

Kronik hepatit B enfeksiyonunda fibrozisi belirlemede Noninvaziv King , Bonacini, FibroQ Testlerin etkinliği

Efficacy of Noninvasive King, Bonacini, FibroQ Tests in determining fibrosis in chronic hepatitis B Infection

Kadri Atay¹ 

¹ Kadri Atay, Mardin Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Mardin

Öz.

Amaç: Kronik hepatit B hastalarında, antiviral tedavi başlanmadan önce karaciğer biyopsisinin yapılması önerilmektedir. Biyopsi karaciğer hasarı göstermek için altın standart olmakla beraber, hasarı belirleyebilmek için birçok noninvaziv testin etkinlikleri denenmektedir. Bu çalışmada kronik hepatit B'li hastalarda ileri dönem fibrozisi tespit etmede kullanılan bazı noninvaziv indirekt biyokimyasal belirteçlerin performanslarının karşılaştırılması amaçlanmıştır

Materyal ve Metod: Kronik hepatit B'li 91 hasta çalışmaya dahil edildi. KHB hastaları fibrozis skoruna göre hafif fibroz ve ileri fibröz olanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak karşılaştırmalar yapıldı

Bulgular: Ortalama yaş Kronik hepatit B olgularında 39.5 ± 14.9 olarak bulunmuştur. Kronik hepatit B'li olgularda belirgin fibrozisi saptamada King skoru, Bonacini (CDS indeksi), FibroQ skorları için ROC eğrisi altında kalan alanlar sırasıyla 0.818, 0.794 ve 0.823 idi. ROC analizinde ileri fibrozisi saptamasında en iyi FibroQ skoru ve King skoru ile hesaplanmıştır. FibroQ skoru ve King skoru için ileri fibrozisi saptamasının en iyi kesim değerleri sırasıyla $\geq 1,55$ ve $\geq 9,7$ olarak alındığında; sırasıyla sensitivite %82 ve %91, spesifite %70 ve %67 olarak saptanmıştır ($p < 0.0001$)

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre FibroQ skoru ve King skoru Kronik hepatit B hastalarında belirgin fibrozisi tespit etmede iyi bir gösterge olduğu düşünüldü. Ancak bu noninvaziv testlerin değerlendirilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Karaciğer biyopsi, Fibrozis

Abstract

Background: Liver biopsy is recommended before antiviral treatment for patients with chronic hepatitis B. Although liver biopsy is the gold standard procedure, many noninvasive tests have been established for the determining of liver damage. The objective of this study was to compare the performances of several noninvasive indirect biochemical markers used to detect advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B.

Methods: In total, 91 patients with chronic hepatitis B were included. Then patient with chronic hepatitis B infection were divided as a mild and advanced fibrosis and this two groups were compared

Results: The mean age was 39.5 ± 14.9 . The areas under receiver operating characteristic curve in the prediction of significant fibrosis were 0.756, 0.849, 0.742 and 0.825 for King score, Bonacini (CDS index), FibroQ score. FibroQ and King score were the best indicators for the detection of advanced fibrosis. For FIB 4 and AP index, the cut-off value for the prediction of advanced fibrosis were $\geq 1,55$ and $\geq 9,7$ with a sensitivity and specificity of 82% ,91% and 70%,67% respectively. ($p < 0.0001$)

Conclusions: According to the results of our study, FibroQ score and King score may be considered as a good indicator for predicting advanced fibrosis in chronic hepatitis B subjects.

Keywords: Chronic hepatitis, Liver biopsy, Fibrosis,

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Kadri Atay

Mardin Devlet Hastanesi,
Gastroenteroloji Bölümü, 47400,
Mardin

Tel: 0 (536) 243 67 83

Fax: 0 (482) 212 10 48

E-mail: dr_kadri@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 11/02/2019

Kabul tarihi / Accepted: 26/02/2019

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV) kronik hepatitin halen en sık nedeni olup günümüzde ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya genelindeki nüfusun yaklaşık % 5'inin hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcısı olduğu bildirilmektedir (1). Kronik hepatit B (KHB) hastalarında olası komplikasyonları engellemek amaçlı verilen tedavi kararında serum HBV-DNA, alaninaminotransferaz (ALT) düzeyleri, karaciğer biyopsisindeki nekroinflamasyonun derecesi ve fibrozisin evresi önem arz etmekte ve tedavi kararı bu sonuçlara göre verilmektedir (2-4). Kronik hepatit B (KHB) hastalarında takip sürecinde karaciğerde fibrozis gelişimi, hem prognoz hem de tedavi ihtiyacının belirlenmesinde gereklidir (5). Fibrozis karaciğer hasarına spesifik olmayan hücre dışı matrisin sentezi ile ortaya çıkan bir cevaptır. Karaciğer fibrozunun ideal markerları, karaciğere özgü, invaziv olmayan, uygulaması kolay ve hızlı özelliklere sahip olmalıdır. Ek olarak, hastalığın doğal seyri sırasında veya hasta tedavi altındayken fibrozun ilerlemesini veya gerilemesini izlemeye olanak sağlayan özelliklere sahip olmalıdırlar. Bu belirteçlerin serum seviyeleri, karaciğer, böbrek ve retiküloendotelial sistemin fonksiyonlarındaki değişikliklerden etkilenmemelidir. Ek olarak, istatistiksel olarak, eğri altındaki alan (AUC) değeri mümkün olan en az 1.0 ve duyarlılık, özgüllük değerleri ise %100'e yakın olmalıdır. Biyokimyasal belirteçlerin büyük çoğunluğunun AUC değerleri 0.80 ile 0.85 arasındadır ve bu belirteçler karaciğer hasarını ölçmek yerine hafif ve ileri fibrozun ayırt etmede daha yararlıdır (6). Günümüzde ileri fibrozisin belirlenmesinde karaciğer biyopsisi yerine kullanılacak biyobelirteç bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bazı noninvaziv yöntemler karaciğer biyopsisi gerektiren hastaların tanımlanmasında yol gösterici olabilmektedir (7). Bu çalışmada belirgin fibrozisin saptanmasında kullanılan King skoru, Bonacini (CDS indeks), FibroQ skoru gibi noninvaziv yöntemlerin KHB hastalarında belirgin fibrozisi saptamadaki duyarlılık ve özgüllükleri araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışmaya Mardin Devlet Hastanesi Gastroenteroloji bölümünde karaciğer biyopsisi yapıp takip edilen 91 KHB hastası dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar HBsAg pozitifliğini 6 aydan uzun süreli devam eden ve HBV DNA düzeyi > 2000IU/ml olup, biyopsi yapılmış olanlardan oluşmaktaydı. Hasta verileri dosya tarama yöntemi ile elde edildi. Ek yandaş kronik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Daha önce tedavi alan hastalar, hepatit B ile birlikte hepatit C ve/veya delta hepatiti koinfeksiyonu saptanan hastalarla biyopsi sonucu yetersiz materyal olarak rapor edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. KHB tanısı altı ay süresince HBsAg pozitifliği, ALT'nin normal sınırlarda veya yüksek olması (normal değer ALT 7-49 IU/L) ve serum örneğinde HBV-DNA'nın

saptanmasıyla konulmuştur. Derece ve evrelemenin yapılmasında İshak histolojik aktivite skoru ve fibrozis varlığı yine İshak fibrozis skoruna göre yapılmıştır (8). Hastaların biyopsi yapıldığı günkü ALT, AST, GGT, ALP, INR ve trombosit değerleri sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Gruplar İshak fibröz skoruna göre hafif fibroz (skoru 0-3) olanlar ve ileri fibroz (skoru 4-6) olanlar olarak iki guruba olarak belirlendi.

Noninvaziv Testlerin hesaplanması:

FibroQ: $[10 \times \text{age (years)} \times \text{AST} \times \text{INR}] / (\text{platelet count (109/L)} \times \text{ALT})$ olarak kabul edilip hesaplanmıştır.

King: $\text{Age (years)} \times \text{AST (IU/L)} \times \text{INR} / \text{platelet count (109/L)}$ olarak hesaplanmıştır.

Bonacini (CDS skoru): INR değeri <1.1 için 0 puan, 1.1-1.4 için 1 puan, >1.4 için 2 puan; ALT/AST oranı >1.7 için, 0 1.7-1.2 için 1 puan, 1.19-0.6 için 2 puan, <0.6 için 2 puan; Trombosit sayısı için ($\times 1000/\text{mm}^3$) >340 için 0 puan, 340-280 için 1 puan, 279-220 için 2 puan, 219-160 için 3 puan, 159-100 için 4 puan, 99-40 için 5 puan, <40 için 6 puan olarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel analiz

Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise oran olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerin istatistikinde t test normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler Ki kare testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uyan verilerin korelasyonunda Pearson korelasyon testi, normal dağılıma uymayan verilerin korelasyonunda ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tek değişkenli analizde belirgin fibrozisle istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanan parametreler lojistik regresyon testiyle çok değişkenli analiz yapılmıştır. Her skorunun fibrozisi göstermedeki doğruluğunu göstermek için "Receiver Operating Characteristic (ROC)" eğrisi çizdirilmiş ve eğri altındaki alan (EAA) hesaplanmıştır. EAA değerinin 1 olması ideal testin karakteristiğidir, buna karşılık EAA'nın 0.5 veya daha küçük olması testin tanısız değerinin olmadığını göstergesi olarak kabul edilmiştir. Hasta bilgileri SPSS 21.0 programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 57 (%63)'i erkek, 34 (%37)'ü kadın olmak üzere 91 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $39,5 \pm 14,9$ yıl idi. Ortalama HAI skoru $5,6 \pm 2,7$ ve ortalama fibrozis evresi $2,6 \pm 1,6$ olarak tespit edildi. Bütün hastaların belirli parametreleri kullanılarak King skoru, CDS indeksi, FibroQ skorları hesaplandı.

Karaciğer biyopsi sonucuna göre, 23 hastada belirgin fibrozis saptanırken, 68 hastada hafif fibroz saptandı. Bu iki grup yaş, cinsiyet, serum trombosit, AST, ALT, GGT,

ALP, HBV-DNA, HAİ skoru, King skoru, CDS indeks, FibroQ skorları yönünden karşılaştırılmıştır (Tablo 1). Belirgin fibrozisi olan hastalarda kadın cinsiyetin daha baskın, ortalama yaşın daha ileri, trombosit sayısının daha düşük ve serum GGT değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Bu parametreler çok değişkenli analizde incelendiğinde sadece kadın cinsiyetin belirgin fibrozis için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür ($R^2:0.43$ $p = 0.045$). King skoru, CDS indeks, FibroQ skoru belirgin fibrozisli hastalarda hafif fibrozisi olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (Sırasıyla $p = 0,0001, p = 0,0001, p = 0,0001$). Hastalarda yaş, serum AST, ALT, ALP, GGT değeri, trombosit sayısı, King skoru, Bonacini(CDS) indeks, FibroQ skorları ile belirgin fibrozis varlığı arasındaki korelasyon araştırılmıştır (Tablo 2). Belirgin fibrozis ile ortalama yaş, GGT değerleri ile King skoru, CDS indeks, FibroQ skoru arasında pozitif bir istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p < 0.0001$) (Tablo 2). Trombosit sayısı ile belirgin fibrozis arasında negatif bir istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır. $p = 0.0001$.

Tablo 1. Hafif fibrozis ve İleri fibrozisi olan hastaların demografik, laboratuvar ve histolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Hastalar	Hafif fibrozis grubu	İleri fibrozis grubu	p
Cinsiyet (K / E)	20 / 48	14 / 9	0.007
Yaş (Yıl)	35.6 ± 13	51.1 ± 13.3	0.0001
PLT(150-450x10 ³ /µL)	232 ± 61	153 ± 74	0.0001
AST	67 ± 60	79 ± 68	0.4
ALT	104 ± 90	96 ± 104	0.7
ALP	82 ± 41	100 ± 30	0.07
GGT	38 ± 42	62 ± 40	0.017
HBV DNA (iÜ)	3.5x10 ⁹ ± 1.1x10 ⁹	2.0x10 ⁹ ± 4.5x10 ⁹	0.6
HAİ	5.3 ± 2.2	6.5 ± 3.2	0.09
King skor	12.3 ± 13.3	34 ± 35.1	0.002
FibroQ skor	1.4 ± 1.3	5.9 ± 5	0.0001
Bonacini(CDS) indeks	3.3 ± 1.3	5.6 ± 2.3	0.0001

Araştırılan indekslerin belirgin fibrozisi saptamadaki kesinliğini belirlemek amacıyla ROC eğrisi çizdirilerek EAA belirlenmiştir (Şekil 1). Hastalarda King skoru, CDS indeks, FibroQ skorları için EAA'nın sırasıyla 0.818, 0.794 ve 0.823 olduğu görülmüştür. Karaciğer biyopsi sonucunda belirgin fibrozis varlığı referans olarak kabul edilerek King skoru, CDS indeks, FibroQ skorları için duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) hesaplanmıştır.

ROC curve analizi sonucunda King skorunun ileri fibrozisi saptanmasının en iyi kesim değeri $\geq 9,7$ olarak alındığında; sensitivitesi %91, spesifitesi %67, pozitif prediktif değeri %48 ve negatif prediktif değeri %94 olarak bulundu. Bonacini (CDS) indeks için ileri fibrozisi saptanmasının en iyi kesim değeri $\geq 4,5$ olarak alındığında; sensitivitesi %70, spesifitesi %80, pozitif prediktif değeri %54 ve nega-

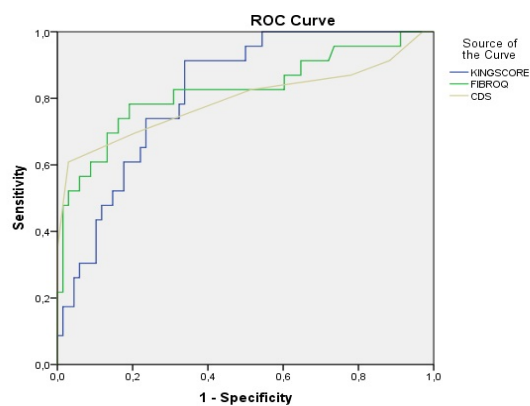
tif prediktif değeri %88 olarak bulundu. FibroQ skoru için ileri fibrozisi saptanmasının en iyi kesim değeri $\geq 1,55$ olarak alındığında; sensitivitesi %82, spesifitesi %70, pozitif prediktif değeri %48 ve negatif prediktif değeri %92 olarak bulundu.

Tablo 2. İleri fibrozis varlığı ile yaş, trombosit sayısı, serum AST, ALT, ALP, GGT seviyeleri, King skoru, Bonacini (CDS) indeks, FibroQ skorları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Parametreler	Korelasyon katsayısı (r)	p
Yaş	0.45	0.0001
AST	0.082	0.4
ALT	-0.036	0.7
ALP	0.197	0.07
GGT	0.250	0.01
PLT	-0.469	0.0001
King skor	0.479	0.0001
Fibro Q skor	0.486	0.0001
Bonacini(CDS)indeks	0.450	0.0001

Tartışma

Çalışmamız, hepatit B tedavisi hiç almamış ve karaciğer biyopsisi yeni yapılmış 91 kronik hepatit B'li hastada, tekrarlanabilen ve rutin laboratuvar testleri kullanılarak uygulanabilen edilerek King skoru, Bonacini(CDS) indeks, FibroQ skorları gibi testleri kullanarak bu testlerin karaciğerdeki fibrozisi saptamadaki etkinlikleri incelenmiştir. İleri fibrozis ile King skoru, CDS indeks, FibroQ skorları arasında pozitif istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca regresyon analizinde sadece kadın cinsiyetin belirgin fibrozis için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür



Şekil 1. ROC eğrisi Kronik hepatitli hastalarda ileri fibrozisi saptamak için King skoru, Bonacini(CDS) indeks, FibroQ skorları için Eğri altında kalan alan(EAA).(Sırasıyla EAA: EAA'nın sırasıyla 0.818, 0.794 ve 0.823)

Karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklikleri gösteren belirli parametreler (AST, ALT, trombosit sayısı ve PT / INR gibi) rutin kan testleri ile tespit edilebilmektedir (5). Kronik karaciğer hastalığında birçok trombositopeni nedeni var-

dir. Trombositlerin splenik sekestrasyonu, kemik iliğinde üretimlerinin baskılanması veya hematopoetik büyüme faktörü (trombopoetin) aktivitesindeki azalma trombosit sayısını azaltabilir (13). İlerlemiş karaciğer hastalığında AST seviyesindeki artış, mitokondriyal hasarın bir sonucu olarak AST salınımındaki artmasından veya klirensin azalmasından kaynaklanmaktadır. Protrombin zamanı, karaciğerin sentez fonksiyonunu yansıtır ve uzaması sirozun en erken belirtilerinden biridir (6). Bu parametrelere ek olarak, hastanın demografik özellikleri de karaciğer hasarının belirteçleri olabilir. Örneğin, özellikle hepatit B si olan hastalarda ileri yaşla birlikte fibrozisin ciddiyeti artabilmektedir(14).

Noninvaziv fibrozis yöntemlerinden biri olan King skoru, hesaplamalara yaş faktöründe eklenerek yapılan bir yöntemdir. Bu yöntemi kronik hepatit B hastalarında kullanan bir çalışmada, eğri altında kalan alan AUC 0.770, duyarlılık %60, özgüllük %83, PPV %66 ve NPV %76 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, King skorunun diğer noninvaziv yöntemler ile karşılaştırıldığında fibrozu tespit etmede en iyi performansı gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, KHB hastalarında olduğu gibi, kronik hepatit C (KHC) hastalarında bu testin eğri altında kalan alanı AUC 0.783, duyarlılık% 61, özgüllük% 84, PPV% 75 ve NPV% 30, % 72 saptanmıştır (11). KHC hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada, King skorunun eğri altında kalan alan, özgüllük, PPV değerleri bakımından diğer noninvaziv yöntemlerden daha başarılı sonuçlar elde edildiği görülmüştür(12). Biz de kendi çalışmamızda King skorunun ileri fibrozlu hastalarda istatistiksel olarak daha anlamlı ve AUC değerini 0.818 olarak saptadık. Yine King skoru için en iyi kesim değeri $\geq 9,7$ olarak alındığında; sensitivitesi %91, spesifitesi %67, pozitif prediktif değer %48 ve negatif prediktif değer %94 olarak saptadık

FibroQ testi yaş, AST, INR, ALT ve trombosit sayısı kullanılarak formüle edilen bir testir. Hsieh ve arkadaşlarının FibroQ testi ile hepatit b hastalarında yapmış oldukları çalışmada anlamlı fibrozis için eğri altında kalan alanı (AUC) 0.783 ve sirozun tahmini için ise eğri altında kalan alanı (AUC) 0.791 olarak bulmuşlardır. Fibro Q testi uyguladıkları hastalarda cutoff değerini 0.6 altı olarak belirledikleri hastaların % 55.6 inde fibrosizin olmadığını belirlemişleridir.Yine aynı çalışmada belirgin fibrozis için cutoff değerini 1.6 üstü olarak belirlediklerinde ise testin sensitivitesini (140 hastanın 108 i) %77.1, PPD %92.9 olarak bulmuşlardır (13). Bu konuyla ilgili yapılan bir diğer çalışmada ise, Karaacer ve ark 245 Hepatit b li hastalarda testin eğri altında kalan alanını 0.643 olarak saptamış olup bu test için cutoff değerini 0.915 olarak saptadıklarında ise sensitivite %57.5 ve spesifiteyi %57.3, pozitif prediktif değeri %22.5 ve negatif prediktif değer %86.2 olarak bulmuşlardır(14). Biz kendi çalışmamızda ise Hsieh ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmanın sonuçlarına benzer olarak FibroQ testinin sensitivitesini

%82, spesifitesini %75 olarak saptadık.

Bir diğer noninvaziv fibrozis skoru belirlemede kullanılan Bonacini skoru (CDS) trombosit , AST, ALT ve INR değerleri hesaba katılarak yapılan ucuz, kolay ve hızlı bir testdir. Bonacini ve arkadaşlarının 79 hepatit C li hastada yapmış oldukları çalışmada Bonacini skoru (0 ile 11 arasında olası toplam puan) değerinin ileri fibrozis olan hastalarda, hafif fibrozisi olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (15). Ayrıca ileri fibrozis için eğri altında kalan alanı AUC 0.935 olarak bulmuşlardır. İleri fibrozis için cuttoff değerini 8 ve üstü olarak belirlediklerinde CDS skorunun sensitivitesini %46 ve spesifitesini %98 olarak saptamışlardır (15). Bu skorla ilgili Colli ve arkadaşları tarafından yayınlanan başka bir çalışmada ise, kronik hepatit C enfeksiyonu olan toplam 176 hastanın % 67'sinde bu testin doğru oranda ileri fibrozisi saptadıklarını belirtmişlerdir(16). Hepatit B li hastalarla yapılan çalışmalara bakıldığında ise Zhongsheng ve arkadaşlarının bu konuyla ilgili, CDS skorunun ileri fibrozis için eğri altında kalan alanı 0.626 olarak ve sensitiviteyi %38.8, PPD %95.3 olarak saptadıklarını belirtmişlerdir. (17). Kendi çalışmamızda Bonacini (CDS) skoru için eğri altında kalan alanı 0.794 olarak ve ileri fibrozisi saptanmasının en iyi kesim değeri $\geq 4,5$ olarak alındığında ise sonuçlarımız yapılan çalışmalara göre daha iyi sensitivite (%70), spesifitesi (%80) sahip olduğu görüldü. Çalışmamızın retrospektif özelliği olması ve hasta sayısının azlığı sınırlayıcı faktör olarak kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, kronik Hepatit B nin takip ve tedavisinde altın standart karaciğer biyopsisi olduğu bilinmektedir. Ancak her zaman biyopsi yapmak mümkün olmamakta ve karaciğer histopatolojisini öngörebilmek için bazı belirteçler kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda FibroQ skoru, King skoru ve Bonacini (CDS) indeks gibi üç yöntemin belirgin karaciğer fibrozisi saptamadaki doğrulukları arasında anlamlı ve korele bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Yaş fibrozisi belirlemede önemli bir faktör olmasından dolayı en iyi sonuçlar yaşında hesaba katıldığı FibroQ skoru ve King skoru ile hesaplanmıştır. Çalışmamız KHB hastalarına bu skorlar ile karaciğer fibrozisi hakkında ek bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir. Kronik hepatit B hastalarında bu skorlar ile ilgili daha geniş serili ve daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Cengiz T, Kıyan M, Yavaşoğlu O, Şahin Uğurel M, Karahan M, Kılıç H. HBsAg taşıyıcılarının yakın aile çevresindeki bireylerde ELISA ile HBsAg'ın araştırılması. OMÜ Tıp Dergisi 1992;9(2):137-43.
2. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline: Chronic hepatitis B: Update of recommendations. Hepatology 2004;39:857-61.
3. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. Semin Liver Dis 2005;25(Suppl 1):3-8.

4. Shindo M, Hamada K, Nishioji K, Muramatsu A, Oda Y, Okuno T. The predictive value of liver fibrosis in determining the effectiveness of interferon and lamivudine therapies for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2004;39: 260-7.
5. Castera L. Hepatitis B: Are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver Int.* 2014;34(Suppl 1):91-96.
6. Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006;15:149-159.
7. Baranova A, Lal P, Biredinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:1-15.
8. 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: 696-699
9. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, Weksler B, Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008;48:1000-1007.
10. Tan Y, Ye Y, Zhou X, Chen L, Wen D. Age as a predictor of significant fibrosis features in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with Persistently Normal Alanine Aminotransferase *PLoS One.* 2015; 10(4):
11. Eminler AT, Ayyıldız T, Irak K, Kyc M, Gurel S, Dolar E, Gulden M, Nak SG. AST/ALT ratio is not useful in predicting the degree of fibrosis in chronic viral hepatitis patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:1361-1366.
12. Gokcan H, Kuzu UB, Oztas E, Saygili F, Oztuna D, Suna N, Tenlik İ, Akdoğan M, Kaçar S, Kılıç ZM, Kayaçetin E. The predictive value of noninvasive serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27:156-164.
13. Hsieh Y-Y, Tung S-Y, Lee I-L, Lee K, Shen C-H, Wei K-L, Chang TS, Chuang CS, Wu CS, Lin YH. FibroQ: An easy and useful noninvasive test for predicting liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *Chang Gung Med J.* 2009;32:614-622.
14. Zehra KARACAER, Özgür AVCI, Fatma YILMAZ KARADAĞ King's Score may be More Effective in the Determination of Severe Fibrosis in Chronic Hepatitis B Infections, *Viral Hepatitis Journal* 2017;23(1):20-25
15. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, et al. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1302-1304.
16. Colli A, Colucci A, Paggi S, et al. Accuracy of a predictive model for severe hepatic fibrosis or cirrhosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2005;11:7318-7322.
17. JIANG Zhongsheng, WEN Xiaofeng, KE Liu, et al. Clinical value of Bonacini's cirrhosis discriminant score to the diagnosis of liver fibrosis in chronic virus hepatitis B *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy* 2008-10