

Akut Viral Hepatitlerde Tanı

DIAGNOSIS OF THE ACUTE VIRAL HEPATITIS

Mustafa ALTINBAŞ*

* Yrd.Doç.Dr.Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Onkoloji BD, KAYSERİ

Akut viral hepatitler, karaciğerde inflamasyon ve hücre nekrozu ile seyreden, bu değişimlerin sonucu olarak özel kliniği, biyokimyasal, immünserolojik ve histomorfolojik bulguları olan ve de çeşitli virüslerin etken olduğu sistemik bir viral enfeksiyondur (1,2). Bu enfeksiyon, karaciğerde oturarak hepatositlerde hasar meydana getiren hepatotrop virusların oluşturduğu patolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkan, 6 ayı aşmayan ve geçici bir süre hepatosellüler yetmezlikle seyreden bir hastalık olarak tarif edilebilir (3). Viral hepatit tablosundan sorumlu en az 5 etken hepatotrop virus tanımlanmıştır. Bunlar alfabenin ilk harfleriyle adlandırılmışlardır: A, B, C, D ve E. Bu beş etkenin moleküler yapıları ve oluşturdukları hepatit tablosu aydınlatılmıştır. Bunların dışında F, G ve GB virüsleri üzerinde de çalışılmaktadır (1,3-5). Öteyandan Cytomegalovirus, Herpes simplex, Ebstein-Barr, Coxackie B, Echo, Lassa, Ebola, Marburg gibi virüsler de akut hepatit yapabilir ve ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gerekir (2,3,5).

Viral hepatitlerin toplum sağlığını tehdit etmesi nedeniyle her yıl en az 5 uluslararası toplantı ve yine en az 5 kitap yayınlanmaktadır. Sadece 1990-1992 döneminde 3700 uluslararası tıp dergisinde 8466 viral hepatit yazısı yayınlanmıştır (6). Kronikleşme özelliği olan hepatit B virüsünün 450 milyon, hepatit C virüsünün ise 100 milyon kadar

taşıyıcısının olduğu tahmin edilmektedir. Her iki virüs te mortal seyreden hepatosellüler karsinomaya yol açmaktadır (1,7).

Tarihçe

Antik çağlardan beri bilinen sarılıkta salgın hastalığa virüsün neden olabileceğini 1908'de Mc Donald düşünmüş, 1912'de Cockayne epidemik formu tanımlamış ve "enfeksiyöz hepatit" demiştir (8). Viral hepatitlerde karaciğer hasarını belirlemede aminotransferazlardan AST (aspartat aminotransferaz) ve ALT (alanin aminotransferaz) 1950'lerden beri kullanılmaktadır (9). Krugman'ın (10) çalışmaları hepatit A ve B arasında epidemiyolojik farkı ortaya koydu :MS-1 (hepatit A) fekal-oral yolla, MS-2 (hepatit B) parenteral bulaşmaktadır. Blumberg'in (11) Avustralyalı yerli bir hastanın kanında Au-antijenini bulmasıyla hepatit serolojisinde yeni bir çığır açıldı. Feinstein ve arkadaşları (12) 1973 yılında hepatit A virüsünü (HAV) tespit ettiler. Hepatit B virüsünü (HBV) açıklama çabaları sonuç verdi ve 1970'de Dane partikülü, 1971'de kor antijen,1973'de DNA polimeraz ve 1974'de virüsün özgül DNA'sı tanımlandı (12-14). Önceleri ne-A ne-B denilen hepatit C virüsü (HCV) 1974'lerden beri bilinmektedir (15). Rizetto ve arkadaşları (16) 1970 ortalarında kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda delta antijenini buldular. HBV 'nun yardımına ihtiyaç duyan bu hepatotropik virüs 1983 yılında hepatit delta virüsü (HDV) olarak tanımlandı ve 1987'de klonlandı (1). Balayan ve arkadaşları (17) 1983 yılında etkeni HAV olmayan ancak su ile bulaşan yeni bir etken gösterdi. Sonraları klonlanan bu yeni virüse hepatit E virüsü (HEV) dendi (18).

Geliş Tarihi: 30.11.1996

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa ALTINBAŞ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD,
Onkoloji BD, KAYSERİ

Klinik Önemi

Viral hepatitler dünyanın her tarafında görülen önemli sağlık sorunlarından biridir. Hepatitler nedeniyle iş gücü kayıpları, hastane ve tedavi masrafları önemli bir yekün tutmaktadır. Hepatit viruslarının endemik bölgelerde fekal-oral yolla ve içme suyuyla bulaşması, milyonlarca taşıyıcı aracılığı ile sağlıklı bireylere geçmesi çözüm bekleyen önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Ülkemizde yılda ortalama 25 000 yeni vaka bildirimini yapıldığı, bildirimlerin ise eksik olduğu gerçeği sorunun büyüklüğünü yansıtmaktadır (5).

Hepatit A'dan E'ye kadar akut hepatit yapan virüslerin hepsi de ortak özellik olarak hepatositleri infekte ederler, fakat değişik virus ailesinden gelirler. Hepatit A, B ve D on yılı aşkın bir zamandır serolojik testlerle tanısı konabilen hastalıklardır. Son dönemde hepatit C virüsü ile hepatit E virüsünün özellikleri de ortaya çıkarılınca parenteral ve enteral geçişli non-A/nonB'nin sırrı çözülmüş oldu (4). Ancak hepatit C ve E 'de serolojik testler henüz yeterli değildir, sadece %90 oranında bu viral enfeksiyonları yakalamak mümkündür (4,19). Tablo 1'de bu virüslerin önemli özellikleri özetlenmiştir (4,5).

Sarılıkla doktora başvuran ve akut hepatit kliniği olan hastada tanıya gitmek, epidemiyolojik yönden ve hastalığın prognozunu belirlemek açısından önemlidir. Hepatit A ve E 'de kronikleşme olmaz iken B, C ve D 'de hem kronikleşme hem de siroz ortaya çıkar ve ayrıca hepatosellüler kanser riski taşırlar (4,20). Hepatit A ve E oral-fekal yolla bulaşırken B,C ve D parenteral geçiş gösterirler (2).

Klinik Tanı

Viral hepatitlerde ortak klinik tablo genel olarak halsizlik, yorgunluk, baş- ve eklem ağrıları, bulantı, iştahsızlık, karında huzursuzluk, ateş ve ikter bulgularından oluşur (1,2,4,5). Laboratuvar testlerinden serum bilirubinleri, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz, gama-glutamiltransferaz (gama-GT) değerlerinde yükselmeler görülür. Bu artışlarda en uyumlu parametreler transaminazlardaki yükselişlerdir (1,5). AST/ALT oranı (de Ritis oranı) 1'den küçüktür (21).

Serolojik Tanı ve Hepatitlerin Ayırıcı Tanı Yönünden Özellikleri

Hepatit A : *Hepatit A virüsü (HAV) etkendir (1,3).

*Fekal-oral yolla, içme suyu, deniz ürünleriyle bulaşır (1,2,3).

*HAV antijeni ELISA, RIA yöntemleriyle, HAV-RNA 'sı PCR 'la gösterilir (1,4).

*Erken dönem antikoru IgM, ELISA ve RIA yöntemleriyle gösterilir (4,5).

*Akut klinik belirtilerde anti-HAV-IgM'nin negatif çıkması hepatit A'yı ekarte ettirir (22).

*Anti-HAV-IgG, kişinin HAV'a karşı immün olduğunu gösterir ve ömür boyu pozitifdir (1).

*Hepatit A enfeksiyonu kronikleşmez (4).

*Çin'de insanlar üzerinde uygulanan inaktif aşı çalışmaları başarılı sonuçlanmıştır (1).

Tablo 1. Virüslerin Özellikleri

ÖZELLİK	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E
Aile	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Viroide	Caliciviridae
Kapsid	kübik	kübik	?	?	kübik
Zarf	yok	var	var	var	yok
Çap nm	28	42	55-65	36	27-34
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Genotip	7	6	6	2	2
Serotip	1	9	?	?	2
Geçiş	fekal-oral	parenteral	parenteral	parenteral	fekal-oral
İnkübasyon	15-50 gün	1-6 ay	15-180 gün	15-80 gün	15-75 gün
Kronikleşme yok	yok,%5-10	var,% 90	var,%80-90	var.	yok.

*Hepatit A aşısı yurdumuzda da başarı ile uygulanmaktadır.

Hepatit B: *Hepatit B virüsü (HBV) etkindir (1-5).

*Hepatit B virüsü antijen ve antikorları Tablo 2'de gösterilmiştir.

*Parenteral yoldan ve cinsel temaslara bulaşır (3,4).

*Anneden çocuğa perinatal dönemde vertikal olarak bulaşır (2).

*Akut infeksiyon döneminde (transaminazlar yüksek ve ikter mevcut) RIA ve ELISA yöntemleriyle HBs Ag(%95 oranında), HBeAg(genelde) ve anti-HBc-IgM pozitifdir (4,5).

*Hepatit B antijenlerinin saptanması immünperoksidaz tekniğiyle kolay, güvenilir ve ucuzdur (23).

*HBsAg pozitifliği akut veya kronik HBV infeksiyonunu gösterir (1,5).

*Hepatit B virüs infeksiyonu tanısı için HBsAg ve HBeAg antijenleriyle anti-HBs, anti-HBc ve anti-HBe antikorları (hepatit marker'ları) 'na bakılır (1,4,5).

*Tipik infeksiyonlarda ilk antikor cevabı olarak anti-HBc-IgM ortaya çıkar (1,2).

*Akut HBV infeksiyonunun tanısı için HBsAg pozitifliği yetmez, anti-HBc'nin gösterilmesi şarttır (kişi HBV taşıyıcısı olabilir) (1).

*Akut HBV infeksiyonunun tanısı için HBsAg pozitifliği şart değildir (1-HBsAg'nin negatif olduğu ve henüz anti-HBs'in ortaya çıkmadığı "pencere dönemi" olabilir, 2-Kimi olgularda HBsAg ölçülebilir düzeyde olmaz, 3-Hastaların %5-10 'nunda erken dönemde HBsAg negatiftir) (1,4). Bu durumda anti-HBc-IgM pozitifliği tanı koydurur.

*HBsAg pozitif ve anti-HBc-IgM negatif hastalarda yorum yapmak güçtür (HDV gibi diğer viral etkenler ve kronik HBV infeksiyonunun akut alevlenmesi olabilir); klinik seyir ile anti-HBs pozitifliği beklenir; anti-HD-IgG ve anti-HD-IgM tetkik edilir (1).

Tablo 2. Hepatit B virüsünün antijen ve antikorları

HBV	Hepatit B virüsü
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni (esas zarf proteini)
HBcAg	Hepatit B kor (çekirdek) antijeni
HBeAg	Hepatit B e antijeni (envelope antigen)
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
Anti-HBc	Hepatit B kor antijenine karşı antikor
Anti-HBe	Hepatit B e antijenine karşı antikor
Anti-HBc-IgG	Hepatit B kor antijenine karşı IgG-antikoru (kronik faz)
Anti-HBc-IgM	Hepatit B kor antijenine karşı IgM-antikoru (akut faz)

*HBsAg ve anti-HBc-IgM negatif ise akut HBV infeksiyonu ekarte edilmiş olur (4,5).

*Akut HBV infeksiyonundan sonra anti-HBc-IgG hayat boyu pozitif kalır (2,4).

*Kan ve kan ürünleriyle çalışanlar ve cinsel temas olguları risk gruplarını oluşturur (24).

*Yüksek HBeAg titresini, hepatitin bulaşıcılığı için iyi bir göstergedir (25).

*HBV-mutant taşıyıcılarında HBeAg kayb olduğu, anti-HBe ortaya çıktığı halde viral DNA sebat eder (26). Bu mutasyonlar özellikle interferon tedavisi ve fulminant hepatit sonrası görülür (1,4,27).

*Viral DNA saptanarak hastalığın bulaşıcılığı, tedavi başarısının kontrolü, HBV-mutantlarının belirlenmesi amaçlanır. Bu, hibridizasyon tekniği veya PCR yöntemi ile olur (4).

*Akut HBV-infeksiyonu %5-10 oranında kronikleşir (1,4,5).

*HBV 'unu günümüzde 400-500 milyon kişi taşımakta ve toplum için tehlike oluşturmaktadır (5,28).

*HBV'nün hepatosellüler kansere neden olduğu epidemiyolojik olarak gösterilmiştir (29).

*HBV infeksiyonundan bulaşma yollarını keserek korunulabilir (1,5).

*Ülkemizde yapılan bir çalışmada okul öğrencileri arasında horizontal bulaşımın, vertikal yolla bulaşımından önemli olduğu, prevalansının giderek arttığı tespit edilmiştir (30).

*HBV 'ne karşı aşı uygulaması, meslek ve yaşam tarzı nedeniyle risk altında olan çocuk ve erişkinleri kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Aşılama kapsamına hemodiyaliz hastaları, homoseksüeller, çok eş değiştiren heteroseksüeller, enjeksiyonla ilaç kullanan bağımlılar, uzun süre ıslahevinde kalanlar, gelişme özürlüler, HBV taşıyıcıları ile aynı evi paylaşanlar, HBV epidemisinin yaygın olduğu endemik ülkelerden gelenler, sık dış seyahat yapanlar da alınmıştır (5,31).

*Hastane personeline yüksek risk nedeniyle aşılama programı uygulanmaktadır (32).

*HBV taşıyıcısı annelerin bebeklerine de aşı yapılmalıdır (1,5).

*Tüm risk gruplarına aşı uygulanmalıdır (5).

Hepatit C: *Hepatit C virüsü (HCV) etkendir (1,4,33).

*Parenteral yolla bulaşır (1,4,5).

*Anti-HCV 'nin serolojik olarak gösterilmesiyle tanı konur (1,4).

*Anti-HCV pozitifliği %94 ihtimalle kanda hepatit C virüsü bulunduğunu gösterir (34).

*Akut dönemde %5-10 anti-HCV negatif olabilir (4).

*Anti-HCV pozitifliği kişinin potansiyel infeksiyöz olduğunun göstergesidir (4,34).

*Anti-HCV pozitifliği %80 oranında kronik hepatit C olduğunu kanıtlar (5,34).

*Hepatit C infeksiyonu %90 oranında kronikleşir (1,5).

*Kesin akut infeksiyon ve kroniklik teşhisi PCR yöntemiyle konur (4,5).

*Akut infeksiyon kliniği hepatit B 'ye göre daha hafif seyreder (1,34).

*İnfeksiyonların çoğu subklinik gidişlidir ve hastaların %95 'i atağı hatırlamaz (1).

*Dünyada sık rastlanan ve 100 milyon kişinin infekte olduğu sanılan bir hepatittir (5,7).

*Prognozu kötüdür, çünkü 10-20 yıl sonra %50 siroz gelişir (1,4,34).

*Transfüzyonlardan sonra ortaya çıkan hepatitlerin %90 'ından sorumludur (1,5).

*Damar içi uyuşturucu bağımlılarının hepatitleri büyük oranda HCV'dür (35).

*Damar içi uyuşturucu bağımlıları, hemodiyaliz ve organ transplant hastaları, hepatit C virüsü taşıyıcıları ile aynı mekanı paylaşanlar ve eşleri, mental özürlüler, bu infeksiyonu taşıyan annelerin çocukları, sağlık personeli, akupunktur-dövme ve steril olmayan şartlarda sünet yapılanlar ile homoseksüeller riskli grubu teşkil ederler (1).

*Bu virüsü kronik taşıyanlar toplum için tehlikedir (1,4,5).

*HCV-RNA, infeksiyon ve persistantın derecesini, immün süprese hastaların durumunu tespit, taşıyıcı annelerin çocuklarının durumunu saptamak, interferon tedavisi öncesi ve sonrası durum tespiti ve negatif ELISA durumunda akut hepatit etyolojisi için endikedir (4).

*Hepatosellüler kanser riski yüksektir; tümör dokusunda PCR yöntemiyle HCV-RNA gösterilmiştir (1,36).

*Henüz etkin bir aşısı yoktur (37).

*Bulaşım yollarının engellenmesi günümüzde en iyi korunmadır (1).

Hepatit D: *Etken olan HDV, inkomplet bir virüs olduğundan çoğalmak için HBV 'nin HBsAg'nine ihtiyacı vardır (4).

*Hepatit D infeksiyonu, ya akut hepatit B infeksiyonu ile eş zamanlıdır (koinfeksiyon) ya da kronik B virüsü taşıyıcılarında süperinfeksiyon olarak ortaya çıkar (1,4,5,38).

*Parenteral yolla bulaşır (1).

- *Cinsel ilişki ve aile içi horizontal bulaşım olur (1,5).
- *Tanı, akut dönemde serumda HDAg ve HDV-RNA'nın gösterilmesiyle konur (1,4).
- *HDAg'i, immünoperoksidaz ve immünofloresans yöntemleriyle gösterilir (16,23,39).
- *Hepatit D infeksiyon sıklığı %11'dir (40).
- *İyileşme döneminde anti-HDV gösterilebilir (4).
- *HDV-RNA tayini PCR yöntemiyle yapılabilir (1,4).
- *Koinfeksiyon kliniği diğer akut hepatitlere göre gürültülü seyreder, fulminant olabilir (1).
- *Süperinfeksiyon, HBV taşıyıcılarında ağır karaciğer hastalığı şeklindedir, fulminant hepatit (%2-20) ortaya çıkabilir, HBsAg mutlaka pozitifdir (1,4,5).
- *Koinfeksiyonların sadece %2-7'si kronikleşir (1,5).
- *Süperinfeksiyon sonrası %80-90 oranında kronikleşme olur (1,4).
- *Koinfeksiyon iyileştiğinde HBsAg, HBV-DNA, HDV-RNA, anti-HDV-IgM serumdan kaybolur (1).
- *Kronikleştiğinde HDAg ve viral RNA karaciğer ve serumda, anti-HDV-IgM ise serumda tespit edilir (4).
- *Kronik hepatit D'de alttaki hepatit B genelde aktif değildir; anti-HBe ile karakterizedir(1).
- *Tedavisinde interferon etkisiz bulunmuştur (41).
- *Hepatit D infeksiyonunun mortalitesi yüksektir (42).
- *Koruyucu aşı bulunmamaktadır (1).
- *Hepatit B'nin önlenmesi, hepatit D infeksiyonunu da önler (1,4,5).
- *Hepatit B taşıyıcılarını tespit edip topluma zararlı olabilecek mesleklerde çalışmalarını yasaklamak ve bu kişilerle birlikte yaşayan kişileri HBV'ne karşı

aşılacak, HDV infeksiyonlarına karşı korunmayı sağlar (1,2).

*HDV için en etkin korunma, B hepatitine karşı aktif aşı olmaktadır (5).

Hepatit E: *Etkeni hepatit E virüsüdür (HEV) (1,3,4,43).

*Fekal-oral yolla geçer (1,4). Dışkı ile kirlenmiş içme suyuyla bulaşır (1).

*Kliniği hepatit A gibidir (4). İnfektivitesi hepatit A'dan daha düşüktür (5).

*Epidemik ve endemik bölgelerde sporadik seyirli olur (1,5).

*Gebe kadınlarda bilinmeyen bir mekanizmayla %20 fulminant gidişli olur (5,44).

*Tanı, elektronmikroskopla etkenin gösterilmesiyle konur (4,43).

*Antikorlar (IgG ve IgM), immünelektronmikroskopla tanınır (43).

*Ayrıca EIA, western blood, ELISA, PCR yöntemleri tanıda kullanılabilir (4,18,45-47).

*Özgül bir tedavisi yoktur (1,5).

*Korunmak için hijyenik şartların düzeltilmesi gerekir (1,4).

*Kronikleşme olmaz (1).

*Aşı çalışmaları sürmektedir (44,46,48).

Tanı

Akut hepatit kliniği olan ve transaminazları anlamlı derecede yüksek bulunan hastalarda akut viral hepatit tanısı koymak için aşağıdaki serolojik tetkikler yapılır:

Anti-HAV -IgM

HBsAg

Anti-HBc -IgM

Anti-HAV -IgM pozitif gelirse vaka bir akut hepatit A'dır.

HBsAg veya anti-HBc-IgM pozitif gelirse hastada akut hepatit B vardır.

HBSAg pozitif ve anti-HBc-IgM negatif ise:

Anti-HDV için serolojik tetkik yapılır; pozitif gelirse akut hepatit D süperinfeksiyonunu gösterir,

hasta hepatit B 'nin kronik taşıyıcısıdır. Anti-HBc-IgM, HBsAg ve HDAg birlikte pozitif ise akut hepatit B ve akut hepatit D koinfeksiyonu birlikte bulunmaktadır.

Bunlar saptanmamışsa:

Anti-HCV serolojik tetkikine başvurulur; pozitif ise akut hepatit C sözkonusudur.

Tanıların desteklenmesi için HDV-RNA ve HCV-RNA tayinleri PCR yöntemiyle yapılabilir.

HEV infeksiyonu düşünülüyorsa elektronmikroskopik çalışma yapılabilir.

Bunlar negatif gelirse diğer virüslerin (Cytomegalovirus, Ebstein-Barr, Herpes gibi) serolojik testlerine başvurulur.

Bundan da bir sonuç alınmaz ise karaciğer biyopsisi ile kesin tanı konur.

KAYNAKLAR

- Yenen OŞ. Viral hepatitler. In: Wilke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon hastalıkları. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri 1996:641-716.
- Ammann R. Ikterus. In:Siegenthaler W(ed). Differential-diagnose innerer Krankheiten. Stuttgart: Thieme Verlag, 1980:23/1-23/36.
- Aydın F, Ulusoy Ş, Kavgacı H, et al. Viral hepatit serolojisi. T Klin Tıp Bilimleri 1992; 12:281-7.
- Roggendorf M. Diagnostik der Virushepatitiden A bis E. Deutsches Aerzteblatt 1994; 91(41):2036-46.
- Akbaylar H. Akut viral hepatit. In:İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, et al, eds. Temel İç Hastalıkları. Cilt I. Ankara:Güneş Kitabevi 1996:1109-15.
- Hollinger FB. How far have we come, and where are we going? 3 years after 1990. In:Nishioka K, Suzuki H, Mishiro S, Oda T(eds). Viral hepatitis and liver disease. Tokyo:Springer Verlag 1994:10-1.
- Hossfeld DK. Manuel of clinical oncology. Berlin:Springer Verlag 1990:74 and 224.
- Zuckerman AJ. The history of viral hepatitis from antiquity to the present. In:Deinhardt F, Deinhardt J, eds. Viral hepatitis. New York:Marcel Dekker, 1983:3-32.
- Wroblewski F, La Due JS. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity as an index of liver cell injury. Ann Intern Med 1955; 43:345.
- Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis: Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. JAMA 1967; 200:365.
- Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A new antigen in leukemia sera. JAMA 1965; 191:541.
- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A. Science 1973; 182:1026.
- Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particle in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet 1970; 1:695.
- Menteş NK. Klinik gastroenteroloji. İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1983; 2:528-61.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244:359.
- Rizetto M, Canase MG, Arico S, et al. Immunofluorescence detection of a new antigen -antibody system (delta/anti delta) associated to hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. Gut 1977; 18:997.
- Balayan MS, Andzhapairdze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A/non-B hepatitis transmitted via the fecal oral route. Intervirology 1983; 20:23.
- Reyes GR, Purdy MA, Kim J, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Science 1990; 247:1335.
- Esteban JI, Gonzalez A, Hernandez JM, et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C in a study of transfusion-associated hepatitis. New Engl J Med 1990; 323:1107-12.
- Blum HE. Hepatitisviren und Leberkarzinom. Deutsches Aerzteblatt 1993; 90:1832-6.
- de Ritis F, Caltori M, Giusti G. Serum-transaminase activities in liver disease. Lancet 1972; I:685.
- Roggendorf M. Diagnostik der Hepatitis A. In:Spieß H, ed. Immunprophylaxe der Hepatitis A. Marburg:Grünes Kreuz 1993:59-68.
- Kandemir O, Patıroğlu TE. Karaciğerde hepatit B antijenlerinin immünperoksidaz tekniği ile gösterilmesi. Turk J Med Res 1992; 10(3):133-8.
- Mıstık R. Yetiřkin akut viral hepatit B 'de bulaş yolları. Viral Hepatit Derg 1995; 1:20.
- Gerlich WH, Repp R. Abschaetzung der Infektiositaet von Hepatitis-B-Virusraegern durch serologische und molekularbiologische Methoden. In:Maass G, Stück B, eds. Virushepatitis A bis E.Marburg:Grünes Kreuz 1994:77-91.
- Carman WF, Thomas HC. Implication of genetic variation on the pathogenesis of hepatitis B virus infection. Arch Virol Suppl 1993; 8:143-54.
- Gerken G, Georgen B, Meyer KH. Virushepatitis und B-Virusmutanten. Deutsches Aerzteblatt 1994; 91(47):2408-13.
- Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1995; 332:1092.
- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: A prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet 1981; 11:1129.
- Değertekin H, Can İ. Hepatitis B virus infeksiyonunun okul öğrencileri arasındaki horizontal bulaşımı. Turk J Gastroenterohepatol 1991; 2:33-36.
- Stoeckle MY, Douglas RG. Center for Disease Control. Hepatitis B virus. MMWR 1991; 40:1-25.
- Kılıç H, Karahan M, Sarıca A, Gören A. Hastane personelinde hepatit B virus aşısı indikasyonları. T Klin Gastroenterohepatoloji 1991; 2:290-3.

33. Choo QL, Weiner AJ, Overby LR, et al. Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull* 1990; 44:23-441.
34. Laufs R, Polywka S, Feucht HH, et al. Was bedeutet der Befund "HCV-Antikörper positiv"? *Deutsches Aertzblatt* 1994; 91:209-11.
35. Majit A, Holmers R, Desselberger U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection amongst intravenous drug users in rural communities. *J Med Virol* 1995; 46:48.
36. Colombo M, Kuo G, Choo QC, et al. Prevalance of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; ii:1006.
37. Choo QL, Kuo G, Ralston R, et al. Vaccination of chimpanzees against infection by hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:1294.
38. Hadler SC, de Monzon MA, Bensabath G, et al. Epidemiology of hepatitis delta virus in less developed countries. *Prog Clin Biol Res* 1991; 364:21.
39. Recchia S, Rizzi R, Acquaviva F, et al. Immunoperoxidase staining of the HBV-associated delta antigen in paraffinated liver specimens. *Pathologica* 1981; 73:773.
40. Gürakar M, Rizetto M, Ponzetto A, et al. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde HBsAg (+) olgularda anti-delta sıklığı. *Aktüel Hepatoloji* 1984; 35-6.
41. Marinucci G, Hassan G, DiGiacomo D, et al. Long term treatment of chronic delta hepatitis with alpha recombinant interferon. *Prog Clin Biol Res* 1991; 364:405.
42. Özdemir S, Sonsuz A, Şentürk H, et al. HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalarında hepatit delta virüs (HDV) infeksiyonunun sıklığı ve klinik önemi. *Türk J Gastroenterohepatol* 1991; 2:189-95.
43. Bradley DW, Krawczynski K, Beach MJ, et al. Non-A, non-B hepatitis: Toward the discovery of hepatitis C and E viruses. *Semin Liver Dis* 1991; 11:128.
44. Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. Experimental hepatitis E in pregnant Rhesus monkeys. *J Infect Dis* 1995; 172:31.
45. Dawson GJ, Chau KH, Cabal CM, et al. Solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *J Virol Methods* 1992; 38:175-86.
46. Purdy M, McCaustland KA, Krawczynski K, et al. Expression of a hepatitis E virus (HEV). *J Arch Virol* 1991; 123:355.
47. Yarbough PO, Tam AW, Fiy KE, et al. Hepatitis E virus. *J Virol* 1991; 65:5790.
48. Uchida T, Shikata T, Rikihisa T, et al. Vaccination of hepatitis E virus. In: Nishikata K, Suzuki H, Mishiro S, Oda T, eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Tokyo: Springer Verlag 1994:547-549.