

# NON-A,NON-B HEPATİTİ VİRUSLARI

Y Doç Dr Selim BADUR

İstanbul Tıp Fakültesi,Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,Çapa,İstanbul

Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak rastlanılan akut viral hepatit olgularının başlıca etkenleri hepatit A ve B viruslarıdır. Bu iki virusun dışında Herpes grubundan bazı virusların ve ender de olsa Cocksackie virus gibi diğer bazı etkenlerin hepatite neden oldukları bilinmektedir. Bu virusların oluşturdıkları infeksiyonların saptanmasında duyarlı ve özgül tanı yöntemlerinin geliştirilmesini takiben, akut ve kronik hepatit olgularında henüz tanımlanmamış diğer bazı etkenlerinde rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Yapılan deneysel çalışmalar, birden fazla virusun bugün için non-A, non-B hepatiti (NANBH) adı verilen klinik tabloya yol açtıklarını göstermiştir. NANBH, etkeninin virus olduğu bilinen, ancak klasik hepatotrop virusların rol oynamadığı, akut ve kronik hepatit tablosuna verilen isimdir (11, 23).Bugün için etkeni ve buna bağlı olarak serolojik göstergeleri henüz belirlenmemiş olan NANBH'nin tanısı, bilinen hepatit viruslarının klinik tablodan sorumlu olmadıklarının gösterilmesine, diğer bir deyişle nonspesifik tanıya dayanmaktadır. Halen çeşitli ülkelerde birçok çalışma grubu NANBH etkenlerinin saptanması amacıyla çalışmalarını yoğun biçimde sürdürmektedirler. Hernekadar etken virusun kesin yapısı, antijenik ve moleküler özellikleri belirlenememişse de; hastalığın klinik, biyolojik ve epidemiyolojik özellikleri konusunda çeşitli bulgular mevcuttur. (4, 9, 26).

Yapılan çalışmalarda, infekte kişilerin kanları verilen şempanzelerde hastalık oluşturulabilmiş ve 200 nm'lik filtrelerden geçebilen etkenin bir virus olduğu anlaşılmıştır (4,23). Deneysel olarak infeksiyon oluşturulan hayvanlarda, hastalığın inkübasyon süresinin 2-20 hafta arasında değişkenlik gösterdiği; kronikleşmenin ve taşıyıcılığın söz konusu olduğu anlaşılmış ve etkenin çeşitli kimyasal maddelere duyarlı olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmalarda NANBH'ne, HA ve HB virusları ile ortak antijenik özellik göstermeyen en az iki virusun yol açtığı anlaşılmıştır (3,5,10).

Gerçektende epidemiyolojik bulgular incelendiğinde, birbirlerinden farklı virusların neden olduğu iki tip NANBH'nin varlığı görülmektedir. Bunlardan birincisi, daha çok parenteral bulaşmanın rol oynadığı ve epidemiyolojik özellikleri B tipi hepatiti andıran şekildedir (5,20); hastalığın epidemik tipi ise, ortak kullanılan kontamine su ile bulaşan ve bu açıdan A tipi viral hepatiti anımsatan şekildedir.Ortalama inkübasyon süresi 10-40 gün olarak belirlenen ve oral-fekal yoldan bulaşmanın rol oynadığı kabul edilen edipemik NANBH infeksiyonlarına, ilk kez 1955 yılında Hindistan'da rastlanmıştır; daha sonra benzer salgınlar, Nepal (17), Cezayir (2), Çad (19) ve Katar (14) gibi ülkelerden de bildirilmiştir (28,42).

Bugün için NANBH'ne, paranteral yoldan bulaşabilen iki farklı virus ile, oral-fekal yoldan bulaşan bir virus olmak üzere, farklı fizikokimyasal özelliklere sahip toplam üç virusun neden olduğu kabul edilmektedir (3,35). Bu üç olası etkenin çeşitli özellikleri tablo 6'da özetlenmiştir.

Günümüzde NANBH'nin önemi, özellikle transfüzyon sonrası ortaya çıkan hepatit olgularında büyüktür (41.) Duyarlı tarama yöntemleri ile tüm donör kanlarını HBsAg yönünden incelendiği ülkelerde, transfüzyon sonrası meydana gelen B tipi viral hepatitlerin oranı düşmüştü; ancak beklenin aksine, genel olarak transfüzyona bağlı hepatit olgularının sayısı yüksek kalmıştır (9). Bugün, transfüzyonu takiben gelişen hepatitlerin %5-10'undan taramalar sırasında HBsAg negatif bulunan, ancak HBV'ü içeren kanlar; daha az oranda CMV ve EBV'ları; ender olarak HAV'u sorumlu tutulmaktadır. Sonuçta kan nakline bağlı hepatit olgularının ortalama %90'ında, etkenin NANBH virusu olduğu kabul edilmektedir (27). Tablo 7'de çeşitli araştırmacıların, transfüzyon sonucu ortaya çıkan hepatit olgularında NANBH'lerinin sıklığı ve inkübasyon süreleri ile ilgili bulguları görülmektedir.

**Tablo 6. Olası NANBH etkenlerinin çeşitli özellikleri.**

Etken	NANBH-1	NANBH-2	NANBH-3
Bulaşma yolu	Kan (Parenteral)	Kan ürünleri (Parenteral)	Kontamine su (Oral-fekal)
Kloroforma duyarlık	Duyarlı	Dirençli	?
Virusun çapı	< 80 nm	27 nm	75 nm-25 nm (çubuk)
Yoğunluğu	1,24	1,29-1,32	1,29-1,32
Nükleik asit	RNA	RNA	?
Hepatositlerde farklılaşmalar	Sitoplazmik tübüler yapılar	Vaküoller, veziküller	?
Virus	Togavirus (?) (lipid Kılıfı)	Picornavirus (?)	?

**Tablo 7. Transfüzyon sonrası oluşan hepatit olgularında NANBH sıklığı ve inkübasyon süreleri (27).**

Araştırmacı	Yıl	Olgu sayısı	NANBH %	Ortalama inkübasyon süresi (Hafta)
Prince ve ark.	1974	51	70	8
Shirachi ve ark.	1978	156	74	7
Aach ve ark.	1978	75	87	6
Seeff ve ark.	1978	123	97	8,4
Sugg ve ark.	1980	4	100	---
Katchaki ve ark.	1981	15	87	---
Alter ve ark.	1981	36	97	---
Cossart ve ark.	1982	17	78	7,7
Tremolada ve ark.	1982	34	88	---
Hernandez ve ark.	1983	40	73	7,6

Kan nakli dışında, çeşitli kan ürünlerinin tedavi amacıyla kullanıldığı kişilerde NANBH'ne sık rastlanmaktadır: Bu tip olgularda inkübasyon süresinin kısa olması, tranfüzyona bağlı hepatitinkine oranla infeksiyözitesini daha yüksek, farklı bir virusun etken olduğunu düşündürmektedir (9,27).Konsantr faktör VIII kullanan hemofiliklerde, NANBH insidansı %2-6 oranındadır (27). Faktör IX kullanımının özellikle sirozlularda, ölümlü sonlanan NANBH'ne yol açtığı gösterilmiştir (7). Ayrıca fibrinojen kullanımı ve plazmaferez uygulamalarına bağlı NANBH olguları da bildirilmiştir (20,27). Hemodiyaliz ünitelerinde çalışan sağlık personeli ve bu ünitelerde tedavi gören hastalar arasında,sporadik NANBH olgularının yanısıra, salgınlarda görülmüştür ABD'deki bir hemodiyaliz ünitesinde,klasik hepatotrop virüslerle ait hiçbir serolojik bulguya rastlanılmasına rağmen, hastaların % 15'inde transaminaz düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (12). Fransa'da yapılan bir çalışmada ise hemodiyaliz ünitesinde tedavi gören hastaların % 11'inde NANBH saptanmıştır (30). Organ nakli sonrası, hastalarda NANBH'nin geliştiğine dair yayınlar bulunmaktadır; örneğin böbrek nakli yapılan kişilerde, akut hepatitlerin % 25'inden,kronik hepatitlerin ise %70'inden NANBH etkenleri sorumlu tutulmaktadır (40). Kontamine aletlerle yaralananların yanısıra hastalarla temas sonucu, hastane personeli arasında da NANBH olgularına rastlanmaktadır.(27) Damariçi uyuşturucu kullananlar arasında, NANBH'nin yaygın olduğu bilinmektedir. Özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde, bu kesimde görülen AVH olgularının % 30-50'sinde NANBH etkenleri sorumludur (22,27).Cinsel temasın,B tipi viral hepatitide olduğu gibi,NANBH'nin yayılmasında da rol oynadığı kabul edilmektedir.Ancak infeksiyona yakalananların eşlerinde ve eşçinsellerde yapılan incelemeler, bu bulaşma şeklinin hepatit B'deki kadar önemli olmadığını göstermektedir (12,23). NANBH'nin perinatal bulaşmasıyla ilgili yayınlar oldukça azdır. Bu konudaki bir çalışmada,gebeliğin 3.trimestrinde NANBH geçiren annelere ait dokuz çocukdan altısında,doğumdan 4-8 hafta sonra transaminaz düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir (38).

Sporadik AVH olgularında, NANBH'nin insidansı konusunda farklı bulgular mevcuttur (tablo 8).

Bulgulardaki farklılık, incelemelerde ele alınan hasta gruplarının değişik özelliklerinden kaynaklanmış olabilir.Örneğin bazı çalışmalarda,hastaların büyük kısmı kan nakli uygulanmış kişilerden oluşur;bazı çalışmalar damariçi uyuşturucu kullananları veya hastane çalışanlarını kapsarken,diğerleri riskli grupları incelemeye almamışlardır. Oranlardaki farklılığın bir diğer önemli nedeni ise,araştırmacıların AVH ve NANBH'i tanımında değişik kriterleri kullanmalarıdır. Bazı araştırmacılar A ve B tipi hepatite ait serolojik göstergeleri saptamadıkları her olguyu NANBH olarak tanımlarken, diğerleri daha ayrıntılı incelemeler yapmışlardır. Sonuçta, A ve B tip hepatitin endemik olmadığı ülkelerde, sporadik AVH olgularında, NANBH insidansının %15-30 arasında değiştiği görülmektedir (9.11).

Eikenin ve buna bağlı olarak spesifik serolojik göstergelerin henüz bulunamamış olması, NANBH tanısında, klinik bulguların önemini artırmaktadır. Her ne kadar, NANBH'lerin, diğer etkenlerin neden olduğu hepatit olgularından klinik olarak kesin biçimde ayırmak mümkün değilse de, akut dönemde klinik semptomların nisbeten hafif seyretmesi ve kronikleşme eğiliminin yüksek olması, NANBH'leri için karakteristiktir. A ve B tipi hepatitden farklı olarak ortalama sekiz hafta olarak kabul edilen inkübasyon süresinin,bir oğudan diğerine önemli değişiklikler göstermesi, tanı kriteri olarak ele alınamayacağını gösterir. Buna karşılık ikterik olguların az olması; B tipi hepatite oranla bilirubin ve transaminaz artışının daha hafif seyretmesi; immunglobulin düzeyinin diğer hepatitlere oranla daha düşük olması, NANBH'lerinin genel özellikleridir (9,27). Bazı araştırmacılar NANBH'i olgularında üç farklı tip SGPT artışına değinmişlerdir; olguların % 50'sinde monofazik; % 25'inde ise bifazik artış görülmektedir; % 25 olguda ise artış çok hafif olmakta, ancak devamlılık göstermektedir. Bifazik transaminaz artışı,NANBH'leri için özgüllük gösteriyor ise de bu tablonun olguların ancak dörtte birinde gözlenmesi tanıdaki değerini azaltmaktadır (4,7,11). Epidemik NANBH'in de,

**Tablo 8. Sporadik akut viral hepatit olgularında NANBH insidansı (27).**

Ülke	Araştırmacı	Yıl	Olgu sayısı	NANBH (%)
ABD	Dienstag ve ark.	1977	417	25
İsveç	Norkrans	1978	480	14
Avusturya	Gust ve ark.	1978	284	16
Yunanistan	Papaevangelou	1979	222	9
B. Almanya	Berg ve ark.	1980	288	10
İsviçre	Altorfer ve ark.	1980	117	25.5
İsrail	Shalit ve ark.	1981	182	16.5
İtalya	Caredda ve ark.	1981	541	22
İngiltere	Farrow ve ark.	1981	368	13
ABD	Alter ve ark.	1982	295	42
İtalya	Piazza ve ark.	1983	124	25
Türkiye	Çetin ve ark.	1985	1540	38.7

A tipi hepatite benzer şekilde kronikleşme görülmez ise de, özellikle transfüzyon sonrası meydana gelen NANBH'lerinde ortalama % 50 oranında kronikleşme eğilimi bulunmaktadır. Ancak kronik olguların siroz ve fulminan hepatite dönüşme olasılığı, B tipi viral hepatitinkinden daha azdır (9,10,27).

NANBH'nin serolojik göstergelerini konu alan çok sayıda çalışma yapılmıştır. İlk araştırmalarda, klasik immun-diffüzyon yönteminden yararlanarak hasta serumlarında spesifik antijen-antikor sistemi incelenmiştir. Shirachi ve ark (32), konvalesan dönemde alınan serumları, akut dönemdeki hastalarda antijen aramak için antikor kaynağı olarak kullanmışlar ve 23 hastanın 17'sinde belirledikleri antijene "C antijeni" adını vermişlerdir. Ancak aynı antijen hastaların transfüzyon öncesi alınan kanlarında ve bazı B tipi hepatit olgularında da saptanmıştır. Aynı yöntem ile, Vitvitski ve ark (39) NANBH'li hastaların % 86'sında paralel iki presipitasyon bantını gözlemişler; Trepo ve ark (36) ise hasta serumlarında S, C ve e olarak tanımladıkları üç antijeni göstermişlerdir. Ancak tüm bu çalışma sonuçlarının özgül olmadığı; benzer presipitasyon bantlarının, romatoid artritli olgularda da görüldüğü ve immunkomplekslere ait olduğu anlaşılmıştır; ayrıca bazı doku proteinlerinin ve veya otoantikörlerinde bu tip reaksiyonlara neden oldukları saptanmıştır (34). Diğer bazı araştırmacılar, tanı amacıyla fluoressanantikor yöntemini kullanmışlardır; Trepo ve ark (37) ile, Vitvitski ve ark (39) hepatositlerde nükleer antijeni bu yöntem ile saptamışlardır. Ancak daha sonra yapılan incelemeler, sonuçların özgül olmadığını ve benzer görüntünün sağlıklı kişilerin karaciğer hücrelerinde de görüldüğünü göstermiştir (15). 1978 yılında Prince ve ark (24), RIA ile "hepatitis C antijenini" belirlediklerini bildirmişlerdir. Neurath ve ark (21) ise "hepatitis related antijen" (HRA)'i saptamışlar; ancak sonraki çalışmalar ile C antijeni ve HRA'nın A ve

B tipi hepatit geçirenlerde de saptandığı; NANBH'ne özgül olmadığı bildirilmiştir (10). Görüldüğü gibi şimdiye kadar yapılan çalışmalarda klasik tanı yöntemleri ile hepatitilerin yanısıra sağlıklı kişilerde de rastlanılan ve NANBH'ne özgül olmayan antijen ve antikor sistemleri saptanmıştır.

Japonya'da immunelektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda akut dönemdeki serum antijen kaynağı, konvalesan dönemdeki serum ise antikor kaynağı olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalardaki en ilginç bulgu, şempanzeleri infekte etmekte kullanılan iki farklı suşun, hepatositlerde farklı yapısal değişikliğe yol açtığına anlaşılmıştır (44). Shimizu ve ark (31), F suşu adı verdikleri inokulum ile infekte ettikleri şempanzelerde, 11 haftada hepatitin geliştiğini ve hepatositlerde çift tabakalı tübüler sitoplazmit yapıları saptadıklarını; H suşu ile infekte ettikleri hayvanlarda ise, hastalığın, ortalama 6-7 haftada belirlediğini ve sitoplazmik oluşumlar yerine, nükleer farklılaşmalar görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu bulgular, hernekadar tanı için yetersiz ise de iki farklı suşun varlığına işaret etmesi açısından ilginçtir.

Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde, Bradley ve ark (6) akut NANBH'li şempanzelerin hepatositlerinde 27 nm'lik virusa benzer partiküller saptamışlardır. Marciano-Cabral ve ark (18) ise, kronik NANBH geçirenlerin serumunda, 22 nm'lik partikülleri gözlemişlerdir. Daha sonraları, aynı yöntemi kullanan birçok araştırmacı, çapları 14-180 nm arasında değişen partiküllere işaret etmişlerse de, sonradan bunların spesifik olmadıkları; birçok partikülün, çeşitli hücre fraksiyonları, lipoprotein partikülleri veya başka virus partikülleri oldukları anlaşılmıştır (5,11).

Tüm bu çalışmalardan olumsuz sonuç alınması ve etkenin, bu denli yoğun çalışmaya karşın belirlenememiş olması çeşitli nedenlere bağlanabilir: örneğin serumdaki viral antijenlerin

veya partiküllerin konsantrasyonu düşük olabilir ve buna bağlı olarak serumdaki spesifik antikor titresinde yüksek olmayabilir. Nitekim NANBH olgularında asemptomatik taşıyıcılığın ve kronikleşmenin sık görülmesi, yetersiz hümorale yanıtı bağlanabilir (10). Ayrıca bu olgularda fazlaca gözlenen non-spesifik oto ve alloantikorlar değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Nihayet dolaşımdaki antijenlerin immün kompleksler içinde yer almaları ve klasik yöntemlerle maskelenmiş bu antijenin saptanamamış olması mümkündür (11,26).

Etkenin henüz bulunamamış olması çeşitli araştırmacılar tarafından varsayımların ortaya atılmasına neden olmuştur. Epidemiyolojik ve klinik gözlemler, NANBH etkenlerinden en az birinin, HBV'na çok benzediğini göstermiştir; bu nedenle bazı araştırmacılar NANBH etkeni için, "HBV'unun farklılaşmış bir şekli" olarak değerlendirme yapmaktadırlar; bu kişilere göre NANBH, antijen veya antikoru saptanamayan B tipi viral hepatitidir (13). Nitekim başlangıçta hiçbir serolojik gösterge saptanamamış olup, NANBH olgusu şeklinde değerlendirilen kişilerin serumlarında spesifik monoklonal antikorlar kullanarak bazı HBV markörlerini göstermek mümkün olmuştur; ayrıca hepatositlerde HBV-DNA'sı belirlenebilmiştir. Ancak, herne kadar NANBH etkenlerinden bir tanesinin HBV'na benzediği anlaşılmış ise de tüm olguları "farklılaşmış HBV" infeksiyonu olarak ele almak mümkün değildir (10). Ayrıca HBV aşısı uygulanmış şempanzeler, NANBH infeksiyonunun geçirilebildiği; HAV veya HBV'na karşı antikor taşıyan şempanzelerin NANBH'ne duyarlı oldukları; ya'da NANBH'ne bağışık şempanzelerin HAV veya HBV'na duyarlı oldukları saptanmıştır (10). Bunun dışında, birçok NANBH olgusunun

kllinik bulguları klasik HBV infeksiyonundan farklıdır; çalışmalarında saptanan HBV - DNA'sının ise, geçirilmiş, eski bir HBV infeksiyonundan kalmış olması mümkündür; nitekim infekte şempanzelerde, HBV-DNA'sına rastlanmamıştır (43).

NANBH ile ilgili olarak, son yıllarda yapılmış olan üç çalışma konuya farklı boyutlar getirmiştir. Prince ve ark (25) şempanze karaciğeri hücrelerinde etkenin kültürünün yapılabileceğini savunmuşlardır; Seto ve ark (29) ise, virüsün revers transkriptaz aktivitesine dayanarak, NANBH etkenlerinin retrovirus olabileceğini bildirmişlerdir. Nihayet Sarthou ve ark (28) maymunlarda hazırladıkları antikorlar ile, infekte kişilerin dışkılarında NANBH etkeninin gösterilebileceğini ileri sürmüştür.

Henüz etkeni konusunda kesin verilere sahip olmasakda, bugün için önemi bilinen NANBH konusunda alınacak bazı önlemler bulunmaktadır (41). Örneğin bazı ülkelerde tüm donör kanlarının transaminazlar yönünden taranması ve yüksek düzeyde transaminaz içerdiği belirlenen kanların transfüzyon amacıyla kullanılmaması önerilmektedir (16). Bazı çalışmalarda donör kanlarının Anti-HBc yönünden incelenmesi ile transfüzyona bağlı NANBH'nin önlenilebileceği savunulmuştur (33). Ancak bu uygulama büyük olasılıkla sadece HBsAg saptanamayan B tipi viral hepatitilerin önlenmesini sağlamaktadır (1). Bu tip non-spesifik göstergelerden yararlanmanın yanısıra, etkenin formol veya ısıya duyarlı olması, bazı fizikokimyasal inaktivasyon işlemlerinden yararlanılması sonucu NANBH'nin en azından kan ve veya kan ürünleri yolu ile bulaşmasını engelleyebilecektir (7,10,11).

## KAYNAKLAR

- 1-Aymard J P, Janot C, Gayet S, Guillemin C, Canton P, Gaucher P, Streiff F: Posttransfusion non-A, non-B hepatitis after cardiac surgery, *Vox Sang* 51: 236 (1986).
- 2- Belabbes E-H, Bouguermouh A, Benatallah A, Illoul G: Epidemic non-A, non-B viral hepatitis in Algeria: strong evidence for its spreading by water, *J Med Virol* 16:257 (1985).
- 3- Bradley D W: The agents of non-A, non-B viral hepatitis, *J Virol Meth* 10: 307 (1985).
- 4- Bradley D W: Research perspectives in posttransfusion non-A, non-B hepatitis, "R Y Dodd, L F Bakers (eds): *Infection, Immunity, and Blood Transfusion*" kitabında, s. 81, Alan R Liss Inc, New York (1985).
- 5- Bradley D W, Maynard J E: Etiology and natural history of posttransfusion and enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis, *Sem Liv Dis* 6: 56 (1986).
- 6- Bradley D W, Cook E H, Maynard J E, McCaustland K A, Ebert J W, Dolana G H, Petzel R A, Kantor R J, Heilbrunn A, Fields H A, Murphy B L: Experimental infection of chimpanzees with antihemophilic (factor VIII) materials: recovery of virus-like particles associated with non-A, non-B hepatitis, *J Med Virol* 3: 253 (1979).
- 7- Colombo M, Mannucci P M, Cannelli V, Savidge G F, Gazengel C, Schimpf K, and the European Study Group: Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate, *Lancet* 2: 1 (1985).

- 8- Çetin E T, Badur S, Töreci K: Relative occurrence of hepatitis A, B and NANB infections among viral hepatitis cases in İstanbul, "International congress for infectious diseases Abstract book", s 5, Kahire, (1985).
- 9- Dienstag J L: Non-A, non-B hepatitis I. Recognition, epidemiology, and clinical features, *Gastroenterology* 85: 439 (1983).
- 10- Dienstag J L: Non-A, non-B hepatitis II-Experimental transmission, putative virus agents and markers, and prevention, *Gastroenterology* 85: 743 (1983).
- 11- Dienstag J L, Alter H J: Non-A, non-B hepatitis: Evolving epidemiologic and clinical perspective, *Sem Liv Dis* 6: 67 (1986).
- 12- Dienstag J L, Stevens C E, Szmuness W: The epidemiology of non-A, non-B hepatitis: emerging patterns, " R J Gerety (eds): *Non-A, Non-B hepatitis*", kitabında, s 119 Academic Press, New York, (1981).
- 13- Feinstone S M, Hoofnagle J H: Non-A, maybe-B hepatitis, *N Engl J Med* 311: 185 (1984).
- 14- Glynn M J, Rashid A, Antao A J O, Coleman J C, Howard C R, Zuckerman A J, Murray L Yon I M: Imported epidemic non-A, non-B hepatitis in Qatar, *J Med Virol* 17: 371 (1985).

- 15- Gudat F, Eder G, Eder C, Bianchi L, Stöcklin E, Krey G, Dürmüller U, Spichtin H P: Experimental non-A, non-B hepatitis in chimpanzees: light, electron and immune microscopical observations, *Liver* 3:110 (1983).
- 16- Hornbrook M C , Dodd R Y, Jacobs P, Friedman L I, Sherman K E: Reducing the incidence of non-A, non-B post-transfusion hepatitis by testing donor blood for alanine aminotransferase, *N Engl J Med* 307: 1315 (1982).
- 17- Kane M A, Bradley D W, Shrestha S M, Maynard J E, Cook E H, Mieshra R P, Joshi D D: Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal: recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets, *JAMA* 252: 3140 (1984).
- 18- Marciano, Cabral F, Rublee K L, Carithers R L, Galen E A, Sobieski T J, Cabral G A: Chronic non-A, Non-B hepatitis: ultrastructural and serologic studies, *Hepatology* 1: 575 (1981).
- 19- Molinié C, Roué R, Saliou P, Deneé J-M, Farret O., Vergeau B, Vindrios J, Martin D: Hépatite aigue non-A, non-B épidémique: étude clinique de 38 cas observés au Tchad, *Gastroenterol Clin Biol* 10: 475 (1986).
- 20- Muss N, Frösner G G, Sandhofer F: Epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in a plasmapheresis center. I: Epidemiological observations, *Infection* 13: 57 (1985).
- 21- Neurath A R, Stevens C E, Strick N, Szmuness W, Oleszko W R, Harley E J: An antigen detected frequently in human sera with elevated levels of alanine aminotransferase: a potential marker for non-A, non-B hepatitis, *J Gen Virol* 48: 285 (1980).
- 22- Norkrans G: Clinical, epidemiological and prognostic aspects of hepatitis A, B and non-A, non-B, *Scand J Infec Dis* 16 (s): 1 (1978).
- 23- Prince A M: non-A, non-B hepatitis viruses, *Ann Rev Microbiol* 37: 217 (1983).
- 24- Prince A M, Brotman B, Vanden Ende M C, Richardson L, Kellner A: Non-A, non-B hepatitis: identification of a virus-specific antigen and antibody: a preliminary report, "G N Vyas, S N Cohen, R Schmid (eds): *Viral Hepatitis*" kitabinda, s. 633 Franklin Inst Press, Philadelphia (1978).
- 25- Prince A M, Huima T, Williams B A A, Bardina L, Brotman B: Isolation of a virus from chimpanzee liver cell cultures inoculated with sera containing the agent of non-A, non-B hepatitis, *Lancet* 2: 1071 (1984).
- 26- Robinson W S: The enigma of non-A, non-B hepatitis, *J Infec Dis* 145: 387 (1982).
- 27- Rosenbaum J, Carneiro B, Dhumeaux D, Trepo C: Hepatitis virales non-A, non-B, *Gastroenterol Clin Biol* 8: 273 (1984).
- 28- Sarthou J L, Budkowska A, Sharma M D, Lhuillier M, Pillot J: Characterization of an antigen-antibody system associated with epidemic non-A, non-B hepatitis in West Africa and experimental transmission of an infectious agent to primates, *Ann Inst Pasteur-Virol* 137 E: 225 (1986).
- 29- Seto B, Coleman W G, Iwarson S, Gerety R J: Detection of reverse transcriptase activity in association with the non-A, non-B hepatitis agent(s), *Lancet* 2: 941 (1984).
- 30- Simon N, Mery J P, Trepo C, Vitvitski L, Courouce A M: A non-A, Non-B hepatitis epidemic in a HB antigen-free hemodialysis unit: demonstration of serological markers of non-A, non-B virus, *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 17: 173 (1980).
- 31- Shimizu Y K, Feinstone S M, Purcell R H, Alter H J, London W T: non-A, non-B hepatitis. Ultrastructural evidence for two agents in experimentally infected chimpanzees, *Science* 205: 197 (1979).
- 32- Shirachi R, Shirachi H, Tatede A, Kikuchi K, Ishida N: Hepatitis "C" antigen in non-A, non-B post-transfusion hepatitis, *Lancet* 2: 853 (1978).
- 33- Stevens C E: Antibody to hepatitis B core antigen in donor blood and the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients, *Transfusion* 21: 607 (1981).
- 34- Suh D J, White Y, Eddleston ALWF, Amini S, Tsiquaye K, Zuckermann A J, Williams R: Specificity of an immunoprecipitin test for non-A, non-B hepatitis, *Lancet* 1:178 (1981).
- 35- Tabor E: the three viruses of non-A, non-B hepatitis, *Lancet* 1: 743 (1985).
- 36- Trepo C, Vitvitski L, Hantz O, Chevallier P, Pichoud C, Babin S, Grimaud J A, Sepetjan M: Identification and detection of long incubation non-A, non-B hepatitis virus and associated antigens or antibodies, *J Virol Meth* 2: 127 (1980).
- 37- Trepo C, Vitvitski L, Hantz O, Chevallier P, Lehman H, Schlaak M, Sepetjan M: Detection by immunofluorescence of a new "core-like" Ag/Ab system in liver and serum of patients with NANB hepatitis, *Liver* 1: 191 (1981).
- 38- Tong M J, Thursby M, Rakela J, Mc Peak C, Edwards V M, Mosley J W: Studies on the maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis, *Gastroenterology* 80: 999 (1981).
- 39- Vitvitski L, Trepo C, Prince A M, Brotman B: Detection of virus-associated antigen in serum and liver of patients with non-A, non-B hepatitis, *Lancet* 2: 1263 (1979).
- 40- Ware A J, Luby J P, Hollinger B, Eigenbrodt E H, Cuthbert J A, Atkins C R, Shorey J, Hull A R, Combes B: Etiology of liver disease in renal-transplant patients, *Ann Intern Med* 91: 364 (1979).
- 41- Wick M R, Moore S, Taswell H F: Non-A, non-B hepatitis associated with blood transfusion, *Transfusion* 25: 93 (1985).
- 42- Wong D C, Purcell R H, Sreenivasan M A, Prasad S R, Pavri K M: Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology, *Lancet* 2: 876 (1980).
- 43- Yap S H, Hellings J A, Rijntjes P J M, van Loon A M, Duermeyer W, Stute R: Absence of detectable hepatitis B virus DNA in sera and liver of chimpanzees with non-A, non-B hepatitis, *J Med Virol* 15: 343 (1985).
- 44- Yoshizawa H, Itoh Y, Iwakiri S, Kitajima K, Tanaka A, Nojiri T, Miyakawa Y, Mayumi M: Demonstration of two different types of non-A, non-B hepatitis by reinjection and cross challenge studies in chimpanzees, *Gastroenterology* 81: 107 (1981).