

Akut Viral Hepatit Olgularımızın Değerlendirilmesi

Dr. Mehmet İŞLER, Dr. Sedat ERTEM, Dr. Tahir ÖZGÜDER, Dr. Yücel BATUR

Özet: Kliniğimizde akut viral hepatit tanısı ile izlenen 335 olgunun serolojik, klinik ve biyokimyasal özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

A tipi akut viral hepatit tanısı için, anti-HAV IgM; B tipi için, HBs Ag ve anti-HBc IgM; delta virus ko- veya süperinfeksiyonunu tanımak için anti-D antikor araştırılmıştır. Olguların 67'sinde (%20) tip A, 199'unda (%59.4) tip B, 9'unda (%2.6) D koinfeksiyonu; 60'unda (%17.5) NANB akut viral hepatit tanıları konmuştur.

Baş ağrısı, bulantı-kusma, karın ağrısı A tipinde en sık görülen belirtirken; hepatomegali, en sık olarak B tipinde tespit edilen bulgu olmuştur. En yüksek serum bilirübin düzeyleri de, B tipi hepatit olgularında bulunmuştur. Akut B hepatitli üç hastada hepatik ensefalopati gelişmiş, bunların ikisi eksitus olmuştur. NANB ve A tipi olgularda ciddi bir erken komplikasyon görülmemiştir.

Summary: EVALUATION OF OUR PATIENTS WITH ACUTE VIRAL HEPATITIS

Serological, clinical and biochemical characteristics of 335 cases of acute viral hepatitis were evaluated retrospectively.

Anti-HAV IgM, HBs Ag, anti-HBc IgM and anti-D markers were investigated for the diagnosis of hepatitis A, hepatitis B infections and delta virus co/super infections respectively. Hepatitis A infection was diagnosed in 67 (20%), hepatitis B infection in 199 (59.4%), delta coinfection in 9 (2.6%) and NANB acute hepatitis infection in 60 (17.5%) of the whole cases. Headache, nausea, vomiting and abdominal pain were the most frequent symptoms in hepatitis A cases, whereas hepatomegaly was the most frequent sign found in the patients with hepatitis B infection. Besides, the highest bilirubin levels were observed in hepatitis B cases.

Hepatic encephalopathy occurred in three patients with acute hepatitis B infection and two of them resulted with death. No severe early complication was seen in NANB and hepatitis A cases

Anahtar kelimeler: Akut viral hepatit.

Key words: Acute viral hepatitis.

Akut Viral Hepatit (AVH), esas olarak karaciğeri etkileyen ve geniş bir klinik spektruma sahip olan sistemik bir infeksiyondur. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluğa rağmen, bazı hastalar asemptomatik kalırken, bazılarının birkaç gün içinde fulminan hepatitten öldüğü bilinmektedir. AVH, bugün bilinen en az beş ayrı hepatotropik viral etken tarafından meydana

getirilmektedir ve AVH tipleri klinik, biyokimyasal ve epidemiyolojik verilerle birbirinden kolayca ayrılamamaktadır.

Son yıllarda serolojik ayırım için duyarlı ve özgül immünolojik testler piyasaya verilmiştir ve bu testlerle birçok olguda doğru tanıya ulaşmak mümkün olmuştur. Tip A ve Tip B hepatitleriyle, D hepatiti koinfeksiyonu ve süperinfeksiyonunun serolojik tanısı bugün bir ölçüde kolaylaşmıştır. Ancak, birinci kuşak anti-HCV

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir.

Tablo I : Olgularına yaş, cins dağılımı ve hastaneye yatış süreleri

	Tip A	Tip B	D Koinf.	NANB
Olgu sayısı	67	199	4 (%44)	60
Kadın olgu sayısı	27 (%40)	92 (%46)	4 (%44)	27 (%45)
Yaş (yıl)	27.2±9.4	39.9±16.4	40.2±8.4	35.5±15.9
Hastane yatış süresi (gün)	19.7±11.8	20.8±12.4	21.4±7.8	17.7±11.3

testlerinin yeterli duyarlık ve özgüllüğe sahip olmaması (1-3) ve birinci kuşak ELIZA testleri ile akut hepatit C'li hastalarda anti-HCV'nin saptanmasının, semptomların başlamasından sonraki 24. haftaya kadar uzayabilmesi (1) nedeniyle ikinci kuşak ELIZA testleri geliştirilmiş, ancak yine de akut C hepatitinin tanısında yeterli duyarlık ve özgüllüğe ulaşılamamıştır. PCR tekniğini kullanarak HCV RNA'nın saptanması da, yurdumuzda henüz yaygınlaşmamıştır. Öte yandan, E hepatitinin tanısında klonal rekombinan antijenler kullanılarak hazırlanan enzim-immun-assay (EIA) kitleri ile hastaların anti-HEV IgM ve IgG antikorlarını ölçmek mümkün olmuşsa da, standardize edilmiş EIA kitlerinin henüz rutin kullanımda bulunmaması, non-A non-B (NANB) AVH'lerin serolojik tanısında halen zorlukların bulunduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, kliniğimizde AVH tanısı ile izlenen 335 olgunun serolojik, klinik ve biyokimyasal özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1988-1994 yılları arasında kliniğimizde izlenen AVH'li olguların yaş, cins değişkenleri, sarılık geçirme öyküleri, daha önce yapılmış hepatit gösterge sonuçları ile belirti ve fizik bulguları kaydedilmiştir. Beş-yedi gün ara ile tekrarlanan hematolojik ve biyokimyasal parametrelerden, hematokrit, eritrosit sedimentasyon hızı, serum glutamik oksalasetik asit transaminaz (SGOT), serum glutamik pirüvat transaminaz (SGPT), serum direkt ve indirekt bilirübin, albümin, globülin, alkalen fosfataz (ALP) ve protrombin zamanı uzaması değerleri araştırılmıştır.

Tablo II : Olgularımızda serolojik dağılım

Marker	n	%	Hepatit Tipi	NANB
Anti HAV IgM (+)	45	13.4	A Hepatiti	A Hepatiti
HBs Ag (+)			HBs Ag Taşıyıcısında	%20
Anti HAV IgM (+)	22	6.5	A Hepatiti	
Anti HBc IgM (+)	6	1.7	B Hepatiti	B Hepatiti
HBs Ag (+)				%59.4
Anti HBc IgM (+)	193	57.6	B Hepatiti	
HBs Ag (+)				
Anti HBc IgM (+)	9	2.6	D Hepatiti	D Hepatiti
Anti D (+)			Koinfeksiyonu	%2.6
HBs Ag (+)	19	5.6	HBs Taşıyıcısında	NANB
			NANB	
Tümü (-)	41	12.2	NANB	%17.5
TOPLAM	335			

Akut A virüs enfeksiyonunu ortaya koymak için, Anti-HAV IgM; HBV enfeksiyonu için, HBs Ag ve Anti-HBc IgM; Delta virüs ko-enfeksiyonu ya da süperenfeksiyonunu tanımak için Anti-D antikor ELISA yöntemi ile araştırılmıştır. Hepatit virüslerine ilişkin göstergeleri olumsuz olan olgularla, daha önceden HBs Ag olumluluğu bilinen hastalarda sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein Barr Virus (EBV) antikorları araştırılarak kaydedilmiştir. Yeterli bilgi elde edilemeyen 24 hasta değerlendirme kapsamına alınmamıştır.

Anti HAV IgM (+) olgular AVH Tip A; HBs Ag (+) ve/veya Anti-HBc IgM (+) olanlar Tip B; HBs Ag (+) ve anti-HBc IgM (+), birlikte anti-D (+) olgular D hepatiti koinfeksiyonu; akut tip A ve B kriterleri taşımayan, sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein Barr Virus (EBV) antikorları da olumsuz olgular NANB AVH olarak kabul edilmişlerdir.

Sonuçlar, "ortalama ± standard sapma" olarak ifade edilmiştir. Ölçüm verilerinin karşılaştırılmasında Student t testi, sayım verilerinin karşılaştırılmasında Khi kare veya Kesin Fisher testleri kullanılmıştır. P değeri önemlilik sınırı <0.05 kabul edilmiştir.

BULGULAR

AVH olgularımızın tip dağılımı ve yaş, cins özel-

Tablo III : Olgularda başlıca semptom ve bulgular*.

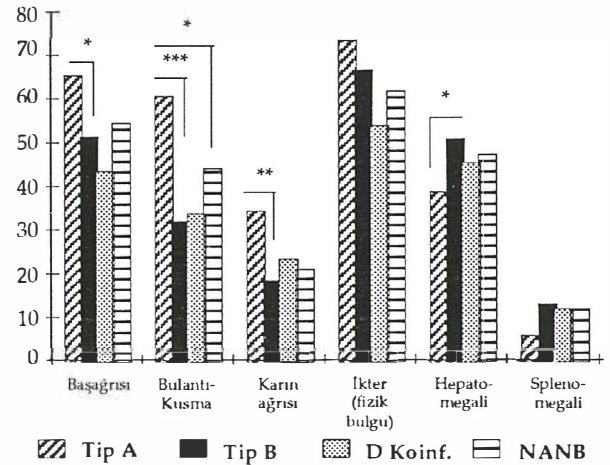
		Tip A	Tip B	D Koinf.	NANB
Semptomlar	Baş ağrısı	44 (66)	103 (52)	4 (44)	33 (55)
	Halsizlik	41 (61)	125 (63)	6 (66)	33 (55)
	İştahsızlık	24 (36)	68 (34)	3 (33)	17 (28)
	Bulantı-kusma	41 (61)	64 (32)	2 (22)	26 (43)
	Karın ağrısı	23 (34)	36 (18)	6 (66)	13 (21)
	İdrarda renk koyulaşması	37 (55)	119 (60)	5 (55)	32 (53)
	Fizik Bulgular	İkter	49 (73)	129 (65)	4 (44)
Hepatomegali		25 (37)	103 (52)	1 (11)	24 (46)
Splenomegali		3 (4)	24 (12)	3 (4)	7 (11)

* Veriler, "olgu sayısı (%)" şeklinde sunulmuştur.

likleri ile, hastanede yatış süreleri Tablo I'de sunulmuştur. Olguların %20'sinde akut a hepatiti, %59.4'ünde B hepatiti, %2.6'sında D hepatiti koinfeksiyonu, %17.5'unda NANB hepatiti saptanmıştır. HBs Ag ve anti-D olumlu, fakat anti-HBc İgM olumsuz olgu (D hepatiti superinfeksiyonu) belirlenmiştir (Tablo II).

A hepatiti geçirenlerde en sık görülen semptom baş ağrısı olmuştur. Baş ağrısı prevalansı, A tipinde, B'ye göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0.05$). Bulantı ve kusma prevalansı da A tipinde, B hepatit grubu ($p<0.001$) ve NANB grubundan ($p<0.05$) önemli ölçüde yüksektir. Karın ağrısı, yine A hepatitinde daha fazla görülmektedir ve bu durum B hepatitine göre, istatistik önemliliğe erişmektedir ($p<0.01$). Hepatomegali, en sık B hepatitlilerde gözlenmiştir ve B hepatit grubunda, hepatomegali görülme sıklığı, A'ya göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Klinik belirti ve bulgular tablo III ve şekil 1'de sunulmuştur.

B hepatitli 3 hastada hepatik ansefalopati gelişmiş ve bu olguların ikisi fulminan hepatit tablo-



Şekil 1 : Viral hepatit tiplerinde klinik belirti ve bulgular.

su içinde biri ikinci, diğeri üçüncü günlerde kaybedilmişlerdir. Diğer gruplarda fulminan gidiş ve ölüm gözlenmemiştir. Buna göre genel mortallite %0.9, B hepatitleri için ise %1 olmuştur.

Olgulardaki en düşük hematokrit değerleri ortalamalarının akut hepatit gruplarında birbirine benzer olduğu görülmüştür. En yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve SGOT düzeyleri B hepatit grubunda; en yüksek SGPT düzeyleri ise, A hepatitlilerde saptanmış, ancak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. B hepatit grubunda, direkt ve indirekt bilirübin değerlerinin, A hepatit grubundakilerden önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$, $p<0.01$). Serum albümin, globülin, ALP düzeyleri ile PZ uzama süreleri AVH gruplarında önemli farklılık göstermemiştir (Tablo IV).

TARTIŞMA

Olgularımızın yarıdan biraz fazlasını B tipi olgular oluşturmaktadır. Bunu %20 ve %17.5 ile A ve NANB hepatitleri izlemektedir. AVH tiplerine ilişkin olarak, yurdumuzdan bildirilmiş oranlar oldukça farklılıklar göstermektedir (4-10) (Tablo V). Bunun bir nedeni, hastalığın klinik tablosunun çok değişken olması nedeni ile, izlem ve hospitalizasyon kriterlerinin farklı olmasıdır. Tablo V'den de anlaşılacağı üzere, hastanelere başvuran hastaların önemli grubunu B hepatitliler oluşturmaktadır. Türkiye'de 25 yaş civarındaki genç popülasyonun %90 kadarı A virusuna

karşı antikor taşımaktadır (10). Bu durumda, erişkin popülasyonda A tipi AVH oranının son derece az olması beklenir. Buna rağmen kliniğimizde izlenen AVH olgularının %20 sini A tipi AVH'liler oluşturmaktadır. Bu durumu, A tipi AVH'in erişkinlerde daha ağır ve semptomatik seyretmesi ile açıklayabiliriz.

Nitekim, erişkin yaş grubunda A tipi AVH oranını %40'larda bildiren yazarlar da vardır (Tablo V). NANB hepatitlilerin oranları, oldukça farklılık göstermektedir. Bunun nedenini de, NANB hepatitlerin erken dönem tanısına ilişkin yukarıda belirtilen güçlüklerle açıklamak mümkündür.

Türkiye'de, çeşitli araştırmacılar tarafından normal popülasyonda saptanan HBs Ag pozitiflik oranı, %1.5-14.2 arasındadır (11-15). Akut Tip B hepatitinde serolojik cevaplar oldukça karmaşıktır. Klinik belirtiler ve sarılık başladığı zaman, hastaların %85 ila %95'i HBs Ag yönünden pozitifdir. Sadece HBs Ag tayini yapılırsa yanlış pozitif sonuçlar elde edilebileceği gibi, %5-15 olguda yanlış negatif tanı da konabilir. HBs Ag olumlu olan bazı hastalarda akut hepatit B enfeksiyonu olmayabilir. Bu olgularda, HBs Ag olumlu olan bazı hastalarda akut hepatit B enfeksiyonu olmayabilir. Bu olgularda, HBs Ag portörlüğü, A

Tablo V : Türkiye'de akut viral hepatit tiplerinin dağılım oranları - % olarak (4-10).

Araştırmacı	Yaş grubu	A	B	NANB
Badur, 1985	Çocuk	26.6	30.6	43.9
Özdemir, 1986	Çocuk	87.5	1.3	10
Badur, 1985	Yetişkin	7.8	55.0	37.3
Aslan, 1986	Yetişkin	15.0	85.0	-
Yenice, 1987	Yetişkin	31.5	38.5	30.0
Uzunlifoğlu, 1988	Yetişkin	14.4	56.1	9.4
Bağdatlı, 1991	Yetişkin	5.9	62.2	0.2
Kılıçturgay, 1992	Yetişkin	42.8	46.2	1.0

virus enfeksiyonu, HDV ko- veya super-infeksiyonu, CMV, EBV enfeksiyonu veya ilaca bağlı hepatit söz konusu olabilir. O nedenle, B tipi AVH tanısında, bu çalışmanın ve daha önceki çalışmaların da gösterdiği gibi, Anti-HBc IgM'nin de aranması gereği ortaya çıkmaktadır (6). HBs Ag yi saptarken kullanılan yöntemin duyarlı olması da çok önemlidir. Duyarlı testlerde bile HBs Ag'nin saptanamadığı ve anti HBc bulunan bazı donör kanları ile hepatit B'nin bulaştığı gösterilmiş, anti-HBc'nin virus replikasyonunu gösteren duyarlı bir gösterge olduğu or-

Tablo IV : AVH tiplerinde laboratuvar bulguları

	Tip A	Tip B	D Koinf.	NANB
Htc (%)	40.75±4.81	40.07±6.12	40.66±3.18	39.15±5.40
Sedimentasyon maksimum (mm/saat)	19.6±13.5	22.4±22.5	20.8±11.5	21.4±20.2
SGOT-maksimum (Ü/L)	1649±401	1735±553	1554±214	1642±521
SGPT-maksimum (Ü/L)	1842±759	1751±617	1685±325	1715±615
Direkt bilirubin-maksimum (mg/dl)	3.84±3.63	5.34±4.86*	4.49±3.21	4.59±4.93
İndirekt bilirubin-maksimum (mg/dl)	3.40±3.26	5.09±5.40*	4.41±3.10	3.85±4.20
S. Albümin-minimum (g/dl)	4.16±0.91	3.94±0.68	4.02±0.54	4.09±0.65
S. Globülin-maksimum (g/dl)	2.82±0.66	2.75±0.62	2.80±0.46	2.62±0.58
ALP-maksimum (KAÜ)	21.8±13.0	18.6±10.0	19.7±8.9	21.1±12.1
PZ uzaması- (sn)	2.49±2.41	2.79±4.16	2.76±2.12	2.81±2.96

* Tip A ile karşılaştırıldığında p<0.01

taya konmuştur (16,17). HBs Ag olumsuz, anti-HBc IgM olumlu 6 hastamızda B tipi AVH tanısını koymak, anti-HBc IgM'nin de araştırılmasıyla mümkün olmuştur. Bu çalışmada, HBs Ag olumlu bulunan 22 olguda A tipi AVH, 9 olguda HDV koinfeksiyonu, 19 olguda akut NANB hepatit varlığı gösterilmiştir. Bu verilere göre, akut hepatitin doğru tanısı için günümüzde en azından, anti-HAV IgM, HBs Ag, anti-HBc IgM ve anti-HCV kesinlikle araştırılması gereken göstergelerdir.

D hepatiti koinfeksiyonunda HBV infeksiyonu ile birlikte HDV infeksiyonu da söz konusudur. Çalışmamızda Delta hepatiti, akut B hepatitiyle koinfeksiyon şeklinde 9 olguda saptanmıştır. Yurdumuzda HDV sıklığı, asemptomatik HBs Ag taşıyıcılarında %2.9-5.2 arasındadır (18,19). Dünyada anti HDV pozitiflik oranı, çok değişik oranlarda rapor edilmiştir. Örneğin, Brezilya'da %34.4 (20), Batı Kanada'da %0 (21) olarak bildirilmiştir.

Donör kanlarının transfüzyon öncesi HBs Ag yönünden rutin olarak taranması ile posttransfüzyon hepatit olgularının %10 undan HBV'unun, %90'a yakın bölümünden ise NANB hepatit etkenlerinin sorumlu oldukları anlaşılmıştır (22, 23). Ayırıcı tanıda CMV, EBV infeksiyonları yanı sıra, sifiliz, infeksiyöz mononükleoz, otoimmün kronik aktif hepatit, ilaca bağlı karaciğer hastalığı da düşünülmelidir.

Hepatit olgularının hangi tip olduğunu klinik olarak ayırmak mümkün olmamakla birlikte, bazı tiplerde bazı klinik özelliklerin daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Örneğin, A hepatitinde ani başlangıç, prodromal ateş, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar daha belirgindir (24). Olgularımızda da başağrısı, bulantı-kusma, karın ağrısı A hepatitlilerde anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. A hepatitinde sarılık, üç yaşından küçük çocukların ancak, %5'inde, 4,6 yaş arası çocukların %10'unda gelişirken, enfekte yetişkinlerin %75'inde sarılık görüldüğü bildirilmiştir (25). Oysa, hepatit B virusüne ilişkin serolojik göstergeleri olumlu, ancak özgeçmişlerinde

sarılık tanımlamayan olguların sıklığı, hepatit B'nin asemptomatik, anikterik formlarının sık olduğunu göstermektedir. Olgularımızın hemen hemen üçte ikisinde saptanan sarılık, anlamlı bir farklılık göstermese de, a hepatitlilerde en yüksek oranda gözlenmiştir. Buna karşın, serum bilirübin düzeylerinin B hepatitlilerde, A hepatit grubundan önemli derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Artmış transaminaz aktivitesi, akut hepatitin en iyi göstergesidir. Doruk değerlerinin, genellikle geç preikterik dönemde ve ikterik dönemin ilk haftalarında saptandığı ve hastaların önemli kısmında oniki hafta içinde normale döndüğü rapor edilmiştir (26). Olgularımızda, transaminaz doruk değerleri arasında anlamlı bir farklılaşma bulmamıştır. Öte yandan, bu sonuçlara göre, diğer laboratuvar testleri gibi serum protein, ALP değerleri ile protrombin zamanı uzamasının da AVH tipleri arasında benzer olduğunu, prognostik bir değeri yansıtmayacağını söylemek mümkündür. Akut B hepatitli üç olgumuzda hepatik ansefalopati gelişmiş, bunların ikisi eksitus olmuştur. NANB hepatitinin, ılımlı bir hastalık olma eğiliminde olsa da, ciddi ve fatal olguların da bildirildiği yayınlar mevcuttur (27). Serimizde NANB hepatitli olguların tümünde, ciddi bir erken komplikasyon gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, kliniğimizde AVH tanısı ile izlediğimiz hastaların %59.4 oranıyla en büyük kısmını B tipi hepatitler oluşturmakta, bunu, A ve NANB tipleri izlemektedir. Tip B hepatit grubundan iki olgunun eksitus olması, prognostik bakımdan da B tipinin en ağır hepatit tipi olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, göz önünde bulundurulması gerekir ki, değerlendirilen hasta popülasyonu, en azından hekime başvurmayı gerektiren bir semptomu bulunan veya tanı ve prognoz açısından sorunlu oldukları öngörülerek sevk edilen olgulardan oluşmaktadır. Bu nedenle, üzerinde çalıştığımız hasta grubunun AVH tiplerinin gerçek dağılımını yansıtmadığını düşünmek doğaldır. Hastalığın irdelenen klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesinde de bu durumun dikkate alınması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo Q-L, Kuo G : Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321 : 1494-1500.
2. Mc Farlane IG, Sminth HM, Johnson PJ, Bray GP, Vergani D, Williams R : Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis : Pathogenetic factor or false positive results : *Lancet* 1990; 335 : 754-7
3. Dussaix E, Maggiore G, De Giacomo C, Mondelli M, Martres P, Alvarez F : Autoimmune hepatitis in children and hepatitis C virus testing. *Lancet* 1990; 335 : 1160-1.
4. Badur S, Çetin ET, Töreci K : Relative occurrence of hepatitis A, B and NANB infections among viral hepatitis cases in İstanbul, International Congress for Infectious Diseases, (April 20-24, 1985, Cahiro) Abstract Book, 1985, s. 5.
5. Özdemir A, Özbal Y, Hasanoğlu E : Çocukluk çağı hepatitlerinde etyolojiye yönelik bir çalışma. *Erciyes Üniv. Tıp Fak. Derg.* 1986; 8 : 179-81.
6. Aslan T, Ökten A, Çalangu S, Çetin ET: Akut viral hepatitin serolojik tanısı. VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi (22-25 Ekim 1985, İzmir), Kongre Kitabı, 1986, s. 334.
7. Yenice N, Canoruç F, Değertekin HB, Arıkan E, Müftüoğlu E : Akut hepatitli 70 olguda, hepatitis A, hepatitis B, non-A, non-B insidansı, VII. Türk Gastroenteroloji Kongresi, Kongre Kitabı, s. 111.
8. Uzunlimalıoğlu Ö, Sipahi N, Soylu K, Koç Ö : Epidemiologic analysis for the cases of acute viral hepatitis. XIII International Congress of Gastroenterology (Roma, 1988), Abstract Book no. 866.
9. Bağdath Y, Çaşkurlu H : Son yıllarda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine yatırılan hepatitli olgular ve epidemiyolojik dağılımının düşündürdükleri. 3. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (20-26 Nisan 1991), Kongre Kitabı, s. 339.
10. Kılıçturgay K : Türkiyede viral hepatitler. Viral Hepatit '92'de Ed : K. Kılıçturgay, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1992, sayfa 1-15.
11. Paykoç Z, Koca Y : Ankara ilkokul ve lise çağındaki öğrencilerde beş yıl ara ile yapılan HBs Ag araştırması sonuçları. 2. Türk Gastroenteroloji Kongresi (5-8 Ekim 1977, Ankara) Bildiri Özetleri s. 8-9.
12. Sebik F, Mayaoğlu K, Özgüven Ö : İşçi kesiminde hepatitis B yüzey antijen (HBs Ag) sıklığı, Anadolu Tıp Derg. 1981; 3 : 191-4.
13. Memik F : Viral hepatitler. 6. Türk Gastroenteroloji Kongresi (22-25 Ekim 1985, İzmir) Kongre Kitabı s. 7-19.
14. Payzın S : Hepatit B virusunun epidemiyolojisi. Viral Hepatit Tip B, 2. baskı (Ed. Bilgiç A)'da. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No 4. İstanbul, İstanbul, Hilal Matbaacılık Koll. Şti. 1984, s. 11.
15. Tecimer C, Durmaz R, Durmaz B, Temel I, Günel S, Aladağ M, Yoloğlu S : Malatya yöresinde Hepatit B virus enfeksiyonu. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1993; 4 : 61-6.
16. Rakela J, Masley JW : Viral hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1980; 78 : 1381-20.
17. Hoofnagle JH, Schafer DF : Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Sem Liv Dis* 1986; 6 : 1-6.
18. Tecimer C, Durmaz R, Durmaz B, Temel I, Günel S, Aladağ M : Hepatitis delta virus infection among the different groups in the region of Malatya. *Gastroenteroloji* 1993; 4 : 257-9.
19. Balık I, Onul M, Tekeli E, Caredda f : Epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus infection in Turkey. *Eur J Epidemiol* 1991; 7 : 48-54.
20. Fonseca JC, Simonetti SR, Schatzmayr HG, Castejon MJ, Cesario AL, Simonetti JP : Prevalence of infection with hepatitis delta virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas State, Brasil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82 : 469-71.
21. Cheng HH, Wang DQ, Minuk GY, Anand M, Stowe IC, Buchan KA : The prevalence of antibody to delta virus in Western Canada. *Clin Invest Med* 1986; 9 : 156-9.
22. Dienstag JL, Alter HJ : Non A Non B hepatitis : evolving epidemiologic and clinical perspective. *Sem Liv Dis* 1986; 6 : 67-9.
23. Wick MR, Morre S, Taswell HF : Non A Non B associated with blood transfusion. *Transfusion* 1985; 25 : 93-7.
24. Wewalka F : Clinical course of viral hepatitis. *Clinics in Gastroenterology* 1974; 3 : 355-9.
25. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE : Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315 : 209-10.
26. Strickland GT, Castell DO, Kronmal RA : Prolonged observation of the liver function tests in infectious hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1971; 55 : 257-9.
27. Dienstag JL : Non-A, Non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology* 1983; 85 : 439-42.