

22521

T.C  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**VİRAL HEPATİT TANILI KİŞİLERDE  
HEPATİT A ve HEPATİT B VİRUS  
MARKIRLARININ DURUMU**

MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**A. YASEMİN ÖZTOP**

**Danışman Öğretim Üyesi : Yrd. Doç. Dr. MUHARREM GÖKOĞLU**

TEMMUZ-1992

SİVAS



**Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosunun 05.01.1984 tarih ve 84/1 No'lu kararıyla kabul edilen tez yazma yönergesine göre hazırlanmıştır.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE**

İşbu çalışma, jürimiz tarafından Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :

Üye :

Üye :

**ONAY**

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğu onaylıdır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Atilla ATALAY

## **TEŐEKKÜR**

Bu çalıőmanın planlanması ve yürütülmesinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Muharrem GÖKOĞLU'na teőekkür ederim.

Tüm bölüm hocalarıma, Dr. Ömer POYRAZ'a teőekkürlerimi sunarım.

Bu tezin yazımını gerçekleőtiren Bilim Dizgi&Grafik'e emeklerinden dolayı teőekkür ederim.

A. Yasemin ÖZTOP

## İÇİNDEKİLER

|                 | <b>Sayfa</b> |
|-----------------|--------------|
| GİRİŞ ve AMAÇ   | 1            |
| GENEL BİLGİLER  | 2            |
| GEREÇ ve YÖNTEM | 18           |
| BULGULAR        | 23           |
| TARTIŞMA        | 32           |
| SONUÇLAR        | 37           |
| ÖZET            | 38           |
| SUMMARY         | 39           |
| KAYNAKLAR       | 40           |
| ÖZGEÇMİŞ        | 46           |

## TABLolar

|  | <b>Sayfa</b> |
|--|--------------|
| Tablo I : Viral Hepatit Etkeni Viruslar ve Sık Kullanılan Hastalık Adları          | 3            |
| Tablo II : Hepatit A ve B'nin Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri                 | 5            |
| Tablo III : Hepatit B'de Bulunan Serolojik Markırlar ve Hastalığın Klinik Durumu   | 12           |
| Tablo IV : Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgM'in Kliniklere Göre Dağılımı | 25           |
| Tablo V : Anti-HAV IgM'in Kliniklere Göre Dağılımı                                 | 27           |
| Tablo VI : HBsAg'nin Kliniklere Göre Dağılımı                                      | 27           |
| Tablo VII : Anti-HBs'nin Kliniklere Göre Dağılımı                                  | 28           |
| Tablo VIII : Anti-HBc IgM'in Kliniklere Göre Dağılımı                              | 28           |
| Tablo IX : HBsAg ve Anti-HBc IgM'in Kliniklere Göre Birlikte Görülme Durumu        | 29           |
| Tablo X : Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc IgM'in Cinsiyete Göre Dağılımı | 30           |

## ŞEKİLLER

|  | <b>Sayfa</b> |
|--|--------------|
| Şekil 1 : Hepatit A Virusunu   | 6            |
| Şekil 2 : Hepatit B Virusunu ve HBsAg Yapıları   | 8            |
| Şekil 3 : Hepatit A'nın Serolojik, Biyokimyasal ve Klinik Profili                          | 13           |
| Şekil 4 : Akut Hepatit B'nin Serolojik, Biyokimyasal ve Klinik Profili                     | 13           |
| Şekil 5 : ELISA İle Antijen ve Antikor Aranmasında İşlem Basamakları                       | 17           |
| Şekil 6 : Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgM'in Kliniklerde Bulunma Yüzdeleri     | 26           |
| Şekil 7 : Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgM'in Cinsiyetlerdeki Bulunma Yüzdeleri | 31           |

## GİRİŞ VE AMAÇ

Akut viral hepatit bütün dünyada yaygın olarak bulunan önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmaları bu hastalıkta beş ayrı virusun etiyolojik etken olduğunu göstermektedir. Bu viruslar, hepatit A, hepatit B, hepatit C, hepatit D ve hepatit E olarak adlandırılır (2).

Hepatit viruslarını laboratuvar şartlarında üretecek konak sistemleri geliştirilememiştir. Fakat bu viruslara ait değişik antijenler ve bu antijenlere karşı organizmada oluşan özgül antikörlerin gösterilmesi için duyarlı yöntemler geliştirilmiştir. Son yıllarda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) deneyi hepatitlerin serolojik tanısında rutine alınmıştır. ELISA deneyi ile hepatit tiplerinin ayırımı yapılmakta ve özellikle hepatit B'nin enfeksiyon dönemleri gösterilebilmektedir. Hepatit markırlarının saptanmasında kullanılan ELISA kitleri çok sayıda ticari firma tarafından hazırlanmaktadır (3).

Akut hepatit A ve B enfeksiyonlarının serolojik tanısında anti-HAV IgM, HBs Ag, anti-HBc IgM testlerinin yapılması yeterlidir. Hepatit B enfeksiyonları sonunda süregenlik ve taşıyanlık durumlarının saptanmasında HBeAg ve anti-HBe markırlarının bakılması gerekir (2).

Bu çalışmada üniversitemiz hastanesine 1992 Şubat-Mayıs aylarında başvuran viral hepatit ön tanımlı kişilerde hepatit A ve B virus markırlarının durumu incelenmiştir. Toplam 335 serumda ELISA deneyi ile anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgM araştırılmıştır. Bulguların kliniklere ve cinsiyete göre dağılımı yapılarak değerlendirilmiştir.



## GENEL BİLGİLER

Viral hepatit virüslere bağlı iltihabi bir karaciğer hastalığıdır (4). Hastalığın kliniğinin M.Ö'ki yıllardan beri bilinmesine rağmen viral etiyolojisi son yıllarda aydınlatılmıştır. Özellikle II. Dünya Savaşı sırasında görölen çok sayıdaki olgu, araştırmacıların dikkatini çekmiş ve çalışmalar artmıştır. Otopsiyelerden hastalığın patolojik özellikleri belirlenmiş, gönüllüler üzerindeki çalışmalarla antijenik ve biyolojik olarak farklı iki hepatit virüsü olduğu anlaşılmıştır. Kısa kuluçka süreli hepatit etkenine A virüsü, uzun kuluçka süreli hepatit etkenine B virüsü denmiştir. Blumberg, 1965 yılında Avustralyalı bir hasta kanında immunolojik yönden farklı bir antijen saptamış, o yıllarda Avustralya antijeni denen bu antijenin, hepatit B virüsünün yüzey antijeni (HBsAg) olduğu anlaşılmıştır. HBsAg'nin tanınmasından kısa bir süre sonra, 1970 yılında Dane tarafından hepatit B virüsü elektron mikroskopuyla gösterilmiş, üç yıl sonra ise Finstone A virüsünü saptamıştır. Daha sonraki yıllarda hepatit A ve B virüsünün etken olmadığı hepatitler üzerindeki çalışmalarla farklı virüslerin varlığı saptanmış, bu virüsler Non-A, nonB olarak adlandırılmıştır (4,5). Tablo I'de hepatit virüslerin adlandırılması ve sık kullanılan hastalık adları görölmektedir.

Epstein-Barr, Cytomegalo, Herpes simplex tip I, II, Varicella, Coxsackie, Echo, kızamıkçık, sarı humma ve Marburg virüslerinin neden olduğu enfeksiyonların komplikasyonu olarak da hepatit meydana gelebilir. Fakat bu virüslerle oluşan hepatitlerin sayısı çok azdır (6).

**Tablo I: Viral Hepatit Etkeni Viruslar ve Sık Kullanılan Hastalık Adları (2)**

| <b>Etken Viruslar</b>  | <b>Hastalık Adları</b>   |
|------------------------|--|
| Hepatit A virusu (HAV) | Hepatit A<br>İnfeksiyöz hepatit<br>Epidemik sarılık<br>Kısa inkübasyonlu hepatit                   |
| Hepatit B virusu (HBV) | Hepatit B<br>Serum veya transfüzyon hepatit<br>Uzun inkübasyonlu hepatit<br>Homolog serum sarılığı |
| Hepatit C virusu (HCV) | Hepatit C<br>Parenteral bulaşan<br>Non-A, non-B hepatit  |
| Hepatit D virusu (HDV) | Hepatit D  |
| Hepatit E virusu (HEV) | Hepatit E<br>Enterik bulaşan<br>Non-A, non-B hepatit   |

HAV ve HBV enfeksiyonlarının epidemiyolojileri birbirlerinden farklıdır. HAV genellikle dışkı-ağız yolu ile yayılır. Virusun parenteral geçişi sık görülmez. Enfekte kişilerin dışkılarındaki virusun bulaştığı su ve yiyecekler salgınlara yol açar. Tekrarlayan salgınlar bu hastalığın tipik özelliğidir. Hastalık gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında, geliş-

miş ülkelerde ise daha büyük yaşlarda geçirilir. Olgu sayısı sonbaharın sonuna doğru artar, kış aylarında en üst düzeye ulaşır ve ilkbahara doğru azalır. Enfeksiyon kısa süreli ve hafiftir, kroniklik ve taşıyanlık görülmez. Genellikle tam iyileşmeyle sonlanır. Ölüm oranı düşüktür (7,8).

Hepatit B genellikle kan ve kan ürünleriyle parenteral olarak bulaşır (9). Virusun tükürük, vajina salgısı, idrar, meni, ter, gözyaşı ve sütte saptanmasından sonra, hastalığın cinsel ilişki ve oral yolla bulaştığı anlaşılmıştır (10). Oral yolla bulaşmanın, o bölgedeki mukoza çatlaklarından virusun girmesiyle olduğu bildirilmiştir (11). Anneden bebeğe hastalığın perinatal geçişi de söz konusudur (12). Kan ve kan ürünleriyle fazla temasta bulunan sağlık personeli, hemodiyaliz hastaları ve sık kan nakli yapılan kişilerde hastalık oldukça yaygındır. Hastalığın tam iyileşmeyle sonlanmasının yanında bazı olgularda taşıyanlığa, kronik hepatite, siroz ve hepatosellüler karsinoma da dönüştüğü bilinir (7).

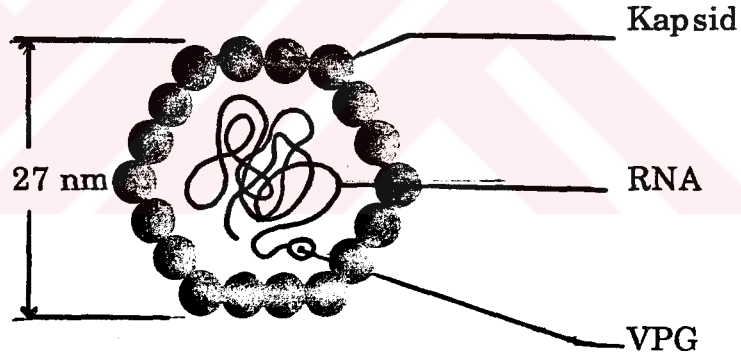
Hepatit A ve hepatit B enfeksiyonu sarılıklı ve sarılıklı-sız genel viral enfeksiyon belirtileri ile seyredebilir. Sarılıklı seyreden enfeksiyonun başlangıcında, iştahsızlık, halsizlik, mide bulantısı görülür. Bu belirtileri idrar renginin koyulaşması, sarılığın görülmesi ve karaciğer büyümesi izler (13).

Tablo II'de hepatit A ve B'nin epidemiyolojik ve klinik özellikleri görülmektedir.

Tablo II: Hepatit A ve B'nin Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri(1,14).

| Özellikler                          | Hepatit A  | Hepatit B                 |
|-------------------------------------|--|---------------------------|
| Kulukça süresi                      | 2-7 hafta  | 4-26 hafta                |
| Yaş dağılımı                        | Çocuklar ve gençler                                      | Her yaşta                 |
| Mevsimlerle ilişkisi                | Sonbaharda daha fazla oranda                             | Her mevsim                |
| Bulaş yolu                          | Dışkı-ağız   | Parenteral, cinsel ilişki |
| Virusun bulunduğu yer               |  |                           |
| Kan                                 | Sarılığın iki hafta öncesinden iki hafta sonrasına kadar | Aylar ve yıllar           |
| Dışkı                               | Sarılığın iki hafta öncesinden iki hafta sonrasına kadar | Bulunmaz                  |
| İdrar                               | Nadiren bulunur  | Bulunmaz                  |
| Tükrük, meni                        | Tükürükte nadiren bulunur                                | Bulunur                   |
| Klinik ve laboratuvar özellikleri   |  |                           |
| Hastalığın başlangıcı               | Ani  | Sinsi                     |
| Ateş 38°C'nin üzeri                 | Genellikle sık   | Daha az oranda            |
| Transaminazın yüksek bulunma süresi | 2-6 hafta  | 2-6 hafta veya daha fazla |
| Kronikleşme                         | Görülmez   | %5-10 oranında            |
| Ölüm oranı                          | %0.5   | %1-2                      |
| Bağışıklık süresi                   | Muhtemelen hayat boyu                                    | Muhtemelen hayat boyu     |

HAV, Picornaviridae ailesinde, Enterovirus cinsinde, Enterovirus 72 adı ile yer alır (11). Şekil 1'de görüldüğü gibi kılıfsız 27 nm çapında, RNA içeren bir virustur. Kapsiti kübik simetride dizilim gösteren 32 kapsomerden ve VP<sub>1</sub>, VP<sub>2</sub>, VP<sub>3</sub>, VP<sub>4</sub> olarak adlandırılan polipeptidlerden yapıldır. Polipeptidler sırasıyla 32000, 26000, 22000 ve 10000 molekül ağırlığındadır. Virusun genomunu oluşturan RNA lineer ve tek ipliklidir. Nükleotid uzunluğu 8100 ve molekül ağırlığı  $2.5 \times 10^6$ 'dır. RNA'nın guanin sitozin içeriği (G+C) %38'dir. Genomun 3' ucunda polyadenilik asit poly (A) dizisi, 5' ucunda ise, viral protein genomik (VPG) adı verilen bir protein vardır. Lipid içermeyen nükleokapsite hepatit A antijeni (HA Ag) denir (14).



Şekil 1: Hepatit A virusu

Saflaştırılmış HAV'nun CsCl içindeki yoğunluğu 1.32-1.35 g/ml dir. Virus; asit, eter, kloroform ve diflorodiflorometan gibi kimyasal maddelere dirençlidir. İnfektivitesini 20°C'da yıllarca sürdürür. Kaynama sıcaklığında otoklavda (121°C'da 15 dakika), kuru sıcak hava sterilizatöründe (180°C'da 30 dakika), UV ile (1.1Watt 1 saat) formalinle (1:4000'lik 37°C'da 72 saat), sodyum hipokloritle (%0.5-1.0'lik 15 dakika) inaktive olur (14,16).

Şempanzeler, Amerika marmoset maymunları, Güney ve Orta Amerika'ya özgü ipek maymunları HAV'ne duyarlıdır. Virusun özelliklerini araştırma amacıyla deney hayvanı olarak kullanılırlar (11).

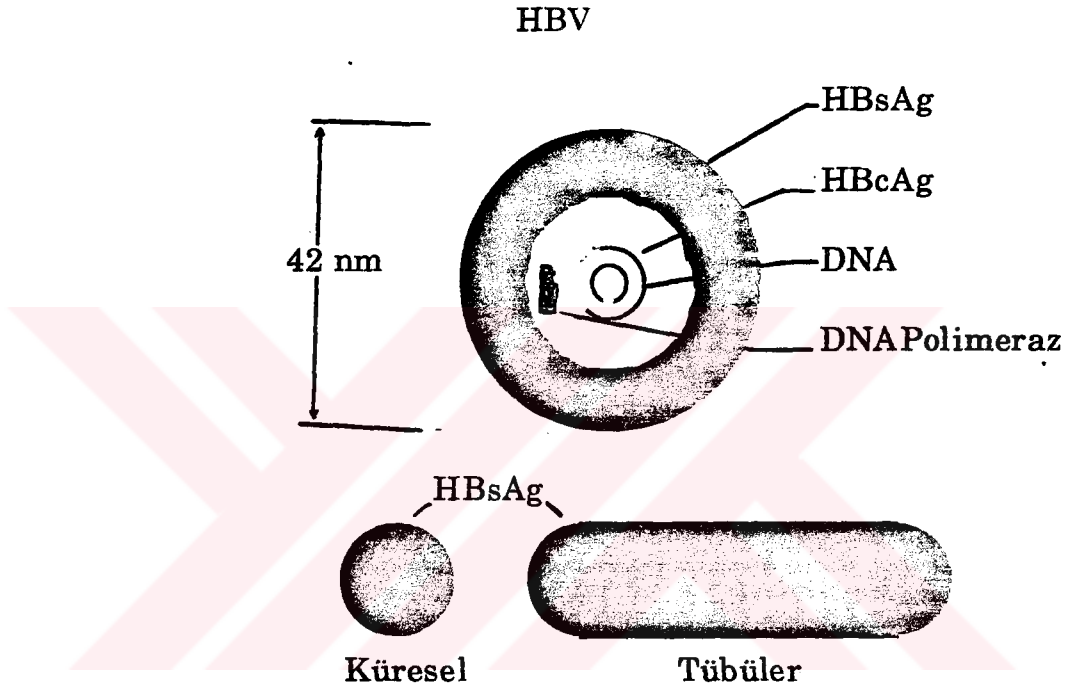
Virusun hücre kültürlerinde üretilmesi çok güç olmuştur, primatlara çok sayıda pasaj yapılması ve enfekte hücre kültürünün aylarca bakımı gerekmiştir. Bu çalışmalar sonunda virusun ipek maymunlarının karaciğer primer hücre kültürlerinde 31 pasajının yapıldığı bildirilmiştir (2).Günümüzde virusun üretildiği hücre kültürleri arasında, insan embriyonu fibroblastları, Afrika yeşil maymunu böbrek hücre kültürü ve insan embriyonu böbrek hücre kültürleri bulunmaktadır (17).

Farklı coğrafik bölgelerden gelen, doğal ve kültüre adapte olmuş viruslar karşılaştırıldığında HAV'nun genetik yapısının sabit olduğu ve başka antijenik tipinin olmadığı anlaşılmıştır (11).

HBV, Hepadnaviridae ailesinde, Hepadnavirus I adı ile yer alır (18). Kompleks yapıda, 42 nm çapında DNA içeren bir virustur. Virusta 27 nm çapında olan bir nükleokapsid ve HBsAg'den oluşan 7 nm kalınlığında bir kılıf bulunur. Nükleokapsidte DNA, DNA polimeraz enzimi. kor (öz) antijeni (HBcAg), e antijeni (HBeAg) vardır (19).

Akut ya da kronik hepatit B'li hastaların serumları elektron mikroskobu ile incelendiğinde Dane partikülü olarak da adlandırılan virusdan başka, küresel ve tübüler yapılar da görülür. Küresel yapılar 22 nm çapında, tübüler yapılar 22 nm eninde ve 100-300 nm boyundadır. İnfeksiyöz olmayan bu yapıların konak hücrelerdeki HBsAg'nin aşırı yapımı sonucu

oluştukları düşünülmektedir (19, 20). Şekil 2'de virusun ve diğer yapıların şematize yapıları verilmiştir.



Şekil 2: Hepatit B virusu ve HBsAg yapıları (18).

HBV'nun DNA'sı küçük, çember şeklinde ve kısmen çift ipliklidir (21). DNA'da tek iplik halinde bulunan bölgelerin uzunluğu, genom uzunluğunun %10-60'ı kadardır. Virusların DNA'sı sabit uzunlukta olan 3200 nükleotid içeren uzun bir iplik, 1700-2800 nükleotid içeren kısa bir iplikten oluşur. Genetik bilgi uzun iplik üzerindedir. Bu iplik S, C, P ve X olarak adlandırılan dört gen bölgesi içerir. S bölgesi; HBsAg yapımını kodlar. Bu bölgenin önünde preS denen preS<sub>1</sub>, preS<sub>2</sub> kısımlarından oluşan bir gen bölgesi de vardır. HBsAg'nin preS<sub>2</sub> tarafından kodlanan bölümüne insan serum albumin

reseptörü denir. Bu reseptörün HBsAg'nin hepatositlere bağlanmasını sağladığı sanılmaktadır. C bölgesi, HBcAg ve HBeAg sentezini, P bölgesi; DNA polimeraz enzim yapımını kodlar, X bölgesinin tam fonksiyonu bilinmemekle birlikte hücre içinde transkripsiyonu kontrol eden bir proteini kodladığı sanılmaktadır (22, 23).

HBsAg; karbonhidrat, lipid ve proteinlerden oluşan bir antjendir. CsCl içindeki yoğunluğu yaklaşık 1.2g/ml'dir. Molekül ağırlığı  $2.5 \times 10^6$ 'dır. Antijenin homojen yapıda olmadığı ve alt tiplerinin bulunduğu bilinir. Tüm HBsAg'lerde ortak gruba özgün "a" determinantı vardır. Antijenin d/y ve w/r ile gösterilen alt tip determinantları da bulunur. w antijenik yönden heterojenite gösterir. Tüm bu determinantların değişik kombinasyonları sonucunda antijenin ayw<sub>1</sub>, ayw<sub>2</sub>, ayw<sub>3</sub>, ayw<sub>4</sub>, ayr, ayw<sub>2</sub>, adw<sub>4</sub>, adw, adr, ady alt tipleri oluşur. Bu alt tiplerin dışında Uzak Doğu'da awr, adwr, adyw, adyr ve adywr gibi farklı antijen tiplerinin bulunduğu olgular da bildirilmiştir. Enfeksiyona karşı korunmayı "a" gruba özgün determinanta karşı gelişen antikorlar sağlamaktadır (11, 24).

HBcAg, HBV'nun öz kısmında bulunan bir antjendir. Virusla enfekte kişilerin kanında serbest olarak saptanamaz. Molekül ağırlığı 19000'dir. Bir polipeptidten oluşur. Antijenik çeşitliliği tanımlanmamıştır (16).

HBeAg, suda çözünebilen virusun öz kısmında olan bir antjendir. Virusla enfekte kişilerin kanında serbest olarak bulunabilir. Molekül ağırlığı 17000'dir. Antijenin, HBeAg<sub>1</sub>, HBeAg<sub>2</sub> ve HBeAg<sub>3</sub> denen üç alt tipi bulunmaktadır (16).

HBV oda sıcaklığında altı aydan, -20°C'ta 20 yıldan da-



ha fazla süre kalabilir. 60°C'a bir saatten fazla dayanır. Otoklav ile (121°C'da 15 dakika), kuru sıcak hava sterilizatörü ile (180°C'da 1 saat), kaynatmakla (20 dakika) ve sodyum hipokloritle (%0.5-1.0) inaktive edilir (14).

Şempanzeler, orangutan ve Afrika yeşil maymunları virusa duyarlıdır ve deney hayvanı olarak kullanılırlar (14).

Virusun hücre kültürlerinde üretme çalışmaları önce hepatositler ve pankreas hücrelerinde başlamış, daha sonra hastalardan elde edilen persistan olarak virusla enfekte hepatoma hücrelerinde ve virus DNA'sı ile invitro enfekte hücre kültürlerinde devam etmiştir. Bu çalışmalarda virusa benzer partiküllerin görülmesine rağmen, seri pasajlarda virusun çoğaldığını gösteren belirtilere rastlanmamıştır (2,14).

HAV ve HBV direkt olarak sitopatik değildir. Enfekte hepatositlerdeki lizis virusa karşı gelişen konağın bağışık yanıtı ile olur (3,17).

Akut viral hepatitler için tipik laboratuvar bulguları şöyledir: İdrarda ilk bulgu bilirubinüridir, ürobilinojenüri daha sonra ortaya çıkar. Hepatosit hasarının en iyi göstergeleri aspartat aminotransferaz (AST-SGOT) ve alanin aminotransferaz (ALT-SGPT)'dir. Hastalığın başlangıcında aminotransferazlar yükselmeye başlar, sarılık döneminde en yüksek düzeye çıkar, iyileşme döneminde azalırlar (25).

Şekil 3'de de görüldüğü gibi hepatit A enfeksiyonunun klinik belirtilerinin başlamasından iki hafta önce safra ve dışkıda HA Ag'ni bulunur. Antijen birkaç gün içinde safra ve dışkıda saptanabilir. Virusa karşı oluşan antikorlar IgM ve IgG

sınıfındandır. IgM sınıfından olan antikolar (anti-HAV IgM) klinik belirtilerin başladığı andan itibaren kanda saptanabilen düzeydedirler, yaklaşık 3-6 ay süreyle kanda bulunabilirler. Ancak kanda 200 günün üzerinde anti-HAV IgM'in saptandığı olgular da bildirilmiştir. Anti-HAV IgM'in görülmesinden yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkan, IgG sınıfı antikolar ise (anti-HAV IgG) ömür boyu kanda kalır. Anti-HAV IgM akut hepatit A enfeksiyonunu, anti-HAV IgG ise geçirilmiş enfeksiyonu gösterir (11,26,27).

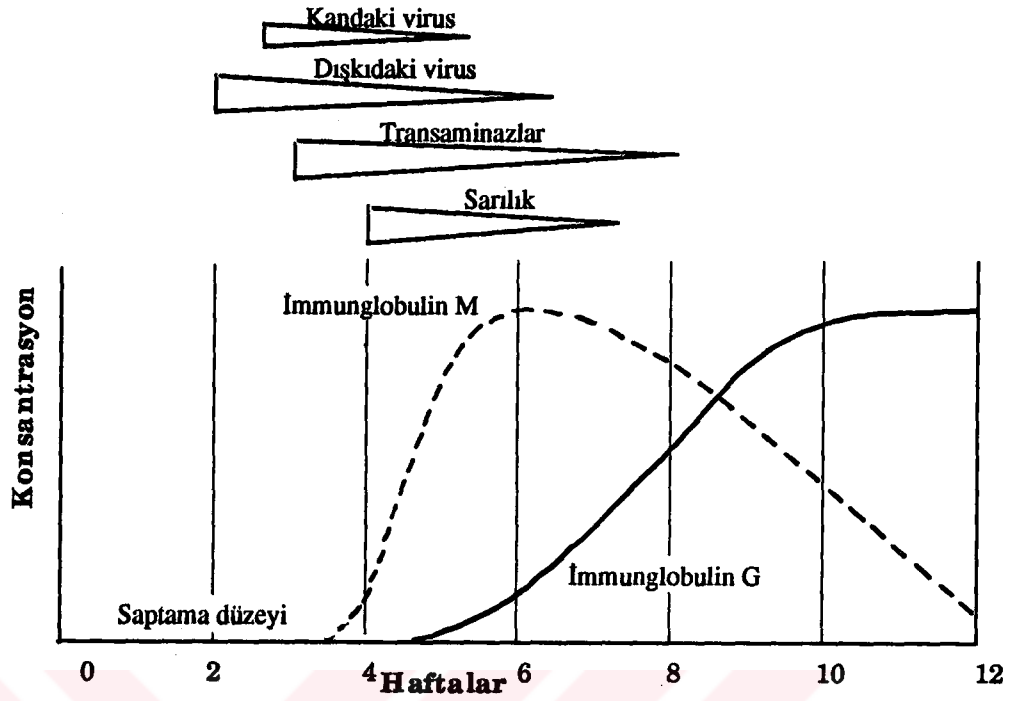
Şekil 4'te görüldüğü gibi hepatit B enfeksiyonunda kanda bulunan ilk serum göstergeleri HBsAg, HBeAg, DNA polimeraz ve virus DNA'sıdır. HBsAg klinik belirtilerin başlamasından 3-7 hafta önce kanda bulunur, virusla temastan en geç 6 ay sonra kaybolur. Kronik hepatit gelişen olgularda ve virus taşıyıcılarında antijenemi sürekli dir. HBeAg DNA ve DNA polimeraz, HBsAg ile birlikte veya birkaç gün sonra kanda saptanabilir düzeye gelir. DNA ve DNA polimeraz klinik belirtilerin görülmesiyle birlikte kaybolur. HBeAg'nin titresi klinik belirtilerin başlamasından sonra azalır ve 2-2,5 ay içinde ortadan kalkar. Kanda HBeAg'nin varlığı yüksek infektiviteyi gösterir. Antijenin üç aydan uzun süre devam etmesi kronikleşmenin erken belirtisi olabilir. HBeAg'ne karşı antikolar (anti-HBe) genellikle klinik belirtilerin en yüksek olduğu dönemde, HBeAg'nin kaybolmasından birkaç hafta sonra oluşur ve uzun süre kanda bulunur. HBcAg, hastalığın akut döneminde karaciğerde bulunur. Bu antijene karşı oluşan antikorlardan biri olan anti-HBc IgM, HBsAg'nin kanda bulunmasından yaklaşık 3-6 hafta sonra görülür, 3-12 ay süreyle kanda saptanabilir. Anti-HBc IgM, akut hepatit B tanı-

sını koydurucu önemli bir serum göstergesidir. HBcAg'ye karşı oluşan diğer bir antikor anti-HBc IgG'dir. Bu antikor kalıcıdır, ömür boyu kanda saptanabilir. İyileşme döneminde, klinik belirtilerin görülmesinden sonra ortaya çıkan anti-HBs enfeksiyona karşı koruyucu bağışıklığı sağlar (28,29,30,31).

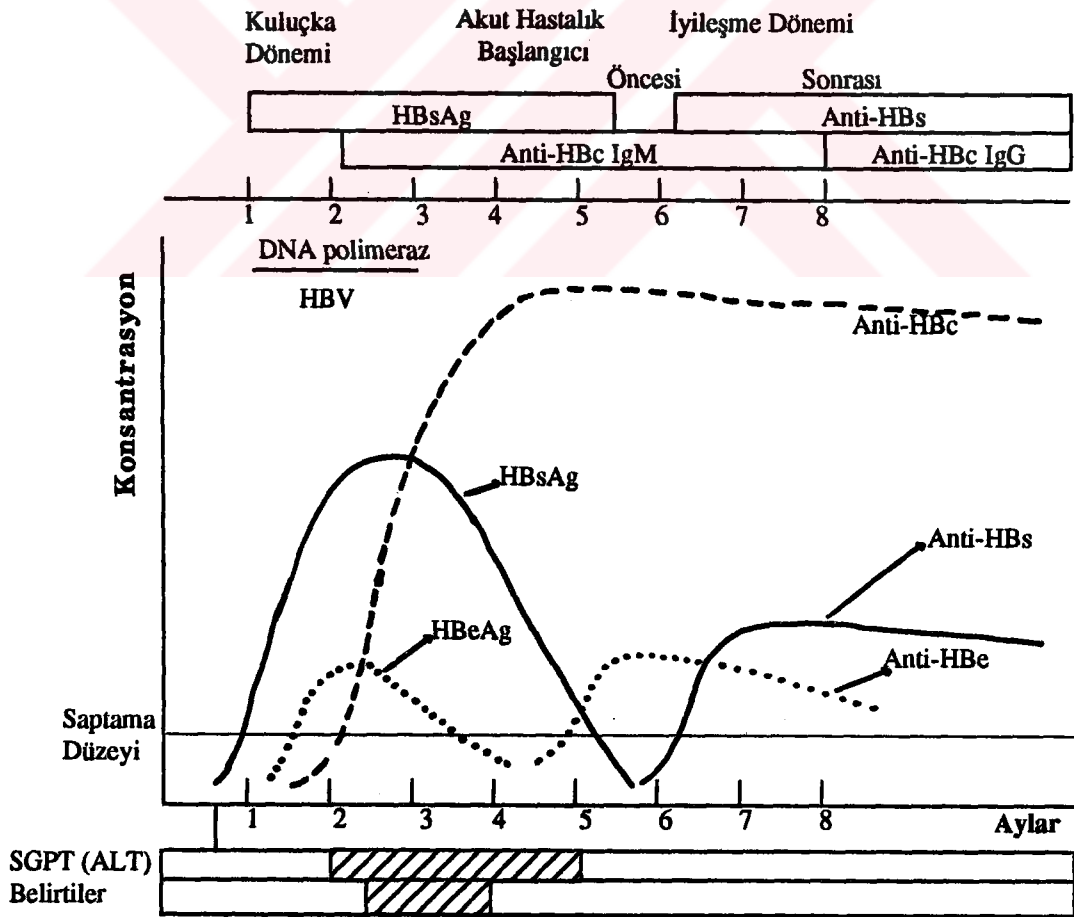
Özet olarak hepatit B'nin serolojik markırları ve hastalığın klinik durumu Tablo III'te görülmektedir.

Tablo III: Hepatit B'de Bulunan Serolojik Markırlar ve Hastalığın Klinik Durumu (14).

|   | HBsAg | Anti-HBs | Anti-HBc<br>IgG | Anti-HBc<br>IgM | HBeAg | Anti-HBe |
|---|-------|----------|-----------------|-----------------|-------|----------|
| Hepatit B'nin<br>kulukça dönemi<br>sonu | +     | -        | -               | -               | ±     | -        |
| Akut hepatit B                          | +     | -        | +               | +               | +     | -        |
| HBsAg(-) akut<br>hepatit B              | -     | -        | +               | +               | -     | -        |
| Taşıyıcı                                | +     | -        | +++             | ±               | -     | +        |
| Kronik hepatit B                        | +     | -        | +++             | ±               | +     | -        |
| Yeni geçirilmiş<br>HBV enfeksiyonu      | -     | ++       | ++              | ±               | -     | +        |
| Geçirilmiş HBV<br>enfeksiyonu           | -     | ±        | ±               | -               | -     | -        |



Şekil 3: Hepatit A'nın Serolojik, biyokimyasal ve klinik profili (15)



Şekil 4: Akut hepatit B'nin serolojik, biyokimyasal ve klinik profili. (32)

HAV'nun tanısı için; direkt muayene, hayvan deneyi ve doku kültürlerinde üretme ile serolojik testlerden faydalanılır. Enfekte marmoset şempanze hepatositerindeki ve hastalığın başlangıcında alınan dışkıdaki virus direkt muayene ile saptanabilir. Direkt muayenede immunoperoksidaz, immunofloresans, ince kesit elektron mikroskopisi ve immunelektron mikroskopisi kullanılır (16).

Virusun biyolojik özelliklerinin araştırılmasında deney hayvanlarından ve doku kültürlerinden faydalanılır. Doku kültürü yöntemi virusun çabuk tanısı için pratik değildir ve virus bu yöntemle ancak araştırma laboratuvarlarında üretilmektedir. Hastalığın çabuk ve kesin tanısı serolojik testlerle konulmaktadır. Hepatit A enfeksiyonu tanısında kullanılan serolojik testler; immunelektron mikroskopisi (IEM), kompleman birleşme deneyi (KBD), immunoaderens, hemaglutinasyon deneyi (IAHA), radioimmunoassay (RIA) ve ELISA dır. IEM hem virusun hem de antikorların araştırılmasında kullanılır. Rutin tanı için pratik olmayan bir yöntemdir. KBD, kantitatif ve hızlı bir yöntemdir. Duyarlılığının düşük olması, spesifik olmaması ve antikomplementerliğin görülmesi nedeniyle kullanılmamaktadır. IAHA, KBD'den daha duyarlı ve pratiktir. RIA ve ELISA virus antijenleri ve antikorlarının saptanabildiği en duyarlı yöntemlerdir (2,3).

Patolojik ve serum örneklerinde HBV'nun ve antijenlerinin direkt muayenesi için immunofloresans, immunoperoksidaz boyama ve elektron mikroskopisi uygulanır (16). Deney hayvanları tanıda fazla kullanılmamakta, buna karşılık inaktivasyon çalışmalarında, infektivitenin araştırılmasında ve immunopatolojide kullanılmaktadır. Hepatit B'nin kesin tanı-

sı serolojik testlerle mümkündür. Virus antijen ve antikorlarının araştırılmasında birçok serolojik test bulunur. Bu testler; agar-jel difüzyon testi, zıt yönlü immünelektroforez, reofores, KBD, tersine pasif lateks aglütinasyon testi, pasif hemaglütinasyon, IEM, RIA ve ELISA'dır. Agar jel difüzyon testiyle, HBsAg saptanabilir. Bu testin duyarlılığı çok azdır. Zıt yönlü immünelektroforez, HBsAg'nin araştırılmasında daha duyarlı yöntemlerin bulunmasından önce kullanılmıştır. Reofores zıt yönlü immünelektroforez ile aynı duyarlılıktadır. Tersine pasif lateks aglütinasyon testinin çabuk sonuç vermesi, basit olması gibi bazı avantajları vardır. Fakat bu testle %5 oranda yalancı negatif ve %20 oranda hatalı pozitif sonuçlar alınmaktadır. Pasif hemaglütinasyonla HBsAg, tersine pasif hemaglütinasyonla anti-HBs saptanabilir. Bu testlerin kolay olması, sonucun kısa zamanda alınması gibi avantajları yanında, nonspesifik reaksiyonlar vermesi gibi dezavantajları vardır. RIA ve ELISA deneyleri ile HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HBeAg, anti-HBe araştırılabilir (2). RIA çok duyarlı ve özgül bir testtir. Fakat testte kullanılan radyoaktif maddelerin ömrünün kısa olması ve sağlık açısından risk oluşturması nedeniyle hepatit tanısında ELISA, RIA'nın yerini almıştır (2,3).

Enzim Immunoassay'in (EIA) temeli, antikorlara bağlı bir enzimin aktivitesini izleyerek antijen ve antikor ilişkisini açığa çıkarmaya dayanır. Bu tekniğin, enzim multiplied immunoasay test (EMIT) ve ELISA olmak üzere iki önemli tipi vardır (34,35).

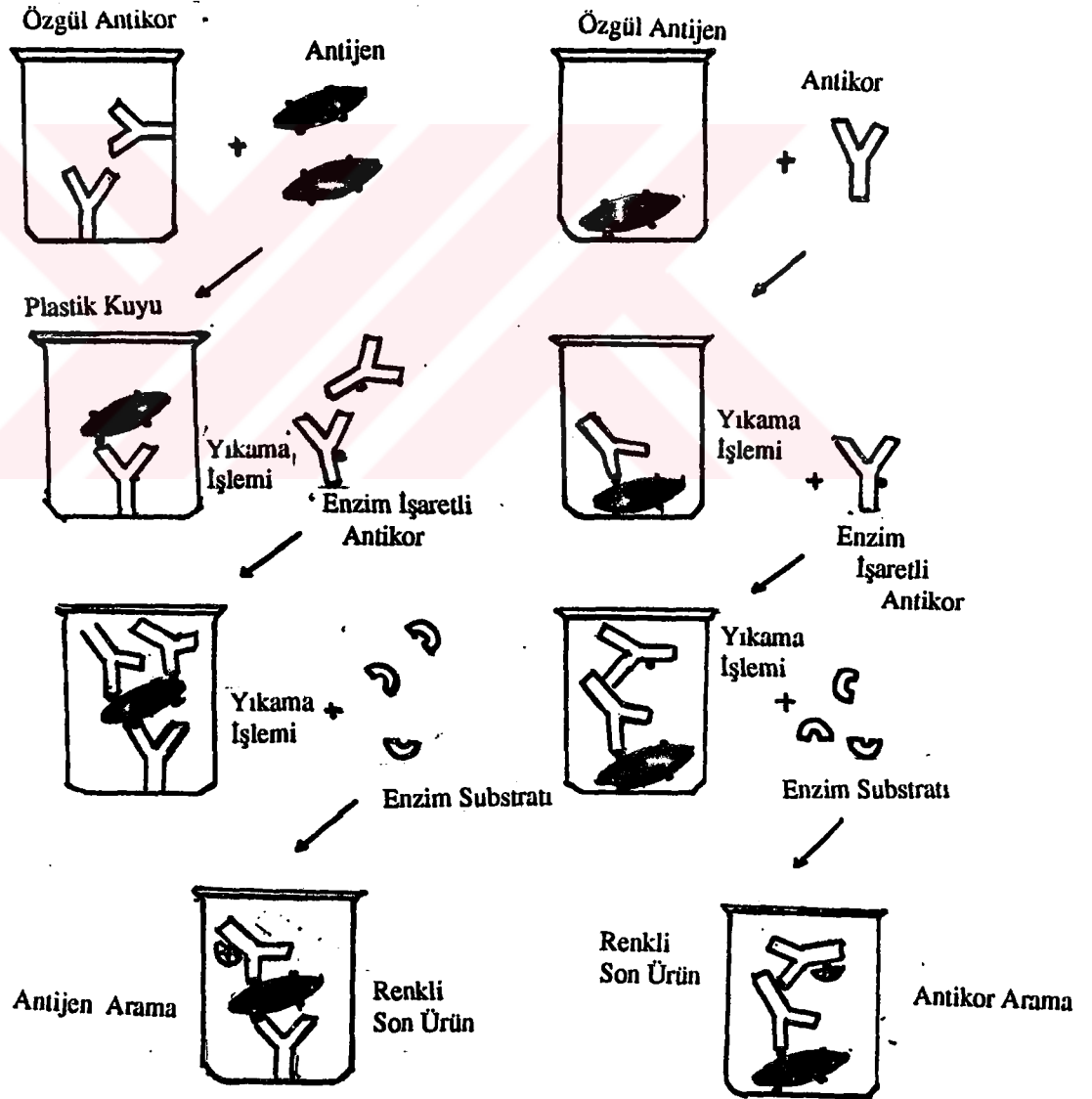
EMIT, ilk olarak steroid hormonlar gibi düşük molekül ağırlığındaki antijenler için geliştirilmiş, yapılan değişiklik-

ler sonucunda yöntem büyük molekül ağırlıklı antijenlere de uygulanmış ve enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılmıştır. EMIT'de substrat, deney sırasında oluşan "antijen-antikor-enzim" kompleksindeki enzime sokulamaz ve onunla reaksiyona giremez, antijen ile birleşmemiş ve serbest olan enzim bağlı antikora bağlanır. Sonuçta oluşan renk reaksiyonunun şiddeti, örnekteki antijen miktarı ile ters orantılıdır. Reaksiyona girmeyen maddelerin ortamdan uzaklaştırılmasını gerektirmeyen bu yöntem "homojen sistemler" olarak da adlandırılır (3).

ELISA'da antijen veya antikör kaplı yüzeylerden yararlanılmakta ve her reaktif eklenmesinden sonra reaksiyona girmeyen maddelerin yıkama ile ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir. Yıkama işlemi gerektiren bu teknik "heterojen sistemler" olarak bilinir (3). ELISA ile enzim bağlı bir antikör kullanarak antijen veya antikörler saptanabilir. Değerlendirmeler enzim ile substratının oluşturacağı renk reaksiyonuna göre yapılır. Oluşan renkli reaksiyon ürünlerinin miktarı enzim bağlı reaktiflerin ve dolayısıyla katı yüze bağlanan antijen ve antikörün miktarını belirler (21). ELISA ile antijen ve antikör aramada uygulanan işlem basamakları Şekil 5'de gösterilmiştir.

ELISA'da katı yüzey olarak selüloz, poliakrilamid dekstran, polistiren veya polipropilenden hazırlanan tüpler boncuklar veya mikro kuyucuklu plaklar kullanılır. Boncukların katı yüzey olarak kullanıldığı sisteme makro sistem ELISA, mikro kuyucuklu plakların kullanıldığı sisteme mikro sistem ELISA denir. Deneyde kullanılan enzim bağlı antikörler konjugat adını alır. Konjugatların özellikleri

deney sonucunu etkileyebildiğinden, kullanılan enzimlerin stabil ve yüksek aktiviteye sahip olmaları gerekir. Günümüzde enzim olarak peroksidaz ve alkalin fosfataz kullanılmaktadır. Reaksiyonun son aşamasında eklenen substratın başlangıçta renksiz, enzimle etkileştikten sonra renkli ürün oluşurması gerekir. Alkalin fosfataz konjugatlarında substrat olarak p-nitrofenil fosfat, peroksidaz konjugatlarında ise, o-fenilendiamin kullanılır (3).



Şekil 5: ELISA ile antijen ve antikor aranmasında işlem basamakları (36).



## **GEREÇ ve YÖNTEM**

### **Hasta Serumları**

Serumlar 1992 yılının Şubat-Mayıs aylarında Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesinin çeşitli kliniklerinde viral hepatit ön tanısı konan kişilerden sağlandı.

Toplam 335 serumun 104'ünü İntaniye Kliniğinden, 128'ini Dahiliye Kliniğinden, 39'unu Pediatri Kliniğinden 64'ünü Hemodiyaliz Kliniğinden sağlanan serumlar oluşturmaktaydı. Viral hepatit ön tanılı hastaların 171'i erkek 164'ü kadın idi.

Serumlar çalışma yapılacağı güne kadar -20°C'da saklandı.

### **Kullanılan Gereçler**

1- Abbott Universal Quantum II spektrofotometre: Çift dalgaboyludur. Pozitif ve negatif serum kontrollerinin absorban değerleri arasındaki farklılığı sayısal bir sonuç değerine dönüştürerek bu sonuç değerleriyle serum örneklerinin absorbanlarını karşılaştırır.

2- Abbott Yıkayıcı: Yarı otomatik boncuk yıkayıcısıdır. Bir defada toplam 11-17 ml damıtık su püskürtüp aynı anda aspire ederek yıkamayı tamamlamaktadır.

3- Etüv (40°C)

4- Derin Dondurucu (-20°C)

- 5- Mikropipetler (10µl- 200µl)
- 6- Deney tüpleri
- 7- Boncuk dağıtıcısı
- 8- Reaksiyon Plakaları (5x4 kuyulu)
- 9- Ölçüm tüpleri.

### **Kullanılan Kitler**

1- AUSZYME Monoklonal diagnostic kit (Abbott HBs Ag arama kiti) : Kit 100 testlidir. Makro ELISA tipindedir. Kit içerisinde, monoklonal Anti-HBs (fare) ile kaplı boncuklar, peroksidaz bağlı monoklonal anti-HBs (fare) konjugatı, HBsAg içeren pozitif kontrol, HBsAg ve anti-HBs içermeyen negatif kontrol, o-fenilendiamin. 2HCl (OPD) tabletleri ve sulandırıcısı, 1 N sülfürik asit bulunmaktadır.

2- AUSAB EIA diagnostic kit (Abbott anti-HBs arama kiti): Kit 100 testlidir. Makro ELISA tipindedir. Kit içerisinde, HBsAg (insan) ile kaplı boncuklar, biotin bağlı HBsAg (insan) anti-biotin ve peroksidaz bağlı antikor konjugatı, anti-HBs içeren pozitif kontrol, anti-HBs ve HBsAg içermeyen negatif kontrol, OPD tabletleri ve sulandırıcısı, 1 N sülfürik asit bulunmaktadır.

3- CORZYME-M (rDNA) diagnostic kit (Abbott anti-HBc IgM arama kiti): 100 Testlidir Makro ELISA tipindedir. Kit içerisinde IgM'e (insan) karşı oluşturulmuş antikorlar (keçi) ile kaplı boncuklar, HBcAg (rDNA), peroksidaz bağlı HBcAg antikor (insan) konjugatı, pozitif ve negatif kontroller OPD tabletleri ve sulandırıcısı, 1 N sülfürik asit bulunur

4- HAVAB-M EIA diagnostic kit (Abbott anti-HAV IgM arama kiti): Kit 100 testliktir. Makro ELISA tipindedir. Kit içerisinde, IgM'e (insan) karşı oluşturulmuş antikorlar ile kaplı boncuklar, inaktive edilmiş HAV (insan), peroksidaz bağlı hepatit A virus antikorları (insan), pozitif, negatif kontroller, kontrol ve serum sulandırıcısı, OPD tabletleri ve sulandırıcısı, 1 N Sülfürik asit bulunmaktadır.

### **Deneylerin Yapılışı**

1- HBsAg Arama Deneyi: Serumlar ve kontrollerden 200µl reaksiyon kuyularına dağıtıldı. 50µl konjugat eklendi. Her bir kuyuya bir boncuk atılarak etüvde (40°C) 75 dakika inkübe edildi. Yıkama işleminden sonra boncuklar ölçüm tüplerine geçirildi. Kör olarak kullanılacak boş bir ölçüm tüpüne ve diğer ölçüm tüplerine 0,3 ml OPD çözeltisi eklendi, 30 dakika oda sıcaklığında ve karanlıkta inkübe edildi. İnkübasyondan sonra ölçüm tüplerine 1 ml sülfürik asit dağıtıldı. HBsAg pozitif olan ölçüm tüplerinde gözle görülebilen renk değişimi oldu. Quantum II spektrofotometrede 492 nm dalga boyunda, önce kör tüpünün daha sonra negatif ve pozitif kontrollerin absorbansları ölçtürüldü, sonuç değeri hesaplatıldı. Boncuk bulunan ölçüm tüplerinin absorbansları da ölçtürülerek sonuçlar alındı.

2- Anti-HBs Arama Deneyi: Serumlar ve kontrollerden 200µl alınarak reaksiyon kuyularına dağıtıldı. Her bir kuyuya bir boncuk atıldı. Etüvde (40 °C) 2 saat inkübe edildi Yıkama işleminden sonra, biotinli HBsAg ve konjugat eşit hacimde karıştırılarak kuyulara 200 µl eklendi Etüvde (40°C) iki saat inkübe edildikten sonra boncuklar ölçüm tüplerine geçi-

rildi. OPD çözeltisinden kör olarak kullanılacak ölçüm tüpüne ve diğer ölçüm tüplerine 0,3 ml dağıtıldı, 30 dakika oda sıcaklığında karanlıkta bekletildi. Sülfürik asitten birer ml eklenecek Quantum II spektrofotometrede kör tüpünün, negatif ve pozitif ölçüm tüplerinin absorbanları ölçtürüldü, sonuç değeri hesaplatıldı. Daha sonra ölçüm tüplerinin absorbanları ölçtürülerek sonuçlar alındı.

3- Anti-HBc IgM Arama Deneyi: Serumlar 1:51 oranında serum sulandırıcısıyla seyreltildi. Reaksiyon kuyularına 200µl serum sulandırıcısı ve seyretilen serumlardan 10µl dağıtıldı. Kontroller için ayrılan kuyulara 200µl negatif ve pozitif kontrollerin eklenmesinden sonra, her bir kuyuya bir boncuk atıldı, reaksiyon plakası etüvde (40°C) bir saat inkübe edildi. Yıkama işleminden sonra eşit hacimde karıştırılan HBcAg ve konjugat çözeltisinden her bir kuyuya 200µl dağıtıldı.. Etüvde (40°C) üç saat inkübe edildi. Yıkama işleminden sonra boncuklar ölçüm tüplerine geçirildi. OPD çözeltisinden kör olarak kullanılacak ölçüm tüpüne ve diğer ölçüm tüplerine 0,3 ml dağıtıldı. Oda sıcaklığında, karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. Sülfürik asitten 1 ml ölçüm tüplerine eklendi. Quantum II spektrofotometrede kör tüpünün, negatif ve pozitif kontrol olarak kullanılan ölçüm tüplerinin absorbanları ölçtürüldü ve sonuç değeri hesaplatıldı. Daha sonra ölçüm tüplerinin absorbanları ölçtürülerek sonuçlar alındı.

4-Anti-HAV IgM Arama Deneyi: Serumlar 1:2000 oranda serum fizyolojikle (%0,9) seyreltildi. 200µl serum sulandırıcısı dağıtılan reaksiyon kuyularına kontrollerden ve sulandırılan serumlardan 10µl eklendi. Her bir kuyuya bir boncuk atılarak, reaksiyon plakası etüvde (40°C) 1 saat inkübe edildi. Yı-

kama işleminden sonra, tüm kuyulara 200µl HAV eklendi. Reaksiyon plakası 18-22 saat inkübe edildikten sonra yıkama işlemi yapıldı. Her kuyuya 200µl konjugat dağıtıldı. Etüvde (40°C) 2 saat bekletildi. Yıkama işleminden sonra, ölçüm tüplerine alınan boncuklar üzerine ve kör olarak kullanılacak boş bir ölçüm tüpüne 0,3 ml OPD çözeltisi dağıtıldı. Oda sıcaklığında, 30 dakikalık inkübasyondan sonra ölçüm tüplerine 1 ml sülfürik asit eklendi. Quantum II spektrofotometrede önce kör ve negatif pozitif kontrollerinin absorbanı ölçtürölüp, sonuç değeri alındı. Daha sonra tüm ölçüm tüplerinin absorbanları ölçtürölerek sonuçlar alındı.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Bulguların istatistiksel değerlendirmesinde "Bağımsız gruplarda iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi" kullanıldı (37).

## BULGULAR

Bu çalışmada toplam 335 serumun 13'ünde (%3.9) anti-HAV IgM, 85'inde (%25.4) HBsAg, 101'inde (%30.1) anti-HBs, 25'inde (%7.5) anti-HBc IgM pozitif olarak bulunmuştur. Sonuçların kliniklere göre durumları Tablo IV ve Şekil 6'da görülmektedir.

Anti-HAV IgM; İntaniye Kliniğinden gelen 104 serumun ikisinde (%1.9), Pediatri Kliniğinden gelen 39 serumun 11'inde (%28.2) olmak üzere toplam 335 serumun 13'ünde (%3.9) pozitif bulunmuştur. Dahiliye Kliniğinden gelen 128 serumda ve Hemodiyaliz Kliniğinden gelen 64 serumda negatif bulunmuştur. Sonuçlar Tablo V'de görülmektedir.

HBsAg, İntaniye Kliniğinden gelen 104 serumun 40'ında (%38.5), Dahiliye Kliniğinden gelen 128 serumun 27'sinde (%21.1), Pediatri Kliniğinden gelen 39 serumun 8'inde (%20.5), Hemodiyaliz Kliniğinden gelen 64 serumun 10'unda (%15.6) olmak üzere toplam 335 serumun 85'inde (%25.4) pozitif bulunmuştur. Sonuçlar Tablo VI'da görülmektedir.

Anti-HBs, İntaniye Kliniğinden gelen 104 serumun 33'ünde (%31.7), Dahiliye Kliniğinden gelen 128 serumun 45'inde (%35.2), Pediatri Kliniğinden gelen 39 serumun birinde (%2.6), Hemodiyaliz Kliniğinden gelen 64 serumun 22'sinde (%34.4) olmak üzere toplam 335 serumun 101'inde (%30.1) pozitif bulunmuştur. Sonuçlar Tablo VII'de görülmektedir.

Anti-HBc IgM; İntaniye Kliniğinden gelen 104 serumun 14'ünde (%13.5), Dahiliye Kliniğinden gelen 128 serumun 7'sinde (%5.5), Pediatri Kliniğinden gelen 39 serumun 4'ünde

(%10.2), olmak üzere toplam 335 serumun 25'inde (%7.5) pozitif bulunmuştur. Hemodiyaliz Kliniğinden gelen 64 serumda ise negatif bulunmuştur. Sonuçlar Tablo VIII'de görülmektedir.

HBsAg ve anti-HBcIgM İntaniye Kliniğinden gelen 104 serumun 14'ünde (%13.5), Dahiliye Kliniğinden gelen 128 serumun 3'ünde (%2.3), Pediatri Kliniğinden gelen 39 serumun 3'ünde (%7.7) olmak üzere toplam 335 serumun 20'sinde (%6.0) birlikte pozitif bulunmuştur. Sonuçlar Tablo IX'da görülmektedir.

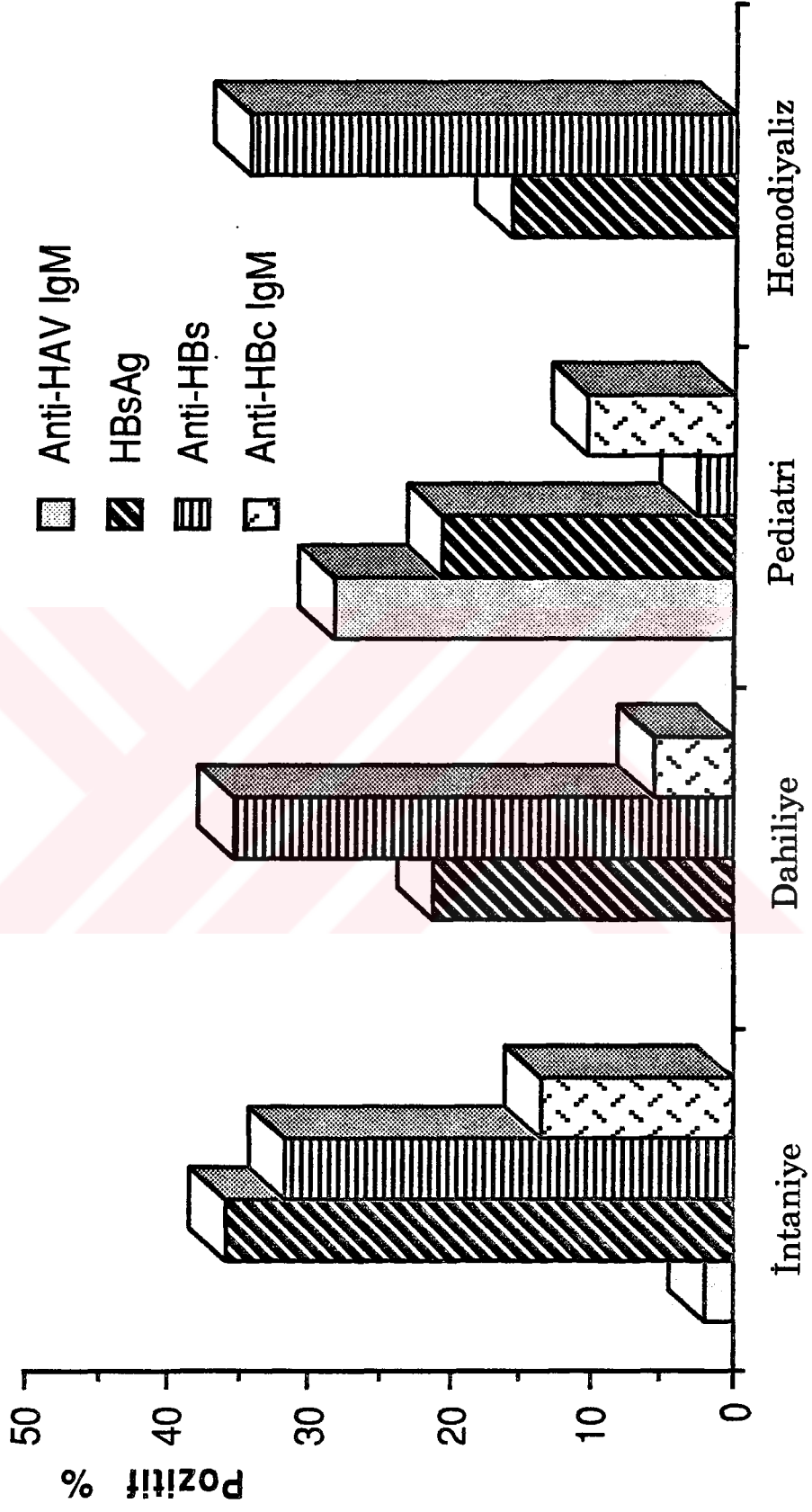
Erkeklerle ait 171 serumun 5'inde (%2.9) anti-HAV IgM, 53'ünde (%31.0) HBsAg, 44'ünde (%25.7) anti-HBs, 15'inde (%8.8) anti-HBc IgM pozitif bulunmuştur. Kadınlara ait 164 serumun 8'inde (%4.9) anti-HAV IgM, 32'sinde (%19.5) HBsAg, 57'sinde (%34.7) anti-HBs, 10'unda (%6.1), anti-HBc IgM pozitif bulunmuştur. Sonuçlar Tablo X'da ve Şekil 7'de görülmektedir.

Anti-HAV IgM, anti-HBs ve anti-HBc IgM'in pozitif bulgularının kadın ve erkek arasındaki dağılımının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ( $p>0.05$ ) HBsAg pozitifliği dağılımının ise anlamlı olduğu ( $p<0.05$ ) bulunmuştur.

Tablo IV: Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBcIgM'in Kliniklere Göre Dağılımı

| Klinik        | Serum Sayısı | Anti-HAVIgM        |                    | HBsAg              |                    | Anti-HBs           |                    | Anti-HBcIgM |            |
|---------------|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|------------|
|               |              | pozitifliği Sayı % | pozitifliği Sayı % | pozitifliği Sayı % | pozitifliği Sayı % | pozitifliği Sayı % | pozitifliği Sayı % |             |            |
| İntaniye      | 104          | 2                  | 1.9                | 40                 | 38.5               | 33                 | 31.7               | 14          | 13.5       |
| Dahiliye      | 128          | -                  | -                  | 27                 | 21.1               | 45                 | 35.2               | 7           | 5.5        |
| Pediatri      | 39           | 11                 | 28.2               | 8                  | 20.5               | 1                  | 2.6                | 4           | 10.2       |
| Hemodiyaliz   | 64           | -                  | -                  | 10                 | 15.6               | 22                 | 34.4               | -           | -          |
| <b>Toplam</b> | <b>335</b>   | <b>13</b>          | <b>3.9</b>         | <b>85</b>          | <b>25.4</b>        | <b>101</b>         | <b>30.1</b>        | <b>25</b>   | <b>7.5</b> |





### Klinikler

Şekil 6: Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgM'in Klinikteki Bulunma Yüzdeleri

Tablo V: Anti-HAV IgM'nin Kliniklere Göre Dağılımı

| <b>Klinik</b> | <b>Serum Sayısı</b> | <b>Anti-HAV IgM pozitifliği</b> |            |
|---------------|---------------------|---------------------------------|------------|
|               |                     | <b>Sayı</b>                     | <b>%</b>   |
| İntaniye      | 104                 | 2                               | 1.9        |
| Dahiliye      | 128                 | -                               | -          |
| Pediyatri     | 39                  | 11                              | 28.2       |
| Hemodiyaliz   | 64                  | -                               | -          |
| <b>Toplam</b> | <b>335</b>          | <b>13</b>                       | <b>3.9</b> |

Tablo VI: HBsAg'nin Kliniklere Göre Dağılımı

| <b>Klinik</b> | <b>Serum Sayısı</b> | <b>HBsAg pozitifliği</b> |             |
|---------------|---------------------|--------------------------|-------------|
|               |                     | <b>Sayı</b>              | <b>%</b>    |
| İntaniye      | 104                 | 40                       | 38.5        |
| Dahiliye      | 128                 | 27                       | 21.1        |
| Pediyatri     | 39                  | 8                        | 20.5        |
| Hemodiyaliz   | 64                  | 10                       | 15.6        |
| <b>Toplam</b> | <b>335</b>          | <b>85</b>                | <b>25.4</b> |

Tablo VII: Anti-HBs'nin Kliniklere Göre Dağılımı

| <b>Klinik</b> | <b>Serum Sayısı</b> | <b>Anti-HBs pozitifliği</b> |             |
|---------------|---------------------|-----------------------------|-------------|
|               |                     | <b>Sayı</b>                 | <b>%</b>    |
| İntaniye      | 104                 | 33                          | 31.7        |
| Dahiliye      | 128                 | 45                          | 35.2        |
| Pediyatri     | 39                  | 1                           | 2.6         |
| Hemodiyaliz   | 64                  | 22                          | 34.4        |
| <b>Toplam</b> | <b>335</b>          | <b>101</b>                  | <b>30.1</b> |

Tablo VIII: Anti-HBcIgM'nin Kliniklere Göre Dağılımı

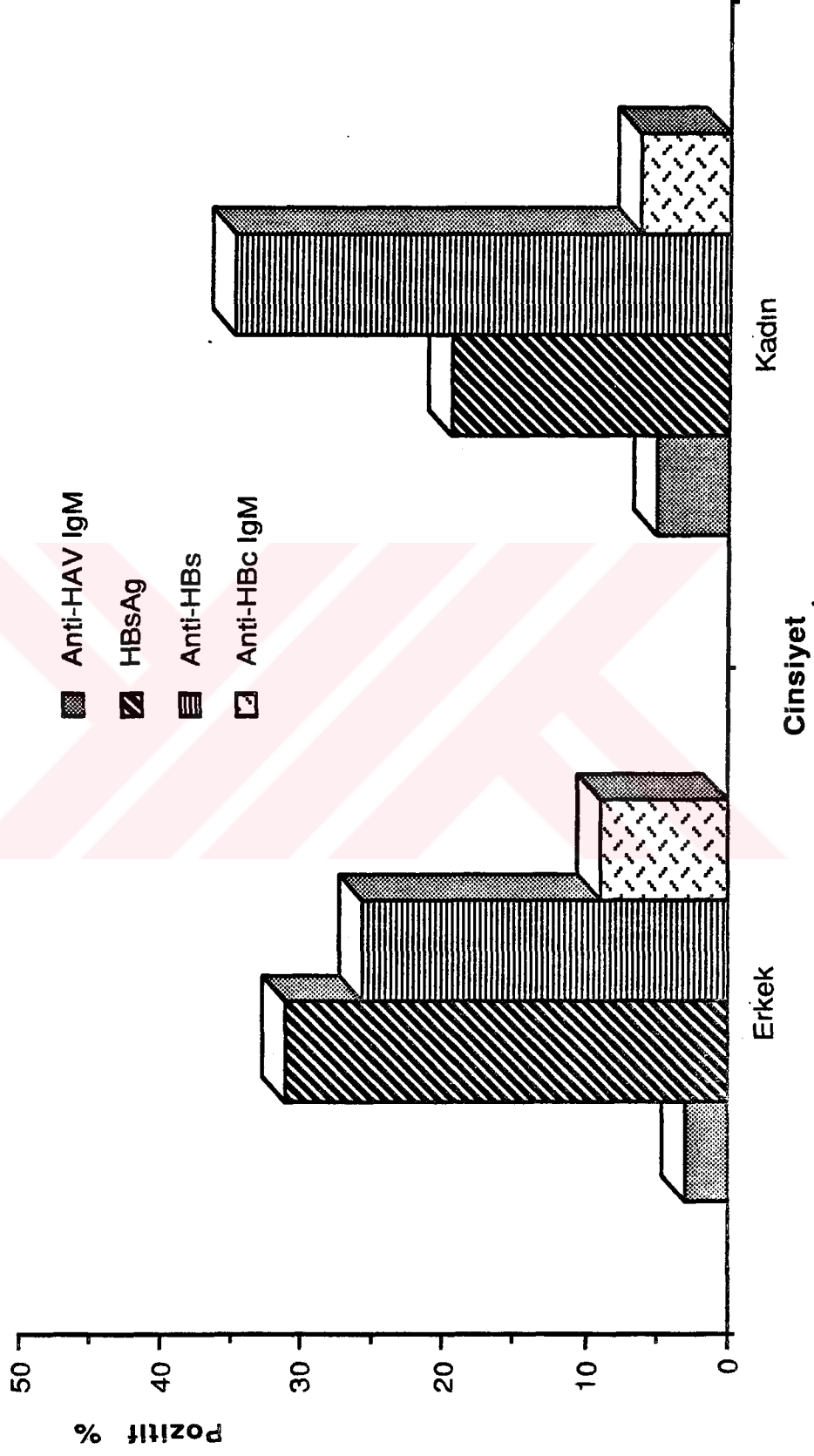
| <b>Klinik</b> | <b>Serum Sayısı</b> | <b>Anti-HBc IgM pozitifliği</b> |            |
|---------------|---------------------|---------------------------------|------------|
|               |                     | <b>Sayı</b>                     | <b>%</b>   |
| İntaniye      | 104                 | 14                              | 13.5       |
| Dahiliye      | 128                 | 7                               | 5.5        |
| Pediyatri     | 39                  | 4                               | 10.2       |
| Hemodiyaliz   | 64                  | -                               | -          |
| <b>Toplam</b> | <b>335</b>          | <b>25</b>                       | <b>7.5</b> |

Tablo IX: HBsAg ve Anti-HBcIgM'in Kliniklere Göre Birlikte Görülme Durumu

| Klinik        | Serum Sayısı | HBsAg ve Anti-HBc IgM pozitifliği |            |
|---------------|--------------|-----------------------------------|------------|
|               |              | Sayı                              | %          |
| İntaniye      | 104          | 14                                | 13.5       |
| Dahiliye      | 128          | 3                                 | 2.3        |
| Pediyatri     | 39           | 3                                 | 7.7        |
| Hemodiyaliz   | 64           | -                                 | -          |
| <b>Toplam</b> | <b>335</b>   | <b>20</b>                         | <b>6.0</b> |

Tablo X: Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc IgM'in Cinsiyete Göre Dağılımı

| Cinsiyet      | Serum      | Anti-HAV IgM |            | HBsAg       |             | Anti-HBs    |             | Anti-HBc IgM |            |
|---------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|------------|
|               |            | pozitifliği  | Sayı %     | pozitifliği | Sayı %      | pozitifliği | Sayı %      | pozitifliği  | Sayı %     |
| Erkek         | 171        | 5            | 2.9        | 53          | 31.0        | 44          | 25.7        | 15           | 8.8        |
| Kadın         | 164        | 8            | 4.9        | 32          | 19.5        | 57          | 34.7        | 10           | 6.1        |
| <b>Toplam</b> | <b>335</b> | <b>13</b>    | <b>3.9</b> | <b>85</b>   | <b>25.4</b> | <b>101</b>  | <b>30.1</b> | <b>25</b>    | <b>7.5</b> |



Şekil 7: Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgM'in cinsiyetlerdeki bulunma yüzdeleri

## TARTIŞMA

Viral hepatit enfeksiyonları ülkemizdeki önemli sağlık sorunlarından'dır. Bu nedenle günümüzde hasta serumlarında etkenin saptanmasına olanak veren markırların aranması önem kazanmıştır. Hepatit etkenlerinin markırları birçok serolojik yöntemle araştırılabilir. Bu yöntemlerden en sık kullanılanı ELISA'dır Wolter ve arkadaşları (38) yaptıkları bir çalışmada EIA yönteminin, RIA yönteminden %2 daha duyarlı olduğunu kanıtlamışlardır. Mutlu ve Kumdalı (39), viral hepatit ön tanılı kişilerde ELISA ile %36.9, RIA ile %34.7, PHA ile %17.4 HBsAg pozitifliği bildirmişlerdir. Bu çalışmalarla ELISA'nın viral hepatit enfeksiyonlarının tanısında kullanılan yöntemlerin en duyarlısı olduğu gösterilmiştir. ELISA'da RIA için gerekli olan gama sayıcıları gibi gereçlere gereksinim yoktur. Enzim bağlı maddelerin uzun süre kullanılabilmesi RIA'da kullanılan radyoaktif maddelerin kısıtlı yarılanma sürelerinden doğan soruna çözüm getirmektedir. Bütün bu üstünlükleri nedeniyle bu çalışmada ELISA yöntemi kullanılmıştır.

Hepatit A halen bütün dünyada yaygın olarak görülen ve dışkı-ağız yoluyla geçiş gösteren bir enfeksiyondur, geçirilmekte olan enfeksiyonun tek göstergesi anti-HAV IgM'dir (41).

Bu çalışmada anti-HAV IgM erkeklerin %2.9'unda, kadınların %4.9'unda olmak üzere viral hepatit ön tanılı hastaların %3.9'unda pozitif bulunmuştur. Erkek ve kadınlardaki anti-HAV IgM'in pozitiflik oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız ( $p>0.05$ ) bulunmuştur. Bu antikor İntani-

ye Kliniğinden gelen serumların %1.9'unda, Pediatri Kliniğinden gelen serumların %28.2'sinde saptanmıştır. Bu sonuç, hepatit A'nın gelişmekte olan ülkelerdeki okul çağı çocuklarının ve genç erişkinlerin bir enfeksiyonu olduğu görüşünü desteklemektedir.

Babacan ve arkadaşları (40) da yaptıkları bir çalışmada; anti-HAV IgM pozitifliğini 0-5 yaş grubunda %10.9, 6-5 yaş grubunda %47.6, 16-25 yaş grubunda %10.2, 26 yaşın üstündeki kişilerde %31.3 olarak bulmuşlar, antikörlerin bulunma oranlarının gelişmekte olan ülke kriterlerine uyduğunu bildirmişlerdir.

Viral hepatit olgularının yarısından fazlasını HBV oluşturmaktadır. Dünyada 200 milyonu aşkın kronik taşıyıcı olup, yılda 250 bin-1 milyon kişi bu hastalıktan ölmektedir (41). HBsAg'si bulunan kişiler, kronik karaciğer hastalığının, karaciğer sirozunun ya da primer hepatosellüler karsinomun tehdidi altındadır (13).

Çalışmada viral hepatit ön tanılı hastaların %25.4'ünde HBsAg bulunmuş, erkeklere ait serumların %31.0'inde, kadınlara ait serumların %19.5'inde HBsAg saptanmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ) bulunmuştur. Farkın anlamlı olması cinsiyete bağlı olmayıp, bu dönemde hastaneye başvuran kadın ve erkek dağılımına bağlıdır.

HBsAg İntaniye Kliniğinden gelen serumların %38.5'inde, Dahiliye Kliniğinden gelen serumların %21.1'inde, Pediatri Kliniğinden gelen serumların %20.5'inde, Hemodiyaliz Kliniğinden gelen serumların %15.6'sında pozitif bulunmuştur.



Kılıçturgay ve arkadaşları (42) viral hepatitli hasta serumlarında %18.3 oranında ve sağlam kişilerde %1.7 oranında HBsAg pozitifliği saptamışlardır.

Gökoğlu ve arkadaşları (43) akut viral hepatit tanısı almış hasta serumlarında indirekt hemaglutinasyon yöntemiyle yaptıkları çalışmada %36.3 oranında HBsAg saptamışlardır.

Bu çalışmalarda bulunan HBsAg oranlarının farklılığı HBV'nun yayılmasına, hastaneye başvuru durumuna ve hastalığın sarıksız geçmesine bağlanabilir.

Türkiye HBsAg pozitifliği -B virus taşıyıcılığı- yönünden endemik Batı ile epidemik Güneydoğu Asya ülkeleri arasındaki kuşakta bulunmaktadır (41). Bu önemli sağlık sorununun saptanmasında normal popülasyonda HBsAg taramalarının yapılması gerekir. Ülkemizde yapılan bazı HBsAg tarama sonuçları şöyledir: Bilgehan'ın (44) 1980 yılı Dünya Sağlık Örgütü'nün raporunda yer alan verilere göre HBsAg kırsal kesimde %8.5, kentlerde yaşayanlarda %9.9 oranında bulunmuş, arada belirgin bir farkın olmadığı bildirilmiştir. İzmir'de Süren (45) kırsal kesimdeki ve kazadaki ilkokullarda HBsAg pozitifliğini %2.8 ve %2.4 olarak bulmuştur. Erzincan ve çevresinde Gökteş ve arkadaşları (46) kent merkezlerinde %8.2, kırsal kesimde ise %4.4 oranında HBsAg saptamışlardır. Ankara'da 1987 yılında Arıoğlu (47) ELISA ile %3,9, yine 1988 yılında Balık (44) ELISA ile %11.2, Sivas'ta 1986 yılında Gökoğlu (48) IHA ile %6.1 , İstanbul'da 1990 yılında Badur (44) ELISA ile %5.6, İzmir'de 1982 yılında Bilgiç (46) EIA/RIA ile %8.3, Diyarbakır'da Değertekin (44) ELISA ile %12.5 HBsAg pozitifliği bildirmişlerdir.

Tüm dünyada hemodiyaliz üniteleri, hem bu merkezlerde tedavi gören hastalar hem de aynı yerde görev yapan sağlık personeli açısından HBV enfeksiyonu riski yüksek yerlerdir (44). Bu konuda Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 hemodiyaliz ünitesinde yapılan 4 yıllık bir araştırma sonucu, HBV'nün bulaşma oranının %80 olduğu saptanmıştır. Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Birliği'nden alınan bilgilere göre de HBsAg pozitifliği hastanede yatan diyaliz hastalarında %22 ve evden gelen diyaliz hastalarında %12'dir. Hastanede yatan hastaların %12'si evden gelen hastaların %7'si kronik HBsAg taşıyıcısı olarak bulunmuştur. Tüm dünyadaki hemodiyaliz merkezlerindeki HBsAg pozitifliği ise, %38-50 arasında verilmektedir (49).

Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında %15.6 oranda HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Önen'in (44) hemodiyaliz hastalarındaki yaptığı bir çalışmada %5.4, Özbal'ın (44) yaptığı çalışmada %28.5, Bodur'un (44) yaptığı çalışmada %12.7 oranında HBsAg bulunmuştur.

HBV insidansını belirleyecek bir diğer gösterge anti-HBs'dir. Anti-HBs hepatit B enfeksiyonunun geçirildiğini gösteren bir antikordur.

Çalışmamızda anti-HBs oranı %30.1 olarak bulunmuştur. Erkeklere ait serumlarda %25.7, kadınlara ait serumlarda %34.7 oranında antikor saptanmıştır. Aradaki farkın anlamsız olduğu ( $p>0.05$ ) bulunmuştur.

Çeşitli ülkelerden bildirilen anti-HBs oranları: Uganda'da %49.6, Tayland'da %42.4, Rusya'da %43.7, Japonya'da %16.4, Yunanistan'da %35.7, Kanada'da %3.8 ve İngiltere'de

%9.7'dir.

Ülkemizde anti-HBs'nin araştırmasını konu alan çalışmaların sayısı azdır. Badur'un (44) İstanbul'da yaptığı bir çalışmada normal populasyonda %20.6, Şardaş'ın (44) Antalya'da yaptığı bir çalışmada %22.0, Değertekin'in (50) Diyarbakırda yaptığı bir çalışmada %45, Kılıç'ın (51) Elazığ'da yaptığı bir çalışmada %38.8 oranında anti-HBs saptanmıştır.

Anti-HBc IgM, HBsAg'nin kaybolup, anti-HBs'nin oluşana kadar geçecek dönemde akut hepatit B enfeksiyonun tek göstergesi olarak ortaya çıkmaktadır. Serumdaki varlığı HBV replikasyonunun sürdüğünü gösterir (27).

Bu çalışmada, anti-HBc IgM İntaniye'den gelen serumların %13.5'inde, Dahiliye Kliniği'nden gelen serumların %5.5'inde Pediatri Kliniği'nden gelen serumların %10.2'sinde olmak üzere toplam serumların %7.5'inde pozitif bulunmuştur. Bu antikor erkeklere ait serumların %8.8'inde, kadınlara ait serumların %6.1'inde pozitiflik saptanmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız ( $p>0.05$ ) bulunmuştur.

## SONUÇLAR

1- Toplam 335 hasta serumunun %3.9'unda anti-HAV IgM, %25.4'ünde HBsAg, %30.1'inde anti-HBs ve %7.5'inde anti-HBc IgM pozitif bulunmuştur.

2- Akut hepatit A enfeksiyonlarının serolojik göstergesi olan anti-HAV IgM Dahiliye ve Hemodiyaliz Kliniğinden sağlanan hasta serumlarının hepsinde negatif bulunurken, İntaniye Kliniği'nden gelen 104 serumun ikisinde (%1.9), Pediatri Kliniği'nden sağlanan 39 serumun 11'inde (%28.2), pozitif bulunmuştur.

3- Viral hepatit ön tanılı toplam 335 serumun 85'inde (%25.4) HBsAg, 101'inde (%30.1) anti-HBs pozitif bulunmuştur. Bu iki markır tek tek veya birlikte değerlendirilğinde, karaciğer hastalıklarında geçirilmiş veya geçirilmekte olan hepatit B virusunun etiyolojik etken olabileceğini göstermektedir.

4- Akut hepatit B enfeksiyonlarının serolojik göstergeleri olan HBsAg ve anti-HBcIgM 335 serumun 20'sinde (%6.0) birlikte pozitif bulunmuştur.

5- Anti-HAV IgM, anti-HBs ve anti-HBc IgM pozitif bulgularının kadın ve erkek arasındaki dağılımının anlamsız ( $p>0.05$ ) olduğu; fakat HBsAg pozitifliği kadınlarda %19.5 iken, erkeklerde %31.0 olduğu bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. HBsAg pozitif bulgunun kadın erkek arasındaki anlamlı farkı cinsiyete bağlı olmayıp bu dönemde hastanemize gelen kadın erkek dağılımına bağlı olabilir.

## ÖZET

Bu çalışmada 1992 yılının Şubat-Mayıs aylarında Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran akut viral hepatit ön tanılı 335 hastadan serum alınmış, serumlar akut hepatit A ve B enfeksiyonlarının ayırımı için gerekli olan anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgM, yönünden ELISA deneyi ile incelenmiştir.

Toplam 335 hasta serumunun %3,9'unda anti-HAV IgM, % 25,4'ünde HBsAg, %30,1'inde anti-HBs ve % 7,5'inde anti-HBc IgM pozitif bulunmuştur.

Akut hepatit A enfeksiyonlarında görülen anti-HAV IgM Dahiliye ve Hemodiyaliz Kliniğinden gelen serumlarda negatif, İntaniye Kliniğinden gelen serumların % 1,9'unda pozitif bulunurken, Pediatri Kliniğinden gelen serumların %28,2'inde pozitif bulunmuştur.

Viral Hepatit ön tanılı toplam 335 serumun 85'inde (%25,4) HBsAg ve 101'inde (%30,1) anti-HBs pozitif bulunmuştur.

Anti-HAV IgM, anti-HBs ve anti-HBc IgM pozitif bulguların erkek ve kadınlar arasındaki dağılımı anlamsız ( $p>0.05$ ) bulunmuştur. HBsAg pozitifliği kadınlarda % 19,5 iken erkeklerde % 31,0 bulunmuş, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ).olduğu saptanmıştır.

## SUMMARY

In this study, sera were taken from the total of 335 patients having preliminary diagnosis of acute viral hepatitis, who were admitted to Cumhuriyet University Hospital Health Services in the months February-May in 1992. Taken sera were examined through ELISA experiment from anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBs and anti-HBc IgM point of view, which is necessary for the distribution of acute hepatitis A and B.

In 3,9 percent of 335 patients, anti-HAV IgM, in 25,4 percent HBsAg in 30.1 percent anti-HBs and in 7.5 percent anti-HBc IgM were found positive.

While anti-HAV IgM that is seen in acute hepatitis A infections was found negative in the sera of the patients coming from the departments of Internal Diseases and Hemodialysis and 1,9 percent positive in the sera of the patients coming from the department of Infectious Diseases, it was found 28,2 percent positive in the sera of the patients coming from the departments of Pediatrics.

HBsAg (%25,4) was found in the 85 sera of 335 patients having preliminary diagnosis of viral hepatitis, HBsAg (%25,4) and in the 101 sera anti-HBs (%30,1) was found positive.

The distribution of anti-HAV IgM, anti-HBs and anti-HBc IgM positive findings between male and female was found unimportant ( $p>0.05$ ). It was found that the positiveness of HBsAg in females was 18,5 percent but in males 31,0 percent and the difference was determined statistically meaningful.

## KAYNAKLAR

- 1- Akman M, Gülmezoğlu E: Tıbbi Mikrobiyoloji, Jawetz, Melnick ve Adelberg'in Review of Medical Microbiology Kitabından çeviri. 2. Baskı. H. Üni. Yayınları A-15, Ankara, 1977.
- 2- Balows A, Hausler W, Herrmann KL, Isenberg H D, Shadomy HJ: Manual of Clinical Microbiology. 15 th Ed. Washington D.C., 1991.
- 3- Badur S: Enfeksiyon hastalıkları tanısında ELISA. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg. 13: 62, 1983.
- 4- Yalçın S, Çakaloğlu Y: Akut viral hepatitler. Klinik Gelişim. 4:1237, 1991.
- 5- Yalçın S: Akut viral hepatinin tarihçesi. Klimik Derg. 1:4,1988.
- 6- Bozkaya E: Diğer hepatotrop viruslar. Klimik Derg. 1:29, 1988.
- 7- Serter F, Serter D: Klinik Viroloji. Ege Üni. Tıp Fak. Yayınları No: 122, İzmir, 1986.
- 8- Perillo PR: Perspectives on Viral Hepatitis. Abbott Laboratories. Diagnostic Division, 1981.
- 9- Lemon SM, Davi L.G, Weber DJ: Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet. 9:889-1989.
- 10- Cameron CH, Heathcole J, Dane D S: Hepatits B antigen in saliva and semen. Lancet. 19:7.874, 1974.

- 11- Çelik G: Akut viral hepatit etkenlerinden hepatit A ve hepatit B virusu. Klimik Derg. 1:10, 1988.
- 12- Gunby P: California battles perinatal hepatitis B JAMA. 247:1238, 1982.
- 13- Uzunlimoğlu Ö: Akut virat hepatit kliniği, tedavisi ve korunması. Klimik Derg. 1:61, 1988.
- 14- Mandell GL, Dauglas RG, Bennett JE: Principles and Practice of Infectious Diseases. Barry BK (ed.), 3 rd Ed. Churchill Livingstone, New York, 1990.
- 15- Murray PR, Drew W L, Kabaysh, GS, Thompson JH: Medical Microbiology The C.V. Mosby Company, London, 1990.
- 16- Akan E: Genel ve Özel Viroloji. 2. Baskı. Türkiye Klinikleri Yayınevi, No:12, 1989.
- 17- Kuera LS, Myrvik QN: Fundamental of Medical Virology. 2 nd Ed Lea Febiger, Philadelphia, 1985.
- 18- Çetin ET: Akut viral hepatitin virolojisi. Klimik Derg. 1:29, 1988.
- 19- Krogsgaard K: Hepatits B virus DNA in serum. Applied molecular biology in the evaluation of hepatitis B infection. Liver. 8:257, 1988.
- 20- Coslett GD: Hepatitis Learning Guide. Abbott Diagnostic Eduational Services, 1988.
- 21- Ustaçelebi Ş: Genel Viroloji 1. Baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık, 1992.



- 22- Tiollais P, Buendia MA: Hepatitis B virus. *Scientific American* 264:48, 1991.
- 23- Seeger C, Ganem D, Varmus HE: Biochemical and genetic evidence for the hepatitis B virus replication strategy. *Science*. 232:477, 1986.
- 24- Çetin ET, Gököğlü M, Gemicioğlu N: Hepatit virusları. *Derleme İst. Üni. Tıp Fak. Mec* 44: 214, 1981.
- 25- Ökten A: Akut viral hepatit tanısında laboratuvar bulguları. *Klinik Derg.* 1: 36, 1988.
- 26- Ökten A: Akut Viral hepatitin serolojik tanısı. *Klinik Derg.* 1: 33, 1988.
- 27- Balık I: Viral hepatitlerde serolojik markırlar ve anlamları. *Türkiye Klinikleri.* 7: 305, 1987.
- 28- Deinhardt F: Medical perspective value of markers of hepatitis virus infection. *J. Infect. Dis.* 141:299, 1980.
- 29- Lemon SM, Gate NL, Simms TE, Bancroft WH: IgM antibody to hepatitis B core antigen as a diagnostic parameter of acute infection with hepatitis B virus. *J. Infect. Dis.* 143:803, 1981.
- 30- Gerlich WH, Uy A, Lambrecht F, Thomssen R: Cut off level of immunoglobulin M antibody against viral core antigen for differentiation of acute, chronic and past hepatitis B virus infection. *J. Clin. Mikrobiol.* 24: 288, 1986.
- 31- Eleftherio N, Thomas HC, Heathcote J, Sherlock S: Incidence and clinical significance of e antigen and antibody in

- acute and chronic liver disease. *Lancet* 2: 1171, 1975.
- 32- Jawetz E, Melnick J, Adelberg EA, Brooks GF, Butel JJ, Ornston LN: *Medical Microbiology*. 18 th. Ed. Prentice-Hall International Inc, Connecticut, 1988.
- 33- Bilgehan H: *Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi* 4. Baskı. Barış Yayınları, 1989.
- 34- Howard BJ, Klaas J, Rubin SJ, Weissfeld As, Tilton R.C: *Clinical and Pathogenic Microbiology*. C.V. Mosby Company, St. Louis Washington D.C. Toronto, 1987.
- 35- Fundenberg HH, Stites DP, Caldwell JL, Wells JV: *Basic Clinical Immunology*. 3 rd Ed. Lange Medical Publication, Las Atlas, California, 1980.
- 36- Baron EJ, Finegold SM: *Diagnostic Microbiology*. Manign S (Ed.), C.V Mosby Company, St. Louis, 1990.
- 37- Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: *Biyostatistik* 2. Baskı, Hatiboğlu Yayınevi, 1989.
- 38- Wolters G, Kurjgers PC, Croese J: Improved Hepanostica in EIA for HBsAg. *J Virol Meth.* 2:57, 1980.
- 39- Mutlu G, Kumdalı A: Viral hepatit ön tanılı hastalarda HBsAg'nin ELISA-RIA-PHA yöntemleri ile mukayeseli araştırılması. *Mikrobiyoloji Bült.* 18:190, 1984.
- 40- Babacan F, Söyletir G, Eskinürk A: A tipi akut viral hepatitin yaşa ve mevsime göre dağılımı: Anti-HAV IgG prevalansı. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.* 20: 131, 1990.
- 41- Palabıyıköğlu A E: Toplum sağlığında akut viral hepatis

- tislerin ( A ve B) önemi. Klimik Derg. 1:38, 1988.
- 42- Kılıçturgay K, Tezok F, Arıtürk S, Toppare S: Akut viral hepatitis vakalarında ve sağlam populasyonda Avustralya antijeni araştırılması. Mikrobiyol. Bült. 6: 397, 1972.
- 43- Doğanay M, Gökoğlu M, Işık S: Karaciğer hastalıklarından ve değişik gruplardan toplanan serum örneklerinde HBsAg araştırması. C.Ü. Tıp Fak. Derg. 7:51, 1984.
- 44- Badur S: Ülkemizde viral hepatitlerin durumu ve bu hastalıklar ile savaşmada karşılaşılan güçlükler. Viral hepatitisle savaşım derneği raporu, 1991.
- 45- Süren T, Tanaç R, Öztop S: İzmir Torbalı bölgesindeki ilkokul çocuklarında Avustralya antijeni. İmmunoloji, Işık Matbaası, Ankara, 1977.
- 46- Gökteş P, Çilsal E, Sümer S, Oktay G, Pervaz F: Erzin-can'da brusellozis olgularında ve diğer hastalarda HBsAg taşıyıcılığı. Gaziantep Üni. Tıp Fak. Derg. 2: 151, 1980.
- 47- Arıoğul S: Kan donörlerinde HBsAg prevalansı. İnfek. Derg. 1: 289, 1987.
- 48- Gökoğlu M, Öztunalı Ö, Doğanay M, Işık S: Karaciğer hastalarında ve donörlerde hepatit B yüzey antijeni durumu, XXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. (24-26 Haziran 1986) Serbest Bildiri Özetleri Kitabı, Türk Mikrobiyol. Cem. Yay. No: 10, Sivas, 1986.
- 49- Usluer G, Eren Z, Çolak H, Köse Ş, Akgün Y, Gürer F: Hemodiyaliz hastalarında hepatitis B virus, human immunodeficiency virus ve sitomegalavirus antikörlerinin araş-

tırılması. *Infek. Derg.* 5: 49, 1991.

- 50- Değertekin H, Canoruç F, Gral V, Kestelliogl F: Diyarbakır ve çevresinde sağlıklı kişilerde HBsAg taraması, VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi (22-25 Ekim 1985), Kongre Kitabı, Ed:S. Koşay, T. Ilter, İ. Őimřek, A Musoğlu, Nurettin Uycan Basım San. İstanbul, 1986.
- 51- Kılıç SS, Felek S, Akbulut A, Gökçe : Berberlerde hepatit B araştırması, *Infek. Derg.* 4: 167, 1990.



## ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Sivas'ta doğdum. İlk, Orta öğrenimini Sivas'ta tamamladıktan sonra 1990 yılının Haziran ayında Cumhuriyet Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü bitirdim 1990 yılının Eylül ayında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladım. Aynı Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

