1'de F2 - F4 hastalarından önemli ölçüde daha yüksek saptanmış (4.63 ± 0.58'e karşı 3.84 ± 1.01 log10 IU/ml, p: < 0.001) ve orta-şiddetli fibrozis ayrımı için HbsAg eşik düzeyini 3.85 (log10) IU/ml olarak önermişlerdir (16). HbeAg pozitif hastalarda giderek artan şiddetli karaciğer fibrozisinin neden daha düşük serum HbsAg ve HBV DNA seviyeleri ile ilişkili olduğunun mekanik açıklaması belirsizdir. Hastalık artışı sırasında giderek daha güçlü bir humoral bağışıklık tepkisi, HbsAg'nin salgıdan ziyade hücreler içinde tutulmasına veya konağın viral replikasyonu destekleme yeteneğinin azalmasına bağlı olabileceği speküle edilebilir (15). Bu grup hastalarda HbsAg ile HbeAg seviyesi veya spontan HbeAg serokonversiyonu arasında bir ilişki çalışmamız da dahil çoğu çalışmada saptanmamıştır (14,17). Ancak yapılan çalışmalarda, HbeAg serokonversiyonundan sonraki 1 yıl içerisinde HbsAg < 1.000 IU/ml düşen hastalarda, 6 yıl içerisinde HbsAg klirensinin yüksek olduğu belirtilmektedir (18,19).

HbeAg negatif hastalarda ise HbsAg düzeyi fibrozisten ziyade HBV DNA düzeyi ile birlikte inaktif taşıyıcı ile kronik HbeAg negatif hepatit B ayrımında oldukça faydalı gibi gözükmektedir (17,20). HbsAg (< 1.000 IU/mL) ve HBV DNA'nın (≤ 2.000 IU/mL) olduğu durumlarda inaktif taşıyıcının tanımlanmasında tanısal doğruluk %94.3 ve pozitif prediktif değer (PPV) %87.9 olarak saptanmıştır

(21). REVEAL çalışmasında ise aynı eşik değerleri kullanıldığında genotip B ve C ile enfekte taşıyıcılarda tanısal doğruluk %78 ve PPV %83'dür (22). Çalışmamızda fibrozis skorları ile HbsAg seviyeleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Ancak ileri fibrozisli hastalarda HbsAg değerlerinin HBV DNA ile birlikte ileri fibrozis olmayanlara göre anlamlı yüksek olduğu görüldü. Bu yönde HbeAg negatif kronik hepatit B hastalarında Yunanistan'dan yapılmış bir çalışmada HBV DNA düzeylerine göre hastalar 3 gruba bölünmüş, HBV DNA değeri yüksek (> 20 000IU/ml) olan grupta HbsAg, ALT ve fibrozis değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (23). Çalışmamıza benzer ALT ile HbsAg değerleri arasında ilişki saptanmayan bir diğer çalışma Jaroszewicz ve ark. tarafından yapılmıştır (17). İlginç olarak takiplerinde HbeAg negatif hastalarda düşük replikatif fazda iken hepatit alevlenme görülenlerde HbsAg titresinin 3 kat daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızın retrospektif doğasının yanı sıra bir diğer kısıtlaması HBV DNA düzeyinin 2000 IU/ml

altında olan hastaların sayıca az olmasıdır. Her ne kadar HbsAg titresini ile fibrozisin değerlendirilmesi öncelikli amacımız olsa da bu durumda az sayıdaki düşük viremi olan hastalarda fibrozisin değerlendirmesi yanıltıcı olabilmektedir.

Sonuç olarak, dinamik bir süreç olan HBV enfeksiyonunda özellikle HbeAg pozitif hastalarda HbsAg düzey ölçümü, hastalarda tedavi planlanması amacıyla önemli yeri olan fibrozis derecesinin tayininde anlamlı sonuçlar verebilir. Bu konu ile ilgili daha değerli bilgilerin edinebilmesi amacıyla daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul: Bu çalışma Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'nun 06.04.2020 tarih ve 2020/07-79 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Finans Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Zampino R, Boemio A, Sagnelli C, et al. Hepatitis B virus burden in developing countries. World J Gastroenterol 2015;21:11941-53.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-98.
- Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev 2000;64:51-68.
- Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: A review. Hepatology 2011;54:E1-9.
- Cornberg M, Wong VWS, Locarnini S, et al. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. J Hepatol 2017;66:398-411.
- Liu SQ, Zhu XJ, Sun XH, Li M, Gao YQ. [Characteristic of liver pathology in HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with mildly elevated ALT]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2012;20:348-52.
- Zeng DW, Liu YR, Dong J, et al. Serum HBsAg and HBeAg levels are associated with liver pathological stages in the immune clearance phase of hepatitis B virus chronic infection. Mol Med Rep 2015;11:3465-72.
- Nguyen T, Thompson AJV, Bowden S, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: A perspective on Asia. J Hepatol 2010;52:508-13.
- Zeng LY, Lian JS, Chen JY, et al. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: A Chinese perspective study. World J Gastroenterol 2014;20:9178-84.
- Viganò M, Lampertico P. Clinical implications of HBsAg quantification in patients with chronic hepatitis B. Saudi J Gastroenterol 2012;18:81-6.
- Li J, Sun X, Fang J, et al. Analysis of intrahepatic total HBV DNA, cccDNA and serum HBsAg level in Chronic Hepatitis B patients with undetectable serum HBV DNA during oral antiviral therapy. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2017;41:635-43.
- Wiegand J, Wedemeyer H, Finger A, et al. A decline in hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) predicts clearance, but does not correlate with quantitative HBeAg or HBV DNA levels. Antivir Ther 2008;13:547-54.

13. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
14. Chan HL, Wong VW, Wong GL, et al. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:1232-41.
15. Martinot-Peignoux M, Carvalho-Filho R, Lapalus M, et al. Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients. *J Hepatol* 2013;58:1089-95.
16. Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Asselah T, et al. Serum levels of hepatitis B surface antigen predict severity of fibrosis in patients with E antigen-positive chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1532-9.e1.
17. Jaroszewicz J, Serrano BC, Wursthorn K, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010;52:514-22.
18. Tseng T, Liu C, Su T, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels predict surface antigen loss in hepatitis B e antigen seroconverters. *Gastroenterology* 2011;141:517-25.
19. Fung J, Wong DKH, Seto WK, et al. Hepatitis B surface antigen seroclearance: Relationship to hepatitis B e-antigen seroclearance and hepatitis B e-antigen-negative hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1764-70.
20. Yakut M, Bektas M, Seven G, et al. Characterization of the inactive HBsAg carrier state with 3 year follow-up. *J Hepatol* 2011;54(Suppl 1):S159.
21. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483-90.
22. Liu J, Yang H, Lee M, et al. Serum levels of hepatitis B surface antigen and DNA can predict inactive carriers with low risk of disease progression. *Hepatology* 2016;64:381-9.
23. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2008;48:1451-9.