

## Karaciğer Biyopsisi Yapılmış Olan HBeAg-Negatif Kronik Hepatit B Hastalarının Rehberler Eşliğinde Değerlendirilmesi

*Evaluation of HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Patients Who Had Undergone Liver Biopsy in Accordance With the Guidelines*

Semiha Solak-Grassie, Funda Gözütok, Belgin Coşkun, Sevinç Dural, Ş. Deniz Atakent

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Ülkemizde hepatit B hastalarının çoğunluğunu oluşturan HBeAg-negatif hastalarda tedavi kararı ancak karaciğer biyopsisi uygulanarak verilebilmektedir. Rehberlere göre bazı hasta gruplarında HBV DNA ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyiyle tedavi kararı verilmesi önerilmekte, karaciğer biyopsisi yapma zorunluluğu bulunmamaktadır. Karaciğerin fibroz durumunu değerlendirmek için invazif olmayan fibroz ölçüm testleri de kullanılabilir. Çalışmamızda, fibroz ölçüm testlerinin invazif bir işlem olan karaciğer biyopsisi sonucunu öngörebilirliğinin araştırılması, hastalarımızın rehberler ve ülkemizde uygulanan tedavi kriterleri açısından değerlendirmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Kliniğimizde karaciğer biyopsisi yapılmış olan 25 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, karaciğer biyopsisi patoloji sonuçları, HBV DNA düzeyleri, tedavi başlanma durumları kayıt altına alındı. "AST to Platelet Ratio Index" (APRI) ve "Fibrosis-4" (FIB4) skorları hesaplandı. APRI ve FIB4 sonuçlarıyla karaciğer biyopsisi sonuçlarının korelasyonu araştırıldı. Tedavi başlanamayan hastaların rehberlere göre tedaviye uygunluk durumu değerlendirildi.

**Bulgular:** Biyopsi sonuçlarıyla Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre 15 hastaya tedavi başlanırken, hastaların 10 (%40)'una tedavi başlanamadı. Bu hastaların 6'sı HBV DNA ve ALT düzeyi yüksek olan hastalardı. Hastaların APRI skoruyla, karaciğer biyopsisindeki Ishak histolojik aktivite indeksi ve fibroz skoru arasında korelasyon saptanmadı ( $p=0.4$ ,  $p=0.3$ ). FIB4 skoru, biyopsi sonucundaki Ishak histolojik aktivite indeksi ( $p=0.03$ ) ile korele iken, fibroz skoru ( $p=0.5$ ) ile korele değildi.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda biyopsi yapılan hastaların %40'ına tedavi başlanmadığı, bu hastaların bir kısmının rehberlere göre karaciğer biyopsisi uygulanma zorunluluğu olmadan tedavi önerilen hastalar olduğu anlaşılmıştır. Fibroz testleri biyopsi yapılmadan karaciğer biyopsisi sonucunu öngörebilme konusunda yetersiz kalmaktadır. Karaciğer biyopsisi uygulanma gereksinimini azaltma konusunda yardımcı olamayacakları düşünülmektedir. *Klinik Dergisi 2018; 31(1): 37-40.*

**Anahtar Sözcükler:** Hepatit B, biyopsi, fibroz.

### Abstract

**Objective:** In HBeAg-negative patients who constitute most of the hepatitis B patients in our country, treatment decision is made according to biopsy result. Guidelines do not require biopsy in some patient groups and suggest the treatment decision with HBV DNA and alanine aminotransferase (ALT) level. Non-invasive fibrosis measurement tests can also be used to assess liver fibrosis status. In our study, we aimed to investigate fibrosis measurement tests' predictability of liver biopsy result which is an invasive procedure and to evaluate our patients in terms of guidelines and national treatment justification criteria.

**Methods:** HBeAg-negative 25 patients who had undergone liver biopsy in our clinic were investigated retrospectively. Patients' demographic features, liver biopsy results, HBV DNA levels and treatment decisions were recorded. AST to Platelet Ratio Index (APRI) and Fibrosis-4 (FIB4) scores were calculated. The correlation between APRI and FIB4 scores and biopsy results was investigated. Patients whom treatment could not be started were evaluated for eligibility according to guidelines.

**Results:** With the biopsy results, the treatment was started in 15 patients while 10 (40%) of the patients could not be treated according to the valid national reimbursement regulations. Six of these 10 patients were the patients with high HBV DNA and ALT levels. APRI scores did not correlate with biopsy Ishak histologic activity index and fibrosis scores ( $p=0.4$ ,  $p=0.3$ ). FIB4 scores were in correlation with biopsy Ishak HAI scores ( $p=0.03$ ) but did not correlate with fibrosis scores ( $p=0.5$ ).

**Conclusions:** In our study, it was understood that 40% of the patients who had undergone biopsy were not able to start treatment, and some of these patients were recommended to be treated without the necessity of liver biopsy according to the guidelines. Fibrosis tests are insufficient to predict liver biopsy results. It is thought that they cannot help to reduce the need for liver biopsy.

*Klinik Dergisi 2018; 31(1): 37-40.*

**Key Words:** Hepatitis B, biopsy, fibrosis.

**Cite this article as:** Solak-Grassie S, Gözütok F, Coşkun B, Dural S, Atakent ŞD. [Evaluation of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who had undergone liver biopsy in accordance with the guidelines]. *Klinik Derg.* 2018; 31(1): 37-40. Turkish.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Semiha Solak-Grassie, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta/E-mail: semihhasolak@yahoo.com

(Geliş / Received: 5 Mart / March 2017; Kabul / Accepted: 21 Temmuz / July 2017)

DOI: 10.5152/kd.2018.11



## Giriş

Kronik hepatit B ülkemizde önemli bir sağlık problemidir ve hastaların çoğunu HBeAg-negatif hastalar oluşturmaktadır (1,2). HBeAg-negatif hastalarda tedavi kararı prognoz açısından önemlidir (3,4). Ülkemizde sosyal güvenlik sistemi HBeAg-negatif hastalarda tedavi giderlerini HBV DNA ve karaciğer biyopsisi sonucuna göre karşılamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 ve Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) 2017 hepatit B tedavi kriterleriyle bizim tedavi düzenlemelerimiz arasında farklılıklar mevcuttur. Hem DSÖ 2015 hem de EASL 2017 rehberinde bazı kronik hepatit B hastaları karaciğer biyopsisi gereksinimi olmadan tedavi alabilmektedir. İnvazif bir işlem olan karaciğer biyopsisi olmadan fibroz durumunu değerlendiren birtakım yöntemler de bulunmaktadır (5,6).

Bu çalışmada, fibroz testlerinin karaciğer biyopsisi sonucunu öngörebilme ve karaciğer biyopsisi uygulanma gereksinimini ortadan kaldırabilme durumunun incelenmesi ve hastaların tedaviye başlanabilme durumlarının rehberlerin önerileri ve sosyal güvenlik sisteminin kriterleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Karaciğer biyopsisi yapılmış olan, HBeAg-negatif toplam 25 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), trombosit (PLT) ve HBV DNA düzeyleri, karaciğer biyopsisi İshak skorları olarak histolojik aktivite indeksi (HAİ) ve fibrozla birlikte hepatit B tedavisine başlanma durumları kayıt altına alındı. Her hasta için "AST to Platelet Ratio Index" (APRI) ve "Fibrosis-4" (FIB4) skorları hesaplandı ve kayıt altına alındı. APRI skoru,  $APRI = \frac{AST}{ALT} \times \frac{100}{PLT} \times 10^9$  şeklinde hesaplanırken; FIB4 skoru,  $FIB4 = \frac{Age}{ALT} \times \frac{AST}{PLT} \times 10^9$  şeklinde hesaplandı (5).

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics for Windows, Version 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. APRI ve FIB4 skorları ve karaciğer biyopsi sonuçları arasındaki korelasyon araştırıldı. Tedavi başlanamayan hastalarımızın rehberlerin tedavi başlama kriterlerine uygunluk durumları değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 25 hastanın 9 (36%)'u kadındı. Ortalama yaş  $45.72 \pm 7.9$  (26-60) idi (Tablo 1). Karaciğer biyopsisi sonuçlarına göre, HAİ skoru  $\geq 6$  ve/veya fibroz skoru  $\geq 2$  olan 15 hasta bizim kriterlerimize göre tedavi alabilmişti. Tedavi alabilen hastaların 5'ine lamivudin, 7'sine tenofovir ve 3 hastaya entekavir başlanılmıştı. Toplam 10 (%40) hasta tedavi alamamıştı. Tedavi alamayan hastalardan 4'ünün karaciğer biyopsi materyali, değerlendirme yapabilmek açısından yeterli bulunmamıştı ve 6 hastanın İshak skoru bizim geri ödeme kriterlerimizi sağlamamıştı. Tedavi alamayan hastaların 6 (%60)'sı 30 yaşından büyük ve HBV DNA düzeyleri  $\geq 2000$  İÜ/ml ve karaciğer enzimleri yüksek olan hastalardı (Tablo 2).

İstatistiksel analiz sonucunda, APRI skoruyla İshak fibroz ve HAİ skorları arasında korelasyon bulunmadı ( $p=0.4$  ve  $p=0.3$ ). FIB4 skoru, İshak HAİ skoruyla korele bulundu ( $p=0.03$ ); fakat İshak fibroz skoru ( $p=0.5$ ) ile korelasyon tespit edilmedi.

**Tablo 1. Karaciğer Biyopsisi Uygulanmış HBeAg-Negatif Hepatit B Hastalarının Değerlendirme Sonuçları**

Özellik	Ortalama	(Minimum-Maksimum)
Yaş (yıl)	45.72	(26-60)
ALT (Ü/ml)	65.44	(17-336)
AST (Ü/ml)	37.24	(14-90)
PLT ( $\times 10^3 / \text{mm}^3$ )	240.92	(171-327)
FIB4	0.95	(0.47-2.13)
APRI	0.70	(0.17-2.64)
İshak HAİ Skoru	6.19	(2-12)
İshak Fibroz Skoru	1.49	(0-4)

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, PLT: trombosit, FIB4: "Fibrosis-4", APRI : "AST to Platelet Ratio Index", HAİ: histolojik aktivite indeksi.

**Tablo 2. Karaciğer Biyopsisi Uygulanmış HBeAg-Negatif Hepatit B Hastalarının Değerlendirme Sonuçları**

Hasta No.	Yaş	AST (Ü/ml)	ALT (Ü/ml)	HBV DNA (İÜ/ml)	FIB4	APRI	İshak HAİ Skoru	İshak Fibroz Skoru
1	49	30	34	$2.4 \times 10^4$	1.19	0.42	4	1
2	42	20	22	$7.2 \times 10^3$	0.75	0.24	4	0
3	32	24	20	$7.0 \times 10^3$	1.00	0.41	5	0
4	37	25	44	$5.6 \times 10^6$	0.50	0.26	5	1
5	60	59	258	$1.1 \times 10^5$	0.77	0.61	5	0
6	55	24	27	$3.6 \times 10^3$	0.9	0.25	2	1
7	42	31	74	$12.4 \times 10^4$	0.78	0.47	-	-
8	47	25	45	$3.8 \times 10^4$	0.80	0.34	-	-
9	49	14	18	$11 \times 10^4$	0.70	0.18	-	-
10	38	35	60	$6.4 \times 10^4$	0.58	0.35	-	-

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, FIB4: "Fibrosis-4", APRI: "AST to Platelet Ratio Index", HAİ: histolojik aktivite indeksi.

## İrdeleme

Hepatit B tedavisi, virus replikasyonunu baskılamakta, hastalığın siroza ilerlemesini engellemekte, hepatoselüler karsinom (HCC) ve karaciğer kaynaklı ölüm riskini azaltmaktadır (3,4,6). Özellikle HBeAg-negatif hastalarda tedavi genellikle ömür boyu sürmektedir (5). Tedavi kararını doğru verebilmek hastayı ömür boyu gereksiz tedavi almaktan ve ilaç yan etkilerinden koruma açısından önemlidir. Diğer yandan hastalığın ilerlemesi riski olan tüm hastalara tedavi başlayabilmek de oldukça önemlidir.

DSÖ, APRI test skoru  $\leq 2$  olan ve sirozu olmayan hastalarda, hasta 30 yaş üstündeyse HBeAg durumuna bağlı olmadan ısrarlı yüksek ALT düzeyi olan ve HBV-DNA düzeyi  $>2000$  İÜ/ml olan hastalarda tedavi önermektedir. EASL 2017 hepatit B yönetimi rehberi kronik hepatit B hastalarında HBV DNA  $>2000$  İÜ/ml ve ALT'nin normalin üst sınırından yüksek olması ve/veya en azından karaciğerde orta derecede

nektroinflamasyon ya da fibroz bulunması durumunda HBeAg durumundan bağımsız olarak tedavi başlanmasını önermektedir (6). HBV DNA >2000 İÜ/ml olan ancak ALT düzeyi normal olan hastada en azından orta derecede fibroz bulunması durumunda tedavi başlanması önerilmektedir (6). Her iki rehberde de özellikle HBV DNA düzeyi >20 000 İÜ/ml olan ve ALT yüksekliği olan hastalarda karaciğer biyopsisi sonucunun göz önüne alınmadan tedavi başlanması önerilmektedir (5,6). Ayrıca EASL 2017 rehberi aile öyküsünde HCC olan, siroz olan, ekstrahepatik bulguları olan hastalarda tedavi kriterleri karşılanmasa da tedavi başlanmasını önermektedir (6). Bizim sosyal güvenlik sistemimiz HBV DNA düzeyi  $\geq$ 2000 İÜ/ml olan HBeAg-negatif hepatit hastalarında karaciğer biyopsi sonucunda, İshak HAI skoru  $\geq$ 6 ya da fibroz skoru  $\geq$ 2 ise tedaviyi karşılamaktadır. Hastaların çoğunluğu tedaviyi kendisi karşılayamayacağı için bu kriterler ülkemizde tedavi başlama kriterleri olarak kullanılmaktadır. Otuz yaş üstü, yüksek ALT ve HBV DNA düzeyi olan hastalar, İshak skorları kriterleri karşılamıyorsa tedavi alamamaktadırlar.

Diğer yandan, karaciğer hastalığı progresyonu açısından prediktif faktörler, yaş, cinsiyet, yüksek ALT düzeyi, yüksek HBV DNA düzeyi, HBV genotipi, pre-kor ya da kor varyantlar ve ayrıca diyabet, alkol kullanımı gibi komorbid faktörlerdir (5,7). HBV DNA düzeyi 4200 ile 20 000 İÜ/ml arasında olan HBeAg-negatif hastalarda, yüksek ALT düzeyi (üst sınırın en az 2 kat üstünde) siroz riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (5). EASL 2017 rehberinde, anti-HBe-pozitif, HBV DNA düzeyi <2000 İÜ/ml, ALT düzeyi normal olan ve daha önce "inaktif taşıyıcı" olarak tanımlanan hastalar, HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu olarak nitelendirilmiştir. Bu fazdaki bazı hastalarda HBV DNA düzeyi 2000 ile 20 000 IU/ml arasında olmakla birlikte, ALT düzeyleri normal, hepatik nekroinflamatuvar aktivite minimal ve fibroz düşük olabilmektedir. Bu fazda kalırlarsa, bu hastalarda HCC ve siroza ilerleme riski düşük olsa da hastalığın kronik hepatit B'ye ilerleme olasılığı vardır (6).

Karaciğer biyopsisini tedavi kararı açısından altın standart olarak öneren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda fibroz skoru  $\geq$ 2 olan, normal ALT ve HBV DNA <2000 İÜ/ml ile seyreden hastaların mevcudiyeti vurgulanmaktadır (8,9). Karaciğer biyopsisi, karaciğer histolojisini, fibroz durumunu tespit etme açısından altın standart olarak kabul edilmektedir (5,11). Sonuç alabilmek için, karaciğer biyopsi materyali en azından 4-6 portal alan ve 10-15 mm materyal içermelidir (11). Karaciğer biyopsi uygulamasının en bilinen komplikasyonu kanamadır. Mortal olabilmektedir. Ultrasonografi rehberliğinde biyopsi uygulanması ve deneyimli personel tarafından yapılması komplikasyon riskini düşürmektedir (12,13). Karaciğer biyopsisi uygulanması konusunda diğer bir problem, değerlendirme için yeterli biyopsi materyali alınamamasıdır ve uygulayıcının deneyimiyle ilgilidir. Dört (%16) hastamız yeterli biyopsi materyali alınamadığı için değerlendirme dışı kalmıştır (Tablo 2). Diğer merkezlerle karşılaştırıldığında bu oran yüksek bir orandır (13).

Karaciğer biyopsisi uygulanmadan karaciğer histolojisi hakkında bilgi veren testler de bulunmaktadır (14-16). ALT, PLT ve HBV DNA düzeyleri karaciğer histolojisini %59 hastada öngörebilmektedir (14). AST ve PLT oran indeksini fibroz

tanı ve izlemi açısından öneren çalışmalar mevcuttur (17). Bazı çalışmalar karaciğer sertliğinin ölçülmesini önermektedir (18). Yapılan bazı çalışmalarda, APRI, FIB4 ve FibroScan® (Echosens, Paris, Fransa) testleri arasından sadece FibroScan® testinin F4 fibroz durumunu hepatit hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olan bir düzeyde öngörebildiği, APRI ve FIB4 testleriyle yüksek fibroz durumlarında dahi istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde etmenin mümkün olmadığı ve bu testlerin ileri fibroz durumunu tespit edemeyebileceği ifade edilmiştir (19-21). Karaciğer biyopsisi sonucuyla APRI ve FIB4 testlerinin korelasyonunu araştıran bazı çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi sonuçlar arasında korelasyon bulunmamıştır (18). Diğer yandan, bu testleri fibroz durumunu iyi öngörebilen testler olarak öneren çalışmalar da mevcuttur ve bu test sonuçlarıyla birlikte çeşitli algoritmalar kullanarak hastalara biyopsi uygulanması ihtiyacının azaldığı vurgulanmaktadır (22). APRI, FIB4, FibroTest® (BioPredictive, Paris, Fransa) ve FibroScan® gibi testleri, DSÖ de biyopsi ihtiyacını azaltmak ve tedavi ihtiyacı olan hastayı belirlemek için önermektedir (10,17). Bu testlerle yanlış pozitif ve negatif değerlendirmeler olabildiğinden bu testlerin yanında yaş, yüksek ALT ve HBV DNA seviyesi gibi diğer kriterlerin de kullanılması önerilmektedir (3,5). Karaciğerdeki HBV DNA seviyesinin karaciğer hasarının derecesiyle korelasyon gösterdiği, ancak serum HBV DNA seviyesinin karaciğer hasarıyla korelasyon göstermediğini belirten çalışmalar da mevcuttur (23). EASL 2017 rehberi, HBV DNA >2000 İÜ/ml ve ALT düzeyi normal olan ve biyopsi olmayı kabul etmeyen hastaların tedavisine karar vermek için fibroz testlerinin kullanımını önermiştir (6).

Bizim çalışmamız karaciğer biyopsisi uygulanan ve sonucunda sosyal güvenlik kriterlerini karşılayamayan %40 hastanın tedavi alamadığını göstermiştir. Bu hastaların bir kısmı rehberlere göre karaciğer biyopsisi uygulanmadan tedavi kararı verilebilecek hastalardır. Fibroz testleri her hastada karaciğer biyopsi sonucunu öngörememektedir. Karaciğer biyopsi uygulama sayısını düşürmek amacıyla fibroz testleri ve çeşitli algoritmaların rutin olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır. Sonuç olarak, sosyal güvenlik sistemimizin hepatit B tedavisi geri ödeme koşullarının, uluslararası rehberlerde önerilen tedavi yaklaşımları doğrultusunda yeniden gözden geçirilmesinin, bu hasta grubunun takip ve tedavisini kolaylaştıracağı kanısındayız.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Demir T, Koçdemir E, Milletli Sezgin F. The association between hepatitis B virus (HBV)-DNA levels and biochemical markers. *Viral Hepatitis Journal*. 2014; 20(1): 4-7. [CrossRef]
2. İnci A, Fincancı M, Kalafat UM. Relationship of HBeAg status with ALT DNA level and liver histology in chronic hepatitis b patients. *Viral Hepatitis Journal*. 2015; 21(2): 52-5. [CrossRef]
3. Wilson EM, Tang L, Kottitil S. Eradication strategies for chronic hepatitis B infection. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(Suppl. 4): 318-25. [CrossRef]
4. Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, et al. Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients

- with chronic hepatitis B in the UK: systematic review and economic evaluation. *J Viral Hepat.* 2016; 23(2): 139-49. [\[CrossRef\]](#)
5. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection [Internet]. Geneva: World Health Organization [erişim 20 Temmuz 2017]. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21813en/s21813en.pdf>.
  6. 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(2): 370-98. [\[CrossRef\]](#)
  7. Alam S, Ahmad N, Mustafa G, Alam K, Khan M. Characteristics of treatment naïve chronic hepatitis B in Bangladesh: younger populations are more affected; HBeAg-negatives are more advanced. *Saudi J Gastroenterol.* 2008; 14(1): 15-9. [\[CrossRef\]](#)
  8. El-Zayadi AR, Badran HM, Saied A, Shawky S, Attia Mel-D, Zalata K. Evaluation of liver biopsy in Egyptian HBeAg-negative chronic hepatitis B patients at initial presentation: implications for therapy. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(4): 906-11. [\[CrossRef\]](#)
  9. Al-Qahtani AA, Al-Ashgar HI, Al Mana H, et al. Impact of liver biopsy on the decision to treat patients with chronic hepatitis B genotype D virus infection. *Intervirology.* 2014; 57(5): 248-53. [\[CrossRef\]](#)
  10. Coral GP, Antunes A D P, Serafini A P A, Araujo F B, Mattos A. Liver biopsy: importance of specimen size in the diagnosis and staging of chronic viral hepatitis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2016; 58: 10. [\[CrossRef\]](#)
  11. Kose S, Ersan G, Tatar B, Adar P, Erturk Sengel B. Evaluation of percutaneous liver biopsy complications in patients with chronic viral hepatitis. *Eurasian J Med.* 2015; 47(3): 161-4. [\[CrossRef\]](#)
  12. Erdem H. Karaciğer iğne biyopsisi. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2013: 13-23.
  13. Tuna N, Yahyaoğlu M, Öztürk G, et al. Liver biopsy experience. *Viral Hepatitis Journal.* 2012; 18(3): 115-9.
  14. Gao S, Fan YC, Zhao J, et al. A model to predict antiviral treatment in HBeAg negative chronic hepatitis B with alanine aminotransferase  $\leq 2$  upper limit of normal. *Liver Int.* 2014; 34(7): e229-37. [\[CrossRef\]](#)
  15. Deng Y-Q, Zhao H, Ma AL, et al. Selected cytokines serve as potential biomarkers for predicting liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal to mildly elevated aminotransferases. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(45): e2003. [\[CrossRef\]](#)
  16. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(41): 11567-83. [\[CrossRef\]](#)
  17. Peng J, Cai S, Yu T, Chen Y, Zhu Y, Sun J. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index - a reliable predictor of therapeutic efficacy and improvement of Ishak score in chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analogues. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016; 76(2): 133-42. [\[CrossRef\]](#)
  18. Charatcharoenwithaya P, Phisalprapa P, Pausawasdi N, et al. Alanine aminotransferase course, serum hepatitis B virus DNA, and liver stiffness measurement for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2016; 46(13): 1347-57. [\[CrossRef\]](#)
  19. Kim WR, Berg T, Asselah T, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* 2016; 64(4): 773-80. [\[CrossRef\]](#)
  20. Orasan OH, Iancu M, Sava M, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Eur J Clin Invest.* 2015; 45(12): 1243-51. [\[CrossRef\]](#)
  21. Zhang Z, Wang G, Kang K, Wu G, Wang P. The diagnostic accuracy and clinical utility of three noninvasive models for predicting liver fibrosis in patients with HBV infection. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0152757. [\[CrossRef\]](#)
  22. Li Y1, Cai Q, Zhang Y, et al. Development of algorithms based on serum markers and Fibroscan for detecting significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients: Significant reduction in liver biopsy. *Hepatol Res.* 2016; 46(13): 1367-79. [\[CrossRef\]](#)
  23. Biazar T, Yahyapour Y, Hasanjani Roushan MR, 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.