Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXXXI, knj. 23.

Grujica Žarković

1986

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/0b90ada0-dcbb-442a-88d3-7b1322fdbc8b

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 23

Redakcioni odbor
JAKOB GAON, DŽEMAL REZAKOVIĆ i GRUJICA ŽARKOVIĆ

ANU BiH АНУ БиХ

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1986.

NIJAZ HADŽIĆ

ULOGA VIRUSA B i DRUGIH SLIČNIH VIRUSA U NASTANKU I RAZVOJU KRONIČNOG HEPATITISA, CIROZE I PRIMARNOG KARCINOMA JETRE

APSTRAKT. Otkriće tzv. Australia-antigena 1965. godine i kasniji izuzetno brzi razvoj saznanja o virusu hepatitisa B i drugim, danas poznatim virusima, bitno su unaprijedili naše znanje o ulozi ovih agensa u razvoju akutnog i kroničnog hepatitisa, ciroze i primarnog karcinoma jetre.

Uloga hepatitis B virusa u nastanku i razvoju primarnog karcinoma jetre (PKJ) danas je u centru pažnje brojnih istraživača, budući da je sakupljeno dovoljno uvjerljivih dokaza koji govore o udruženosti perzistentne infekcije s hepatitis B virusom i PKJ. — Više različitih činjenica podupiru hipotezu da je perzistentna infekcija hepatitis B virusom potrebna za razvoj većine slučajeva PKJ. To su: dobra geografska korelacija između proširenosti kroničnih nosilaca HBsAg i učestalosti PKJ; značajno veća učestalost HBV-markera među bolesnicima s PKJ; veći broj nosilaca HB_sAg u obiteljima bolesnika s PKJ; nalaz HB_sAg (nešto rjeđe HB_eAg) u jetri većine bolesnika s PKJ; integracija virusne DNK u stanice primarnog karcinoma jetre u čovjeka i veoma visoki relativni rizik nosilaca HB_sAg da u toku života razviju PKJ.

Ipak, usprkos velikom napretku koji je na tom području u posljednje vrijeme postignut, tačan mehanizam, odnosno precizna sekvenca događaja u patogenezi PKJ još nije utvrđena. PKJ je vjerojatno posljedica zajedničkog djelovanja više faktora, što uključuje genetske, imunološke, nutricione i hormonalne utjecaje, kao i mikotoksine, kemijske karcinogene i druge faktore okoline. Hepatitis B virus djeluje kao karcinogen ili kokarcinogen u inficiranim hepatocitima, odnosno kao »triger« čitavog niza događaja čiji je konačni rezultat primarni karcinom jetre.

Blumbergovo otkriće tzv. Australia-antigena 1965. godine (1) i kasniji fascinantno brzi razvoj saznanja o virusu hepatitisa B i drugim, danas poznatim, virusima koji izazivaju akutni i kronični virusni hepatitis, doveli su posljednjih dvadeset godina do velikog napretka u našem znanju o etiologiji i patogenezi patološkog procesa u jetri, kao i o ulozi imunoloških i genetskih faktora u razvoju jetrene bolesti.

Danas se općenito smatra da hepatitis B virus nije direktno citopatičan i da je nastalo oštećenje jetrenih stanica posljedica imunog odgovora na virusne antigene. Prema tome je aktivna virusna replika-

cija u jetri onaj bitni faktor koji izaziva citotoksičnu reakciju prema inficiranim hepatocitima (2). Novija istraživanja upućuju da bi HB_cAg mogao biti glavni ciljni antigen na hepatocitima. Tome u prilog govori i otkriće efektornih T-limfocita sa specificitetom za HB_cAg u pacijenata sa HBV-pozitivnom jetrenom bolešću (3). Ozbiljan defekt u funkciji supresorskih T-limfocita uobičajen je u autoimunom kroničnom hepatitisu, ali se javlja i u HB_sAg pozitivnom kroničnom aktivnom hepatitisu, primarnoj bilijarnoj cirozi i alkoholnoj bolesti jetre (4).

Naša vlastita istraživanja također govore u prilog pretpostavci da citotoksična reakcija perifernih mononuklearnih stanica na vlastite hepatocite igra značajnu ulogu u patogenezi kronične aktivne bolesti jetre (5, 6). Osim toga, u novije vrijeme sve se više gomilaju dokazi da i genetski faktori igraju bitnu ulogu u determiniranju celularnog imunog odgovora, kako u bolesnika s tzv. autoimunim hepatitisom tako i kod HB_sAg pozitivnih osoba s kroničnim aktivnim hepatitisom (7—10).

Kronična infekcija virusom B predstavlja danas veoma značajan problem u medicini općenito, prvenstveno zbog činjenice što je broj nosilaca HB_sAg u svijetu veoma velik, kao i zbog posljedica koje ovaj virus izaziva u ljudskoj jetri. Prema nekim realnim procjenama, radi se o 200 miliona nosilaca virusa B na čitavom svijetu (11).

Novijim napretkom u serološkoj dijagnostici hepatitis B antigena, sada smo u mogućnosti da preciznije pratimo i bolje razumijemo tzv. prirodni tok HBV-pozitivne bolesti jetre, budući da postoji uska korelacija između perzistencije hepatitis B virusa, odnosno njegove replikacije u jetri i kontinuirane aktivnosti jetrene bolesti (12).

Pod terminom »kronični nosilac HB_sAg« obično podrazumijevamo osobe u kojih nalaz HB_sAg perzistira u serumu najmanje tokom jedne godine. Međutim, samo prisustvo HB_sAg u serumu nije dovoljno da se procijeni postoji li kronična jetrena bolest ili se radi o tzv. zdravom nosiocu B virusa. Tek svestrana klinička, serološka i patohistološka obrada dozvoljava nam da razlučimo grupu nosilaca HB_sAg u kojih je prisutna kronična jetrena bolest različitog stupnja uznapredovalosti ili se radi o asimptomatskim nosiocima u kojih nema nikakvih znakova bolesti.

Danas, na osnovu dužeg prospektivnog praćenja većih skupina bolesnika (13—18), kao i na osnovu vlastitog višegodišnjeg iskustva u skupini od preko 200 bolesnika s verificiranom kroničnom jetrenom bolešću, uz trajnu HB_s-antigenemiju (19), možemo zaključiti da svi pacijenti prolaze dvije faze bolesti. U tzv. ranoj fazi prisutni su klinički, biokemijski i patohistološki znaci kroničnog hepatitisa i ona može različito dugo trajati. S vremenom se kronična jetrena bolest postepeno smiruje, nestaju klinički i biokemijski znaci aktivnosti i bolest prelazi u stanje asimptomatskog nosioca. Prelaz u ovo stanje je u pravilu praćen nestankom HB_eAg i pojavom anti-HB_e u serumu, padom aktivnosti DNA polimeraze i nestankom HBV-DNA. Isto tako, nestaje HB_eAg i HBV-DNA iz hepatocita (20, 21).

Razumljivo je da se sve ove faze mogu previdjeti ukoliko se redovito ne prati bolesnik i ne određuju HBV-markeri. Ipak većina boles-

nika ostaje i dalje HB_sAg pozitivna, čak i u asimptomatskoj odnosno inaktivnoj fazi bolesti. Novija istraživanja koja ukazuju na integraciju virusnog genoma u DNA domaćina čini se da daju objašnjenje za ovu pojavu (22), budući da je integrirana HBV-DNA sposobna producirati velike količine HB_sAg, ali ne i HB_cAg i HB_eAg, što su indikatori aktivne virusne replikacije (23). Ipak u jednog manjeg dijela bolesnika kasnije dolazi do spontane serokonverzije od HB_sAg u anti-HB_s.

Međutim, prema našem iskustvu, jedan dio bolesnika i nakon nestanka markera aktivne HBV-replikacije i dalje ima aktivnu jetrenu bolest, što može biti posljedica niskog ili nedektebilnog nivoa ovih markera, ili se oni pojavljuju intermitentno pa ih zato uvijek ne otkrivamo. Može se, međutim, raditi i o epizodama delta hepatitisa u bolesnika s trajnom HB_s-antigenemijom, kao što je to pokazala i nedavno opisana epidemija među Yucpa Indijancima u Venezueli (24).

Međutim, na osnovu svega možemo zaključiti da perzistentna HBV-infekcija, odnosno stanje aktivne replikacije virusa B u jetri bolesnika, u pravilu korelira s aktivnom fazom kroničnog hepatitisa i da nestanak markera aktivne HBV-replikacije znači kliničku, biokemijsku i patohistološku remisiju i prelazak u tzv. mirno stanje bolesti.

Poznavanje prirodnog toka HBV-pozitivne bolesti jetre ima izuzetno značenje za njeno bolje poznavanje, prije svega zbog dugoročnih problema koje ona izaziva. To su perzistentna infektivnost, razvoj kroničnog hepatitisa i ciroze s portalnom hipertenzijom i manifestnom hepatalnom insuficijencijom i, konačno, razvoj hepatocelularnog karcinoma.

Non A non B hepatitis uzrokovan je virusom koji je različit od HAV i HBV i koji još nije sigurno identificiran, pa se dijagnoza postavlja isključivo nakon što se dokaže da se ne radi o hepatitisu izazvanom drugim poznatim virusima (HAV, HBV, CMV, EBV) ili ostalim uzrocima oštećenja jetrenog parenhima.

Non A non B hepatitis se može prenijeti na čimpanze, a epidemiološke i transmisione studije dokazuju da postoji najmanje dva ili čak i više različitih non A non B virusa (25). Najčešće se prenosi putem krvi, pa se danas smatra da je čak 85—90 posto posttransfuzijskih hepatitisa uzrokovano virusom non A non B. Može se, međutim, prenijeti i drugim neperkutanim putem i tada se naziva »sporadični non A non B hepatitis« (26).

Kliničke karakteristike non A non B posttransfuzijskog hepatitisa ne razlikuju se bitno od hepatitisa B, ali je inkubacija kraća i klinička slika nešto blaža s visokim procentom anikteričnih slučajeva (70—75%) (27). Značajna karakteristika ovog hepatitisa je izrazita tendencija progresiji u kronični hepatitis, koji se, prema različitim autorima, javlja u rasponu od 10—75 posto slučajeva. Kod tzv. sporadičnog non A non B hepatitisa značajno manji broj bolesnika razvija kroničnu jetrenu bolest (10—20%), (28).

Još nije identificiran specifični antigen-antitijelo sistem koji bi značajno olakšao serološku dijagnostiku ove bolesti. U cilju sprečavanja prenošenja posttransfuzijskog non A non B hepatitisa, pored testiranja

davalaca krvi na SGPT, najefikasnije mjere su isključenje iz terapije komercijalno pripremljenih faktora zgrušavanja, smanjenje odnosno izostavljanje nepotrebnih transfuzija krvi i upotreba autolognih krvnih sastojaka. Na taj način moguće je smanjiti učestalost posttransfuzijskog hepatitisa za 75 posto (29).

Rizzetto i suradnici su 1977. godine u bioptičkim uzorcima jetre bolesnika s HB_s-antigenemijom iz južne Italije otkrili jedan novi antigen-antitijelo sistem, koji su nazvali delta-antigen, odnosno anti-delta za odgovarajuća antitijela (30). Kasnije je ista grupa autora uspjela razviti osjetljive metode za detekciju delta-antigena u jetri i delta-antitijela u serumu bolesnika. U eksperimentu na životinjama utvrđeno je da su čimpanze osjetljive na delta infekciju, što je omogućilo bolju karakterizaciju novog patogenog agensa (31).

Delta-antigen je jedan defektivni RNK virus veličine 35—37 nm, koji za svoju ekspresiju zahtijeva prisustvo hepatitis B virusa (HBV). Radi se, u stvari, o nekoj vrsti simbioze između delta-agensa i HBV, koja se ogleda u stvaranju jednog hibrida čija se unutrašnjost sastoji od delta-genoma i antigena, a vanjski omotač čini HB_sAg (32). Prema tome, budući da je za biološku ekspresiju delta agensa neophodno prisustvo HBV-infekcije, on se javlja samo u onih bolesnika u kojih je prisutna HB_s-antigenemija.

Delta infekcija je proširena po cijelom svijetu, iako postoje neka endemska područja, kao što su južna Evropa, posebno južna Italija (33, 34), zatim neki dijelovi Afrike (35), sliv rijeke Amazone u Južnoj Americi (35) i Srednji istok (36). U našoj zemlji utvrdili smo u skupini od 108 bolesnika s patohistološki verificiranom kroničnom bolešću jetre i trajnom HB_s-antigenemijom učestalost od 10,2 posto (37).

Kao što je već ranije naglašeno, delta-infekcija je moguća samo kod HB_sA_g pozitivnih osoba, pa je čak i njen ishod uvjetovan tipom i tokom postojeće HBV-infekcije. Delta-infekcija se može javiti u prisustvu akutne ili kronične HBV-infekcije i uvijek je praćena određenim oblikom oštećenja jetrenog parenhima (38—40), što upućuje na mogućnost da bi delta agens mogao biti u pravilu patogen. Prema tome, delta agens ili pogoršava već ranije postojeću HBV pozitivnu bolest jetre ili uzrokuje novu bolest u asimptomatskih nosilaca HB_sAg (41, 42). Nosioci HB_sAg s kroničnom delta-infekcijom (karakteriziranom nalazom delta-antigena u jetrenim stanicama i nalazom IgM ili visokim titrom IgG delta-antitijela) obično imaju kronični aktivni hepatitis ili cirozu jetre, a samo manji dio ima kronični perzistentni hepatitis (39, 40, 43). Naša iskustva slažu se s ovim podacima iz literature, jer su od 11 naših bolesnika samo dvojica imala kronični perzistentni hepatitis dok su ostali imali kronični aktivni hepatitis i/ili cirozu jetre.

Delta superinfekcija klinički se manifestira kao egzacerbacija kronične jetrene bolesti ili kao epizoda akutnog virusnog hepatitisa u pacijenta s već postojećom kroničnom HBV-infekcijom. Ranije su se ovakve epizode u toku kronične jetrene bolesti objašnjavale superinfekcijom s non A non B hepatitisom, odnosno teškim oblicima bolesti ili čak prirodnim tokom bolesti, koji inače nedovoljno poznajemo. Danas bismo mogli pretpostaviti da je jedan dio ovih epizoda pogoršanja

rezultat akutne delta infekcije u bolesnika s već postojećom HBV-infekcijom (41, 42, 44).

Pretpostavlja se da se u endemskim područjima delta infekcija širi na sličan način kao i kod neparenteralnog prenosa B virusa (intimni kontakt među osobama, putem ljudskih izlučevina). Međutim, u Zapadnoj Evropi i Sjevernoj Americi, gdje nema endemije, infekcija se pretežno širi u grupama narkomana i hemofiličara putem nedovoljno sterilnih štrcaljki i igala (34, 44—46). Među našim bolesnicima nije bilo narkomana i hemofiličara, pa se može pretpostaviti da se infekcija širi neparenteralnim putem.

Prema mišljenju Rizzetta i suradnika, delta agens ima sve uvjete da ga smatramo virusom i da se standardizira njegova nomenklatura. Ovi autori predlažu da se delta agens nazove hepatitis D virusom (HDV), njegov antigen hepatitis D antigenom (HDAg), a bolest koju uzrokuje delta agens, odnosno HDV, virusnim hepatitisom tipa D (47).

Uloga hepatitis B virusa (HBV) u nastanku i razvoju primarnog karcinoma jetre (PKJ) danas je u centru pažnje brojnih istraživača koji se ovim problemom bave. Iako je prošlo tek relativno kratko vrijeme otkako se prvi puta pojavila hipoteza o mogućnoj povezanosti virusa i PKJ (48, 49), danas je sakupljeno dovoljno uvjerljivih dokaza koji govore o udruženosti perzistentne infekcije s hepatitis B virukom i PKJ.

Više različitih činjenica podupiru hipotezu da je perzistentna infekcija hepatitis B virusom potrebna za razvoj većine slučajeva PKJ. To su dobra geografska korelacija između proširenosti kroničnih nosilaca HBsAg i učestalosti PKJ (50—55), te značajno veća učestalost HBV-markera među bolesnicima s PKJ nego u kontrolnih zdravih ispitanika ili bolesnika s drugim bolestima (56—59). Ova učestalost se u područjima s velikim brojem nosilaca kreće od 50—80 posto za HB_sAg (u zemljama Evrope i Sjeverne Amerike je znatno manja), dok se anti-HB_c antitijela nalaze kod 70—100 posto bolesnika s KPJ (59).

U našoj studiji (60) jedna trećina bolesnika (33,8%) s PKJ bili su nosioci HB_sAg, odnosno čak 40,5 posto bolesnika, ako su testirani osjetljivijim metodama (RIA ili ELISA), što je višestruko češće nego u kontrolnoj skupini naših ispitanika (2,0%), (61). Isto tako, bolesnici s PKJ u vrlo visokom postotku (90,9%) bili su nosioci anti-HB_c antitijela. Rezultati naših istraživanja su u skladu s navedenim podacima iz literature i dalji su doprinos pretpostavci da je perzistentna hepatitis B infekcija povezana s primarnim karcinomom jetre.

Osim ovih činjenica koje govore u prilog iznesene pretpostavke o povezanosti PKJ s perzistentnom B virusnom infekcijom, zapažen je čitav niz drugih pojava koje imaju slično značenje. Tako se, npr., veći broj nosilaca HB_sAg nalazi u obiteljima bolesnika od PKJ, što se osobito odnosi na majke bolesnika, koje su u visokom procentu nosioci HB_sAg (40—70%), dok su očevi nosioci anti-HB_s (53, 55, 62, 63). U jetri većine bolesnika s PKJ, kod pažljivog pregleda čak u 90 posto slučajeva, može se dokazati HB_sAg (nešto rjeđe HBcAg), koji se češće nalazi u stanicama koje nisu zahvaćene tumorom, a samo mjestimično u tumorskim stanicama (64—68). Kod obdukcije je dokazano da većina bo-

lesnika umrlih od KPJ ima istovremeno i cirozu jetre (69), koja je, kao što znamo na osnovu novijih iskustava, često uzrokovana perzistentnom HBV-infekcijom. U naših umrlih bolesnika s PKJ kod 78,7 posto bila je prisutna i ciroza jetre, dok je 21,3 posto bolesnika imalo samo primarni karcinom jetre bez ciroze (60).

U novije vrijeme je tehnikom molekulama hibridizacije dokazana integracije virusne DNK (HBV, DNA) u stanice dobivene iz primarnog karcinoma čovjeka (70—73). Sve dosada poznate činjenice govore u prilog pretpostavci da integracija HBV-DNA mjesecima ili čak godinama prethodi razvoju hepatocelularnog karcinoma. Prema epidemiološkim studijama B e a s l e y j a i sur. (74), potrebno je najmanje 10 godina (češće 20—30 godina) perzistentne HBV-infekcije da bi se razvio PKJ. Prema tome, osobe koje postaju nosioci HB_sAg u prvim godinama života izložene su većem riziku od pojave PKJ.

Vrlo značajan dokaz o ključnoj ulozi perzistentne HBV-infekcije u nastanku PKJ dala su epidemiološka istraživanja koja su proveli B e a s l e y i suradnici na Tajvanu. Relativni rizik u ovoj grupi iznosio je 390, što znači da su 40—50 posto muških nosilaca HB_sAg u toku života izloženi opasnosti da umru od PKJ i/ili ciroze jetre (75).

Sva navedena zapažanja i utvrđene činjenice govore u prilog pretpostavci da je perzistentna HBV-infekcija važan etiološki faktor u hepatokarcinogenezi čovjeka. Ipak, usprkos velikom napretku koji je na tom području u posljednje vrijeme postignut, točan mehanizam, odnosno precizna sekvenca događaja u patogenezi PKJ još nije utvrđena. PKJ je vjerojatno posljedica zajedničkog djelovanja više faktora, što uključuje genetske, imunološke, nutricione i hormonalne utjecaje, kao i mikotoksine, kemijske karcinogene i druge faktore okoline. Hepatitis B virus djeluje kao karcinogen ili kokarcinogen u inficiranim hepatocitima, odnosno kao »triger« čitavog niza događaja čiji je konačni rezultat primarni karcinom jetre.

Međutim, bez obzira na to kakva je precizna uloga virusa B hepatitisa u nastanku PKJ, činjenica je da perzistentna HBV-infekcija igra značajnu ulogu i da bi njeno suzbijanje aktivnom imunizacijom pomoću hepatitis B vakcine moglo imati ključnu ulogu u prevenciji primarnog karcinoma jetre, što ima izuzetno značenje i na širem planu borbe protiv raka uopće.

SUMMARY

THE ROLE OF HEPATITIS B VIRUS AND OTHER SIMILAR VIRUSES IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HEPATITIS, CIRRHOSIS AND PRIMARY LIVER CARCINOMA

The discovery of Australia antigen in 1965 and the subsequent rapid development of knowledge on hepatitis B virus and other viruses, substantialy improved our understanding of their role in the development of acute and chronic hepatitis, cirrhosis and primary liver carcinoma.

Hepatitis B virus is not directly cytopathic and the subsequent hepatocyte damage is the result of immune attack to viral antigens, especially to hepatitis B-core antigen (HB_cAg). Cytotoxic reaction of peripheral mononuclear cells to own hepatocytes also play an important role in the patogenesis of chronic liver disease. In this respect active virus replication have the main influence which correlates with active stage of chronic hepatitis. The mayor serological markers for HBV

replication include HB_sAg, HBV-DNA polymerase activity and HBV-DNA in serum and the presence of HB_cAg in liver. Disappearance of markers of active HBV replication usually marks the resolution of the chronic hepatitis activity and a remission in disease.

Non A non B hepatitis is caused by a virus (or viruses) distinct from HAV and HBV and that to date have not been identified. The diagnosis can be made after serological exclusion of known viruses (HAV, HBV, CMV, EBV) and other non-viral causes of hepatocellular injury. It is predominantly blood-borne disease (85—90% of posttransfusion hepatitis are caused by non A non B virus), but it can be transmitted by non-percutaneous route and the term »sporadic non A non B hepatitis« has been adopted.

The delta agent, discovered in 1977 by Rizzeto and coworkers, is a defective RNA virus that needs hepatitis B virus for its replication and expression. Infection by the delta agent can occur as a coinfection with hepatitis B, which usually causes acute hepatitis, or as e superinfection of a hepatitis B carrier and its outcome is related to the type and course of existing HBV infection. Delta infection is universal but its geographical distribution is irregular. A high prevalence of infection is found in South Europe (especially in southern Italy), Africa, South America and Middle East. According to the present data the prevalence of delta infection in chronic HB_sAg positive liver disease in Yugoslavia is around 10%.

The role of hepatitis B virus in the development of primary liver carcinoma is today dominant occupation of many investigators, because some different facts support the hypothesis that persistent infection with HBV is required for the development of most cases of primary hepatocellular carcinoma. These are: good geographic correlation betwen high prevalence areas for chronic carriers of HBV and the high incidence areas for PHC, high incidence of persistent HBV infection among patients with PHC, high proportion of mothers of patients with PHC are carriers of HBV, the finding of HB_sAg, and less commonly HB_cAg, in the liver tissue of most cases of PHC, integration of HBV DNA in the tumor cells, and a very high relative risk for a HB_sAg carrier to develop PHC (more than 250 times that of a non-carrier).

But, in spite of many advances in this field, the correct mechanismus of PHC pathogenesis is still unknown. Primary hepatocellular carcinoma is probably result of interaction of many factors (genetic, immunologic, nutritional and hormonal as well as mitotoxins chemical carcinogens and other enviromental agents). Hepatitis B virus acts like carcinogen or cocarcinogen in infected hepatocytes i. e. as a trigger of many sequence whose final result is a primary liver carcinoma.

LITERATURA

(1) Blumberg, B. S. Alter, H. J. Visnich, S. (1965): *A »new« antigen in leukemia sera.* J. Amer. Med. Ass. 191:541.

(2) Eddleston, A. L. W. F., and Williams, R. (1974): *Inadequate antibody response to HB_sAg or suppressor T-cell defect in development of active chronic hepatitis.* Lancet 2:1543.

(3) Realdi, G. (1984): *Hepatitis B virus — antigens and liver disease.* The XII International Gastroenterology Congress, Lisbon, September.

(4) Eddleston, A. L. W. F. (1984): *Immunoregulatory disturbances in liver disease.* The XII International Gastroenterology Congress, Lisbon, September.

(5) Vogten, A. J. M., Hadžić, N., Shorter, R. G., Summerskill, W. H. J., and Teylor, W. F. (1978): *Cell-mediated cytotoxicity in chronic active liver disease: A new test system.* Gastroenterology 74:883.

(6) Hadžić, N., Balog, V., Kaštelan, M., Kaštelan, A. (1980): *Cell-mediated cytotoxicity in chronic active hepatitis.* XV Meeting of European Association for the Study of the Liver, Belgrade, September 4—6.

(7) Mackay, J. R., and Morris, P. J. (1972): *Association of autoimmune active chronic hepatitis with HLA-A1 and HLA-B8.* Lancet 2:793.

(8) Vogten, A. J. M., Summerskill, W. H. J., Shorter, R. G., and Oplez, G. (1977): *Evidence for a genetic contribution to cell-mediated cytotoxicity in chronic active liver disease.* Gastroenterology, 72:1145.

(9) Kaštelan, A., Balog, V., Kaštelan, M., Đurinović-Bello, I., Mađarić, M., and Hadžić, N. (1979): *Cell-mediated cytotoxicity in patients with chronic active hepatitis in relation to HLA-DR antigens.* Period. Biologorum 81:201.

(10) Hadžić, N., Balog, V., Kaštelan, M., Kaštelan, A. (1980): *The association between cell-mediated cytotoxicity and HLA-DR antigens in chronic hepatitis.* XV Meeting of European Association for the Study of the Liver, Belgrade, 4—6. September, 1980.

(11) Szmuness, V., Harley, E. J., Ikram, H. et al. (1978): *Sociodemographic aspects of the epidemiology of hepatitis B.* In: Vyas GN, Cohen S. N., Schmid, R. eds. Viral Hepatitis. Philadelphia: Franklin Institute Press, 297—320.

(12) Hoofnagle, J. H. (1984): *Natural history of chronic type B hepatitis.* The XII International Congress of Gastroenterology, Lisbon, September.

(13) Norkrans, G., Nordenfelt, E., Hermodsson, S., Iwarson, S. (1980): *Longterm follow-up of chronic hepatitis patients with HB$_s$Ag and Dane particle associated DNA polymerase in serum.* Scand. J. Infect. Dis. 12:159—60.

(14) Realdi, G., Alberti, A., Rugge, M. et al. (1980): *Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HE$_e$ in chronic hepatitis B virus infection.* Gastroenterology, 79:195—9.

(15) Hoofnagle, J. H., Dusheiko, G. M., Seeff, L. B., Jones, E. A., Waggoner, J. G., Bales, Z. B. (1980): *Seroconversion from hepatitis B antigen to antibody in chronic type B hepatitis.* Ann. Intern. Med. 94:744—8.

(16) Schalm, S. W., Heijtink, R. A. (1982): *Spontaneous disappearance of viral replication and liver cell inflammation in HB$_s$Ag positive chronic active hepatitis: results of a placebo vs. interferon trial.* Hepatology. 2:791—4.

(17) Dusheiko, G. M., Song, E., Bowyer, S., et al. (1983): *Natural history of hepatitis B virus infection in renal transplant recipients — a fifteen year follow up.* Hepatology. 3:330—6.

(18) Liaw, Y. F., Chu, C. M., Su, I. J., Huang, M. J., Lin, D. Y., Shang-Chien, C. S. (1983): *Clinical and histological events preceding hepatitis B antigen seroconversion in chronic type B hepatitis.* Gastroenterology. 84:216—9.

(19) Hadžić, N., Vucelić, B., Dubravčić, D., Knežević, S., Šćukanec-Špoljar, M.: *Long term follow-up study of patients with chronic hepatitis.* Scand. J. Gastroent (in press).

(20) Brechot, D., Hadchouel, M., Scotto, J., et al. (1981): *Detection of hepatitis B virus DNA in liver and serum: a direct appraisal of the chronic carrier state.* Lancet. 2:765—8.

(21) Kam, W., Rall, L. B., Smuckler, E. A., Schmid, R., Rutte, W. J. 1982): *Hepatitis B viral DNA in liver and serum of asymptomatic carriers.* Proc. Natl. Acad. Sci USA, 79:7522—6.

(22) Shafritz, D., Shouval, D., Sherman, H. I., et. al. (1981): *Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver carrier state.* N. Engl. J. Med. 305:1067—1073.

(24) Hadler, S. C., De Monzon, M., Ponzetto, A., Anzola, E., Ri- *of hepatitis B viral DNA in a human hepatoma cell line.* J. Virol. 33:795—806.
vera, D., Mondolfi, A., Bracho, A., Francis, D. P., Gerber, M. A., Thung, S., Gerin, J., Mayward, J. E., Popper, S., and Purcell, R. H. (1984): *Delta virus infection and severe hepatitis: an epidemic in thy Yucpa Indians of Venezuela.* Ann. Intern. Med. 100:339—344.

(25) Dienstag, J. L. (1983) *Non-A, non-B hepatitis. II Experimental transmission, putative virus agents and markers, and prevention.* Gastroenterology 85, 743.

(26) Realdi et al. (1983): *The natural history of post-transfusion and sporadic non-A, non-B hepatitis in Italy.* In: Viral hepatitis and delta infection, ed. G. Verme, F. Bonino, M. Rizzetto, Alan Liss, Inc, New York, pag. 55.

(27) Dienstag, J. L. (1983): *Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology and clinical features.* Gastroenterology 85, 439.

(28) Realdi et al. (1982): *Long-term follow-up of acute and chronic non-A, non-B post-transfusion hepatitis: evidence of progression to liver cirrhosis.* Gut 23, 270.

(29) Termolada et al. (1983): *Prospective study of post-transfusion hepatitis in cardiac-surgery patients receiving only blood or also blood products.* Vox Sang. 44, 25.
Termolada et al. (1982): *Post-transfusion hepatitis in Italiy.* Lancet 1, 853.

(30) Rizzetto, M. ,Canese, M. G., Arico, S., Crivelli, O., Trepo, C., Bonino, F., and Verme, G. (1977): *Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis-B virus in liver and serum of HB,Ag carriers.* GUT 18:997—1003.

(31) Rizzetto, M., Canese, M. G., Gerin, J. L., London, W. T., Sly, D. L., Purcell, R. H. (1980): *Transmission of the hepatitis B virus — associated delta antigen to chimpanzees.* J. Infect. Dis. 121—590—602.

(32) Rizzetto, M. (1983): *The delta agent.* Hepatology, 3:729—737.

(33) Hadziyannis, S. J. (1983): *Delta antigen positive chronic liver disease in Greece: Clinical aspects and natural course.* In: Rizzetto, M., Verme, G., Bonino, F. eds Viral hepatitis and delta infection. New York: Alan R. Liss.

(34) Rizzetto, M., Purcell, R. H., Gerin, J. L. (1980): *Epidemiology of HBV associated delta antigen. Geographical distribution and prevalence in polytransfused HB,Ag carriers.* Lancet 1:1215—1218.

(35) Purrcell, R. H., Gerin, J. L. (1983): *Epidemiology of the delta antigen.* In: Rizzetto, M., Verme, G., Bonino, F. eds: Viral hepatitis and delta infection. New York: Alan, R. Liss.

(36) Nordenfellt, E., Hanson, B. G., Al-Nakib, B. (1983): *Aspects of the epidemiology of delta agent among Arabs.* In: Rizzetto, M., Verme, G., Bonino, F. eds: Viral hepatitis and delta infection. New York: Alan, R. Liss.

(37) Hadžić, N., Čandrlić, I., Vucelić, B., Juričić, M., i Dubravčić, D. (1986) — *Učestalost delta-antitijela u bolesnika sa HB,Ag pozitivnom kroničnom bolešću jetre.* Liječnički vjesnik 108:360—362.

(38) Piciotto, A., Crovari, P., Crovari, P. C., Deflora, S., Dodero, M., Celle, G. (1981): *Interplay of cell and serum immunological markers in chronic persistent or active hepatitis.* Brit. J. Med. Virol. 8:195—200.

(39) Rizzetto, M., Verme, G., Recchia, S., Bonino, F., Farci, P., Arico, S., Clazia, R. ,Picciotto, A., Colombo, M., and Popper, H. (1983): *Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment.* Ann. Intern. Med. 98:437—441.

(40) Govindarajan, S., Kanec, G. C., Peters, R. L. (1983): *Prevalence of delta-antibody among chronic hepatitis B virus infected patients in the Los Angeles Area: Its correlation with liver biopsy diagnosis.* Gastroenterology 85:160—162.

(41) Smedile, A., Dentico, P., Zenetti, A., Sagnelli, R., Nordenfelt, E., Actis, G. C., Rizzetto, M. (1981): *Infection with the delta agent in chronic HB,Ag carriers.* Gastroenterology 81:992—997.

(42) Farci, P., Smedile, A., Lavarini, C., Piantino, P., Crivelli, O., Caporasi, N., Toti, M., Bonino, F., Rizzetto, M. (1983): *Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen.* Gastroenterology 85:669—673.

(43) Colombo, M., Cambrieri, R., Rumi, M. G., Ronchi, G., Delninno, E., Defranchi, R. (1983): *Long-term delta superinfection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis.* Gastroenterology 85:235—239.

(44) Hansson, B. G. Moestrup, T., Widell, A., and Nordenfelt, E. (1982): *Infection with delta agent in Sweden: Introduction of a new hepatitis agent.* J. Infect. Dis. 146—472—478.

(45) Raimondo, G., Gallo, L. Ponzetto, A., Smedile, A. Balbo, A., Rizzetto, M. (1982): *Multicenters study of prevalence of HBV-associated delta infection and liver disease in drug addicts.* Lancet 1:249—251.

(46) Rizzetto, M., Morello, C., Manucci, P. M., Gocke, D. J., Spero, J. A., Lewis, J. H., Vanthiel, D. H., Scaroni, C., Peyretti, F. (1982): *Delta infection and liver disease in hemophilic carriers of hepatiits B surface antigen.* J. Infect. Dis. 145:18—22.

(47) Jacobson, I. M., Dienstag, J. L. (1984): *The delta hepatitis agent: »Viral hepatitis, type D«.* Gastroenterology 86:1614—1617.

(48) Payet, M., Camain, R., Pene, P. (1956): *Le cancer primitif du foi etude critique à propos de 240 cas.* Rev. Intern. d'Hepatol. 6:1—86.

(49) Steiner, P. E., Devies, J. N. P. (1957): *Cirrhosis and primary liver carcinoma in Uganda, Africa.* Brit. J. Cancer 11:523—534.

(50) Macnab, G. M., Urbanowicz, J. M., Geddes, E. W., and Kew, M. C. (1976): *Hepatitis-B surface antigen and antibody in Bantu patients with primary hepatocellular cancer.* Brit. J. Cancer 33:544—548.

(51) Waterhouse, J. A. H., Muir, C., Correa, P. (1977): In *Cancer incidence in five continents,* Vol. 3. Lyons: International Agency for research on Cancer.

(52) Okuda, K., Nakashima, T. (1979): *Hepatocellular carcinoma. A review of the recent studies and developments.* In: Popper, H., Schaffner, F., eds. Progress in liver disease, Vol. VI. New York: Grune and Stratton, str. 639—650.

(53) Szmuness, W. (1978): *Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: Evidence for a causal association.* Prog. Med. Virol. 24:40—69.

(54) Okuda, K. (1980): *Primary liver cancers in Japan.* Cancer, 45:2663—2669.

(55) Hadžiyannis, S. J. (1980): *Hepatocellular carcinoma and type B hepatitis.* Clin. Gastroenterology 9:117—134.

(56) Tong, M. J., Sun, S. C., Schaeffer, B. T., Chang, N. K., Lo, K. J., Peters, R. L. (1971): *Hepatitis — Associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan.* Ann. Int. Med. 75:687—691.

(57) Prince, A. M., Szmuness, W., Michon, J., Demaille, J., Diebolt, G., Linhard, J., Quenum, C., Sankale, M. (1975): *Case-control study of association between primary liver cancer and hepatitis-B infection in Senegal.* Int. J. Cancer 16:376—383.

(58) Tabor, E., Gerety, R. J., Vogel, C. L., Bayley, A. C., Anthony, P. P., Chan, C. H., Barker, L. F. (1977): *Hepatitis B-virus infection and hepatocellular carcinoma.* J. Natl. Cancer Inst. 58:1197—1200.

(59) Yarrish, R. L., Werner, B. G., Blumberg, B. S. (1980): *Association of hepatitis B-virus infection with hepatocellular carcinoma in American patients.* Int. J. Cancer 26:711.

(60) Hadžić, N., Roth, A., Vucelić, B., Knežević, S., Špoljar-Šćukanec, M., Mehmedbašić, A., i Juričić, M.: *Primarni karcinom jetre — značenje hepatitis B virusa u etiologiji i patogenezi.* Liječnički vjesnik (u štampi).

(61) Hadžić, N., Kallai, L., Knežević, S. (1980): *The incidence of HBV antigen (HB,Ag) and antibodies in chronic liver disease.* — XV Meeting of European Association for the Study of the Liver, Belgrade, Sept. 4—6.

(62) Larouze, B., London, W. T., Saimot, G., Werner, B., Lustbader, E. D., Payet, M., Blumberg, B. S. (1976): *Host responses to hepatitis B infection in patients with primary hepatic carcinoma and their families. A. case/control study in Senegal, W. Africa.* Lancet 2:534—538.

(63) Hann, H. L., London, W. T., Shitford, P., Kim, C. Y., Blumberg, B. S. (1979): *Hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma: Family studies in Korea.* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 20:4—588. (Abstract).

(64) Tan, A. Y. O., Law, C. H., Lee, Y. S. (1977): *Hepatitis B antigen in liver cells in cirrhosis and hepatocellular carcinoma.* Pathology 9:57—64.

(65) Kostich, N. D., Inghan, C. D. (1977): *Detection of hepatitis B surface antigen by means of orcein staining liver.* Am. J. Clin. Pathol. 67:20—30.

(66) Omata, M., Ashcavai, M., Liew, C. T., Peters, R. L. (1979): *Hepatocellular carcinoma in the USA. Etiologic Considerations.* Gastroenterology 76: 297—287.

(67) Thung, S. N., Gerber, M. A., Sarno, E. and Popper, H. (1979): *Distribution of five antigens in hepatocellular carcinoma.* Lab. Invest. 41:101—105.

(68) Nayak, N. C., Dhar, A., Sachdeva, R., Mittal, A., Seth, H. N., Sudarsan, D., Reddy, B., Wagholik, U. L., Reddy, C. R. N. M. (1977): *Association of human hepatocellular carcinoma and cirrhosis with hepatitis B virus surface and cor antigens in liver.* Int. J. Cancer 20:643—654.

(69) Edmondson, H. A., Steiner, P. E. (1954): *Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 58 900 necropsies.* Cancer 7:642.

(70) Knowles, B. B., Howe, C. C., Aden, D. P. (1980): *Human hepatocellular carcinoma cell lines secrete the major plasma protein and hepatitis B — surface antigen.* Science, 209:497.

(71) Brechot, C., Pourcel, D., Louise, A., Rain, B., Tiollais, P. (1980): *Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma.* Nature 286:533—535.

(72) Shafritz, D. A., Shouval, D., Sherman, H. I., Hadziyannis, S. J., and Kew, M. C. (1981): *Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma.* N. Engl. J. Med. 305:1067—1073.

(73) Shafritz, D. A., Hew, M. C. (1981): *Identification of integrated hepatitis B virus sequences in human hepatocellular carcinomas.* Hepatology 1:1—8.

(74) Beasley, R. P., Lin, C. C., Hwang, L. Y., Chien, C. S. (1981): *Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan.* Lancet 2:1129—1132.

(75) Beasley, R. P. (1982): *Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma — epidemiologic considerations.* Hepatology 2:26—26 S.

ANU BiH АНУ БиХ