

Viral Hepatitler: Dünü ve Bugünü

Viral Hepatitis: Past and Present: Review

Dr. Sebati ÖZDEMİR^a

^aGastroenteroloji BD,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 23.03.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 10.05.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Sebati ÖZDEMİR
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji BD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
sebati@istanbul.edu.tr

ÖZET Bulaşıcı sarılığın varlığına ilişkin bilgiler tarihin çok eski dönemlerine kadar uzanmasına rağmen, parenteral yolla bulaşan sarılığın tanımı ancak 19. yüzyılın sonuna doğru yapılmıştır. 20. yüzyılın başlarında hastalık etkeninin bir virüs olabileceği düşünülmüş; ancak epidemiyolojik araştırmalar farklı kuluçka süresi, bulaşma yolu ve biyolojik özellikleri olan birden fazla etkenin olması gerektiğini göstermiştir. 1965 yılında Blumberg ve ark. tarafından hepatotrop virüslerin ilki olan hepatit B virüsünün keşfedilmesiyle birlikte viral hepatit için yeni bir dönem başlamıştır. Bu çalışmada, viral hepatitin tarihi ve bu konudaki gelişmeler incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit virüsleri; sarılık; enfeksiyon; iletim; tarih

ABSTRACT Although epidemic jaundice has been known for ancient times, the first description of parenteral transmitted jaundice was recorded at the end of the 19th century. In the beginning of the 20th century, it was suggested that the disease might be caused by a virus; however, epidemiological surveys have indicated more than one agent characterized by different transmission modes, incubation periods and immunologic features. With the discovery hepatitis B virus, the first instance of hepatotrop viruses, by Blumberg and his colleagues in 1965, a new era was opened for the field of viral hepatitis. This article reviewed the history of viral hepatitis and its developments.

Key Words: Hepatitis viruses; jaundice; infection; transmission; history

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2010;17(2):85-93

İnsanlık tarihi kadar eski olan “bulaşıcı sarılık” hastalığına epidemiyolojik ve biyolojik özellikleri farklı birçok patojen ajan yol açabilse de, **bulaşıcı sarılık** denilince öncelikle **viral hepatit** ve **hepatotrop virüsler** akla gelmektedir. 1965 yılında Blumberg ve ark. tarafından Avustralya antijeni (HBsAg)’nin keşfiyle hepatotrop virüslerden ilk olarak hepatit B virüsü (HBV) izole edilmiş; böylelikle viral hepatitler konusunda yeni bir dönem başlamıştır.¹

Bulaşıcı sarılığın varlığına ilişkin bilgiler çok eski zamanlara; antik çağlara kadar uzanmaktadır. Antik Mısır’da MÖ 1500’lü yıllara ait olduğu sınılan Ebers Tıp Papirüsü ile MÖ 5. yüzyıla ait Babil Talmud’unda karaciğer hastalığına ve özellikle sarılığa ilişkin bilgiler bulunmaktadır.^{2,3} Hipokrat’ın hastalığı **sarılgın dördüncü şekli** olarak tanımladığı bilinmesine karşın, bulaşıcı niteliğinden haberdar olup olmadığı bilinmemektedir. Hastalığın bu-

laşıcı özelliği ise ilk kez MS 751 yılında Papa Zacharias tarafından belirtilmiş olup, Mainz Başpiskoposu St. Boniface'e yazdığı mektubunda sarılıklı hastaların, bulaşmanın engellenmesi için diğer hastalardan ayrılması gerektiğini bildirmiştir.^{2,3} Ancak bulaşıcı sarılığın tam olarak tanımı ilk kez 1791 yılında Herlitz tarafından Göttingen'de ortaya çıkan sarılık salgınından sonra yapılmış ve **epidemik sarılık** deyi mi ortaya atılmıştır.^{2,3} Sarılığın epidemik niteliği özellikle savaşlar; başlıca Fransa-Prusya Savaşı (1904-1905), Amerikan İç Savaşı (1861-1865) ile 1. ve 2. Dünya Savaşları olmak üzere yokluk-kıtlık dönemlerinde ortaya çıkan salgınlarda gözlenmiştir. O dönemlerde hastalık, Fransa'da **jaundisse des camp**, İngiltere'de **enfektif hepatit**, Almanya'da **Soldatengelbsucht**, Rusya'da **Botkin hastalığı**, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ise **epidemik hepatit** ya da **enfeksiyöz hepatit** olmak üzere farklı isimlerle anılmıştır.²⁻⁶

Ancak uzun yıllar süresince epidemik sarılığın patofizyolojisi anlaşılammıştır. 1865 yılında Virchow tarafından epidemik sarılığın iltihap kaynaklı olduğu ve Vater papillasının müköz tıkaçla tıkanmasıyla safra akımının engellenmesi sonucu olduğu düşünülerek kataral sarılık deyi mi kullanılmaya başlanmış; 1908 yılında ise Eppinger tarafından tüm sarılık olgularının obstrüktif nedenlerle oluştuğu iddia edilmiştir.²⁻⁶

İlk kez 19. yüzyılın sonuna doğru hepatitin karaciğer parankiminin enfeksiyonu sonucu olabileceğine dikkat çekilmiş, buna karşın enfeksiyon etkeninin bir virüs olabileceği, ancak 1908 yılında McDonald tarafından düşünülmüş ve bu görüş sonraki araştırmalarla da desteklenmiştir.^{2,3} Fakat hastalığın enfeksiyöz niteliğinin kanıtları net olarak 2. Dünya Savaşı sırası ve hemen sonrası dönemlerde, kontamine besinlerin gönüllülerce yenilmesi şeklinde yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur.⁶⁻¹⁰

Enfeksiyöz hepatitin aksine parenteral yolla bulaşan sarılığın tanımı ancak bir yüzyıl kadar önce yapılmıştır. Lürman, 1885 yılında yayınlanan makalesinde, 1883 ve 1884 yıllarında Bremen'de tersane işçilerinde ortaya çıkan bir sarılık salgınına incelemiştir; bu salgında çiçek hastalığına karşı aşılanmadan sonra geçen birkaç hafta ile 6 ay arasında

değişen süreler içinde işçilerin yaklaşık %15'inde sarılık ortaya çıktığını; aşılanmayanların ise hiçbirinde sarılık gelişmediğini gözlemlemiştir.^{2,3} 1937 yılında Findlay ve MacCallum tarafından ilk kez İngiltere'de sarıhummaya karşı aşılananlarda akut hepatit olguları bildirilmiş ve **enfektif hepatik sarılık** olarak tanımlanmıştır.¹¹ Plazma, serum, plazma ya da kan transfüzyonu ile hepatit gelişimi arasındaki ilişki ilk kez 1943 yılında rapor edilmiş^{12,13} ve aynı yıl bu ülkenin Sağlık Bakanlığınca plazma, serum ya da tam kan transfüzyonuyla ilişkili hepatit vakaları için **homolog serum sarılığı** adı önerilmiştir.¹¹ Ancak aynı dönemde ABD ve İngiltere'de bu deyim yerine **serum hepatiti** adı ön plana çıkmıştır.¹¹

20. yüzyılın ilk yarısında bildirilen salgınlar genellikle sifiliz, diyabet ve tüberküloz kliniklerinde yatan hastalar ile kan transfüzyonu yapılanlarda gözlenirken,¹⁴⁻¹⁷ parenteral yolla bulaşan en büyük sarılık salgını 1942 yılında ortaya çıkmıştır. 2. Dünya Savaşı esnasında çıkan bu salgında sarıhummaya karşı aşılanan askeri personelin yaklaşık 30 bininde hastalık ortaya çıkmış ve bunların 62'si ölmüştür.^{18,19} Daha sonra yapılan geriye dönük araştırmalar, bu salgından sorumlu etkenin HBV olduğunu ortaya koymuştur. Bu salgında enfekte askerlerin gerçek sayısı -sonradan belirlendiği üzere- 330 bin civarında olup, bunların çoğunda sarılık gelişmemiştir.²⁰

Obstrüktif sarılık ile hepatosellüler sarılığın ayrıca tanısında kullanılmak üzere bilirubin (Van den Bergh reaksiyonu) ile ürobilinojen (Ehrlich reaksiyonu), timol bulanıklık ve serum alkali fosfat testleri ilk araştırılan testler olmuştur. Ancak kesin tanı 1939 yılında, olgularda perkütan karaciğer iğne biyopsisinin uygulamaya sokulması ve özellikle 1955 yılında serum aminotransferaz düzeylerinin saptanmaya başlamasıyla mümkün olabilmıştır.^{21,22} Böylelikle anikterik hepatit olguları da saptanabilmeye başlanmıştır.

20. yüzyılın ilk yarısındaki epidemiyolojik ve klinik veriler, nitelikleri açısından enfeksiyöz hepatit ve serum hepatiti olmak üzere en az iki tip etkenin varlığına işaret etmiştir. Enfeksiyöz hepatiti serum hepatitinden ayıran özellikler, 1940'lı yıllar-

da yapılan gönüllülerdeki deneysel çalışmalar sonucu daha da netlik kazanmıştır.⁷⁻¹⁰ 1958 yılından başlayarak geçen 10 yıllık süre içinde yapılan çalışmalar ise MS-1 hepatiti; yani enteral yola bulaşan hepatit A ve MS-2 hepatiti; yani parenteral yolla bulaşan hepatit B olmak üzere farklı kuluçka süresi, bulaşma yolu ve immünolojik özellikleri olan bu iki farklı hastalığı açık bir şekilde ortaya koymuştur.²³⁻²⁷

Ancak viral hepatitin bu iki tipi yıllarca farklı isimlerle anılmıştır. 1947 yılında MacCallum,²⁸ **enfektif sarılık, epidemik hepatit, enfeksiyöz hepatit** ya da **kısa inkübasyonlu hepatit** olarak tanımlanan hastalığa yol açan etken için -henüz daha saptanamalarına karşın- **hepatit A virüsü; serum hepatiti, postinokülasyon sarılığı, homolog serum sarılığı, parenteral hepatit, posttransfüzyon hepatiti** ya da **uzun inkübasyonlu hepatit** olarak tanımlanan hastalık etkeni için ise **hepatit B virüsü** isimlerini önermiş ve bu isimler kısa süre içinde benimsenmiştir.

1940'lı yıllarda yapılan araştırmalar immün serum globulinin hepatit A'ya karşı korumada etkili olduğunu göstermiştir.²⁹⁻³¹ Hepatit B hastalığı için ise uzamış taşıyıcılık durumunun varlığı takip eden 10 yılda ortaya atılmıştır.^{32,33}

1960'lı yıllara gelindiğinde viral hepatit konusunda artık yeni bir dönemi başlatacak olan buluş gerçekleşmiştir. 1963 yılında Blumberg ve ark., çoklu kan transfüzyonu yapılmış hemofilik hastaların serumları ile test panelindeki normal bireylerden alınan 24 serum arasından ancak birinin reaksiyon verdiğini gözlemlemiş ve bu reaksiyon veren serum bir Avustralya yerlisinden alındığı için bu antijene Avustralya antijeni (bugün HBsAg diye tanımlanan hepatit B yüzey antijeni) adını vermişlerdir.¹ Avustralya antijeninin akut lösemili hastalarda sıklıkla saptanması; başlangıçta bu antijenin akut lösemisinin erken tanısında değeri olabileceğini ya da lösemiye yol açan etkenle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.¹ Gerçekten de lösemi gelişme sıklığının fazla olduğu Down sendromlu olgularda bu antijenin %30'lara varan oranda saptanması, bu düşünceyi kuvvetle desteklemiştir.³⁴⁻³⁶

Ancak başlangıçta Avustralya antijeni negatif olan bir Down sendromlu hastada daha sonra antijenin pozitifleşmesi ve laboratuvarında çalışan bir kadın teknisyende serum SGPT düzeyinde yükselme, iştahsızlık ve koyu renkli idrar bulgularıyla birlikte bu antijenin saptanması şeklindeki gözlemler, dikkatleri Avustralya antijeni ile hepatit arasındaki yakın ilişkiyi ortaya çıkaran araştırmalara yönlendirmiş ve böylelikle viral hepatitle ilgilenen araştırmacılar için yepyeni bir dönem başlamıştır.³⁷

1969 yılında HBsAg ile HBV arasındaki ilişki net bir şekilde kanıtlanmıştır³⁸ ve 1970'te bu etkene karşı aşı geliştirilmiştir.³⁹ Bunu takiben 1971 yılında hepatit B immunglobulini;⁴⁰ 1984 yılında ise rekombinant DNA teknolojisiyle HBV aşısı üretilmeye başlanmıştır.⁴¹

HEPATİT B VİRÜSÜ

HBV, *hepadnaviridae* ailesine ait, yaklaşık 42 nm çapında, zarflı ve insanlarda enfeksiyon oluşturma yeteneğine sahip en küçük DNA virüsüdür. Viral genom, 3.2 kilobaz (kb) uzunluğunda, kısmen çift iplikli ve sirküler bir yapıdadır.^{42,43} HBV'nin genetik bilgisi DNA'nın dıştaki uzun (negatif) zinciri üzerindedir ve bu viral proteinleri kodlayan *pre-S/S pre-C/C* ve *X* geni olmak üzere dört adet açık okuma iskeleti (ORF)'ne sahiptir. *Pre S/S* geni HBsAg'nin sentezinden sorumlu olup, *pre-S1* ve *S2* ve *S* bölgeleri olmak üzere 3 farklı başlangıç kodonuna sahiptir. Böylelikle küçük (S) orta (M) ve büyük (L) olmak üzere 3 farklı büyüklükte S antijeni kodlanmaktadır. *Pre-C/C* geni ise iki farklı start kodonuna sahiptir. Okuma işlemi *pre-C* bölgesinden başladığında HBeAg'nin ön ürünü olan polipeptid, ikinci başlangıç bölgesinden başladığında ise HBcAg sentezlenmektedir. *P* geni en uzun ORF olup, DNA polimerazı; *X* geni ise en küçük gen olup transaktivasyon işlevli olduğu sanılan HBxAg'yi kodlamaktadır.^{42,43}

HBV'nin replikasyonu sürecinde viral genomda ortaya çıkan nükleotid değişimleri, virüsün biyolojik özelliklerini değiştirebilmekte ve oluşturduğu hastalığın seyrini etkileyebilmektedir.⁴⁴⁻⁴⁶ *Pre-C/C* geninde oluşan mutasyon sonucu birinci start kodonu bir stop kodonuna dönüşerek

HBeAg sentezini engellemekte; ancak ikinci start kodonu fonksiyonel kaldığı için HBcAg sentezi etkilenmemektedir. Aşılama sonucu *pre-S/S* geninde ortaya çıkan mutasyon (*vaccine escape mutant*) sonucu ise HBsAg'nin antijenik yapısı değişmekte ve böylelikle aşılama sonucu ortaya çıkan anti-HBs, HBV enfeksiyonunu engelleyememektedir.⁴⁴⁻⁴⁶

HBV, akut hepatitin yanı sıra kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere sebep olması nedeni ile yalnız dünyada değil, Türkiye'de de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bugün dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile enfekte olduğu; 350 milyondan fazla kişinin ise kronik HBsAg taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir.⁴⁶⁻⁴⁹ Taşıyıcılık oranı ABD ve Kuzey Avrupa ülkelerinde %0.1-0.2 civarında iken, bu oran Afrika ve Uzak Doğu'da %10-15 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde ise HBsAg taşıyıcılığına ilişkin çeşitli çalışmalarda elde edilen oran %6-10 arasında değişmektedir.⁵⁰

HBV enfeksiyonu parenteral yolla bulaşmaktadır. Cinsel ilişki, vertikal yol ve enfekte kişilerle temas yoluyla da bulaşma mümkündür. Sağlık personeli, kan ya da kan ürünleriyle temas durumunda kalan hastalar, damar içi uyuşturucu bağımlıları ve çok eşli cinsel yaşama sahip olanlar HBV enfeksiyonu için risk gruplarını oluşturmaktadır.⁴⁸ Enfeksiyonun kuluçka süresi 30-180 gün arasında değişmekte ve hastalık genellikle subklinik seyretmektedir. Akut B hepatitinin tanısı serumda anti-HBc IgM'nin gösterilmesiyle konulmaktadır. Anti-HBc ile birlikte anti-HBs'nin bulunması kişinin virüse karşı immünite kazandığını; en az 6 ay süreyle HBsAg'nin varlığı ise kronik HBV enfeksiyonuna işaret etmektedir.⁵¹ Perinatal dönemde alınan HBV enfeksiyonu %90 oranında kronikleşirken, bu oran erişkin yaşlarda %5-10 civarındadır.^{48,51} Enfeksiyonun alındığı yaşın yanı sıra lösemi böbrek yetersizliği, organ transplantasyonu ya da immünsüpresif tedavi gibi immün sistemin etkilendiği durumlarda da kronikleşme riski artmaktadır.^{48,51} Diğer yandan kronik HBV enfeksiyonu ya da kronik HBsAg taşıyıcılığı durumunda olan çoğu hasta asemptomatik olup, serum aminotransferaz düzeyleri normal bulunmaktadır. “İnaktif HBsAg taşıyıcılığı” olarak

tanımlanan bu durumda karaciğer histolojisinde inflamasyon ya bulunmamakta ya da çok hafif hepatit bulguları saptanmakta ve böylesi hastaların oldukça iyi bir prognoza sahip oldukları gözlenmektedir.⁵²⁻⁵⁴

HEPATİT A VİRÜSÜ

1973 yılına gelindiğinde Feinstone ve ark. tarafından çağlar boyunca bir halk sağlığı sorunu olarak yaşanan ve bulaşıcı ya da epidemik sarılık adıyla anılan hastalığın etkeni; hepatit A virüsü (HAV) izole edilmiştir.⁵⁵ HAV, *Picornaviridae* ailesine ait zarfsız bir RNA virüsüdür. Viral genom, 7.5 kb uzunluğunda, pozitif tek iplikli ve lineer bir yapıda olup, bir adet ORF'ye sahiptir.⁵⁶ Virüsün farklı serotipleri, diğer hepatit etkenleri ile antijenik benzerliği ya da çapraz reaksiyonu bulunmamaktadır. HBV'nin aksine kronik hastalığa yol açmayan bu virüse karşı aşı, 1992 yılında geliştirilmiştir.⁵⁷

Dünyanın her tarafında görülebilen HAV enfeksiyonu kural olarak feko-oral yolla bulaşmaktadır; fakat viremi döneminde parenteral yolla da bulaşabileceği kabul edilmektedir. HAV kontamine sularla ya da kötü hijyenik koşullarda kişiden kişiye temasla epidemilere yol açabilmektedir. Enfeksiyon kaynağı dışkı olduğundan, korunmada en önemli nokta hijyen kurallarına dikkat etmek olup, ikterli dönemden önce HAV'ın dışkıda en yüksek düzeylerde bulunduğu göz önüne alınmalıdır. Enfeksiyonun kuluçka süresi 15-50 gün arasında değişmekte olup, olguların %90'ında hastalık subklinik seyretmekte; ileri yaşlarda hastalığın ikterli formu artmaktadır. Görülme sıklığı gelişmiş Batı ülkelerinde %10-40 arasında değişmekte iken, bu oran geri kalmış ülkelerde %90'ın üzerindedir. Ülkemizde ise 15 yaşına kadar nüfusun %50'si, erişkinlerin ise %90'ı bu enfeksiyonu geçirmektedir.^{50,58} Serumda anti-HAV IgM varlığı akut enfeksiyona; anti-HAV IgG ise geçirilmiş enfeksiyona işaret etmektedir.⁵¹

HEPATİT DELTA VİRÜSÜ

Parenteral yolla bulaşan HBV ve enteral yolla bulaşan HAV'ın keşfedilmesi ve enfeksiyonunun tanısını sağlayacak testlerin bulunmasına karşın, bazı olgularda ne HAV ne de HBV enfeksiyonu saptan-

namaması, farklı; üçüncü bir hepatit etkeninin varlığını düşündürmekte idi. Böylesi olgulara, genellikle transfüzyon sonrası görülmeleri nedeni ile posttransfüzyon hepatiti ya da üçüncü bir virüs söz konusu olduğu düşüncesiyle hepatit C virüsü adı verilmişse de -henüz etkenin saptanamaması nedeni ile- böyle olgular için non-A non-B hepatiti ismi daha uygun görülmüş ve benimsenmiştir. Ancak epidemiyolojik araştırmalar non-A non-B hepatitine yol açan etkenin bir tane olmadığını; biri enteral diğeri ise parenteral yolla bulaşan olmak üzere en az iki etkenin olması gerektiğini gösteriyordu.

1977 yılında Rizzetto ve ark., HBV üzerinde yaptıkları araştırmalar esnasında farklı bir antijenin varlığını saptamışlardır.⁵⁹ Başlangıçta bu virüsün yeni bir antijeninin keşfedildiği düşünölmüş; fakat daha sonra bu antijenin HBV'ye ait olmadığı; ancak bu virüsün varlığında enfeksiyon oluşturabilen farklı defektif bir virüs olduğu anlaşılmış ve bu yeni etkene hepatit delta virüsü (HDV) adı verilmiştir. Bir RNA virüsü olan HDV'nin viral genomu, yaklaşık 1.7 kb uzunluğunda, negatif tek iplikli ve sirküler bir yapıda olup, bitki viroidlerinin ve satelit virüslerin birçok biyolojik özelliklerini paylaşmaktadır.^{60,61} HDV, HBV'ye muhtaç ve ancak onun varlığında enfeksiyon oluşturabildiği için, bu virüse benzer şekilde kan ve kan ürünleri ile parenteral yoldan bulaşmaktadır.

Akut HDV enfeksiyonu, HBV ile birlikte ko-enfeksiyon şeklinde ya da kronik HBV enfeksiyonu olgularında süperenfeksiyon şeklinde ortaya çıkmaktadır.^{60,61} HBV-HDV koenfeksiyonu genellikle iyileşmeyle sonuçlanmakta; ancak daha ağır seyirli bir hastalık tablosuna ve daha sık fulminan hepatite yol açmaktadır.⁶⁰⁻⁶³ Süperenfeksiyon halinde ise genellikle kronik HDV enfeksiyonu gelişmekte ve böylesi olgularda karaciğer hastalığı daha çabuk progresyon göstermektedir.^{60,61,64-66} Ülkemizde anti-HDV sıklığı HBsAg taşıyıcılarında ortalama %4.9 olarak bildirilirken, bu oran kronik karaciğer hastalarında %40 gibi yüksek bir oranda bulunmaktadır.^{65,66}

Serumda HDV-RNA'nın saptanması, delta enfeksiyonu için en güvenilir tanısal yöntemdir. Enfeksiyon, indirekt olarak anti-HD IgG ve IgM'nin

araştırılmasıyla da konulabilmektedir. Sadece IgM sınıfı antikorların varlığı akut enfeksiyona işaret etmekte; kronik HDV enfeksiyonunda ise her iki sınıf antikorlar da saptanmaktadır. IgM sınıfı antikorların kaybolması ise enfeksiyonun rezolüsyonuna işaret etmektedir.⁶⁰

HDV, ancak HBV varlığında enfeksiyon oluşturabildiği için HBV enfeksiyonundan korunma yolları HDV için de geçerli olup, HBV ile yapılacak mücadele aynı zamanda HDV'ye karşı da yapılmış olacaktır.

HEPATİT C VİRÜSÜ

Non-A non-B hepatitinin parenteral yolla bulaşan etkeni hepatit C virüsü (HCV)'nün ortaya çıkarılması 1980'li yılların sonunda Choo ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir.⁶⁷ HCV, *Flaviviridae* ailesine ait 50-60 nm boyutunda, zarflı bir RNA virüsüdür. Viral genom, 9.5 kb uzunluğunda, pozitif tek iplikli ve lineer bir yapıda olup, bir adet ORF'ye sahiptir.⁶⁸

HCV genomu, bu ailenin diğer üyeleri gibi 5' terminal ucunda yapısal proteinleri, 3' terminal ucunda ise fonksiyonel proteinleri kodlayan bölgelere sahiptir. Genomun 5' ucundaki küçük bir bölge [*untranslated region (UTR)*] farklı virüs izolatlarında da oldukça korunmuş olup, 3' UTR bölgesi ise bir hayli değişiklikler göstermektedir. Dünyanın çeşitli bölgelerinde hastalardan elde edilen HCV'lerin sekans analizlerinde farklılıklar saptanmıştır. Bu farklılıklara dayanarak 6 majör genotip olmak üzere birçok subtipler sınıflandırılmıştır.⁶⁹ Farklı genotipler hastalığın seyrinde ve tedaviye yanıtta farklılıklar göstermektedir.^{70,71} Ülkemizde yapılan araştırmalarda 1b subtipinin sık bulunduğu saptanmıştır.⁷²

HCV enfeksiyonunun seyrini hem virüsle hem de konakla ilgili faktörler belirlemektedir. Yüksek düzeyde viremi, genotipin 1b olması, viral genetik farklılıkların (*quasispecies*) fazla olması, hastalığın daha ilerleyici olmasına yol açan faktörlerdir.⁷¹ Benzer şekilde kişinin başka bir immün yetersizliğinin bulunması, alkolizm ya da HBV koenfeksiyonu hastalığı olumsuz yönde etkilemektedir.⁷¹

Esas olarak kan ve kan ürünleriyle parenteral yoldan bulaşan HCV, cinsel ilişki ve vertikal yolla

da bulaşabilmektedir. Sağlık personeli, enfekte aneden doğan bebekler, sık kan transfüzyonu yapılan kişiler, intravenöz madde bağımlıları ve hemodiyaliz hastaları, HCV enfeksiyonu için risk gruplarını oluşturmaktadır.⁷¹ Genellikle asemptomatik seyreden HCV enfeksiyonu, olguların %60-80'inde kronikleşmekte ve hastalık %20-30'unda siroza ilerlemektedir. Bunun yanı sıra kronik HCV enfeksiyonu dünyada hepatosellüler karsinomun önde gelen nedenlerinden biridir.⁷⁰ Ülkemizde sağlıklı kişilerde yapılan araştırmalarda anti-HCV sıklığı ortalama %1-2.4 bulunmuştur. Kronik karaciğer hastalarında ise %6-72 arasında değişen çok farklı oranlar bildirilmiştir.^{50,72,73}

HBV'ye benzer şekilde parenteral yolla bulaşan bu virüsün; yine HBV'ye benzer şekilde kronik hastalığa; kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere yol açması ve bu etkene karşı henüz etkili bir aşının elde edilememesi nedeni ile ülkemizde olduğu gibi tüm dünyada da önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Henüz HCV'ye karşı etkili bir aşı geliştirilmemiştir; bu nedenle enfeksiyondan korunma, virüsün bulaşmasını engellemeye yönelik önlemleri almaya dayanmaktadır.

HEPATİT E VİRÜSÜ

Non-A non-B hepatitlerinden HAV'ın birçok özelliğini taşıyan epidemik bir hepatit etkeninin; hepatit E virüsü (HEV)'nün varlığına ilişkin ilk gözlemler, retrospektif olarak yapılan analizler sonunda 1957'de Hindistan, Yeni Delhi'de yaşanan büyük bir salgına dayanılarak elde edilmiştir.⁷⁴ 1970'li yılların sonuna doğru ise yine Hindistan'ın üç farklı bölgesinde ortaya çıkan salgınlar sonrası elde edilen serumların analizinde HAV'ın saptanmadığı ve yeni bir etkenin sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır.⁷⁵

Balayan ve ark. tarafından 1983 yılında Özbekistan'da yapılan bir araştırmada, bu epidemik hepatit etkeninin feko-oral yolla bulaştığı ve immünelektron mikroskopisiyle dışkıda izole edildiği, hepatit A'ya karşı immün olan bir gönüllüde yapılan çalışmalarla belirlenmiştir.⁷⁶ HEV, 1990 yılında Bradley tarafından hasta serumundan 30 nm'lik partiküller halinde görüntülenmiştir.⁷⁷ Vi-

rüs, 1990 yılında Reyes ve ark.,⁷⁸ 1991'de ise Tam ve ark. tarafından izole edilmiş ve klonlanmıştır.⁷⁹ HEV, *Hepeviridae* ailesine ait 27-32 nm büyüklüğünde, zarfsız bir RNA virüsüdür. Viral genom, pozitif tek iplikli ve 7.2 kb uzunluğunda olup, üç adet ORF'ye sahiptir.⁸⁰⁻⁸²

Feko-oral yolla bulaşan HEV için esas kaynak dışkıyla kirlenmiş sulardır. Enfeksiyon hem epidemik hem de sporadik olarak ortaya çıkabilmektedir. HEV enfeksiyonu HAV'a benzer şekilde daha çok altyapı sorunları olan bölgelerde ortaya çıkmaktadır. Özellikle gelişmemiş ülkelerde dışkı ile kirlenmiş içme suyu aracılığı ile salgınlara yol açmaktadır.^{80,81} Hastalığın kuluçka süresi ortalama 40 gün olup HAV'ın aksine kişisel temasla bulaşma sık değildir.⁸³ Genellikle erişkinlerde görülen bu enfeksiyon, hepatit A'ya kıyasla daha ağır seyretmekte ve gebelerde %20 oranında ölümle sonuçlanmaktadır.^{84,85} Gebelerin yanı sıra alkoliklerde ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda da fulminan seyrettiği bildirilmektedir.^{85,86} HEV enfeksiyonu fulminant seyreden olgular dışında kendiliğinden iyileşen akut bir hastalıktır ve kronikleşme söz konusu değildir.

Ülkemizde HEV enfeksiyonunun seroprevalansının ortalama %6.2 olduğu ve HEV'in özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde akut viral hepatitlerin etiolojisinde önemli bir yeri olduğu bildirilmiştir.^{50,87}

Akut HEV enfeksiyonunda serumda hem IgM hem de IgG anti-HEV antikorları saptanmakta; sadece anti-HEV IgG varlığı geçirilmiş enfeksiyona işaret etmektedir.^{81,82} Enfeksiyondan korunmada yine HAV enfeksiyonunda olduğu gibi hijyen kurallarına dikkat etmek önemlidir. Aktif bağışıklama için aşı geliştirildiği ve insanlarda %95 oranında etkili olduğu bildirilmesine karşın henüz pazarlanmamıştır.⁸⁸

HEPATİT G VİRÜSÜ

Non-A non-B hepatiti etkenlerinden hepatit C ve E virüslerini araştırmaya yönelik güvenilir laboratuvar yöntemlerinin varlığına karşın hepatit olgularının %10-20'sinde etiolojik olarak ne hepatit C ne de hepatit E virüsü (non-A non-E hepatiti) saptanabilmekte idi.⁸⁹

1967 yılında Deinhard ve ark. hasta bir cerrahın serumunu kullanarak marmoset türü maymunlarda enfeksiyon oluşturmuş ve bu enfeksiyonu oluşturan etkene adı geçen cerrahın isminin baş harflerini kullanarak "GB" virüsü adını vermişlerdir.⁹⁰ 1995 yılına gelindiğinde ise Simons ve ark., bu serumu tamarin türü maymunlara inokülasyonu sonucu flavivirüslere benzeyen iki farklı RNA genomunun varlığını saptayarak, bu virüslere hepatit GB-A ve GB-B virüsü (GBV-A ve GBV-B) adlarını vermişlerdir.⁹¹ Bu virüslerin insanda hastalık yaptığı gösterilemezken, yine Simons ve ark., aynı yıl Afrika ve Kuzey Amerikalı non-A non-E hepatitli hastaların serumlarından bu virüslere yakın benzerlik gösteren ve HGBV-C adını verdikleri üçüncü bir virüsü saptamışlardır.⁹²

1996 yılında Linnen ve ark. ise kronik hepatitli bir hastanın plazmasından hepatit G virüsü (HGV) olarak adlandırılan yeni bir virüsü tanımlamışlardır; araştırmalar HGBV-C ile HGV'nin birbirinden bağımsız olarak keşfedilen aynı virüsler olduğunu göstermiştir.⁹³ HGV, GBV-A, GBV-B ve HCV gibi *Flaviviridae* ailesine aittir ve viral genomu farklı izolatlarında 9103-9392 nükleotid uzunluğunda olup, bir adet ORF'ye sahiptir.⁹⁴

Bu virüsün etiyolojisi belirlenemeyen akut ve kronik hepatit olgularında kontrol grubuna göre önemli bir oranda saptandığı bildirilmesine karşın,⁹⁵ araştırmalar HGV'nin non-A non-E hepatitlerinin etiyolojisinde yer almadığı, kronik hastalığa yol açmadığı ve birlikte bulunan A, B ya da C hepatitinin seyrini etkilemediği şeklindedir.⁹⁶ Benzer şekilde HGV enfeksiyonu ile hepatit arasında nedensel bir ilişki saptanmamış ve var olan HCV enfeksiyonunu kötüleştirdiğine dair bir bulgu elde

edilmemiştir.⁹⁷ Keza bugünkü görüş, HGV'nin karaciğerde değil, lenfositlerde çoğaldığı ve HGV ile enfekte hastaların karaciğer hastalığı bulguları göstermediği şeklindedir.⁹⁸

SONUÇ

İnsanlık tarihi kadar eski ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkan bulaşıcı sarılığa ilişkin epidemiyolojik, mikrobiyolojik, klinik ve laboratuvar bilgilerimiz 21. yüzyıla girdiğimiz şu yıllarda artık bir noktaya gelmiş durumdadır.

Enteral yolla bulaşan hepatit A ve E virüsleri enfeksiyonları kronikleşmemektedir. Bu nedenle bu virüsler -salgınlar dışında- önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmamaktadırlar. Fakat hepatit B ve C virüsleri kronikleşmeleri; dolayısıyla kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere yol açabilmeleri nedeni ile gerek dünyada gerekse ülkemizde önemli birer sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

HCV enfeksiyonu, özellikle Kuzey Amerika ile gelişmiş Kuzeybatı ülkelerinde; HBV enfeksiyonu ise ülkemizle birlikte geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmaya devam etmektedir. HBV'ye karşı etkin bir aşının varlığı nedeni ile -etkili bir aşı programıyla ilişkili olarak- önümüzdeki on yıllarda HBV enfeksiyonu; dolayısıyla HDV enfeksiyonu dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaktan çıkacak gibi görünmektedir. Ancak HCV enfeksiyonu, gerek tedavisi için daha etkili tedavi gerekse aktif bağışıklama için etkili bir aşı bulununcaya kadar tüm dünyada bir sorun olarak kalmaya devam edecek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Blumberg BS, Alter HJ, Visniah S. A "new" antigen in leukemia sera. JAMA 1965; 191:541-6.
2. Zuckerman AJ. Hepatitis-Associated Antigen and Viruses. 1st ed. Amsterdam, London: North-Holland Publishing Co; 1972.
3. Krugman S, Gocke DJ. Viral Hepatitis. 1st ed. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Co; 1978.
4. Sjogren MH. Serologic diagnosis of viral hepatitis. Med Clin North Am 1996; 80(5):929-56.
5. Özdemir S. Viral hepatitin tarihine bir bakış. Klinik Gelişim 1999;12(11-12):935-9.
6. Perez V. Viral hepatitis: historical perspectives from the 20th to the 21st century. Arch Med Res 2007;38(6):593-605.
7. MacCallum FO, Bradley WH. Transmission of infective hepatitis to human volunteers. Lancet 1944;244(6311):228.
8. Paul JR, Havens WP, Sabin AB, Philip CB. Transmission experiments in serum jaundice and infectious hepatitis. JAMA 1945;128:911-5.
9. Neefe JR, Stokes J. An epidemic of infectious hepatitis apparently due to a water borne agent: epidemiologic observations and transmission experiments in human volunteers. JAMA 1945;128(15):1063-75.

10. Neefe JR, Gellis SS, Stokes J. Homologous (serum) hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis: studies in volunteers bearing on immunological and other characteristics of the etiological agents. *Am J Med* 1946;1:3-22.
11. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology* 1993;104(4):955-63.
12. Morgan HV, Williamson DAJ. Jaundice following administration of human blood products. *BMJ* 1943;1(4302):750-3.
13. Beason PB. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma. Report of 7 cases. *JAMA* 1943;121(17):1332-4.
14. Bigger JW. Jaundice in syphilitic under treatment: possible transmission of a virus. *Lancet* 1943;1:457-8.
15. MacCallum FO. Transmission of arsenotherapy jaundice by blood: failure with faeces and nasopharyngeal washing. *Lancet* 1945;1:342.
16. Droller H. An outbreak of hepatitis in a diabetic clinic. *BMJ* 1945;1(4400):623-5.
17. Sherwood PM. Outbreak of syringe-transmitted hepatitis with jaundice in hospitalized diabetic patients. *Ann Intern Med* 1950;33(2):380-96.
18. Editorial. Jaundice following yellow fever vaccination *JAMA* 1942;119:1110.
19. Sawyer WA, Meyer KF, Eaton MD, Bauer JH, Putnam P, Schwenker FF. Jaundice in the army personnel in the western region of the United States and its relation to vaccination against yellow fever. *Am J Hyg* 1944;39:337-430.
20. Seeff LB, Beebe GW, Hoofnagle JH, Norman JE, Buskell-Bales Z, Waggoner JG, et al. A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. *New Engl J Med* 1987;316(16):965-70.
21. Wroblewski F, LaDue JS. Serum glutamic oxalacetic transaminase activity as an index of liver cell injury. A preliminary report. *Ann Intern Med* 1955;43(2):345-60.
22. Roholm K, Iversen P. Changes in the liver in acute epidemic hepatitis (catarrhal jaundice) based on 38 aspiration biopsies. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1939; 16(4):427-42.
23. Ward R, Krugman S, Giles JP, Jacobs AM, Bodansky O. Infectious hepatitis: studies of its natural history and prevention. *New Engl J Med* 1958;258(9):407-16.
24. Krugman S, Ward R, Giles JP, Bodansky O, Jacobs AM. Infectious hepatitis: detection of virus during the incubation period and in clinically inapparent infections. *New Engl J Med* 1959;261:729-34.
25. Krugman S, Ward R, Giles JP, Jacobs AM. Infectious hepatitis: studies on the effect of gamma globulin and on the incidence of inapparent infection. *JAMA* 1960; 174:823-30.
26. Krugman S, Ward R, Giles JP. The natural history of infectious hepatitis. *Am J Med* 1962;32(5):717-28.
27. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis: Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *JAMA* 1967; 200(5):365-73.
28. MacCallum FO. Infective hepatitis. *Lancet* 1947;2:435-6.
29. Gellis SS, Stokes J, Brother GM, et al. The use of human immune serum globulin (gamma globulin) in infectious (epidemic) hepatitis in the Mediterranean theater of operations. 1. Studies on prophylaxis in two epidemics of infectious hepatitis. *JAMA* 1945;128:1062-3.
30. Havens WP, Paul JR. Prevention of infectious hepatitis with gamma globulin. *JAMA* 1945;129(4):270-2.
31. Stokes J, Neefe JR. The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin. *JAMA* 1945;127:144-5.
32. Neefe JR, Norris RF, Reinhold JG, Mitchell CB, Howell DS. Carriers of hepatitis virus in the blood and viral hepatitis in whole blood recipient. 1. Studies on donors suspected as carriers of hepatitis virus and as sources of post-transfusion viral hepatitis. *JAMA* 1954;154(13):1066-71.
33. Stokes J, Berk JE, Malamut LL, Drake ME, Barondess JA, Bahse WJ, et al. The carrier state in viral hepatitis. *JAMA* 1954;154(13): 1059-65.
34. Blumberg BS, Gerstley BJS, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med* 1967;66(5):924-31.
35. Sutnick AI, London WT, Gerstley BJS, Cronlund MM, Blumberg BS. Anicteric hepatitis associated with Australia antigen *JAMA* 1968;205(10):670-4.
36. Melartin L, Panelius M. Occurrence of Australia antigen in Finnish mongolism patients. *Ann Med Exp Fenn* 1969;45(2):157-8.
37. Blumberg BS, Sutnick AI, London WT. Hepatitis and leukemia: their relation to Australia antigen. *Bull NY Acad Med* 1968;44(12):1566-86.
38. Giles GP, McCollum RW, Berndtson LW, Krugman S. Viral hepatitis: relation of Australia/SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain. *New Engl J Med* 1969; 281:119-22.
39. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis, type B (MS-2 strain): studies on active immunization. *JAMA* 1971;217(1):41-5.
40. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis, type B (MS-2 strain): prevention with specific hepatitis B immune serum globulin. *JAMA* 1971;218(11):1665-70.
41. McAleer WJ, Buynack EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1984;307(5497):178-80.
42. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985;317:489-95.
43. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350(11): 1118-29.
44. Carman W, Thomas H, Domingo E. Viral genetic variation: hepatitis B virus as a clinical example. *Lancet* 1993;341(8841):349-53.
45. Blum HE. Hepatitis B virus: significance of naturally occurring mutants. *Intervirolgy* 1993;35(1-4):40-50.
46. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:1092-3.
47. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11(2):97-107.
48. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45(2):507-39.
49. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50(2):227-42.
50. Değertekin H. Viral hepatitlerin dünyada ve ülkemizdeki epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Derg* 1997;2(3):119-22.
51. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991;11(2):73-83.
52. Özdemir S, Sezer EK, Sonsuz A, ve ark. Ülkemizde asemptomatik "sağlıklı" HBsAg taşıyıcılığı. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 1998;29(3):141-4.
53. Chu CM, Liaw YF. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2009;104(7):1693-9.
54. Alter MJ, Mast EE. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23(3):437-55.
55. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182(116):1026-8.
56. Cohen JL, Ticehurst JR, Purcell RH, Buckler-White A, Baroudy BM. Complete nucleotide sequence of wild-type hepatitis A virus: comparison with different strains of hepatitis A virus and other picornaviruses. *J Virol* 1987;61(1):50-9.
57. Andre FE, D'Hondt E, Delem A, Safary A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationale and summary of findings. *Vaccine* 1992;10(Suppl 1):160-8.

58. Dökmetaş İ. [The epidemiology of HAV infection and pathogenesis]. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007*. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını; 2007. p. 52-60.
59. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977; 18(12):997-1003.
60. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):212-9.
61. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol* 2009;50(5):1043-50.
62. Careda F, d'Arminio Monforte A, Rossi E, Farci P, Smedile A, Tappero G, et al. Prospective study of epidemic delta infection in drug addicts. *Prog Clin Biol Res* 1983;143:245-50.
63. Hadler SC, De Monzon M, Ponsetto A, Anzola E, Rivero D, Mondolfi A, et al. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela. *Ann Intern Med* 1984;100(3):339-44.
64. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, Bonino F, Farci P, Aricò S, et al. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983;98(4):437-41.
65. Özdemir S, Sonsuz A, Şentürk H, Gürakar M. [The frequency and clinical importance of Hepatit Delta Virus (HDV) infection in patients with HBsAg positive chronic liver disease]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 1991;2(3):189-95.
66. Değertekin H. [Epidemiology and prevention of HAV infection]. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007*. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği yayını; 2007. p. 256-62.
67. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244(4902):359-62.
68. Giannini C, Brechot C. Hepatitis C virus biology. *Cell Death Differ* 2003; 10(Suppl 1):S27-38.
69. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechot C, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994;9(5):1321-4.
70. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39(4):1147-71.
71. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335-74.
72. Yenen Ş. Viral hepatitler. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1996. p. 641-700.
73. Şentürk H, Sonsuz A, Özdemir S, ve ark. Çeşitli karaciğer hastalıklarında ve yüksek risk gruplarında anti-HCV prevalansı. *Gastroenteroloji* 1991;2(3):334-7.
74. Vishwanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56). A critical study: epidemiology. *Indian J Med Res* 1957;45(1):49-58.
75. Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, Prasad SR, Pavri KM. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet* 1980;316(8200):876-9.
76. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a virus in non-A/non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20(1):23-31.
77. Bradley DW. Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull* 1990; 46(2):442-61.
78. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, et al. Isolation of cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990;247(4948):1335-9.
79. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* 1991;185(1):120-31.
80. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2003;13(3):145-54.
81. Chandra V, Taneja S, Kalia M, Jameel S. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci* 2008;33(4):451-64.
82. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008;48(3):494-503.
83. Somani SK, Aggarwal R, Naik SR, Srivastava S, Naik S. A serological study of intrafamilial spread from patients with sporadic hepatitis E infection. *J. Viral Hep* 2003;10(6):446-9.
84. Hussaini SH, Skidmore SJ, Richardson P, Sherratt LM, Cooper BT, O'Grady JG. Severe hepatitis E infection during pregnancy. *J Viral Hepat* 1997;4(1):51-4.
85. Bhatia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology* 2008;48(5):1577-85.
86. Peron JM, Bureau C, Poirson H, Mansuy JM, Alric L, Selves J, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007;14(5):298-303.
87. Değertekin H, Dalgıç G, Yükselen V, Badur S. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde akut viral hepatitlerde hepatit E'nin yeri. *Gastroenteroloji* 1995;6(4):411-3.
88. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP Jr, Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007; 356(9):895-903.
89. Malnick SD, Lurie Y, Bass D. G (ee): a new hepatitis virus. *J Clin Gastroenterol* 1997;24(2):62-4.
90. Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys: I. transmission of disease, serial passages and description of liver lesions. *J Exp Med* 1967;125(4):673-88.
91. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, Dawson GJ, Desai SM, Schlauder GG, et al. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(8):3401-5.
92. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG, et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat Med* 1995;1:564-9. doi: 10.1038/nm0695-564.
93. Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: A transfusion-transmissible agent. *Science* 1996;271(5248):505-58.
94. Reshetnyak VI, Karlovich TI, Ilchenko LU. Hepatitis G virus. *World J Gastroenterol* 2008;14(30):4725-34.
95. Fiordalisi G, Zanella I, Mantero G, Bettinardi A, Stellini R, Parainfio G, et al. High prevalence of GB virus C infection in a group of Italian patients with hepatitis of unknown etiology. *J Infect Dis* 1996;174(1):181-3.
96. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, Moyer LA, Meeks EL, Krawczynski K, et al. Acute non A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *New Engl J Med* 1997;336(11):741-6.
97. Alter HJ, Nakatsui Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih JW, et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *New Engl J Med* 1997;336(11):747-54.
98. Stapleton JT. GB virus type C/Hepatitis G virus. *Semin Liver Dis* 2003;23(2):137-48.