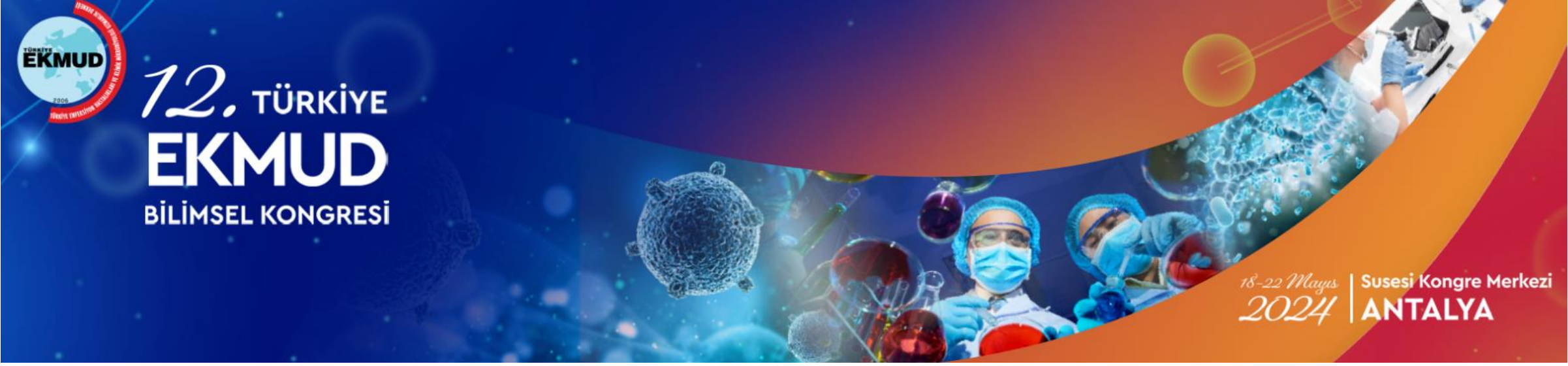




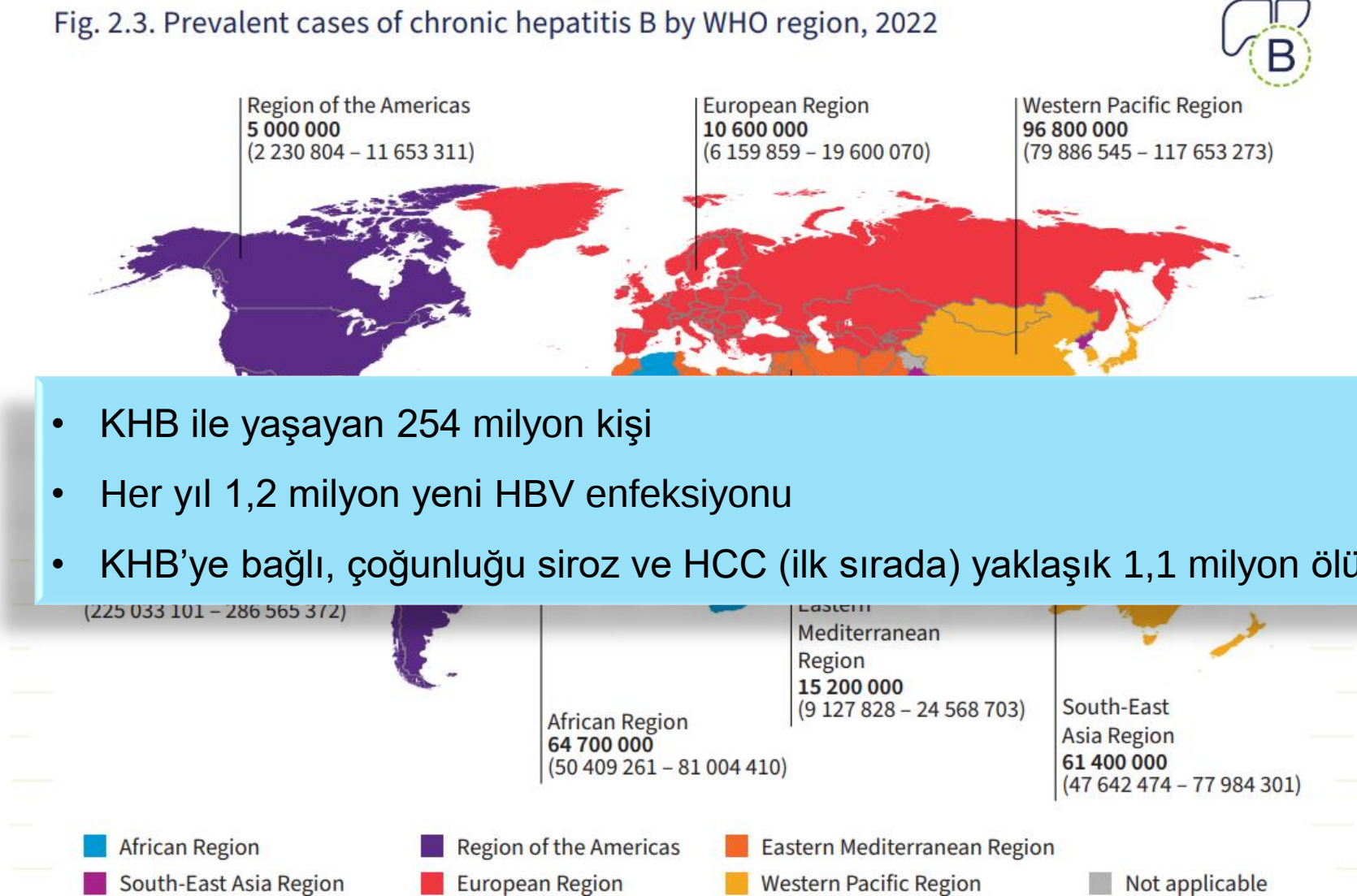
# Kronik Hepatit B’de Tanısal Yaklaşımlar

Dr. Şua Sümer  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD  
[suasumer@gmail.com](mailto:suasumer@gmail.com)

19 Mayıs 2024

# KHB Prevelansında Dünya'da Son Durum....

Fig. 2.3. Prevalent cases of chronic hepatitis B by WHO region, 2022



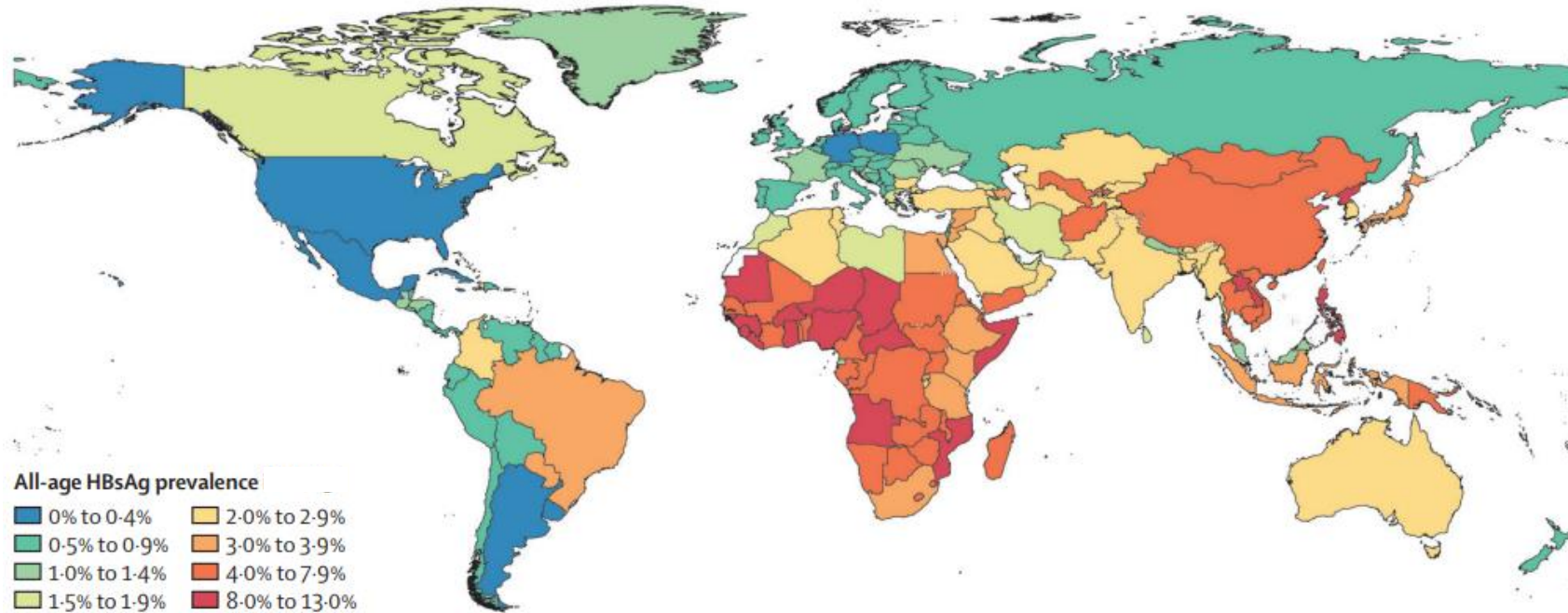
# Bölgeye Yakından Bakış...

Table 4.4.1. Hepatitis B in the European Region, 2022



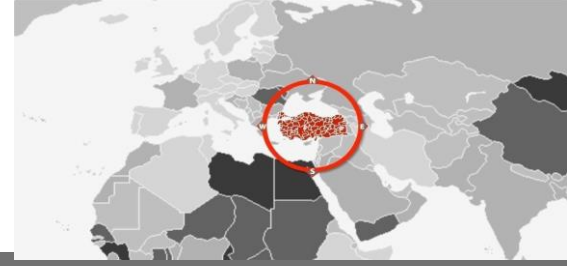
| Indicator                                                                                              |  |              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------|
| Number of people living with hepatitis B infection                                                     |  | 10.6 million |
| Number of new hepatitis B infections per year                                                          |  | 18 000       |
| Number of deaths caused by hepatitis B infection per year                                              |  | 32 000       |
| Percentage of people living with hepatitis B who are diagnosed                                         |  | 15.7%        |
| Percentage of people living with hepatitis B who receive treatment (among those diagnosed)             |  | 12.2%        |
| Percentage of people living with hepatitis B who receive treatment (among all people with hepatitis B) |  | 1.9%         |

# Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019



- Dünyadaki dağılımda belirgin farklılık (yüksek – orta - düşük endemisite)
- Bulaş yolları/aşılama/sosyokültürel düzey
- Global yaklaşımda prevelansta genel düşüşler

# Ülkemizdeki Çalışmalar...



- Türkiye .... orta endemisite bölgesi
- 2009-2010 yılları arası, 23 il, 5460 kişi
  - ✓ Erişkinlerde HBsAg pozitifliği %4, anti-HBc pozitifliği %30.6 ve anti-HBs pozitifliği %31.9
  - ✓ Taşıyıcı olduğunu bilenlerin oranı %12
- TURHEP saha çalışması (2014);
  - ✓ HBV seroprevalansı %4 ..... %94.5'i antiHBe (+)
  - ✓ HBsAg prevelansı; Ege'de %2.3, Marmara'da %3.8, Karadeniz'de %6.1, Orta Anadolu'da %4.3, Akdeniz'de %3.1, Doğu Anadolu'da %3.4, Güneydoğu Anadolu'da ise %7.3
- Kronik hepatit ve karaciğer sirozunun %40-45'inden sorumlu (HDV ile birlikte %50)
- Karaciğer nakillerinin %40-50'si HBV enfeksiyonuna bağlı

# Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019

|                                     | HBsAg seroprevalence, all ages (95% UI) |                             |                             | HBsAg seroprevalence, children younger than 5 years (95% UI) |                             |                             | Death counts, all ages (95% UI)     |                                     |                                     | Death rate per 100 000, all ages (95% UI) |                            |                            |
|-------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                     | 1990                                    | 2015                        | 2019                        | 1990                                                         | 2015                        | 2019                        | 1990                                | 2015                                | 2019                                | 1990                                      | 2015                       | 2019                       |
| (Continued from previous page)      |                                         |                             |                             |                                                              |                             |                             |                                     |                                     |                                     |                                           |                            |                            |
| <b>North Africa and Middle East</b> | <b>5·0%</b><br>(4·5 to 5·4)             | <b>3·2%</b><br>(2·9 to 3·4) | <b>2·9%</b><br>(2·7 to 3·2) | <b>3·2%</b><br>(2·6 to 3·8)                                  | <b>0·8%</b><br>(0·6 to 0·9) | <b>0·6%</b><br>(0·4 to 0·7) | <b>34 300</b><br>(26 800 to 43 800) | <b>34 700</b><br>(27 300 to 43 300) | <b>36 600</b><br>(27 100 to 48 200) | <b>9·9</b><br>(7·8 to 12·7)               | <b>6·1</b><br>(4·8 to 7·6) | <b>6·0</b><br>(4·4 to 7·9) |
| Afghanistan                         | 8·4%<br>(6·8 to 10·2)                   | 6·5%<br>(5·0 to 7·9)        | 5·9%<br>(4·6 to 7·2)        | 6·1%<br>(4·4 to 8·0)                                         | 2·4%<br>(1·7 to 3·2)        | 1·7%<br>(1·2 to 2·2)        | 2090<br>(1200 to 4380)              | 2270<br>(1510 to 3390)              | 2250<br>(1480 to 3310)              | 18·3<br>(10·5 to 38·4)                    | 6·8<br>(4·5 to 10·1)       | 5·9<br>(3·9 to 8·7)        |
| Algeria                             | 3·7%<br>(3·0 to 4·4)                    | 2·7%<br>(2·2 to 3·1)        | 2·4%<br>(2·0 to 2·8)        | 2·7%<br>(2·0 to 3·5)                                         | 0·3%<br>(0·2 to 0·4)        | 0·3%<br>(0·2 to 0·4)        | 1070<br>(716 to 1620)               | 1070<br>(769 to 1440)               | 1130<br>(805 to 1570)               | 4·2<br>(2·8 to 6·4)                       | 2·7<br>(2·0 to 3·7)        | 2·7<br>(1·9 to 3·7)        |
| Bahrain                             | 3·7%<br>(3·0 to 4·4)                    | 2·7%<br>(2·3 to 3·2)        | 2·6%<br>(2·3 to 3·0)        | 2·1%<br>(1·5 to 2·8)                                         | 0·1%<br>(0·1 to 0·2)        | 0·1%<br>(0·1 to 0·2)        | 20·2<br>(15·7 to 25·6)              | 32·1<br>(24·3 to 42·7)              | 41·8<br>(30·1 to 57·4)              | 4·0<br>(3·1 to 5·0)                       | 2·3<br>(1·7 to 3·0)        | 2·9<br>(2·1 to 4·0)        |
| Egypt                               | 5·5%<br>(5·1 to 5·9)                    | 3·9%<br>(3·7 to 4·2)        | 3·6%<br>(3·4 to 3·8)        | 1·6%<br>(1·3 to 1·9)                                         | 0·1%<br>(0·1 to 0·1)        | 0·1%<br>(0·1 to 0·1)        | 17 600<br>(13 600 to 23 200)        | 18 000<br>(12 200 to 25 200)        | 19 200<br>(11 700 to 28 400)        | 31·5<br>(24·5 to 41·6)                    | 19·5<br>(13·2 to 27·2)     | 19·4<br>(11·8 to 28·7)     |
| Tunisia                             | 4·7%<br>(4·3 to 5·1)                    | 2·4%<br>(2·2 to 2·6)        | 2·4%<br>(2·2 to 2·7)        | 3·6%<br>(3·0 to 4·3)                                         | 0·3%<br>(0·3 to 0·4)        | 0·3%<br>(0·2 to 0·3)        | 202<br>(116 to 323)                 | 201<br>(132 to 292)                 | 211<br>(143 to 313)                 | 2·4<br>(1·4 to 3·8)                       | 1·8<br>(1·2 to 2·6)        | 1·8<br>(1·2 to 2·7)        |
| Turkey                              | 4·5%<br>(4·2 to 4·8)                    | 2·7%<br>(2·5 to 2·8)        | 2·4%<br>(2·3 to 2·6)        | 3·5%<br>(2·9 to 4·2)                                         | 0·2%<br>(0·2 to 0·3)        | 0·2%<br>(0·1 to 0·2)        | 3820<br>(2970 to 4700)              | 3580<br>(2950 to 4340)              | 3530<br>(2640 to 4620)              | 6·4<br>(5·0 to 7·9)                       | 4·5<br>(3·7 to 5·5)        | 4·3<br>(3·3 to 5·7)        |
| United Arab Emirates                | 2·1%<br>(1·7 to 2·4)                    | 1·5%<br>(1·3 to 1·7)        | 1·8%<br>(1·5 to 2·1)        | 0·1%<br>(0·1 to 0·2)                                         | 0·1%<br>(0·1 to 0·2)        | 0·1%<br>(0·1 to 0·2)        | 43·4<br>(28·9 to 62·3)              | 192<br>(119 to 296)                 | 264<br>(161 to 430)                 | 2·3<br>(1·5 to 3·3)                       | 2·1<br>(1·3 to 3·3)        | 2·9<br>(1·7 to 4·6)        |
| Yemen                               | 10·4%<br>(9·2 to 11·9)                  | 5·7%<br>(5·2 to 6·4)        | 5·5%<br>(4·9 to 6·0)        | 8·0%<br>(6·5 to 9·9)                                         | 2·2%<br>(1·7 to 2·7)        | 1·6%<br>(1·3 to 2·0)        | 1080<br>(478 to 2340)               | 869<br>(546 to 1290)                | 982<br>(633 to 1470)                | 7·8<br>(3·5 to 17·1)                      | 3·0<br>(1·9 to 4·5)        | 3·1<br>(2·0 to 4·7)        |

# Kronik HBV Yeni Terminoloji

## Farklı Evrelerde Tedavi Endikasyonları

|                             | HBeAg Pozitif          |                                         | HBeAg Negatif     |                               | İyileşmiş HBV Enfeksiyonu       |
|-----------------------------|------------------------|-----------------------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                             | Kronik Enfeksiyon      | Kronik Hepatit                          | Kronik Enfeksiyon | Kronik Hepatit                |                                 |
| <b>Eski Terminoloji</b>     | İmmün toleran          | İmmün Klirens                           | İnaktif Taşıyıcı  | Kronik Hepatit (Reaktivasyon) | HBsAg negatif, anti-HBc pozitif |
| <b>HBsAg</b>                | Yüksek                 | Yüksek/Orta                             | Düşük             | Orta                          | Negatif                         |
| <b>HBeAg</b>                | Pozitif                | Pozitif                                 | Negatif           | Negatif                       | Negatif                         |
| <b>HBV DNA</b>              | >10 <sup>7</sup> IU/mL | 10 <sup>4</sup> - 10 <sup>7</sup> IU/mL | <2000 IU/mL*      | >2000 IU/mL                   | <10 IU/mL                       |
| <b>ALT</b>                  | Normal                 | Yükselmiş                               | Normal            | Yükselmiş†                    | Normal                          |
| <b>Karaciğer Hasarı</b>     | Yok/Çok az             | Orta/Ağır                               | Yok               | Orta/Ağır                     | Yok ‡                           |
| <b>Hastalık Progresyonu</b> | Düşük                  | <b>Orta-Yüksek</b>                      | Düşük             | <b>Orta-Yüksek</b>            | Yok (HCC‡)                      |
| <b>Tedavi</b>               | Endike değil ‡         | <b>Endike</b>                           | Endike Değil      | <b>Endike</b>                 | Endike değil §                  |

\* 20.000 IU/mL'ye kadar HBV DNA seviyeleri, kronik hepatit belirtileri olmadan ortaya çıkabilir.

† Sürekli veya aralıklı olarak.

‡ Bazı hastalarda tedavi endikedir.

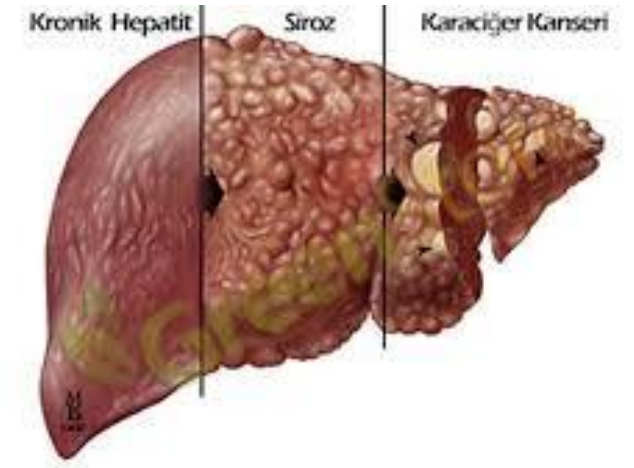
§ Seçilmiş vakalar için profilaksi.

‖ Hastalarda HBsAg kaybindan önce siroz gelişmiş olabilir ve bu hastalarda artık HCC riski olabilir.

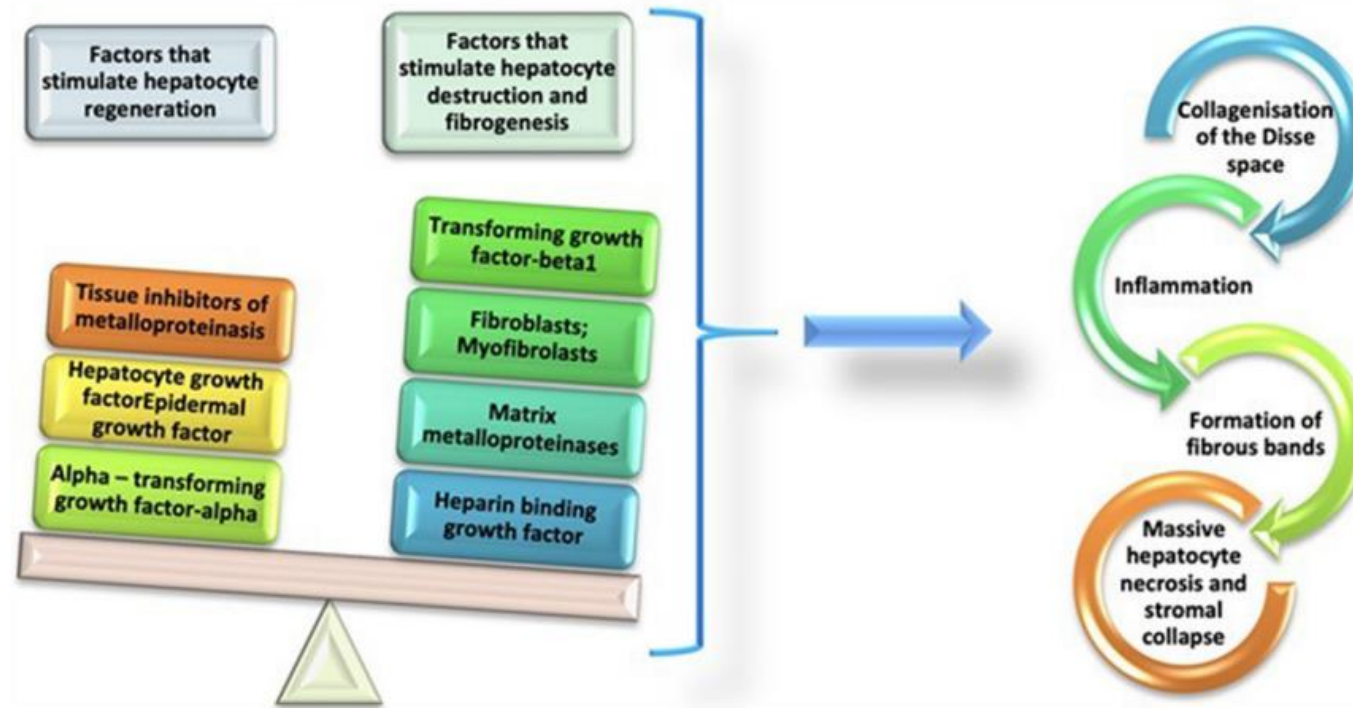
# KHB'de Asıl Mesele.....

## • FİBROZİS....

- Kronik karaciğer hastalığının son aşaması
- Hastalık seyri ile ilişkili **en önemli prognostik faktör**
- Fibrojenizde yer alan ana faktörler;
  - İnflamasyon
  - Hepatoselüler nekroz
- Fibrozisin erken ve doğru saptanması ..... Hasta yönetiminin temeli



# KHB'de Fibrozis Oluşumu



KC'de rejenerasyonu  
uyaran sitokinler

≠

KC'de rejenerasyonu inhibe eden  
ve fibrojenezi uyaran sitokinler

+

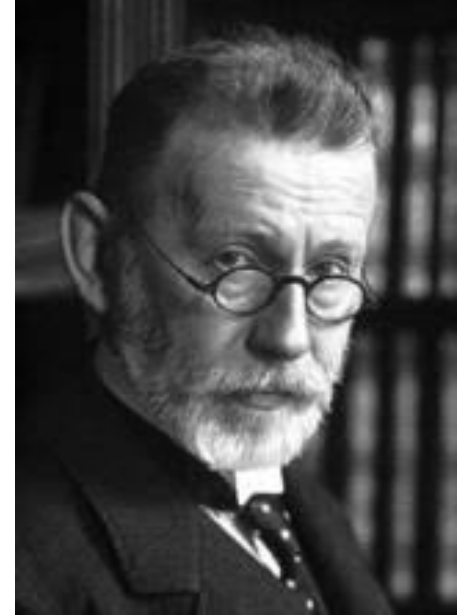
TIMP

≠

MMP'ler

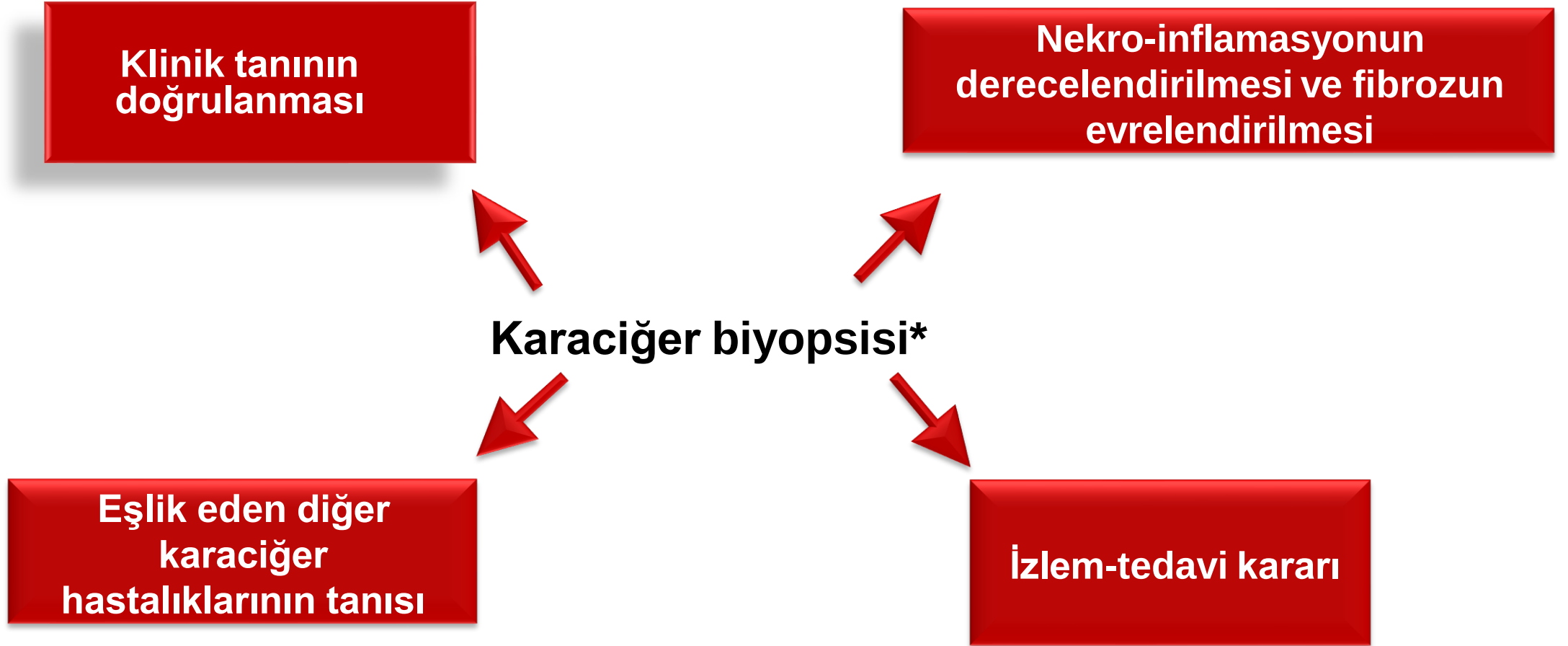
# Karaciğer Fibrozisi Tanı Yöntemleri

- İnvaziv yöntemler;
  - Karaciğer biyopsisi
    - biyopsi + histopatolojik değerlendirme



Paul Ehrlich (Almanya) 1883'de ilk KC biyopsisi

# KHB Tanı ve Evreleme

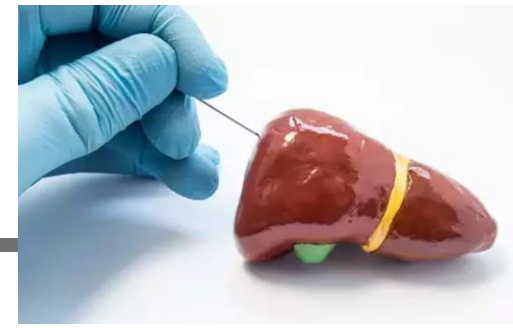


\*Ishak skorlaması

Fibroz (F)=Evre (E)= "Stage"

Nekroinflamasyon = Histolojik aktivite indeksi (HAI)= "Grade"

# Karaciğer Biyopsisi

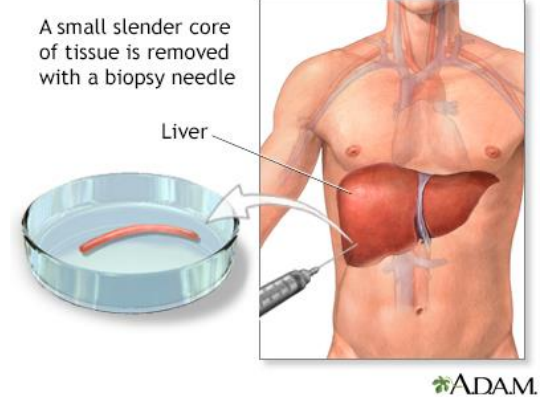


- Biyopsi ile alınan doku;
  - 1/50.000 KC
- Ağrı: %20
- Ciddi kanama riski
  - 1/ 2500-10.000
- **Komplikasyonlar** (hemobili, biliyer peritonit, apse, bakteriyemi, sepsis, pnömotoraks, hemotoraks, plörezi, a-v fistül, cilt altı amfizem, organ perforasyonları (akciğer, safra kesesi, böbrek, kolon), subkapsüler kanama, lokal anestezi reaksiyonları)
- **Ölüm: 1/10.000**
- **Anlık durumu gösterir**
- **Heterojen dağılım**
- **Yetersiz örnek sorunu**
- **Değerlendirme için**
  - **Uzman hepato-patolog ihtiyacı**

- Biyopsi yöntemleri
  - **Perkütan**
  - Transvenöz (transjuguler, transfemoral)
  - Cerrahi/laparoskopik
  - Plugged bx (perkütan bx modifikasyonu)
- Biyopsi iğnesi: 16 Gauge (1.6 mm)
- Biyopsi dokusu en az
  - 25 mm, 10 portal alan içermeli
- Biyopsi kontraendikasyonları
  - **Mutlak** (koagülopati, trombositopeni, biliyer tıkanıklık, uyumsuz hasta, enfeksiyon, kitlesel lezyonlar.....)
  - **Kısmi (göreceli)** (hemofili, asit, obezite, amiloidoz, enfeksiyon, asit ....)

# Karaciğer Biyopsisi İle İlgili Son Yaklaşımlar....

- Kronik Hepatit B ile enfekte hastalarda karaciğer fibrozisinin derecesi >> **Karaciğer Biyopsisi** ✓
- Altın standart yöntem ✓
  - İnvaziv bir yöntem olması,
  - Komplikasyon gelişme riski,
  - Örneklem hataları olabilmesi,
  - Değerlendirmeyi yapan hekime göre öznel sonuçlar rapor edilebilmesi,
  - Tekrarının zorluğu ve maliyetinin yüksek olması



Son dekatlarda non-invaziv yöntemlerin araştırılmasına ve yaygınlaşmasına neden olmuştur

# Günümüzde KHB'de Genel Tanısal Yaklaşımlar

Yeni gelişen teknolojiler

Kombine non-invaziv testler

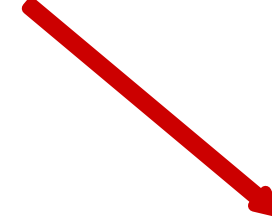
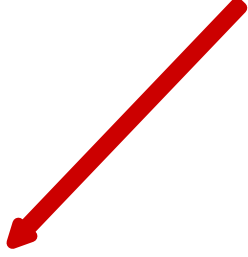
Karaciğer biyopsisi



Serolojik testler

Görüntüleme yöntemleri

# Karaciğer Fibrozis Derecesinin Non-invaziv Yöntemlerle Saptanması



## Serum Biyokimyasal Testleri

Direkt belirteçler  
İndirekt belirteçler



## Görüntüleme Yöntemleri

Transient ve Ultrason Elastografi  
(p-SWE, 2D-SWE)  
Manyetik Rezonans Elastografi



## Gelişen Teknolojiler

Genetik ve  
Mikrobiyom?



# Non-invaziv Testlerden Beklentiler...

---

- ✓ Karaciğerin şimdiki fibroz düzeyi
- ✓ İlerideki durumu (fibroz, varis kanaması, HCC gelişimi, dekompanasyon)
- ✓ Prognozu hakkında bilgi veren
- ✓ Tekrarlanabilir
- ✓ Ağrısız
- ✓ Kısa süren
- ✓ Yatış gerektirmeyen
- ✓ İşten alıkoymayan
- ✓ Hekimden hekime değişmeyen
- ✓ Ölüm riski olmayan
- ✓ Örneklem hatasına açık olmayan
- ✓ Ucuz > biyopsi
- ✓ Yaygın, ulaşılabilir
- ✓ Gerekirse poliklinikte/hasta başında yapılabilen
- ✓ Her hastada yapılabilen (INR sorunu, kolestaz, batında asit)

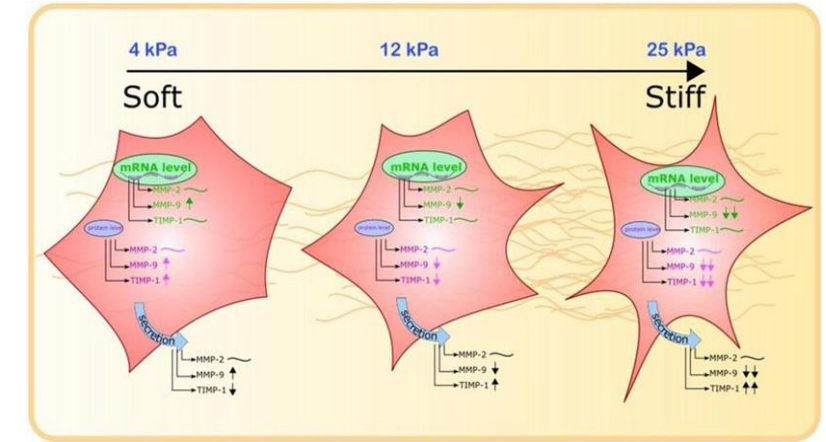
# Serum Biyokimyasal Testleri

- Hepatik fibrozis evresini değerlendirmek amacıyla >> Serum biyokimyasal testleri ✓
- Bu testleri kullanarak hepatik fibrozisi daha iyi öngörebilmek amacıyla >> Çeşitli ticari paneller ✓
- En yaygın olarak kullanılanlar;
  - FibroTest/FibroSure (Labcorp, Amerika Birleşik Devletleri)
  - FibroSpect (Prometheus Corp),
  - HepaScore (Quest Diagnostics),
  - ELF skoru (Avrupa Karaciğer Fibrozisi Çalışma Grubu paneli) vb.

# Serum Biyokimyasal Testleri – Direkt Belirteçler

**Direkt Belirteçler** > Hücre dışı matriks metabolizmasını doğrudan yansıtır

| Matriks Birikimi ile İlişkili Belirteçler | Matriks Bozulması ile İlişkili Belirteçler | Fibrozis ile İlişkili Sitokin ve Kemokinler |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| PICP                                      | MMP'ler                                    | PDGF                                        |
| PIIINP                                    | TIMP-1 ve TIMP-2                           | TGF- $\alpha$                               |
| Laminin                                   |                                            | TGF- $\beta$                                |
| Hyaluronik asit                           |                                            |                                             |
| Tip 1 ve 4 Kollajen                       |                                            |                                             |
| YKL-40                                    |                                            |                                             |



**PICP:** Prokollajen tip 1 karboksiterminal peptidi

**PIIINP:** Prokollajen tip 3 aminoterminal peptidi

**YKL-40:** Kitinaz-3 benzeri protein 1

**MMP:** Matriksmetalloproteinaz

**TIMP:** Doku metalloproteinaz inhibitörü

**PDGF:** Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

**TGF:** Transforme edici büyüme faktörü

# Serum Biyokimyasal Testleri – İndirekt Belirteçler

**İndirekt Belirteçler** > Karaciğer fonksiyonundaki değişiklikleri yansıtır

|                      |                                                                                                                                |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| APRI                 | AST, platelet count                                                                                                            |
| FibroTest/FibroSure  | $\alpha$ -2-macroglobulin, $\alpha$ -2-globulin, (haptoglobin), $\gamma$ -globulin, apolipoprotein, A1, GGT, total bilirubin   |
| ActiTest             | ALT, $\alpha$ -2-macroglobulin, $\alpha$ -2-globulin (haptoglobin), $\gamma$ globulin, apolipoprotein A1, GGT, total bilirubin |
| HepaScore            | Bilirubin, GGT, hyaluronic acid, $\alpha$ -2-macroglobulin, age, gender                                                        |
| FIB-4 index          | Platelet count, ALT, AST, age                                                                                                  |
| NAFLD fibrosis score | BMI, blood glucose levels, aminotransferase levels, platelet count, albumin, age                                               |
| PGA index            | Prothrombin index, GGT, apolipoprotein A1                                                                                      |
| FibroIndex           | Platelet count, AST, $\gamma$ globulin                                                                                         |
| FornsIndex           | GGT, cholesterol, platelet count, age                                                                                          |
| Fibrometer           | Platelet count, prothrombin index, AST, $\alpha$ -2-macroglobulin, hyaluronic acid, blood urea nitrogen, age                   |
| BARD score           | BMI, AST/ALT ratio, DM presence                                                                                                |

► **İndirekt testlerde en büyük kısıtlılık** >> Karaciğer fonksiyonundaki değişiklikleri yansıtmalarına rağmen **hücre dışı matriks metabolizması** hakkında **bilgi vermemektedir !**

# Serum Biyokimyasal Testleri – İndirekt Belirteçler

**İndirekt Belirteçler** > Karaciğer fonksiyonundaki değişiklikleri yansıtır

|                             |                                                                                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>FibroSpect II</b>        | Serum hyaluronic acid, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and $\alpha$ -2-macroglobulin |
| <b>ELF</b>                  | Hyaluronic acid level, amino-terminal propeptide of type III collagen level, and TIMP-1               |
| <b>ALBI grade</b>           | Bilirubin, albumin                                                                                    |
| <b>Lok index</b>            | Platelet count, AST, ALT, INR                                                                         |
| <b>GUCI</b>                 | Platelet count, AST, prothrombin index                                                                |
| <b>Bonacini-index (CDS)</b> | ALT/AST ratio, INR, platelet count                                                                    |
| <b>King's score</b>         | Age, platelet count, AST, INR                                                                         |
| <b>Pohl index</b>           | Platelet count, AST, ALT                                                                              |
| <b>VITRO score</b>          | Platelet count, von Willebrand factor antigen                                                         |
| <b>Zeng index</b>           | Age, $\alpha$ -2-Macroglobulin, GGT, and hyaluronic acid levels                                       |

► **İndirekt testlerde en büyük kısıtlılık** >> Karaciğer fonksiyonundaki değişiklikleri yansıtmamasına rağmen **hücre dışı matriks metabolizması** hakkında **bilgi vermemektedir !**

# Kronik Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Belirlemede Noninvazif Skorlama Sistemlerinin Yeri

## Role of Non-Invasive Scoring Systems in Detecting Fibrosis

 Fethiye Akgül<sup>1</sup>,  Tuba Damar Çakırca<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

<sup>2</sup>Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Özgün Araştırma / Original Article

Akdeniz Tıp Dergisi / Akdeniz Medical Journal

## Kronik Hepatit B Hastalarında Non-invaziv Fibrozis Skorlama Yöntemlerinin Karaciğer Biyopsisi ile Karşılaştırılması

### Comparison of Non-invasive Fibrosis Scoring Methods with Liver Biopsy in Chronic Hepatitis B Patients

Uğur KESİMAL, Şenay ÖZTÜRK DURMAZ

Klinik Dergisi 2022; 35(3): 164-70

## Kronik Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Belirlemede Noninvazif Skorlama Sistemlerinin Yeri

### Role of Non-Invasive Scoring Systems in Detecting Fibrosis in Chronic Hepatitis B

Emra Asfuroğlu-Kalkan<sup>1</sup> , İrfan Soykan<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; <sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Kronik hepatit; karaciğerdeki inflamasyonun 6 aydan daha uzun süre devam ettiği, etyolojik, klinik ve patolojik açılarından tanımlanan bir durumdur. Etiyolojide, hepatit B virüsü en önemli nedenlerinden biridir. Günümüzde, karaciğer biyopsisi altın standart test olarak kabul edilmekte birlikte komplikasyon riski, invaziv olması ve maliyeti nedeniyle alternatif yöntem arayışına neden olmaktadır. Çalışmamızın amacı; daha önce tedavi almamış kronik hepatit B tanılı hastalarda aspartat aminotransferaz (AST) - alanin aminotransferaz (ALT) oranını ("AST ALT ratio - AAR"), AST trombosit oranı indeksini ("AST platelet ratio index - APRI"), fibrozis 4 skorunu ("fibrosis 4 score - FIB-4"), yaş-trombosit indeksini ("age-platelet index - API"), Hui skorunu, Lok skorunu, Göteborg Üniversitesi siroz indeksini ("Göteborg University cirrhosis index - GUCI") ve siroz diskriminant skorunu ("Cirrhosis discriminant score - CDS") hesaplayarak karaciğer biyopsi sonucunu öngörebilme güçlerini değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Çalışmaya Mart 2013 - Kasım 2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nin Gastroenteroloji Klinikleri'nde ve 2019-2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde karaciğer biyopsisi yapılan naiv olgular dahil edildi. Olguların karaciğer biyopsisi ile eş zamanlı olarak noninvazif skorları değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza, 45 (%28.3) kadın, 114 (%71.7) erkek olmak üzere 159 hasta dahil edildi. AAR, APRI, FIB-4, API, Hui skoru, Lok skoru, GUCI ve CDS olmak üzere sekiz noninvazif fibrozis belirteci kullanıldı. Sirozu, siroz olmayan hastadan; hafif hepatiti, şiddetli hepatitten ayırmada, GUCI ve Hui noninvazif fibrozis belirteçleri sayısal olarak diğer tüm parametrelerden üstün olarak saptandı. Siroz olan hastayı siroz olmayan gruptan ayırırken, Hanley-McNeal testi kullanılarak yapılan AUROC ("area under - receiver operating characteristic") değerlerinin karşılaştırılmasında ise istatistiksel üstünlük sadece AAR ve API'ye karşı bulunmaktaydı ( $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ).

**Sonuçlar:** Çalışmamızda, birçok belirteç başarılı olmakla birlikte AUROC değerlerinin birbirlerinden anlamlı düzeyde üstünlüklerinin olmadığı görüldü ve tek başlarına karaciğer biyopsisine alternatif olamayacakları saptandı.

**Anahtar Sözcükler:** kronik hepatit B, fibrozis, karaciğer

### HEPATOLOGY FORUM

doi: 10.14744/hf.2022.2022.0025

## Evaluation of fibrosis with noninvasive biochemical tests in chronic viral hepatitis B

 Adem Kaya<sup>1</sup>,  Sezgin Barutcu<sup>2</sup>,  Murat Taner Gulsen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Gaziantep University School of Medicine, Gaziantep, Türkiye; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Gaziantep University School of Medicine, Gaziantep, Türkiye

### Abstract

**Background and Aim:** Early diagnosis and treatment of chronic hepatitis B (CHB) disease are important for the prevention of complications such as cirrhosis and hepatocellular cancer. Liver biopsy is an invasive, complicated, and expensive diagnostic method, which is the gold standard for detecting fibrosis. The aim of this study was to investigate the role of these tests in predicting liver fibrosis and treatment decision.

**Materials and Methods:** A total of 1051 patients diagnosed with CHB between 2010 and 2020 in the Gaziantep University Gastroenterology Department were retrospectively evaluated. AAR, API, APRI, FIB-4, KING score, and FIBROQ score were calculated at the time of onset diagnosis. In addition, the Zeugma score, a new formula that is thought to be more sensitive and specific, was determined. Non-invasive fibrosis scores were compared according to the biopsy results of the patients.

**Results:** In this study, the area values under the curve were 0.648 for the API score, 0.711 for the APRI score, 0.716 for the FIB-4 score, 0.723 for the KING score, 0.595 for the FIBROQ score, and 0.701 for the Zeugma score ( $p<0.05$ ). No statistically significant difference was obtained for the AAR score. The KING, FIB-4, APRI, and Zeugma scores were the best indicators for detecting advanced fibrosis. For KING, FIB-4, APRI, and Zeugma scores, the cutoff value for the prediction of advanced fibrosis were  $\geq 8.67$ ,  $\geq 0.94$ ,  $\geq 16.24$ , and  $\geq 9.63$  with a sensitivity of 50.52%, 56.77%, 59.64%, and 52.34%, specificity of 87.26%, 74.96%, 73.61%, and 78.11%, respectively ( $p<0.05$ ). In our study, we compared the globulin and GGT parameters with fibrosis, which we used in the Zeugma score formula. Globulin and GGT mean values were significantly higher in the fibrosis group ( $p<0.05$ ). There was a statistically significant correlation between fibrosis and globulin and GGT values ( $p<0.05$ ,  $r=0.230$  and  $p<0.05$ ,  $r=0.305$ , respectively).

**Conclusion:** The KING score was found to be the most reliable method for the noninvasive detection of hepatic fibrosis in patients with chronic HBV. The FIB-4, APRI, and Zeugma scores were also shown to be effective in determining liver fibrosis. It was shown that the AAR score was not sufficient for detecting hepatic fibrosis. The Zeugma score, a novel noninvasive test, is a useful and easy tool to evaluate liver fibrosis in patients with chronic HBV and has better accuracy than AAR, API, and FIBROQ.

### Introduction

Despite significant advances in primary prevention, diagnosis, and treatment, hepatitis B virus (HBV) infections continue to be a serious public health problem. Chronic HBV infection is a slow and insidious disease that can progress to cirrhosis and hepatocellular cancer over the years.<sup>[1]</sup> Early and effective antiviral treatment is one of the most important factors in preventing these complications. Therefore, early detection of fibrosis and effective antiviral treatment should be given to prevent the progression and complications of the disease.<sup>[2]</sup>

The degree of fibrosis in the liver is very important for the prognosis and treatment management of chronic HBV patients. The gold standard for detecting and grading liver fibrosis is liver biopsy. However, it should be kept in mind that complications such as pain, bleeding, infection, perforation, and, albeit rare, death may occur.<sup>[3]</sup> There are many scoring systems used to evaluate chronic hepatitis and fibrosis. The most commonly used scoring systems are ISHAK and METAVIR scoring systems. These scoring systems are very helpful in determining prognosis and directing clinical treatment. However, being an invasive method and possible complications are among the biggest limitations of the method. In addition, if fibrosis is not detected in the biopsies, it is necessary to perform a biopsy again in the future in terms of treatment. For this purpose, various noninvasive assessment methods and scoring systems have been developed to predict fibrosis.<sup>[4-6]</sup>

There are two types of noninvasive methods in the evaluation of fibrosis. The first is the imaging method in which liver stiffness is evaluated. This includes transient elastography (FibroScan), magnetic resonance elastography, and acoustic radiation force impulse imaging. FibroScan is the most commonly used method among these. However, besides being an expensive and not easily accessible method, obesity, pregnancy, and cholestasis are the limitations of this method.<sup>[6-8]</sup> The second is the serological method in which various serum biomarkers and formulas obtained with biochemical parameters are used. The methods most



# Is serum high-mobility group box 1 level correlated with hepatitis B?

Ahmet Cagkan Inkaya, MD<sup>a</sup>, Nazlim Aktug Demirci<sup>b</sup>, Lutfi Saltuk Demir, MD<sup>d</sup>, Onur Ural, MD<sup>b</sup>, Fatma Arpacı, PhD<sup>g</sup>

## Abstract

**Background:** High-mobility group box 1 (HMGB1) is a protein that is released from injured liver cells. We aimed to evaluate the association between HMGB1 levels and liver injury.

**Method:** This cross-sectional case-control study included 100 patients who underwent liver biopsy and modified Knodell score. HMGB1 levels were determined with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results:** Mean serum HMGB1 levels of patients with early-stage fibrosis (stage 1–3) were significantly higher than those of patients with advanced-stage fibrosis (stage 4) ( $P = .001$ ). HMGB1 levels of patients with advanced-stage fibrosis were lower than those of patients with early-stage fibrosis. However, this correlation was not statistically significant. In addition, HMGB1 levels of patients with early-stage fibrosis were lower than those of patients with advanced-stage fibrosis. However, this correlation was not statistically significant. In addition, HMGB1 levels of patients with early-stage fibrosis were lower than those of patients with advanced-stage fibrosis. However, this correlation was not statistically significant.

**Conclusion:** In this study, we demonstrated that serum HMGB1 levels were not correlated with severity of the liver damage.

**Abbreviations:** ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, HBV DNA = hepatitis B virus DNA, HMGB1 = high-mobility group box 1.

**Keywords:** alarmin molecules, chronic hepatitis B, fibrosis, HMGB1, liver injury.

The Clinical Significance of Serum Apoptotic Cytokeratin 18 Neopeptide M30 (CK-18 M30) and Matrix Metalloproteinase 2 (MMP-2) Levels in Chronic Hepatitis B Patients with Cirrhosis

Sua Sumer<sup>1,\*</sup>, Nazlim Aktug Demir<sup>2</sup>, Servet Kölgelir<sup>3</sup>, Ahmet Cagkan Inkaya<sup>4</sup>, Abdullah Arpacı<sup>5</sup>, Lutfi Saltuk Demir<sup>6</sup>, Onur Ural<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Selcuk University, Faculty of Medicine, Konya, Turkey

<sup>2</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Adiyaman State Hospital, Adiyaman, Turkey

<sup>3</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Adiyaman University, Faculty of Medicine, Adiyaman, Turkey

<sup>4</sup> Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

<sup>5</sup> Department of Biochemistry, Adiyaman University, Faculty of Medicine, Adiyaman, Turkey

<sup>6</sup> Public Health Management Center, Konya, Turkey

\*Corresponding author: Sua Sumer, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Selcuk University, Konya, Turkey. Tel: +90-5058746251, Fax: +90-3322412184, E-mail: suasumer@gmail.com.

## ABSTRACT

**Background:** Serum apoptotic cytokeratin 18 neopeptide M30 (CK-18 M30) and matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) have been popular markers for detecting liver fibrosis in recent years. CK-18 is a major intermediate filament protein in liver cells and one of the most prominent substrates of caspases during hepatocyte apoptosis. MMP-2 plays an important role in tissue remodeling and repairing processes during physiological and pathological states.

**Objectives:** The objective of this study was to investigate the significance of CK-18 M30 and MMP-2 levels for clinical use in patients with chronic hepatitis B (CHB), as well as their sensitivity in determining cirrhotic patients.

**Patients and Methods:** This study included 189 CHB patients and 51 healthy controls. A modified Knodell scoring system was used to determine the fibrosis level in chronic hepatitis B patients. CK-18 M30 levels were determined with an M30-Apoptosense ELISA assay. MMP-2 levels were determined with the ELISA assay.

**Results:** The study group consisted of 132 (69.8%) males and 57 (30.2%) females, and the control group consisted of 25 males (49.0%) and 26 females (51%). Patients' CK-18 M30 levels were higher than values of the control group (308 [1–762] vs. 168 [67–287],  $P = 0.001$ ). Serum MMP-2 levels were found to be statistically higher in the patient group with respect to the controls (3.0 [1.1–6.8] vs. 2.0 [1.2–3.4],  $P = 0.001$ ). The highest serum CK-18 M30 and MMP-2 levels were measured in patients with cirrhosis. Serum apoptotic CK-18 M30 levels positively correlated with advanced stage, fibrosis stage, serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels ( $P = 0.001$ , 0.033, 0.001, and 0.001, respectively). Serum MMP-2 levels positively correlated with fibrosis stage, serum ALT, and AST levels ( $P = 0.001$ , 0.001, and 0.001, respectively).

**Conclusions:** Our study indicated that CK-18 M30 and MMP-2 levels were higher in CHB patients compared to healthy controls and they were in association with significant hepatic fibrosis, especially cirrhosis.

## INTRODUCTION

**Results:** In a group of adult patients with CHB, AnxA2 levels based on fibrosis stages, serum AnxA2 levels were higher than those of patients with advanced stage fibrosis (stages 3 and 4) ( $P = .001$ ). AnxA2 levels of patients with advanced stage fibrosis were lower than those of patients with early stage fibrosis. However, this correlation was not statistically significant.

**Conclusions:** AnxA2 is a useful biomarker for early stage fibrosis.

**Keywords:** Annexin A2, Hepatitis B, Chronic, Liver Fibrosis, AnxA2.

correlated with

Lutfi Saltuk Demir<sup>4</sup>, Fatma

Faculty of Medicine, Konya,

Faculty of Medicine,

Faculty of Medicine, Ankara,

Faculty of Medicine, Konya, Turkey

Key

association between fibrosis levels

study.

contained 25 males (49.0%) and 26 females (51%). Serum BMP-7 values of patients with advanced stage fibrosis were found to be statistically higher than those of patients with early stage fibrosis. However, this correlation was not statistically significant. In addition, BMP-7 levels of patients with advanced stage fibrosis were lower than those of patients with early stage fibrosis. However, this correlation was not statistically significant. In addition, BMP-7 levels of patients with advanced stage fibrosis were lower than those of patients with early stage fibrosis. However, this correlation was not statistically significant.

hepatitis B infection.

# Serum Biyokimyasal Testlerinde Çeşitli Kısıtlılıklar

- Hücre dışı matriks metabolizmasını gösterdiği için;
  - ✓ Yüksek inflamatuvar aktivite varlığında  Doğruluk yüksek
  - ✓ Düşük inflamatuvar aktivite varlığında  Doğruluk düşük
  - ✓ **Ara değer fibrozis derecelerinin ayrımında güvenli değil**
- Belirteçler karaciğer spesifik değildir >> Başka organlardaki inflamasyon değerlendirmeyi etkiler
- Bu nedenle doğru hastalarda uygun test seçimi önemlidir

# Görüntüleme Yöntemleri

## Ultrasonografi

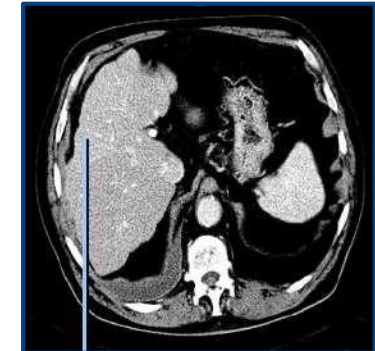
- Ucuz, non-invazif
  - KC yüzeyinde düzensizlik ve nodülarite en duyarlı USG bulgusu
  - Portal hipertansiyon tanısı
    - Portal ven dilatasyonu ( $>1.2$  cm)
  - Splenomegali tanısı
    - Dalak bipolar çapı  $> 12$  cm
- Dalak çapı klinik olarak portal hipertansiyon ( $\geq 10$  mmHg) ile anlamlı birliktelik gösteren tek USG işaretidir

## Magnetik rezonans, bilgisayarlı tomografi

- İleri evre karaciğer hastalığı (siroz, kanser) tanısı



Karaciğer sol lob yüzeyinde düzensizlikler, kaudat lob hipertrofisi ve kaba patern



# Fibroscan Cihazı



## Elektronik platform

Ultrasonic sinyal alıcı  
Sayısal sinyal oluşumu

## Entegre bilgisayar

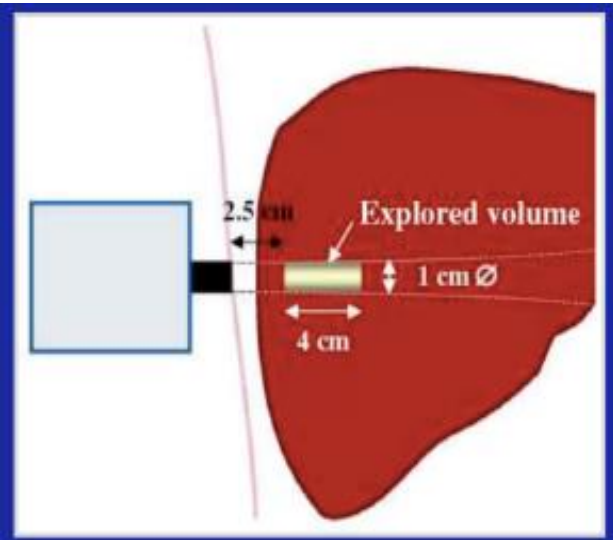
Sertlik ölçümü  
Test veritabanı

Özel teknolojiyle donatılmış problar



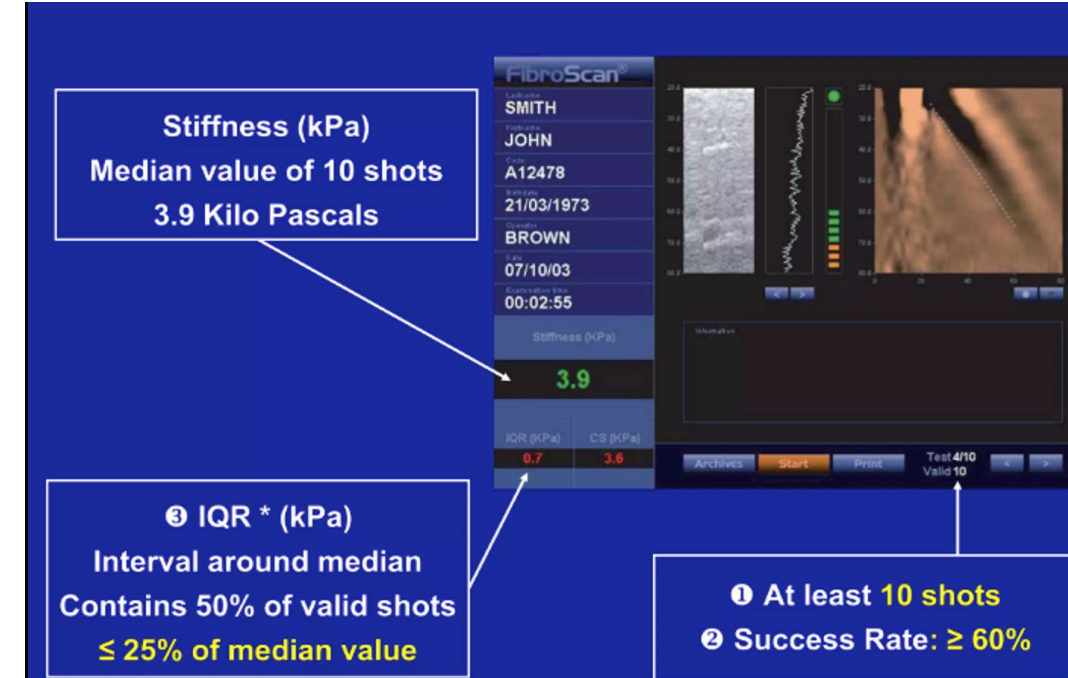
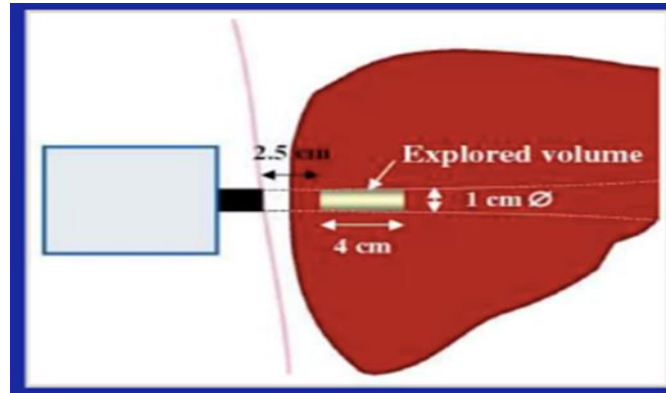
US dönüştürücü  
(3,5 Mhz)

Vibratör  
(50 Hz)

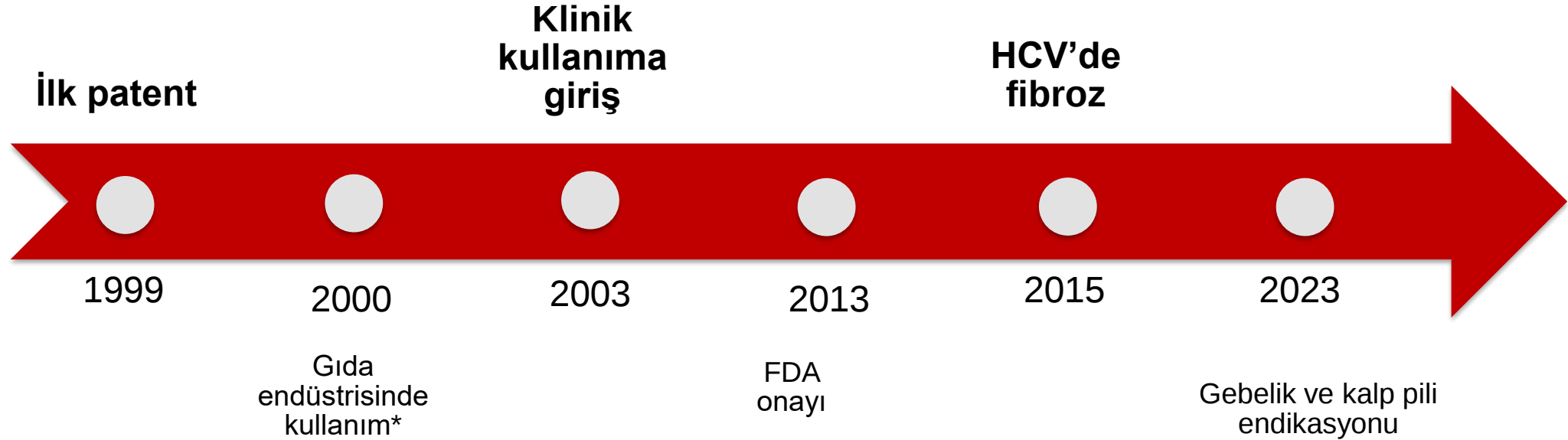


# Hepatik Elastografi (Fibroscan)

- Ultrasonik prob ile düşük frekans ve amplitüdlü titreşimler gönderir
- Oluşan dalgalar elastik dokuda yayılır
- Dalganın iletim hızı dokunun sertliği ile ilişkilidir
- Esneklik (“elasticity”) ve sertlik (“stiffness”) saptanır
- Kilopascal (kPa) cinsinden sonuç verir
- Ölçülen karaciğer hacmi 4 cm<sup>3</sup>



# Fibroscan – Düünden Bugüne



**\*Peynirin olgunlaşmasını test etmek için kullanılmıştır.**

Benedito J, Carcel J, Clemente G, Mulet A. Cheese maturity assessment using ultrasonics. *J Dairy Sci* 2000;83:248-254.

# Fibroscan - Hepatolojideki Yeri

## Liver Transplant

- Improved efficacy in detecting signaling increases in LS that are related to inflammation and increased portal pressure, both of which frequently associated with the development of rejection, and worsening fibrosteatosis.
- Lack of standardized cut-offs for this category of patients warrants a different approach for the interpretation of the results as compared to the population of nontransplant liver disease patients

## Diabetes Mellitus and NAFLD

- Useful in the evaluation of liver damage in terms of steatosis and fibrosis in patients with T2DM.
- Recommended by the current NAFLD clinical practice guidelines from the EASL, EASD and EASO as a noninvasive test for the evaluation of liver fibrosis.
- Changes in fibrosis over time as assessed by FibroScan® have been demonstrated to be important drivers of prognosis.

## Chronic Viral Hepatitis

- FibroScan® is useful for evaluation of disease progression and follow-up.
- A significant LS decline has been shown to be associated with histological improvement, thus confirming the usefulness of FibroScan® for long-term monitoring of HBV patients.
- In the HCV setting, LS regression has been shown to be fast after response to DAAs.

## Primary Biliary Cirrhosis

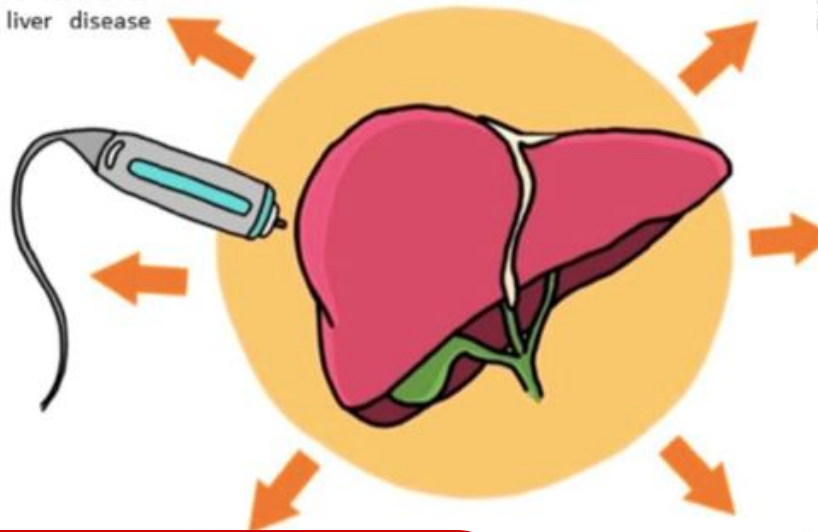
- Recommended by EASL and CPGs in clinical practice for disease staging and follow-up.
- Corpechot C et al. identified the values of 8 and 15 kPa ( $p < 0.0001$ ) as optimal cut-offs for LSM to divide patients into low, medium and high risk at the first measurement.

## Primary Sclerosing Cholangitis

- Lack of a statistically significant correlation between LS measured by VTCE and stenosis of the intra- and extrahepatic ducts and the degree of fibrosis.
- The cut-offs suggested by Tafur et al. and Corpechot et al. to classify the severity of mild to moderate and moderate to severe fibrosis are as follows: F0 -F1/F2 =  $< 11.1$  kPa; F2/F3-F4 =  $\geq 11.1$  kPa.

## Autoimmune Hepatitis

- LSM is mostly useful in disease follow-up.
- Biochemical remission, primary treatment goal of AIH, is strongly associated with a reduction in LS measured by VTCE.
- The optimal LSM cut-off values for liver fibrosis stages are 6.45 kPa for  $\geq F2$ , 8.75 kPa for  $\geq F3$ , and 12.50 kPa for F4.



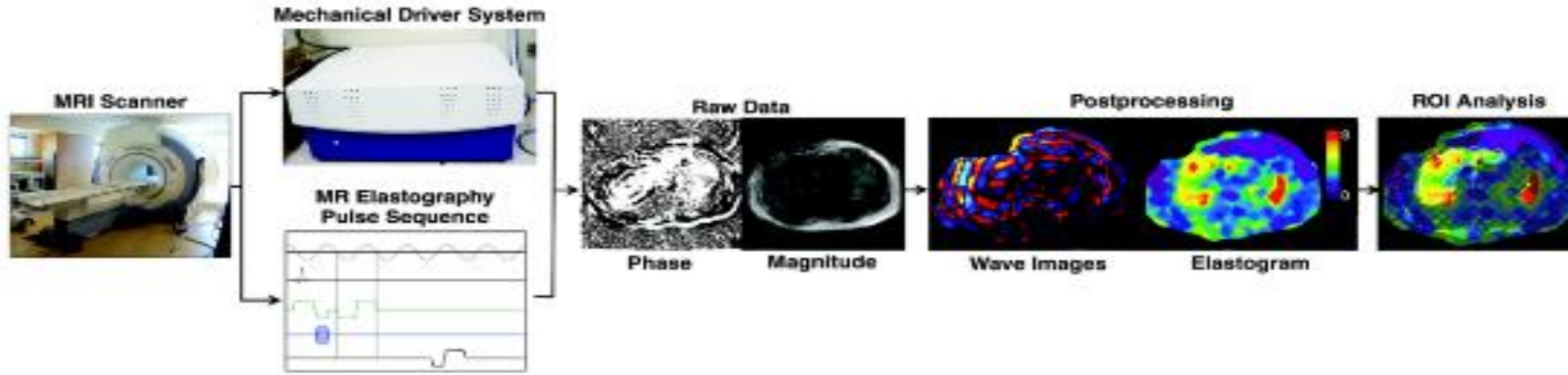
# Hepatik Elastografi - Fibroscan

- Günümüzde karaciğer fibrozisi ve yağlanmasında en sık kullanılan non-invaziv tetkik
- Tedavi öncesi değerlendirme, tedavi kararı verme, tedavi sonrası takipte kullanılabilir
- Prognoz, komplikasyon prediksyonunda kullanılabilir
- Kullanımı kolaydır, hasta başında kullanılabilir
- Öğrenme eğrisi kısadır
- Tekrarlanabilir
- Yan etkisi yoktur
- Maliyet yaygın kullanımını kısıtlar
- Tek başına değil, kombine kullanımı önerilir



- **Kısıtlılıkları;**
- Obezite (XL prob ile başarı %60 artar)
- Operatörün deneyimi
- Akut hepatit durumu (KCFT yüksekliği)
- Ekstrahepatik kolestaz
- KKY
- Dar interkostal aralıklı hasta
- Asit
- **Gebelik**
- **Aktif implantlı hastalar (kalp pili, ICD)**

# Magnetik Rezonans Elastografi



- Sirozda “cut off” değeri 4.13 kPa
- Avantajları
  - Obez veya asitli hastalarda kullanılabilir
  - Dar interkostal aralıkla sınırlanmaz
  - Hafif fibrozu tanımlayan elastografik metodlardan daha yüksek duyarlılığa sahiptir

| Parametreler | Transient Elastografi          | ARFI                                         | 2D-SWE                                                         | MR Elastografi                              | Serum Biyokimyasal Testler |
|--------------|--------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|
| Avantajları  | Doğruluk yüksek<br>Hızlı sonuç | Doğruluk yüksek<br>Hızlı sonuç               | Doğruluk yüksek<br>Hızlı sonuç                                 | Doğruluk yüksek                             | Bulunabilirlik             |
|              | Tekrarlanabilirlik             | Tekrarlanabilirlik                           | Tekrarlanabilirlik                                             | Tekrarlanabilirlik                          | Tekrarlanabilirlik         |
|              | Öğrenilmesi çok kolay          | Öğrenilmesi kolay                            | Öğrenilmesi kolay<br>(Diğer USG'lerden daha geniş ölçüm alanı) | Tüm karaciğerin incelenmesi                 |                            |
|              |                                | Konvansiyonel USG görüntüleri de elde edilir | Konvansiyonel USG görüntüleri de elde edilir                   | Konvansiyonel MR görüntüleri de elde edilir |                            |
|              |                                | Obesite ve asit sınırlayıcı değil            | Asit sınırlayıcı değil                                         | Obesite ve asit sınırlayıcı değil           |                            |

| Parametreler   | Transient Elastografi                                  | ARFI                                               | 2D-SWE                                        | MR Elastografi                                | Serum Biyokimyasal Testler                    |
|----------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Dezavantajları | Teknik ekipman gereksinimi                             | Teknik ekipman gereksinimi                         | Teknik ekipman gereksinimi                    | Teknik ekipman gereksinimi                    | Nonspesifik (hemoliz, inflamasyon)            |
|                | Orta düzey maliyet                                     | Orta düzey maliyet                                 | Orta düzey maliyet                            | Yüksek maliyet, Zaman alan işlem              | Nispeten yüksek maliyet, sınırlı kullanım     |
|                | Fibrozinin ara değerlerinin sınırlı tanınması          | Fibrozinin ara değerlerinin sınırlı tanınması      | Fibrozinin ara değerlerinin sınırlı tanınması | Fibrozinin ara değerlerinin sınırlı tanınması | Fibrozinin ara değerlerinin sınırlı tanınması |
|                | Ölçüm alanının kör seçimi                              |                                                    |                                               |                                               |                                               |
|                | Obesite ve asit varlığında sınırlı değerlendirme       | Sonuç değerlerinin yakın olması, küçük ölçüm alanı |                                               |                                               |                                               |
|                | Akut hepatit, kolestaz ve KY varlığında yanlış (+)'lik | Kalite kriterleri iyi tanımlanmamış                | Kalite kriterleri iyi tanımlanmamış           |                                               |                                               |

# GELİŞEN TEKNOLOJİLER

---

- **Genetik Yatkınlık**

- İnsanlar arasındaki genetik farklılıkların karaciğer fibrozisinin ortaya çıkışı ile ilgili olduğu gösterilmiş
- Yapılan çalışmalarda yüksek fibrozis veya steatoz riskinin, belirli gen polimorfizmleriyle bağlantılı olduğu bulunmuş
- Bir araştırmada; **TM6SF2** ve **PNPLA3** genlerinin varyasyonları ile steatoz arasındaki ilişki gösterilmiş
- Ayrıca, gen ekspresyonlarını ayarlayan RNA fragmanları olan mikroRNA'dan; miRNA122, karaciğer fibrozisi olan NAFLD hastalarında korele olarak bulunmuştur

# GELİŞEN TEKNOLOJİLER

---

- **Mikrobiyom**

- Çalışmalarda belirli bir bağırsak florasının artan karaciğer sirozu riski ile ilişkili olduğu fark edilmiş
- Obezite, NAFLD ve gastrointestinal malignitelerin gelişme riski, disbiyotik bir mikrobiyomun varlığı ile ilişkili bulunmuş
- Hafif/orta dereceli NAFLD'yi şiddetli NAFLD'den ayırt etmede umut verici potansiyele sahip 37 bakteri türünden oluşan bir mikrobiyom olduğu gösterilmiş

# SONUÇ



## Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD)

Karaciğer hastalığının evrelendirmesi açısından karaciğer biyopsisi ya da elastografi gibi non- invaziv testlerin tedavi kararına yardımcı olacağı vurgulanmaktadır !

,

## Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL)

Biyokimyasal testler ve HBV belirteçleri ile hastalığın evresi net olarak gösterilemediğinde karaciğer biyopsisi ya da non-invaziv testler önerilmektedir ✓

Non-invaziv testlerden özellikle transient elastografinin sirozun saptanmasındaki tanısal doğruluğuna vurgu yapılmaktadır;

**Ancak tüm non-invaziv testlerin sirozun saptanmasında değil de siroz tanısının dışlanmasında daha iyi olduğu konusunda da uyarılar mevcuttur !**

*Terrault NA, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4).*

*EASL. 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).*



**Teşekkürler....**