

## HBeAg (+) KRONİK ASEPTOMATİK HEPATİT B VİRUS TAŞIYICILIĞINDA DOĞAL SEYİR

Çetin KARACA, Atilla ÖKTEN, Ahmet DANALIOĞLU, Filiz AKYÜZ, Nevzat AKSOY, Kadir DEMİR, Fatih BEŞİŞİK, Sabahattin KAYMAKOĞLU, Yılmaz ÇAKALOĞLU

### ÖZET

Bu çalışmada, HBeAg (+) replikatif kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı olan vakalarımızın klinik, biyokimik, serolojik özellikleri ile takiplerinde gözlenen komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamına alınan 32 vakanın 16'sı (%50) erkek ve ortalama yaşları  $27 \pm 10.6$  yıl (12-53 yıl) idi. Vakalar ortalama  $39.81 \pm 16.24$  ay (16-73 ay) süre ile izlendi. Serumda ALT:  $35.81 \pm 20.02$  (11-92) U/L idi. Dokuz vakada (% 28) HBV-DNA hibridizasyon yöntemi ile negatif saptanırken 23 (% 72) vakada pozitif idi. Vakalarımızın hiçbirinde anti-HCV ve/veya anti-HDV pozitifliği saptanmadı. İzlem süresince HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu, ortalama 31. ayda (9-60 ay) 5 vakada (% 15.6) gelişti. USG'de karaciğerde yer kaplayan lezyon saptanmadı. Sonuç olarak; HBeAg(+) kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı daha çok vertikal geçiş sonrasında geliştiği düşünülen, kronikleşme oranı düşük, uzun süreli takipte serokonversiyon oranı yüksek, komplikasyonların sık görülmediği bir enfeksiyondur. HBeAg(+) kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığında, 6 aylık kontrollerin yeterli olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** HBeAg (+) replikatif kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı, doğal seyir

### SUMMARY

#### NATURAL COURSE IN "e" ANTIGEN POSITIVE CHRONIC ASYMPTOMATIC HBV CARRIER

In this paper; we evaluated the chronic, asymptomatic, replicative HBeAg positive HBV carrier patients as clinically, biochemically, serologically and complicationally. Thirtytwo patients (16 male, mean age  $27 \pm 10.6$  years) were enrolled in study. The patients were followed for  $39.81$  (range 16-73) months. Mean ALT level was  $35.81 \pm 20.02$  (range 11-92) U/L. HBV-DNA (by hybridization) was positive in 9(28%) and negative in 23(72%). In no patient anti-HCV and/or anti-HDV positivity were detected. During following period, HBeAg/anti-HBe seroconversion developed in 5 (15.6%) patient after average 31 months (range 9-60). In no patient, space occupying lesion was detected ultrasonographically.

In conclusion; in major of chronic asymptomatic HBeAg positive HBV carrier patients transmission was thought to be vertical. In long term following period, in this group, rate of chronicity is low, rate of seroconversion high and complication ratio near zero. Six months interval for monitoring of HBeAg positive chronic asymptomatic HBsAg carriage is sufficient.

**Key Words:** Chronic asymptomatic replicative HBeAg positive HBV carrier, natural course

### Giriş

Tüm dünyada yaygın olan hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, kronik asemptomatik taşıyıcılıktan, siroz ve hepatoselüler karsinoma uzanan klinik bir spektruma yol açtığından, çok önemli bir sağlık sorunudur. Seroepidemiolojik araştırmalarda dünya nüfusunun %5'inde HBsAg pozitifliği varlığı gösterilmiştir (1). Ülkemiz HBV enfeksiyonu açısından orta endemik kuşakta olup HBsAg pozitifliği %4-10 civarındadır (2-3). Ülkemizde 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğu tahmin edilmektedir. Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı; klinik bulgu veya belirti bulunmaksızın, herhangi bir nedenle yapıldığında HBsAg pozitifliğinin tespit edilmesi ve bu pozitifliğin 6 aydan daha uzun sürmesi durumudur (4). Eğer bu vakalarda karaciğer ponksiyon biyopsi yapılırsa, genelde nonspesifik bulgular mevcut iken, bir kısmında da kronik hepatit bulguları görülebilir. Aynı zamanda, bu kişiler HBV enfeksiyonu için kaynak oluşturdıkları ve takip edildiklerinde de kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma gelişebildiğinden, bu vakaların izlenmesi gerekir. Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı replikatif veya nonreplikatif olabilir. Replikatif taşıyıcılıkta "wild" suş ile enfeksiyon mevcut ise HBeAg ve HBV DNA (+), precor mutant suş ile enfeksiyon söz konusu ise HBeAg (-) ve HBV DNA (+) bulunur. Yine bilim dalımızda yapılan çalışmada kronik hepatit ve karaciğer sirozu gelişiminin replikatif formda daha belirgin olduğu ve bu vakaların daha sık izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (4).

Bu çalışmada, HBeAg (+) replikatif kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı olan vakalarımızın klinik, biyokimik, serolojik özellikleri ile takiplerinde gözlenen komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma kapsamına, 1995-2001 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'na HBsAg pozitifliği nedeni ile başvuran 573 vakadan, yapılan klinik ve laboratuvar tetkiklerinden sonra HBeAg (+) kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcısı tanısı alan 32 (%5.5) vaka alınmıştır. Vakaların tümünde 6 aydan uzun süren HBsAg ve HBeAg pozitifliği mevcut idi. Hastaların tümü 6 ayda bir klinik, biyokimik ve serolojik testlerle değerlendirildi. Karaciğer ponksiyon biyopsisi 12 (%37.5) hastaya yapıldı. Karaciğer ponksiyon biyopsisi yapılan hastalardan 4 tanesinin transaminaz düzeyleri hafif derecede (ALT:55-92 U/L) yüksek seyretmekte idi.

Hastaların tümünde başvuruları sırasında, kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin, aminotransferazlar, alkalen fosfataz (ALP), gammaglutamil transpeptidaz (GGT), total bilirubin, kolesterol, trigliserid ve protein elektroforezi ile tam kan sayımı ve hücre diferansiyasyonu gibi rutin biyokimyasal parametreler, İstanbul Tıp Fakültesi, Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi: 5-42 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi: 5-45 U/L, albumin düzeyi: 3.5 – 5 gr/dl ve gammaglobulin düzeyi: <1.8 g/dl ise normal sınırlarda kabul edildi.

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs), hepatit B "e" antijeni (HBeAg), hepatit B "e" antikoru (anti-HBe), hepatit B virüs DNA'sı (HBV-DNA), anti delta total antikoru (anti-HDV) ve anti hepatit C antikoru (anti-HCV) gibi serolojik göstergeler İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı İmmunoloji Laboratuvarı'nda yapıldı.

Serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi, radioimmunoassay (RIA) ile Endokrinoloji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı, bu yöntemle göre 10 ng/ml'nin altındaki değerler normal kabul edildi.

Hastaların tümüne "realtime" ultrasonografi (USG) cihazı ile ultrasonografik muayene yapıldı.

Karaciğer ponksiyon biyopsisi, Menghini iğneleri kullanılarak yapıldı ve örnekler patolojik tetkike hazırlanmaya dek %10 formol solüsyonu içinde bekletildi. Biyopsi örnekleri İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi.

Bulgular, SPSS istatistik paket programı kullanılarak, gruplar arasında kategorik değişkenler ki-kare testi, sürekli değişkenler ise eşleşmemiş t-testi ile karşılaştırıldı. "p" değeri 0.05'ten küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hepatit B virüs "e" antijeni pozitif, replikatif kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcısı olduğu saptanan 32 vakanın 16'sı (%50) erkek ve ortalama yaşları 27±10.6 yıl (yaş aralığı 12-53 yıl) idi. Vakalar ortalama 39.81±16.24 ay (16-73 ay) süre ile izlendi. Yaş dağılımı incelendiğinde, vakaların % 28.1'i ikinci dekad, % 43.7'si üçüncü

dekad, % 15.6'sı dördüncü dekad, % 6.2 oranlarında dördüncü ve beşinci dekadlarda bulunmakta idi. Vakaların büyük kısmı (% 71.8) ikinci ve üçüncü dekad da bulunmakta idi (Şekil-1).

Biyokimik açıdan değerlendirildiğinde; tüm grupta, serumda AST: 29.44±15.54 (13-101) U/L, ALT: 35.81±20.02 (11-92) U/L, ALP: 110.44±72.92 U/L (12-347), GGT: 22±25.9 (7-152) U/L olarak saptandı. Serum albumin düzeyleri 2 (% 6.25) vakada normalin altında (<3.5 gr/dl) saptanırken, gamma globulin 5 (% 15.6) vakada normalin üstünde (>1.8 gr/dl) saptandı (Tablo-1).

Dokuz vakada (% 28) HBV-DNA hibridizasyon yöntemi ile negatif saptanırken 23 (% 72) vakada pozitif idi ve bu vakalarda ortalama HBV-DNA 1821.1±2520.34 pg/ml (0-8498) bulundu. HBV-DNA hibridizasyon yöntemi ile negatif saptanan vakaların tümünde polimeraz zincir reaksiyonu ile pozitif idi. Vakalarımızın hiçbirinde anti-HCV ve/veya anti-HDV pozitifliği saptanmadı (Tablo-2). Oniki vakaya (% 37.5) karaciğer ponksiyon biyopsisi yapıldı. Onbir vakada taşıyıcılık ile uyumlu bulgular (% 91.7), 1 vakada (% 8.3) kronik hepatit saptandı. Transaminaz yüksekliği bulunan 4 (%12,5) vakanın karaciğer biyopsi örneklerinin tümünde taşıyıcılık ile uyumlu olarak sadece buzlu cam görüntülü hepatositler saptandı. Bu vakaların tümünde transaminaz enzim yüksekliği yapabilecek diğer (toksik, metabolik, otoimmün) nedenler dışlandı. Kronik hepatitli vakanın serum transaminaz seviyeleri normaldi ve izlem süresince normal seyretti.

İzlem süresince HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu, ortalama 31. Ayda (9-60 ay) 5 vakada (% 15.6) gelişti. "e" serokonversiyonu gelişen vakaların tümünde serokonversiyonu takiben serumda HBV-DNA negatifleşti. Vakaların hiçbirinde normalin üstünde AFP değeri ve USG'de karaciğerde yer kaplayan lezyon saptanmadı.

## Tartışma

Hepatit B yüzey antijeni taşıyıcılığının % 4-10, seropozitifliğinin ise % 50 olduğu ülkemizde, kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı olan vakalarda HBeAg pozitif grubun %12 civarında olduğu bildirilmektedir (2,4). Ancak günümüze dek taşıyıcılık spektrumu içinde yer alan bu grubun klinik, biyokimik, serolojik olarak uzun süreli takibi ile ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır.

Hayatın erken dönemlerinde alınan infeksiyonun kronikleşme eğilimi yüksek olmasına rağmen, sağlıklı erişkinlerin akut B hepatiti sonrası kronikleşme oranı %5'ler civarındadır (5). Oysa, HBeAg pozitif kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı olan annelerin bebeklerinde %80-90 oranında kronikleşme mevcuttur (3). Yenidogan döneminde bu denli yüksek kronikleşme oranından, yenidoganlar da bağışıklık sisteminin yeterince gelişmemesi ve transplental geçişli HBeAg'nin yarattığı immunotolerans suçlanır. Ancak HBeAg negatif annelerden vertikal kazanılmış infeksiyonların sıklıkla akut sınırlı infeksiyona neden olması ve bu bebeklerde %10-40 oranında görülen kronikleşme oranının, 6 yaşın altındaki çocuklarda görülen %30 dolaylarındaki kronikleşme oranına benzeme-

Tablo 1: Vakalarımızın demografik özellikleri

Vaka sayısı (n)	32
Ortalama yaş (yıl)	27 ± 10.6 yıl (yaş aralığı 12-53)
Erkek/kadın	16/16
AST (U/L)	29.44 ± 15.54 (13-101)
ALT (U/L)	35.81 ± 20.02 (11-92)
ALP (U/L)	110.44 ± 72.92 (12-347)
GGT (U/L)	22 ± 25.9 (7-152)
Albumin (gr/dl)	4 ± 0.4 (3-5)
Gamma globulin(gr/dl)	1.5 ± 0.3 (0.9-2.2)

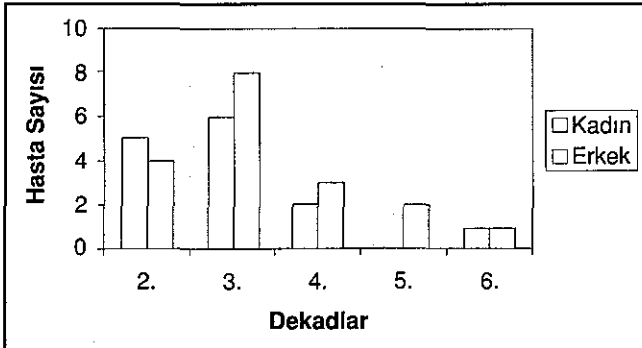
si, HBeAg'nin immuntoleran etkisinin önemli olduğunu düşündürür (6,7). Perinatal dönemde kazanılmış HBV enfeksiyonunun seyirinde üç dönem gözlenir (8). Birinci dönemde immuntoleransın yanısıra inaktif karaciğer hastalığı (normal serum ALT'si) ve yüksek düzeyde HBV replikasyonu mevcuttur. İkinci veya immun klirens dönemi genellikle 15-35 yaşlar arasında görülür. Yaşa bağlı prekor

Tablo 1: Vakalarımızın serolojik özellikleri

Vaka sayısı (n)	32
HBV-DNA* (+)/(-)	23 (%72) / 9 (%28)
HBV-DNA (pg/ml)	1821.1±2520.34 (0-8498)
"e" serokonversiyonu	5 (% 15.6)
"e" serokonversiyonu süresi (ay)	31 (9-60)
Anti HDV	0
Anti HCV	0
<b>*Hibridizasyon yöntemi ile</b>	

mutantların belirmesi ile giderek azalan HBeAg sentezi ve HBV replikasyonu sırasında ortaya çıkan yeni, toleran olmayan HBeAg/HBcAg (hepatit B core antijen) epitoplarının oluşumu nedeni ile immuntolerans azalır; immunoklirens dönemi başlar. Bu dönemde HBV replikasyonu azalırken, HBeAg'nin anti-HBe'ye spontan serokonversiyonu gözlenir. Immunoklirens döneminin seyri kişiden kişiye değişir. Üçüncü dönemde HBV replikasyonunun konvansi-

Şekil-1: HBeAg pozitif kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcıların dekadrlara göre yaş dağılımı.



yonel göstergeleri olan serumda HBeAg'nin ve hibridizasyon yöntemi ile saptanan HBV-DNA'sının negatifleşmesi, anti-HBe'nin belirmesi gözlenir. Bu fazda hasta asemptomatiktir ve karaciğer hastalığı inaktiftir. Erişkin yaşta kazanılmış HBV enfeksiyonu dört dönemde incelenebilir (6,9). Birinci dönem immuntolerans ile karakterizedir. Sağlıklı erişkinde bu inkübasyon dönemi 2-4 hafta sürerken, %5'den daha az oranda yıllarca sürebilir. Dünyada kronik HBV enfeksiyonlarının birçoğu bu dönemde bulunur, asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı olarak da tanımlanabilir. Serumda HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA belirgin pozitifdir, aminotransferazlar ise normaldir (10). İkinci dönemde immun aktivasyon ile immun yanıt gelişirken sitokin stimülasyonu, direkt hücre lizisi ve karaciğerde inflamasyon gözlenir. Serumda HBeAg pozitif iken, infekte hücre sayısının azalmasına paralel olarak HBV-DNA seviyeleri düşer. Akut HBV enfeksiyonlu hastalarda ikinci dönem septomatik hepatit ile karakterizedir ve genellikle 3-4 hafta devam eder. Kronik hastalıklı kişilerde ikinci dönem yıllarca devam edebilir, bu dönemin süresine paralel olarak karaciğer sirozu ve komplikasyonlarının gelişme olasılığı artar. Bu dönemde immun sistemden kaçan mutant suşların ortaya çıkması ve replikasyonu sürdürmeleri ile atipik seyir görülebilir. İkinci dönemin sonunda infekte hücrelerin eliminasyonu ve HBV replikasyonunun sonlanması ile üçüncü dönem başlar. Serumda HBeAg kaybolurken anti-HBe gelişir, HBV DNA hibridizasyon yöntemi ile negatif, PCR ile pozitif bulunurken aminotransferazlar normale döner. İnfeksiyonun süresine bağlı olarak HBV DNA'sının konak DNA'sına integre olması nedeniyle HBsAg pozitifliği devam edebilir. İmmun veya dördüncü dönem, akut enfeksiyonda anti-HBs geliştiği, kronik enfeksiyonda ise HBV DNA'sının PCR ile de negatifleştiği dönemdir. Birinci ve ikinci dönem replikatif faz, üçüncü ve dördüncü dönemler ise nonreplikatif faz olarak adlandırılır (11).

Hastalarımızın % 71.8'i 20 ile 30 yaş arasında bulunmaktaydı. Bu yaş grubu vertikal kazanılmış HBV enfeksiyonunu için immun klirens dönemidir. Vertikal kazanılmış enfeksiyonda, bu dönemde kronik hepatit ve prekor mutant suşları daha yüksek oranda saptamamız gerekirken, beklenenin aksine vakalarımızın çoğu HBeAg ve HBV DNA pozitif idi ve biyopsi yapılan %37 vakanın biri hariç tümü taşıyıcılık ile uyumlu bulgular göstermekte idi. Bu klinik tablo erişkin dönemde, horizontal olarak kazanılmış HBV enfeksiyonunun immuntolerans ile karakterize birinci dönemini düşündürür. Sağlıklı erişkinde bu inkübasyon dönemi %95 oranında 2-4 hafta sürerken, %5'den daha az oranda yıllarca sürebilmektedir. Bu hasta grubu enfeksiyonun yıllarca sürdüğü, serumda HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA belirgin pozitif, aminotransferazlar ise normal kaldığı replikatif taşıyıcı olarak adlandırılan hastalardır (11).

Hepatit B virus DNA'sı vakalarımızın %72'sinde pozitif bulundu. HBeAg pozitif kronik asemptomatik HbsAg taşıyıcılığında HBV-DNA pozitiflik oranları daha önce yapılmış çalışmalarda da benzer oranlarda saptanmıştır (4). Erişkin çağdaki HBV enfeksiyonunun immuntoleran fazında tüm hastalarda HBV DNA'nın belirgin pozitif saptanması gerekir. Ancak ikinci faz olan immun akti-

vasyon döneminde serumda HBeAg pozitif iken infekte hepatositin azalmasına bağlı olarak HBV DNA seviyeleri düşer. Dörtte bir vakamızda HBV DNA'nın saptanamaması, vakaların bu dönemde yakanmasından kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda, HBV DNA hibridizasyon ile saptanan eşik değerlerin altında da bulunabilir.

Vakalarımızın %12,5'inde serum ALT düzeyini (55-92 U/L) yüksek tespit ettik. Bu vakaların tümüne karaciğer ponksiyon biyopsisi yapıldı ve sadece patolojik olarak buzlu cam görünümü saptandı ve hiçbirinde kronik hepatit yoktu. Replikatif HBV infeksiyonunda yüksek transaminaz enzim düzeylerine kronik hepatit bulgularının eşlik etmemesi; erişkin dönemde kazanılmış HBV infeksiyonunun ikinci dönemi immün yanıt dönemindeki hastalarda hepatosit lizisine bağlı olabilir.

Kronik asemptomatik HbsAg taşıyıcılığı tanısı ile izlediğimiz vakalarımızın %5,5'i HBeAg (+) idi. Bu grup hastaların sıklığı doğudan batıya gittikçe azalmaktadır (4). Ayrıca Akdeniz havzasında perinatal bulaşma, taşıyıcı annelerdeki düşük orandaki HBeAg pozitifliği nedeni ile daha düşüktür (12). Batı toplumlarına göre yüksek oranlardaki HBeAg(+) kronik asemptomatik taşıyıcılık varlığı, çocukluk döneminde HBV profilaksisinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Diğer hepatotrop virüslerin süperinfeksiyonunu araştırmak için anti-HDV ve anti-HCV tüm vakalarda bakıldı ve hiçbir vakada saptanmadı. Anti-HDV pozitifliği genellikle anti-HBe pozitifliği ile paralellik gösterdiğinden vakalarımızda anti-HDV pozitifliğinin olmasını açıklayabilir. Anti-HDV pozitifliği kronik B hepatitli grupta yüksek olmasına rağmen taşıyıcı gruplardaki düşük oranlarda bildirilmiştir (13,14). Muhtemelen HBsAg taşıyıcılarında görülen HDV süperinfeksiyonu olayın şiddetinin artmasına neden olmaktadır.

Ortalama 31. (9-60 ay) ayda %15,5 vakada HBV infeksiyonunun üçüncü dönemi olan HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu gelişti ve serokonversiyon öncesi bu hastalardan sadece birinde transaminaz yüksekliği gözlemlendi. Serokonversiyon sonrası tüm hastalarda HBV-DNA negatifleşti. Replikatif kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığında "e" serokonversiyonu uzun dönem takipte ve yaklaşık 1/6 vakada gelişmektedir ve sonrasında infeksiyon nonreplikatif faza geçmektedir. Dördüncü dönem olan HBsAg/anti-HBs serokonversiyonunun geliştiği vakamız yoktu, bu takip süresinin kısalığı ile açıklanabilir.

HBeAg(+) kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı daha çok vertikal geçiş sonrasında geliştiği düşünülen, kronikleşme oranı dü-

şük, uzun süreli takipte serokonversiyon oranı yüksek bir infeksiyondur. Vaka serimizde komplikasyon gelişimi izlenmemiştir. Bunun nedeni takip süremizin kısalığı ile açıklanabilir, bunun için daha uzun süreli takiplere gereksinim vardır. HBeAg(+) kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığında, takip süremiz yetersiz olsa da komplikasyonların sık görülmediği ve daha öncede Ökten ve ark. (4) belirttiği gibi 6 aylık, HBeAg negatiflerde 12 aylık kontrollerin yeterli olduğu kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Moradpour D, Wands JR: Understanding hepatitis B virus infection. N Eng J Med, 1995, 322: 1092.
2. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. ve ark: Türkiye'de Hepatit B virus infeksiyonunun seroepidemiolojisi (Taşıyıcılık-seropozitiflik prevalansı). T Klin Gastroenterohepatol. 1990, 1: 49-51.
3. Taşyaran M.A: Hepatit B infeksiyonu epidemiyolojisi, Kılıçturgay K (ed) Viral Hepatit 2001, kitabında s 121-134, 2001, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.
4. Ökten A, Demir K, Çakaloğlu Y. ve ark: Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı (372 vakanın değerlendirilmesi). T Klin Gastroen terohepatol. 1996, 78-83.
5. Hyams KC: Risk of chronicity following acute hepatitis B virus infection : a review. Clin Infect Dis 1995,20:992.
6. Lee WM: Hepatitis B virus infection. N Eng J Med. 1997, 337: 1733-1745.
7. Terrault NA, Wright TL. Viral hepatitis A through G. Ed. Sleisenger MH: Gastrointestinal and Liver Disease, 6th Ed. WB Saunders Company. 1998. 1123-1170.
8. Lok ASF: Natural history and control of perinatally acquired B virus infection. Dig dis. 1992, 10: 46-52.
9. Thomas HC, Lok ASF, Farrell G et al: International hepatitis trial group. Comparative study of three doses of interferon-alpha 2a in chronic active hepatitis B. J Viral Hepat. 1994, 1: 139-148.
10. Lok ASF, McMahon BJ: Chronic hepatitis B. Hepatology 2001, 34: 1225-1241.
11. Demir K. Kronik B hepatitinde interferon-alfa tedavisinin uzun süreli sonuçları. İstanbul Tıp Fakültesi Deneyimi (Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi), İstanbul, 1999.
12. Greate GB, Giusti G: Epidemiology of chronic viral hepatitis in the Mediterranean area. Infection. 1990, 18: 29-33
13. Ökten A, Çakaloğlu Y, Yalçın S ve ark: Hepatit B virusu infeksiyonunda delta antikoru sıklığı ve önemi. Klin Gelişim. 1988, 2: 30.
14. Batur Y, İlter T, Çavuşoğlu H ve ark: Kronik HBV infeksiyonunda delta antikoru. V. Türk Gastroenteroloji Kongresi. 22-25 Ekim, İzmir, Kongre Kitabı, 1985; 342.