

GEBELERDE VE BEBEKLERİNDE HEPATİT B VİRUS BELİRLEYİCİLERİ VE DOKU ANTİJENLERİYLE İLİŞKİSİ*

THE SEROLOGIC MARKERS OF HEPATITIS B VIRUS IN PREGNANT
WOMEN AND THEIR NEWBORN INFANTS AND RELATIONSHIP
BETWEEN HLA ANTIGENS

İlhan Malik ABACI**, Ruhan DÜŞÜNSEL***, Türkan PATIROĞLU***
Neşide ÇETİN***, Hüseyin KILIÇ****

Özet: Kayseri bölgesinde gebelerde Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) prevalansı ve fetal bulaşma oranını araştırmayı amaçlayan bu çalışmaya 1 Kasım 1992 - 1 Haziran 1993 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne doğum için yatan 400 gebe ve yenidoğan bebekleri dahil edildi. Gebelerin tümünden ve HBsAg (+) gebelerden doğan bebeklerden alınan kan örneklerinde hepatit B virus (HBV) belirleyicileri çalışıldı. Gebelerin % 31.75'i HBV'e karşı serokonversiyon gösterirken, HBsAg taşıyıcılık prevalansı % 3.75, HBeAg pozitifliği ise % 0.25 bulundu. HBsAg'nin perinatal geçişi % 26.6, anti-HBe'nin varlığında ise perinatal geçiş % 23 oranlarında bulundu. HBsAg (+) gebelerden doğan tüm bebeklere kombine immünoprofilaksi (HBVac + HBIG) uygulandı. İkinci doz kombine immünizasyon sonucunda bebeklerde % 84.6 oranında koruyucu antikor (anti-HBs) düzeyleri elde edildi. HBsAg taşıyıcılığı ile HLA arasında bir ilişki bulunamadı; ancak HBV'e karşı bağışıklığın oluşmasıyla B35 antijeninin, HBsAg'nin perinatal geçişiyle A3 antijeninin, bebeklerde yetersiz immün cevapla da B5 antijeninin ilişkili olabileceği belirlendi.

Summary: In order to evaluate the prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) carriers in pregnant women and the rate of perinatal transmission of HBsAg to their fetuses, 400 women who delivered in Erciyes University hospital between November 1, 1992 and June 1, 1993 and their newborn infants were investigated in this study. Serologic markers for hepatitis B virus (HBV) were determined in blood samples of pregnant women and their newborn infants. While 31.75% of pregnant women

* Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

** Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Ermenek/Karaman.

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri.

**** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

showed seroconversion for HBV, the prevalence of HBsAg carriers was found 3.75% and HBeAg positivity was found 0.25%. Perinatal transmission rate of HBsAg was 26.6% and 23% in the co-existence of HBeAg. Following combined immunoprophylaxis 84.6% of the babies developed protective antibody (antiHBs) levels. There was no correlation between HLA and HBsAg carrier status; but some relation was found between B35 antigen and HBV immunity. Our results also suggested a relation between perinatal transmission and fetal A3 antigen, as well as B5 antigen and insufficient response of infants to immunization.

G İ R İ Ő

Hepatit B virusu mortalite ve morbiditesi yüksek enfeksiyöz hepatitlerin önde gelen nedenlerinden biridir (1). Dünyada belirlenmiş HBsAg taşıyıcılarının % 95'inin gelişmekte olan ülkelerde, coğrafi bölge olarak ise % 90'ının Asya kıtasında yaşadığı saptanmıştır (2-6). HBV en çok perinatal geçiş yoluyla yayılır (1, 2, 7, 8). "Materno-Fetal Transmission" (MFT) olarak da bilinen bu bulaşma şekli dünya genelinde HBsAg taşıyıcılık sıklığı yönünden orta endemik kuşak'ta yer alan ülkemiz için de büyük önem taşımaktadır. (8, 9). HBV enfeksiyonunun dünyanın farklı bölgelerinde endemik olarak bulunmasında ırk, etnik, genetik, coğrafi yapı farklılıklarının etkili olabileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (10, 11). Bu nedenle dünyada ve ülkemizde sürekli güncelliğini koruyan HBsAg'nin bölgedeki gebe kadınlardaki prevalansını, perinatal geçiş oranını ve HBsAg taşıyıcılığı, bağışıklığı ve perinatal geçişinin Human Lökosit Antijen (HLA) ile ilişkisini belirlemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, 1.11.1992 - 1.06.1993 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne doğum için yatan 400 gebe kadın ve bunlardan doğan çocuklarda yapıldı.

HBsAg taşıyıcısı gebelerden doğan bebeklere rekombinant aşı (Genhevac B Pasteur) ve hepatit B hiperimmunglobulin (Hepumonberna) ile immünoproflaksi yapıldı. Rekombinant aşı 0., 1. ve 6. aylarda (0.5 cc = 10 µg), HBIG ise 0., 3 ve 6. aylarda (ikinci ve üçüncü dozlar kontrol HBV belirleyicilerine göre yapılmak üzere 0.5 cc dozunda) i.m. yolla yapılarak aktif ve pasif immünizasyon takvimi birlikte uygulandı (7).

Çalışmaya alınan gebe kadınların tümünde ve HBsAg (+) gebelerden doğan bebeklerde HBV belirleyicileri (HBsAg, HBeAg, AntiHBc IgM, AntiHBcIgG, AntiHBe, AntiHBs) çalışıldı. Ayrıca bu bebeklere iki doz aşıdan sonra iki-altı aylık dönem içinde perinatal geçiş ve immünizasyon sonucu gelişebilecek serokonversiyonun değerlendirilmesi için HBV belirleyicileri tekrarlandı.

HBV belirleyicileri hastanemiz merkez seroloji laboratuvarında ticari olarak bulunan hazır kitlerle (antiHBcIgM için Wellcome, diğerleri için Pasteur kitleri) mikro ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Çalışmanın ikinci kısmında da HBsAg taşıyıcısı olduğu belirlenen 10 gebe kadında, bunlardan doğan 10 bebekte ve HBV'ne karşı bağışık olduğu saptanan 10 gebe kadında HLA Klas I ve II antijenler (Biotest 8224120, 824123) çalışıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı (12).

B U L G U L A R

Tablo I'de çalışmada incelenen 400 gebe kadının HBV ile karşılaşma durumu verilmiştir. Buna göre gebelerin HBV ile karşılaşma prevalansı % 31.75 olarak bulunmuştur (Tablo I).

Tablo 1
Gebelerde HBV ile Karşılaşma Prevalansı

HBV ile Temas Durumu	n	%
Serokonversiyonlu gebeler	127	31.75
Seronegatif gebeler	273	68.25
Toplam	400	100.00

Gebelerin HBV belirleyicileri incelendiğinde de HBsAg taşıyıcılık prevalansının % 3.75, HBeAg prevalansının da % 0.25 olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2
Gebelerde HBV Belirleyicilerinin Prevalansı

HBV Belirleyicisi	n	%
HBsAg	15	3.75
HBeAg	1	0.25
Anti-HBcIgM (230 olguda)	1	0.43
Anti-HBcIgG	91	22.75
Anti-HBe	63	15.75
Anti-HBs	107	26.75

Çalışmaya alınan 400 gebenin birinden üçüz, altısından ikiz olmak üzere 406 canlı bebek doğdu (iki bebek inutero ölmüştü).

HBsAg (+) 15 gebeden doğan bebeklerin doğumda 4 (% 26.6)'ünün HBsAg'i pozitif iken 11 (% 73.4)'inin negatif olup perinatal geçiş oranı % 26.6 olarak belirlenmiştir (Tablo 3). Anti-HBe'nin varlığında (n: 13) ise HBsAg'nin perinatal geçiş oranı (n: 3) % 23'dür (Tablo 3).

Tablo 3

HBsAg (+) Olan Gebelerdeki HBV Belirleyicilerinin Perinatal Geçiş Oranları

HBV Belirleyicisi	Perinatal Geçiş	
	n	%
HBsAg (n: 15)	4	26.6
HBeAg (n: 1)	1	100.0
Anti-HBcIgM (n: 1)	0	0.0
Anti-HBcIgG (n: 15)	15	100.0
Anti-HBe (n: 13)	13	100.0
Anti-HBs (n: 2)	1	50.0

HBsAg (+) 15 gebeden doğan bebeklerin 4'ünde (% 26.6) HBsAg (+) iken, anti-HBs 2'sinde (% 13.3) pozitif idi (Tablo 4). HBsAg'i sebat eden iki olgudan biri asemptomatik taşıyıcı iken (3 aylıkken bakılmıştı), diğeri dört aylıkken fulminan hepatit sonucu kaybedildi.

Tablo 4

HBsAg (+) Gebelerin Bebeklerinin HBV Belirleyicilerinin Prevalansı

HBV Belirleyicileri	n	%
HBsAg	4	26.6
HBeAg	1	6.6
Anti-HBcIgM*	0	0.0
Anti-HBcIgG	15	100.0
Anti-HBe	13	86.6
Anti-HBs	2	13.3

* Anti HBcIgM 9 olguda çalışıldı.

Maternal hepatit B'li bebeklerin immünizasyon sonrası ikisinde 2 aylıkken, sekizinde 3 aylıkken, ikisinde 5 aylıkken, birinde 6 aylıkken kontrol HBV belirleyicileri çalışıldı. Doğumda antiHBs iki bebekte (% 13.3) pozitif iken immünizasyon sonrası 11 bebekte (% 84.6) pozitif oldu (Tablo 5).

Tablo 5

Maternal Hepatit B'li 13 Bebeğin İmmünizasyon Sonucu 2-6 Aylık Dönemdeki Kontrol HBV Belirleyicilerinin Dağılımı

HBV Belirleyicileri	n	%
HBsAg	2	15.3
HBeAg	1	7.6
Anti-HBcIgM (n: 9)*	1	11.1
Anti-HBcIgG	13	100.0
Anti-HBe	10	76.9
Anti-HBs	11	84.6

* AntiHBcIgM 9 olguda çalışıldı.

HBeAg pozitifliği kontrol HBV belirleyicilerine göre asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı olduğu saptanan bebekte görülürken, anti-HBc IgM pozitifliği fulminan hepatit sonucu kaybedilen hastada belirlendi. Anti-HBs; immünoproflaksi uygulanan 13 bebeğin 11 (% 84.6)'inde pozitifleşirken iki bebekte negatif kaldı.

Çalışmanın ikinci kısmında HBsAg taşıyıcısı ve bağışık gebeler ile, oluşturulan bebek gruplarında klas I ve klas II doku antijenleri çalışıldı. HBsAg'nin perinatal geçişinde etkili klas I antijenlerinin değerlendirmesi Tablo 6'da görülmektedir. Görüldüğü gibi A3 antijeninin HBsAg'nin perinatal geçişinde risk oluşturduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

Tablo 6
Klas I Antijenlerinin HBsAg'nin Perinatal Geçişile İlişkisi

HLA		HBsAg (+) Bebek (n: 4)	HBsAg (-) Bebek (n: 6)	X ²	P
A1	+	1	3	0.38	> 0.05
	-	3	3		
A2	+	2	2	0.88	> 0.05
	-	2	4		
A3	+	3	0	0.03	< 0.05
	-	1	6		
B5	+	2	1	0.33	> 0.05
	-	2	5		
B12	+	3	1	0.12	> 0.05
	-	1	5		
B18	+	0	2	0.33	> 0.05
	-	4	4		

HBV'na karşı bağışıklığın gelişimiyle klas I antijenlerinden B35'in ilişkisinin olduğu Tablo 7'de görülmektedir ($p < 0.05$).

Tablo 7
HBV'na Karşı Bağışıklığın Gelişimiyle Klas I Antijenlerinin İlişkisi

HLA		HBsAg (+) Gebeler (n: 10)	Bağışık Gebeler (n: 10)	X ²	P
A1	+	3	4	0.50	> 0.05
	-	7	6		
A3	+	2	4	0.13	> 0.05
	-	8	6		
A32	+	3	0	0.10	> 0.05
	-	7	0		
B18	+	1	3	0.29	> 0.05
	-	9	7		
B35	+	0	4	0.04	< 0.05
	-	10	6		
Cw4	+	2	4	0.37	> 0.05
	-	8	6		

Bebeklerin immünizasyona yetersiz cevabında klas I antijenlerinden B5'in rol oynadığı Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8
Bebeklerin İmmünizasyona Cevaplarıyla Klas I Antijenlerinin İlişkisi

HLA		Aşıya Cevaplı Bebekler (n: 8)	Aşıya Cevapsız Bebekler (n: 2)	X ²	P
A1	+	3	1	0.86	> 0.05
	-	5	1		
A3	+	2	1	0.93	> 0.05
	-	6	1		
A11	+	2	0	0.62	> 0.05
	-	6	2		
A32	+	3	0	0.33	> 0.05
	-	5	2		
B5	+	1	2	0.03	< 0.05
	-	7	0		
Cw4	+	4	0	0.33	> 0.05
	-	4	2		

Buna karşılık HLA klas II antijenlerinin; HBsAg taşıyıcılığı ve bağışıklığın oluşumunda ve HBV'e karşı immünizasyon cevabının gelişmesi ile HBsAg'nin perinatal geçişi yönünden oluşturulan gruplar arasında anlamlı dağılım farkı görülmemiştir.

T A R T I Ş M A

Kayseri bölgesindeki gebe kadınlarda HBV serokonversiyon oranının % 31.75 olması Türkiye genelinin sonuçlarıyla uyumlu olup her üç kişi veya gebenin birinde HBV ile temasın olduğunu gösterir (4). Gebelerde belirlenen % 3.75'lik HBsAg pozitifliği ülkemizde yapılmış diğer çalışma sonuçlarıyla (% 9.8, % 8, % 5, % 4.8, % 3.6) (4, 13-17) uyumlu olup, Dönmez ve ark.'nın (18) Kayseri bölgesinde 1986 yılında yaptıkları çalışmada bulunan % 9.45'lik orandan düşüktür. Gebe popülasyonundaki gerek HBsAg taşıyıcılık prevalansı ve gerekse serokonversiyon oranları Türkiye'nin orta endemik düzeyli ülkeler grubunda bulunmasıyla uyumluluk göstermektedir. Ancak çalışma sonucunda ortaya çıkan % 26.6'lık perinatal geçiş oranı, Türkiye'deki daha önce yapılmış çalışmalardan elde edilen % 0'dan % 57'ye dek değişen perinatal geçiş oranlarıyla uyumlu olsa bile orta endemik bölge ülkelerinin perinatal geçiş oranlarıyla uyusmamaktadır (4, 13-17). Çünkü HBeAg'nin prevalansında düşüklük ile karakterize olan bölgede HBV'nun bulaşmasının perinatal geçişten çok 1-5 yaşları arasında horizontal bulaşma yoluyla olması beklenir. Gerçekte de çalışmamızda HBeAg sadece bir gebe kadında belirlenmiştir. Orta endemik düzeyli ülkelere alışılmamış bir şekilde HBeAg'inden bağımsız olarak perinatal geçiş oranının yüksek olduğu saptanmıştır. HBsAg (+) ve antiHBe (+) olan annelerden doğan bebeklerin HBV ile enfekte olma olasılığı % 15-25 olarak bildirilmektedir (16, 19). Bu oran bizim çalışmamızdaki % 23 oranıyla uygunluk göstermektedir. Bu sonuçlar polimeraz zincir reaksiyonu ile gösterilen antiHBe (+) HBsAg (+) serumlarda HBV DNA'sının titrelerinin kaybolmadığı ve enfektivitenin devam ettiği yolundaki görüşleri doğrulamaktadır.

Çalışmamızda HBsAg (+) olan annelerden doğan bebeklere uyguladığımız kombine immünizasyon (HBVac + HBIG) sonucunda, 2-6 aylık dönemler arasında % 84.6 oranında anti-HBs pozitifliği elde edildi. Bu sonuç, ikinci aşının sonunda beklenen % 70-90 arasındaki anti-HBs pozitiflik oranıyla uyumlu bir değerdir (7, 19, 20).

Literatürde belli bir doku antijenik yapısında olmanın, HBsAg taşıyıcılığı, bağışıklığı, bulaştırıcılığı ve immünizasyona yetersiz cevabın gelişimiyle ilişkisi olabileceğini telkin eden çalışma sonuçları yayınlanmıştır (9-11, 21).

HBsAg taşıyıcılığının gelişmesiyle B8, B12, B17 ve B35'in ilişkisinin olduğu bildirilmektedir. Değişik çalışmalarda bu antijenlerin HBsAg taşıyıcılığı yanında kronik aktif hepatit ve kronik persistan hepatit gelişimiyle de ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (10, 22-28). Bizim çalışmamızda B8, B12, B17 antijenleriyle taşıyıcılığın gelişmesi arasında ilişki saptanamamıştır. Ancak çalışmamızda bağışıklığın gelişmesiyle B35'in ilişkisinin olduğu saptanmıştır ki bu sonuç Hattum ve ark.'nın (22) sonuçlarıyla uyumludur.

Literatürde HBsAg'nin perinatal geçişinde HLA'nın ilişkisine ait bir çalışmaya rastlanmazken HBV'na organizmanın cevabının belirlenmesinde DR1, DR4 ve DQW1'in rol oynayabileceği bildirilmektedir (14, 21, 25).

Çalışmada doğumda HBsAg (+) ve (-) olan bebek grupları karşılaştırıldığında A1, A2, A3, B5, B12, B18, DQ1, DQ3, DQ8'in diğer antijenlere oranla dağılım farklılığı gösterdiği belirlendi. Fakat perinatal geçişin oluşmasıyla sadece A3 antijeninin varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Literatürde posttransplant CMV enfeksiyonunun gelişmesiyle donörün A3 antijenik yapısında olması arasında ilişki olduğundan ve CMV'un A3 antijenini reseptör olarak kullanabileceğinden bahsedilmektedir (29). Buradan hareketle, HBsAg'nin perinatal geçişinde A3 antijenini reseptör olarak kullanmış olabileceği düşünülebilir. İstatistiki açıdan önemsiz olmakla beraber A1, B18, DQ1, DQ3 ve DR8'in perinatal geçiş aleyhinde, A2, B5 ve B12'nin ise perinatal geçiş lehinde dağılım gösterdiği tesbit edildi. Bu hususta literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

Literatürde immünizasyona yetersiz cevap ile DR7 ilişkisinden bahsedilmektedir (30). Bizim çalışmamızda ise sadece B5 ile yetersiz immünizasyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, HBV'nun yaygınlığı yönünden orta endemik ülkeler arasında yer alan Türkiye'de HBV enfeksiyonlarının kontrol altına alınması için gebelerin rutin HBsAg taramalarının yapılması ve HBsAg (+) olduğu saptanan gebelerden doğan bebeklerin olabildiğince erken kombine immünizasyona alınması, HBV'nun HLA doku grupları ile ilişkisinin belirlenmesi için de daha geniş sayıda çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Balistreri WF: Viral hepatitis. *Pediatr Clin North Am*, 1988, 35: 375-407.
2. Badur S: Hepatit B Virusu ve B tipi hepatitde bağışıklık, s. 1-20. Hücre kültürleri ve viroloji kuramsal ve uygulamalı kursu seminer notları, İstanbul Tıp Fakültesi 1989, Çapa-İstanbul.
3. Badur S: HBV viroloji ve serolojik tanı, s. 4-61. Kılıçturgay K. (ed), *Viral Hepatit'92*, 1992, Tayf Ofset, İstanbul.
4. Balık İ: Dünyada ve Türkiye'de hepatit B epidemiolojisi, s. 62-72. Kılıçturgay K. (ed), *Viral Hepatit'92*, 1992 Tayf Ofset, İstanbul.
5. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM: *Infectious Diseases of Children*, pp. 103-138, 8 th ed, 1985, The CV Mosby Company, St. Louis.
6. Kuru Ü, Turan Ö, Ceylan Y ve ark.: Gebelerde HBsAg taşıyıcılığı. *Klinik Dergisi*, 1992, 5: 83-86.
7. Beasley RP, Lee GC, Roan CH, et al: Prevention of perinatally transmitted HBV infections with HBIG and Hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1983, 2: 1099-1102.
8. Bruguera M: Epidemiology and prophylaxis of hepatitis B, pp. 16-25. In Rodes J, Arroyo V (eds), *Therapy in Liver Diseases*, 1992, Ediciones Doyma, Barcelona.
9. Cole FS: Viral infection of the fetus and newborn, pp. 331-349. In Taesch HW, Ballard RA, Avery ME (eds), *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn*, 6 ed, 1991, WB Saunders Company, Philadelphia.

10. Hillis WD, Hillis A, Bias W: Associations of HBsAg'emia with HLA locus B specificities. *N Eng J Med*, 1977, 296: 1310-1314.
11. Papaevangelou G, Hoofnagle JH: Transmission of HBV infection by asymptomatic chronic HBsAg carrier mothers. *Pediatrics*, 1979, 63: 602-605.
12. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: Biyoistatistik. s. 125-154, 2. baskı, 1990, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara.
13. Erten O, Önvural A, Uçar A ve ark.: HBsAg'nin vertikal transmissionunun incelenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1987, 2: 95-102.
14. Olgun N, Dirik E, Kavukçu S ve ark.: İzmir yöresinde HBV'nun perinatal geçiş sıklığı. *İnfeksiyon Dergisi*, 1991, 5: 117-120.
15. Özekici Ü, Ulusoy M, Perk M ve ark.: HBsAg (+) annelerin bebeklerinde HBsAg pozitiflik oranı. *İnfeksiyon Dergisi*, 1989, 2: 257-259.
16. Tekeli ME, Kurt H, Balık İ, Özkan H: Gebelerde HBsAg prevalansı ve HBV'nun taşıyıcı annelerden yenidoğana geçişi. *İnfeksiyon Dergisi*, 1990, 4: 627-632.
17. Tuncer İ, Fındık D: Anne ve bebek kordon kanında hepatit B yüzey antijeni araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 1988, 2: 261-265.
18. Dönmez ME, Dalkılıç E, Kılıç H: Anne ve yenidoğan kan serumlarında HBsAg. s. 250. Tümbay E, Anğ Ö, Karakartal G, (eds), I. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, İzmir 1987.
19. Sherlock S: *Hepatology*, pp. 251-279, 7 ed, 1985, Blackwell Scientific Publication, London.
20. Andre FE: Summary of safety and efficacy data on a yeast derived hepatitis B vaccine. *Am J Med*, 1989, 87: 14-20.
21. Ghendon Y: Perinatal transmission of hepatitis B virus in high incidence countries. *J Virol Methods*, 1987, 17:69-79.
22. Hattum JY, Schreuder GM, Schalm SW: HLA antigens in patients with various courses after HBV infection. *Hepatology*, 1987, 7: 11-14.
23. Kew MC, Gear AJ, Baumgarten J: Histocompatibility antigens in patients with hepatocellular carcinoma and their relationship to chronic HBV infection in these patients. *Gastroenterology*, 1979, 77: 537-539.
24. Patterson MJ, Hourani MR, Mayor GH: HLA antigens and HBV. *N Eng J Med*, 1977, 297: 1124.
25. Pollack MS, Rich RR: The HLA complex and the pathogenesis of infectious diseases. *J Infect Dis*, 1985, 151: 1-7.
26. Ritzman SE: HLA patterns and disease associations. *JAMA*, 1976, 236: 2305-2309.
27. Schulman AN, Fagen D, Brezina M, et al: HBeAg in the course and prognosis of hepatitis B infection: A prospective study. *Gastroenterology*, 1980, 78: 253-258.
28. Yang PM, Sung JL, Chen DS: HLA-A, B, C and DR antigens in chronic hepatitis B viral infection. *Hepatogastroenterology*, 1989, 36: 363-366.
29. Hartman P: Association of HLA A1, A3 and B15 with CMV disease in CMV IgG positive recipients of renal allografts. *Transplant Proceed*, 1991, 13: 89-295.
30. Seeff LB, Koff RD: Passive and active immunoprophylaxis of hepatitis B. *Gastroenterology*, 1984, 86: 958-981.