

Asemptomatik HBsAg Taşıyıcılarında Monoklonal Antikorlar ile T4/T8 Lenfosit Oranının Araştırılması

DETERMINING THE RATIO OF T_n/T_a LYMPHOCYTES BY MONOCLONAL ANTIBODIES IN ASYMPTOMATIC HBsAg CARRIERS

Dr.Diler COŞKUN, Dr.Emin TEKELİ

Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada, asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı patogenezinde rol alabileceğini düşündüğümüz T lenfosit alt grup değişiklikleri ile Tu/T8 lenfosit oranı, monoklonal antikorlar ile araştırılmıştır. HBsAg taşıyıcıları, HBeAg pozitif veya anti-HBe pozitif olmalarına göre iki grupta incelenmiştir. Kontrol grubu olarak HBV ile karşılaşmış ve anti-HBs gelişmiş bireyler seçilmiştir. Taşıyıcılarda ve kontrollerde periferik kan lökosit, lenfosit, pan-T lenfosit, Tu lenfosit, Ta lenfosit değerleri ve T₄/T₈ lenfosit oranları karşılaştırıldığında, sonuçlarda istatistikî fark tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı, T₄/T₈ lenfosit oranı

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992, 3:229-233

SUMMARY

In this study, changes in T lymphocyte subpopulation and T_n/T_a lymphocyte ratio, thought to play a role in the pathogenesis of asymptomatic HBsAg carrier state, were studied by monoclonal antibodies. HBsAg carriers were studied in two groups, according to their HBeAg/anti-HBe status. The control group included the ones who had come across with HBV and succeeded to have anti-HBs. When peripheral blood leucocyte, lymphocyte, pan-T lymphocyte, T₄ lymphocyte, T₈ lymphocyte values and T₄/T₈ lymphocyte ratios were compared in HBsAg carriers and control group, no statistical significance were found.

Key Words: Asymptomatic HBsAg carrier state, T₄/T₈ lymphocyte ratio

Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3:229-233

Hepatit B Virusu (HBV) ile karşılaşmış erişkinlerin %90'ında HBsAg'e karşı antikor (anti-HBs) gelişerek bağışıklık oluşurken, yaklaşık %5-10 kadarı kronik HBsAg taşıyıcısı kalmaktadır (1,2,3,4). Perinatal dönemde infekte olmuş bireylerde taşıyıcı kalma oranı %90'ın üzerine çıkabilmektedir (5). Bugün dünyada 200-300 milyon HBsAg taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (6,7). Bunların bir kısmı klinik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik olarak kronik karaciğer hastalığına ait bulgular gösterirken, büyük bir çoğunluğu asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı durumlarını korumaktadırlar (8). Ancak her iki grupta Hepatocellular Carcinoma'ya adaydırlar (9).

Geliş Tarihi: 6.6.1992

Kabul Tarihi: 3.10.1992

Yazışma Adresi::Dr.Diler Coşkun

Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi
Klinik Bakterioloji ve
Enfeksiyon Hastalıkları ABD
ANKARA

HBsAg taşıyıcılığı rutin incelemeler sırasında tesadüfen saptanmış, karaciğer hastalığına ait klinik ve biyokimyasal bulguları olmayan asemptomatik taşıyıcıların, neden HBV'nu tolere ettikleri ya da antikor oluşturamada yetersiz kaldıkları henüz net olarak aydınlatılmamıştır (10).

HBsAg devamının nedenlerini araştırmak amacıyla konağın hücrel ve humoral immun sistemlerine yönelik kantitatif ve kalitatif özellikte çeşitli çalışmalar yapılagelmektedir.

Yeni doğan döneminde ve ileri yaşta HBV ile karşılaşanlar, Down sendromlular, lepramatöz lepra, Kronik Üremi, maligniteliler, aplastik anemili hastalar, immünsüpresif tedavi görenler, homoseksüeller, semptomatik HIV enfeksiyonlular gibi hücrel immun sisteme ait defektleri bulunanlarda taşıyıcı kalma oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir (11,12).

Günümüzde lenfosit alt gruplarının yapısı, fonksiyonları hakkındaki bilgiler, monoklonal antikor tekniğinin kullanım alanına girmesi ile oldukça artmış, immünolojide önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (13).

Hücrel immunitenin majör hücrelerinden olan T lenfositleri, yüzey işaretçilerine göre iki alt grup oluştururlar. Her iki grupta ortak olarak T-1, T3 ve Tu işaretçileri yer alır. Ayrıca grupların birinde, alt grupların spesifikliğini tayin eden T4 (Theiper-inducer lenfositler), diğerinde Ts (Tsuppressor-cytotoxic lenfositler) işaretçisi mevcuttur (14).

Çalışmamızda, asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı patogenezinde rol alabileceğini düşündüğümüz, konağa ait parametrelerden olan T4, Ts ve pan-T lenfosit değişiklikleri ile T4/T5 lenfosit oranını, monoklonal antikorlar ile araştırdık.

Asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının genellikle HBeAg negatif, anti-HBe pozitif non-replikatif fazda olduğu, ancak HBeAg pozitif taşıyıcıların da bulunduğu bilinmektedir (15,16). Replikatif ve non-replikatif fazdaki taşıyıcılık ile immünolojik durum farklılık gösterebileceğinden, asemptomatik HBsAg taşıyıcılarını, HBeAg veya anti-HBe pozitif olmalarına göre iki ayrı grupta değerlendirdik. Kontrol grubu olarak, HBV ile karşılaşmış ve anti-HBs gelişmiş bireylerde çalıştık. Bu çalışmanın amacı, asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında, antikor yapımında önemli etkinliği olan T4 lenfositlerinde bir azalma ya da ters yönde etki gösteren Ts lenfositlerinde bir artma, buna bağlı olarak da T4/T8 lenfosit oranında bir değişim olup olmadığının ortaya konulmasıdır.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na, Aralık 1989-Ocak 1991 tarihleri arasında müracaat eden asemptomatik taşıyıcılar yer aldı. T lenfositleri ile ilgili çalışmalarda Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarından yararlanıldı. Çalışmada 26 asemptomatik HBsAg taşıyıcısı ile 13 anti-HBs pozitif kontrol incelendi.

Çalışma grupları şu şekilde idi:

I. Grup: 13 HBeAg pozitif asemptomatik HBsAg taşıyıcısı.

II. Grup: 13 anti-HBe pozitif asemptomatik HBsAg taşıyıcısı.

Daha önce Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı ELISA laboratuvarında HBsAg pozitifliği tespit edilmiş gönüllü kan donörler veya hastane personelinin transaminaz değerleri normal seyreden, herhangi bir yakınması ya da başka hastalığı olmayan bireylerde HBV ve HDV (Hepatit Delta Virus)'a ait diğer işaretçiler de çalışıldı. HBsAg pozitif, anti-HBs negatif, anti-HBe-IgM negatif, anti-HBe-IgG pozitif ve anti-delta negatif bireyler HBeAg/anti-HBe durumlarına göre iki gruba ayrıldı. I.grubu HBeAg pozitif asemptomatik HBsAg taşıyıcıları, II. grubu ise anti-HBe pozitif asemptomatik HBsAg taşıyıcıları oluşturdu.

I. gruptaki taşıyıcıların 3'ü bayan, 10'u erkekti. Yaşları 12-40 arasında, ortalama 25.23 idi.

II. gruptaki taşıyıcıların da 3'ü bayan, 10'u erkekti. Yaşları 16-41 arasında, ortalama 33.84 olarak bulundu.

III. Grup: HBsAg negatif, anti-HBs pozitif kontrol grubu.

Klinik ve laboratuvar olarak sağlıklı bulunan 13 anti-HBs pozitif bireyin 9'u bayan, 4'ü erkekti. Yaşları 23-35 arasında, ortalama 27.23 idi.

Hepatit markırları saptanmış, transaminaz değerleri normal, başka hastalığı bulunmayan asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında ve kontrollerde; çalışma günü periferik kanlarında lökosit sayılarak, lökosit formülü yapıldı. Heparinize periferik venöz kanlarından Standart Ficoll-Hypaque Gradient tekniği ile lenfositler ayrıldı (17). T lenfosit yüzey reseptörlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar kullanılarak, hücrelerin "İndirek immun Floresan Yöntemi" ile işaretlenmesine dayanan "Monoklonal Antikor Tekniği" kullanılarak T4,Tg ve pan-T (T3) lenfosit yüzdeleri bulundu (18). Daha sonra, lökosit sayısı ve formülüne göre lenfosit, pan-T lenfosit, T4 lenfosit, Ts lenfosit mutlak değerleri hesaplandı. T4/Te lenfosit oranı saptandı I, II ve III grupların lökosit, lenfosit, Pan-T lenfosit, T4 lenfosit, Ts lenfosit değerleri ve T4/T8 lenfosit oranları arasında istatistikî fark olup olmadığı tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi (19).

BULGULAR

I, II ve III. gruplara ait ortalama değerler Tablo I'de yer almaktadır. I, II ve III. grupların Td/Ts lenfosit oranları ise Grafik 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

HBsAg'ini serumlarında 6 aydan fazla taşıyanlar, "kronik HBsAg taşıyıcısı" olarak kabul edilmektedirler (9).

Kronik taşıyıcılar gerek klinikleri, gerekse serum biyokimyası, serolojik ve histolojik bulgularıyla farklı tablolar gösterebilir ve karşımıza kronik tip B hepaİt'i veya asemptomatik taşıyıcı olarak çıkabilirler (9).

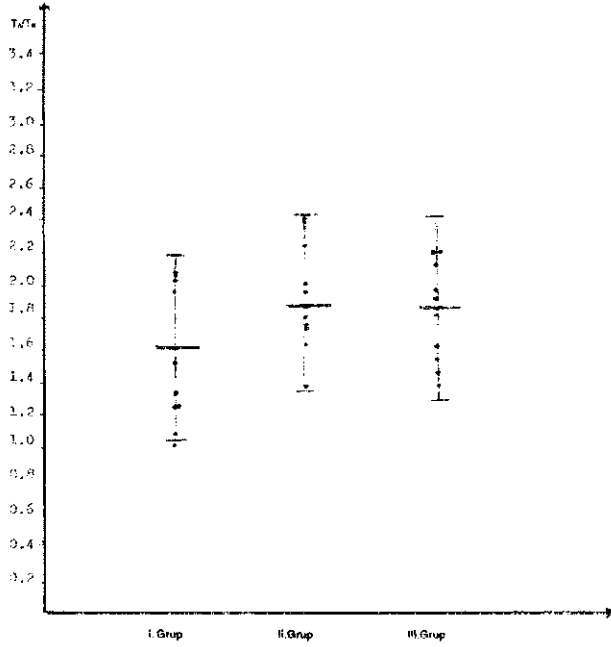
Gerek kronik tip B hepatiti, gerekse asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı olsun her ikisinin de nedenleri çeşitli araştırmalara konu olmuş; taşıyıcıların hücrel ve humoral immun sistemlerine yönelik kantitatif ve kalitatif özellikte çok çeşitli araştırmalar gerçekleştirilmiş ve gerçekleştirilmektedir.

Asemptomatik taşıyıcılık durumunun HBV'una karşı spesifik immun tolerans ile ya da bireyin immun sisteminin virusu elimine etmesindeki başarısızlık nedeniyle olduğu düşünülmektedir (20).

Burek ve grubu, asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında lokal Xenogeneik Greft-Versus-Host (GVH) reaksiyonu ile T lenfosit fonksiyonlarını değerlendirmişler ve taşıyıcıların çoğunda lokal GVH reaksiyon bozukluğuna yol açan immun imbalans mevcudiyetinden bahset-

Tablo 1. Çalışma gruplarında periferik kan lenfosit ortalama değerleri (Ortalama değer t Standart sapma)

	I.Grup (n:13)	II.Grup(n:13)	III.Grup (n:13)
—Beyaz küre/mm ³	5723.07+1359.01	5569.23+923,18	5146.15+544.08
—Total Lenfositler %	38.38+10.59	36.30±4.92	38.84+4.05
/mm ³	<u>2168.00±704.27</u>	2006.15+500.15	2003.38+325.89
—Pan-T Lenfositler %	87.15+6.08	82.07±6.68	85.38+7.00
/mm ³	1867.18+516.30	1630.89+373.42	1699.49+231.06
—T» Lenfositler %	50.38+7.87	53.07+7,75	53.38+6.44
/mm ³	1089.54+383.76	1053.78+278.92	1063.14+178.88
—Tα Lenfositler %	33.76+9.00	29,30+5.26	30.69+6.62
/mm ³	737.37+328.22	589.47+189.52	607.57+132.92
—Ti/Tα Lenfosit Oranı	1.62±0,57	1.88±0.54	1.85±0.56



Şekil 1. Çalışma gruplarında T4/T8 değerleri Ortalama Değeri Standart sapma

mislerdir. Yazarlar, taşıyıcılarda T lenfositlerinin HBsAg'ini tanıma kapasitelerinin düşük olduğunu, bunun artmış süpresör T lenfositlerince provoke edilmiş olabileceğini bildirmişlerdir (21).

Ding-feng ve grubu da, asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında T süpresör hücre aktivitesinin artmış olduğunu bildirmişlerdir. Ancak PPD ile indüklenmiş hücre proliferasyonu üzerine süpresör hücre aktivitesi, asemptomatik taşıyıcılarda normal bireylerdekine benzer bulunmuştur. Bu bulgular süpresör hücre defektinin HBsAg'e spesifik olduğunu, kronik taşıyıcılıkta immun yetmezlik mevcutsa, bunun çok spesifik mekanizmaları gerçekleştirdiğini düşündürmektedir (22).

Iraburu ve grubu ise, sağlıklı ve HBV-DNA negatif taşıyıcılarda T süpresör aktivitesinin normal olduğunu bildirmişlerdir (23).

Sylvan ve grubu, asemptomatik taşıyıcılarda ve doğal immun bireylerde T ve B lenfositlerini Invitro ola-

rak düşük doz HBsAg ile karşılaştırmışlar ve asemptomatik taşıyıcıların T lenfositlerinde kalitatif defekt gösteremedikleri gibi, B lenfositlerinin de invitro anti-HBs sentezlediğini tespit etmişlerdir. Invivo HBsAg'e karşı antikor oluşturulamamasında, değişmiş immun cevap-sizliğin rol alabileceğini bildirmişlerdir. Asemptomatik taşıyıcılar ile doğal immun bireylerde, Invitro anti-HBs sentezlenmesinde kantitatif fark gözlenmemiş olmakla beraber, spesifik antikorlarda kalitatif fark olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca invitro yüksek konsantrasyonlardan HBsAg'nin, spesifik B hücre aktivasyonu üzerine süpresif etki gösterdiği gözlenmiş, invivo cevabın da bu şekilde olabileceği, yüksek doz HBsAg karşısında immünregülatör hücrelerin süpresif yönde etki gösterebileceği öne sürülmüştür (10).

Ayrıca, Asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında, HBsAg'e karşı anti-HBs olduğu, ancak bunun koruyucu olamayacak kadar düşük titrede bulunduğu ve immun kompleksler oluşturduğundan bahsedilmektedir (10). Normalde fazla antijen elimine edilebildiği halde, immun komplekslerin immun sistemi baskılayıcı rol oynadığı ve taşıyıcılığın presipite edildiği bildirilmektedir (3).

Casini ve grubu da, karaciğer hasarı bulunan ve bulunmayan HBsAg taşıyıcılarında invitro lenfosit transformasyon testi gerçekleştirmişler. HBsAg'e karşı lenfosit cevabının karaciğer hasarı ile ilgili olduğu kanaatine varmışlardır (23).

Vento ve grubu, Asemptomatik taşıyıcıların periferik kanlarında HBV'nun nükleokapsid determinantlarına reaktif T hücrelerinin varlığını göstermişlerdir. Asemptomatik taşıyıcılarda karaciğer hücre hasarının olmayışı, T hücre sitolitik mekanizmalarında defekt olabileceği fikrini doğurmuştur (25).

Kronik hepatitlerde T lenfosit alt grup değişikliklerinin mevcudiyeti yaygın olarak kabul edilmektedir. Kronik karaciğer hastalıklarında T lenfosit alt gruplarına yönelik gerçekleştirilen çalışmaların çoğu, bu kişilerde T4 lenfositlerinin azaldığı (2,26,27), Ts lenfositlerinin arttığı, bunlara bağlı olarak da T4/T8 oranının düştüğü yönündedir (1,2,26,27). Chu ve grubu, bu alt grup değişikliklerinin karaciğer hasarının nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu konusuna açıklık getirmek amacıyla HBeAg

pozitif ve anti-HBe pozitif asemptomatik taşıyıcılar Ne HBeAg pozitif kronik aktif hepatit (KAH) ve HBsAg negatif sağlıklı bireylerde T₄ lenfosit, T_s lenfosit ve T₄/T₈ oranlarını araştırmışlardır. HBeAg pozitif asemptomatik taşıyıcılar ile HBeAg pozitif KAH'lerde benzer şekilde T₄ lenfosit oranının azaldığını, T_s lenfosit oranının arttığını ve T₄/T₈ oranının düştüğünü tespit etmişlerdir. Anti-HBe pozitif asemptomatik taşıyıcılarda ise, kontrol grubundakilerle benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgularla T lenfosit alt grup değişikliklerinin HBeAg durumuna bağlı olduğunu, karaciğer hasarına sekonder değil de, tek başına etkili olmasa bile kronik hepatit gelişiminde primer immünolojik süreç olarak yer aldığını bildirmişlerdir (26).

Chu ve grubu, HBeAg pozitif HBsAg taşıyıcılarında pan-T, T₄, T_s lenfosit oranlarını sırasıyla yüzde olarak 59.7, 31.9, 28.8 olarak bulmuşlardır. Bu değerler anti-HBe pozitif taşıyıcılarda yine sırasıyla 65.5, 42.6, 24.1, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda ise 66.5, 44.1, 24.7 olarak tespit edilmiştir. T₄/T₈ lenfosit oranları ise: HBeAg pozitif asemptomatik taşıyıcılarda 1.09, anti-HBe pozitif asemptomatik taşıyıcılarda 1.74 ve sağlıklı kontrol grubunda 1.75 olarak bildirilmiştir (26).

Raptopoulou-Gigi ve grubu, Pan-T, T₄ ve T_s lenfosit değerlerini asemptomatik taşıyıcılarda yüzde olarak sırasıyla 64, 47, 28, kontrol grubunda ise yine sırasıyla 65, 44, 28 olarak saptamışlardır. T₄/T₈ lenfosit oranı asemptomatik taşıyıcılarda 1.76, kontrol grubunda ise 1.58 şeklinde normal bulunmuştur (20). Bu çalışmada HBeAg/anti-HBe durumu ile ilişki araştırılmamıştır. Ancak toplumda asemptomatik taşıyıcılarının çoğuna anti-HBe pozitif olduğu göz önüne alınarak, bunların da genellikle anti-HBe pozitif bireyler olduğu sanılmaktadır.

Thomas ve grubu da, anti-HBe pozitif, karaciğer histolojik bozukluğu olmayan HBsAg taşıyıcılarında T lenfosit alt gruplarını ve T₄/T₈ lenfosit oranını normal bulduklarını bildirmişlerdir (28).

Bizim çalışmamızda ise, Pan-T, T₄, T_s lenfosit değerleri HBeAg pozitif asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında sırasıyla yüzde olarak 87.15, 50.38, 33.76, anti-HBe pozitif asemptomatik taşıyıcılarda 82.07, 53.07, 29.30, anti-HBs pozitif kontrol grubunda 85.38, 53.38, 30.69 olarak bulunmuştur. T₄/T₈ lenfosit oranları ise HBeAg pozitif taşıyıcılarda 1.62, anti-HBe pozitif taşıyıcılarda 1.88, anti-HBs pozitif kontrol grubunda 1.85 şeklinde tespit edilmiştir. HBeAg pozitif taşıyıcılarda pan-T ve T_s lenfositler biraz yüksek, T₄/T₈ oranı biraz düşük bulunsada da, diğer gruplarla arasındaki farkın istatistik olarak anlamsız olduğu belirlenmiştir.

Literatürde, ülkemizde asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında lenfosit alt gruplarına ya da immün sistemlerine yönelik çalışmaya rastlanmamıştır. Diğer ülkelerde de T lenfosit alt gruplarına yönelik çalışmaların sınırlı olması, sağlıklı bir karşılaştırma yapmamızı mümkün kılmamaktadır. Ancak elde ettiğimiz sonuçlar,

HBeAg pozitif veya anti-HBe pozitif olsun, T lenfosit alt grup değişikliklerinin asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı patogenezinde rol oynamadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın HBeAg pozitif asemptomatik HBsAg taşıyıcısı grupla ilgili sonuçları, Chu'nunkiyle farklılık göstermektedir. Bu farklılık bizim çalışmamızdaki taşıyıcıların daha genç yaşta (Chu'nunkilerden 7 yaş daha genç) olmalarına bağlanmış ve bunların da zamanla anti-HBe pozitif bireyler olabileceğini düşündürmüştür.

Ortalamayı etkilemese de, HBeAg pozitif grupta iki, anti-HBe pozitif grupta bir ve anti-HBs pozitif grupta yine bir kişinin düşük T₄/T₈ oranı gösterdiği gözlenmiştir.

T₄/T₈ lenfosit oranı düşük bulunan anti-HBe pozitif kişi ile, HBeAg pozitif iki kişiden biri baba-oğul'dur ve tespit edilen oranlar sırasıyla 0.97 ve 1.09'dur. Bu da bize, kesin bir yargıda bulunmak mümkün olmasa da, lenfosit alt gruplarına ait bu değişimde genetik faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Nitekim organizmada herhangi bir antijene karşı immün cevabın nicelik ve nitelik olarak immün cevap genlerince kontrol edildiği, bunun da Majör Histokompatibilite kompleksi (MHC) üzerinde yer aldığı bildirilmektedir (4).

Ayrıca farelerde, HBsAg'nin a ve d determinantlarına karşı T hücre bağımlı antikor cevabının, insandaki MHC genlerinin eşdeğeri olan H-2 genlerince regüle edildiği gösterilmiştir (29).

HBeAg pozitif 40 yaşındaki bir erkek hastamızda T₄/T₈ lenfosit oranının 0.64 gibi çok düşük bir değerde bulunması, asemptomatik olarak değerlendirmemize rağmen, bu kişide karaciğer hücre harabiyetli olduğunu akla getirmektedir. Yang ve grubu da, transaminaz değerleri normal genç taşıyıcılarda HBeAg pozitifliğinin önemli olmadığını, karaciğer patolojisini yansıtmadığını, yaş ilerledikçe HBeAg'nin negatifleşeceğini, ancak 40 yaş ve üzerinde halen HBeAg pozitifliği mevcutsa, biyopsi yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (30).

Anti-HBs pozitif bir bireyde T₄/T₈ oranının düşük olması, T lenfosit alt grup değişikliklerinin başka faktörlerle de oluşabilmesi sonucudur.

Çalışmamızda anti-HBe pozitif bir bayan taşıyıcı ile anti-HBe pozitif bir başka bayanda, T₄/T₈ lenfosit oranının 3'ün üzerinde, yüksek olması, kesin olmasa da bu kişilerde immün imbalansın otoimmünite yönünde değiştiğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamızda asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı patogenezinde T lenfosit alt grup değişikliklerinin primer olarak sorumlu tutulamayacağı tespit edilmiştir. Sadece asemptomatik taşıyıcılarda değil, diğer HBV enfeksiyonlarında da kişilerin immün sistemlerine yönelik çalışmalar çeşitlilik ve sonuçları da farklılıklar gösterebilmektedir. Tüm yazarların ortak kanısı: HBV enfeksiyonlarında immün sistemin oldukça kompleks olduğu ve çeşitli çalışmalarla çeşitli sonuçlar elde edilmiş olsa da, kesin nedenin halen bilinemediğidir.

KAYNAKLAR

1. Barnaba V, Musca A, Cordova C. Relationship between T cell subsets and suppressor cell activity in chronic HBV infection. *Clin Exp Immunol* 1983; 53:281-8.
2. Barnaba V, Zaccari C, Levrero M. Immunoregulatory T cells in HBV-induced chronic liver disease as defined by monoclonal antibodies. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1983; 26:83-90.
3. Gupta Hema, Tandon BN. Detection of HBsAg in circulating immune complexes in asymptomatic carriers and various hepatic disorders due to HBV. *Indian Med Res* 1988; 88:111-7.
4. Kılıçturgay Kaya. Major histokompatibilite kompleksi ve doku grupları, immünojiye Giriş. Bursa: Yargıçoğlu Matbaası, 1987:13-6.
5. Thomas Howard C, Jacyna Meron et al. Virus-Host interaction in chronic HBV infection. *Seminars in liver disease* 1988;8:342-9.
6. Popper Hans, Shafrits David, Hoofnagle Jay H. Relation of the HBV carrier state to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1987; 7:764-72.
7. Thomas HC, Pignatelli M, Lever AML. Homology between HBV-DNA and a sequence regulating the interferon-induced anti-viral system: Possible mechanism of persistent infection. *Journal of Medical Virology* 1986; 19:63-9.
8. Pilot Jacques. Endemicity of the HBV in hospital staff, its prevention. *Klinik Dergisi* 1988; 1:58-60.
9. Hoofnagls Jay H, Shafrits David A, Popper Hans. Chronif type B hepatitis and the healthy carrier state. *Hepatology* 1987; 7:758-63.
10. Sylvan SPE, Helisti om Ulla B, Lundbergh. Detection of cellular and humoral immunity to HBsAg in asymptomatic HBsAg carriers. *Clin Exp Immunol* 1985; 62:288-95.
11. Alexander GJM. Immunology of HBV infection. *British Medical Bulletin* 1990; 46:354-67.
12. Sherlock S. The natural history of hepatitis. B *Postgraduate Medical Journal* 1987; 63(supp 2):7-11.
13. Tarn! Joseph A, Parr Michael D, et al. Monoclonal antibody technology. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1986; 53:2816-25.
14. Kılıçturgay Kaya. Kan hücrelerinin gelişimi. İmmünojiye giriş. Bursa: Yargıçoğlu Matbaası, 1987:2-12.
15. Dragosics Brigitte, Ferenci Peter et al. Long-term follow up of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: A clinical and histologic evaluatin of 242 cases. *Hepatology* 1987; 7:302-6.
16. Haşçelik Gülsen, Günalp Ayfer. HBsAg pozitif donörlerde HBeAg ve anti-HBe düzeyi ile ilgili bir araştırma. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1989; 23:23-9.
17. Maluish AE, Stronf D. Lymphocyte proliferation. In: Rose NR, Friedman H, Gahey JL, ed. *Manual of clinical immunology*. 3rd ed, Washington DC: American society for microbiology, 1986:277-8.
18. Winchester RJ, Ross GD. Methods for enumerating cell populations by surface markers with conventional microscopy. In: Rose NR, Friedman H, Gahey JL, eds. *Manual of clinical laboratory immunology*. 3rd ed, Washington DC: American society for microbiology, 1986:212-25.
19. Sümbüloğlu Kadir. Varyans analizi. Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. Metis Yayınları, 1978:134-41.
20. Raptopoulu-Gigi M, Orphanou-Koumerkeridou H et al. Possible mechanisms underlying peripheral lymphocyte activation in chronic liver disease and asymptomatic HBsAg carriers. *Allergol et Immunopathol* 1989; 17:145-8.
21. Burek Blanca, Burek Vitomir et al. Local xenogenic Graft-Versus-Host reaction: a measure of T cell function in asymptomatic HBsAg carriers. *J Clin Lab Immunol* 1988; 27:69-72.
22. Ding-feng Z, Bang-yuon L, et al. Invitro immunoregulation of anti-HBs synthesis by peripheral lymphocytes in HBV infections. *Chinese medical Journal* 1987; 100:338-40.
23. Iraburu M, Civeira MP, et al. Suppressor T cell activity in chronic HBV infection: Relationship with the presence of HBV-DNA in serum. *Journal of Medical Virology* 1989; 27:39-43.
24. Casini A, Alberti A, et al. Cell-mediated immunity to HBcAg in chronic HBV infection. *Brief scientific reports* 1987; 88:494-8.
25. Vento S, Chen SH, et al. Cellular immunity to nuclecapsid and pre-S determinants in asymptomatic carriers of hepatitis B. *Immunology* 1987; 67:593-8.
26. Chu Chia-Mung, Liaw Yun-Fan. Peripheral T cell subsets in asymptomatic HBsAg carriers. *Cellular Immunology* 1986; 98:533-7.
27. Onul Melahat, Gül Giray ve ark. Hepatit B enfeksiyonlarında lenfosit subpopülasyonu değişiklikleri. *Ankara Hastanesi Dergisi* 1989; 24:87-90.
28. Thomas HC, Brown D, et al. Inducer and suppressor T cells in HBV-induced liver disease. *Hepatology* 1982; 2:202-4.
29. Milich DR, Chisari FV. Genetic regulation of the immune response to HBsAg. *The Journal of Immunology* 1982; 129:320-5.
30. Yang PM, Chen DS, et al. Clinicopathologic studies of asymptomatic HBsAg carriers older than 40 years. *Hepato-gastroenterology* 1987; 34:251-4.