

# AKUT VİRAL HEPATİT ETKENLERİNDEN HEPATİT A ve HEPATİT B VİRUSU

Dr Gülden ÇELİK

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

Hepatit A (HAV) ve Hepatit B virusu (HBV) dünyanın hemen her bölgesinde yaygın olarak görülen akut viral hepatitin en sık karşılaşılan etkenlerindedir. 40 yıl kadar önce bulaşıcı hepatit etkenlerinin bakterileri tutan Seitz filtrelerinden geçebildiği ve etkenin virus olabileceği gösterilmiştir (17). Ancak insanlarda viral hepatite yol açan virüsleri önceleri gerek laboratuvar hayvanlarında gerekse hücre kültürlerinde üretmek, çoğu araştırmacının yoğun çabasına rağmen mümkün olmamıştır. Bu nedenle ilk çalışmalar 1940 ve 1950'li yıllarda gönüllülerde yapılmıştır ve aralarında bugün hepatit A ve hepatit B virusu olarak bilinen virüslerin da bulunduğu, antijenik ve biyolojik olarak farklı en azından 2 hepatit virusu olduğuna dair ilk indirekt ipucu elde edilmiştir. Bu virüslerin spesifik identifikasyonu ise ancak 1960'lı yılların sonunda ve 1970'li yılların başında HAV ve HBV'nun primatlara bulaştırılmasında ve gerek elektron mikroskobu gerekse serolojik yöntemlerle etkenlerin tayininden sonra mümkün olmuştur (10).

## HEPATİT A VİRUSU

Epidemiyolojik özellikleri nedeni ile, Hipokrat tarafından tanımlanan sarılığın etkeninin HAV olduğu düşünülmektedir. Klinik tablosu, böylece daha Hipokrat zamanından beri bilinen HAV ile ilgili gelişmeler yavaş olmuş, HAV ile yapılan

laboratuvar çalışmalarında güçlüklerle karşılaşmıştır. Bunun nedenleri ise, uzun yıllar virüsün üretilebileceği bir kültür sisteminin bulunamayışı ve gerek hepatitli hastalardan gerekse deneysel olarak infekte edilmiş deney hayvanlarından virüsün bol miktarda elde edilemeyeşidir (4,10,27). 1966 yılında Deinhardt, virus ile Güney ve Orta Amerika'ya özgü ipek maymununu, 1975 yılında da Dienstag şempanzeleri infekte ettiğini yayımlamıştır. 1973 yılında Feinstone ve arkadaşları HAV ile infekte kişilerin dışkılarında, 27 nm'lik virus benzeri partikülleri immun elektron mikroskobu ile tesbit etmişlerdir. Provost 1975 yılında, Hepatit A virusunun daha detaylı özelliklerini bildirmiş, bu 27 nm'lik partiküllerin, Enterovirüsler ile benzer fizik, kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip olduklarını göstermiştir. Virus daha sonra Enterovirüs 72 adını almıştır (Melnick, 1982) (10).

HAV, RNA içeren virus ailelerinden *Picornaviridae* ailesi içinde yer alır. Picorna ismi, pico=ufak ve RNA kelimelerinden gelmektedir. *Picornaviridae* ailesi içinde *Enterovirüs*, *Cardiovirüs*, *Rhinovirüs* ve *Aphthovirüs* bulunur. HAV, Enterovirüs cinsi içinde, Enterovirüs 72 adı ile yer alır (Tablo 3)(3,9).

HAV'nun tek bir serotipi vardır. Hepatit B virusu ile tamamıyla ayrı ailelerde yer alır ve aralarında serolojik olarak çapraz reaksiyon söz konusu değildir (8,9).

Tablo 3. Picornaviridae ailesi.

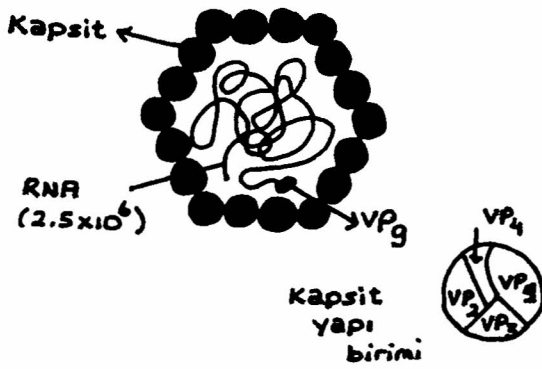
Aile	Cins	Sık Raslanılan Tür	Üye
Picornaviridae	Enterovirus	Poliovirüsler	3
		Coxsakiyvirüsler, grup A	23
		Coxsakiyvirüsler, grup B	6
		Echovirüsler	31
		Enterovirüsler 68-71	4
		Enterovirus 72 (Hepatit A virusu)	1
		Diğer omurgalıların virusu	>34
	Kardiovirus		
	Rhinovirus		
	Aphthovirus		

HAV, Hepatit B virusuna göre basit yapıda, 27 nm çapında kılıfsız bir virüsdür. Şematik yapısı Şekil 6 da görülmektedir.

HAV'nun korunda  $2.5 \times 10^6$  dalton ağırlığında, 8100 nükleotid uzunluğunda lineer tek sarmal RNA molekülü bulunur. Kapsit koru kaplayan protein kabuktan oluşur. İkosahedral yapıda dizilmiş 32 kapsomerden meydana gelir. Kapsiti oluşturan yapı birimi, 4 polipeptitten oluşur.

Bu polipeptidler VP<sub>1</sub>, VP<sub>2</sub>, VP<sub>3</sub>, VP<sub>4</sub> adına alır ve sırayla 32.000, 26.000, 22.000 ve 10.000 dalton ağırlığındadır. Lipit, HAV'nun önemli bir bölümünü oluşturmaz. Nükleokapsit, Hepatit A antijeni adı alır (5,6,10,13).

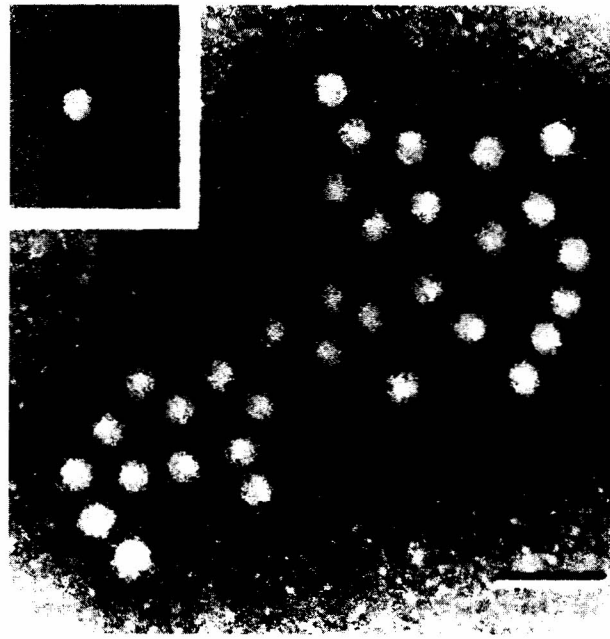
Şekil 7'de HAV'nun elektron mikroskobik görüntüsü görülmektedir (5).



Şekil 6. Hepatit A virusunun yapısı.

HAV ile, diğer Picornavirus'lar karşılaştırıldığında ortaya çıkan ortak ve farklı özellikler tablo 4 de özellenmiştir. HAV ısıya karşı dirençli oluşu ile, 60°C da inkubasyona duyarlı olan diğer Picornavirus'lardan ayrılır (27).

Öncelere HAV'nun gerek enfeksiyonu geçirmekte olan insanlardan gerekse deney hayvanlarından temin edilebilen miktarı, çok az olduğundan, virusun biyolojisini detaylı çalışmaya yetmemiştir. Bu nedenle virusun hücre kültürlerinde üretilmesine çalışılmıştır. Ancak virusun hücre kültüründe üretilmesi de güç olmuştur, primatlara çok sayıda pasaj yapılması ve infekte hücre kültürünün aylarca bakımı gerekli olmuştur. 1979 yılında Provost ve Hilleman, ipek maymunlarının karaciğerlerinin primer hücre kültürlerinde ve fetal rhesus maymunu hücre kültüründe HAV'nu üretmeyi başarmışlardır. Virus daha sonra, insan diploid fibroblastlarında, amniosda, Afrika yeşil maymunu böbrek hücre kültüründe üretilmiştir. Bugün HAV'nun üretildiği diğer kültürleri arasında, insan embriyonu fibroblastları ve insan embriyonu böbrek hücre kültürleri de bulunmaktadır. HAV'nun sitoplazmada çoğaldığı ve sitopatik etkili olmadığı



Şekil 7. Hepatit A virusu (Elektron mikroskop resmi).

görülmüştür. Bu nedenle hücre kültüründe ürettiği immunolojik olarak gösterilmelidir. Hücre kültürleri ile yapılan çalışmalar sonucunda, HAV ile infekte hücrelerde diğer RNA virüsleri ile superenfeksiyona direnç olmadığı gösterilmiştir (18, 27).

Virusun hücre kültürlerinde üretilmesine ek olarak, komplemaner DNA sının klonlanması ile HAV'nun bol miktarda ve viral genomun daha iyi tanınmasına olanak verecek şekilde elde edilmesi sağlanmıştır. Çok farklı coğrafik bölgelerden gelen, gerek doğal gerekse kültüre adapte olmuş suşlar karşılaştırıldığında, HAV'nun genetik yapısının sabit olduğu saptanmıştır (27).

Picornaviridae ailesinin prototipi poliovirusdur. Gerek genomu gerekse replikasyonu en detaylı incelenen picornavirus, poliovirusdur.

Tablo 4. Hepatit A virusunun diğer Picornaviruslar ile karşılaştırılması.

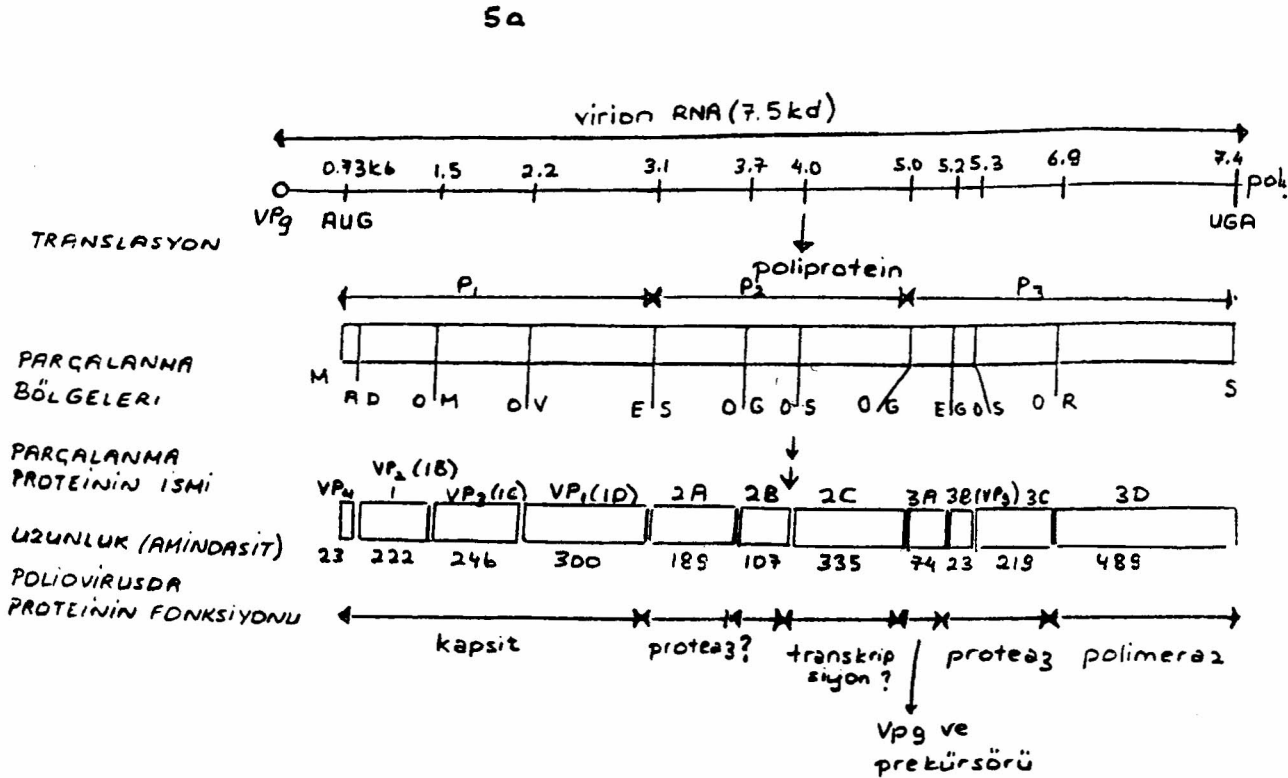
Hepatit A virusu aşağıdaki cinslere benzer şekilde _____	aşağıdaki özellikleri taşır: viriyon çapı 27nm dir,
Tüm cinsler	Tek RNA zinciri (7000-8000 nukleotid) içerir, 4 kapsit proteini (VP <sub>1</sub> , VP <sub>2</sub> , VP <sub>3</sub> , VP <sub>4</sub> ) vardır.
Entero ve Kardioviruslar	pH 3'e dayanıklıdır. buoyant yoğunluğu (C <sub>s</sub> CL'de 1.33-1.34 gm/ml)
Kardioviruslar Tüm cinslerden farklı olarak	Sedimentasyon katsayısı (156-160S) Tek bir serotip 60°C'a dayanıklılık

HAV'nun genomu ile replikasyonu, daha detaylı şekilde, poliovirusla ilgili bilgilerden yararlanılarak anlatılmaktadır. Şekil 8'de HAV'nun genomu gösterilmiş ve gerek genom gerekse translasyonu açıklamada poliovirus ile ilgili detaylı bilgilerden yararlanılmıştır (Şekil 3).HAV, tüm picornaviral genomlarda bulunan üç bölgeye ayrılır: 5', 3' RNA bölgesi, büyük poliproteini kodlayan uzun okuma çatısı.Tek zincir halinde bulunan RNA'nın 3' ucu kısadır, translasyona uğramaz, 47-126 nukleotidden oluşur. Bu 3' ucu, 40-80 nukleotid uzunluğundaki polyadenylic acid-poly (A) dizisini de içerir. 5' ucunda da yine translasyona uğramayan daha uzun bir bölüm bulunur. Bu uca, viral protein genomik (VPg) adı verilen, virusa özgü tyrosine artığı olan 22 aminoasitten ibaret protein, kovalan bağlarla bağlıdır. RNA replikasyonunu başlatıcı fonksiyonu olduğunu, transkripsiyonda kalıp rolü oynadığını ileri sürenler vardır (3,16,20,27,29).

HAV genomuna, + (RNA) denir, çünkü kendi mRNA'sı olarak görev görür.Virus genomu,adsorpsiyon,penetrasyondan sonra serbest kalır,ribozomlar ile viral proteinlerin sentezi

ile ilişkiye girer. Hücrede protein sentezini önleyen protein ile RNA dependan RNA polimeraz bu tür 2 proteindir. Bu RNA polimeraz, RNA replikasyonu için gereklidir. Başlangıç protein sentezinden sonra, virusun genomu olan RNA, replikasyon olayını idare eder. Önce genetik bilgi komplementer (-) RNA ya aktarılır ve bundan polimeraz molekülleri ile + (RNA) nın kopyaları yapılır. Bu oluşan + (RNA) lar ya yeni virusların genomunu oluştururlar ya da viral proteinlerin sentezi için mRNA görevini yaparlar. mRNA görevini yapan zincirin 5' ucundan VPg ayrılır. mRNA 5' ucu ile ribozoma bağlanır ve 250.000 dalton molekül ağırlığındaki çok büyük bir proteinin translasyonu olur. Bu poliprotein bir dizi reaksiyon sonucu yaklaşık 20 ufak proteine parçalanır. Aralarında 4 yapı proteini, RNA'ya bağlı VPg, RNA polimeraz ve büyük poliproteini parçalayan proteaz bulunur. Böylece prekürsor poliproteinden, virusun matür proteinleri oluşmuş olur (3,20,27,29).

HAV enfeksiyonu için en uygun hayvan modeli, şempanze ve Güney, Orta Amerika'ya özgü ipek maymunlarıdır. Fakat hiçbir doğal rezervuar değildir (13,24).



Şekil 8. Poliovirusun genomundan yararlanarak hazırlanmış hepatit A virusu genomu.

HAV'nun ana bulaşma yolu, fekal-oral yoldur. İnfekte kişilerin dışkıları ile virus belirli bir dönemde atılır. HAV antijeni dışkıda, bu belirli dönemde, immunelektron mikroskopu, radyoimmünassay ve enzim immünassay yöntemi ile saptanabilir. 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. Hastalık başladıktan sonra % 45 vakada ilk haftada, % 10-15 vakada da ikinci haftada dışkıda virus saptanır. O halde virus, hastalığın preikterik döneminde çevreye yayılır, Sarılık görüldükten 1 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.

HAV ile viremi geçici ve kısa sürelidir. Persistan olma eğilimi göstermez. Taşıyıcılık söz konusu değildir. Viremi döneminin kişiden kişiye değişen zamanlarda ve sürelerde olduğu bildirilmiştir. Geç inkübasyon dönemine raslar. Bu dönemde kan yolu ile bulaşma nadir olarak bildirilmiştir. Sarılıktan hemen önce toplanan idrarın bazı kişilerde düşük düzeyde HAV taşıdığı saptanmıştır. A tipi hepatitin nadir olarak idrar yolu ile bulaştığı gösterilmiştir. Nazofarinks yıkantı suyunun ve tükürüğün de nadir olarak HAV içerdiği ancak bu sekresyonlarla infeksiyonun bulaşmasının beklenmedik bir durum olduğu bildirilmiştir. Perinatal ve transplental geçiş söz konusu değildir (10,13,15,17).

A tipi hepatitin serolojik tanısı A virusuna karşı gelişen IgM karakterindeki antikor-anti HAV IgM ile koyulur. Radyoimmünassay ve enzimimmünassay bu antikorun tayininde kullanılan en pratik ve en duyarlı yöntemlerdir. Anti HAV-IgM klinik bulgular başladığı andan itibaren kanda saptanır, 3-6 ay kalır. Ancak 200 günün üzerinde de halen kanda anti HAV-IgM'in saptanabildiği vakalar olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bir hafta kadar sonra ortaya çıkan Anti HAV-IgG ömür boyu kanda kalır (10).

Lipit, HAV'nun önemli bir bölümünü oluşturmaz. Bu nedenle %20 etere, acide ve ısıya (60°C'a en az 1 saat) dirençlidir. İnfektivitesini -20°C da yıllarca sürdürür. Eğer kurutulup saklanırsa 1 ay infektivitesini korur. Viral infektivite, otoklavla (121°C da 20 dakikada), kaynayan suda 1 dakikada, kuru ısı ile (180°C da 1 saat) UV ile (1.1 Watta 1 dakikada), formalin ile (1/4000 formalin ile 37°C de 3 günde) klor ile (15 ppm klor ile 30 dakikada) sodyum hipokloritle 15 dakikada inaktif olur (5).

### HEPATİT B VİRUSU

HBV, 42 nm çapında kompleks yapıda bir DNA virusudur. Kendine özgü ultrastrüktürü, moleküler, antijenik ve biyolojik özellikleri ile daha önce tanımlanmış DNA virus ailelerine ait virustan farklılık gösterir. Hepadna virus adı verilen yeni bir virus ailesi içinde yer alır. *Hepadnavirus* ismi, üyelerinin DNA içerdiğini ve hepatositler içinde replike olduğunu göstermektedir. Bu virus ailesi içinde yer alan diğer virüsler, Amerika Birleşik Devletlerinin doğusunda bulunan dağ sıçanlarında (1978), Kaliforniya'da Amerika Birleşik Devletlerinde ve Çin'de Pekin ördeklerinde (1980) yakın tarihlere

saptanan virüslerdir. İnsanda infeksiyona yol açan tek *Hepadnavirus*, HBV'dur ve *Hepadnavirus* I olarak adlandırılmıştır (7, 9, 10, 18).

*Hepadnavirus* ailesi içinde yer alan virüslerin başlıca önemli ortak özellikleri, morfolojilerindeki, viral form ve antijenik yapılarındaki çeşitlilikteki, endojen DNA polimeraz aktivitesindeki, DNA yapılarındaki ve replikasyon sikluslarındaki benzerliktir. Bu ailede yer alan virüsler hepatotrop virüslerdir. Önemli başka özellikleri persistan infeksiyon oluşturmaya eğilimlerinin oluşudur. Bu özellikleri nedeni ile HBV ile infeksiyonun endemik olduğu bölgelerde, kronik yüzey antijeni taşıyıcılığı populasyonun % 10'unu geçmektedir. Bugün dünya üzerinde 200 milyon kronik taşıyıcı bulunmaktadır. HBV da dahil, diğer *Hepadnavirus*ların eğer bir önemli özellikleri de hepatoselüler karsinom gelişimi ile olan ilişkileridir. (7, 18).

Virusu doku kültürlerinde üretmek mümkün olmadığı için, infekte hastaların serumu, HBV'nun özelliklerini belirlemede ana kaynaktır. İnfekte hastaların kanlarından HBV'nun viral formlarının tanınması ve özelliklerinin belirlenmesi, virusun yüzeyindeki antijenin bulunmasını izlemiştir. Hepatit B yüzey antijeni 1965 yılında Blumberg ve arkadaşları tarafından, insan serum proteinlerindeki pleomorfizm incelenirken bulunmuştur. Çok sayıda transfüzyon yapılmış, bir hemofili hastasının serumu ile bir Avustralya'nın serumu arasındaki agarjel difüzyonu sırasında bir presipitin çizgisi oluşması sonucu, ilk kez bir Avustralya'nın kanında saptanmıştır. O zaman bir virus antijeni olabileceği düşünülmemiştir. Daha sonraki araştırmalar ile akut B tipi hepatit ile ilgili saptanmış ve hepatitle ilgili antijen adını almıştır. Böylece bugünkü adı ile Hepatit B yüzey antijeninin bulunmasını takiben, 1970'li yılların başında HBV tanınmış ve yapı özellikleri belirlenmiştir (10, 18).

HBV'nun yapısını incelemek için, akut ya da kronik hepatitli hastaların serumları elektron mikroskopu ile incelendiğinde 3 tip partikülün varlığı saptanmıştır: 1) Küresel partiküller (20 nm çaplı), 2) Filamentöz ya da tubuler partiküller (100 x 20 nm) 3) 42 nm çapında daha büyük küresel partiküller (10). Ortalama 20 nm çapındaki ufak küresel partiküller ve tubuler partiküller, elektron mikroskopu ile ilk kez 1968 yılında Bayer ve arkadaşları tarafından gösterilmiş ve tanımlanmıştır (18). 1970 yılında ise daha kompleks yapıdaki daha büyük 42 nm çapındaki küresel partiküller Dane tarafından gösterilmiştir. Bu 42 nm büyüklüğündeki partiküle Dane partikülü adı verilmiştir. Ve artık bu Dane partiküllerinin tam Hepatit B virionu olduğu bilinmektedir. Şekil 2 de HBV'nun şematik yapısı ve antijenleri gösterilmiştir (7).

Dane partikülü, virion yani infeksiyöz HBV ortalama 42 nm çapındadır. Virionun dış kısmında 7 nm kalınlığında lipit, karbonhidrat ve protein içeren dış tabaka, zarf yer alır. İç kısımda ise 28 nm çapında elektron yoğun internal kor, bulunur. Dane partikülünün dış komponenti HBsAg'den oluşur. İç komponenti ise kor'dan oluşur. Viriona nonionik deterjan uygulanacak olunursa, Hepatit B yüzey antijeninden oluşan dış kılıf uzaklaşır, kor partikülü serbest kalır. Kor partikülü içinde, virusun DNA'sı, DNA polimeraz, Hepatit B kor antijeni, örtülü bir şekilde bulunan e antijeni ve virus DNA'sına



kovalan bağlarla bağlı bir polipeptid yer alır. B tipi hepatitin bulaşması Dane partikülleri ile olur (7, 18).

HBV enfeksiyonu, sadece Dane partiküllerinin yapımı ile karakterize değildir. Aynı zamanda Hepatit B kor antijeni, DNA-polimeraz, Hepatit B virusu DNA sı ve Hepatit B e antijenini içermeyen, sadece Hepatit B yüzey antijeninden oluşan küresel ve tübüler şeklindeki inkomplet partiküllerin de aşırı üretimi söz konusudur. Bu tübüler ve küresel partiküller, protein, karbonhidrat, lipit içerirler (18, 23), immunojen özellik taşırlar fakat enfeksiyöz değillerdir. Bu inkomplet partiküller, genelde Dane partiküllerinden daha yoğun miktarda bulunurlar. (Dane partiküllerinin 10 katı kadar) Buna bağlı olarak serumda saptanan HBsAg'nın çoğunu, bu inkomplet tübüler ve küresel formlar oluşturur. Akut ya da kronik hepatit sırasında elde edilen maksimum Hepatit B yüzey antijeni düzeyi 1 ml. de 200 -500 mg kadar olabilir. Bu da ml'de  $10^{13-14}$  Hepatit B yüzey antijeni partikülüne eşittir. Oysa enfeksiyöz partiküllerin sayısı nadiren  $10^8$ /ml.nin üzerindedir (7). Yüzey antijeni ve Dane partiküllerinin serumda serbest olarak bulunduğu saptanmıştır.

Bazı HBV yüzey antijeni pozitif kişilerin serumlarının  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$  sulandırımında da insan ve şempanzeleri infekte ettikleri saptanmıştır. Bu da, bu hastalarda enfeksiyöz virusun yüksek konsantrasyonda dolaşımında olduğunu gösterir. Oysa bazı yüzey antijeni pozitif kişilerin serumları da sulandırmadan dahi şempanzeleri infekte edememiştir. Bu da bazı taşıyıcıların sadece inkomplet yüzey antijeni partiküllerini taşıdıklarını, virion taşımadıklarını gösterir (18).

HBV kompleks bir antijenik yapıya sahiptir. Tabla 5 de HBV'na ait başlıca antijen ve antikorlar gösterilmiştir.

**Tablo 5. HBV antijen ve antikorları.**

HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBcAg	Hepatit B kor antijeni
HBeAg	Hepatit B e antijeni
Anti-HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
Anti-HBc	Hepatit B kor antijenine karşı antikor
Anti-HBe	Hepatit B e antijenine karşı antikor

HBsAg, akut ve kronik hepatitli olgularda serumda bulunur. Akut semptomlu vakalarda ilk beliren antijendir. ALT düzeyinde artış olmadan, sarılık belirtileri başlamadan 1 hafta, 2 ay önce tayin edilebilir. HBsAg, parenteral temasdan 6-30 gün, oral alımdan ise 56-60 gün sonra pozitif olur. Serumda HBsAg saptamada en duyarlı yöntemler radyoimmünassay ve enzimimmünassay yöntemleridir. Dokuda ve hücrede ise, immun floresan mikroskobu ve immunelektronmikroskobudur. Birinci jenerasyon HBV aşılı, HBsAg taşıyıcılarının plazmasında, HBsAg taşıyan, küresel, non-enfeksiyöz partiküllerin kompleks bir seri fizik ve kimyasal işlem sonucu eldesi ile hazırlanır (2,10).

### Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)

Kompleks yapıda bir antijendir. Dane partikülü üzerinde ve filamentöz ve tübüler partiküller üzerinde yer alan HBsAg, biyokimyasal olarak aynıdır. Protein, karbonhidrat, lipidlerden oluşur. İmmun difüzyon ve immün elektroforez yöntemleri ile antijenin homojen bir yapıda olmadığı ve alt gruplarının olduğu tanımlanmıştır. Tüm HBsAg partiküllerinde ortak gruba özgün bir determinantın varlığı saptanmıştır-a grubu özgün determinant. Ayrıca d/y ve w/r ile gösterilen 2 set alt tip determinantın varlığı gösterilmiştir. Böylece HBsAg adw,ayw, adr, dyr olarak belirlenen 4 alttıpe ayrılır. Bu alttıpler, hepatit B virusunun farklı genotipik varyantlarının farklı fenotipik ifadeleridir (12). w determinantında antijenik heterojenite ve q, x, g gibi ek determinantlar da tanımlanmıştır. Buna bağlı olarak tanımlanan alttip sayısı ona çıkmıştır: ayw<sup>1</sup>, ayw<sup>2</sup>, ayw<sup>3</sup>, ayw<sup>4</sup>, ayr, ayw<sup>2</sup>, adw<sup>4</sup>, adw, adr, ady. Uzak doğudan awr adwr, adyw, adyr ve adywr gibi HBsAg subtip determinantlarının nadir kombinasyonuna sahip genelde tek izole vakalar yayımlanmıştır. Bu vakalarda, subtip determinantlar aynı partiküller üzerinde bulunmuştur. Bu da serotiplerde karışmayı ya da miks enfeksiyonlar sırasında nadir genetik rekombinantların oluşmasına bağlanır (18). Bu alttıplerin önemi, enfeksiyonun değerli epidemiyolojik markerleri olmalarındandır. Enfeksiyonun kaynağını saptamada yardımcı olurlar (5). İnfeksiyona karşı korunmayı a grubu özgün determinantta karşı gelişen antikor sağlar (10). Amerika'nın kuzeyinde en sık adw, sonra ayw alttipi ile Akdeniz ülkelerinde ayw<sup>2</sup> subtipi ile % 73, Yunanistan, Yugoslavya'da ayw<sup>3</sup>, ayw<sup>2</sup> ile %54 oranında enfeksiyon saptanmıştır (1). HBsAg, pepsin ile muameleye dirençlidir, 8M'lik etere, -20°C'a (yıllarca) 100°C'a (3 dakika) asit pH ile inkubasyona birkaç saat dayanır (18).

### Hepatit B Kor antijeni (HBcAg)

HBV'nun ikosaedral simetrikli korunda yer alır. Kanda virionun internal bir kısmı olarak bulunur. Serumda serbest HBcAg yoktur. Yaklaşık 19.000 moleküler ağırlıkta tek bir polipeptid oluşur. Hernekadar farklı kaynaklardan HBcAg nin antijenik özellikleri karşılaştırılmamışsa da, antijenik heterojenite ve varyasyon tanımlanmamıştır. Akut hepatitli hastaların serumlarında ve taşıyıcıların serumunda saptanmaz.

Bu antijen, hepatositlerin nükleusunda ve HBV partiküllerinin korunda, immunelektron mikroskobu ve indirekt immun floresan yöntemi ile tayin edilebilir (10).

## Hepatit B e antijeni (HBeAg)

1972 yılında fiziksel ve antijenik olarak HBsAg ve HBcAg den farklı HBeAg bulunmuştur. Dolaşımında yüksek düzeyde HBV olan hastalarda serumlarında HBeAg tesbit edilebilir. Eriyebilir bir proteindir. HBV'nun ve HBsAg partiküllerinin üzerinde lokalize değildir. HBV'nun korunda yer alan internal, örtülü bir antijendir. Deterjan ya da proteolitik enzimlerle kor partiküllerinin parçalanması ile HBeAg reaktivitesi ortaya çıkar. Sadece HBsAg nin olduğu serumlarda saptanır. Varlığı HBeAg'nin bulunmasına böylece dolaşımında yüksek düzeyde HBV na işaret eder (7). HBeAg, infeksiyöz virion ile hepatositten aynı zamanda salgılanır (26).

Yakınlarda, kompleks yapıda bir antijen olduğu saptanmıştır. Agar jel diffüzyon yöntemi ile e<sub>1</sub>,e<sub>2</sub>,e<sub>3</sub> olarak adlandırılan 3 presipitin çizgisi elde edilmiştir. Daha da yeni deneyimlere göre 300.000 daltonluk orijinal büyük molekül, HBeAg ile IgG arasındaki bir komplekse karışlıktır. Ayrıca 35.000 dalton ağırlığındaki komponent HBeAg'nin serumdaki serbest formu olarak kabul edilmektedir. 35.000 daltonluk form 17.500 daltonluk polipeptidlere de ayrışabilir. e<sub>1</sub>, e<sub>2</sub>, e<sub>3</sub>'ün HBeAg'nin Ig'lü ve Ig süz farklı kompleksleri gösterdiği olasıdır. Ancak aralarındaki gerek kimyasal gerek yapısal farkı tayin için daha ileri incelemelere gerek vardır (18).

### Virusun DNA'sı

Virusun DNA sı, küçük, kısmen çift sarmal sirküler bir DNA molekülüdür. Tek sarmal halinde bölgeler içerir ki bu bölgeler farklı partiküllerde genom uzunluğunun %10 ila 60 mı oluşturur. Böylece tüm partiküllerde sabit uzunlukta 3200 nükleotid içeren uzun zincir (L) ve uzunluğu 1700-2800 nükleotid arasında değişen kısa zincir (S) bulunur. Virusun kor'unda bulunan DNA polimeraz, viral DNA daki tek sarmal bölgeleri tamir eder ve 3200 baz çifti içeren çift sarmal DNA' ya tamamlar. Uzun zincir tam kapalı bir halka değildir. Kısa zincirin 5<sup>1</sup> uçundan 300 baz çifti uzaklıkta bir açıklık vardır.

Virusdan izole edilen DNA'nın uzun zincirinin 5<sup>1</sup> ucuna bir polipeptid kovalan bağla bağlıdır. Bu protein, muhtemelen DNA replikasyonu sırasında, virusun negatif DNA zincirinin sentezi için gereklidir Bu DNA yapısı, diğer Hepadnavirüslerde da vardır ve onlara özgüdür.

HBV DNA sı bakteri hücrelerine klonlanmış ve tüm nükleotid dizisi tayin edilmiştir. HBV'nun tüm genom bilgisi, DNA nın uzun zinciri üzerindedir. Bu zincire eksi zincir de denir. Geleneksel olarak mRNA'ya komplementer olan zincire eksi zincir adı verilir. DNA da nükleotid dizilişi, HBV'nun DNA sında 4 okuma kalıbı (open-reading-frame) oluşturur. Bu dört gen, S, C, P, x olarak isimlendirilmiştir.

HBV'nun genomu ve genetik haritası şekil 3 ve 4 de gösterilmiştir. Kısa zincirdeki çentikli çizgi, değişik moleküllerde farklı uzunlukta olabilen, uzun zincirin tek sarmal olarak bulunduğu bölümü göstermektedir.

S geni, HBsAg'yi kodlar. Bu gen 226 aminoasitten oluşan, hem glikosilasyona uğramış (molekül ağırlığı 27.000 dalton) hem de uğramamış (molekül ağırlığı 24.000) şekilde bulunan bir proteini kodlar. İlginç olan, bu S geninin önünde 2 başka başlangıç kodunu vardır ki daha büyük proteinlerin sentezini başlatabilirler. Bu 2 gen bölgesine pre S<sub>1</sub>, pre S<sub>2</sub> ve tüm olarak pre S adı verilir. Eğer HBsAg'nin sentezi, ilk başlangıç

kodundan itibaren kodlanacak olursa, 400 amino asitten oluşan HBsAg oluşur. PreS<sub>1</sub>, PreS<sub>2</sub> yi içerir, molekül ağırlığı 39.000 daltondur. Glikosilasyona uğramış şekil 42.000 dalton molekül ağırlığındadır. Eğer HBsAg'nin sentezi 2. başlangıç kodonundan itibaren kodlanacak olursa, 281 aminoasitten oluşan HBsAg oluşur, PreS<sub>2</sub> ve S i içerir. Molekül ağırlığı 33.000 daltondur. Glikosilasyona uğramış şekli 36.000 dalton molekül ağırlığındadır.

Tüm bu üç form, glikosilasyona uğramış olabilir ve serumdaki HBsAg nin protein analizi yapılacak olunursa, bu antijenin 6 farklı büyüklükteki formu saptanır. Bu altı form, serumda değişik oranlarda bulunur, Dane partiküllerinde daha ziyade Pre-S dizisini içeren HBsAg bulunur. Bu 33 kd ve 39 kd büyüklüğündeki HBsAg formlarına karşı immün yanıt, 24 kd büyüklüğündeki, küçük formlakilere karşı gelişen immün yanıtından daha güçlüdür.

Bu pre-S bölgesi başka bir özelliği nedeni ile de önem taşır. Pre-S<sub>2</sub> kümelenmiş insan proteinlerine, özellikle insan serum albumine bağlanır. Pre S<sub>2</sub> tarafından kodlanan HBsAg'nin bu bölgesi p<sub>1</sub>SA (polimerize human serum albumin) reseptörü adını alır ve HBV'nun HBsAg'ni üzerinde yer alan bu reseptör aracılığı ile hepatositlere girdiği hipotezi ile sürülmüştür.

Bu hipotezi destekleyen verilen, Dane partikülleri üzerinde preS<sub>2</sub> p<sub>1</sub>SA bağlanma aktivitesinin büyük oranda bulunuşu ve bu aktivitenin insan ve yüksek maymunlar için spesifik oluşudur. Böylece Hepatit B virusu partikülleri üzerinde yer alan bu p<sub>1</sub>SA reseptör aktivitesi, HBV infeksiyonunun türe ve organa özgün oluşunu açıklar.

HBsAg'nin Pre-S bölgesinin bir diğer özelliği, proteolitik ve kimyasal inaktivasyona çok duyarlı oluşudur. Bu uygulamalar genelde ticari aşı preparatlarını inaktive etmede sıklıkla kullanılmaktadır. Bu inaktivasyon işlemleri, Pre-S proteinini harap ettiğinden, HBsAg preparatlarının immunojeniteleri de bozulabilir. Aşılarda bu Pre-s bölgesinin olup olmasının immunojeniteyi ve etkinliği azaltıp azaltmadığı araştırma safhasındadır. Bu nedenle, pre-s bölgesini aşı üretimi sırasında, rekombinant HBsAg oluşturmak için klonlanan HBV DNA molekülüne dahil etmek önemlidir (6, 7, 14, 18).

İkinci gen, HBcAg'yi kodlayan C genidir. 183 ila 214 aminoasit içeren bir proteini kodlar. Bu C geninin başlangıç kodunu (1814) uzun zincirin çentiğine yakındır (1818). Bu çentik bölgesi HBV nın DNA sının konak DNA sına integre olduğu bölgedir. Bu nedenle integre HBV DNA sının HBsAg'yi kodlayıp, fakat HBcAg ve Dane partiküllerinin sentezine olanak tanıması söz konusu olabilir. Bu C bölgesi HBeAg'yi kodlayan bölgeyi de içerir.

Üçüncü, açık okuma çatısı P dir. Bu gen diğer üç genin de üzerini kaplayan uzun bir dizidir. P geninin kodladığı protein bilinmiyor. Ancak 832 ila 845 aminoasit içeren (95.000 daltonluk molekül ağırlığında) bir viral polimerazı kodladığından şüpheleniliyor.

Son gen ise x genidir. Kıسادır. Sadece 145-154 amino-asitden oluşan bir proteini kodlar, Kısmen C genini kaplar ve çentik ile kesintilidir. Kodladığı protein tam tanımlanmamış ve fonksiyonu bilinmiyor (6,7,18).

## VİRUSUN REPLİKASYONU

İnfekte hepatositler ile yapılan çalışmalarda, immunfloresan yöntemi ile HBcAg hepatositlerin nükleosunda, HBsAg de sadece sitoplazma ya da hücre yüzeyinde saptanmıştır. Daha sonra bu bulgulara uygun olarak elektron mikroskobu ile virus koru sadece hepatosit nükleosunda saptanmıştır.

Persistan infeksiyon sırasında, immunfloresan yöntemi ile değişken sayıda hücrede viral antijen tayin edilebilir (farklı hücrede de olabilir). İlginç olan, aynı kronik infekte karaciğerde farklı hücrelerde, viral antijenin görülme paterni de farklı olabilir. Sıklıkla çoğu hücre sadece HBsAg için çok azı sadece HBcAg için, daha da azı her ikisi için boyanır. Bazı kronik taşıyıcılarda karaciğerde HBsAg tek tayin edilebilir antijendir. Yüksek konsantrasyonda viral DNA ve DNA polimeraz taşıyan virion oluşturan tüm taşıyıcılarda önemli sayıda HBcAg pozitif hücre saptanır. Kronik olarak infekte aynı hücrelerin her birinde viral antijen sentezinin ayrı paternlerinin görülmesinden, farklı hücrelerde her bir farklı viral genin ayrı ekspresyona uğradığı anlaşılmıştır (18).

Ördek hepatit B virusu ile ördek karaciğerinde ve HBV ile insan karaciğerinde yapılan son çalışmalar, Hepadnavirusların kendilerine özgü replikasyon mekanizmaları olduğunu göstermiştir.

HBV'undaki RNA lar, DNA ya kıyasla daha az tanımlanmıştır. İnfekte karaciğer hücrelerinde HBV RNA sı 2 farklı büyüklükte saptanmıştır. Genomundan daha uzun 3.5 kb lık, daha kısa 2.1 kb lık RNA. Uzun olan muhtemelen tüm viral antijenleri kodlar, replikatif intermedie olarak kullanılır. 2.1 kb'lık RNA ise muhtemelen sadece HBsAg'yi kodlar.

Hepadnavirusların kendilerine özgü replikasyon siklusu şekil 5A ve 5B de gösterilmiştir. DNA ları, RNA aracılığı ile replike olur.

Virus hücre içine girer, infekte karaciğer hücre çekirdeğinde virus DNA sı serbest kalır. DNA polimeraz ile kısa zincirdeki eksik bölüm ve uzun zincirdeki yarı tamamlanır. Böyle bir tamir sonucu, süper kıvrılmış tamamı çifte sarmal sirküler bir DNA molekülü oluşur. Bu süperkıvrılmış DNA'dan, genomdan daha uzun 3,5 kb lık RNA transkripsiyonu (+ zincir) olur. Bu hepatit B virusu RNA sından, ya viral proteinlerin yani HBsAg, HBcAg, polimerazın transasyonu olur, ya da bu RNA, kor partikülü içine alınır ve DNA replikasyonu başlar. Hepatit B virusu DNA sınin replikasyonu 3.5 kb lık, kor partikülü içinde yer alan + RNA dan reverse transkriptaz aktivitesi ile negatif DNA ipliği oluşumu ile olur. Reverse transkriptaz ile RNA(+):DNA(-) hibrid molekülü oluşur. Sonra +DNA ipliği, -DNA ipliğinden oluşur. Geri kalan RNA sindirilip ortadan kaldırılır. Kısmen çifte sarmal DNA molekülü ve HBcAg, HBsAg ile kaplanır ve hepatositten atılır.

Böylece HBV DNA sı, semikonservatif DNA replikasyonu mekanizması ile sentez edilmez. Hepadnaviruslar, replikasyonları sırasında reverse transkriptaz kullandığı (RNA yı DNA ya kopya eder) bilinen tek DNA viruslarıdır. Bu mekanizma önce sadece RNA tümör virusları için, retro viruslar için biliniyordu. (7.18)

Gerek bu replikasyon sikluslarındaki benzerlik, gerekse diğer benzer özellikleri, HBV'nun da Retrovirus ailesinden mi

geldiği sorunu ortaya çıkarmıştır. Bu düşünceye yol açan nedenlerden biri de viral DNA nın, bazı karaciğer hücre DNA-sına integre olduğunun saptanmasıdır. Çeşitli araştırmacılar HBV DNA sınin hepatoma hücreleri DNA sına integre olduğunu göstermişlerdir. (15) Ancak dikkatle incelendiğinde, retroviruslar ile hepatit B virusu arasında pek çok benzerliğin yanı sıra önemli farklılıkların da olduğu saptanmıştır. Retroviral genom ve virusun kendi, HBV'nun 2-3 katı kadardır. Ayrıca replikasyon siklusları tamamıyla aynı değildir. Reverse transkripsiyon aşaması, retrovirusda erken dönemde olur. Oysa HBV'nda geç dönemde, olgunlaşma döneminde olur. Yine reverse transkripsiyonun başlamasında ve eksi DNA yı kopya edişinde de farklılıklar vardır. Ve her ne kadar benzer özellikleri varsa da aynı aileden gelmeyen farklı viruslar olarak kabul edilmişlerdir (12,22).

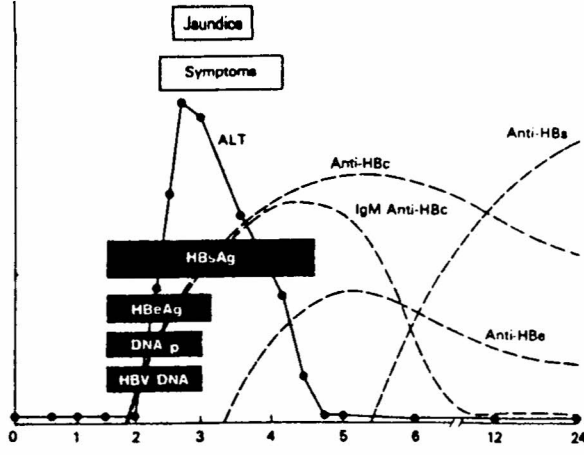
HBV'nun hücre kültüründe üretilmesi problem yaratmıştır. Önceleri HBV hepatositler ve pankreas hücrelerinde üretilmeye çalışılmıştır. Daha sonra ilgi, hastalardan elde edilen persistan olarak HBV ile infekte hepatoma hücrelerine ve HBV DNA'sı ile in vitro infekte hücre kültürlerine toplanmıştır. Bazı virus komponentlerinin saptanmasına karşın, bu hücrelerde infeksiyöz virus partiküllerinin oluşup oluşmadığı henüz ispatlanmamıştır. Bu konu ile ilgili çalışmalar en çok hepatoma hücre kültürü PLC/PRF/S üzerinde yapılmıştır (11).

Uzun süre, KC hücreleri HBV'nın infekte ettiği tek hücre tipi olarak düşünülmüştür. Bir vakada, KC transplantasyonundan sonra HBV infeksiyonunun geçmesi, o vakada infeksiyonun tek bölgesi olduğunun delilidir. Bazı hastalarda, pankreas sıvısında yüksek konsantrasyonda HBsAg bulunmuş, HBV sunun pankreas hücrelerini de infekte edebileceğini düşündürmüştür. İmmunofloresan yöntemi ile 30 infekte hastanın bir kısmında pankreas hücrelerinde HBsAg/HBcAg saptanmıştır. İnfekte edilmiş Pekin ördeklerinin pankreaslarında da virus yüksek konsantrasyonda bulunmuştur. Ayrıca bazı dolaşan lökositlerde de HBV nun bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır. Böylece karaciğere ek olarak pankreas hücreleri ve muhtemelen lökositlerin de infekte olduğu saptanmıştır (18).

Şempanze, Hindistan ve Malezya'ya özgü şebek, orangutan, Afrika yeşil maymunlarında infeksiyon saptanmıştır. Yalnız bu türlerde gelişen HBV infeksiyonunun doğal olarak zaten var olup olmadığı ya da insanlarla yakın olmaları sonucu mu geliştiği bilinmiyor. HBV deneysel olarak şempanzelere geçirilmiş ve şempanzelerin çok iyi bir model olduğu kabul edilmiştir. Şebekler, Afrika yeşil maymunları, rhesus maymunları HBV infeksiyonu için hayvan modeli olarak uygun değillerdir. Çünkü infeksiyona şempanze ve insanlara oranla daha dirençlidirler. Yüksek doz virus gerekir. İnfeksiyon geçicidir. Ya hiç yada çok hafif karaciğer hastalığı görüldüğü saptanmıştır (18).

HBV direk olarak sitopatik etkili değildir. İnfekte hepatositlerde lizis, virusa karşı gelişen konağın immun yanıtı ile oluşur (5).

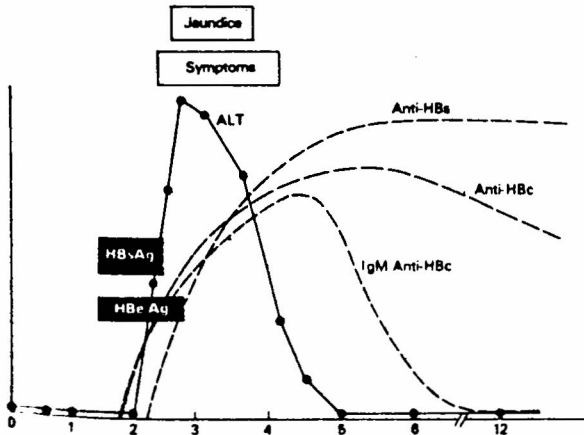
HBV ile oluşan akut B tipi hepatitdeki tipik serolojik gelişimi şekil 9 da özetleyebiliriz.



Şekil 9. Akut B tipi hepatit.

İnkubasyon dönemi 1-6 ay arasında değişir. İnkubasyon döneminde HBsAg belirir. Bu erken dönem aktif viral replikasyon dönemidir. O halde HBeAg, HBV, DNA sı ve DNA polimeraz HBsAg ile ortaya çıkar, Duyarlı yöntemler kullanıldığında Hepatit B virusu ile temasdan 1,2 hafta en geç 11-12 hafta sonra HBsAg tayin edilir. HBsAg pozitifleştikten sonra ortalama 4 hafta (1-7 hafta kadar) sonra da klinik hepatit tablosu oluşur. HBeAg ya HBsAg ile ya da birkaç gün sonra pozitif olur. Bu arada DNA polimeraz ve Hepatit B virusu DNA sı saptanır. Serumdaki DNA polimeraz aktivitesi için enzim testleri ve Hepatit B virusu DNA sı için de moleküler hibridizasyon testleri vardır. İkisi de klinik bulguların başlaması ile kaybolur (7, 18).

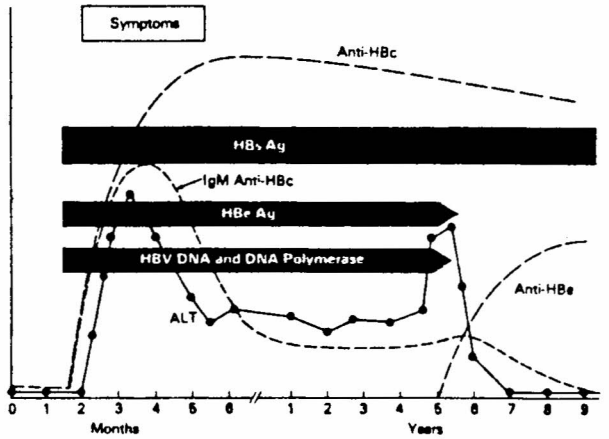
Bu tip serolojik gelişimin yanısıra, akut B tipi hepatit geçiren hastaların %10 nunda HBV kandan hızla temizlenir. Klinik geliştiğinde HBsAg negatifleşmiştir. Anti HBs hemen oluşur ve bu hastalarda HBeAg birkaç hafta daha tayin edilebilir. Bu arada anti HBc-IgM pozitifdir. (Şekil 10) (7).



Şekil 10. Akut B tipi hepatitte atipik serolojik seyir.

HBV DNA sında pre-S bölgesi tarafından kodlanan polimerize human serum albuminine (poly HSA) karşı antikor da çeşitli araştırmalarda incelenmiştir. Bu antikor HBsAg pozitif olan, transaminazları yüksek olan akut B tipi Hepatitli hastalarda iyileşmenin erken dönemlerinde pozitif bulunmuştur. Bu antikor HBsAg kaybolunca ve serum transaminazları düşünce azalmış ve anti HBs ile tekrar ortaya çıktığı saptanmıştır. Ayrıca başka bir çalışmada Hepatit B virus infeksiyonunu perinatal olarak bebeğe bulaştıran HBeAg si negatif olan annelerde poly HSA reseptör aktivitesi, HBeAg si negatif olup bebeğine Hepatit B virus infeksiyonunu bulaştırmayan annelerden yüksek bulunmuştur. Buna bağlı olarak poly HSA reseptör aktivitesinin infeksiyeyi HBeAg'den daha duyarlı şekilde gösterdiği ileri sürülmüştür (19,26).

Akut B tipi Hepatiti geçiren kişide HBsAg 6 ay içinde kaybolmaz ise kronikleşmeden bahsedilir (Şekil 11). Kronik Hepatit B infeksiyonunda 2 dönem vardır. Replikatif fazda HBeAg pozitif non-replikatif fazda ise HBeAg negatif bulunur. Genelde replikatif faz, kronik hepatitte görülür, non-replikatif faz da asemptomatik taşıyıcılarda görülür. Fakat bu kesin bir ayırım değildir. Asemptomatik taşıyıcıların önemli bir kısmı HBeAg pozitifdir, kronik aktif hepatitli hastalarda da nadir olmayarak HBeAg negatifdir (2,19).



Şekil 11. Kronik B tipi hepatit.

İnsanlar için en önemli kaynak yine insanlardır. Hayvan rezervuar tanımlanmamıştır. İnfeksiyon kaynağı akut B tipi hepatitli hastalar ve kronik taşıyıcılardır. En sık parenteral, cinsel temas ve perinatal yol ile geçiş olur.

Kan, kan ürünleri, infeksiyöz virusun ana kaynaklardır. Ama HBsAg, dışkı, idrar, safra, ter, gözyaşı, tükürük, semen, süt, vajinal sekresyon, BOS, sinavial sıvı, kord kanında saptanmıştır. Deneysel çalışmalarda, serum tükürük ve semenin infeksiyöz HBV taşıdığı saptanmıştır. İnfekte bir kişinin ısırıldığı kişide infeksiyon gelişmiştir, nedeni tükürükte HBV oluşudur.

1940-1950 lili yıllarda yapılan çalışmalarda dışkı ile HBV bulaştırılmamıştır. Bu da gastrointestinal kanama dışında infeksiyöz HBV dışkıya nadiren geçtiğini ortaya koymaktadır.



Serum dışı sıvılarda HBsAg çok düşük düzeydedir. İnfeksiyöz HBV da olsa, o da çok düşük düzeyde bulunacaktır. Genelde virus, en sık parenteral, daha az sıklıkla oral, seksüel, yakın temas yolu ile bulaşır. Oral yolla infeksiyonun intestinal yol ile olmadığı fakat oral mukozadaki çatlaklardan geçerek olduğu saptanmıştır.

Persistan viremi, sivrisineklerle bulaşma yol açar. Sivrisinekte HBsAg saptanmış ama, bulaşma gösterilememiştir.

HBV nun anneden bebeğe perinatal geçişi Stokes tarafından 1954 yılında tanımlanmıştır. Anneden bebeğe geçiş % 5 uterus içinde, % 95 doğum sırasında olur. Neonatal hepatit B infeksiyonu bulguları genelde doğumda yoktur. 2. hafta ile 5 ay sonra ortaya çıkar. Anneden bebeğe geçiş yolları:

- 1- Hamileliğin geç dönemlerinde ya da doğum sırasında placentaya yolu ile,
- 2- Annios mayi ya da anne kanının yutulması ile,
- 3- Anne sütünü içerken, özellikle meme uçlarında çatlak varsa.

1980 yılında Alter tarafından yapılan çalışmalarda, HBsAg, HBeAg'si pozitif hamile şempanzelerde seksüel ve doğum sonrası izolasyonun bebeklerde infeksiyonu önlemediği görülmüştür (10, 18). Duyarlı tarama yöntemleri kullanılmadan önce, transfüzyona bağlı akut Hepatitlerin % 50-75 inde etken HBV virusu olarak bildiriliyordu (8). Gerek duyarlı tarama testlerinin kullanımı gerekse vericilerin daha dikkatli seçimi, transfüzyon sonrası HBV infeksiyonlarını % 80 oranında azaltmıştır. Yine de en duyarlı yöntemlerle bile saptanamayan HBsAg kanlar, infeksiyonlara neden olabilmektedir. (7).

0.0001 ml. plazma bile hastalığı bulaştırmaya yeterli olacağından, plazma en fazla 5 donörden toplanarak ve herbir donör duyarlı bir teste tabi tutulduktan sonra hazırlanmalıdır. Sıvı plazmanın UV ile ışınlanması, HBV na etkili değildir. Olabildiğince plazma kullanılmaktan kaçınmak gerekir (8, 10).

## Kaynaklar:

- 1- Couraucé - Pauty A, Plançon A, Saulier J P: Distribution of HBsAg subtypes in the world, *Vox Sang* 44: 197 (1983).
- 2- Dienstag J L : Clinical Features of Hepatitis A and B, "LR Oberby, F Deinhardt, J Deinhardt (eds) : *Viral Hepatitis*", kitabında, s.21 (1983).
- 3- Freeman B A, Dorsett P H: Fundamentals of Animal Virology, "*Burrows Textbook of Microbiology* 22. baskı" kitabında, s.719(1985).
- 4- Gust I D, Locarnini S A, Coulepis A G: The Biology of Hepatitis A virus, "F Deinhardt, J Deinhardt (eds) : *Viral Hepatitis: Laboratory, and Clinical Science*," kitabında, s.35 (1983).
- 5- Hollinger F B, Dienstag J L: Hepatitis viruses, "E.H Lenette (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 4. baskı" kitabında, s.813 (1985).
- 6- Hoofnagle J H: Perspectives on viral Hepatitis, *Abbott Diagnostic Division* (1981).
- 7- Hoofnagle J H, Schafer D F: Serologic Markers of Hepatitis B virus infection, *Sem Liv Dis*, 6 (1) : 1 (1986).
- 8- Jawetz E, Melnick J., Aldenberg E: Hepatitis Viruses, *Review of Medical Microbiology*, 16. baskı, s. 416 (1984).

## Hepatit B virusunun direnci

HBV nun stabilitesi ile, HBsAg'ninki aynı değildir. Her iki si de - 20°C ye 20 yıl dayanır. İmmunojenite, antijenite etere, acide (pH 2.4. 6 saat) ısıya (98°C ye 1 dakika, 60°C ye 10 saat) ve 40 kez dondurup çözmeye dayanıklıdır. Virus 37°C de 60 dakika dayanır. Kurutulur, 25°C de saklanırsa 1 hafta canlılığını korur. HBV (HBsAg değil) yüksek ısıya (100°C ye 1 dakika) daha uzun inkübasyon süresine ((60°C ye 10 saat) duyarlıdır. Yine de virus yoğunsa inaktivasyon yetersiz olur.

HBsAg pH 2.4'e 6 saat dayanır. HBV infektivitesi kaybolur. Sodyum hipoklorit (%0,5) 3 dakikada düşük protein konsantrasyonunda antijeniteyi, infektiviteyi yok eder. Serum örneği sulanmamışsa daha yüksek konsantrasyona gerek vardır.

HBV hipokloridde 10 dakikada, %0.1-2 glutaraldehidin sudaki %0.1-2 çözeltisi ile, sporisidin (pH 7.9), % 70 isopropil alkol % 80 etil alkol ile 11°C de 2 dakikada inaktive olur.

HBsAg, plazmanın ve diğer kan ürünlerinin UV ile ışınlanması ile haraplanmaz. Viral infeksiyözite de kaybolmaz.

HBV, plazmanın cohn fraksiyonasyonu sırasında düzensiz dağılır. Çoğu virus, fraksiyon I (fibrinojen, faktör VIII) ve fraksiyon III'de (protrombin kompleksi) kalırken, HBsAg, fraksiyon II (gama globulin) ve IV (plazma proteinleri)'de kalır. Hepatit B virusu infektivitesini 30-32°C de 6 ay, -20 °C de 15 yıl, kurutulmuşsa 25°C'de 1 hafta korur (5,8).

HBV ile kirlenmiş cisimlere 10 dakika kaynatma, otoklav, kuru ısı (170°C de 1/2 saat) etilen oksit, %2 glutaraldehit, Nahypoklorit uygulanması gerekir. (8,10)

- 9- Joseph M L: Taxonomy of viruses, "E H Lenette (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 4. baskı" kitabında, s.694 (1985).
- 10- Krugman S, Katz S L, Gershan A A, Wilfret C: Viral Hepatitis, *Infectious Diseases of Children*, 8. baskı, s. 103 (1985).
- 11- Marquardt Q: Hepatitis B virus Components produced by the human Hepatoma Cell line PLC/PRF/S: Do they indicate virus propagation, *Arch Virol* 90: 1 (1986).
- 12- Marx J L: Is Hepatitis B virus a retrovirus in disguise? *Science* 217: 1021 (1982).
- 13- Mijh A M, Gust I D: Clinical, Serologic and Epidemiologic Aspects of Hepatitis A virus infection, *Sem Liv Dis*, 6(1) : 42 (1986).
- 14- Okamoto H, Usuda, S, Imai M, Tachibora K, Tanaka E, Kumakura T, Itabashi M, Takai E, Tsuda F, Nakomura T, Miyakawa Y, Mayumi M: Antibody to the receptor for polymerized human serum albumin in acute and persistent infection with Hepatitis B virus, *Hepatology* 6(3): 354 (1986).
- 15- Popper H: Pathology of viral Hepatitis, "L R Oberby, F Deinhardt, J Deinhardt (eds): *Viral Hepatitis*," kitabında, s. 11 (1983).



- 16- Pringle C R: The genetics of viruses, "F Brown, Wilson (eds): *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunology*, 7. baskı" kitabında 4: 59(1983).
- 17- Robinson W.S: Hepatitis A virus, "G L Mandel, L, R G Douglas J E Bennett John E (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2. baskı" kitabında, s.829(1985).
- 18- Robinson W.S.: Hepatitis B virus and the Delta Agent, "Mandel G.L, Douglas R.G., Bennett John E (eds): *Principles and Practice of Infectious diseases*." s.1002 (1985).
- 19- Sherlock S, Thomas H C: Hepatitis B virus infection: The impact of Molecular Biology, *Hepatology* 3 (3): 455 (1983).
- 20- Siegl G: Properties of Hepatitis A virus, " L R Overby, F Deinhardt, J Deinhardt (eds) : *Viral Hepatitis*" kitabında s.41 (1983).
- 21- Stevens C.E, Taylor P E: Hepatitis B vaccine, issues, Recommendations and New Developments, *Sem Liv Dis* 6 (1): 23 (1986).
- 22- Summer J, Mason W: Properties of the Hepatitis B Like viruses related to their taxonomic classification, *Hepatology*, 2(2): 615 (1982).
- 23- Summers J, Mason W S, Snyder R L: Biology of Hepatitis B Viruses, "L R Overby, Deinhardt, J Deinhardt (eds): *Viral Hepatitis*" kitabında, s.45 (1983).
- 24- Tabor E: Animal models, titered inocula and cell culture systems for Hepatitis A, Hepatitis B and non A non B Hepatitis, "L R Oberby, F Deinhardt, J Deinhardt (eds): *Viral hepatitis*" kitabında, s.57 (1983).
- 25- Thomas H C, Montano L, Goodall A, Koning R, Oladipo J, Wiedman K: Immunological mechanisms in Chronic Hepatitis B virus infection, *Hepatology*, 2 (2): 1165 (1982).
- 26- Thung S N, Gerber M A : The role of albumin binding in hepatitis B virus infection, "LR Overby, F Deinhardt, J Deinhardt (eds): *Viral hepatitis*" kitabında s.35 (1983).
- 27- Ticehurst J R: Hepatitis A virus: Clones, Cultures and Vaccines, *Sem Liv Dis*, 6(1): 46 (1986).
- 28- Tiollais P, Charny P, Vyas G N: Biology of Hepatitis B virus, *Science* 213: 406 (1981).
- 29- Joklik W K, Willet H P, Amos B: The virus multiplication cycle, "*Zinsser Microbiology* 18. baskı" kitabında, s.857 (1984).