

# Türkiye’de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi

Prof. Dr. Atilla ÖKTEN

Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Ülkemizin önemli sağlık sorunlarından biri de ölümcül hastalıklara yol açan viral hepatitlerdir. 1965 yılında hepatit B virusu'nun (HBV), 1970 yılında hepatit A virusunun, 1977 yılında hepatit D (delta) (HDV) virusunun, 1989'da hepatit C virusu'nun (HCV) nun, 1990'da hepatit E virusunun ve 1991 yılında hepatit G virusunun tanınması, özellikle B, C, D viruslarının kronikleşme özelliklerinin gösterilmesi, kronik karaciğer hastalıklarının etiyojisinde bu virusların önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Hepatit B Virus (HBV) enfeksiyonu tüm ülkelerin olduğu gibi, ülkemizin de en önemli sağlık sorunlarından biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin (2 milyar insan) bu virüsle karşılaştığının serolojik delilleri söz konusudur. Yine, yaklaşık 400 milyon kişinin bu virüsü taşıdığı tahmin edilmektedir. Her yıl bir milyondan fazla insan HBV ile ilgili kronik karaciğer hastalıklarından (siroz ve hepatosellüler karsinoma) ölmektedir. Ülkemizde de yaklaşık 3-4 milyon insanın bu virüsü taşıdığı bilinmektedir.

Hepatit B virüsü akut ve kronik hepatitler, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomanın başlıca nedenlerindedir. Peri-natal ve çocukluk döneminde enfeksiyon subklinik veya anikterik bir seyir gösterir ve oldukça yüksek kronikleşme riski taşır. Kronikleşme oranı % 70-90 arasında değişir. Eriş-

kinlerde ise bu risk oldukça düşük olup, yaklaşık % 5 civarındadır. Kronik B hepatitinin doğal seyrinde üç klinik tablo söz konusudur:

**A. HBeAg pozitif kronik hepatit:** Klinik, biyoşimik ve histopatolojik kronik hepatit bulguları ile birlikte serolojik olarak HBsAg ve HBeAg pozitifliği ve serum HBV-DNA'sının 100.000 kopi / ml 'den fazla olması ile karakterizedir.

**B. HBeAg negatif kronik hepatit:** Klinik, biyoşimik ve histopatolojik kronik hepatit bulguları ile birlikte serolojik olarak HBsAg pozitifliği, HBeAg negatifliği ve serum HBV-DNA 'sının yine 100.000 kopi / ml'den fazla olması ile karakterizedir.

**C. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı:** Klinik, biyoşimik ve histopatolojik bulguların normal olmasına rağmen, HBsAg'nin 6 aydan fazla, devamlı pozitif olması ile karakterizedir. HBeAg negatif ve Anti-HBe pozitifdir. HBV-DNA'sı PCR ile negatif veya çok düşük düzeylerde dir. Kronik hepatit B 'nin klinik tabloları ve özellikleri (Tablo 1)'de belirtilmiştir.

**Tablo 1.** Kronik Hepatit B' nin klinik tabloları

KH B	ALT	Histoloji	HBsAg	HBeAg	HBV DNA
HBeAg pozitif	yüksek	aktif	+	+	10 <sup>7</sup> -10 <sup>10</sup> /ml
HBeAg negatif	yüksek	aktif	+	-	10 <sup>4</sup> -10 <sup>8</sup> /ml
İnaktif HBsAg taşıyıcılığı	normal	inaktif	+	-	-

Ayrıca, son yıllarda yapılan birçok araştırma ile HBV enfeksiyonunun, dolaşımında HBsAg yokluğunda dahi, persiste ettiği gösterilmiştir. Buna "occult HBV enfeksiyonu" denilmektedir. Bu enfeksiyon, çoğunlukla HBV antijenlerine karşı pozitif antikorlarla (anti-HBc±anti-HBs) birlikte dir. Günümüzde, bu "occult" enfeksiyonda HBV-DNA 'sının integre veya serbest episomal formlarının varlıklarının delilleri söz konusudur. Sonuç olarak, "occult" enfeksiyonda, viral replikasyon ve gen ekspresyonunun belirgin süpresyonundan bahsedilmektedir.

Hepatit D virusu defektli bir virus olup, hastalık yapması için HBV'na gereksinimi vardır. HDV enfeksiyonu ko-enfeksiyon ve süper- enfeksiyon olmak üzere iki şekilde görülebilir. Son yıllarda karaciğer transplantasyonlarından sonra görülen ve latent seyir gösteren üçüncü bir enfeksiyon şekli de tanınmaktadır. Karaciğer hastalığının bulguları söz konusu değildir. Ko-enfeksiyonun kronikleşme oranı % 2-7 arasında olmasına rağmen, süper enfeksiyonun kronikleşme oranı % 90'na yaklaşmaktadır. Kronik D hepatiti ağır ve ilerleyici bir seyir gösterir, vakaların yaklaşık % 70'inde siroza neden olur. Dünyada yaklaşık 400 milyon HBsAg taşıyıcısının % 5'nin HDV ile enfekte olduğu ileri sürülmektedir. Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi, ülkemizde de HDV enfeksiyonuna endemik olarak rastlanmaktadır. Son yıllarda, HDV enfeksiyonunda belirgin bir azalmanın olduğu dikkati çekmektedir. Bu azalmanın başlıca nedenleri HBV'na karşı aşılama, sosyo-ekonomik koşullarda iyileşme ve HBV'na karşı alınan genel korunma yöntemlerinin başarılı bir şekilde uygulanmasıdır. HDV enfeksiyonunun tanısı için Anti-HDV antikorlarından (Ig M ve özellikle Ig G) ve serumda HDV-RNA'dan yararlanır. Ülkemizde, özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde, HDV enfeksiyonu önemini korumaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hepatosellüler karsinoma riskinin, eski bilgilerin aksine, fazla olduğu ileri sürülmektedir.

Hepatit C virusunun neden olduğu C tipi viral hepatit yine dünyanın başlıca sağlık problemlerinden biridir. Yaklaşık 170 milyon insan HCV ile enfektedir. Avrupa'da prevalans % 0.5-2 arasında değişmektedir. Amerika'da 4 milyon, Batı Avrupa'da 5 milyon kronik HCV taşıyıcısı vardır. Ülkemizde Anti-HCV pozitifliği % 1 civarında olmasına rağmen, kronik hepatit ve karaciğer sirozundaki katkısı yaklaşık % 25 civarındadır. HCV'nun önemli özelliklerinden biri oldukça yüksek oranlarda (% 85 civarında) kronikleşmesi, diğeri ise kronik enfeksiyonun genelde asemptomatik seyretmesidir.

Gelişmiş ülkelerde HCV'ü akut hepatitin % 20'sinden, kronik hepatitin % 70'inden, karaciğer sirozunun % 40'ından, hepatosellüler karsinomanın % 60'ından ve karaciğer transplantasyonunun % 30'undan sorumlu tutulmaktadır.

#### **Konuya üç şekilde yaklaşım sağlanacaktır:**

1. Ülkemizde kronik hepatitlerin etiyojisi ve son dekattaki değişiklikler
2. Ülkemizde karaciğer sirozunun etiyojisi ve son dekattaki değişiklikler
3. Hepatosellüler karsinoma sıklığı ve etiyojisi

### **ÜLKEMİZDE KRONİK HEPATİTLERİN ETİYOLOJİSİ VE SON DEKATTAKİ DEĞİŞİKLİKLER**

Kronik hepatitlerin ilerleyerek karaciğer sirozuna, bir bölümünün de hepatosellüler karsinoma'ya dönüşmesi ve bir kısım etiyojistik etkenin önlenebilir olması önemini daha da artırmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar ülkeden ülkeye etiyojistik dağılımın değişebildiğini göstermektedir. Bu amaçla, Bilim Dalımızda, Mart 1997-Aralık 2001 tarihleri arasında, tanılan karaciğer ponksiyon biyopsisi ile kesinleştirilen, 1104 vakanın etiyojistik dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Kronik hepatitlerde etiyojistik dağılım (Mart 1997-Aralık 2001)

<b>Etiyojisi</b>	<b>Vaka Sayısı</b>	<b>%</b>
HBV	622	56.4
HCV	421	38.1
HDV	32	2.9
HBV+HCV	8	0.7
OİH	21	1.9
*HBcAg: %41 Anti HBe: %59		
Toplam	1.104	100

Kronik hepatit etiyojisinde HBV ve HCV viruslarının belirgin etiyojistik faktörler olduğu dikkati çekmiştir. Hepatit B virusunun katkısı % 56.4 ve HCV'nin katkısı % 38.1 bulunmuştur. HDV'nin katkısı ise sadece % 2.9 dur. Oto-immun hepatitin etiyojistik faktör olarak katkısı % 1.9 dur. Kronik hepatit B'nin % 41'nin HBeAg pozitif, % 59'nun HBeAg negatif kronik hepatit B olduğu saptanmıştır. Bu serimizde kriptojenik kronik hepatit vakalarına rastlanmamıştır. HBV+HCV % 0.7 oranında tespit

**Tablo 3.** Kronik hepatit: yıllara göre etiyolojik değişim

Etiyoloji	1991-1994	1994-1997	Mart 1997-Aralık 2001
	%	%	%
HBV	56	46.5	56.4
HCV	23	35	38.1
HDV	6.8	4.5	2.9
HBV+HCV	3	3	0.7
OİH	1.5	1.5	1.9
Kriptojenik	9	8.9	0
İlaç	0.7	0.2	0
Vaka Sayılan	296	527	1.104

edilmiştir. Tablo 3'de görüldüğü gibi 1991-1994, 1994-1997 ve Mart 1997-Aralık 2001 tarihleri arasında yapmış olduğumuz kronik hepatitlerin etiyolojik dağılımındaki değişiklikleri şu şekilde özetleyebiliriz. HBV'nin katkısı oynamalar olmakla birlikte % 50'nin üzerindedir. HCV'nin katkısında ise belirgin bir artış dikkati çekmektedir. 1991-1994 tarihleri arasında HCV'nin katkısı % 23 iken Mart 1997-Aralık 2001 tarihleri arasında oran % 38.1'e ulaşmıştır. HDV'nun katkısında ise belirgin azalmanın olduğu görülmüştür. Oran % 6.8'den % 2.9'a kadar gerilemiştir. Oto-immun hepatit, ilaç ve kriptojenik hepatit oranlarında ise bir farklılık dikkati çekmemiştir. Sonuç olarak ülkemizde kronik hepatit etiyolojisinde HBV'nin birinci sırada olduğu ve önemini koruduğu, HCV'nin gittikçe artan oranlarda olmak üzere ikinci sırada yer aldığı, HDV'nin etiyolojik katkısının azaldığı dikkatimizi çekmiştir. Kronik Viral Hepatitler açısından değerlendirildiğinde; kronik hepatitlerin etiyolojisinde % 97.4 oranında rol oynadığı görülmektedir.

#### İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı:

Ülkemiz için ciddi bir sağlık sorunu olan HBV enfeksiyonu spektrumu içinde önemli bir yer tutan inaktif HBsAg taşıyıcılığı eskiden asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı veya sağlıklı HBsAg taşıyıcılığı gibi isimlerle de bilinmekte idi. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı görülme oranı % 5-10 arasında değişmekte olup, ortalama % 7 civarındadır. Bilim dalımızda, 1987-1995 yılları arasında izlediğimiz ve retrospektif değerlendirdiğimiz 372 vakayı kapsayan inaktif HBsAg taşıyıcılığı çalışmamızda aşağıda belirtilen özellikler dikkatimizi çekmiştir: 1. Tüm vakaların % 71.5'nin 20-40 yaş arasında bulunduğu ve % 58.3'nün erkek, % 41.7'sinin kadın olduğu saptanmıştır. Vakaların büyük çoğunluğunda klinik (% 87) ve biyopsimik (% 80-92) bulgular normal bulunmuştur. Hastaların % 13'ünde bulunan hepatomegalinin sıklıkla hepa-

tosteatoz, % 8-20'sinde saptanan nonspesifik aminotransferaz yüksekliğinin (normalin 2 katından az) ise kronik hepatit dışı nedenlere (steatoz, ilaç) bağlı olduğu belirlenmiştir. İleriye dönük izlenen 256 hastanın 58'inde izleme süresi 3 yılın üzerinde olup, HSK gelişen vaka olmamıştır. Hastaların HBsAg/Anti-HBs serokonversiyon insidensi % 1.1 bulunmuştur. Sonuç olarak, inaktif HBsAg taşıyıcılığının selim bir hastalık tablosu olduğu, HSK riskinin eskiden belirtildiği gibi çok abartılmaması gerektiği ve yılda bir kez izlenmelerinin yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.

### ÜLKEMİZDE KARACİĞER SİROZUNUN ETİYOLOJİSİ VE SON DEKATTAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Sağlık sorunlarımızın önemli nedenlerinden biride ölümcül bir hastalık olan karaciğer sirozudur. Başlıca iki neden kronikleşen viral hepatitler ve alkoldür. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımıdır. Uzakdoğu, Orta-Doğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise başlıca neden kronik viral hepatitlerdir.

Son 10 yılda moleküler biyolojideki ilerlemeler, kronik hepatit C'nin viroloji ve serolojisi, epidemiyolojisi, klinik özellikleri, tanı ve tedavisindeki gelişmeler, özellikle HBV'ye nazaran kronikleşme özelliğinin çok daha yüksek oranlarda olması, bu virusun önemini daha da arttırmıştır. Bu nedenle karaciğer sirozunun etiyolojisindeki değişiklikleri ve HCV'nin katkısını araştırmak amacıyla 1998-2001 yılları arasında tanısı karaciğer ponksiyon biyopsisi veya laparoskopi ile kesinleştirilmiş 573 vaka değerlendirilmiştir. Tablo 4'de görüldüğü gibi viral hepatitlerin katkısı % 55.1, alkolün katkısı % 12.4, alkol+viral hepatitlerin katkısı % 4 bulunmuştur. Diğer nedenlerin (metabolik hastalıklar, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, oto-immun hepatit gibi) katkısı % 12.1 oranındadır. Kriptojenik siroz oranı ise % 16.4'dır.

**Tablo 4.** Karaciğer sirozu etiyolojisi

Etiyolojik	Vaka Sayısı	%
Viral	316	55.1
Kriptojenik	94	16.4
Alkol	71	12.4
Alkol+Viral	23	4
Diğerleri	69	12.1
Toplam	573	

Tablo 5'de görüldüğü gibi viral hepatitlerin katkıları değerlendirildiğinde; HBV'nin katkısı % 45.9 , HCV'nun katkısı % 31.3, HDV'nun katkısı % 19.6 bulunmuştur. HBV'u+ HCV'nun birlikteliği ise % 3.2 oranındadır. Bu araştırma, ülkemizde viral hepatitlerin (HBV, HCV ve HDV) başlıca siroz nedeni olduğunu kanıtlamaktadır. Özellikle HBV'u en önemli etiyojik neden olarak önemini korumaktadır. Ayrıca, sebebi bilinmeyen (kriptojenik) nedenlerde de büyük oranlarda azalmalar olmakla birlikte (% 33.4'den % 16.4'e), yine de dikkat çekici oranlardır. Çeşitli yıllar arasında, karaciğer sirozu etiyojisine yönelik yapmış olduğumuz araştırmalar toplu halde Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Karaciğer sirozunun etiyojisine yönelik yapmış olduğumuz araştırmalarda dikkati çeken başlıca özellikleri aşağıda belirtildiği şekilde özetleyebiliriz:**

1. Son 10 yılda, özellikle HCV'nun katkısı bilindikten sonra, viral etiyoji ve kriptojenik siroz oranlarında önemli bir değişiklik görülmemektedir. Alkolik siroz ve diğer nedenlere bağlı siroz oranlarında hafif artışlar söz konusudur. Bunu alkol tüketiminin artması ve diğer siroz nedenlerinin daha iyi bilinmesi ile açıklamak mümkündür.

2. Son 10 yılda HBV'nin katkısının yaklaşık % 10 oranında azaldığı, HCV'nun katkısının ise değişiklikler göstermekle birlikte, % 5-10 arasında değişen oranlarda arttığı, HDV'nun katkısında ise oynamalar olmakla birlikte, belirgin değişikliklerin olmadığı ve aynı oranlarda katkıda bulunduğu dikkati çekmiştir. HBV'nin katkı oranının azalması koruma koşullarının daha iyi bilinmesi, aşılamanın benimsenmesi ve yaygınlaştırılması ile açıklanabilir. HCV'nun artışı ise, tanı yöntemlerinin duyarlılıklarının artırılması ve daha iyi tanınmasına bağlanabilir.

3. Sonuç olarak karaciğer sirozunun etiyojisinde % 60'a varan oranlarda viral hepatitlerin (% 55.1-% 59.5) katkılarının olduğu kanıtlanmıştır (Tablo 7).

## HEPATOSELÜLER KARSİNOMA SIKLIĞI VE ETİYOLOJİSİ

Hepatoselüler karsinoma (HSK)'nın prevalansı ve etiyojisi dünyanın değişik bölgelerinde önemli farklılıklar göstermektedir. Düşük riskli ülkeler Avrupa ve Amerika'da, yüksek riskli ülkeler Afrika ve Asya'da yer almaktadır. Ülkemiz bu düşük ve yüksek riskli ülkeler arasında bulunmaktadır (Tablo 8).

**Tablo 5.** Karaciğer sirozu etiyojisi: Viral hepatit (1998-2001)

Etiyojik	Vaka Sayısı	%
Viral	145	45.9
Kriptojenik	99	31.3
Alkol	62	19.6
Alkol+Viral	10	3.2
Toplam	316	100

**Tablo 6.** Karaciğer sirozu: Yıllara göre etiyojik değişim

Etiyoji	1983-1993	1994-1997	1998-2001
	%	%	%
Viral	48.6	42.6	55.1
Kriptojenik	33.6	42.6	55.1
Alkol	33.4	16.8	16.4
Alkol+Viral	10.6	10.9	12.4
Diğerleri	7.4	8.9	12.1

**Tablo 7.** Karaciğer sirozu: Viral etiyojinin yıllara göre değişimi

Etiyoji	1990-1993	1994-1997	1998-2001
	%	%	%
HBV	56.6	42.6	45.9
HCV	25.2	34.5	45.9
HDV	14.6	15.7	19.6
HBV+HCV	3.7	1.2	3.2
Toplam	246	249	573

**Tablo 8.** HCC'de etiyoji

	Düşük Riskli Ülkeler	Japonya	Türkiye		Yüksek Riskli Ülkeler
	Avrupa-Amerika		İst	Genel	Afrika-Asya
	%	%	%	%	%
HBV	<15	20	42	56	60
HCV	60	50	15	21	<10
HDV	<15	<20	17	16	11.30
Kriptojenik			12	13	
HBV+HDV					

Karaciğer sirozunda HSK'nın yıllık insidensi % 2-8 arasında değişmektedir. Yıllık görülme sayısı 500.000'ni aşmaktadır. Belirlenmiş risk faktörleri sirozun varlığı, erkek cinsiyet ve yoğun alkol kullanımınıdır. Başlıca ölüm nedenleri arasında 3. sırayı almaktadır. Genellikle siroz zemininde gelişirken, non-sirozik karaciğerde de görülebilir. Sirozlu hastalarda akut dekompanzasyona neden olurken, nadiren fulminan veya subfulminan karaciğer yetmezliği tablosuna yol açabilir. Ekim 1994-Ocak 2000 tarihleri arasında kesin tanı konmuş 512 karaciğer sirozunda HSK sıklığı ve etiyolojisini araştırmak amacıyla, serum alfa-fetoprotein (AFP) ve karaciğer ultrasonografisinden yararlanılarak yapılan, ileriye dönük bir çalışmada, ülkemizde karaciğer sirozunda HSK prevalansının % 13 (66 vaka) olduğu saptanmıştır. HSK etiyolojisinde HBV'nin % 42, Alkolün % 17, HCV'nun % 15, HDV'nun % 8 ve birden fazla faktörün % 6 oranında rol oynadığı saptanırken, % 12'sinde etiyolojik faktör belirlenememiştir (Tablo 9). Sonuç olarak, ülkemizde HSK etiyolojisinde, viral hepatitlerin % 65 oranında katkısının bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca, AFP'nin 100 ng/ml ve üzerinde bulunması ile birlikte, karaciğer US'sinde kütle bulunmasının HSK için duyarlılığı %

**Tablo 9.** Serimizde etiyolojik dağılım (HCV, 66 Vaka)

		%		%
HBV	28	42.4	37	56.1
HCV	10	15		
HDV	5	7.6		
Alkol	11	16.7	14	21.2**
Kriptojenik	8	12.7		

\* 1 HCV, 5 HDV, 3 Alkol  
\*\*Alkol+3 HBV

100, özgüllüğü % 92 ve doğruluğu % 92.5 olarak bulunmuştur.

Özetle, ülkemizde kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma etiyolojisinde HBV, HCV ve daha az oranlarda HDV'nun önemli rol oynadığı bir kez daha kanıtlanmış olmaktadır. HBV'nin 21. yüzyılın ilk dekadında da önemini koruduğu, HCV'nun artan oranlarda etkinliğinin dikkat çektiği, HDV'nun bazı yöreler (Doğu- güneydoğu bölgeleri) hariç, azalma gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, korunma tedbirleri ve aşılamanın yeterince yapılamadığı sonucuna varılmıştır

## KAYNAKLAR

- Ökten, A., Yalçın, S., Yıldır, C., Yeğinsu, O.: Karaciğer Sirozu: 620 vakanın analizi. Tıp Fak. Mecm., 44: 299, 1981
- Ökten, A., Acar, A., Çakaloğlu, Y., ve ark: Karaciğer sirozunun etiyolojisi (1052 vakanın analizi) T Klin Gastroenterohepatol. 6: 45, 1995.
- Ökten, A.: Türkiye' de karaciğer sirozunun etiyolojisi. "Hepatolojide Güncel Gelişmeler" Sempozyumu, 16 ekim 1998, Cuma, Diyarbakır, 67, 1998.
- Ökten, A., Demir, K., Çakaloğlu, Y., ve ark. Kronik Asemptomatik HBsAg Taşıyıcılığı (372 vakanın değerlendirilmesi). T Klin Gastroenterohepatoloji 7: 178, 1996.
- Ökten, A., Demir, K., Kaymakoğlu, S. ve ark.: Karaciğer sirozunda hepatoselüler karsinoma sıklığı ve etiyolojisi: İzlemede serum alfa-fetoprotein ve karaciğer ultrasonografisinin değeri. Güncel Gastroenteroloji 5: 293, 2001.
- Ökten, A., Demir, K., Kaymakoğlu, S. ve ark.: Kronik hepatit etiyolojik dağılımı. Türk J Gastroenterol 2: 113, 1998.
- Uzunlunoğlu, Ö., Yurdaydın, C., Çetinkaya, H., ve ark.: Risk Factors for hepatocellular Carcinoma in Turkey. Digestive Diseases and Sciences 46: 1022, 2001 .
- Hoofnagle, JH.: Challenges in therapy of chronic hepatitis B. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 403, 2002.
- Alter, MJ.: Epidemiology of Hepatitis B in Europe and Worldwide. EASL international Consensus Conference on Hepatitis B 73, 2002.
- Farci, P.: Delta hepatitis: An update. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 371, 2002.
- Bruix, J., Llovet, JM.: Hepatitis B virus and Hepatocellular Carcinoma. EASL International Consensus Conference on hepatitis B. 63, 2002.
- Alberti, A., Benvegna, L., Boccato, S. et all.: Management of HCV related liver disease IASL-EASL Postgraduate Course. Prevention and Intervention in liver disease. Madrid-Spain aprnl, 17-18, 2002 p. 140.
- Bruix, J., Llovet, JM.: Treatment of patients with suspected or proven hepatocellular carcinoma. IASL-EASL Postgraduate Course Prevention and Intervention in liver disease. Madrid- Spain April, 17-18, 2002 p. 188.
- Lok, AS., McMahon, BJ.: Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines Hepatology 34: 1225, 2001.