

DEĞİŞİK HASTALIKLARDA AVUSTRALYA ANTİJENİ

Dr. Suat Efe (*) - Dr. Güngör Kaya (**)

Avustralya antijeni, serum hepatitini teşhise yarayan spesifik bir test olarak ortaya atılmıştır. Bu antijen BLUMBERG et al. tarafından Avustralya'nın ilk yerlilerinden gelme birinin serumunda keşfedildiği için Avustralya antijeni adını almıştır.

Çok sık kan transfüzyonu yapılmış hastaların serumlarında düşük dansiteli beta lipoproteinlere karşı izopresipitinlerin meydana geldiği ve bunların diğer erişkin kimselerin serumlarındaki lipoproteinlerle reaksiyon verdikleri 1961 den beri bilinmekteydi (1, 2). 1963 te BLUMBERG et al. (3) çok sayıda tranfüzyon yapılmış hemofilik hastaların serumlarını alarak, yabancı ülkelerden gelmiş 24 kişinin serumları ile karşılaştırmışlar ve iki serumun Avustralya orijinli kişinin serumuyla presipitasyon gösterdiğini saptamışlardır. 1965 ten sonra yapılan araştırmalarda bu antikorun, beta lipoprotein yapısındaki antijenlerden daha başka bir antijenle reaksiyon verdiği anlaşılmıştır. Bu antijene Avustralya antijeni veya kısaca Au antijeni adı verilmiştir. 1968 de PRİNCE, benzer bir metot kullanarak post transfüzyon hepatitinin enkübasyon devresindeki ve akut safhasındaki hastaların kanında ve 4844 gönüllü donörün 8 inin kanında SH (Serum Hepatiti) antijeni adını verdiği bir antijen bulmuştur. Japonya'da (4) ve Birleşik Amerika'da (5) yapılan araştırmalarda Au ve SH antijenlerinin idantik oldukları sonucuna varılmış ve antijene artık Au-SH antijeni adı verilmeğe başlanmıştır. Bu antijenin pozitif bulunduğu kimselerin kanlarının nakledildiği kimselerde serum hepatitinin ortaya çıkması Au-SH antijeninin serum hepatitinin intikalinde gerçekten önem taşıdığını kanıtlamıştır (6, 7). Sonraları daha iyi bir terim ileri sürülmüş ve bu antijene Hepatitis-Associated-Antigen (HAA) denmiştir (8). Dünya Sağlık Teşkilâtı da kan merkezlerine uyarıda bulunarak donörlerin kanında HAA aranmasını tavsiye etmiştir.

Genellikle kabul edilen bir görüşe göre Avustralya antijeni SH virusunun bir molekülü veya onun protein komponentidir (9). Anti-

(*) Şişli Çocuk Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği Şefi.

(**) Aynı Kliniğin Asistanı.

jenik yeteneği ve morfolojik karakteri 60°C de 1 saat, oda sıcaklığında 6 ay ve —20°C de 20 yıldan fazla bir süre değişmeden kalır (9, 10). Antijenin plâsenta yoluyla anneden çocuğa geğebidiğine dair örnekler bildirilmiştir (11). HAA antijeni için kullanılabilir deney hayvanı yoktur. Antijene şempanzelerde sıklıkla rastlanmıştır (12).

Normal popülasyonda Avustralya antijeni Avrupa ve Amerika'da % 0-1 oranında, buna karşılık tropikal bölgelerde ve güney-doğu Asya'da % 2,1-9,5 oranında bulunmuştur (13, 14, 15, 16, 17). Türkiye'de ise Ankara halkında ERTUĞRUL et al. (18) % 3,2 ve PAYKOÇ et al. (19) % 3,6 oranında, İstanbul'da ise ULAGAY et al. (20) % 3,26 oranında Au antijeni saptamışlardır.

Ailesel çalışmalarda Avustralya antijeni pozitifliğinin basit otozomal resesif heredite ile geğebileceği kanıtlanmıştır (21, 22).

Au antijeni serum hepatinin enkübasyon devresinde ortaya çıkar ve sarılığın zuhurundan sonraki 1-2 hafta içinde kaybolur (23, 24, 25, 26, 27).

İnokülasyon anamnezi vermeyen akut hepatit vak'alarının % 10 - 50 sinde Au antijeninin pozitif bulunması ile kanıtlanmış oluyor ki hepatitis B virusu yalnız parenteral yolla değil ağız yoluyla da insandan insana geğebiliyor (28, 29).

Au antijeni pozitif olan viral hepatit vak'alarının kronik hepatitlere, siroza ve hattâ karaciğer kanserine kadar ilerleyebildiği bildirilmiştir ((30, 31, 32, 33, 34). Akut hepatitlerde Au antijeni pozitifliği geğici olduğu halde kronik aktif hepatitlerde bu pozitiflik 1-2 yıl kadar sürebilmektedir (35, 36).

BLUMBERG et al. in bildirdiklerine göre Down sendromunda, lepramatöz leprada ve lösemilerde Au antijeni büyük sıklıkla pozitif bulunmaktadır. Bunlarda genetik ve immunolojik defekt etkisiyle hepatite karşı ileri derecede bir duyarlılık söz konusudur (10, 37, 38, 39).

Sistemik lupus eritematozuslu hastaların da % 25 inde Au antijeni pozitif bulunmuştur (40).

Persiste eden Au antijeni pozitifliğinde immun-kompleks-nefrit husulü bilinmektedir (41).

İnsulin enjeksiyonlarına ve rezistans azalmasına bağlı olarak diabetes mellitus vak'alarında Au antijeninin yüksek oranda pozitif bulunacağı düşünölmüş ve yapılan araştırmada % 6 oranında pozitif bulunmuştur (42).

Avustralya antijeni aramada kullanılan antikorlar hemofili ve aplastik anemi gibi sık sık kan naklini gerektiren hastalıklara mûsab kimselerden elde edilmektedir. Keza Au antijeni ihtiva eden insan se-

rumu ile tavşanları hiperimmünize etmekle de antiserum elde edilmektedir. Antikorun IgG fraksiyonunda olduğu gösterilmiştir (43).

Avustralya antijeninin ve antikorunun tayininde kullanılan metotlar şunlardır. a) Ouchterlony tekniği, b) Gel counter electrophoresis metodu, c) Complement fixation testi, d) Hemaglütinasyon testi, e) Radioimmunoassay, f) İmmünofluoresans tekniği, g) Latex aglütinasyon testi.

Materyal

80 hasta üzerinde çalışılmıştır. Hastaların 43 ünde viral hepatit, 8 inde siroz, 2 sinde kronik hepatit, 4 ünde portal hipertansiyon, 11 inde romatoid artrit, 3 ünde akut lenfoblastik lökoz, 1 inde kronik miyeloid metaplâzi, 3 ünde glomerülonefrit teşhis edilmiş bulunmaktaydı.

Viral hepatit vak'alarımızın 30 u erkek, 13 ü kadın olup yaşları 15-55 arasındadır. 34 ü prodromal belirti vermiş, 9 u vermemiştir. 15 inde inokülasyon anemnezi saptanmış, 28 inde saptanmamıştır. Prodromal belirtilerin ortaya çıkışı hastalığın başlangıcı sayılırsa 2 vak'ada 1 inci haftada, 19 vak'ada 2 nci haftada, 16 vak'ada 3 üncü haftada, 3 vak'ada 4 üncü haftada, 2 vak'ada 5 inci haftada, 1 vak'ada ise 6 ncı haftada Avustralya antijeni aranmıştır.

Hepatit vak'alarımızın 3 ünde anikterik form, 1 inde fulminan form saptanmıştır.

Karaciğer sirozu vak'alarının 6 sı erkek, 2 si kadın olup yaşları 47-70 arasındadır. 2 vak'a ikter anamnezi, 1 vak'a hem ikter hem de alkol anamnezi vermiştir, hiçbir siroz vak'asına transfüzyon yapılmamıştır.

Kronik hepatit vak'alarının biri erkek, biri kadın olup yaşları 41 ve 54 tür. Kan transfüzyonu ve alkol anemnezi vermemişlerdir.

Portal hipertansiyon vak'alarının 4 ü de kadın olup yaşları 28-62 arasındadır. Birinde ikter anemnezi vardır, hiçbirine transfüzyon yapılmamıştır.

Lösemi vak'alarımız 4 ü de erkek olup yaşları 7-51 arasındadır. Akut lökoclu olan 3 üne kan transfüzyonu yapılmıştır, hiçbirisi ikter geçirmemiştir.

Hodgkin vak'alarımızın 3 ü kadın, 1 i erkektir. 25-65 yaşlar arasındadırlar. Hiçbirinde ikter anemnezi yoktur, 2 sine kan nakli yapılmıştır.

Miyeloid metaplâzi vak'ası 3,5 yaşında erkektir. Kan nakli yapılmıştır.

Glomerulonefrit vak'alarımızın 1 i erkek, 2 si kadın olup yaşları 27-43 arasındadır. Birinde akut nefrit, birinde kronik nefrit, üçüncüsünde ise nefritik-nefrotik sendrom tesbit edilmiştir. Hiçbirine kan nakli yapılmamıştır ve hiçbiri ikter geçirmemiştir.

Metot

1. Avustralya antijeni aranmasında Behringwerke'nin Latex aglütinasyon testi kullanıldı. Kolay ve ucuz bir metottur. Kullanılan solüsyon, HAA ya karşı tavşan antikorları ile kaplanmış potistren lateks partiküllerinin sudaki süspansiyonudur. Özel lâm üzerine bir damla hasta serumu konur, üzerine iyi çalkanmış bir damla HAA-Latex reaktifi ilâve edilerek bir çubukla iyice karıştırılır ve 5 dakika sallanır. Aglütinasyon husule gelirse sonuç pozitif olarak kaydedilir. Aynı test lâmı üzerine konan HAA pozitif ve negatif kontrol serumları ile bizim hastanın serumunun HAA-Latex reaktifiyle verdiği aglütinasyon karşılaştırılır. Böylece aldanma olasılığı silinmiş olur.

Testin kritiği: 1971 de yapılan bir kontrollü incelemede 60 Au -pozitif serumdan 47 sinin Latex aglütinasyon testiyle pozitif sonuç verdiği görülmüştür. 10000 donnör serumunda % 2,6 oranında psödo-pozitif reaksiyon verdiği saptanmıştır. KLEY 1972 de klinik pratikte en sık kullanılan 124 ilâçla yaptığı kontrollarda 39 ilâcın Latex aglütinasyon testini değişik derecelerde pozitifleştirdiğini meydana çıkarmıştır (44). Bunun nedeni ise, bu ilâçlarla Latex partiküllerinin fiziko-simik dengesinde meydana gelen değişiklikler olsa gerektir. Bu ilâçların bazıları şunlardır: İsoptin, İnderal, Antistin, Depo-Novadral, Papaverin, Lasix, Kinidin, Prednison, Jectofer, Calcium, Macro-dex, Elektrolit solüsyonları v.s. dir. Latex HAA ile % 0,3 oranında psödo-negatif sonuç çıkabilmektedir. Bu sayılan hata kaynakları gözönünde tutulduğu takdirde Latex aglütinasyon testinin duyarlı bir metot olduğu kabul edilmektedir (45).

2. Transaminazların tayininde Karmen metodu kullanıldı.
3. Rheumatoid factor, Latex fixation testi ile arandı.

Sonuçlar

A — Çeşitli hastalıklarda Avustralya antijeni pozitifliği:

- 1) 43 Viral hepatit vak'asının 14 ünde (% 32,5),
- 2) Karaciğer sirozunun 5 inde (% 62,5),
- 3) 2 Kronik hepatit vak'asının 1 inde (% 50),
- 4) 4 portal hipertansiyon vak'asının 2 sinde (% 50),
- 5) 11 Romatoid artrit vak'asının 3 ünde (% 27,2),

6) 1 Miyeloid metaplazi vak'asında (% 100) test pozitif çıkmıştır.

Buna karşılık

- 1) 4 Lösemi vak'asında,
- 2) 4 Hodgkin vak'asında,
- 3) Glomerülnefrit vak'asında HAA testi negatif sonuç vermiştir.

B — Viral hepatit vak'alarımızda:

a) HAA pozitif 14 vak'anın 8 i erkek (% 57,14), 6 sı kadındır (% 42,86).

b) Yaş gruplarına göre incelendiğinde HAA pozitifliği 15-20 yaşlar arasında, % 7,14, 20-30 yaş grubunda % 50, 30-40 arasında % 7,14, 40-50 grubunda % 21,43, 50-55 yaş grubunda ise % 14,29 oranında bulundu.

c) Prodrom belirtisi gösteren 34 viral hepatit vak'asının 11 inde (% 32,3), prodrom belirtisi göstermeyen 9 vak'anın 3 ünde (% 33,3) HAA pozitif bulunmuştur. Diğer bir ifadeyle HAA pozitif çıkan bu 14 hepatit vak'asının % 78,5 u prodromal belirti göstermiş, % 21,5 u ise göstermemiştir.

d) İnokülasyon anamnezi veren 15 viral hepatit vak'asının 5 inde (% 33,3), inokülasyon anemnezi vermeyen 28 vak'anın 9 unda (% 32,1) HAA pozitif bulunmuştur. Diğer bir ifadeyle HAA pozitif çıkan 14 viral hepatit vak'asının % 35,7 si inokülasyon anemnezi vermiş, % 64,3 ü ise inokülasyon anemnezi vermemiştir.

e) HAA pozitif viral hepatit vak'alarının % 85,7 sinde patolojik SGOT, % 14,3 ünde normal SGOT seviyesi bulunmuştur.

f) HAA pozitif viral hepatit vak'alarının % 78,57 sinde patolojik SGPT seviyesi, % 21,43 ünde ise normal SGPT seviyesi bulundu.

g) HAA tesbiti için en uygun zaman araştırıldı ve prodrom belirtileri başlangıç olarak alındığında:

1. Birinci haftada 1 vak'ada pozitif, 1 vak'ada negatif.
2. İkinci haftada 7 vak'ada pozitif, 12 vak'ada negatif,
3. Üçüncü haftada 5 vak'ada pozitif, 11 vak'ada negatif,
4. Dördüncü haftada 1 vak'ada pozitif, 2 vak'ada negatif,
5. Beşinci haftada 2 vak'ada da negatif,
6. Altıncı haftada 1 vak'ada negatif HAA saptanmıştır.

Tartışma

Viral hepatit vak'alarında elde ettiğimiz Avustralya antijeni ensidansı literatürde bugüne kadar bildirilmiş olan sonuçlara uygunluk göstermektedir (13, 28, 37, 38, 46).

İnokülasyon anamnezi veren vak'aların % 33,3 ünde, böyle bir anamnez vermeyen vak'aların ise % 32,1 inde HAA yı pozitif bulmuş olmamız şaşırtıcı değildir. Bunun izahında 2 yol düşünülebilir: Ya serum hepatiti inokülasyondan başka bir yolla, meselâ ağız yoluyla geçmektedir, ya da hastalarımız iyi anamnez vermemişlerdir. Birinci olasılık daha büyük bir ağırlık taşımaktadır.

Au antijeni pozitif vak'alarımızın % 78,5 i prodromal belirti verdiğine göre serum hepatiti vak'alarının büyük bir çoğunluğunun prodrom belirtisi gösterdiği anlaşılıyor. Buna bakarak, epidemik hepatitle serum hepatitini ayırmada gerek prodrom belirtisi, gerekse inokülasyon anemnezi büyük bir rol oynamamaktadır. Bu antijenin hepatit vak'alarında ancak hastalığın seyri esnasında ve özellikle semptomların ortaya çıkışından itibaren ilk hafta içinde pozitifleştiği, iyileşme döneminde negatifleştiği bildirilmiştir (47, 48). Kendi materyalimizde Au antijenini daha çok ikinci ve üçüncü haftalar içinde pozitif bulduk. Bazı vak'alarımızda dördüncü haftanın sonuna kadar pozitifliğin devam ettiği de anlaşılmıştır.

Transaminaz seviyeleriyle Au antijeni pozitifliği arasında bir korelasyon vardır. Fakat transaminazların negatifleştiği vak'alarda Au antijeni pozitifliği de mümkündür (28). Bizim materyalde de % 14,3 vak'ada SGOT, % 31,43 vak'ada SGPT negatifliğine rağmen Au antijeni pozitif bulunmuştur. Demek ki böyle vak'alar yanıtıcı sayılmamalıdır.

Literatüre göre (13, 18) kadın erkek arasında Au antijeni bakımından fark yoktur. Bizim çalışmada pozitiflik erkekler lehine gözükmiştir.

Literatürde Au antijeninin belli yaşlarda pozitif olduğuna dair kayıtlar vardır (49). Başka bir çalışmada (18) yaşın önemi olmadığı bildirilmiştir. Bizim vak'alarımızdaki durum da Au antijeninin her yaş grubunda pozitif olabileceğini ortaya koymaktadır.

Kronik hepatitlerde Au antijeninin literatür bulgularına göre % 4-60 vak'ada pozitif olduğu anlaşılmaktadır. (31, 32). Biz 2 kronik hepatit vak'asından birinde pozitif bulduk. Vak'a sayımız az olduğu için kesin bir yargı çıkaramıyoruz. Buna karşılık incelediğimiz 8 siroz vak'asından 5 inde Au antijenini pozitif bulmuş olmamız (% 62,5)

enteresandır. Literatürde ise bu oran % 0 ile 32,9 arasında değişmektedir (30, 50). Bunlara göre bizim bulduğumuz oran çok yüksektir. Bu fark, başka ülkelerde sirozun değişik nedenlere bağlı olmasıyla izah edilebilir. Ayrıca bizim vak'a sayımızın azlığı da göz önünde tutulmalıdır. Bir de bazı ilaçların kullanılmış olmasının latex aglütinasyon testini pozitiflemesi olasılığı vardır. Kliniklerimizde siroz vak'alarında Lasix, prednizolon, Epargrisovid gibi psödo-Au-antijeni pozitifliği yaratan ilaçlar sıkça kullanılmaktadır.

Literatürde portal hipertansiyonla Au antijeni pozitifliği arasındaki ilişkiye ait bir kayda rastlamadık. Bizim 4 vak'amızdan 2 sinde pozitif bulunmasını sadece belirtmekle yetiniyoruz. Çünkü vak'a sayımız azdır.

İncelediğimiz 11 romatoid artrit vak'asının 3 ünde Au antijeni pozitif bulundu. Oran % 27,2 dir. Bu 11 vak'anın hepsinde Latex - Rheuma-factor testi pozitif idi. Literatürde Latex aglütinasyon testinin % 2,6 vak'ada pozitif Au antijeni gösterdiğine dair kayıt vardır (51). Bizce latex aglütinasyon testiyle Au antijeni arasında yabancı pozitiflik bakımından bir ilişki yoktur.

Başka araştırmacılar lösemilerde sık kan nakli yapılmasına bağlı olarak Au antijenini % 9-57,1 arasında pozitif bulduklarını bildirmişler ise de (37, 38, 52, 53) biz 4 lösemi vak'amızdan hiçbirinde pozitif bulmadık. Bu vak'alardan 3 ünde mükerrer kan transfüzyonları da yapılmış bulunuyordu. Vak'alarımıza nakledilen kanların Au negatif kanlar olması olasılığı üzerinde durulabilir.

Aynı görüşleri 4 Hodgkin vak'amız için de söyleyebiliriz. İkisine mükerrer kan nakilleri yapılmış olmasına rağmen hiçbirinde Au antijeni bulunamamıştır.

Son olarak ekleyelim ki 3 glomerulonefrit vak'amızda da Au antijeni saptayamadık. Oysa ki literatürde persiste eden Avustralya antijenine bağlı bir immun-kompleks glomerulonefritin husule geldiği bildirilmektedir (41). Belli ki, bizim 3 vak'amızda patogenetik ajan Au antijenine bağlı bir immünolojik fenomen değildi.

Özet

43 viral hepatit, 8 karaciğer sirozu, 4 portal hipertansiyon, 2 kronik hepatit, 11 romatoid artrit, 4 lökoz, 4 Hodgkin, 1 miyeloid metaplazi, 3 glomerulonefrit vak'ası olmak üzere toplam 80 hastada Avustralya antijeni ensidansı incelenmiş ve alınan sonuçlar literatür bulgularıyla karşılaştırılmıştır.

Au antijeni tesbitinde Behringwerke'nin Latex aglütinasyon testinden yararlanılmıştır.

Avustralya antijeni akut hepatitlerde % 32,5, karaciğer sirozunda % 62,5, kronik hepatitte % 50, romatoid artritte % 27,2, portal hipertansiyonda % 50 oranında, keza 1 miyeloid metaplazi vak'asında pozitif bulunmuştur. Buna karşılık lösemi, Hodgkin, glomerulonefrit vak'alarında Au antijeni saptanmamıştır.

Viral hepatitlerde:

1. Bulgularımıza göre Au antijeni pozitifliği erkeklerde daha sıktır.

2. Her yaş grubunda Au antijeni pozitifliği ile karşılaşmıştır.

3. Epidemik hepatitle serum hepatitini birbirinden ayırmada prodrom ve inkübasyon anamnezinin rolü olmadığı, buna karşılık inkübasyon periyodunun önemli rol oynadığı söylenebilir.

4. Au antijenin tesbiti için en uygun zaman, prodrom belirtilerinin zuhuru başlangıç olarak alındığında, ilk 2 haftalık süredir. İlk 4 hafta içinde pozitiflik beklenebilir. Buna göre Au aranması hastalığın manifest olduğu süre içinde yapılmalıdır.

5. Transaminaz değerleri normal iken Avustralya antijeni pozitifliği söz konusu olabilir.

6. Avustralya antijeninin yalnız parenteral yolla değil, oral yolla da SH virusunun geçebildiğini kanıtlar tarzda, inokülasyon anamnezi vermeyen hepatit vak'alarında da pozitif çıkabildiği unutulmalıdır.

Summary

The incidence of Australia antigen has been investigated in total 80 cases of various diseases, namely 43 acute viral hepatitis, 8 liver cirrhosis, 4 portal hypertension, 2 chronic hepatitis, 11 rheumatoid arthritis, 4 leukemia, 4 Hodgkin's disease, 1 myeloid metaplasia and 3 glomerulonephritis. In determining Australia antigen, Behringwerke's Latex agglutination test has been employed.

Australia antigen has been found positive in following proportions: acute hepatitis 32.5 %, liver cirrhosis 62.5 %, chronic hepatitis 50 %, rheumatoid arthritis 27.2 %, portal hypertension 50 %, and in one case of myeloid metaplasia. In cases of leukemia, Hodgkin's disease, glomerulonephritis no Australia antigen has been found.

In viral hepatitis:

1. According to our findings the presence of Australia antigen is more frequent among men.
2. Au antigen may be seen in every age group.
3. In differentiating epidemic hepatitis and serum hepatitis it can be said that incubation period is more important than prodromal findings and history of inoculation.
4. Au antigen may be found in the blood of patients within the first 14 days of the onset of symptoms and is usually present within the first 4 weeks.
5. Au antigen can also be found while serum transaminases levels are normal.
6. Au antigen can be found in cases of hepatitis with no history of inoculation.

LITERATUR

- 1 — Allison, A.C. ve Blumberg, B.S.: An isoprecipitation reaction distinguishing human serum protein types. *Lancet* I:634, 1961.
- 2 — Blumberg, B.S. ve Allison, A.C.: Studies on the isoprecipitin determined human serum polymorphism. *Proceeding of the second International Congress of Human Genetics (Roma)* p. 733, 1961.
- 3 — Blumberg, B.S., Alter, H.J. ve Visnich, S.A.: New antigen in leukemia sera. *J.A.M.A.* 191:541-546, 1965.
- 4 — Gocke, D.J., Greenberg, H.B. ve Kavey, N.B.: Correlation of Australia antigen with posttransfusion hepatitis. *J.A.M.A.* 212:5, 1970.
- 5 — Okochi, K. ve Murakami, S.: Observation on Au antigen Japanese. *Wox. Sang.* 15:374, 1968.
- 6 — Barker, L.F. et al.: Transmission of serum hepatitis. *J.A.M.A.* 211:1509, 1970.
- 7 — London, N.T. et al.: An epidemic of hepatitis in a chronic hemodialysis unit: Au antigen and differences in host response. *New Engl. J. Med.* 281:257, 1969.
- 8 — Drews, J., Sachs, V. ve Woldvogel, B.: Bemerkungen zum Problem des Australia-Antigens als aetiologischen Faktors für die Entstehung einer Virus-Hepatitis. *Dtsch.med.Wschr.* 96:1893, 1971.
- 9 — Barker, L.F. et al.: Antigenic and physical properties of virus-like particles in sera of hepatitis patients. *J. Immun.* 102:1529, 1969.
- 10 — Almeida, J.D. et al.: Imluno-electron-microscopy of the Australia-SH (serum hepatitis) antigen. *Microbios* I:117-123, 1969.
- 11 — Schweitzer, I.I. ve Spears, R.L.: Hepatitis-associated-antigen in mother and infant. *New Engl. J. Med.* 283:570, 1970.
- 12 — Hirschman, R.J. et al.: Virus-like particles in sera of patients with infectious and serum hepatitis. *J.A.M.A.* 208:1660-1670, 1969.

- 13 — Sutnick, A.I., London, W.T. ve Blumberg, B.S.: Au antigen and the guest for a hepatitis virus. *Amer. J.Dig.Dis.* 14:189-194, 1969.
- 14 — Banke, O. et al.: Australia antigen and antibody in 10000 Danish blood donors. *Lancet* I:860, 1971.
- 15 — Blumberg, B.S. et al.: Hepatitis of susceptibility to infection in human. *Proc.Nat.Acad.Sci. USA.* 62:1108, 1969.
- 16 — Deinhardt, F. et al.: Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys, I. Transmission of disease serial passages and description of liver lesions. *J.Exp.Med.* 125:673, 1967.
- 17 — Prince, A.M.: Au antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc.Nat.Acad.Sci. USA.* 60:814, 1968.
- 18 — Erluğrul, M. ve Say, B.: Hacettepe Hastanesinde Avustralya antijeni çalışmaları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 14:2, 58-63, 1971.
- 19 — Paykoç, Z. et al.: Kan donörlerinde Avustralya antijeni. *T. Tıp Akad. Mec.* 83, 1972.
- 20 — Ulagay, İ. et al.: Türk Tıp Cemiyetinde Nisan 1973 te tebliğ edilmiş, henüz yayınlanmamıştır.
- 21 — Blumberg, B.S. et al.: Family studies of a human isoantigen system (Au antigen). *Amer J. Human Genet.* 18:594, 1966.
- 22 — Blumberg, B.S. et al.: Australia antigen as a hepatitis virus. Variation in host response. *Amer.J.Med.* 48:1, 1970.
- 23 — Blumberg, B.S. ve Sutnick, A.I. et al.: Australia antigen and hepatitis. *New Eng.J.Med.* 13:1970.
- 24 — Kabot, U. et al.: Australia (SH) Antigen. Befunde bei Leberkranken und Blutspendern. *Dtsch.med.Wschr.* 95:2157, 1972.
- 25 — Lange, W., Köhler, H ve Apodaca, J.: Zum Verhalten von Hepatitis-Associated-Antigen (HAA) bei Patienten mit Virus-Hepatitis. *Zbl. Bakt. I.* 215, 153, 1970.
- 26 — Müller, R., Kreth, H.W. ve Deicher, H.: Die Bedeutung der Antigenämie für den Verlauf der Australia-Antigen positiven Hepatitis. *Dtsch. med. Wschr.* 96:1268, 1971.
- 27 — Schober, A. et al.: Nachweis inapparenter Infektionen im Rahmen eines Ausbruches von übertragbarer Gelbsucht mit positivem Australia (SH) - Antigen-Befund. *Dtsch.med.Wschr.* 95:2582, 1970.
- 28 — Ulagay, İ., Barut, Y. ve Saraçbaşı, Z.: Akut hepatit vak'alarında Au-SH insidensi hakkında. *T. Tıp Cem. M.* 10:37, 458-462, 1971.
- 29 — Prince, A.M. et al.: *New Engl. J. Med.* 282:987, 1970.
- 30 — Fox, R.A., Niazi, S.R. ve Sherlock, S.: Hepatitis-associated-antigen in chronic liver disease. *Lancet* II:609, 1969.
- 31 — Mathews, J.D. ve Mackay, I.R.: Australia-antigen in Australia. *Brit. Med. J.* I:259, 1970.
- 32 — Pesendorfer, F., Krassmitky, O. ve Wewelka, F.: Immonoelektrophoretischer Nachweis von «hepatitis associated antigen» (Au-SH). *Klin-Wschr.* 48:58, 1970.
- 33 — Shulman, N.R., Kneep, C.S. ve Coleman, C.N.: Hepatitis-associated-antigen. *Amer.J.Med.* 49:681, 1970.

- 34 — Wright, R., Mc Collum, R.W. ve Klatskin, G.: Au antigen in acute and chronic liver disease. *Lancet* II:117, 1969.
- 35 — Bulkley, B.H. et al.: Chronic active hepatitis: Distinctions based on circulating hepatitis-associated-antigen. *Amer.J.Med.* 49:675-676, 1970.
- 36 — Ward, R., Borchert, P. ve Wrioth, E.: Hepatitis B antigen in saliva and mouth washing. *Lancet* II:726, 1972.
- 37 — Bayer, M.E., Blumberg, B.S. ve Werner, B.: Particles associated with Australia antigen in the sera of patients leukemia, Down's syndrome and hepatitis. *Nature (London)* 218:1057, 1968.
- 38 — Blumberg, B.S. et al.: Australia antigen in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann.Intern.Med.* 66:924-930, 1967.
- 39 — Blumberg, B.S. et al.: Association between lepramatous leprosy and Australia antigen. *Lancet* II:173, 1967.
- 40 — Allarcon-Segovia, D.: Australia antigen in systemic lupus. *New Eng. J.* 8:284, 448, 1971.
- 41 — Maintz, J. et al.: Eine Sonderform der chronischen Glomerulonephritis. IgA - IgG-Nephropathie. *Dtsch.med.Wschr.* 97:1527-1533, 1972.
- 42 — Hasslancher, Ch., Whall, P. ve Sanwald, R.: Australia-Antigen bei Diabetikern. *Dtsch.med.Wschr.* 98:301, 1973.
- 43 — Alter, H.J. ve Blumberg, B.S.: Further studies on a new human isoprecipitation system (Au antigen). *Blood* 27:297, 1966.
- 44 — Kley, S.: Falsch - positive Ergebnisse mit dem Latex - Fixationstest auf Australia (SH)-Antigen durch Medikamente. *Dtsch.med.Wschr.* 97:1547, 1972.
- 45 — Leach, J.M. ve Ruck, B.J.: *Brit.Med.J.* 4:597, 1971.
- 46 — Blumberg, B.S., Sutnick, A.I. ve London, W.T.: Australia antigen and Hepatitis. *J.A.M.A.* 207:1895-1896, 1969.
- 47 — Giles, Y.P. et al.: Relation of Australia (SH) antigen to the Willow brook MS-2 strain. *New Eng.J.* 281:119-122, 1969.
- 48 — Sanwald, R.: Australia (SH)-Antigen bei Blutspendern und Empfängern. *Dtsch.med.Wschr.* 96:307, 1971.
- 49 — Volk, P. ve Wechsler, H.J.: Australia (SH)-Antigen: Haeufigkeit Nachweisbarkeitsdauer in vitro, preenatales Auftreten und rechtliche Probleme. *Dtsch.med.Wschr.* 96:405, 1971.
- 50 — Antony, P. et al.: Hepatitis-associated antigen and antibody in Uganda: Correlation of serological testing with histopathology. *Brit.Med.J.* 5:797, 1972.
- 51 — Hoechst Pharmaceutical: Methods and reagents for the detection of HAA (Hepatitis-Associated-Antigen), 1972.
- 52 — Blumberg, B.S., Sutnick, A.I. ve London, W.T.: Hepatitis and leukemia their relation to Australia antigen. *Bull.N.Y.Acad.Med.* 44:566-586, 1968.
- 53 — Gedikoğlu, G., Savaş, G. ve Kudoğlu, G.: Australia antigen in a hospital population. Istanbul University Istanbul Medical Faculty, 2nd Scientific Congress, May 28-30, 4, 1973.