

HEPATİT B VİRUSU (HBV)'NUN VİROLOJİK KARAKTERİ VE İNFEKSİYONLARINDAN KORUNMA

Yusuf Özbal** Gülay Börekçi *

(The virological characteristics of hepatitis B virus HBV and prevention from its infections)

Özet: Hepatit B; etiyolojisi, patogenezi ve epidemiyolojisi oldukça farklı bir infeksiyonudur. Hepatit B'den sorumlu etiyolojik etken, diğer viruslarda nadiren görülen biyolojik karakterlere sahip hatta virus-konak ilişkileri diğer viral hastalıklardan daha karışıktır. Bu nedenle, hepatit B'nin virolojisi, serolojisi ve infeksiyonlarından koruma, bu derleme içinde kaynak bilgi olarak toplanmıştır.

Summary: Hepatitis B is a unique infection in terms of its etiology, pathogenesis and epidemiology. The etiologic agent responsible for hepatitis B exhibits a number of biologic characteristics rarely seen in other viruses. The virus-host relationship appears to be much more complex than in other viral diseases. For these reasons, morphological and immunological characteristics of virus and prevention from its infections were discussed in this issue.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virusu

Key words: Hepatitis B virus

VİRAL HEPATİT'İN TARİHÇESİ

Viral hepatit, hepatotrop virusların karaciğere yerleşerek hepatositlerde oluşturduğu patolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkan ve hepatoselüler yetmezlik belirtiyiyle karakterize olan bir hastalıktır. Bu hastalık tarihin her döneminde önemini koruyan hastalıklardan biri olup, etkenlerinin akut/kronik ve fulminant hepatitlerden başka siroz ve karaciğer kanserine neden oluşlarının anlaşılmasıyla da son yılların en çok araştırma konularının başında yer almaktadır.

Hipokrat zamanında beri bilinmekte olan bulaşıcı sarılığa, değişik zamanlarda katararsarılık, epidemik sarılık, postvaksinal sarılık, transfüzyon sarılığı, infeksiyöz ve serum hepatiti gibi adlar verilmiştir (34,44,89). Ancak etiyolojisi ve epidemiyolojik karakteri viroloji ve elektron mikroskopisindeki gelişmeler sonucunda öğrenilmiştir. Önceleri hepatitli hastaların koledokunda mukuslu yapıların görülmesiyle hastalığa kataral sarılık denilerek etiyolojide yanlış bir anlama yaratılmışsa

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Profesörü.

da, 1940'lı yıllarda aspirasyon biopsilerin yapılmaya başlamasından sonra hastalığın obstrüktif bir olay olmadığı, hakiki bir enflamatuvar hastalık olduğu anlaşılmıştır. Harplerde ve kalabalık insan toplumu içinde hızla yayıldığı bildirilen epidemik sarılık, özellikle 1939-1945 yılları arasında diabet, venereal hastalık ve romatoloji kliniklerinde sıklıkla rastlanmış, şiringaların iyi sterilize edilmemesiyle bu epidemilerin görülmesi arasında ilişki olduğu iddia edilmiştir (44). ABD'de II. Dünya Harbi'nde aşılama ve kan nakillerinden sonra görülen sarılık olguları "serum hepatit" üzerinde ilk çalışmaları oluşturmuş, daha sonraki yıllarda fekal-oral yolla bulaşabilen infeksiyöz hepatit ve kan serumlarıyla bulaşabilen serum hepatiti olmak üzere iki tip viral sarılık belirlenmiştir (89). Krugman ve arkadaşları tarafından da 1967 yılında kesin ayırımı yapılmıştır (34).

Viral hepatit hakkında en büyük gelişme 1965 yılında Blumberg ve arkadaşlarının (8) bir Avusturalya'lı kanından tesadüfen buldukları Avustralya antijenini (Au) tanımlamasıyla olmuştur. Dane ve ark (17) tarafından ise Au pozitif olan serumlarda elektron mikroskobu ile virus partikülleri görülmüş ve bu partiküllere "Dane partikülü" adı verilmiştir. Almedia ve ark. (2) 1971'de, Dane cisimciklerine deterjan ilave ederek immun elektron mikroskobunda, yüzeyde bir madde ve merkezde yuvarlak bir kısım (kor) ayırmasıyla, yüzey partiküllerinin Avustralya antijeninin kendisi olduğu anlaşılmıştır.

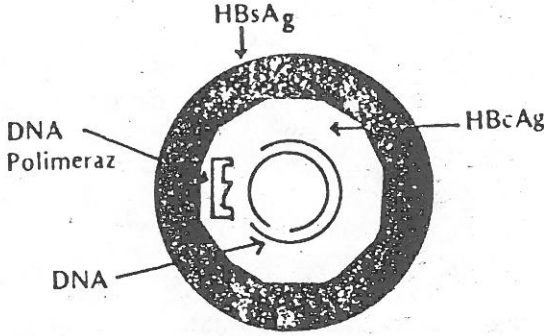
Akut viral hepatit (AVH) etiyolojisinde çoğu kez viruslar, daha az oranda ise diğer mikroorganizmalar, bakteriler ve parazitler rol alırlar (3,13,53). Viral hepatitlerin en sık rastlanan şekilleri hepatit A, hepatit B ve Delta hepatitidir (24,49). Bunların dışında kalanlar Non A-Non B (NANB) hepatiti olarak bilinmektedir (20,28). Herpes simpleks, varicella-zoster, sitomegalovirus, Epstein-Barr virusu, koksaki virusları, sarı humma vekızamıkçık vi-

ruslarıyla oluşan infeksiyonların bir komplikasyonu olarak da hepatit görülebilmektedir (13).

HEPATİT B VİRUSUNUN VİROLOJİSİ

Hepatit B virusu, hepadnaviridae ailesinde yer almaktadır (72). Bu ailede insan HBV'dan başka Kuzey Amerika dağ sıçanı, yer sincabı ve Pekin ördeği hepatit virusları bulunmaktadır (38,40,45). Bu ailedeki virusların genomlarında DNA bulunması ve replikasyonunun hepatositler içinde olması nedeniyle bu gruba "hepadnaviridae" adı verilmiştir. Hepadnavirusların morfolojileri, viral antijenlerinin çoğalması, DNA polimeraz aktivitesi, farklı DNA yapısı ve replikasyon dönemleri birbirlerine benzer (33,72). İnsanda infeksiyona yol açan tek hepadnavirus HBV'dir ve Hepadnavirus I olarak adlandırılmıştır (32,42).

Dane partikülleri (virion), elektron mikroskobu ile kan serumunda 42 nm çapında yuvarlak yapılar şeklinde görülürler. Hastalığın aktif bulaşı bu virionla olmaktadır. Partikülün 27 nm çapında nükleokapsidini oluşturan kor antijeni (HBcAg), bunun içinde yer alan HBV e antijeni (HBeAg) ve kor'u çevreleyen 7 nm çapında bir dış kılıf antijeni olan HBsAg bulunur. Dane partikülün genomu bir molekül çember şeklinde 3200 nükleotid tabandan yapılmış DNA oluşturmaktadır. Bu DNA zincirinden uzun olanı kesikli, kısa zincirinde tamamlanmış bir bölgesi vardır (30, 62, 72, 74, 83) (şekil 1).



Şekil 1. Hepatit B virusu ve Antijenlerinin Yapısı(30)

Şekil 1. Hepatit B virusu ve Antijenlerinin Yapısı (30)

Bir kişide HBV ile oluşmuş enfeksiyonun varlığı; enfeksiyöz virus partiküllerinin gösterilmesi ile belirlendiği gibi, tamamlanmış virus partikülleri diyebileceğimiz HBsAg, DNA polimeraz veya HBV-DNA varlığı ile de belirlenmektedir. Ayrıca insan serumunda immunojen olan 20 nm çapında yuvarlak ve tübuler partiküller de bulunmaktadır. Enfeksiyöz olmayan bu tamamlanmamış partiküller, serumda yapısı tam olan HBV partiküllerinden 10⁶ kat daha fazla bulunurlar. Serumda gösterilebilen HBsAg'nin büyük kısmı bu tamamlanmamış partiküllerdir. HBsAg pozitif serumların 10⁻⁷ -10⁻⁸ sulandırılmaları insan ve şempanzeleri infekte edebildiği halde, bazı portörler tamamlanmamış HBsAg taşıdıkları için sulandırmadan bile serumları infekte edememektedir (30). Dane partikülü yüzeyinde, filamentöz ve tübuler partiküllerde yer alan HBsAg, biyokimyasal olarak aynı olup protein, karbonhidrat ve lipitten oluşmaktadır. İmmün difüzyon ve immün elektroforez yöntemleriyle antijenin homojen bir yapıda olmadığı ve alt gruplarının olduğu tanımlanmıştır. Tüm HBsAg partiküllerinde saptanan ortak bir "a" determinantından

başka d/y ve w/r ile gösterilen 2 set alt tip determinantın varlığı gösterilmiştir. Böylece HBsAg; adw, ayw, adr ve dyr olarak belirlenen 4 alt tipe ayrılmıştır (39). Bu alt tipler, HBV'nun farklı genotipik varyantlarının farklı fenotipik ifadeleridir. w determinantında antijenik heterojenite ve q x, g gibi ek determinantlarda tanımlanarak alt tip sayısı 10'a çıkmıştır; ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, ayw2, adw4, adw, adr, ady. Enfeksiyondan korunma "a" grubu determinanta karşı gelişen özgül antikorlarla sağlanmaktadır (16).

HBcAg; HBV'nun internal bir kısmı olarak ikosahedral simetrik korunda yer almakta ve 19.000 dalton moleküler ağırlığında (MA) tek bir polipeptitten oluşmaktadır. HBcAg'nin antijenik varyasyonları tanımlanmamıştır. Hastaların ve taşıyıcıların serumunda serbest HBcAg bulunmaz. Bu antijen, hepatositlerin nükleusundan ve HBV partikülün korunda, immün elektron mikroskobu ve indirekt immüno flöresan yöntemleriyle tayin edilebilmektedir(25,30,41).

HBV'nun diğer bir antijeni olan HBeAg 15.000 dalton MA'ında suda eriyebilen bir antijen olup, enfeksiyöz virionla hepatositte aynı zamanda salgılanır. Bu antijen, HBsAg

pozitif olan hastaların serumunda yüksek düzeyde gösterilebilir. HBcAg'nin iç kısmında bulunan bu antijenin aktivitesi, preteolitik enzimlerle kor'un parçalanmasıyla ortaya çıkar. HBeAg varlığı HBcAg varlığına ve kanda yüksek düzeyde dolaşan HBV bulunduğu işaret etmektedir (30,80,88).

HBV DNA'nın bütün genomik bilgisi uzun DNA zinciri üzerinde yer almakta ve protein kodlayabilecek S, C, P ve X olarak adlandırılan 4 genetik bölge bulunmaktadır (46,82,83). S geni 226 amino asitten oluşan hem glikosilasyona uğramış 27.000 dalton MA'da, hem de glikosilasyonu uğramamış 24.000 dalton MA'da bir protein olan HBsAg'yi kodlamaktadır. S geninin önünde Pre S1 ve Pre S2 ve tüm olarak Pre S adı verilen 2 başlangıç kodunu vardır. Eğer HBsAg Pre S1, Pre S2'yi içeren ilk başlangıç kodonundan itibaren kodlanacak olursa, 400 amino asitten oluşan 39.000 dalton MA'da HBsAg sentezlenir. Glikosilasyona uğramış şekil 42.000 dalton MA'dadır. Eğer HBsAg'nin sentezi Pre S2 ve S içeren ikinci başlangıç kodonundan itibaren kodlanacak olursa 281 amino asitten oluşan, 33.000 dalton MA'da HBsAg sentezlenmektedir (27,47). Pre S2 kümelenmiş insan proteinlerine özellikle insan serum albümine bağlanır. Pre S2 tarafından kodlanan HBsAg'nin bu bölgesine polimerize human serum albümin (pHSA) reseptörü denilmekte ve HBsAg üzerinde yer alan bu reseptör aracılığı ile hepatositlere girdiği hipotezi ileri sürülmektedir. Dane partikülleri üzerinde Pre S2 pHSA'ın bağlanma aktivitesinin insan ve maymunlar için spesifik oluşu bu hipotezi destekleyen verilerdir (30). Böylece, HBV partiküllerinde yer alan bu pHSA reseptör aktivitesi, HBV infeksiyonun türe ve organa özgü oluşunu açıklamaktadır. Pre S bölgesinin bir diğer özelliği, proteolitik ve kimyasal inaktivasyona çok duyarlı olması nedeniyle aşı hazırlanmasında yararlanılmaktadır (30,47,57). Bu inaktivasyon işlemi, Pre S

proteinini harap ettiğinden HBsAg preparatlarının immünojenitleri de bozulabilir. Aşılarda bu Pre S bölgesinin olup, olmasının immünojeniteyi ve etkinliğini azaltıp azaltmadığı araştırma safhasındadır. Bu nedenle aşı üretimi sırasında rekombinant HBsAg oluşturmak için klonlanan HBV DNA molekülüne Pre S bölgesini dahil etmek önemlidir (48,83). İkinci gen 183-214 amino asit içeren bir proteini, HBcAg'yi kodlayan C genidir. Bu C geni HBeAg'yi kodlayan bölgeyi de içerir (55,83). Üçüncü gen bölgesi olan P geni diğer üç genin üzerine kaplayan uzun bir dizidir. Ancak kodladığı protein bilinmemektedir. Son gen olan X geni ise kısadır. Kodladığı protein ve fonksiyonu henüz tanımlanamamıştır (30,46).

HBV doku kültürü sistemlerinde üretilmemiştir. Hepatositlerde çoğalabilen hepadnavirusların DNA'sı RNA yolundan replike olmaktadır. Virionun DNA'sı hücreye girince serbest kalmakta ve kısa zincirdeki tamamlanmamış ara bölge ve uzun zincirdeki kesik kısım DNA polimeraz reaksiyonu ile onarılmaktadır. Meydana gelen çift zincirli, kovalan kapalı sirküler DNA'nın transkripsiyonuyla artı zincir RNA oluşur. HBV RNA molekülleri viral proteinlerin (HBsAg, HBcAg ve DNA polimeraz) sentezi için yönlendirilir. Ayrıca HBcAg partiküllerine girerek HBV'nun DNA replikasyonunu başlatır. HBV DNA replikasyonu revers transkriptaz aktivitesi sayesinde gerçekleşir. Bu enzim kor içindeki artı RNA zincirinden eksi DNA molekülü oluşumuna neden olur. Bu ters transkripsiyon, RNA (+): DNA(-) nitrid molekül oluşmasına neden olur. Bundan sonra negatif DNA zincirinden pozitif DNA zinciri oluşur ve kalan RNA ise yok olur. Olgunlaşmış kısmen çift zincirli DNA molekülü bulunan HBcAg partikülü HBsAg ile kaplanır ve hepatositte atılırlar (73,83). HBV direkt olarak sitopatik etkili değildir. İnfekte hepatositlerde lizis, virusa karşı gelişen konağın immün yanıtı ile oluşmaktadır.

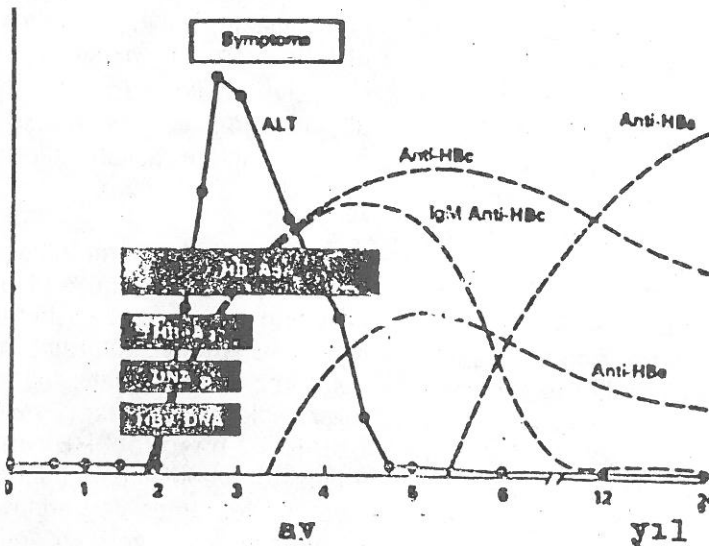
HBV; etere, aside (pH: 2.4' 6 saat), ısıya (98 C'ye 1 dakika, 60 °C'ye 10 saat) ve çok kez dondurulup çözölmeye dayanıklıdır. Bu virüs hipokloridde 10 dakikada, % 0.1-2.0 glutraldehidin sudaki % 0.1-2.0 çözeltisi ve sporisidin (ph: 7.9) ile % 70 isopropil ve % 80 etil alkol ile 2 dakikada inaktive olmaktadır. HBsAg, plasmanın ve diğer kan ürünlerinin ultraviyole (UV) ile ışınlanmasıyla harap olmaz ve viral enfeksiyözite kaybolmaz. HBV infektitivesinin 30-32'de 6 ay, -20 °C'de 15 yıl, kurutulmuşsa 25 °C'de 1 hafta korunmaktadır. HBV ile kirlenmiş cisimlere; 10 dakika kaynatma veya otoklav (121 °C'de 15 dakika) veya kuru ısıda (170 °C'de 30 dakika) sterilizasyon veya etilen oksit, % 2 glutraldehid, Sodyum hipoklorid gibi kimyasal maddeler uygulanmaktadır (43).

HEPATİT B'NİN SEROLOJİSİ

HBV ile oluşan hepatit enfeksiyonun serolojik

göstergeleri genelde; akut/kronik hepatit tanımı ve hepatit bağışıklığını araştırmak amacıyla kan serumlarında ELISA yöntemiyle çalışılmaktadır (51). HBsAg, HBeAg, HBV-DNA (hibridizasyon yöntemiyle gösterilebilen) DNA polimeraz, Pre S antijenleriyle Anti-HBs, Anti-HBe, Anti-HBc antikorları gibi değişik serum göstergeleri vardır

HBV inkübasyon dönemi 1-6 ay arasında değişmekte ve bu erken viral replikasyon döneminde HBsAg, HBeA, HBV-DNA ve DNA polimeraz belirmektedir (30,64). HBV-DNA, DNA polimeraz ve HBeAg virus replikasyonunun en iyi göstergeleridir. HBV ile temastan 1-2 hafta en geç 11-12 hafta sonra HBsAg tayin edilebilir. Genelde parenteral temastan 6-30 gün, oral alımından 36-40 gün sonra HBsAg görölmekte ve HBsAg pozitifleştikten ortalama 4 hafta sonra klinik hepatit tablosu ortaya çıkmaktadır. Klinik başlamasıyla HBeAg, DNA polimeraz ve virus DNA'sı klinik geliştiğinde ise HBsAg negatifleşmektedir



Şekil 2: Akut B Tipi Hepatitde Serolojik Göstergeler (30)

(1.84). Akut veya kronik hepatit de HBsAg düzeyi serumda 200-500 µg/ml'ye çıkabilir, bu değerler 1013-1014 HBsAg partikülü /ml bulunduğunu gösterir. Buna karşılık infeksiyöz HBV partiküllerinin sayısı nadiren 108 partikül ml'den fazladır. HBeAg'nin 10 haftadan uzun kalması persistan infeksiyonu gösterir ve HBV'nin çoğalmasını, infeksiyonun bulaşıcı olduğunu gösterme açısından önemlidir. HBcAg serumda bulunmaz ancak karaciğer dokusu biopsilerinde immün floresan yöntemiyle gösterilebilir (29,30).

Hastalığın başlangıcında oluşmaya başlayan ilk antikor Anti-HBc, sarılık döneminde daima vardır ve iki sınıftan antikor cevabı içerir (41). Bunlardan ömür boyu kalıcı olan Anti-HBc IgG, geçirilmiş B tipi AVH'in en iyi göstergesidir, diğeri Anti-HBc IgM ise 3-12 ay kadar devam eder, sonra kaybolur. B tipi AvH'de tanı koydurucu olan bu antikorlar son derece önemlidir. HBeAg'nin serumda kaybolmasından sonra ortaya çıkan Anti-HBe ise ikinci oluşan antikordur ve bir kaç ay veya yılda kaybolur (84). Anti-HBs; HBsAg kaybolduktan sonra iyileşme döneminde görülmektedir. Bu antikorun ortaya çıkışından 2-3 yıl sonra antikor düzeyi gittikçe azalmakta ve daha sonra kaybolmaktadır. Hastalığı geçirenlerin % 5-15'inde anti HBs oluşmayabilmektedir (30). HBsAg'nin kayboluşu ve anti-HBs'nin çıkışı arasında bir "pencere" periyodu söz konusudur. Sadece HBsAg tayiniyle bu fazın gözden kaçabileceği nedeniyle Anti-HBc IgM'in bakılması oldukça önemlidir (37, 50,67).

HBsAg pozitif, transaminazları yüksek olan B tipi hepatitli hastaların erken iyileşme dönemlerinde HBV DNA'sında Pre S bölgesi tarafından kodlanan pHSa'a karşı antikorlar bulunmuştur (48). Ayrıca, HBV infeksiyonunu perinatal olarak bebeğe bulaştıran HBeAg'si negatif olan annelerde pHSa reseptör aktivitesi, HBeA'si negatif olup

bebeğine HBV infeksiyonunu bulaştırmayan annelerden yüksek bulunmuştur. Buna bağlı olarak, pHSa reseptör aktivitesinin infeksiyeyi, HBeAg'den daha duyarlı bir şekilde gösterdiği ileri sürülmüştür (66).

Akut B tipi hepatit geçiren kişide, HBsAg 6 ay içinde kaybolmaz ise kronikleşmeden bahsedilir. Kronik hepatit B infeksiyonunda; replikatif fazda HBeAg pozitif, non-replikatif fazda ise HBeAg negatif olmak üzere iki dönem vardır. Genelde replikatif faz kronik hepatitde, non-replikatif faz da asemptomatik taşıyıcılarda görülmektedir. Fakat bu kesin bir ayırım değildir (12, 30, 51, 64, 84).

HEPATİT B VİRUSUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ, KORUNMA VE İMMÜNİZASYONU

Hepatit B virusu (HBV), hepatotrop bir DNA virusu olup akut ve kronik karaciğer hastalığının yanında karaciğer sirozu, fulminant hepatit ve primer hepatoselüler karsinomaya neden olmaktadır (24, 72, 76).

Virus, insandan insana başta kan ve kan ürünleri olmak üzere bütün vücut sıvılarıyla horizontal olarak bulaşmakta, hastalık ve taşıyıcılık insidensi oldukça yüksek bulunmaktadır (19, 24, 51, 86). Bu nedenle, HBV infeksiyonu ile karşı karşıya olan risk altındaki grupların korunması ve infeksiyona duyarlı olanların aşılınması gerektiği bildirilmektedir (23, 56, 93, 94).

Yaş, mevsim ve coğrafi bölge ayırımı olmadan infeksiyonlarına sıklıkla rastlanılan HBV'nun asıl rezervuarı hepatitli hastalarla kronik taşıyıcı insanlardır. İnfekte insanlar çoğu kez asemptomatik olarak virusu uzun yıllar kanlarında taşırlar (76, 84). Kan ve kan ürünleri başlıca HBV'nun bulaşma kaynağıdır ve insandan insana en sık parenteral, cinsel temas ve perinatal olarak geçiş olmaktadır. Virus ve bazı antijenleri semen,

tükrük, vaginal salgı, ter, idrar, dışkı, beyin omurilik sıvısı ve göz yaşı gibi bütün vücut sıvılarında bulunmaktadır. Annelerden bebeğe geçiş plasenta yoluyla, anne kanının yutulmasıyla veya anne sütüyle olmaktadır. Doktorlar, hemşireler, hemodiyaliz, hematoloji ve onkoloji ünitelerinde çalışanlar, hastalarla yakın temasta bulunanlar ile kan ve diğer vücut salgı örnekleriyle uğraşan laboratuvar personeli; hemodiyaliz hastaları ve hemofili gibi sık kan transfüzyonu yapılan hastalar; homoseksüeller; hayat kadınları; zorunlu olarak kontrol altında tutulanlar (tutuklular, askerler);berberler; taşıyıcı annelerin bebekleri ve

ilaç bağımlıları hastalığa yakalanma ve bulaştırmada risk gruplarını oluşturmakta-
tırlar (53, 56, 77).

Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda, sağlıklı kişilerin % 2-20'sinde HBsAg pozitif bulunmuştur (24, 53, 76, 93). Dünyada 250 milyondan fazla insanın bu virusla ilgili olduğu ve toplum sağlığında önemli bir yeri bulunduğu bilinmektedir. Virus yılda yaklaşık 2 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır. Sosyo-ekonomik yönden yetersiz koşullarda yaşayanlarda bulaşın yüksek olması, ko-
nuyu toplumsal açıdan önemli kılmaktadır.

Tablo I. Dünyanın Değişik Coğrafi Bölgelerinde HBsAg Prevelansı ve Taşıyanlık Oranları (76)

Cografik Bölge	Populasyon milyon	Ortalama Prevelans (%)	Taşıyanlık bin
Avrupa	498.3	-	3.973.2
Kuzey Avrupa	21.7	0.11	23.9
Batı Avrupa	210.6	0.45	315.9
Güney Avrupa	172.3	2.00	3.446.0
Doğu Avrupa	93.7	0.20	187.4
Sovyetler Birliği	243.0	3.00	7.290.0
Afrika	326.9	-	21.632.0
Kuzey Afrika	70.1	5.00	3.505.0
Batı Afrika	101.0	8.00	8.080.0
Orta Afrika	15.0	5.00	750.0
Doğu Afrika	84.9	7.00	5.943.0
Güney Afrika	55.9	6.00	3.354.0
Asya	1.965.4	-	82.078.0
Orta Asya	70.2	5.00	3.510.0
Güney Asya	691.6	2.00	13.832.0
Güney-Doğu Asya	282.7	5.00	14.135.0
Uzak Doğu	817.5	6.00	49.050.0
Japonya	103.4	1.50	1.551.0
Amerika	507.4	-	5.054.9
Kuzey Amerika	275.3	0.20	550.6
Orta ve Güney Amerika	232.1	2.00	4.642.0
Avustralya	12.5	0.10	12.5
Güney Pasifik	6.5	7.00	455.0
Bütün Dünya	3.560.0	-	120.495.6

HBV'nun serolojik göstergeleri enfeksiyonun safhalarını kolaylıkla belirleyebilmektedir. HBsAg'nin pozitif olması; semptomlu ve semptomsuz bir enfeksiyonun varlığını; negatif olması enfeksiyonun olmadığını veya antijenin ölçülemeyecek kadar düşük titrajlarda olduğunu göstermektedir. HBsAg pozitif veya negatif durumlarda enfeksiyonun tanımı için Anti-HBc IgM, virusun varlığının belirlenmesi için de HBeAg'nin bakılması gerekmektedir (84). Serumda HBsAg ve Anti-HBc'nin varlığı akut enfeksiyonu; Anti-HBc'nin pozitif olması pencere fazını; Anti-HBc ve Anti-HBs'nin birlikte bulunması geç nekahat dönemini; sadece Anti-HBs'nin var olması geçirilmiş bir enfeksiyonu belirlemektedir (30). Transmisyonu kolay ve insidensi yüksek olan bu enfeksiyondan korumak için duyarlı kişilerin aşılması önerilmiştir (31, 76, 78, 90). Değişik bölgelerde sağlıklı insanlar ve kan donörleri arasında HBsAg'nin görülme sıklığı çok kez araştırılmıştır (24). Kan bankası ve laboratuvar teknisyeleri, intravenöz perfüzyon yapan cerrahlar, acil servis, yoğun bakım ve hemodiyaliz personeli ile diş hekimleri gibi sağlık personeli; renal transplantasyon ve hemodiyaliz hastaları, kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılması gereken hastalar, ilaç kullanma alışkanlığı olanlar ve homo-heteroseksüeller ile genel kadınlar risk altında bulunmaktadır ve bunlarda HBV enfeksiyonuna yakalanma oranları yüksetir (22, 52,53). HBsAg pozitifliği yönünden sağlık personeli ile normal populasyon arasında istatistiksel olarak önemli fark gözlenmiştir (51,52).

Dünyanın değişik coğrafi bölgelerinde HBsAg prevalansı ve taşıyanlık oranları Tablo I'de özetlenmiştir (76). Dünyada 216 milyon B virusu taşıyıcısının 170 milyonu, gelişmemiş, alt yapısı tamamlanmış şahsi hijyen ve sanitasyon hizmetlerinin yetersiz olduğu Asya, Güneydoğu Asya ve Afrika'da yaşamaktadır. Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Büyük Britanya ve Avustralya'da (Hipoende-

mik bölgeler) B virus taşıyıcıları oranı gayet düşüktür (% 0.5-2). Doğu Avrupa ve ülkemizin de yer aldığı Akdeniz ülkelerinde olan biraz daha yüksektir. Çin, Taiwan, Tayland, Singapur, Kore, Pasifik adalarında (Hiperendemik) B virusu taşıyıcı oranı oldukça yüksetir (% 15-20) (53).

Ülkemizde de B virus taşıyıcılığını saptamak üzere pek çok çalışma yapılmıştır. Kan donörlerinin % 5.1-5.3'ünde, sağlık personelinin % 16.2'sinde ve hemodiyaliz hastalarının % 28.5'inde HBsAg pozitif bulunmuş; sağlık personeli ile normal populasyon arasında istatistiksel olarak önemli fark gözlenmiştir (26.51.52.53.79).

Hastalığın spesifik ve etkili bir tedavisi olmadığından koruyucu önlemler ve aşı uygulamaları hastalıkla mücedelenin esasını teşkil etmektedir. El yıkama alışkanlığının kazanılması, su/süt'lerin kaynatılarak kullanılması, sağlıksız şehirleşmenin önlenmesi, kan transfüzyonunun azaltılması veya ototransfüzyonun geliştirilmesi homoseksüeller ve intravenöz ilaç alışkanlığı olanlarla mücadele gibi koyucu yöntemlerin yanında riskli grupların aşılması uygun olacaktır. Aşılacak kişilerini serumunda önce anti-HBc aranmalıdır. Eğer negatifse, serumda HBsAg ile anti-HBs bakılmalı ve hepsi negatif olan duyarlı kişiler aşılanmalıdır (14, 36, 56, 58, 78). Hepatit B aşısının hazırlanmasında Krugman öncülük ederek, HBsAg antijeninin HBV'na karşı aşı materyali olabileceğini bildirmiştir (35). ABD'de 1968 yılında aşı çalışmalarına başlanmışsa da aşının çok daha mükemmel ve emin şekli pastör ve Merc laboratuvarlarında hazırlanmış ve bir çok ülkede geniş kullanma alanı bulmuştur. HBsAg dışındaki maddeler tamamen uzaklaştırılarak elde edilen insan plasma kökenli aşılar, birinci jenerasyonu oluşturmaktadır (69). Bu aşılarında bulunan saflaştırılmış HBsAg ile "a" determinatlarına karşı antikor oluşurken, HBcAg ile HBsAg

antijenlerine karşı antikor oluşmamaktadır (77). Pastör enstitüsü tarafından semptom vermeyen ve HBeAg taşımayan HBsAg portörlerinden hazırlanan birinci jenerasyon Hevac-B 1979 yılından beri kullanılmaktadır. Aşılama işleminde her doz 5 mcg olmak üzere birer ay ara ile 3 doz verilir ve rapel doz, son şırıngadan bir yıl sonra ve her 5 yılda bir yapılır. Bu aşı deri altına şırınga edilmemektedir (14). Merck laboratuvarı tarafından HBeAg negatif ve pozitif plazmadan yararlanarak imal edilen ve 1980'den bu yana uygulanmakta olan plazma kökenli ikinci aşı preparatı Heptavax-B'dir. Aşılama işleminde 0,1 ve 6. aylarda üç doz halinde 20 mcg HBsAg proteini kullanılır. Aşı yenidoğanlara, çocuklara ve yetişkinlere emniyetle verilebilir ve yüksek derecede antijeniktir. Aşının HBV'na karşı yüksek derecede koruyucu olduğu gözlenmiştir. Deri altına giden aşı iyi sonuç vermediği halde, kas içi dozunun 1/10'u deri içine verilmesi halinde olumlu sonuç alındığı bildirilmiştir (58, 77, 78, 87).

Son zamanlarda, Pre S proteinine karşı oluşan antikorların HBV infeksiyonundan koruduğu bildirilmektedir. Hepavax gibi pre-S proteini içermeyen, sadece Anti-HBs oluşturan aşılar da belirli düzeyde koruyucudur. Pre S proteinine karşı oluşan antikorlar korunma için gerekli değilse bile, bu proteinle bağışıklama antikor cevabı hızını veya erişilen antikor düzeyini artırmaktadır. Hevac-B pastör aşısı Pre S proteinlerini de içermektedir (47,93).

Uygun HBsAg pozitif plazma kaynaklarının sınırlı olması, insan plasmasından güvenli aşı yapımı için fazla dikkat gösterme gerekliliği çok pahalıya mal olması HBV aşı yapımında yeni yöntemlerin araştırılmasına ve ikinci jenerasyon aşıların bulunmasına yol açmıştır (57). HBsAg oluşturan hepatoma hücre dizileri, rekombiant DNA teknoloji yoluyla HBsAg sentezleyen çiçek aşısı virus veya

maya hücre dizileri kullanmak ve HBsAg'nin antijenik bölgelerini taklit eden peptidler sentetize şeklinde üç türlü çalışma düşünülmüştür (57, 68, 69, 93). Hepatoma hücre dizilerinden hazırlanan aşının güvenilirliğini üzerindeki şüpheli düşüncelerin bulunmasıyla insanda fazla denenmemiştir. Sentetik peptid aşıları da düşük immünojenite göstermeleri nedeniyle başarıya ulaşmamıştır. HBsAg' nin geni çiçek aşısı virus DNA'sına eklenek hazırlanan aşı, eldesinin kolaylığı ve çok ucuza mal olması gibi avantajları vardır. Ancak, önceden çiçek aşısı yapılan insanlardaki immün yanıtı ve etkinliği henüz çözümlenmemiştir (68).

Moleküler genetik çalışmalarıyla, adw alt tip HBsAg'i kodlayan genelde edilerek Saccharomyces cerevisiae maya hücrelerine kodlanmıştır. Bol miktarda kültürlerle üretilen maya hücrelerin parçalanmasıyla serbest kalan HBsAg proteinleri bir seri fiziksel, kimyasal işlemlerle saflaştırılarak elde edilmiştir (21, 92, 93). Bu şekilde hazırlanan aşının, insan kanı ve kan ürünleriyle bulaşabilen hastalıkları taşıma tehlikesi yoktur ve diğer alt HBsAg tiplerine de aynı şekilde bağışıklık sağlamaktadır. Aşı deltoid kas içine uygulanır, damar içi ve deri içine uygulanmaz. Kanama eğilimi olan kişilere deri altına verilebilir. Aşı üç doz halinde 0,1 ve 6. aylarda 10 yaşına kadar çocuklara 0.5 ml, erişkinlere 1 ml şırınga edilir (31).

Aşıların hazırlanması, antikor cevabı ve güvenilirlik açısından birbirlerinden üstünlükleri yoktur. Ancak aşının tatbik edildiği vücut bölgesi açısından ayrıcalık göstermektedir. Aşılama sonunda Anit-HBs görülmesi aşılanmış olmanın bir göstergesidir (18, 21, 31, 90).

Aşıların emniyetli ve HBV'na karşı yüksek derecede koruyucu etkisi, geniş araştırmaların olumlu sonuçlarıyla

anlaşılmıştır. Aşılardan hemen sonra veya erken dönemlerde görülen yan etkiler genellikle aşı ile ilişkili bulunmamış, 9 yıldan beri dünyada üç milyondan fazla aşılanmış kişilerde istenmeyen bir reaksiyonla karşılaşmamıştır. HBsAg ile dolaşımda bulunan Anti-HBs karşılaştırıldıklarında arthus reaksiyonu ve aşının saflaştırılması sırasında kalabilen serum proteinleri antijenik determinantlarına bağlı immünolojik tehlike gösterilememiştir (90). HBV aşılarında DNA bulunması tehlikeli olabileceğinden, DNA'nın uzaklaştırılması düşünülmüşse de hazırlanan aşılar DNA polimeraz gösterilememiş ve serbest viral DNA varlığına bağlı onkogen tehlike bulunmamıştır. Plasmadan elde edilen aşıların imalatı sırasında uygulanan işlemlerin Human Immuno Deficiency Virus (HIV)'nu inaktive ettiği ve aşıda bu virusa ait nükleik asitin bulunmadığı gösterilmiştir. Aşılamaların 5 yıla yakın izleme sonucunda HIV antikorları bulunmadığından AIDS tehlikesinin olmadığı belirlenmiştir (54,70).

Hastalığın özgül tedavisi olmaması nedeniyle hastalıkla mücadelenin esasını koruyucu önlemler oluşturmaktadır. Bu nedenle aşı uygulanması zorunlu hale gelmiştir. Amerika'da Szmunness ve ark. (78) tarafından risk grubunu oluşturan 1083 homoseksüele Heptavax uygulanmış, aşı yan etkisi az ve güvenilir bulunmuştur. Aşılanan kişilerin 2 ay içinde % 77'sinde HBsAg'ye karşı antikor olmuştur. Üçüncü doz aşının uygulanmasından sonra bu oran % 96'ya yükselmiştir. Francis ve ark. (23) tarafından Amerika'nın 5 değişik şehrindeki venereal kliniklerinde 1402 homoseksüele Heptavax aşısı uygulanmış, aşığı takiben minimal yan etkiler görülmüş, 2. doz aşından sonra antikor cevabı % 80 bulunmuş ve 3. doz sonrası bu oran % 85'e yükselmiş; aşı immünojenik ve güvenilir bulunmuştur. Jilg ve Deinhardt (31) tarafından sağlıklı kişiler, hemodiyaliz hastaları ve personeli, HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklere rekombinant HBV aşısı uy-

gulanmış; sağlıklı kişilerin % 97'sinde, dializ hastaların % 99'unda, dializ ünitesinde çalışanlar ve yenidoğan bebeklerin % 100'ünde Anti-HBs bulunmuş ve rekombinant HBV aşısının en az plasma aşısı kadar koruyucu olduğu gösterilmiştir. Szmunness ve ark. (77) tarafından ABD'deki 43 hemodiyaliz ünitesinde çalışan 865 hastane personeline (Heptavak-B) HBV aşısı yapılmış, iki aşı dozundan sonra Anti-HBs oranı % 92.6, altıncı aydan sonra % 96 olarak bulunmuştur. HBsAg pozitif annelerden doğan, 222 yenidoğana uygulanan plasma kökenli ve maya kökenli aşılarından sonra Anti-HBs oluşumunda her iki aşı arasında fark bulunmamıştır (91). Alter ve ark. (3) tarafından 1983 yılında 1255 kronik hemodiyaliz ünitesindeki hasta ve personele HBV aşısı uygulanmış, Anti-HBs serokonversiyonu % 90 olarak rapor edilmiştir. Bugün dünyada 3 milyon kişi herhangi bir yan etki görülmezsizin aşılanmış ve bunlarda Anti-HBs varlığı gösterilmiştir.

Ülkemizde de HBV aşısı çalışmaları vardır. Bilgiç ve ark. (7) tarafından yapılan çalışmada Engerix-B ile aşılamadan sonra % 93.3 oranında serokonversiyon ve yüksek düzeyde Anti-HBs titresi elde edilmiştir. Erciyes Üniversitesinde risk altındaki hastane personeline plasma kökenli Hevac-B ile maya kökenli Engerix-B aşılarının uygulanıldığı aşılama programı sonucunda koruyucu düzeyde (≥ 10 IU/lt) Anti-HBs pozitifliği; Hevac-B'de % 96 oranında 185, Engerix-B'de % 94.7 oranında 118.2 geometrik ortalama titrelerde antikor bulunmuştur (9). Plasma aşının 3. dozundan sonra serokonversiyon gelişmeyen veya düşük titrede serokonversiyon oluşan olgularda doz aşının Anti-HBs yanıtını güçlendirdiği ve böyle durumlarda 4. doz aşının uygulanması gerektiği belirlenmiştir. Azda olsa immünite sağlanmayan kişilerde son doz aşından bir kaç ay sonra Anti-HBs tekrar çalışılması yine olumsuz görülürse immün sistemi baskılayan

etkenler araştırılmalıdır. Farklı gruplara uygulanmış plasma ve maya kökenli aşılarla elde edilen serokonversiyon oranlarını ve bazı araştırmacılar tarafından bildirilen aşılamaya bağlı azda olsa aşı komplikasyonlarını belirten çok sayıda raporlar bulunmaktadır (7,31,36,58,77,78,91). İnaktivasyon ve birtakım fiziksel, kimyasal işlemlerle viral proteinler elimine edilerek, plasma kökenli aşının başta HIV olmak üzere diğer viruslarla kontaminasyon riski ortadan kaldırılmış ve plasma kökenli aşılarla HIV ile enfeksiyon riskinin kesinlikle olmadığı bildirilmiştir (54,70).

Hepatitden hepatomaya kadar enfeksiyon zincirine neden olabilen HBV, çoğunlukla kan ve kan ürünleriyle insanlara bulaşmakta ve sağlık personeli ise en önemli risk grubunu oluşturmaktadır. İnsandan insana geçişi kolay ve oldukça dayanıklı olan bu virüsün enfeksiyonlarından korunmak için: Sağlık personeline bir kez kullanılıp atılan enjektör ve eldiven kullanması sağlanmalı; HBV ile kirlenmiş cisimler 15-20 dakika kaynatılmalı veya otoklavda/kuru ısıda sterilize edilmeli; kirlenmiş hastane odalarına, ameliyathanelere, cerrahi ve dişçi malzemelerine gluteraldehit çözeltisi tatbik edilmeli; hastalara verilecek kan ve kan ürünlerinin serolojik göstergeleri dikkatli araştırılmalı, kan ve kan ürünlerinde HBsAg ile HBeAg negatif olmalı; hasta ile tamastan sonra eller mutlaka sabunlu suyla yakınmalı; HBsAg pozitif kan ile temas veya enfeksiyona maruz kaldığı sabit olan kişilerde HBIS uygulanmalı ve riskli gruplar aşılanmalıdır (15,32,65,69,85). Transmisyonun, HBV portörlük ve enfeksiyon insidensinin azalmasında aşılama koruyucu yöntemlerin başlıcasıdır. Risk altındaki sağlık personeli (hekimler, hemşireler, teknisyenler, cerrahlar, hemotoloji ve onkoloji ünitelerindeki çalışanlar, kan ve kan örnekleriyle uğraşan laboratuvar personeli, çöp ile teması olan temizlik personeli), yüksek riskli hastalar (dializ hastaları, hemo-

filiaklar), zorunlu olarak kontrol altında tutulanlar (zeka geriliği olanlar, hapishanedekiler) ve diğer grupların (homoseksüeller, intravenöz ilaç bağımlıları, HBsAg pozitif annelerin bebekleri, heteroseksüeller) aşılanması gerekmektedir. Aşılama kısıtlı ekonomimize ağır yük getireceğinden, en riskli gruplara aşı uygulanması başlanmalıdır.

DİĞER VİRAL HEPATİT ETKENLERİ HEPATİT A VİRUSU

HBV'nun 1970'li yıllarda gösterilmesinden 3 yıl sonra da Finstone tarafından Hepatit A virüsü (HAV) bulunmuştur. HBV ile aralarında çapraz reaksiyon vermeyen HAV, RNA içeren Picornaviridae ailesi enterovirus cinsi içinde, enterovirus serotip 72 adı ile yer almaktadır (42). HAV, HBV'na göre daha basit yapıda. 27 nm çapında kılıfsız, ikosaedral simetrik bir virustur. HAV ısıya dirençli oluşuyla diğer picornavirüslerden ayrılmaktadır. Etere, ısıya (60 °C'de 1 saat), asitlere (pH: 2.4) dirençli olan bu virus; otoklavda, kuru ısıda, kaynayan suda, UV ile ışınlamada, formaldehid, klor ve sodyum hipoklorid gibi kimyasal dezenfektanlarla inaktif olurlar. Doku kültürlerinde üretilen bu virus sitopatik etki yapmaz ve hücrenin sitoplazmasında çoğalırlar. Genomları poliyomiyelit virusuna benzer yapıdadır ve kendisi mRNA görevi yaparak proteinlerini sentezler (81). Fekal-oral yolla bulaşan virus, infekte kişilerin dışkılarıyla belirli bir dönemde atılır. HAV ile viremi geçici ve kısa sürelidir. Persistan olma eğilimi göstermez. Taşıyıcılık, perinatal ve transplasental geçiş söz konusu değildir. Bu antijenin dışkıda saptandığı dönem fekal-oral bulaşmanın olduğu dönemdir. HAV geç inkübasyon döneminde, hastalığın klinik tablosu başlamadan önceki 2-3 haftada dışkıda bulunur. Klinik tablo ortaya çıktığında hızla azalır. Virus, hastalığın preikterik döneminde çevreye yayılır, sarılık görüldükten bir hafta sonra genelde bulaşıcı

değildir. Bu nedenle de HAV'nun dışkıda saptanmasının tanıda değeri yoktur. Virusu taşıyan dışkı ile kirlenen su, süt gıda epidemilere yol açabilir. Bütün toplumlarda hepatit-A prevalansı % 97 olarak bilinmektedir (43).

A tipi hepatit, HAV'na karşı gelişen Anti-HAV IgM ile tanımlanır. Anti-HAV IgM klinik bulgular başladığı andan itibaren kanda saptanır, 3-6 ay kalır. Bir hafta sonra ortaya çıkan Anti-HAV IgG ise ömür boyu kanda bulunur ve geçirilmiş enfeksiyonu göstermektedir. Korunmada sanitasyonun önemli yeri vardır ve aşı uygulaması yapılmaktadır (81).

DELTA VİRUSU (Hepatit D virusu)

Delta virusu veya hepatit D virusu (HDV) olarak isimlendirilen hepatit etkenine ait ilk bulgular 1977 yılında İtalya'da Rizetto ve ark. tarafından bildirilmiştir (61). HDV, HBsAg taşıyıcılarında ağır klinik tabloya yol açan akut veya kronik hepatitden sorumlu, mutlak patojen özelliğe sahip bir RNA virusudur. Küçük RNA virüslerin nükleik asidinin 1/4'ü kadar büyüklükte, tek zincirli bitki virüslerinde rastlanılan özellikte RNA içermektedir. Partiküllerin iç kısmında delta antijeni ve genomu, dışında ise HBsAg kılıfından ibaret hibrid partikülleri vardır (60). İnsanlarda görülen delta enfeksiyonları, aslında HBV ile HDV'nun birlikte rol oynadıkları ko-enfeksiyonlardır. Kronik HBV taşıyıcılarda varolan HBV viremi nedeniyle, fazla miktarda HDV replike olarak önce karaciğerde sonra serumda antijenemi meydana gelmektedir.

Delta enfeksiyonlarının akut veya kronik seyretmesine bağlı olarak farklı serolojik göstergelerden yararlanır. Akut delta antijeni belirir, hemen sonra kısıtlı bir süre içinde kanda antijen bulunur. Ancak antijeneminin klinik belirtilerden hemen önce meydana gelmesi ve süratle koybolması antijen ara-

manın tanıdaki değerini azaltmaktadır. Eğer antijenemi bir çok akut delta enfeksiyonunda görüldüğü şekliyle kısa süreli olursa, sadece IgM'lerden oluşan zayıf bir antikor yanıtı ortaya çıkmaktadır. Eğer antijenemi uzun sürer ise önce IgM, sonra IgG antikor yanıtı gözlenir. Kronik delta enfeksiyonlarında ise antijen karaciğerde uzun süre vardır. Serumdaki antijen düzeyi başlangıçta çok yüksektir; serokonversiyonu takiben düşük oranda antijenemi devam eder. Akut enfeksiyonda Anti - HD IgM, kroniklerde Anti-HD IgG antikorları yüksek titrelerde enfeksiyon süresince vardır. HDV, HBV'na benzer biçimde kan, kan ürünleri ve cinsel ilişkiyle bulaşmaktadır. Anneden bebeğe vertikal geçiş olasılığı azdır (4).

NON A, NON B HEPATİT VİRUSU

Hepatit A ve Hepatit B virüsleri ile ortak antijenik özellik göstermeyen en az iki virus mevcudiyeti kabul edilmektedir (20). Bunlardan birincisi, daha çok parenteral bulaşmanın rol oynadığı ve epidemiyolojik özellikleri B tipi hepatiti andıran şeklidir. Hastalığın epidemik tipi ise ortak kullanılan kontamine su ile bulaşan ve bu açıdan A tipi viral hepatiti anımsatan şekildir (11). Kan transfüzyonunu takiben gelişen hepatitlerin % 5-10'undan HBV az oranda diğer hepatit virüsleri, % 90'ından ise Non A, Non B (NANB) hepatit etkenlerinin sorumlu olduğu kabul edilmektedir (5,20,63). Kan ürünlerinin tedavi maksadıyla kullanıldığı kişilerde de sık rastlanılan NANB hepatit virus enfeksiyonunun kuluçka dönemi 6-8 haftadır. Etkenleri henüz tanımlanamadığından NANB tipi AVH tanısında serolojik göstergelerden de pek yararlanılamamaktadır. Bu nedenle sık rastlanılan A, B, Delta tipi ve diğer AVH tanıları serolojik olarak elimine edildikten sonra NANB hepatiti düşünülmektedir (10, 11, 20, 59). İkterik olguların daha az, bilirubin ve transaminazların artışı daha hafif oluşu ayırıcı kriterdir. NANB hepatitinden sorumlu

etkenlere ait antijen, antikor, enzim aktiviteleri ve virus partikülleri bildirilmektedir. Bu etkenlerden birisi Hepatit-E virusu (HEV) olarak isimlendirilmiştir. Fekal oral yolla bulaşan bu virus, 32 nm çapında RNA içeren Calicivirus benzeri partiküller olup kuluçka dönemi 6 haftadır. Akut enfeksiyonları çoğunlukla belirtisiz seyretmesine rağmen karaciğerde hasarlar oluşturduğu ve kronikleşmenin olmadığı bildirilmektedir (6).

NANB hepatitin major etkeni, RNA içeren hepatit-C virusu (HCV) olarak belirlenmiştir. Parenteral yolla bulaşan bu virus, riskli gruplar için oldukça tehlike göstermektedir. Akut HCV enfeksiyonu asemptomattır. Kronik HCV enfeksiyonu ise hepatoselüler karsinomun oluşumunda riski artırmaktadır. Dünyada 100 milyon kronik HCV taşıyıcı olduğu sanılmaktadır. Anti-HCV ve HCV'nun C100-3 rekombinant antijenine karşı antikorlar aranabilmektedir. Kronik HCV enfeksiyonlarının çoğunda persistan düzeyde C100-3 antikorlarının oluşturduğu, enfeksiyonun akut ve iyileşme dönemlerinde antikor düzeylerinin düştüğü ve birkaç yılda kaybolduğu bildirilmektedir (75).

Kaynaklar

1. Alberti A, Diana S, Eddleson ALWF, and Williams R: Changes in hepatitis B virus DNA polymerase in relation to the outcome of acute hepatitis type B *Gut* 20: 190-195, 1979.
2. Almedia JD, Rubenstein D, and Statt EJ: New antigen-antibody system in Australia antigen-positive hepatitis. *Lancet* 1:2:1225-1226, 1971.
3. Alter HJ: Hepatitis viruses revisited: A conceivable consensus. *Sem Liv Dis* 6:56, 1986.
4. Bilgiç A, Erensoy S, Özacar T, Taneli B, Özinel MA ve Sivrel A: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi çalışanlarına Hepatit B aşılama programı. *İnfeksiyon Derg* 4(1): 90-103, 1990.
5. Badur S: Non-A, Non-B hepatitis virusları. *Klimik Dergisi* 1 (1): 20-24, 1988.
6. Bilgiç A, Erensoy S: Non A, Non B hepatitis. *3. Ulusal İnfeksiyon Hast. Kong.* 1991, Antalya, Kongre kitabı s. 204-220.
7. Bilgiç A, Erensoy S, Özacar T, Taneli B, Özinel MA ve Sivrel A: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi çalışanlarına Hepatit B aşılama programı. *İnfeksiyon Derg* 4(1): 90-103, 1990.
8. Blumberg BS, Alter HJ, and Visniah S: A new antigen in Leukemia sera *JAMA* 191:541-546, 1965.
9. Börekçi, G: Risk altındaki sağlık personelinin HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklanması, Erciyes Üniversitesi S.B.E. Yüksek Lisans Tezi, 1990.
10. Bradley DW: The agents of non-A, non-B viral hepatitis. *J Virol Meth* 10:307, 1985.
11. Bradley DW, Maynard JE: Etiology and natural history of post transfusion and enterically transmitted non-a, non-B hepatitis. *Sem Liv Dis* 6:56, 1986.
12. Brechot C, Degos F, and Lugassy C: Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl Med* 312:270-276, 1985.
13. Çetin ET: Viral hepatitde aktif bağışıklama. *Klimik Dergisi* 1 (1): 44-57, 1988.

15. Çolak H: Hepatitis B virusu enfeksiyonlarında aktif ve passif bağışıklama. **Mikrobiyol. Bül** 16:71-76, 1982.
16. Courauce-Pauty A, Plancon A, and Sauljer JP: Distribution of HBsAg subtypes in the world. **Vox Sang** 44:197, 1983.
17. Dane DS, Cameron CH, and Briggs M: Virus like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. **Lancet** I: 695-698, 1970.
18. Davidson M, and Krugman S: Immunogenicity of recombinant yeast hepatitis B vaccine. **Lancet** 312:108-109, 1985.
19. Dhorje SP, Pavri KM, Prasad SR, Sehgal A, and Phule DM: Horizontal transmission of hepatitis B virus infection in household contacts. **Pune India Med Virol** 16:183-189, 1985.
20. Dienstag JL: Non-A, Non-B hepatitis. I. Recognition, Epidemiology and Clinical feaatures. **Gastroenterology** 85:439-462, 1983.
21. Emini EA, Ellis RW, Miller WJ, McAleer WJ, Scolnick EM, and Gerety RJ: Production and immunological analysis of recombinant hepatitis B vaccine. **J Infection** 13:3-9, 1986.
22. Focaccia R, Veronesi R, Takeda AK, Kimuka RT, Conceicao OCG, Novaes MY, Focaccia MTC, and Okumura Y: Prevalence of markers of hepatitis B virus infection among risk groups. **Int Cong Inf Dis Abs**,p 127, Rio De Janeiro.
23. Francis DP, Halder SC, Thompson SE, Maynard JG, Ostrow DG, Altman N, Braff EH, O'Malley P, Hawkins D, Judson FN, Penley K, Myland T, Christie G, Meyers F, Moore JN, Gardner A, Poto IA, Miller JH, Reynolds GH, Murphy BL, Schable CA, Clark BT, Curran JW, and Redeker AG: The prevantation of hepatitis B with vaccine. **Ann Intren Med** 97: 362-366, 1982.
24. Gaeta GB, and Giusti G: Epidemiology of chronic viral hepatitis in the Mediterranean Area: Present Status and Trends. **Infection** 18(1): 21-25, 1990.
25. Gerety RJ: Hepatitis B core antigen and antibody (HBcAg/Anti-HBc) In: **Hepatitis B**, Academic Press, USA, 1985.pp 27-45,
26. Gözdaşoğlu R, Doğalp M, Kutlu A ve Palabıyıkoğlu E: Hastane personelinde Hepatit B yüzey antijeni ve antikör oranı. **T K1 Tıp Bil. Araşt. Derg.** 1:17, 1983.
27. Hansson BG, Purcell RH: Sites that bind polymerized albumin on hepatitis B surface antigen particles: Detection by radioimmunoassay. **Infect Immun** 26:125-130, 1979.
28. Hellings JA: Non-A, Non-B Hepatitis: An update. **Vox Sang** 51: suppl 1, pp 63-66, 1986.
29. Hoofnagle JH: Type B hepatitis: Virology, serology yand clinical couruse. **Sem Liv Dis** 1:7, 1981.
30. Hoofnagle JH, and Schafer DF: Serologic markers of hepatitis B virus infection. **Sem Liv Dis** 6:1-10, 1986.
31. Jilg W, and Deinhardt F: Results of immunisation with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. **J Infection** 13:47-51, 1986.
32. Joseph ML: Taxonomy of viruses, "EH Lenette (eds): **Manual of Clinical Microbiology**, 4 Ed, 1985.p 694,

33. Korba BE, Wells F, Tennant BC, Cote PJ, and Gerin JL: Splenic cells in the spleens of Woodchuck hepatitis virus-infected Woodchuck Are a site of Active Viral Replication. **J. Virol** 61:1318-1324, 1987.
34. Krugman S, Giles JP, and Hammond J: Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. **JAMA** 200:365-373, 1967.
35. Krugman S, Giles JP, and Hammond J: Viral hepatitis type B (MS-2, strain): Studies on active immunization. **JAMA** 217:41-45, 1971.
36. Lai CL, YEoh EK, Chang WK, Lo VWL, and Ng LNK: Use of the hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine (H-B-VAX II) in children: two doses vs. three doses of 5 mcg regime; an interim report. **J Infect** 13:19-25, 1986.
37. Lemon SM, Gates NL, Simms TE, and Bancroft WH: IgM antibody to hepatitis B core antigen as a diagnostic parameter of acute infection with hepatitis B virus, **J Infect Dis** 143:803-809, 1981.
38. Marion PL, Knight SS, Salazar FH, Popper H, and Robinson WS: Ground squirrel hepatitis virus infection. **Hepatology** 3:519, 1983.
39. Marx JL: Is hepatitis virus a retrovirus in disguise? **Science** 217:1021, 1982.
40. Mason WS, Seal G, and Summers J: Virus of Pekin Ducks with Structural and Biological Relatedness to Human Hepatitis B virus. **J Virol** 36:829-836, 1980.
41. Matthyssen L, Arndt-Hansen A, Lange W, Mass G, Schutt K, Van LO on A, and Wolters G: An enzyme-immunoassay for antibodies against hepatitis B core antigen: Characteristics and clinical validation. **J Virological Methods** 17:95-103, 1987.
42. Melnick JL: Classification of hepatitis B virus as enterovirus type 72 and of as hepadnavirus type 1. **Intervirology** 18:105-106, 1982.
43. Melnick JL, Adelberg EA- Jawetz E: **Review of Medical Microbiology** Appleton-Lange, Los Altos- California, p 443-456, 1987.
44. Memik F: Viral hepatitis. **VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi**, s 7-20, 1985, Izmir.
45. Millman I, Southam L, Halbherr T, Simmons H, and Kang CM: Woodchuck hepatitis virus: Experimental Infection and Natural occurrence. **Hepatology** 4:817-823, 1984.
46. Moriarty AM, Alexander H, Lerner RA, Thornton GB: Antibodies to peptides detect new hepatitis B antigen: Serological correlation with hepatocellular carcinoma. **Science** 227:429-432. 1985.
47. Neurath AR, Ken SBH, Strich N: Location and chemical synthesis of a Pre S gene immunodominant Epitope of hepatitis B virus. **Science** 224:392-394, 1984.
48. Okamoto H, Usuda S, Imai M, Tachibana K, Tanaka E, Kumakura T, Itabashi M, Takai E, Tsuda F, Nakamura T, Miyakawa Y, and Mayumi M: Antibody to the receptor for polymerized human serum albumin in acute and persistent infection with hepatitis B virus. **Hepatology** 6: 354-359,1986.
49. Osterholm MT, and Garayelde SM: Clinical viral hepatitis B among Minnesota hospi-

- tal personnel. Results of a ten-year statewide survey **JAMA** 254:3207-3212,1985.
50. Ötken A: Akut viral hepatitin serolojik tanısı. **Klimik Derg.** 1(1):33-35,1986.
51. Özbal Y: The incidence of HBV and HIV infections in the blood transfusion center of Erciyes University. Molecular probes: **Technology and medical application**, Abs, p 113 Florence (Italy), 1988.
52. Özbal Y: The incidence of hepatitis B virus (HBV) infection in central part of Anatolia. *Int Cong Inf Dis Abs*, p 27,Cairo,1985.
53. Palabıyıkoglu E: Toplum sağlığında akut viral hepatitlerin (AVH) önemi. **Klimik Derg.** 1(1):38-43,1988.
54. Papaevangelou G, Kallinikos G, Roumeliotou A, and Politou K: Risk of AIDS in recipients of hepatitis B vaccine. **Klimik Derg** 312:376-377,1985.
55. Pasek M, Goto T, and Gilbert W: Hepatitis B virus genes and their expression in *E.coli*. **Nature** 282:575-579,1979.
56. Pilot J: Endemicity of the hepatitis B virus in hospital staff: its prevention. **Klimik Derg** 1 (1):58-60,1988.
57. Purcell RH, Gerin JL: Prospects for second and third generation hepatitis B vaccines. **Hepatology** 5:159-163,1985.
58. Redfield R, Innis BL, Schott-McNair R, Cannon HG, and Bancroft WH: Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B virus vaccine; A cost reduction strategy, **JAMA** 254:3203-3205,1985.
59. Richard D: The usefulness of surrogate markers anti-HBc and for post-transfusion non-A, non-B hepatitis prevention. **J Virological Meth** 17:105-117,1987.
60. Rizzetto M: The Delta agent. **Hepatology** 3:729,1983.
61. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli D, Bonino F, Trepo CG, and Verme G: Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (delta/antidelta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. **Gut** 18:997,1977.
62. Robinson WS, Clayton DA, Greenman NL: DNA of a human hepatitis B condidate. **J Virol** 14:384-391,1974.
63. Rosenbaum J, Carneiro B, Dhameaux D, Trepo C: Hepatites virales non-A, non-B. **Gastroenterol Clin Biol** 8:273,1984.
64. Rovinetti C, Prete L, Barboni P, and Biagi R: Serum hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B molecular probes: **Technology and medical Application**, Abs,pp 147, Florence (Italy), 1988.
65. Seef LB, and Sharff RS: Passive and active immunoprophylaxis of hepatitis B. **Gastroenterology** 86:958,1984.
66. Sherlock S, and Thomas HC: Hepatitis B virus infection: The impact of molecular biology. **Hepatology** 3(3):455,1983.
67. Sjogren M, and Hoofnagle JH: Immunoglobulin M antibody to hepatitis B core antigen in patients with chronic type B hepatitis. **Gastroenterology** 89:252-258, 1985.
68. Smith GL, Mackett M, and Moss B: Infectious vaccinia virus recombinants that express hepatitis B virus surface antigen. **Nature** 302:490-495,1983.
70. Stevens CE, Taylor PE, Rubinstein P, Ting RCY, Bodner AJ, Sarngadharan MG,

and Gailo RG: Safety of tehe hepatitis B vaccine. **Lancet** 312:375-376,1985.

71. Stevens CE, Taylor PE, Tang MJ, Toy PT, and Vyas GN: Yeast recombinant hepatitis B vaccine in perinatal hepatitis B virus transmission: A preliminary report. **J Infection** 13:13-14, 1986.

72. Summers J: The recently described animal virus models for human hepatitis B virus. **Hepatology** 1:179-183,1981.

73. Summers J, and Mason WS: Replication of the genome of a hepatitis B like virus by reverse transcrption of an RNA intermedia-te. **Cell** 29: 403-415,1982.

74. Summers J, O'Connell A, Millman I: Genome of hepatitis B virus: Restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. **Proc Natl Acad USA** 72:4597-4601,1975.

75. Stevens CE, Taylor PE, Pindjek J, Choo Q-L, Bradley DW, Kuo G, Houghton M: Epidemiology of hepatitis C virus. **JAMA** 263 (1): 49-53, 1990.

76. Szmuness W: Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B. **Am J Path** 81:629-649,1975.

77. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Alter HJ, Taylor PE, Devera A, Chen GTS, and Kellner A: Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: Efficacy and subtype Cross-Protection. **N Engl J Med** 307:1481-1486,1982.

78. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, Willilam DC, Sadovskyy R, Morrison JM, and kellner A: Hepitatis B vaccine: Demonstration of efficac in controlled clinical trial in high-risk population in the United States. **N Engl J Med** 303:833-

841,1980.

79. Şeber E: Kan donörlerinde HBsAg taraması. **İnfeksiyon Derg** 1:185,1987.

80. Takahashi K, Machida A, Funatsu G, Nomura M, Usuda S, Aoyagi S, Tachibana K, Mimamoto H, Imai M, Nakamura T, Miyakawa Y, and Mayumi M: Immunochemical structure of Hepatitis B a antigen in the serum. **J Immunology** 130:2903-2907,1983.

81. Ticehurst JR: Hepatitis A virus: Clones, Cultures and vaccines. **Sem Liv Dis** 6:1,1986.

82. Tiollais P, Charnay P, Vyas GN: Biology of hepatitis B virus. **Science** 213:406-411,1981.

83. Tiollais P, Pourcel C, DeJean A: The hepatitis B virus. **Nature** 317:489-495,1985.

84. Tswana SA: Hepatitis B e Ag in chronic asymptomatic Hepatitis B surface antigen carriers and in primary hepatocellular carsinoma patients. **Cent Afr J Med** 32:113-115,1986.

85. Uzunalimoğlu Ö: Akut viral hepatit kliniği, tedavisi ve koruma. **Klimik Derg** 1 (1):61-63,1988.

86. Vahrman J: Transmission of hepatitis. **Lancet** II:774,1970.

87. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, and Lemon SM: Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. **JAMA** 254:3187-3189, 1985.

88. Werner BG, and Grady GF: Accidental Hepatitis B surface antigen positive inoculations: Use of e antigen to Estimate infectivi-

ty. **Ann Intern Med** 97:367-369, 1982.

89. Yalçın S: Akut Viral hepatitin tarihçesi. **Klimik Derg** 1(1): 4-5, 1988.

90. Yamamoto S, Kuroki K, Kurai K, and Lino S: Comparison of results for phase I studies with recombinant and plasma-derived hepatitis B vaccines and controlled study comparing intramuscular and subcutaneous injections of recombinant hepatitis B vaccine. **J Infect** 13:53-60, 1986.

91. Yeoh EK, Chang WK, Chan KH, Chan E, and Fung C: Efficacy and safety of recombinant hepatitis B vaccine in infants born to HBsAg positive mothers. **J Infect** 13:15-18, 1986.

92. Zajac BA, West DJ, McAller WJ, and Scolnick EM: Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. **J Infect** 13:39-45, 1986.

93. Zucherman AJ: Novel hepatitis B vaccines. **J Infect** 13:61-71, 1986.

94. Zucherman AJ: Who should be immunised against hepatitis B. **Br Med J** 289:1243-1244, 1984.