

NANBH VIRUSLARI ve İNFEKSİYONLARI (HCV ve HEV İNFEKSİYONLARI)

A.Teufik CENGİZ*, Mehmet KIYAN**, G.İştar DOLAPÇI***

Anahtar Terimler: NANBH, HCV, HEV, İnfeksiyon
Key Words: NANBH, HCV, HEV, Infection

OZET

Bu yazıda non-A non-B(NANBH) virusları olarak bilinen Hepatit C virus (HCV) ve Hepatit E virus (HEV)'un yapısı, geçiş yolları, infeksiyonları, tanı ve tedavilerine değinilmiştir. HCV kan yolu ile geçmekte ve kan transfüzyonu yapılanlar, hemodiyaliz hastaları, intravenöz ilaç bağımlıları ana risk gruplarını oluşturmaktadır. Ayrıca anneden bebeğe perinatal geçiş halen araştırılmaktadır. Sporadik olgularda bulaşta cinsel ilişkinin etkinliği üzerinde de durulmaktadır. HCV kronikleşme eğilimi yüksek bir tablo yapmaktadır. Transaminaz artışları izlenmekle beraber, diğer viral hepatitlerdeki gibi aşırı yükselmeler olmamaktadır. Tanıda birinci ve ikinci kuşak anti-HCV EIA, RIBA kullanılmaktadır. PCR ile HCV RNA saptamak ise son derece duyarlıdır.

HEV, enterik yolla bulaşarak epidemilere yol açmaktadır. Kontamine su kaynakları ile özellikle alt yapısı yetersiz toplumlarda geniş epidemiler yapabilmektedir.

NANBH tedavisinde, antiviral tedavi, interferon tedavisi denenmektedir.

SUMMARY

NANBH Viruses and Infections (Infections of HCV and HEV)

The morphology, transmission routes, infections, diagnosis and treatment of Hepatitis C virus (HCV) and Hepatitis E virus (HEV), which were called as NANBH viruses were discussed in the article. Blood transfusion, haemodialysis patients, intravenous drug abusers constitute the major risk groups for HCV. Mother to infant perinatal transmission is still under investigation. There are also Sexually transmitted sporadic cases. The majority of HCV hepatitis tend to be chronic hepatitis. Elevations of transaminases are seen but not as high as other types of viral hepatitis. For diagnosis, first and second generation anti-HCV EIA, RIBA could be used. PCR is the most sensitive method to detect HCV RNA. HEV is transmitted enterally and can cause epidemic infections. Epidemics are resulted from contaminated water sources and bad sanitary conditions.

Antiviral therapy and interferon are used for NANBH treatment.

* A.Ü.T.F.Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD.Prof.Dr.

** A.Ü.T.F.Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD.Yrd.Doç.Dr.

*** A.Ü.T.F.Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD.Araştırma Görevlisi.

Hepatit A virusu(HAV), enterovirus tip 72 olarak isimlendirilen picornavirus ailesinden, tek sarmalı, lineer bir RNA virusu olarak tanımlanmıştır. Hepatit B virusu (HBV) ise, hepadnavirus ailesinden, çift sarmalı, sirküler bir DNA virusudur. Hepatit Delta virus (HDV), çoğalması ve patojenite kazanabilmesi için HBV'nin yardımcı fonksiyonlarına ihtiyaç gösteren, tek sarmalı, defektli bir RNA virus özelliğini taşımaktadır. HAV, HBV, HDV ile CMV, EBV ve HSV gibi bilinen etkenlerin sorumlu olmadığı klinik hepatit tabloları için NANBH terimi kullanılmış ve birden fazla virus NANBH ile ilişkili bulunmuştur(1,2,3,4).

Parenteral yoldan bulaşan, kronik hepatit ve siroz nedeni olan, elektronmikroskopisinde tipik karaciğer histopatolojisi gösteren NANBH virusu, HCV şeklinde isimlendirilmiştir(5).

Kloroforma duyarlı, lipid zarflı, 10000 nükleotidli, linear tek sarmal pozitif iplikli RNA içeren, 30-60nm çaplı HCV, pestiviridae-flaviviridae ailesinin özelliklerini taşımaktadır(6,7,8,9,10,11).

Karaciğer hücre sitoplazmasında tübüller oluşturan "tubule forming agent" elektron mikroskopisi ile gösterilmiştir. Posttransfüzyon hepatitlerinin büyük bölümünden sorumludur ve HBV'ye göre kanda daha düşük konsantrasyonda bulunmaktadır(12,13,14).

İlk defa 1974'de NANBH'nin klinik, immünolojik ve biyolojik olarak A ve B hepatitinden farklı bir klinik sendrom olduğu, A ve B hepatit marker negatifliğine karşın akut viral hepatit semptomlarına sahip bulunduğu ve serum transaminaz yükselmeleri ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir. Primatlarda yapılan çalışmalarda, bazı donör kanlarında ve kan ürünlerinde kloroform gibi organik çözücülere duyarlı, kısmen düşük dansiteli, endemik NANBH etkeni olarak HCV varlığına işaret edilmiştir. Transfüzyonla geçiş gösteren akut NANBH'i kronikleşme eğilimi yüksek bir tablo yapmaktadır(15,16,17,18).

Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz ve damar içi ilaç kullanımı parenteral geçişte önemlidir(14). HCV'nin cinsel ilişki ile geçiş olasılığı bulunmaktadır. Viral hepatitli ile aile içi temas da bulaşta rol oynamaktadır. Perinatal geçişle ilgili çalışmalar yapılmış, anneden bebeğe geçişler üzerinde durulmuştur(5,14,19,20,21,22). Bulaş kaynağı saptanamayan sporadik olguların % 10-25'inde cinsel ilişkinin etkinliği üzerinde durulmaktadır(23,24). Çok sayıda heteroseksüel ilişki hepatit hikayesi olanlarda cinsel ilişki risk faktörü oluşturmaktadır(20,24,25,26). Hayat kadınları, müşterileri ve homoseksüel erkeklerde anti-HCV sırasıyla, % 8.9, % 16.3 ve % 5.4 oranlarında bulunmuş, donör kanlarında % 0.48 oranı verilmiştir(24). Hess ve arkadaşları(27) cinsel ilişki ile geçen sifiliz, gonore ve genital herpes gibi hastalıkları olanlarda 9/191 (% 4.7), kan donörlerinde ise 2/390(% 0.51) anti-HCV pozitifliği tesbit etmişlerdir. HCV'nin parenteral yol dışında ilişki veya aile içi yakın temas yoluyla da bulaşabileceği belirtilmektedir(22).

IV ilaç bağımlıları da risk altındadır(11). Birden çok kan verilenlerde infeksiyon risk oranı % 7-12 olarak verilmektedir(28). Transfüzyon hepatitlerinin % 90'ından fazlasından HCV sorumlu tutulmaktadır(11,14,29,30). A.B.D., Japonya ve Batı Avrupa ülkelerinin donörlerinde anti-HCV % 0.2-3.8 oranlarında bildirilmiştir(29,31).

Köksal ve arkadaşları(32), risk grubundan 287 serum örneğinde HCV EIA ile anti-HCV araştırmışlar ve kornik diyaliz hastalarında 21/41 (% 51.2), NANBH'lilerde 6/29(% 20.6), çok sayıda kan transfüzyonu yapılanlarda 1/24 (% 4), sağlık personelinde 1/59 (% 1.5) ve kan donörlerinde 0/124 (% 0) oranlarını elde etmişlerdir. Kronik hemodiyaliz hastalarında anti-HCV İspanya'da % 20(33), Almanya'da % 5.5 (34), İtalya'da % 17.3 (35) ve Kaliforniya'da % 17.3 (36) olarak rapor edilmiştir. Balık ve arkadaşları (37), risk gruplarındaki (hemodiyaliz hastaları, hemofilili, talasemili, malignite veya kalp ameliyatı nedeniyle politransfüzyonlu) 140 olgunun 16'sında (% 11.4) ve 127 kan donöründen 1'inde (% 0.78) ve 11 NANBH'nin 7'sinde (% 63) anti-HCV antikorlarını göstermişlerdir. Yenen ve Badur (38,39) ise, 1284 donörde % 0.3 anti-HCV pozitifliğini açıklamışlardır. Bizim donör kanlarında anti-HCV EIA çalışması da 4/200 (% 2) seropozitiflik göstermiştir(40). Keskin ve arkadaşları(41), hemodiyalizi 46 hastanın 25'inde (% 53.2) anti-HCV pozitifliğini açıklamışlardır.

HCV infeksiyonlarının % 50-75'inde kronikleşme olmakta, siroz ve hepatoselüler karsinoma oranı yükselmektedir(42,43,44).

Posttransfüzyonal hepatitlerde % 45-87, damar içi uyuşturucu kullananlarda ve hemofilililerde % 80, hepatoselüler karsinoma ve sirozlularda % 75 oranlarında anti-HCV seropozitifliğine işaret edilmektedir(45).

Gürakar ve arkadaşları (46), kronik hepatitli 7 hastanın 6'sında ve sirozlu 13 hastanın 2'sinde anti-HCV pozitifliğini belirtmişlerdir. Balık ve arkadaşları (47), kronik hepatitli, anti-HCV pozitif, aile infeksiyonu şeklinde iki olguyu yayınlamışlardır. Parenteral NANBH'inde % 50 oranında kronikleşme ve % 20 oranında siroz gelişimi bildirilmektedir(14,48,49,50).

Polywka ve Iaufs(51), kronik karaciğer bozukluğu olan 316 olguda % 30.4 oranında anti-HCV pozitifliğini açıklamışlardır.

NANBH'lerinde anti-HCV 6-12 ay gibi uzun sayılabilecek bir dönemde ölçülebilir düzeye gelebilmektedir(14,50). Anti-HCV EIA akut olguların tanısında, serokonversiyondan önceki bu boşluk nedeniyle sınırlı kalabilmektedir(33,43,52).

Anti-HCV pozitifliği, HCV ile temasın göstergesidir. Zira HCV antikorlarının koruyucu özelliği yoktur. Bağışıklıktan çok infektivitenin göstergesidir(14,53,54).

HCV infeksiyonu. HCV infeksiyonları HBV'den hafif, genellikle asemptomatik, kısa inkubasyonlu (4-20 hafta, ortalama 8 hafta), daha fazla kronikleşme

gösteren klinik tablolar oluşturmaktadır. Bu olgularda değişik formlarda transaminaz artışları da olmakta, ancak diğer viral hepatit şekillerindeki gibi aşırı yükselmeler izlenmemektedir(1,5,14,49,55).

Birinci kuşak anti-HCV EIA ile akut C hepatitlerde 4-24.haftalarda, posttransfüzyon HCV hepatitlerinde 8-40. haftalarda HCV antikoru belirlenebilmektedir. Ancak paraproteinemi ve üremi ile romatoid faktör varlığındaki yalancı pozitifliğin hatırlanması ve destekleyici bir testle deneyin kontrol edilmesi uygun görülmektedir(56,57,58). C 100-3 ve C 33c antijenlerine birlikte C 200 denmektedir. İkinci kuşak anti-HCV EIA'da C 100-3 antijenine ek olarak C 22 ve C 33c antijenleri de bulunmaktadır. Bu yöntem donör taramalarında daha fazla özgüllük ve duyarlılık taşımakta olup, serodiagnozu daha erken dönemde gerçekleştirmektedir (59, 60).

Rekombinant immunoblot assay (RIBA) birinci kuşak yöntemi, eliza ile aynı antijenleri kullanmaktadır. Birinci kuşak RIBA'daki C 100-3 ve C 5-1-1 antijenlerine C 22-3 ve C 33e eklenerek ikinci kuşak RIBA geliştirilmiş ve testin duyarlılığı artırılmıştır(61). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) HCV RNA'sını saptamakta ve duyarlı bir yöntem olarak açıklanmaktadır(62,63).

Epidemik non-A, non-B hepatit virusu (HEV) ise, enterik yolla bulaşarak epidemilere yol açmaktadır. Kuluçka dönemi sırasında veya enfeksiyonun erken döneminde hasta dışkıında bulunan 27-34nm büyüklüğünde, küçük bir RNA virusu olarak tanımlanmıştır (14). HEV, calicivirus grubunda, tek sarmallı, RNA viral genomlu, fekal-oral bulaşan bir etken olarak açıklanmıştır. Kontamine su kaynakları ile özellikle alt yapısı yetersiz toplumlarda geniş epidemiler yapabilmektedir.

Hacıbektaşoğlu ve arkadaşları (64) Ekim 1989-Mayıs 1989 döneminde Şırnak Eruh'tan gelen 65 hepatitliden 61'inde (% 93.84) NANBH'i gözlemişlerdir. Bu tablodan fekal kontaminasyon bulguları olarak içme suyunun kaynak oluşturduğu kanaatine varılmıştır.

Doğancı ve arkadaşları (65)'da 1986'da içme suyu kaynaklı NANBH epidemisini yayınlamışlardır.

Enterik su ile bulaşan veya epidemik NANBH ile ilişkili virus HEV'dir. Asya ve Afrika'da tanımlanan epidemik HEV enfeksiyonlarında kronisite gelişmediği bildirilmiştir(66,67).

HCV enfeksiyonlarında destekleyici bilinen önlemler yanında, kronikleşmeyi azaltmak üzere antiviral tedavi denenmiştir (68). HCV ile ilgili kronik aktif hepatitlerde interferon, serum transaminaz düzeylerini normal limitlere çekmede olumlu etki yapabilmektedir(69,70).

KAYNAKLAR

- 1- Badur S.:Non-A, non-B hepatit viruslan. *Klimik Derg.* 1:20, 1988.
- 2- Feinstone SM., et al.:Non-a maybe-B hepatitis. *N.Engl.J.Med.* 311:185, 1984.
- 3- Wands JR.,et al.:Identification and transmission of hepatitis B virus-related variants. *Proc. Natl. Acad.Sci.USA* 83:6608, 1986.
- 4- Schvarcz R.:Chronic posttransfusion non-A, non-B hepatitis an autoimmune chronic active hipatitis-aspects on treatment, prognosis and relation to hepatitis C virus. *Scand.J. Infect. Dis. (Suppl)*79:1, 1991.
- 5- Bradley DW.:Hepatitis non-A, non-B viruses become identified as hepatitis C and E viruses. *Prog.Med.Virol.*37:101, 1990.
- 6- Takamizawa A., Mori C., Fuke I., et al.:Structure and organization of the hepatitis c genome isolated from human carries. *J.Virol.*65:1105, 1991.
- 7- Houghton M., Weiner A., Hah J. et al.:Molecular biology of the hepatitis C viruses:Implication for diagnosis, development and control of viral disease. *Pepatology* 14:381, 1991.
- 8- Williams AE., Dodd RY.:The serology of hepatitis C virus in relation to post-transfusion hepatitis. *Ann.Cl.and Labor. Sci.*120:192, 1990.
- 9- Choo QL., Kue G., Weiner AJ., et al.:Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244:359, 1989.
- 10- He LF., Alling D., Pupkin T., et al.:Determining the size of non-A, non-B hepatitis virus by filtration. *J.Infect.Dis.*156:636, 1987.
- 11- Choo QL., Weiner AJ., Overbody LR., et al.:Hepatitis C virus:The major cansitive agent of viral non-A, non_B hepatitis. *Br.Med.Bull.*46:423, 1990.
- 12- Underwood JCE.:Hepatitis C virus and transfusion transmitted liver disease. *Rev.J. Clin. Pathol.*43:445, 1990.
- 13- Choo QL., et al.:An assay for circulating antibodies to major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244:362, 1989.
- 14- Hoofnagle JH.:Hepatitis.In:Principles and practise of infections diseases (3 rd ed). Mandezz GL., Douglas RG., Bennett SE.(eds) Vol:1, New York, Edinburg, London, Melbourne, Churcill livingstone.Co.1990 p:1001.
- 15- Koretz RL., Stone O., Gitalck GL.:The long-term course of non-A, non-B posttransfusion hepatitis. *Gastroenterology* 79:893, 1980.
- 16- Resaldi G., Alberti A., Ruge M., et el.:Long-term follow-up acute and chronic non-A, non-B posttransfusion hepatitis:Evidence of progression to liver cirrhosis. *Gut* 23:270, 1982.
- 17- Berman M., Alter HJ., Ishak KG., et al.:The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis. *Ann. Intern.Med.*91:1, 1979.
- 18- Alter HJ.:Posttransfusion hepatitis:Clinical features, risk and donor testing.In:Infection, immunity and blood transfusion. Alan R Liss, Inc.Barker LF., Dodd RY.(eds).New York, 1985. p:47.
- 19- Zuckermann AJ.:Unclassified:Non-A, non-B hepatitis.In:Laboratory diagnosis of infections disease:Principles and practice.Lenette EH., Haloran P., Murphy FA.(eds).Vol:2, New York: Springer-Verlag. 1988. p797.
- 20- Alter MJ., et al.:Sporadic non-A, non-B hepatitis:Frequency and epidemiology in an urban U.S. Population. *J.Infect.Dis.*145. 886, 1982.
- 21- Brotman B., et al.:Absence of perinatal transmission to blood-borne non-A, non-B hepatitis virus by chimpanzees with acute and chronic infection.*J.Med.Virol.*28.13, 1989.
- 22- Alter MJ., Coleman PJ., Alexander WJ., et al.:Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *JAMA* 262:1201, 1989.

- 23- Alter MJ., Mares A., Hadler SC., et al.:The effect of underreporting on the apparent incidence and epidemiology of acute viral hepatitis. *Am.J.Epidemiol.* 125:133, 1987.
- 24- Quijano AS., Rey C., Aguado I., et al.:Hepatitis C virus infection in sexually promiscuous groups. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.*9:610, 1990.
- 25- Mortimer PP., Cohen BJ., Litton PA., et al.:Hepatitis C virus antibody. *Lancet* 2:798, 1989.
- 26- Schulman S., Grillner L.:Antibodies against hepatitis C in a population of Swedish haemophiliacs and heterosexual partners. *Scand.J.Infect.Dis.*22:393, 1990.
- 27- Hess G.,Massing A.,Rossol S.,et al.:Hepatitis C virus and sexual transmission.*Lancet* 2:987, 1989.
- 28- Dienstag JL.:Non-A, non-B hepatitis. Recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterology* 83:439, 1983.
- 29- Keroack MA.:Non-A, non-B hepatitis. The role of hepatitis C virus and hepatitis E virus. *Infect. Dis.Pract.*13.1, 1989.
- 30- Weiner AJ., et al.:Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 335.1, 1990.
- 31- Kue G., et al.:An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244:362, 1989.
- 32- Kóksal I., Biberoğlu S., et al.:Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Turkey. *Infection* 19:228. 1991.
- 33- Esteban JL., Esteban R., Viladomiu L., et al.:Hepatitis C virus antibodies among risk groups in pain. *Lancet* II:294, 1989.
- 34- Roggendorf M.,Deinhardt F.,Rasshofer R.,et al.:Antibodies to hepatitis C virus.*Lancet* II:324,1989.
- 35- Gilli P., Moretti M., Saffritti S., et al.:Anti-HCV positive patients in dialysis units. *Lancet* 336: 243, 1990.
- 36- Zeldis JB., Depner TA., Kuramoto LK., et al.:The prevalence of hepatitis C virus antibodies among haemodialysis patients. *Ann.Intern.Med.*112:958, 1990.
- 37- Balık İ., Onul M., Kandilci S., et al.:Çeşitli gruplarda hepatit C virus antikorlarının prevalansı. *Gastroenterohepatology* 1:55, 1990.
- 38- Yenen OŞ., Badur S.:Prevalance of antibodies to hepatitis C virus in blood donors and risk groups in İstanbul, Turkey. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.*10:93, 1991.
- 39- Badur S.:Posttransfüzyon hepatit sorunu. *Türk Mikrobiyol.Cem.Derg.*21:234, 1991.
- 40- Cengiz AT., Akdenizli MA., Bingöl N. ve ark.:Kan donörlerinde anti-HCV antikorlarının eliza ile araştırılması, baskıda.
- 41- Keskin K., Sakarya S., Altınay H. ve ark.:Hemodiyaliz merkezlerinde anti HCV pozitifliği sorunu. *Türk Mikrobiyol.Cem.Derg.*21:118, 1991.
- 42- Dienstag JL., Alter HJ.:Non-A, non-B hepatitis:Evolving epidemiologic and clinical perspective.*Sem.Liv.Dis.*6:67, 1986.
- 43- Alter MJ., Sampliner RE.:Hepatitis C and miles to go before we sleep.*N.Engl.J.Med.*321:1538, 1989.
- 44- Hupf U., Möller B., Kuther D., et al.:Longterm follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV).*J. Hepatol.*10:69, 1990.
- 45- Bruix J., Barrera JM., Calvet X., et al.:Prevalance of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 2:1004, 1989.
- 46- Gürakar M., Şentürk H., Akın P., ve ark.:Türkiye’de hepatit C virus (HCV) enfeksiyonu. *Ege Tıp Derg.*29:917, 1990.
- 47- Balık İ., Karaarslan A., Onul M.:Hepatit C virusuna bağlı Türkiye’de ilk tesbit edilen aile enfeksiyonu. 3.Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Bildirisi, 1991.

- 48- Choo QL., Kue G., Weiner AJ., et al.: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244:359, 1989.
- 49- Dienstag JL., Alter HJ.: Non-A, non-B hepatitis: Evolving epidemiologic and clinical perspective. *Semin.Liv.Dis.* 6:67, 1986.
- 50- Choo QL., et al.: Viral hepatitis In: Brit.Med.Bull.Zuckerman AJ(ed) Churchill Livingstone, London, 1990 p:423.
- 51- Polywka S., Laufs R.: Hepatitis C virus antibodies among different groups at risk and patients with suspected non-A, non-B hepatitis. *Infection* 19:27, 1991.
- 52- Vander Poel CL., Reesink HW., Lelie PN., et al.: Anti-hepatitis C antibodies and non-A, non-B posttransfusion hepatitis in the Netherlands. *Lancet* 2:297, 1989.
- 53- Alter HJ., et al.: 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.* 321:1494, 1989.
- 54- Smith DJ.: Hepatitis C update. *Post.Grad.Med.* 90:199, 1991.
- 55- Colombo M., et al.: Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate. *Lancet* 2: 1985.
- 56- Alvarez F., Martez P., Maggiore G., et al.: False positive result of hepatitis C enzyme-linked immunosorbent assay in children with autoimmune hepatitis. *J.Pediatr.* 19:75, 1991.
- 57- Theilman L., Blazek M., Goeser K., et al.: False positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *Lancet* 335.1346, 1990.
- 58- Lok ASF., Ma OCK., Chan TM., et al.: Overestimation of the prevalence antibody to hepatitis C virus in retrospective studies on stored sera. *Hepatology* 14:756, 1991.
- 59- Bresters D., Cuypers HTM., Reesink HW., et al.: Enhanced sensitivity of a second generation eliza for antibody to hepatitis C virus. *Vox.Sang.* 62:231, 1992.
- 60- Alter HJ., Purcell RH., Shih JW., et al.: 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.* 321.1949, 1989.
- 61- Cander Poel CL., Cuypers HTM., Reesink HW., et al.: Confirmation of hepatitis c virus infection by new four antigen recombinant immunoblot assay. *Lancet.* 337:317, 1991.
- 62- Garson JA., Ring C., Tuke P., et al.: Enhanced detection by PCR of hepatitis C virus RNA. *Lancet* 336.878, 1990.
- 63- Bukh J., Purcell RH., Miller RH.: Importance of primer selection for the detection of hepatitis C virus RNA with the polymerase Chain reaction assay. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 89:187, 1992.
- 64- Hacıbektaşoğlu A., Ceylan A., Pahsa A., et al.: A waterborne hepatitis E epidemic in Şırnak and Eruh towns of Siirt. *MedCorps.Internat.* 1.16, 1993.
- 65- Doğanç L., Hacıbektaşoğlu A., Yenen OŞ. ve ark.: Ankara Güvercinlik bölgesinde saptanan su kaynaklı bir non-A, non-B hepatit epidemisi. *GATA bülteni.* 31:141, 1989.
- 66- Khuroo MS.: Study of an epidemic of non-A hepatitis possibility of an other human hepatitis virus distinct from posttransfusion non-A, non-B type. *Am.J.Med.* 618:818, 1980.
- 67- Belabbeles EH., Bougnermouh A., Benatallah a., et al.: Epidemic non-A, non-B viral hepatitis in Algeria. Strong evidence for its spreading by water. *J.Med.Virol.* 16:257, 1985.
- 68- Omata M., Yokosuko A., Takamo S., et al.: Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. *Lancet* 338:914, 1991.
- 69- Magris S., Craxi A., Fabiano C., et al.: Hepatitis C virus replication in chronic liver disease. *J. Hepatol.* 13(Suppl 4):40, 1991.
- 70- Schwarch R.: Chronic posttransfusion non-A, non-B hepatitis and autoimmune chronic active hepatitis aspects on treatment, prognosis and relation to hepatitis C virus. *Scand.J. Infect. Dis. (Suppl)* 79, 1991.