

enfeksiyon hastalıkları

Viral Hepatitlerde Serolojik Markerler ve Anlamları

İsmail BALIK *

VIRAL HEPATİTLERDE SEROLOJİK MARKERLER VE ANLAMLARI

Viral hepatitler günümüzde bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de oldukça yaygın ve önemli bir sağlık sorunu olarak görünmektedir. Dünya nüfusunun ortalama % 5'i HBsAg taşıyıcısıdır (16,17, 20, 31). Ülkemizde ise çeşitli araştırmalarda, farklı metodlarla alınan sonuçlara göre bu oran yaklaşık, % 7-10 arasındadır (1, 22). HBV enfeksiyonunun kronik hepatit, siroz ve hepatomoya yol açabilen ciddi bir enfeksiyon olması nedeniyle, hasta ve taşıyıcıların kesin teşhisi, serolojik metodlarla ortaya konmalıdır.

Bugün viral hepatit etyolojisinde, en çok rolü olan HAV, HBV HDV ve HANANB virusları yanında nadir de olsa CMV, Herpes simplex, Epstein-Barr, Cocksackie B, Echo, sarı humma ve Marburg, Lassa, Ebola gibi ekzotik viruslannda hepatite neden olduğu bilinmektedir (5, 11, 24).

Bu makalede viral hepatitler arasında özellikle en önemlisi olan hepatit B ile hepatit A, hepatit non-A, non-B ve delta hepatiti serolojik markerlerinin, viral hepatitlerin tanısında ve değerlendirilmesindeki yeri ve önemini belirtmeye çalışıldı. Viral hepatitlerle ilgili terminoloji ve kısaltmaları WHO'nun önerdiği şekilde kullanıldı. (Tablo - 1).

HEPATİT A VE SEROLOJİSİ

HAV enfeksiyonları, fekal-oral yolla bulaşır. Genellikle iyi seyirli olup, sadece % 0.5 vakada fulminant seyir görülür. Kronikleşme ise hiç görülmemiştir (10, 23). İnkübasyon süresi, ortalama 28 gündür (15, 45). Virus, inkübasyon süresinin sonuna doğru 7-10 gün süre ile feçeste görülür. Bu, bulaşıcılığın en yüksek olduğu dönemdir. Serumda ise virus nadiren görülebilir. Virüsün feçeste görülmesi ile birlikte serum aminotransferaz seviyeleri yükselir. Bunun arkasından sarılık ve diğer klinik belirtiler ortaya çıktığında ise, genellikle virus feçesten kaybolmuştur (10, 11, 12, 15,21,25).

Klinik belirtilerin görülmesiyle HAV'a karşı antikorlar (anti-HAV) oluşur. İlk olarak IgM sınıfı antikorlar (anti-HAV-IgM) ortaya çıkar ve 3-6 ay sonra düşük seviyelere inerek serumdan kaybolur. Serumda anti-HAV-IgM varlığı, akut hepatit A enfeksiyonunu gösterir. IgG sınıfı antikorlarda (anti-HAV-IgG), IgM antikorlarıyla aynı zamanda yükselir ve belli bir seviyede kalır (Şekil-1). IgG antikorları, hastalığı geçirenlerde ömür boyu varlığını korur ve kalıcı bağışıklık sağlar. HAV enfeksiyonlarında asemptomatik vaka çok görüldüğünden hastalığın geçirildiği, ancak anti-HAV-IgG tesbiti ile anlaşılır. Yetişkinlerde anti-HAV-IgG müsbetliği, özellikle geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde önemli oranda yüksek bulunmuştur (10, 11, 15, 25).

HEPATİT B VE SEROLOJİSİ

Hepatit B virusuna, "Dane" partikülü (virion: komplet virüs) de denir. Genellikle parenteral yolla bulaşan virüs, hepatositlere ilgisi fazla olduğundan kan yolu ile karaciğere gelir. Karaciğer hücrelerinin çekirdeğinde çoğalan virüsün hücreyi parçalamasıyla, antijenleri kana karışır.HBV ile enfekte'kanideğişiklik büyüklük ve şekillerde partikül içerir. En sık görülen şekil, 22 nm büyüklüğünde sferik veya 20x200 nm boyutlarındaki tubuler partiküllerdir. 42 nm büyüklüğündeki "Dane" partikülü ise daha nadir görülür. Şekil - 2'de görüldüğü gibi, "Dane" partikülü, DNA içeren 28 nm çapında bir iç çekirdek (core) ve bunu çevreleyen 15-25 nm kalınlığındaki zarftan ibarettir. Virüsün dış yüzeyinde HBsAg (yüzeyel antijen), iç çekirdekte ise HBcAg (core antijeni) ve HBeAg bulunur (3,10, 25, 26).

HBsAG'nin çapraz bağışıklığı sağlayan ortak bir "a" determinantı ve d/y ile w/r alt determinantından oluşan 10 serolojik alt tipi mevcuttur (ayw, ayr, adw....). Bunlardan başka, sadece epidemiyolojik önemi olan q, x, f, t, n ve g yüzey antijenleri de

* Ankara O. Tıp Fak. İbn-i Sina Hast. Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Has. A.B.D. Araştırma Görevlisi

Tablo - 1
Hepatit Virusları, Komponentleri ve
Antikorlarının İsimlendirilmesi ve Kısaltmaları (3)

Virus, Virus Komponentleri veya Antikorların İsimleri	Kısaltmalar
Hepatit A Yirusu	HAV
Hepatit A Virüs Antijeni	HAAg
HAV'a Karşı Antikor (İrnmunoglobulin Sınıfı Belirlenmemişse)	Anti-HAV
HAV'a karşı IgM Sınıfı Antikor	Anti-HAV-Ig.YI
HAV'a karşı IgG Sınıfı Antikor	Anti-HAV-IgG
Hepatit B Virusu	HBV
HBV'u yiii/eyel Antijeni	HBsAg
HBV'u Yü./eyel Antijeninin Subtipleri	HBsAg: adw, ayw, adr, ayr
HBV'u Cor Antijeni	HBeAg
HBV'u e Antijeni	HBeAg
HBV'u Yüzeysel Antijenine Karşı Antikor	Anti-HBs
HBV'u Cor Antijenine Karşı Antikor (İrnmunoglobulin Sınıfı Belirlenmemişse)	Anti-HBe
HBV'u Cor Antijenine Karşı IgG sınıfı Antikor	Anti-HBe-IgG
HBV'u Cor Antijenine Karşı IgM Sınıfı Antikor	Anti-HBe-IgM
HBV'u e Antijenine Karşı An, itti-HBe	
HBV, ÜNA'sma Bağlı DNA Polimeraz/	., polimeraz,
Non-A, Non-B Hepatitlerin İdentifiye Edilmemiş Etkenleri.	..P
(Hepatit Non-A, Non-B Virusları)	IINANBV
Hepatit Delta Virusu	HI) Y"

tesbit edilmiştir (4, 17, 25, 26, 31), HBeAg'nin de agar gel diffüzyonu ile e., e., e. diye adlandırılan üç presipitasyon çizgisi oluşturan kompleks bir antijen olduğu anlaşılmıştır (3, 25, 26). Henüz kimyasal karakteri ve işlevi yeterince anlaşılamamıştır. HBeAg ve HBeAg'nin enfekte hepatositlerin nukleusunda bulunduğu, floresan antikor ile gösterilmiştir (4). Ancak Solubl bir antijen olan HBeAg serumda da gösterilebilir. HBeAg ise serumda gösterilemez (25, 26).

Tipik akut hepatit B'nin serolojik seyri şekil-3'de gösterilmiştir. HBV enfeksiyonunun inkübasyon, süresi, HAV enfeksiyonuna göre daha uzun olup, 5-25 hafta,

ortalama 2.5 aydır. HBsAg'i inkübasyon süresi sonunda, klinik ve biyokimyasal bulguların belirmesinden 3-6 hafta önce kanda saptanabilecek düzeyde bulunur. Antijenemi süresi değişik olmakla beraber, genelde hastalığın klinik seyri boyunca devam eder ve HBV ile temastan en geç 6 ay sonra kaybolur (10, 11, 15). Kronik hepatit gelişen olgularda ve HBsAg portörlerinde ise antijenemi sürekli dir.

HBeAg kanda daima HBsAg ile beraber, ancak ondan daha kısa süre görülür. Kanda HBeAg varlığı yüksek infektiviteyi gösterir. HBsAg konsantrasyonu ile HBeAg varlığı arasında yakın bir ilişki vardır. Yüksek dilusyonlarda HBsAg (+) olan kanlarda HBeAg (+) olma ihtimali çok yüksektir (1, 10, 11, 15). Kanların da yüksek konsantrasyonlarda HBV içeren böyle vakaların enfeksiyonu bulaştırma riski çok yüksektir (% 80-90). Örneğin, bunların kanlarıyla bulaşmış bir iğne batması ve seksüel temas gibi nedenlerle enfeksiyon kolayca bulaşır. Düşük litrelerde HBsAg (+) ve HBeAg (-) kanın bulaştırıcılığı ise daha azdır.

HBeAg'e karşı antikor (anti-HBe), genellikle klinik belirtilerin en yüksek olduğu dönemde, HBeAg kaybolmasından birkaç hafta sonra oluşur ve uzun bir süre kanda bulunur (10, 11).

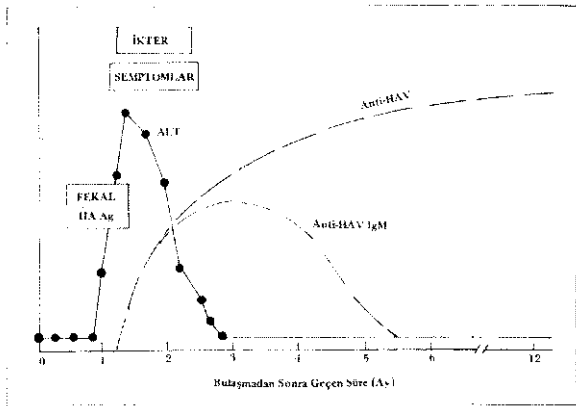
HBeAg, hastalığın akut döneminde karaciğerde, anti-HBe ise, HBV ile enfekte her hastanın kanında bulunur. Anti-HBe, çoğunlukla hastalığın klinik olarak ortaya çıkması ile birlikte veya yaklaşık olarak HBsAg (+)'liğinden 3-6 hafta sonra kanda görülür, hızla seviyesi yükselir ve uzun süre varlığını korur. İlk anti-HBe tepkisi '-M sınıfı antikorları (anti-HBe-IgM) ile oluşur. Bu „ntikoron HBV m iç yapısına karşı oluştuğu için, serumda görülmesi viral replikasyonun kanıtı olarak değerlendirilmektedir. Tipik akut hepatit B vakalarında anti HBe-IgM engeç 7-8 ay içinde kaybolur. Total anti-HBe titreleri ise iyileşmeden sonra düşer. Buna karşı kronik vakalarda yüksek titrelerde anti-HBe saptanır (1, 10, 11, 15, 25).

HBsAg'nin kayboluşu ile anti-HBs oluşumu arasında genellikle bir süre geçer, iki-üç hafta ile bir yıl arasında değişiklik gösteren bu süreye pencere dönemi (window period) denir (4, 10, 11, 24). Bu dönem görülen vakalarda, akut HBV enfeksiyonunun serolojik tanısı, sadece anti-HBe-IgM tesbiti ile konulabilir.

Anti-HBs antikorları, genellikle klinik belirtilerin ve HBsAg'in kaybolmasından bir süre sonra ortaya çıkar, HBV enfeksiyonuna karşı koruyucu olan ve bağışıklık sağlayan antikorlardır. Varlığı kesin iyileşmeyi gösterir (10, 18, 20, 31). Anti-HBs'in geçici antijenemili hastaların % 10'unda hiç görülmediği bildirilmiştir (25). Bazı hastalarda ise HBsAg ve anti-HBs'nin aynı anda pozitif bulunduğu gösterilmiştir (32).

Tablo - 2
HBV Enfeksiyonunun Farklı Dönemlerinde Görülen Serolojik Markerler (27)

İnfeksiyonun Durumu	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc		HBeAg	Anti-HBe
			IgG	IgM		
Geç inkübasyon periyodu	+	-	-		+ veya -	-
Akut Hepatit B			+	+	+	-
HBsAg negatif akut Hepatit B			+	+	-	-
Sağlıklı HBsAg Taşıyıcısı			+ ^	+ veya		
Kronik Hepatit B	+		f++	+ veya	+	-
Yeni geçirilmiş HBV enfeksiyonu		+4-	++	+ veya		+
Çok eskiden geçirilmiş HBV enfeksiyonu		+ veya -	+ veya			
Y'akm geçmişte yapılmış HBY' aşısı		-IH-	-		-	-

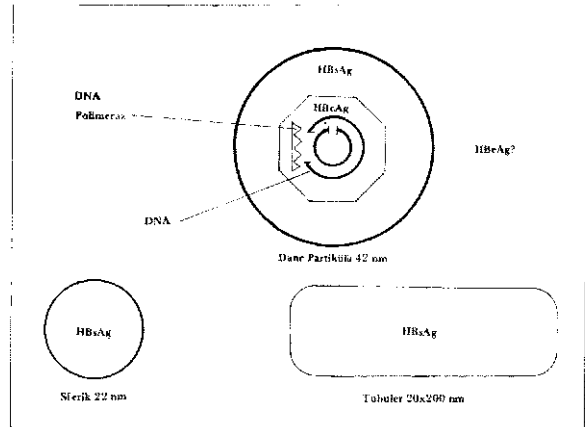


Şekil - 1. Tipik Hepatit A'nın klinik biyokimyasal ve Serolojik Seyri (10)

HBV'nin serolojik **markerlerinden biri de, DNA polimerazdır. Kanda erken olarak** inkübasyon döneminde HBsAg ile birlikte ortaya çıkar. Virümi döneminin bir göstergesidir (1, 4, 10, 11, 15, 25). Rutin serolojik araştırmalarda kullanılmaz.

Son olarak yeni bulunan, diğer bir hepatit B markeri de anti-preS2 antikorlarıdır. Buna, anti-HSA (human serum albumin) antikorları da denir. Çünkü, bu antikorların insanın kendi serum albumini ve reseptörleriyle de reaksiyon verdiği, ama HBV'nin ortayüzeyel proteinininin Pre-S2 şifreli aminoasit dizisine karşı oluştuğu gösterilmiştir. Bu antikorlarla yapılan çalışmaların ortaya koyduğu verilerin, HBV aşısı ile ilgili yeni yaklaşımlara yol açacağı söylenmektedir (4, 9).

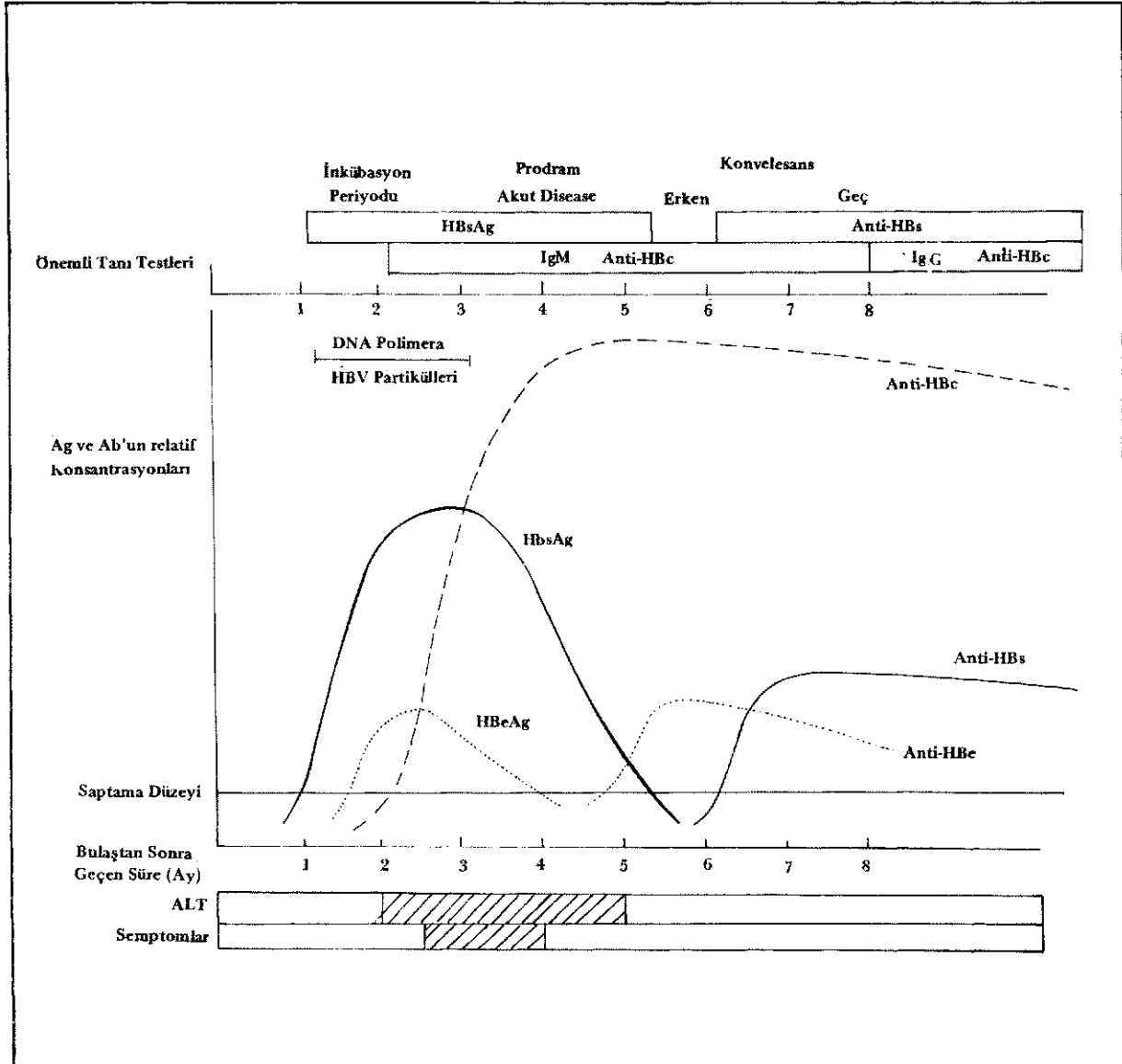
Özet olarak; HBV serolojik markerlerinin enfeksiyonun değişik dönemlerindeki durumu Tablo - 2' de gösterilmektedir.



Şekil - 2. Şematize edilmiş Hepatit B virusu (10).

Asemptomatik Hepatit B ve Serolojisi: Subklinik veya anikterik form da denilen bu tip, ikterli, tipik akut hepatit'den daha sık görülür. Asemptomatik enfeksiyonun serolojik seyri şekil-4'de görülmektedir. Bu hastalarda HBsAg ve HBeAg sadece çok kısa bir süre bulunur. HBsAg hızla kaybolur ve anti-HBs ile anti-HBc oluşur. Tipik olarak anti-HBs titresi yüksek ve kalıcıdır. Fakat anti-HBc titresi düşüktür ve bazen geçicidir. Sonuçta kalıcı immünite oluşur. Asemptomatik hastaların çoğunda HBsAg hiç tesbit edilemez. İnfeksiyonun varlığı ancak anti-HBs ve anti-HBc tesbiti ile anlaşılır (10, 11, 25).

Fulminant Hepatit B ve Serolojisi: Yetişkinlerdeki akut ikterik tip Hepatit B vakalarının yaklaşık % Tinde fulminant hepatit gelişir. Serolojik belirleyiciler açısından akut viral hepatitten farklılık görülmez (10, 11). Fakat delta hepatitinde, fulminant gelişim daha fazla görüldüğünden (7, 28, 29) anti-delta tesbiti anlamlı olur.



Şekil • 3. Tipik (Klasik Akut Hepatit B'nin Klinik, Biyokimyasal ve Serolojik Seyri (1.5).

Kronik Hepatit B ve Serolojisi: Yetişkinlerde % 5-10 vakada HBsAg 6 aydan uzun süre varlığını korur. Bu "kronik enfeksiyon" olarak tanımlanır (10, 11, 14, 25). HBsAg yanında, genellikle HBeAg ve anti-HBc de sebat eder (Şekil - 5).

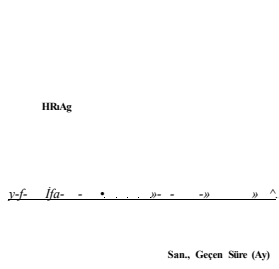
Kronikleşme nedeni bilinmemekle beraber, yaş önemli bir faktör olarak gözükmektedir. Küçük yaşlarda hepatit B geçirenlerde kronikleşme oranı % 50'ye çıkmaktadır. Kronik taşıyıcılık genellikle hafif bir HB geçirenlerde veya yalnızca aminotransferaz bulgusu veren asemptomatik vakalarda gelişmektedir (10, 14).

Kronikleşmeye etkili diğer bir faktörde HBeAg'dir. HBeAg 10 hafta veya daha uzun pozitif kalırsa,

muhtemelen kronik enfeksiyon gelişmektedir (25). Kronik vakalarda HBeAg varlığının devamı prognozun kötülüğüne işaretir. % 70 oranında kronik aktif hepatite gidişi düşündürür (10). HBeAg'in (+) iken, negatifleşmesi ve anti-HBe oluşması ise, prognozun iyiliğini gösteren bir işaretir. Kronik HBsAg taşıyıcılarında bulaşıcılık nadirdir (10,11, 25).

Bu bilgilerden sonra, viral hepatitlerde ayırıcı tanı, prognoz ve infektivite durumunun değerlendirilmesi için bilinmesi gereken serolojik markerlerin tetkik sırası ve anlamları Şekil-6'da şematize edilerek özetlenmiştir.

Anne ve Yeni Doğanda Hepatit B Serolojik Marketlerin Değeri: HBsAg taşıyan akut veya kronik



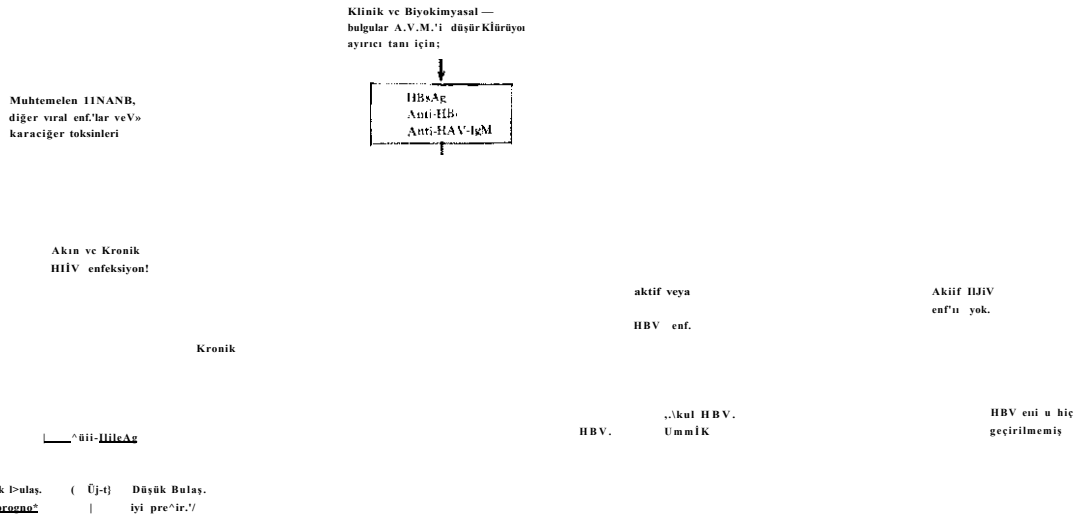
Şekil - 4. Subklinik Asemptomatik Hepatit B'nin Klinik, Biyokimyasal ve Serolojik Seyri (10).

SEMPATOMLAR

ALT /

HBV-DNA ve DNA Falmi

Şekil - 5. Kronik Hepatit B'nin Klinik, Biyokimyasal ve Serolojik Seyri (10).



Şekil - 6. A.V.H'lerde ayırıcı tanı, prognoz ve infektivite durumunun aydınlatılması için, bilinmesi gereken serolojik markerlerin tetkik sırası (15'den değiştirilerek).

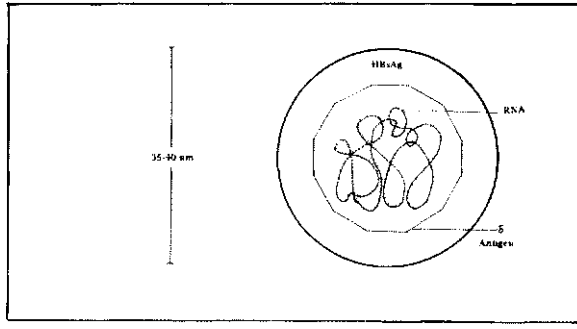
hasta annelerin bebekleri yüksek oranda hepatit-B enfeksiyonuna ve enfeksiyonunun kronik şekillerin yakalanma tehlikesi altındadırlar (1, 20). Bulaşma genellikle doğum esnasında vaginal kanaldan bebeğin geçişi sırasında kan temasıyla veya doğumdan sonra öpme ve emzirme gibi yollarla olur. HBsAg pozitif olan annelerde bulaşıcılık düzeyinin tesbiti için HBeAg ve anti-HBe araştırılmalıdır.

HBsAg ve HBeAg'nin beraberce pozitif olması halinde, enfeksiyonun bebeğe bulaşma ihtimali % 80-90, bulaşması halinde kronikleşme ihtimali % 90, kronikleşme halinde siroz veya hepatoma nedeni ile ölüm ihtimali % 25'dir (20, 30).

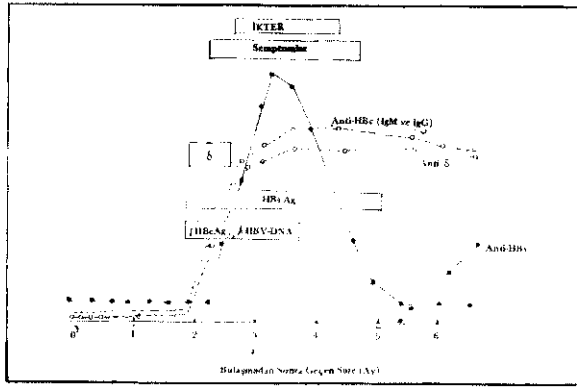
HBsAg'nin pozitif olmasına karşın, HBeAg'nin negatif olması halinde bulaşma ihtimali % 25e düşmektedir. Kronikleşme ve hastalığın ilerleme ihtimali de çok azdır. Anti-HBe'nin pozitif olması halinde ise bu ihtimaller daha da azalmaktadır (20, 30). Gebeliğin son dönemlerinde her annede HBsAg araştırılmalı, HBsAg pozitif bulunan annelerin bebeklerine taşıdıkları yüksek risk nedeniyle doğumdan sonra hepatit-B immün globulini (HBİg) ve aşı ile korunma sağlanmalıdır (20, 30, 31).

DELTA HEPATİTİ VE SEROLOJİSİ

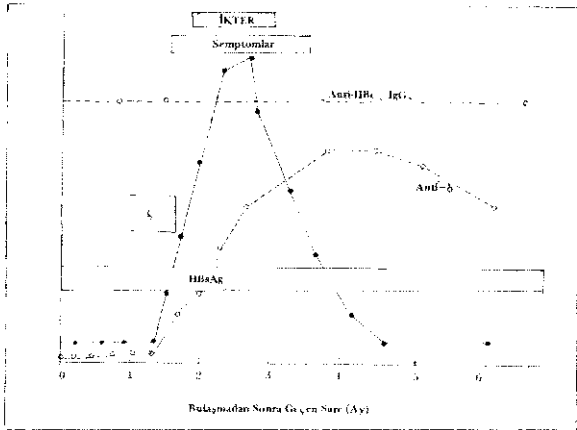
Hepatit delta virusu (HDV), ilk defa/ 1977'de İtalya'da HBsAg taşıyıcılarının karaciğerinde bulun-



Şekil - 7. Şematize Edilmiş Hepatit Delta Virusunu (13).



Şekil-8. Akut HBV ve HDV Enfeksiyonlarının (Co-enfeksiyon) Serolojik Seyri (11).



Şekil - 9. Bir Kronik HBsAg Taşıyıcısında, Akut HDV enfeksiyonu (Süper enfeksiyonunun Serolojik Seyri

muştur. Dış zarfı HBsAg'i, koru da delta antijeninden b-Ag) ibaret olan ve çok küçük bir RNA'sı olan, yapısal olarak eksik bir virüsdür (3, 13, 19) (Şekil - 7). Bu yüzden çoğalması için, mutlaka HBV den elde edebileceği tamamlayıcı fonksiyonlara ihtiyacı vardır. Dolayısıyla sadece HBV ile enfek kişilerde görülür. Yüksek oranda patojendir

HDV enfeksiyonunun, HBV ile birlikte bulunması Co-enfeksiyon veya süper enfeksiyon şeklinde olur.

Tablo - 3

Delta enfeksiyonlarının Serolojisi (11)

HBsAg	AntiHBcIgM	Anti-0	Yorum	
			Tip B	Delta
+	+	+	Akut	Akut
+	—	+	Kronik	Akut
+	—	+ ff	Kronik	Kronik

Co- enfeksiyon; daha önce HBV enfeksiyonu geçirmeyenlerde HBV ile HDV enfeksiyonlarının aynı anda akut olarak görülmesidir. Co-enfeksiyonda, HDV'nin seyri HBsAg'nin seyriyi izler. Akut HBV enfeksiyonunun ortadan kalkmasıyla HDV enfeksiyonu da sona erer (4, 19). Co-enfeksiyon, klasik akut hepatit B'ye göre genellikle daha ciddi seyredir (2, 8, 29). Kronikleşme oranında ise önemli bir fark yoktur (2).

Delta antijeni geç inkübasyon döneminde ilk olarak karaciğerde ortaya çıkar ve kısa bir süre serumda bulunur. Hemen arkasından serokonversiyon ile anti-J-IgM ve IgG antikorları oluşur. Anti- δ fitreleri orta derecede yükselir ve hastalığın iyileşmesi ile düşer. Akut enfeksiyon genellikle bu seyirle düzelir (4, 11, 19). Co-enfeksiyonun serolojik seyri Şekil - 8de görülmektedir.

Süper enfeksiyon ise; kronik HBsAg taşıyıcılarında, HDV nin yeni bir enfeksiyon olarak görülmesidir. Süper enfeksiyonda, HDV enfeksiyonunun seyri iki şekilde olur. Akut HDV enfeksiyonu düzelebilir veya çoğunlukla kronik delta hepatiti gelişebilir. Kronik HDV enfeksiyonlarının çoğunda kronik aktif hepatit ve sonunda siroz gelişir. Küçük bir kısmı ise persistant safhada kalır (11, 19). Kronik HBsAg taşıyıcılarında akut delta enfeksiyonunun serolojik seyri Şekil-9'da görülmektedir. Eğer delta enfeksiyonu kronikleşirse 6-Ag'i karaciğerde kalır. Ancak bu durumda da anti-h antikorları oluşur ve ts-Ag'i serumdan hızla kaybolur (2).

Delta enfeksiyonlarının serolojik tanısı, delta antijenin serumda nadiren tesbit edilebilmesi nedeniyle anti-h tesbiti ile konur. Akut ve kronik enfeksiyonun ayırımı ise antikor titrelerinin seviyesine göre yapılır. Akut HDV enfeksiyonunda antikor seviyeleri düşük, kronik enfeksiyonda ise yüksektir (4, 11, 19) (Tablo - 3).

HDV enfeksiyonunun, fulminant hepatit gelişimi, akut hepatitin riüksü (serum aminotransferas seviyelerinin yeniden yükselmesi. Buna "bifazik hepatit" de denir) ve kronikleşmedeki rolü büyüktür (7, 8). HDV nin bu riskleri nedeniyle özellikle kronik HBsAg taşıyıcılarında, bulaşma oranını en çok art-

tiran, kan ve kan ürünleri kullanımı ve İ.V. ilaç alışkanlığı gibi durumlarda dikkatli olunmalıdır (2, 18, 28, 29, 31).

Hepatit Non-A. Non-B (HNANB) ve Serolojisi:

Muhtemelen en az üç HNANB virusu vardır. Birişi, enterai yolla bulaşan, epidimiler yapabilen, kronikleşme göstermeyen ve inkübasyon süresi 6-8 hafta olan, HAV a benzeyen bir virüstür. Diğer iki virus, HBV gibi paranteral yolla bulaşır. İnkübasyon süreleri 2-12 hafta arasında değişir. Fulminant hepatit ve kronikleşme oranı hepatit B'ye göre daha yüksektir (3,6, 13).

NANB hepatitleriyle ilgili çeşitli virus partikülleri ve Ag-Ab sistemleri gösterilmesine rağmen, henüz serolojik tanı için kabul edilebilir spesifik markerleri yoktur (3, 6). Bu nedenle tanı, indirekt yolla diğer hepatit etkenlerinin ekarte edilmesiyle

konur. Hepatit A (anti-HAV-IgM), hepatit B (HbsAg ve anti-HBv-IgM) ile CMV, Herpes, Epstein Barr, Coxackie B viruslarına özgü IgM antikorlarının serumda bulunmayışı ve toksik hepatit nedenleri de tesbit edilemeyen bir hepatitide, NANB hepatiti de düşünülmelidir (3, 6, 24).

Sonuç olarak, viral hepatitlerde seroajik markerlerin bilinmesi; hepatitin seyri, iyileşmesi, kronikleşmesi ve bulaşıcılık durumu hakkında önemli ölçüde fikir verir. Ayrıca, portörlerin izlenmesi, prenatal bulaşmayı engelleme, aşı ve immunglobulin uygulamalarına karar verme, güvenli bir kan transfüzyonu v.s gibi durumlar ve epidemiyolojik çalışmalar için de serolojik testlere gerek vardır. Bütün bunlar göz önüne alınırsa, viral hepatitlerin irdelenmesinde klinik belirtiler ve biyokimyasal testlerin yeterli olmadığı görülür. Bu nedenle mümkün olduğu ölçüde serolojik testlerden de yararlanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Bilgiç A, N Gemicioğlu, S Payzm, Ş Ustaçelebi: Viral Hepatit Tıp B. Editör: Bilgiç A. Türk Mikrobiyoloji Derneği Yayını No: 4, 1982.
- Garedda F, G Orlando, S Antinoni, et al.: Simultaneously acquired Hepatitis B and Hepatitis D virus infections. Br. Med. J. 291: 51-2, 1985.
- Deinhart F: Viral Hepatitis: Virology. In: Berk JE. Gastroenterology Bockus. 4th edition, vol-1): 2825-49, 1985.
- Fagan AF, R Williams: Serological responses to HBV infection. Gut. 27: 19-22, 1986.
- Gerber AM, SM Thung: Viral Hepatitis: Pathology. In: Berk JF, Gastroenterology Bockus. 4th edition. Vol. 5: 2825-49, 1985.
- Gitnick G: "Non-A, Non-B hepatitis" Perspectives on viral hepatitis. No: 1, Abb. Labr. Hepatitis Information Center Publication, 1983.
- Govindarajan S, KP Chin, AG Redeker, RI. Peters: Fulminant B viral hepatitis: Role of delta agent. Gastroenterology. 86: 1417-20, 1984.
- Govindarajan S, B Valinluck, RI. Peters: Relaps of acute B viral hepatitis. Role of delta agent Gut. 27: 19-22, 1986.
- Hellström U, S Sylvan, M Kuhns, V Sarin: Absence of pre-S2 antibodies in natural hepatitis B virus infection. Lancet. 2: 889-92, 1986.
- Hoofnagle JH: "Types A and B viral hepatitis" Perspectives on viral hepatitis. No: 2, Abb. Labr. Hep. Inf. Cen. Publication, 1982.
- Hoofnagle JH: Acute viral hepatitis: Clinical features, Laboratory findings and treatment. In: Berk JF, Gastroenterology Bockus. 4th ed. Vol. 5: 2856-94, 1985.
- Hollinger F^B: Hepatitis A virus. In: Fields BN, et al. (eds) Virology. Raven Press, New York, P. 1379-82, 1985.
- Hollinger FB: Non-A, non-B hepatitis viruses and the delta agent. In: Fields BN et al (eds), Virology. Raven Press, New York, P. 1407-13, 1985.
- Hollinger FB: Clinical features of viral hepatitis. In: Field BN, et al. (eds), Virology, Raven Press, New York, P. 1417-28, 1985.
- Hollinger FB: Immunodiagnosis of viral hepatitis. In: Field BN, et al (eds), Virology. Raven Press, New York, P. 1461-70, 1985.
- Hollinger FB and JL Melnick: Viral Hepatitis. In: Field BN, et al (eds), Raven Press, New York, P. 1373-6, 1985.
- Hollinger FB and JL Melnick: Epidemiology of viral hepatitis. In: Fields BN, et al. (eds), Virology, Raven Press, New York, P. 1434-5 1, 1985.
- Hollinger FB and JL Melnick: Prevention and control of viral hepatitis. In: Fields BN, et al. (eds), Virology. Raven Press, New York, P. 1472-89, 1985.
- Jacobson MI, LJ Dienstang: Delta hepatitis agent: "Viral Hepatitis, type D". Gastroenterology. 86: 614, 1984.
- Krugman S: "Prophylaxis of Hepatitis B", Perspectives on viral hepatitis, No: 4. Abb. Labr. Hep. Inf. Cen. Publication. 1983.
- Lemon SM: Type A viral hepatitis: New developments in an old disease. New Eng. J. Med. 333: 1059-65, 1985.
- Menteş NK: Klinik Gastroenteroloji. Cilt 2, Sanem Matbaası, 4. Baskı, 1983.
- Onul B: İnfeksiyon Hastalıkları. A O. Tıp Fak. Yayını. 6. Baskı, S. 447-467, 1980.

24. Perillo R: "The hepatitis viruses; Differential diagnosis". Perspectives on viral hepatitis. No: 3, Abb. Labr. Hep. Inf. Cent. Publ. 1981.
25. Robinson WS: Viral Hepatitis. In: Hoeprick PD., Infectious diseases. 3rd edition, Harper and ROW, Philadelphia, P: 705-32, 1983.
26. Robinson WS: Hepatitis B virus. In: Fields BN, et al (eds), Virology. Raven Press, New York. P: 1384-400, 1985.
27. Robinson WS: Hepatitis B virus and the delta agent. In: Mandell GL, RG Douglas, and JE Bennet (eds), Principles and Practice of Infections Diseases. 2nd edition, A Wiley Med. Puhl. P: 1002 23, 1985.
28. Rosina P, G Sarocco, M Rizzetto: Risk of post-transfusion infection with the hepatitis delta virus. New Engl. J. Med. 313: 1488-91, 1985.
29. Shattock AG, FM Irwin, IB Hillary, et al.: Increased severity and morbidity of acute hepatitis in drug abuser with simultaneously acquired hepatitis B and hepatitis D virus infections. Br. Med. J. 290: 1377-80, 1985.
30. Snyderman RD: Hepatitis in pregnancy. New Engl. J. Med. 313: 1398-401, 1985.
31. Tabor F: Viral Hepatitis: Epidemiology and prevention. In: Berk JFJ, Gastroenterology Bockus. 4th edition. Vol. 5: 281 1-21, 1985.
32. Tsang TK, AT Blei, DJ Oreilly, R Decker: Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. Digestive Disease and Sciences. 31: 620 4, 1986.