

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

96270

KAN DONÖRLERİ VE KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARININ HBsAg,
ANTI-HBs, ANTI-HCV VE ANTI-HIV PREVALANSI



TC.YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Mustafa Onur ALADAĞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KONYA, 2000

96270

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

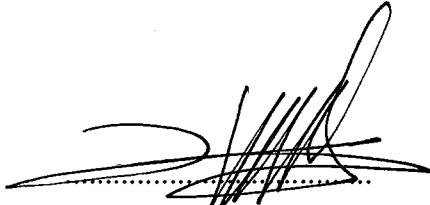
KAN DONÖRLERİ VE KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARININ HBsAg,
ANTİ-HBs, ANTİ-HCV VE ANTİ-HIV PREVALANSI

Mustafa Onur ALADAĞ

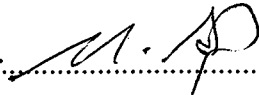
96270

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

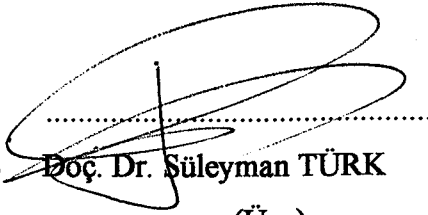
Bu tez .22./06./2000 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Yusuf DURAK
(Danışman)



Prof. Dr. Mehmet ATEŞ
(Üye)



Doç. Dr. Süleyman TÜRK
(Üye)

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KAN DONÖRLERİ VE KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARININ HBsAg, Anti-HBs, ANTİ-HCV VE ANTİ-HIV PREVALANSI

Mustafa Onur ALADAĞ

Selçuk Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yusuf DURAK

2000, 45 sayfa.

Juri: Prof. Dr. Yusuf DURAK

Prof. Dr. Mehmet ATEŞ

Doç. Dr. Süleyman TÜRK

Bu çalışmada, Konya Numune Hastanesi (K.N.H.) Kan Merkezine, kan vermeye gelen 3763 kan donöründen ve Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) nedeniyle Haziran-1997, Aralık-1998 tarihleri arasında K.N.H. Hemodiyaliz Ünitesinde değişik zamanlarda tedaviye başlayan 145 hastadan (75 erkek, 70 kadın yaş ortalaması;15-75), tedaviye başlamadan önce ve her ay rutin olarak alınan toplam 835 kan örneği hepatit B yüzey antijen (HBsAg), hepatit B yüzey antikor (Anti-HBs), hepatit C antikor (Anti-HCV) ve human immünodeficiency virus antikor (Anti-HIV) yönünden ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile incelenmiştir. Kan donörlerinden 188 kişide (%4.9) HBsAg (+), 63 kişide (%1.6) Anti-HCV (+) bulunurken Anti-HIV(+)’liğine rastlanmamıştır. 145 hemodiyaliz hastasında tedaviye başlamadan önce HBsAg (+)’liği 16 hastada (%11.0), Anti-HBs (+)’liği 67 hastada (%46.2), Anti-HCV (+)’liği 12 hastada (%8.2) olarak bulunurken Anti-HIV (+)’liğine rastlanmamıştır. Aylık olarak yapılan incelemelerde ise HBsAg (+)’liği %14.3, Anti-HBs (+)’liği %42.9, Anti-HCV (+)’liği %12.0 ve Anti-HIV (+)’liği %0 olarak bulunmuştur.

Hemodiyaliz öncesi belirlenen HBsAg ve Anti-HCV (+)’lik oranının artış gösterdiği, Anti-HBs (+)’lik oranının ise azaldığı görülmüş ve sonuçlar kronik hemodiyaliz hastalarının önemli bir risk grubu olduğunu göstermiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV, Hemodiyaliz hastaları.

ABSTRACT

Master of Arts Thesis

PREVALANCE OF HBsAg, ANTi-HBs, ANTi-HCV AND ANTi-HIV IN BLOOD DONORS AND CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Mustafa Onur ALADAĞ

Selçuk University

Gradute School of Naturel and Applied

Sciences Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Yusuf DURAK

2000, page:45

Jury: Prof. Dr. Yusuf DURAK

Prof. Dr. Mehmet ATEŞ

Doç. Dr. Süleyman TÜRK

In this study, 835 blood samples, taken before the treatment and every month, from 145 hemodialysis patients (75 males, 70 females; between the ages:15-75) between Jun-1997- December-1998 and 3763 blood donors coming to grant blood to Konya Numune Hospital Blood Center, have been studied in terms of hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B surface antibodies (Anti-HBs), hepatitis C antibodies (Anti-HCV) and human immünodeficiency virus antibodies (Anti-HIV) by ELISA.

While in the 188 donors (4,9%) HbsAg (+), 63 donors (1,6%) Anti-HCV (+) is found no Anti-HIV has been encountered. While, prior to treatment, HBsAg positivity is found in 16 patients (11,0%), Anti-HBs positivity is found in 67 patients (46,2%) Anti-HCV positivity is found in 12 patients (8,2%), Anti-HIV positivity hasn't been met. In monthly studies, HBsAg positivity 14,3%, Anti-HBs positivity 42,9%, Anti-HCV positivity 12,0% and Anti-HIV positivity 0% has been found.

It has been found out that the percentage of HBsAg and Anti-HCV (+) increased while Anti-HBs (+) percentage reduced. Thus, the result have revealed that hemodialysis patients is a significant risk group.

Key Words: HbsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV, Hemodialysis patients.

TEŐEKKÖR

Tez çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Yusuf DURAK'a, Doç. Dr. Mahmut BAYKAN'a, Dr. Mustafa ARICAN'a, K.N.H. Hemodiyaliz Ünitesinden Dr. Selçuk KARADEDE'ye, Dr. Mustafa SAğLAM'a, K.N.H. Kan Merkezi sorumlu hekimi Dr. Gölđen GEDİKOğLU'na ve Kan Merkezi personeline ayrıca eşime ve aileme içtenlikle teőekkör ederim.



Arabistan'da %8.8 olarak bulunurken (Poyraz ve ark. 1995), ülkemizde HBsAg pozitifliği normal popülasyonda %4-10 olarak saptanmıştır (Dökmetaş ve ark. 1995).

Hepatit C virusu (HCV), *Togaviridae* veya *Flaviviridae* familyasından tek zincirli küçük zarflı bir RNA virusu olup, (Beşışık ve ark. 1993) 1988 yılında Houghton ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Klinik görünüm ve bulaşma yolları bakımından genelde Hepatit B'ye göre daha hafif ve daha uzun süreli tabloya sahiptir. Hepatit C'nin en önemli bulaşma yolu parenteral yoldur. Bundan dolayı, sık kan transfüzyonu yapılan hemodiyaliz hastaları, hemofili hastaları, ilaç bağımlılığı olanlar önemli risk grubu oluşturmaktadır. Bunun yanında hastalarla yakın ilişkinin ve cinsel temasın da bulaşmada etken olabileceği bildirilmiştir (Poyraz ve ark. 1995 a). HCV'nin yaptığı hastalığın kuluçka süresi 16-24 haftadır. Hepatit C, sirozun yanı sıra hepatosellüler karsinomaya da sebep olurlar (Akan 1994). Hepatit C'nin tanısında genellikle Anti-HCV (hepatit C antikoru) aranır. ELISA, RIBA (Rekombinant Immuno Blot Assay) PCR (Polymerase Chain Reaction) yani rekombinant zincir reaksiyonu tanı için kullanılan yöntemlerdir (Büyükyazıcı 1994). HCV'nin tedavisi için yapılan bir çok çalışmada kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda α -interferon tedavisi sonucu hastaların %50'sinde cevap alınmış ve bunların %20-30'unda uzun dönem remisyon (hastalıkta hafifleme) görülmüştür (Atbaş 1994). Normal toplumda Anti-HCV pozitifliği yurt dışında %0.4-1.4 iken ülkemizde bu oran %0-4 arasında tespit edilmiştir (Poyraz ve ark. 1995 b).

AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome), kazanılmış immün yetmezlik sendromu diye ifade edilen bu hastalığın etkeni HIV (Human Immunodeficiency Virus)'dir. AIDS ilk defa homoseksüel erkeklerde bildirilen primer T hücre sistemini tutan, kaposi sendromu veya fırsatçı enfeksiyonlarla karakterize patogenezi karanlık, öldürücü, epidemik, yeni bir immün hastalıdır. AIDS'e benzer bir hastalık Macaque maymunlarında tarif edilmiştir. AIDS'e benzeyen bu hastalık maymunlarda AIDS epidemisinden yıllar öncesinden bulunduğundan, AIDS'in maymunlardan insanlara bulaştığı iddia edilmektedir (Akan 1994). Dünya, 1980'li yılların başında yeni bir sendrom ve bunun etkeni olan virusu tanımaya başladı (Gallo ve ark. 1987). HIV *Retroviridae* familyasına ait tek iplikcikli RNA virusudur (Akan 1994). HIV' in bulaşma yolları şunlardır: cinsel ilişki, (enfekte kişi ile penil-vaginal, penil-anal, oral-genital temas) enfekte kan ve

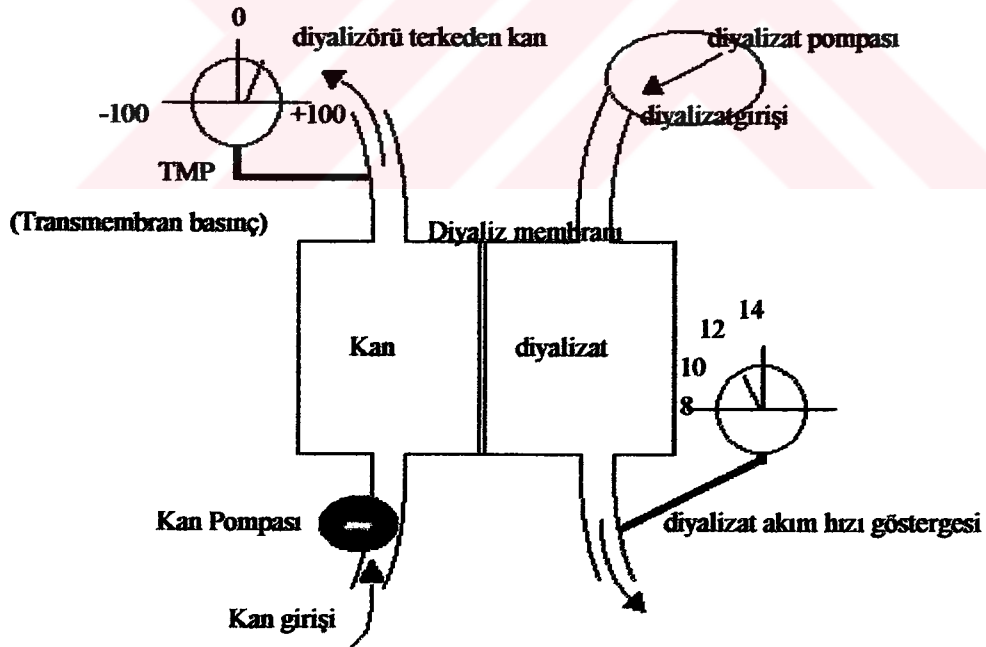
kan ürünleri ve doku nakli yoluyla, enfekte anneden çocuğa, enjektör ve diğer aletler yoluyla bulaşabilir (Anonim 1998). AIDS'de kuluçka süresi ortalama 7-8 yıldır. Bu süre fetus ve çocuklarda daha kısadır. Virus alındıktan hemen sonra AIDS gelişmez. HIV ile enfekte olan kişilerde 6 yıl içinde %30-75 vakada AIDS ve benzeri hastalıklar gelişmektedir (Demiröz ve ark. 1989). HIV virusunun tanısında ELISA, IFA (İndirect İmmunofloresans), Western-blot, PCR (Polymerase Chain Reaction) testleri kullanılır. Zidovudine AIDS'in tedavisinde kullanılan ilk antiviral ilaçtır ve HIV'in üremisini inhibe eder (Akan 1994). Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) verilerine göre Temmuz-1996'da dünyada 21.898.000 kişi AIDS hastası olarak bildirilmiştir. Türkiye'de ise 31 Ekim 1997 tarihinde bilinen vaka sayısı Türk Eczacılar Birliğinin belirlediği bir çalışmaya göre 257, taşıyıcı sayısı 485, toplam 742 kişidir (Anonim 1998).

Hemodiyalize giren hastalarda HBV, HCV ve HIV kan ve kan ürünleri transfüzyonu ve diyaliz makineleri yoluyla bulaştığı düşünülmektedir. HBV ve HCV hemodiyaliz hastalarında önemli karaciğer sorunları yaratmaktadır. Bu yüzden de renal transplantasyon uygulaması mümkün olmamaktadır (Atbaş 1994). HIV ise, hemodiyaliz hastaları için yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır (Okan 1995). Diğer benzer çalışmalardan da faydalanarak hemodiyaliz hastaları üzerinde söz konusu enfeksiyonların riskini en az düzeye indirme yollarını bulmak KBY hastaları için şüphesiz çok önemlidir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Diyaliz

Dolaşımda artmış olan üremik toksinler, aşırı sıvı yüklenmesine bağlı akciğer ödemi, elektrolit dengesizlikleri, hiperkalsemi (kanda kalsiyum miktarının fazlalığı), hipokalsemi (kanda kalsiyum miktarının azlığı) ve çeşitli ilaç endikasyonları nedeniyle, kanı yarı geçirgen bir membran aracılığıyla diyalizat denen özel bir solüsyonla karşılaştırarak bu maddelerin difüzyon yoluyla kandan uzaklaştırılması işlemine denir. Diyalizat Na, K, Ca, Mg, Cl, Dextroz, Asetat gibi maddelerden oluşur (Daugirdas ve ark. 1997).



Şekil 2.1.1.: Hemodiyaliz oluşum mekanizması

Diyaliz iki türdür.

- a) Hemodiyaliz
- b) Periton diyalizi

Hemodiyaliz; Kanın vücut dışı ortama alınarak özel bir diyaliz cihazı ile söz konusu maddelerden arındırılması olayıdır.

Periton diyaliz; Yarı geçirgen membran olarak kişinin kendi peritonu kullanılarak karın içinde difüzyonun gerçekleştirilmesidir (Daugirdas ve ark. 1997).

2.2. Hepatit B, Hepatit C ve HIV Viruslarının Tarihsel Gelişmeleri

Sarılığın ilk tanımı 1865 yılında Wirchow tarafından yapılarak tıbbi literatüre girmiştir. 1908'de Mc Donald; enfeksiyöz sarılığa, bakterilerden daha küçük ajanların sebep olduğuna dikkat çekmiş ve bu ajanın virus olduğunu ileri sürmüştür (Atbaş 1994).

1947 yılında iki tip viral hepatit tanımlanmıştır. Hemen hemen aynı klinik tabloyu oluşturan ancak temel olarak fekal-oral yolla bulaşan tip A hepatit ve diğer sadece parenteral inokülasyon yoluyla bulaşan ve portör dönemi olan tip B hepatiti olmak üzere iki ayrı tip belirlenmiştir (Atbaş 1994).

1963 yılında Blumberg'in Avustralya'da bir kişinin serumunda immünolojik olarak benzer bir antijeni tesadüfen bulmasından ve bu antijenin serum hepatiti veya tip B ile ilgisini belirlemesinden sonra, viral hepatitin bu tipinin tanımlanmasında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu antijene ilk olarak Avustralya antijeni (AuAg) adı verilmiştir. Sonraları serum hepatiti (SH) ve hepatitle ilgili antijen (HAA) olarak adlandırılmış ve Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) olarak adlandırılmıştır (Akan 1994).

NANBH etkenine ilk kez 1974 yılında hepatit C adı önerilmesine rağmen bu hastalık için birden fazla etkenin olabileceğine dair kanıtlar olması nedeniyle, NANBH adı pek çok araştırmacılar tarafından benimsenmiştir (Atbaş 1994).

HIV; ABD'de ilk kez 1981 yılında ortaya çıkmıştır. Sporadik olarak görülen *Pneumocystis carinii* pnömonisi ve kaposi sarkomu vakaları 1981 yılına kadar dikkat

çekmemiştir. Aynı dönemlerde Los Angeles, San Fransisco ve New York'ta, klinisyenler ve epidemiyologlar, özellikle genç homoseksüel erkeklerde görülen hastalık tabloları ile karşılaşmışlardır (Anonim 1998).

Yeni ajanın mutasyon veya adaptasyona uğrayarak şekil değiştirmiş eski bir ajan veya insanlara adapte olmuş bir hayvan virusu olabileceği ileri sürülmüştür. Başlangıçta Sitomegalovirus (CMV) ve Epstein Barr Virus (EBV)'den şüphelenilmiş fakat bu virusların belirlenen sendromla ilgili olmadığı sonucuna varılmıştır (Akan 1994).

Hayvan Retrovirusları hayvanlarda immün yetmezlik, otoimmün ve malign hastalıkların bir çoğunun nedeni olarak düşünülmüştür (Akan 1994).

AIDS'in nedeninin insan T hücre lösemi virusu (HTLV) ile ilişkili bir insan retrovirusu olduğu varsayımı ortaya atılmıştır. AIDS virusu ilk defa 1983 yılında Fransa'da Pasteur Enstitüsünde çalışan Montagnier ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Bu araştırmacılar lenfadenopatili bir hastadan izole ettikleri bu virusa LAV (Lymphadenopathy-Associated Virus)adını vermişlerdir. 1984 yılında ABD'nde Bethesola'da Nasyonal Kanseri Enstitüsünde çalışan R.C. Gallo ve arkadaşları AIDS'li hastalardan bir retrovirus izole etmişler ve bu virusa HTLV III (Human T Lymphatropic Virus tip III) olarak isimlendirmişlerdir. Son zamanlarda HTLV III'ün diğer HTLV'lardan farklı olduğu görüldüğünden virusun adı HIV (Human Immunodeficiency Virus) olarak değiştirilmiştir (Akan 1994).

2.3. Hepatit B, Hepatit C ve HIV Viruslarının İnceleme Yöntemleri

Viral hepatitler ve AIDS hastalığının tanısı için bugüne kadar birçok yöntem uygulanmıştır.

Hepatit B enfeksiyonunun asıl tanısı, antijen ve antikorların serolojik olarak gösterilmesi ile yapılmaktadır. Bu amaçla agar-jel diffüzyon, ters akımlı immünelektroforez, reoforez, kompleman fiksasyonu da kullanılmakla birlikte lateks aglütinasyon, revers pasif hemaglütinasyon (RPHA) (Bilgehan 1976), ELISA (Enzim linked İmmünosorbant Assay), RIA (Radio İmmünoassay) (Şenol ve ark., 1993) ve

IFA (İndirekt Floresan Antikor) yöntemleri hepatit B'nin tanısında kullanılır (Poyraz ve ark. 1993).

LA (Lateks Aglütinasyon) testinin hızlı, basit ve ucuz oluşu, ve reaktifin beş ay kadar dayanması yaygın olarak kullanılmasına neden olmaktadır. LA'nun dezavantajı ise, oldukça fazla yalancı negatifliği (%15) ve yalancı pozitifliğidir (%20). Zayıf pozitifliklerin diğer bir metotla doğrulanması gereklidir (Arıcan 1997). Yöntem; sentetik parçacıklar üzerine bağlanan antikorların, antijen ile birleştiklerinde aglütine olmaları esasına dayanır. Sentetik parçacıklar süspansiyon halinde hazırlanırlar (Arıcan 1997).

RPHA zayıf reaksiyonlu serumlarda rölatif olarak duyarlılığı az olduğu bilinen bir testtir. Ancak hız, kolaylık ve ekonomik yönünden diğer testlere üstünlük sağlamaktadır (Şenol ve ark. 1993).

IFA testinde IgG fluorescein isothiocyanate veya rhodamine ile konjuge edilir. Bu kimyasal maddelere U.V. ışınlarla floresan verilir. IFA testinde kullanılan antijen, virusle enfekte hücrelerdir. Hücreler alkol, aseton, metanol veya deterjan ile fiks edilir. Tespit edilen virus antijenlerine, bu antijene karşı antikor bulunan serum ilave edilir, daha sonra konjuge edilmiş anti-human globülin ilave edilir ve floresan mikroskopta incelenir. Eğer antijen-antikor kompleksi oluşmuşsa hücreler belirgin şekilde floresan verirler (Akan 1994).

Radioimmünoassay diğer tüm serolojik yöntemlerin kıyaslandığı standart yöntemdir. Ancak uygulamada yerini EIA (Enzim İmmünoassay)'e bırakmıştır. EIA'dan farkı, işaretleyici olarak enzim yerine radyoizotop (sıklıkla I^{131}) kullanılmaktadır. Bu nedenle sonuçlar gammaspektrofotometre ile değerlendirilir. En çok kullanılan metot solid faz sandviç RIA tekniğidir (Uzun 1996).

EIA sisteminin esası şu temele dayanmaktadır. İndikatör antijen veya antikor bir enzimle birleştirilir. Antijen-antikor reaksiyonu oluşuktan sonra enzim substratının ilavesiyle renkli bir son ürün meydana gelir. Bu ürün gözle görülebilir ve spektrofotometre ile ölçülebilir. EIA'nın iki tipi vardır. Homojen EIA ve heterojen EIA'dır. Homojen EIA'da esas olarak reaksiyona giren antijen-antikor kompleksini serbest formdan ayırma işlemi olmaksızın immün reaksiyonun derecesi ölçülür.

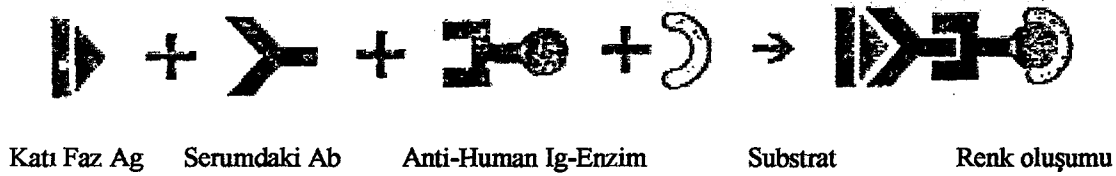
Heterojen EIA ve RIA'dan daha az duyarlıdır. Heterojen EIA'da ise reaksiyona giren ile girmeyeni ayırmak için en az bir ayrıştırma (yıkama) aşaması vardır. Bu sistem temel olarak katı faza bağlı antijen veya antikor kullanır ve bu katı faz üzerinde meydana gelen antijen antikor reaksiyonunu açığa çıkarmak için enzim ile işaretlenmiş reaktiflerden yararlanır. Değerlendirme, enzim ile substratın etkileşiminden meydana gelen ürüne göre yapılır (Uzun 1996).

ELISA bir heterojen EIA'dır. ELISA için en fazla kullanılan metot reaktanların solid faz veya immünosorbente bağlanmasıdır. Solid fazın kullanılması bağlanmayan reaktanların deneyin her adımında yıkanarak ortadan kaldırılması mümkün olur. Deneyin spesifikliğin artması sebebiyle poliklonal antikorlar yerine monoklonal antikorlar tercih edilir. İşaretli antijen kullanan kompetatif yöntem işaretli antikor kullanılan kompetatif yöntem, direkt nonkompetatif yöntem (virusların tanısında kullanılır) ve indirekt nonkompetatif yöntem (katı faz antijenle kaplanarak antikor araştırmak için kullanılır) gibi türleri bulunmaktadır (Arıcan 1997).

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), İmmünoreaktif (Ag (antijen) veya Ab (antikor)) tayini için işaretleyici olarak bir enzimin kullanıldığı, hassasiyeti ve özgüllüğü çok yüksek olan, dünyada en yaygın kullanılan serolojik testtir. Bu test için kullanılan en uygun isim EIA (Enzyme Immuno Assay)dır. Bununla beraber, patenti bir firmaya ait olan ELISA ismi daha çok yerleşmiştir. Enzim işaretleyici olarak ilk defa 1967'de Nakane tarafından histolojik amaçlarla kullanılmıştır. Günümüzde kullanılan ELISA yöntemlerinin temeli ise 1971 yılında atılmıştır. ELISA ilk tarif edildiğinden beri çok çeşitli enfeksiyon hastalıklarının tanısında, ilaçlar ve hormonların tayininde, endokrinoloji, hematoloji, immunopatoloji alanlarında kullanılmıştır. Fakat özellikle hepatit, AIDS viruslarının tanımlanmasında ve antijenlerin elde edilmesinde, 1980'li yıllardan sonra başta dünyada endemik olan bu iki hastalık olmak üzere, tanı ve tarama testi olarak en yaygın kullanılan test haline gelmiştir. Öyle ki, ELISA pazarının önemli kısmını elinde tutan firmaların bütçeleri ve satışları Türkiye'nin bütçe ve ihracatının çok üstündedir (Balık 1994).

2.3.1.2. Ab tayini

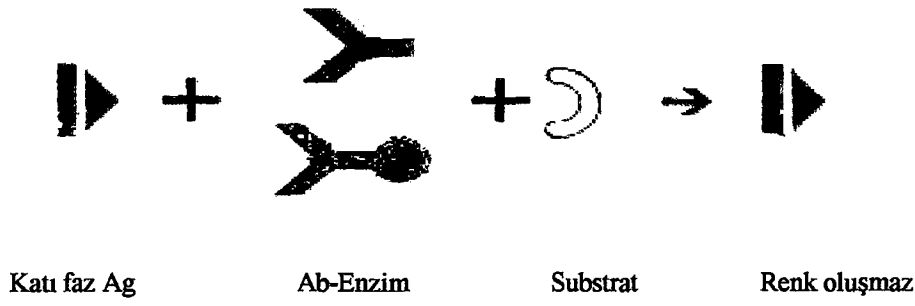
Burada katı faza Ag bağlı durumdadır. Üzerine sırasıyla Ab aranan numune ve enzimle işaretli anti-human Ig konur. Substrat ilavesiyle oluşan rengin şiddeti aranan Ab'nın miktarını gösterir (Şekil 2.3.1.2) (Balık 1994).



Şekil 2.3.1.2. : Sandviç metodu ile antikor tayini

2.3.1.3. Kompetitif (yarışma) metot:

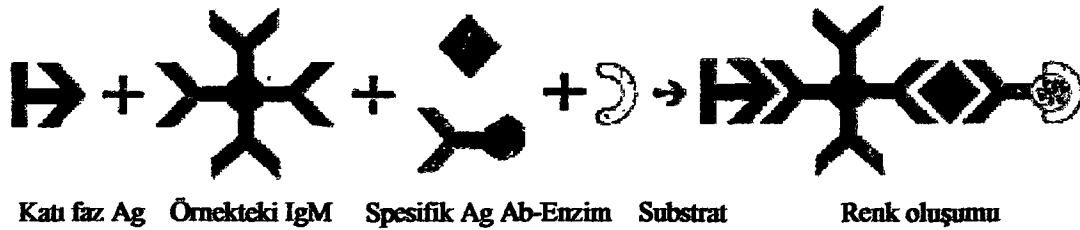
Ab tayini için en sık kullanılan metottur. Spesifik Ag bağlı katı faza, numune ve enzim işaretli Ab aynı anda ilave edilir. Örnekteki Ab ile enzim işaretli Ab katı faza bağlı Ag'e bağlanmak için yarışır. İndirekt bir metottur,yani ne kadar fazla kompleks varsa o kadar az Ab var demektir ve o oranda koyu renk elde edilir. Renk oluşmaması ise pozitif sonucu gösterir (Şekil 2.3.1.3) kolay ve hızlı (tek inkübasyonlu) bir metottur. Özgüllüğü tek Ab kullanıldığı için sandviçten daha düşüktür, duyarlılığı da (serumda aranan Ab'lerin tümü Ag'le birleşmediğinden) daha azdır. Çünkü serumdaki Ab'lerin fazla miktardaki enzim işaretli Ab'leri önüne geçmesi zordur (Balık 1994).



Şekil 2.3.1.3. : Yarışma (competitive) metodu

2.3.1.4. Antibody capture method (yakalayıcı Ab metodu)

Akut enfeksiyonların tanısında spesifik IgM Ab tayini çok önemli bir araçtır. İlk IgM testlerinde, enzim işaretli anti-IgM kullanılması, ortamda spesifik IgM'lerin bulunması durumlarında yalancı negatifliğe, serumda RF (anti-IgG özelliğine sahip), bulunduğu da yalancı pozitiflikler görülmekteydi. IgM tayinindeki bu gibi proteinleri nötralize etmek için çeşitli metotlar kullanılmıştır. Bunların içinde en etkin olan Ab Capture metodudur. Solid faza anti-human IgM bağlıdır. Üzerine serum örneği (IgM) ilave edilir. Yıkama fazından sonra ortama alınan IgM'e spesifik Ag ve konjugat (gösterici enzim işaretli Ab) eklenir. Substrat ilavesiyle oluşan renk, pozitif sonuca işaret eder (Şekil 2.3.1.4) (Balık 1994).



Şekil 2.3.1.4 : Antibody Capture metodu ile IgM tayini

HBsAg saptanmasında ELISA yöntemi daha duyarlı ve güvenilirdir. Poyraz ve arkadaşları yapmış oldukları üç deneyde (ELISA, İHA, LA) 140 serumdan 134

(%95.7)'ünün her üç deneyle de uyumlu sonuç verdiğini saptamışlardır. IHA ve LA arasındaki uyumluluğu %96.4, ELISA ve IHA arasındaki uyumluluğu ise %97.1 olarak bulmuşlardır. ELISA yönteminin daha hassas olması nedeniyle daha düşük yalancı pozitiflikler saptamışlardır (Poyraz ve ark. 1993).

HCV antikor tayininde son yıllarda RIBA, daha güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle önerilmekte ise de, özellikle risk gruplarında ELISA testinin uygulanmadığı durumlarda güvenilirliğini korumaktadır (Utaş ve ark. 1994).

HCV'nin klonlanması çalışmaları sırasında elde edilen C100-3 antijeni kullanılarak yapılan antikor aramaya yönelik araştırmalar özellikle hemodiyaliz hastaları olmak üzere çeşitli risk gruplarında HCV enfeksiyonunun önemini ortaya çıkarmıştır. Ancak I. kuşak ELISA anti-HCV testleri yeterli duyarlılık ve özgüllükte olmadığından C22, C33-c antijenleri içeren II. kuşak, ve genomun nonstrüktürel (NS) 5 bölgesine ait proteinlerini de içeren III. kuşak ELISA testleri geliştirilmiştir. HCV genomunun strüktürel ve NS antijenlerine karşı oluşmuş antikorları nitrosellüloz şeritler üzerinde belirleme esasına dayanan immüno blot yöntemleri doğrulayıcı antikor saptama testleri olarak uygulanmaya başlanmıştır (Gültekin ve ark. 1996).

HIV enfeksiyonunun tanısında günümüz için en etkili ve pratik yöntem ELISA ile anti-HIV antikorlarının saptanmasıdır. ELISA, HIV antikorları için yüksek sensitivite (>%95) ve spesifiteye (%95-99) sahip bir tekniktir. Ancak serokonversiyon oluşmadan önce yani virus bulaşından sonraki ilk 3-12 hafta içinde (pencere dönemi) yapılan ELISA testi, yalancı negatif sonuç verebilmektedir (Anonim 1998).

Birbirleri ile %40-60 aminoasit homolojisi gösteren HIV-1 ve HIV-2 olarak adlandırılan iki tip HIV saptanmıştır. HIV-1, A-I ve O olmak üzere subtiplere ayrılmaktadır. Subtip O ve M olarak gruplandırılmış olan A-I subtipleri arasında %55-77 oranında aminoasit homolojisi bulunmaktadır. ELISA testinde eğer O antijeni kullanılmamışsa, bu subtip ile enfekte olmuş olan kişiler negatif olarak tanımlanabilir. Genel kullanımda olan bu grup ile HIV-1 ve HIV-2 tanımlanabilmekte ancak, subtip O saptanamamaktadır (Anonim 1998).

Ayrıca kollajen doku hastalıkları, kronik hepatit, sıtma ve çeşitli HLA fenotipleri ELISA ile yalancı pozitif reaksiyon verebilmektedir. ELISA ile pozitif

saptanan serum örnekleri ikinci kez test edilir ve ikinci testte de pozitif ELISA'ya oranla daha spesifik test olan Western Blot (WB) veya Immunofluorescence assay (IFA) uygulanır (Anonim, 1998). IFA testi, viral antijenlere karşı IgG ve IgM cevapları araştırır. Bu testin sensitivitesi ELISA'ninkine benzer, IFA testinde daha çok P24 antijenine karşı hazırlanmış monoklonal antikorlardan faydalanılır. Hastalığın erken safhasında antikor negatif kişilerde HIV antijeni meydana çıkabilir. Antijen testinin dezavantajı, antikor testlerinden daha az duyarlı olmalarıdır. Bu nedenle HIV ile enfekte olduğu bilinen antikor negatif kişilerin tanısında kullanılır (Akan, 1994). Eğer serum örneği IFA veya WB ile de pozitif bulunursa sonuç gerçek pozitif kabul edilir (Anonim 1998).

Demiröz ve ark. (1989), yabancı devletlerden askerlik görevini yapmak üzere yurdumuza gelen 10985 vatandaşıma HIV'e karşı antikor taraması yapmış ve bunlardan bir olgunun anti-HIV pozitif olduğu görülmüştür. Bu nedenle önlem açısından yurt dışından geçici olarak yurdumuza giriş yapanlar ile kesin dönüş yapanların taramadan geçirilmesinin yanısıra, risk grubundaki kişilerin de sürekli kontrol edilmelerinin uygun olacağı görüşü benimsenmiştir. Ayrıca, kan donörlerinde anti-HIV taraması yapılmasına rağmen, serokonversiyon ihtimali dikkate alınırsa, gereksiz kan ve kan ürünleri transfüzyonundan da kaçınılması gerektiğini ileri sürmüştür.

Usluer ve ark. (1991), haftada 1-3 kez hemodiyaliz uygulanan ve yaşları 17-61 arasında olan toplam 18 hastada ELISA yöntemi ile Hepatit B Virüsü, Sitomegalovirus (CMV) IgM, IgG ve HIV antikorlarını araştırmışlardır. 18 hastanın steril idrar örnekleri modifiye Giemsa yöntemiyle boyanarak CMV'e ait intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri araştırılmıştır. HBs Antijeni; 18 olgunun tümünde negatif, anti HBc IgM antikor 1 olguda (%5) pozitif, anti HBc IgG antikor 8 olguda (%40.4) pozitif ve anti HBs 3 olguda (%16) pozitif olarak bulunmuşlardır.

Güneri ve ark. (1991), Alsancak Devlet Hastanesi'nde 116 kişinin serumlarında HBsAg, anti-HBc, anti-HBs varlıklarını araştırmışlardır. Bunun sonucunda hepatit B virus serolojik göstergelerinin prevalansı %38.79, HBsAg'nin prevalansı %3.44 olarak bulunmuştur.

Güraksın ve ark. (1992), Erzurum'da sosyo-ekonomik yapıları farklı bölgelerden seçilen 190 ilkokul öğrencisini HBsAg, Anti-HBs ve anti-HBc yönünden incelemişlerdir. Öğrencilerin %7.4'ünde HBsAg, %9.5'inde Anti-HBs ve %6.3'ünde anti-HBc'nin pozitif olduğunu belirlemişlerdir. Kentsel bölge öğrencilerinde saptanan oranlar kırsal bölge öğrencilerinden yüksek olmasına karşılık aradaki fark istatistiksel açıdan önemsiz değerde bulunmuştur. HBV markerlerindeki pozitiflikle yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişkiler saptanamamıştır. Aynı şekilde aile bireylerinde belirlenen viral hepatit enfeksiyonları ile seropozitiflik oranları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Börekçi ve ark. (1993), Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi'nin riskli ünitelerinde çalışan 170 personelin serum örneklerinde Hepatit B (HBV) serolojik değerleri ELISA ile araştırmış, HBsAg, anti-HBc ve Anti-HBs yönünden olumlu olmayanlar, aşı programına alınmışlardır. HBV enfeksiyonuna duyarlı 25 personele plazma kökenli ve 19 personele de maya kökenli aşı uygulanmıştır. Plazma kökenli her biri 5 mcg (mikrogram) protein içeren aşı 0., 1., 2. ve 12. aylarda 4 doz; maya kökenli her biri 20mcg protein içeren aşı 0., 1. ve 6. aylarda 3 doz olarak deltoit bölgeye uygulanmıştır. Aşılama sonunda hiçbir personelde aşı reaksiyonu görülmemiştir. Her doz aşidan bir ay sonra alınan kan örneklerinin her birinde Anti-HBs varlığı ve düzeyleri araştırılmıştır. Aşılamaların çoğunda 1. Doz uygulamasından sonra Anti-HBs bulunmuş ve son doz aşidan bir ay sonra Anti-HBs düzeylerinde artış görülmüştür. Plazma kökenli aşı ile aşılanan 25 kişiden 17'sinde (%68) ilk dozdan, 20'sinde (%80) 2. dozdan 21'inde (%84) 3. dozdan sonra; maya kökenli aşı ile aşılanan 19 personelin 7'sinde (%36.8) ilk dozdan, 15'inde (%78.9) 2. dozdan ve 18'inde (%94.7) 3. dozdan sonra koruyucu düzeyde (10IU/L) Anti-HBs varlığı görülmüştür. İmmünizasyon sağlanması yönünden plazma kökenli aşı ile maya kökenli aşı arasında önemli bir fark görülmemiş ($p > 0.05$) ve her iki tip aşı ile oluşan Anti-HBs düzeyleri son dozdan sonra aynı bulunmuştur. Yüksek risk grubunu oluşturan hastane personeli arasında, HBV enfeksiyonunun yayılmasının önlenmesinde, HBV aşı uygulamasının önemini vurgulamışlardır.

Cengiz ve ark. (1993), yakın geçmişinde perkütan veya parenteral şırınga, transfüzyon veya operasyon geçirme gibi öyküsü bulunmayan; hepatit anemnezi vermeyen, 10-60 yaş grubunda, 67 kadın ve 73 erkekten oluşan sağlıklı görünüşlü

140 kişinin serumunda, HBsAg'i ELISA ile araştırmışlardır. HBsAg, 11/140 (%7.85) oranında pozitif bulunmuştur. Kadınlarda bu oran 7/67 (%10.45) ve erkeklerde 4/73 (%5.48) olarak saptanmıştır. Sağlıklı bireylerin 21-40 yaş grubunda 9/90 (%10) HBsAg taşıyıcılığı saptanmış, 41 ve üstü yaş grubunda 16 kişi ve 10 yaş grubundaki 12 kişide HBsAg taşıyıcılığı bulunmamıştır.

Göz ve ark. (1993), Ankara Üniversitesi Tıp ve Diş Hekimliği Fakülteleri çalışanlarından 248 kişinin serumlarında, ELISA ile HBsAg araştırmışlardır. Tıp Fakültesi'nde çalışan 35 hastane personelinin 2'sinde HBsAg pozitif bulunmuştur. Buna karşılık, Diş Hekimliği Fakültesinin memur, teknisyen, hemşire ve hizmetli olarak çalışan 47'si erkek, 41'i kadın 88 sağlık personelinin 6'sında (3 erkek, 3 kadın) HBsAg seropozitifliği saptanmıştır (%6.8).

Leblebicioğlu ve ark. (1993), 19 Mayıs Üniversitesi Hastanesi'nde 243 sağlık personeli ve 100 sağlıklı kan donörünün serumlarında ELISA ile HBsAg ve Anti-HBs prevalansını sırasıyla hastane personelinde %8.6, %33.7 ve kan donörlerinde %5 ve %24 bulmuşlardır. Hepatit B Virus prevalansı hastane personelinde (%42.3) kan donörlerine (%29) göre yüksek olarak belirlenmiştir.

Beşışık ve ark. (1993), renal transport yapılan hastalarda Anti-HCV seropozitifliğinin sıklığını ve klinik önemini araştırmak amacıyla, canlıdan nakil allograftlı 101 (81 erkek, 20 kadın; ortalama yaş: 30.45 ± 9.67 yıl; ortalama izleme süresi: 28.61 ± 11.39 ay) kadavradan nakilli 30 (21 erkek, 9 kadın; ortalama yaş: 32.41 ± 8.48 yıl; ortalama izleme süresi 35.42 ± 14.32 ay) olmak üzere toplam 131 hasta bu çalışmaya dahil etmişlerdir. Serolojik takibe alınan bu 131 hastadan 38'i (%29) Anti-HCV seropozitif bulunmuş, canlıdan veya kadavradan nakil allograftlı hastalar arasında Anti-HCV sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Poyraz ve ark. (1993), hepatit B şüphesi ile laboratuvara gelen ve ELISA yöntemi ile hepatit markerlarına bakılması istenen 140 hasta serumunu, HBsAg yönünden indirekt hemagglütinasyon ve lateks agglütinasyon deneylerini de kullanarak karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Serumların 134 (%95.7)'ü her üç deneyde uyumlu sonuç verirken, 6 (%4.3)'sı çelişkili sonuç vermiştir. Deneyler arasında çelişkili sonuçlar, yalancı pozitif reaksiyonlara bağlı olabileceği gibi, ELISA yöntemi ile pozitif olup diğer yöntemlerle negatif olması, yine ELISA yönteminin daha hassas olması nedeniyle zayıf pozitiflikleri saptayabilmiş olmasına bağlı olabileceği ileri

sürülmüştür. IHA ile pozitif olan bazı serumların LA ve ELISA ile negatif bulunmasının IHA yöntemindeki değerlendirme güçlüğünden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. IHA yöntemi ile yapılan incelemelerde bazı durumlarda reaksiyonun pozitif mi, yoksa negatif mi olduğu konusunda çelişkiye düşülmüştür. ELISA ve LA sonuçları arasında %98.6 oranında uyum bulunması LA sonucunun daha kolay ve yanılgıya meydan vermeden değerlendirilebilmesinden kaynaklandığı görüşüne varılmıştır.

Şenol ve ark. (1993), HBsAg taramalarında, RPHA (Reverse Passive Hemagglutinasyon) ile ELISA'nın duyarlılıklarını karşılaştırmak ve RPHA'nın duyarlılığını arttırmak amacı ile planlanmış ve bu amaçla ELISA ile HBsAg pozitif bulunan 207 serumu, RPHA ile test etmişlerdir.

RPHA ile negatif bulunan serumlar, test serum miktarları bir misli artırılarak tekrar taranmış ve bu aşamadan sonra da hala negatif bulunan serumlara aynı değişiklik ikinci kez uygulanarak test tekrarlanmıştır. RPHA'nın ELISA'ya göre duyarlılığı başlangıçta %77.7, birinci konsantrasyondan sonra %90.3, ikinci konsantrasyondan sonra ise %95.2 olarak bulunmuştur.

Doğanay ve ark. (1993), değişik hasta grupları ve sağlık personelinin toplanan 383 serum örneğinde, ELISA yöntemi ile HBsAg, Anti-HCV ve anti-HDV araştırmışlardır. Kronik diyaliz hasta grubunda Anti-HCV %32.4, kronik viral hepatit ve siroz grubunda Anti-HCV %23 ve anti-HDV %23 olarak bulunmuştur. Sağlık personelinde Anti-HCV pozitifliği %8.3 olarak belirlenmiştir. Diğer gruplarda Anti-HCV pozitifliği düşük oranlarda gözlenmiştir. Anti-HDV pozitifliği donörlerde %2.7, diyaliz hastalarında %8.1 ve kanserli hastalarda %1.3 iken diğer gruplarda pozitiflik saptanamamıştır.

Leblebicioğlu ve ark. (1993), Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesindeki 43 KBY hastalarında kan yoluyla bulaşan Hepatit viruslarına (Hepatit B, C, D) karşı oluşan antikorları ELISA yöntemi ile araştırmışlardır. Olguların 32 (%76.2)'sinde HBc total antikor pozitifliği, 12 (%27.9)'sinde HBsAg taşıyıcılığı saptanmıştır. 14 olguda (%32.5) Hepatit B ye karşı bağışıklık gösteren Anti-HBs pozitif bulunurken, 6 olguda geçirilmiş enfeksiyona rağmen Anti-HBs saptanamamıştır. Anti-HCV seropozitifliği 34 (%79.1) olguda gösterilmiş ve bu olgulardan 6 (%18.2)'sinde HBsAg pozitifliği belirlenmiştir.

Utaş ve ark. (1994), düzenli hemodiyaliz tedavisi uygulanan 40 hastada HCV antikor sıklığı ile hemodiyaliz tedavisinin süresi, kan transfüzyonu sayısı, Alanin Aminotransferaz (ALT) enzim yüksekliği ve Hepatit B serolojik belirleyicileri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Hastaların 13'nde (%32.5) Anti-HCV pozitif bulunmuştur. HCV antikor pozitifliği ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki saptanmazken ($p>0.05$), diyaliz süresi ve kan transfüzyon sayısı arasında doğru orantılı bir ilişki tespit edilmiştir. ($p<0.05$). HCV antikoru pozitif olan 13 hastanın 7'sinde (%53.8), HCV antikoru negatif olan 27 hastanın 5'inde (%18.5) retrospektif (geriye yönelik) olarak inceleme ALT düzeyleri değişik veya birbirini takip eden aylarda 2-5 kat artmış olarak bulunmuştur.

Tibet ve ark.(1994), Ankara'nın çeşitli semtlerindeki fırınlarda ve ekmek fabrikalarında fırıncı olarak görev yapanların serumlarında ELISA ile HBsAg'i araştırmışlardır. Çalışma grubunda 15-50 yaş arasında, belirgin sağlık sorunu bulunmayan 80 olgu alınmış ve 4/80 (%5) HBsAg seropozitifliği saptanmıştır. HBsAg taşıyıcısı 4 olgu 21-40 yaş grubunda yer almıştır.

Ayhan ve ark. (1995), 121 diabetes mellitus (DM) hastasından oluşan çalışma grubu ile 60 sağlıklı erişkinden oluşan kontrol grubunda Enzim Immün Assay (EIA) ile HBsAg varlığını araştırmışlardır. DM grubunda HBsAg seroprevalansı %0.8, kontrol grubunda %5.0 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında da anlamlı bir fark görülmemiştir.

Koşar ve ark. (1995), Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde okuyan 92 ğrenci, aynı fakültede çalışan 70 doktor, 50 hemşire ve laborant, 50 sağlık harici işlerde çalışan kişide HBsAg ve Anti-HBs varlığını incelemişlerdir. HBV aşısı yapılanlar çalışma dışı bırakılmıştır. HBsAg pozitifliği tıp ğrencilerinde %8.6, doktorlarda %14.3 laborant ve hemşirelerde %12, Anti-HBs pozitifliği tıp ğrencilerinde %9.8, doktorlarda %11.4, laborant ve hemşirelerde %14 oranında saptanmış olup, HBsAg ve Anti-HBs pozitiflik oranının çalışma süreleriyle doğru orantılı olarak arttığı grlmştur.

Okan ve ark. (1995), hemodiyaliz hastalarında hepatit B (HBV), hepatit C (HCV) ve Human İmmnodeficiency Virüs (HIV)' araştırmışlardır. Çalışmayı 27'si kadın 54' erkek 81 kronik böbrek hastası üzerinde yapmışlardır. Yaş dağılımı 15-81 arasında (ortalama 46.7) olup diyaliz süreleri 1-12 yıl arasında değişmekteydi.

Hastaların 22'sinde (%27.2) henüz hiç kan transfüzyonu yapılmamış olup diğer 59 hastaya en az 5 ünite kan transfüzyonu yapılmıştı. HIV ve HCV antikorları ile HBV için HBsAg, Anti-HBs, anti-HBc testlerinde ELISA kullanmışlardır. Hastaların hiç birinde Anti-HIV pozitifliğine rastlanmamıştır. Anti-HCV 40 hastada (%49.3) pozitif olup bu oran kan transfüzyonu yapılanlarda %55.9 iken, yapılmayanlarda %31.8 olarak bulunmuş olup, 6 hastada (%7.4) tüm göstergeler negatif olarak saptanmıştır. HBV göstergeleri ile HCV'nin birlikte pozitifliği 38 hastada %46.9 olarak belirlenmiştir.

Poyraz ve ark. (1995), risk gruplarında hepatit C seroprevalansını araştırmak amacıyla 303 hastane personeli, 65 diyaliz hastası, 50 genelev kadını ve 80 kontrol grubu serumunu ELISA yöntemi ile Anti-HCV antikorları yönünden incelemişlerdir. Hastane personelinin 9'unda (%2.9), hemodiyaliz hastalarının 37'sinde (%56.9), genelev kadınlarının 6'sında (%12), kontrol grubunun ise 5'inde (%6.2) Anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Risk grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında; istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0.05$), hastane personeli ve genelev kadınlarında anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$).

Ulusoy ve ark. (1995), kronik böbrek yetmezliği ile hemodiyaliz yapılan 80 hastada (50 erkek, 30 kadın; yaş aralığı: 9-64 yıl) HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV prevalansını araştırmışlardır. HBsAg (+) liği 8 hastada (%10), Anti-HBs (+) liği 8 hastada (%10) ve Anti-HCV pozitifliği 16 hastada (%20) saptanmış ve Anti-HIV ise hiçbir vakada görülmemiştir. Anti-HCV prevalansının hemodiyaliz süresi ile doğru orantılı olarak arttığını belirlemişlerdir ($p < 0.005$). HBsAg ve Anti-HCV prevalansları ise kan transfüzyon sayısı ile orantılı olarak yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p < 0.01$ ve $p < 0.05$). On hastada serum Alanin Aminotransferaz (ALT) saptanırken, Anti-HCV (+) olan 16 hastanın 8'inde (%50) ve HBsAg (+) olan 8 hastanın 2'sinde (%25) ALT seviyesi yüksek bulunmuştur.

Bahar ve ark. (1995), hepatit A IgM ve delta belirleyicileri negatif olan 95 hepatit kuşkulu olgu ve birbiri ardışına başvuran 95 kan donörü Anti-HCV açısından Enzim Immün Assay (EIA) yöntemi ile araştırmışlardır. her iki gruptan da iki olguda (%2.1) Anti-HCV antikoru belirlemişlerdir.

Akbulut ve ark. (1995), çalışmalarında Elazığ Polis Okulu öğrencilerinde HBsAg prevalansının bulunması, bulaşma yolları hakkında fikir edinmesi ve

öğrencilere hastalık hakkında bilgi vermeyi amaç edinmişlerdir. 20-30 yaşları arasında 377 öğrenci üzerindeki çalışmada HBsAg prevalansını 26/377 (%6.9) olarak bulmuşlardır. Polis Okulu öğrencilerinin geldikleri coğrafik bölgeye göre HBsAg prevalansının dağılımını incelediklerinde; en yüksek oran 9/81 (%11.1) ile Doğu Anadolu Bölgesi'nden gelen öğrencilerde görülürken, en düşük oran 3/81 (%3.7) ile Ege Bölgesi'nden gelen öğrencilerde olduğunu saptamışlardır. HBsAg taşıyıcılığını, okul berberinde tıraş olanlarda, okul berberinde tıraş olmayanlara oranla daha yüksek olarak saptamışlardır. Fakat bu oran istatistiksel anlam taşımadığı kanısına varılmıştır.



3. MATERYAL, METOD

Materyal: K.N.H. Kan Merkezine kan vermeye gelen kan donörlerinden alınan 3763 kan örneği ve K.N.H. Hemodiyaliz Ünitesine gelen 145 Kronik Hemodiyaliz hastasından alınan 835 kan örneğidir. Hemodiyaliz hastalarından alınan kan örnekleri hastalar tedaviye başlamadan ve tedavi süresince her ay rutin olarak alınmışlardır. Kan örnekleri 5 ml'lik steril enjektörlerle alınarak steril bir cam veya polipropilen tüplere aktarıldıktan sonra ağzları kapatılmış ve etiketlenmiştir. Etiketlere hasta adı, protokol numarası ve tedavi gördüğü servis adı belirtilmiştir. Örnekler ELISA yöntemi ile incelenmek üzere kan merkezi laboratuvarında saklanmıştır.

Metot, Kanlar, Elektro-mag M815M marka santrifüj cihazıyla 5 dakika süreyle santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Kanlarda Hepatit B antijeni (HBsAg), Hepatit C antikoru (Anti- HCV), Hepatit B antikoru (Anti-HBs) ve Anti-HIV1/2 antikoru, ELISA yöntemi ile ETI-Lab (Sorin Biomedica S.P.A. ITALY) marka tam otomatik ELISA cihazı ile incelenmiştir.

3.1. Kullanılan Cihaz ve Testler

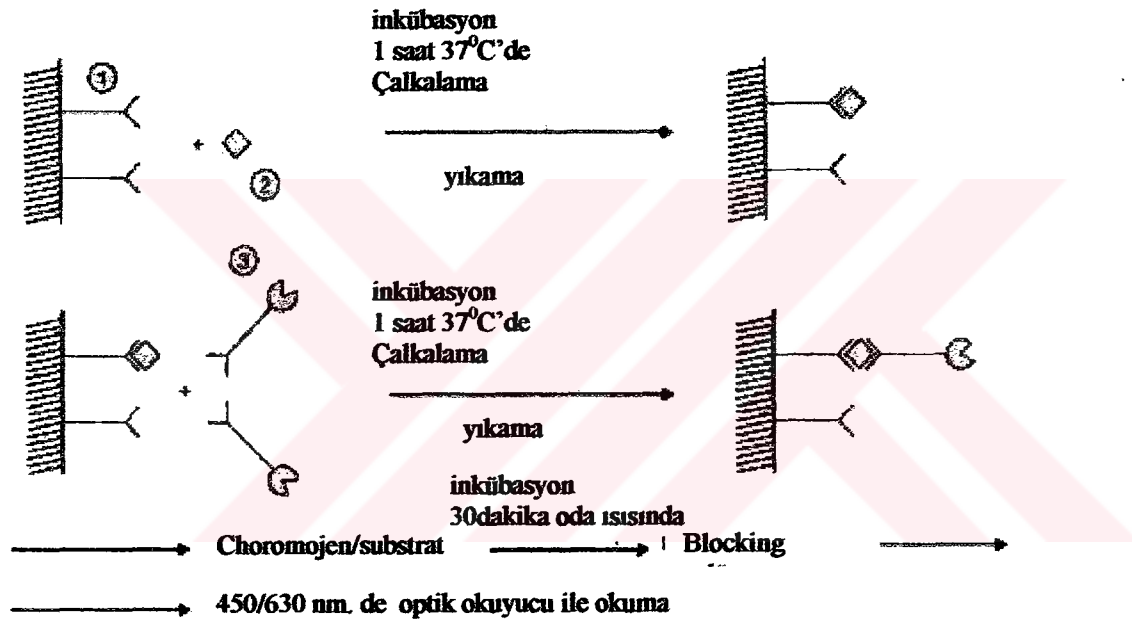
ELISA testi ETI-LAB cihazı ile yapıldı. ETI-LAB cihazı tam otomatiktir. Cihazın üç fonksiyonu vardır. Bunlar:

- a) Dağıtma (Dispense); solüsyonları dağıtır.
- b) Yıkama (Washing); yıkamayı başlığındaki probları vasıtasıyla yapar.
- c) İnkübasyon (Incubation); inkübatörlerde inkübasyon işlemi yapar.

ELISA testinde SORIN (Sorin Biomedica S.P.A. ITALY) marka kitler kullanılmıştır. Bu kitlerin test çeşidine göre çalışılma işlemleri aşağıda verilmiştir.

3.1.1. HBsAg kiti çalışma prosedürü

HBsAg'nin varlığı enzim tracer ile solid fazda bağlanmasıyla ortaya çıkar. Enzim aktivitesi, kontroller ve numunedeki HBsAg varlığı oranında oluşur. Enzim aktivite ölçümü, kromojen/substrat eklenerek yapılır. Enzim aktivitesi, kromojen /substrat'ın oluşturduğu rengin spektrofotometrede okunması ile tespit edilmiştir (Şekil 3.1.1).



Şekil 3.1.1.: 1. Kuyucuğa sabitlenmiş anti-HBs 2. Numune ve kontroldeki HbsAg 3. Enzim tracer

- Kitler (Tablo 3.1.1) buzdolabında saklandı ve kullanmadan önce oda ısısına getirildi.
- B1, C1, D1'e 10 µl negatif kontrol, E1, F1, 10 µl pozitif kontrol G1'den itibaren 10 µl numuneler dağıtıldı (şekil 3.1.2). Dağıtma işleminden sonra 1430±20 rpm'de 10-15 saniye çalkalandı ve stripin üstü özel bir kağıt ile kapatılarak inkübasyona geçildi.

Tablo 3.1.1.: HBsAg kiti içinde bulunan solüsyonlar

Solüsyonlar	Adet	Miktar
Kaplanmış stripler	24 strip X 8 kuyucuk	
Enzim Tracer	1 şişe	0.7 ml
Negatif kontrol	1 şişe	3.3 ml
Pozitif kontrol	1 şişe	2.5 ml
Tracer diluent	2 şişe	14.7 ml
Sample diluent	2 şişe	30 ml
Wash buffer	2 şişe	40 ml
Kromojen	2 şişe	9 ml
Substrat	2 şişe	9 ml
Stop solüsyonu	1 şişe	30 ml

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	○ BLK											
B	○ NC											
C	○ NC											
D	○ NC											
E	○ PC											
F	○ PC											
G	○ S1											
H	○ S2											

Şekil 3.1.2.: ○:Kuyucuk, NC: Negatif kontrol, BLK: Kôr, S: Numune, PC : Pozitif kontrol

- İnkübasyon

Yöntem A; 30±2 dakika 37±1°C’de

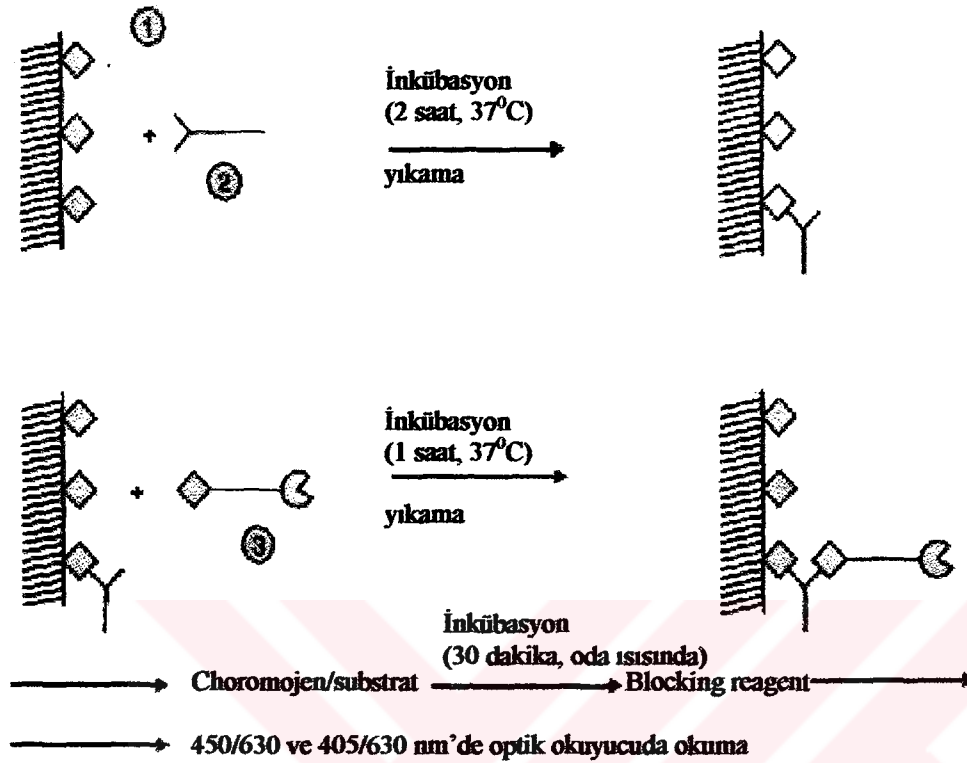
Yöntem B; 1 saat±5 dakika 37±1°C’de yapıldı.

- İnkübasyon sonrası 5 kez washing buffer ile yıkama işlemi yapıldı. Washing buffer'ın, 30 ml'si 1 litre distile su ile dilue edildi. Yıkama bittikten sonra strip ters çevrilerek kurutma kağıdında kurutuldu.
- Yıkamadan sonra Enzim tracer 1:50 oranında tracer diluent ile dilue edildi. İnkübasyondan sonra 100 µl enzim tracer kuyucuklara dağıtıldı. (A1 kuyucuğu hariç.)
- İkinci inkübasyona geçildi. Bu inkübasyon basamağında da ilk inkübasyonda kullanılan süre ve sıcaklıklar kullanıldı.
- İnkübasyon sonrası 5 kez washing buffer ile yıkama işlemi yapıldı. İlk yıkamada olduğu gibi yıkama bittikten sonra strip ters çevrilerek kurutma kağıdında kurutuldu.
- Kromojen/substrat 1:1 oranında hazırlandı. Hazırlanan kromojen/substrat karışım solüsyonu 100 µl miktarında kuyucuklara pipetlendi..
- Son inkübasyon 30±2 dakika oda ısısında direk ışık almayan bir ortamda yapıldı.
- Her kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu pipetlendi.
- 450/630 nm' deki optik okuyucu spektrofotometre ile ölçüm yapıldı. Ölçüm işlemi stop solüsyonu dağıtıldıktan sonra 30 dakika içinde yapılmıştır.
- Sonuçların değerlendirilmesi; cut-off (sınır) değerinin hesaplanması ile yapıldı. Cut-off değeri: NCX (Negatif kontrollerin ortalama değeri)+0.050 olarak hesaplandı. $-0.010 < NCX < 0.050$, PCX (pozitif kontrollerin ortalama değeri) > 0.550 , $PCX - NCX \geq 0.500$ olmalıdır.

Örneklerin absorbans değerleri cut-off'dan büyük ve eşitse sonuç pozitif, cut-off'dan küçükse sonuç negatif olarak değerlendirilir.

3.1.2. Anti-HBs kiti çalışma prosedürü

Anti-HBs'nin varlığı enzim tracer ile solid fazda bağlanmasıyla ortaya çıkar. Numuneler ve kalibratörlerdeki Anti-HBs konsantrasyonu enzim aktivitesi ile belirlenir. Enzim aktivitesi, kromojen/substrat renk reaksiyonuna göre spektrofotometrede okunmasıyla ölçülür (Şekil 3.1.3).



Şekil 3.1.3. : 1. İnsan HBsAg ile kaplanmış kuyucuk, 2. Numune veya kontrollerdeki anti-HBs, 3. Enzim tracer

- Kitler (Tablo3.1.2) buzdolabında saklandı kullanmadan önce oda ısısına getirildi.
- Kör (A1) hariç bütün kuyucuklara 100µl inkübasyon buffer dağıtıldı.
- 100µl negatif kontrol, kalibratör ve örnekler dağıtıldı.
- Stripin üstü özel kağıt ile kapatıldı.
- İnkübatörde 2 saat $\pm$ 10 dakika $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de inkübasyona alındı.
- İnkübasyondan sonra 5 kez hazırlanan washing buffer HBsAg testi çalışmasında olduğu gibi 30 ml washing buffer 1 lt. distile su ile dilue edildi yıkandı ve yıkanma işlemi bittikten sonra kurutma kağıdında kurulandı.
- Enzim tracer 1:50 oranında tracer diluent ile dilue edilerek 100µl kör kuyucuk hariç bütün kuyucuklara pipetlendi.
- İnkübatörde 1 saat $\pm$ 10 dakika $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de inkübe edildi.
- Yine 5 kez yıkandı.

- Kromojen/substrat hazırlanarak kör dahil her kuyucuğa 100µl pipetlendi.
- İnkübasyon bu kez 30 ± 2 dakika oda ısısında ve ışıksız ortamda yapıldı.
- 200µl blocking solüsyon pipetlendi.
- 450/630 nm. fotometrede 30 dakika içinde sonuçlar alındı.

$NCX < 0,100$, $0.035 \leq K1 \leq 0,300$, $K1X / NCX \geq 2,0$, $K2 / K1 \geq 4,5$ olmalıdır.

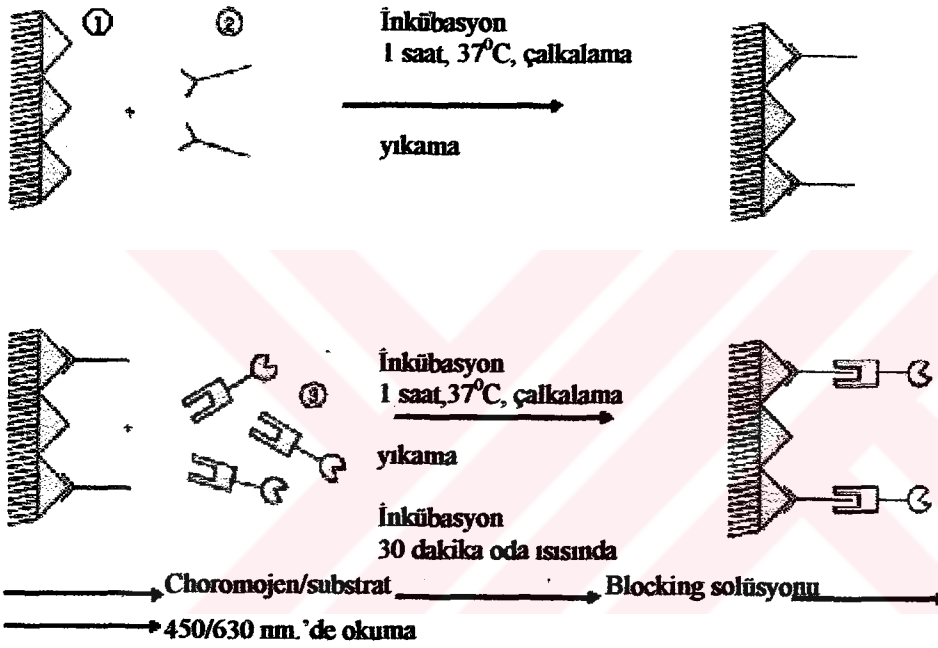
Tablo 3.1.2.: Anti-HBs kiti içinde bulunan solüsyonlar

Solüsyonlar	Adet	Miktar
Kaplanmış stripler	24 strip X 8 kuyucuk	
Enzim Tracer	1 şişe	0.4 ml
Negatif kontrol	1 şişe	5 ml
Kontroller (K1, K2)	1 şişe	5 ml
Tracer diluent	2 şişe	14.7 ml
İnkübasyon buffer	1 şişe	15 ml
Wash buffer	2 şişe	40 ml
Kromojen	2 şişe	9 ml
Substrat	2 şişe	9 ml
Stop solüsyonu	1 şişe	30 ml

Anti-HBs'nin varlığı K1'in absorbans değeri ile numunelerin absorbans değerlerinin karşılaştırılması sonucu elde edilir. K1 değeri cut-off değeridir. Eğer numunelerin absorbansları cut-off'dan büyük ve eşitse pozitif, küçükse negatiftir.

3.1.3. Anti-HCV kiti çalışma prosedürü

HCV antikoru solid fazda enzim tracer'e bağlanır. Enzim aktivitesi, kontrol ve örneklerdeki HCV antikoru konsantrasyonuna bağlıdır. Enzim aktivitesi spektrofotometre ile ölçülür.



Şekil 3.1.4.: 1. HCV ile kaplanmış kuyucuk, 2. Numune ve kontroldeki HCV antikoru, 3. Enzim tracer

- Kitler (Tablo3.1.3) buzdolabında saklandı. Kullanmadan önce oda ısısına getirildi.
 - 200 µl sample diluent (seyretilik örnek) kuyucuklara pipetlendi.
 - B1, C1, D1'e 10 µl negatif kontrol, E1, F1'e, 10 µl pozitif kontrol ve G1'den itibaren 10 µl numuneler pipetlendi. Dağıtma işleminden sonra 1430±20 rpm'de 10-15 saniye çalkalandı ve stripin üstü özel bir kağıt ile kapatılarak inkübasyona geçildi.
 - Inkübasyon
- İşlem A; 30±2 dakika 37±1°C'de

İşlem B; 1 saat $\pm$ 5 dakika 37 $\pm$ 1⁰C'de

Tablo 3.1.3.: Anti-HCV kiti içinde bulunan solüsyonlar

Solüsyonlar	Adet	Miktar
Kaplanmış stripler	8 kuyucuk X 24 strip	
Enzim Tracer	1 şişe	0.7 ml
Negatif kontrol	1 şişe	1.3 ml
Pozitif kontrol	1 şişe	1.2 ml
Tracer diluent	2 şişe	14.7 ml
Sample diluent	2 şişe	30 ml
Wash buffer	2 şişe	40 ml
Kromojen	2 şişe	9 ml
Substrat	2 şişe	9 ml
Stop solüsyonu	1 şişe	30 ml
Test sayısı	192	

- İnkübasyon sonrası 5 kez washing buffer ile yıkama işlemi yapıldı. Yıkama bittikten sonra strip ters çevrilerek kurutma kağıdında kurutuldu.
- İnkübasyondan sonra 100 µl enzim tracer kuyucuklara dağıtıldı. (A1 kuyucuğu hariç).
- İkinci inkübasyona geçildi.

İşlem A; 30 $\pm$ 2 dakika 37 $\pm$ 1⁰C'de

İşlem B; 1 saat $\pm$ 5 dakika 37 $\pm$ 1⁰C'de

- İnkübasyon sonrası 5 kez washing buffer ile yıkama işlemi yapıldı. Yıkama bittikten sonra strip ters çevrilerek kurutma kağıdında kurutuldu.
- Hazırlanan kromojen/substrat 100 µl miktarında kuyucuklara pipetlendi.
- Son inkübasyon 30 $\pm$ 2 dakika oda ısısında direk ışık almayan bir ortamda yapıldı.
- Her kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu dağıtıldı.
- 450/630 nm. spektrofotometrede ölçüm yapıldı. Ölçüm işlemi stop solüsyonu dağıtıldıktan sonra 30 dakika içinde yapıldı.

- Sonuçlar cut-off değeri ile örneklerin optik okuyucudaki absorbands değeriyle kıyaslanarak alınır. Cut-off değeri NCX+0,200 olarak hesaplanır. Absorbans değerler cut-off değerinin altında ise numunelerde HCV antikorlu negatif (-) demektir. Cut-off değerinden yüksekse pozitifdir. Eğer sonuç cut-off değerine eşitse veya çok az fazla ise çalışma iki paralelli olarak tekrarlanır. Bu denemelerden her hangi birinden aynı sonuç alınıyorsa doğrulama testleri uygulanır.

3.1.4. Anti-HIV kiti çalışma prosedürü

AIDS'e yol açan HIV-1 ve HIV-2 dir. Biotest Anti-HIV $\frac{1}{2}$ rekombinantı, HIV-1 ve HIV-2 antikorlarının gösterilmesi, kullanılan yüksek derecede saflaştırılmış rekombinant viral antijen, solid faz E.I.A.'da çok duyarlıdır. Hem HIV-1 ve HIV-2'nin gp35 ve gp41 transmembran proteinlerinin immünodominant N-terminal parçası, hem de HIV-1'in p24 öz antijenin yüksek reaktif rekombinant teknolojisi ile bakteri (E.coli)'den üretilmiştir. Bu antijenler yüksek derecede saflaştırılmış ve mikrottest plaklarına tespit edilmiştir.

İnkübasyon süresince özel HIV antikorları rekombinant viral antijenlerle bağlanır. Spesifik olmayan antikorlar sonraki yıkama basamağında uzaklaştırılır. İlk inkübasyon basamağında oluşan antijen-antikor kompleksi insan IgG'sine karşı kullanılan spesifik bir enzimle işaretli antikorlarla tespit edilir. Konjugatın enzim aktivitesi daha sonra tespit edilir. Reaksiyon H₂SO₄ ile durdurulur.

Mikrottest Placı, HIV-1 p24, HIV-1 gp41 ve HIV-2 gp35 viral proteinlerin rekombinant antijenleri ile kaplanmıştır.

- Kitler (Tablo3.1.4) buzdolabında saklandı. Kullanmadan önce oda ısısına getirildi.
- Solüsyonların oranı; Washing-buffer konsantresi 1:501 oranında distile su ile veya deiyonize su ile yapıldı (Ör: 2ml+1lt.). Dilue edilmiş washing buffer 2-8°C'de 1 hafta stabildir. Stop solüsyonu sülfirik asit hazırlanması 3. inkübasyon basamağından sonradır. Plakları 1 saat içinde değerlendirmek için 1 N sülfirik asit kullanılabilir, daha uzun süre için 4 N'lik H₂SO₄ gerekir.

- Solüsyonlar oda ısısına getirildi.
 - Dilüsyon iki ayrı şekilde yapıldı.
1. Dilüsyon direkt kuyucuk içinde yapıldı.
 2. Dilüsyon ayrı tüpte yapıldı.

Tablo 3.1.4.: Anti-HIV kiti içinde bulunan solüsyonlar

Solüsyonlar	Adet	Miktar
Kaplanmış stripler	24 strip X 8 kuyucuk	
Konjugat	1 şişe	12 ml
Negatif kontrol	1 şişe	0.4 ml
Pozitif kontrol	1 şişe	0.4 ml
Sample diluent	1 şişe	45 ml
Wash buffer	2 şişe	6 ml
Kromojen	2 şişe	9 ml
Substrat	8 tablet	48 ml
Stop solüsyonu	1 şişe	30 ml

Dilüsyonun kuyucukta yapılması; her bir kuyucuğa 200µl Sample-diluent pipetlendi. A1 ve B1 kuyucukları boş bırakıldı. C1 ve D1'e negatif kontrol 10 µl pipetlendi. E1 ve F1'e yine 10 µl pozitif kontrol pipetlendi. G1'den sonraki her bir kuyucuğa 10 µl numune kondu ve işlemiden sonra karışımın sağlanması için çalkalama işlemi yapıldı.

Dilüsyonun ayrı tüpte yapılması ise; predilüsyon için oran 1:21 dir. Boş bir tüpe 200 µl sample dilüent ve 10 µl numune veya pozitif ve negatif kontrol kondu ve bu tüp karıştırılarak 200 µl alındı ve kuyucuklara aktarıldı.

C1 ve D1'e 200 µl negatif kontrol-Sample diluent karışımı

E1 ve F1'e 200 µl pozitif kontrol-Sample diluent karışımı

A1 ve B1'e 200 µl Sample diluent

G1'den itibaren Sample diluent numune karışımı pipetlendi.

Plakların üstleri kapatılarak inkübasyon işlemine geçildi. İnkübasyon için prosedür şöyledir (Tablo 3.1.5)

Tablo 3.1.5.: İnkübasyon sürelerinin inkübasyon türüne göre ayarlanması

İnkübasyon	A 40°C Su Banyosu	B 37°C İnkübatör	C 37°C Isıtıcı
Numune ve Kontroller	30 dak.	45 dak.	1 saat
Konjugat	30 dak.	45 dak.	1 saat
Kromojen/Substrat	15 dak. Oda Isısı	15 dak. Oda Isısı	15 dak. Oda Isısı

- Yıkama 5 kez Washing-Buffer ile otomatik pipetlemeyle yapıldı.
 - Herbir kuyucuğa 100 µl konjugat kondu.
 - Tekrar İnkübasyona alındı. (Yukarıda verilen şemadaki konjugat inkübasyonu)
 - 5 kez tekrar yıkama yapıldı. Her yıkamadan sonra plak ters çevrilerek kurutma kağıdında kurutuldu.
 - 1 tablet kromojen 12 ml substrat buffer'a atılarak tabletin erimesi beklendi. Solüsyon renksizdir. Eğer solüsyon yeşil renk almışsa solüsyon hazırlama işlemi yeniden tekrarlanır. Bu solüsyondan her bir kuyucuğa 100 µl pipetlendi.
 - Işıksız bir ortamda 15 dak. oda ısısında inkübasyona alındı.
 - 100 µl 4N veya 1N sülfirikasit her bir kuyucuğa pipetlendi.
 - Spektrofotometrede 492 nm'de absorbans okundu. Tavsiye edilen dalga boyu 570-650 nm.'dir.
 - Sonuçların değerlendirilmesi; körün absorbans değerinin O.Dde ölçülmesinden sonra kontrol ve numune değerlerinden düşer. Körün absorbans değeri <0.100 O.D olmalıdır.
- Körün değerinin kontrollerin absorbans değerinden düştükten sonra durumun şöyle olması gerekir;

Negatif kontrolün absorbands değeri (NCX): ≤ 0.100 O.D

Pozitif kontrolün absorbands değeri (PCX): ≥ 0.700 O.D

Cut-off değerinin hesaplanması; cut-off değeri $NCX+0.300$ dür.

Gri alanın hesaplanması; gri alan cut –off değeri ve cut-off -%10 arasındaki genişliktir.

Sonuçların yorumlanması; eğer numunenin absorbands değeri gri alan altında ise sonuç negatiftir. Bir numune cut-off değerine eşit ve büyükse test prosedür hataları hariç aynı örnek iki ayrı paralelli olarak yinelenmelidir. Tekrarlanan örneklerin nüshalarından en az biri reaksiyon gösteriyorsa, bu örneğin pozitif olma ihtimali ve doğrulayıcı testlerle taşıyıcı olabileceği hesaba katılmalıdır.

Eğer bir örneğin absorbandsı gri alanın içinde ise örnek iki paralel halinde yeniden test edilmelidir. Yeniden test edilen örneklerin en az birinin absorbandsı gri alan içine uzuyorsa cut-off değerine eşit ve büyüktür. Doğrulayıcı testler taşıyıcıdır. Absorbans ilkinde negatif ise örnek negatiftir.

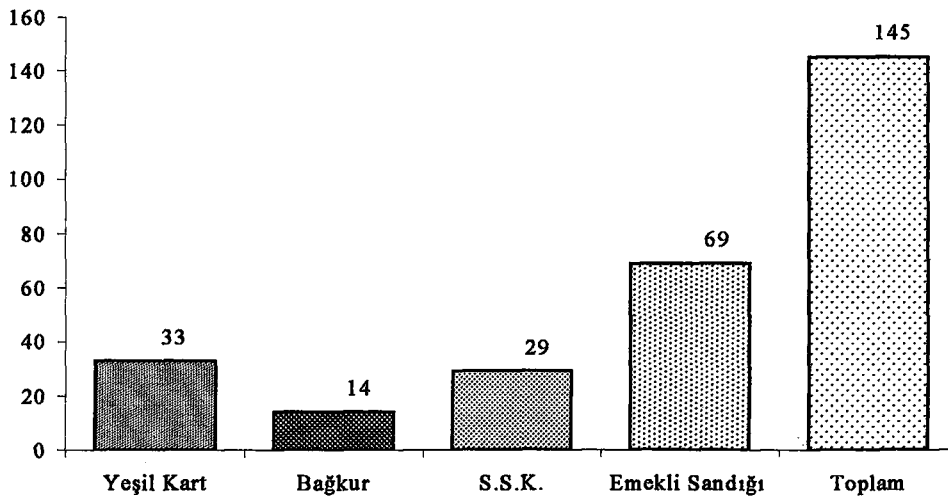
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI

K.N.H. Kan Merkezine müracaat eden donörlerinin viral hepatit ve HIV durumları tablo 4.1. 'de verilmiştir.

Tablo 4.1.: Kan donörlerinde viral hepatit ve Human İmmunodeficiency Virus (HIV) belirleyicilerinin prevalansı

	Total	HBsAg (+)	%	Anti-HCV(+)	%	Anti-HIV (+)	%
Kan donörleri	3763	188	4.9	63	1.6	0	0

K.N.H. Hemodiyaliz Ünitesi'nde tedavi gören hastalar, Konya il merkezi ile çevre il ve ilçelerden gelmektedirler. Yine bu hastaların bir kısmı başka hastanelerden çeşitli nedenlerle K.N.H.'sine sevk edilmiş hastalardır. Örneğin Sosyal Sigortalar Kurumu (S.S.K.) Hastanesinin sevk ile K.N.H. Hemodiyaliz Ünitesi'nde tedavi gören hastalar v.b. Hastane tedavi masrafları hastaların bağlı olduğu sosyal güvenlik kurumlarınca ödenmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1.: K.N.H. Hemodiyaliz Ünitesi'nde tedavi gören hastaların bağlı oldukları sosyal güvenlik kurumları

K.N.H. Konya Numune Hastanesi

K.N.H Hemodiyaliz Ünitesine değişik zamanlarda tedavi için gelen hastalarda tedaviye başlamadan önce viral hepatit ve HIV durumları incelenmiştir (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2.: 145 kronik hemodiyaliz hastasının diyalize başlamadan önceki viral hepatit ve HIV test sonuçları prevalansı

H.N	D.Ö.İ.T	Test sonuçları				H.N	D.Ö.İ.T	Test sonuçları			
		HBsAg	Anti-HBs	Anti-HCV	Anti-HIV			HBsAg	Anti-HBs	Anti-HCV	Anti-HIV
1	19.6.97	-	-	-	-	31	26.6.97	-	+ ♂	-	-
2	24.6.97	-	+ ♀	-	-	32	26.6.97	-	-	-	-
3	26.6.97	+ ♂	-	-	-	33	26.6.97	-	-	-	-
4	26.6.97	-	-	+ ♂	-	34	26.6.97	-	-	-	-
5	26.6.97	-	-	-	-	35	26.6.97	-	-	-	-
6	26.6.97	-	+ ♀	-	-	36	26.6.97	-	+ ♂	-	-
7	26.6.97	-	-	-	-	37	26.6.97	+ ♀	-	-	-
8	26.6.97	-	+ ♂	-	-	38	26.6.97	+ ♀	+ ♀	-	-
9	26.6.97	-	+ ♀	-	-	39	26.6.97	-	-	-	-
10	26.6.97	-	+ ♀	-	-	40	26.6.97	-	-	-	-
11	26.6.97	-	+ ♂	-	-	41	26.6.97	-	+ ♀	-	-
12	26.6.97	-	+ ♂	-	-	42	26.6.97	-	-	-	-
13	26.6.97	+ ♂	-	-	-	43	26.6.97	-	+ ♀	-	-
14	26.6.97	-	+ ♂	-	-	44	26.6.97	-	-	-	-
15	26.6.97	-	+ ♀	+ ♀	-	45	26.6.97	-	-	-	-
16	26.6.97	-	+ ♀	-	-	46	26.6.97	-	+ ♂	-	-
17	26.6.97	-	+ ♀	-	-	47	26.6.97	-	+ ♀	-	-
18	26.6.97	-	+ ♂	-	-	48	26.6.97	+ ♂	-	-	-
19	26.6.97	-	+ ♀	-	-	49	26.6.97	-	+ ♀	+ ♀	-
20	26.6.97	-	+ ♂	-	-	50	26.6.97	-	-	-	-
21	26.6.97	-	+ ♀	+ ♀	-	51	26.6.97	-	-	-	-
22	26.6.97	-	+ ♂	-	-	52	26.6.97	-	-	+ ♂	-
23	26.6.97	-	-	-	-	53	26.6.97	-	+ ♀	-	-
24	26.6.97	+ ♀	-	-	-	54	26.6.97	-	+ ♂	-	-
25	26.6.97	-	+ ♂	-	-	55	26.6.97	+ ♀	-	-	-
26	26.6.97	-	-	-	-	56	26.6.97	+ ♂	-	-	-
27	26.6.97	-	-	-	-	57	26.6.97	-	+ ♀	-	-
28	26.6.97	-	+ ♀	+ ♀	-	58	26.6.97	-	+ ♂	-	-
29	26.6.97	+ ♂	-	+ ♂	-	59	26.6.97	-	-	-	-
30	26.6.97	-	-	-	-	60	26.6.97	-	+ ♀	-	-

H.N	D.Ö.İ.T	Test sonuçları				H.N	D.Ö.İ.T	Test sonuçları			
		HBsAg	Anti-HBs	Anti-HCV	Anti-HIV			HBsAg	Anti-HBs	Anti-HCV	Anti-HIV
61	26.6.97	-	+ ♀	-	-	105	25.2.98	-	-	-	-
62	26.6.97	-	-	-	-	106	25.2.98	-	-	-	-
63	26.6.97	-	+ ♀	-	-	107	24.3.98	-	-	-	-
64	26.6.97	+ ♂	-	-	-	108	24.3.98	-	-	-	-
65	26.6.97	+ ♀	-	+ ♀	-	109	26.3.98	-	-	-	-
66	26.6.97	-	+ ♂	-	-	110	26.3.98	-	-	-	-
67	26.6.97	-	-	-	-	111	22.6.98	-	+ ♀	-	-
68	29.7.97	-	+ ♂	-	-	112	24.6.98	-	+ ♀	-	-
69	30.7.97	-	-	-	-	113	24.6.98	-	-	-	-
70	30.7.97	-	-	-	-	114	24.6.98	-	+ ♀	-	-
71	30.7.97	-	+ ♂	-	-	115	24.6.98	-	-	-	-
72	31.7.97	-	-	-	-	116	24.6.98	-	+ ♂	-	-
73	31.7.97	-	+ ♂	-	-	117	25.6.98	-	+ ♂	-	-
74	14.8.97	-	-	-	-	118	29.6.98	-	-	-	-
75	19.8.97	-	+ ♀	-	-	119	13.8.98	-	-	-	-
76	22.9.97	+ ♀	-	-	-	120	25.8.98	-	-	-	-
77	22.9.97	-	+ ♂	-	-	121	25.8.98	-	-	-	-
78	24.9.97	-	-	-	-	122	25.8.98	-	+ ♂	-	-
79	25.9.97	-	-	-	-	123	25.8.98	-	+ ♀	-	-
80	22.10.97	-	-	-	-	124	25.8.98	-	-	-	-
81	23.10.97	-	-	-	-	121	25.8.98	-	+ ♀	-	-
82	23.10.97	-	+ ♀	-	-	122	25.8.98	-	+ ♂	-	-
83	23.10.97	-	+ ♀	-	-	123	31.8.98	-	-	-	-
84	22.11.97	-	-	-	-	124	31.8.98	-	-	-	-
85	25.11.97	-	-	-	-	125	3.11.98	-	-	-	-
86	25.11.97	-	-	-	-	126	3.11.98	-	-	-	-
87	25.11.97	-	-	-	-	127	4.11.98	-	-	-	-
88	25.11.97	-	+ ♂	+ ♂	-	128	5.11.98	-	-	-	-
89	25.11.97	-	+ ♂	-	-	129	5.11.98	-	-	-	-
90	25.11.97	-	+ ♀	-	-	130	5.11.98	-	-	-	-
91	27.11.97	+ ♂	-	-	-	131	5.11.98	-	-	-	-
92	27.11.97	-	-	-	-	132	5.11.98	-	+ ♀	-	-
93	27.11.97	-	-	-	-	133	5.11.98	-	+ ♂	+ ♂	-
94	23.12.97	-	+ ♀	-	-	134	23.12.98	-	+ ♂	-	-
95	23.12.97	-	-	-	-	135	29.12.98	-	-	-	-
96	23.12.97	+ ♂	-	+ ♂	-	136	29.12.98	-	+ ♂	-	-
98	4.1.98	+ ♂	-	-	-	137	29.12.98	-	+ ♀	-	-
99	9.2.98	-	+ ♂	+ ♂	- ♂	138	29.12.98	-	-	-	-
100	25.2.98	-	-	-	-	139	29.12.98	-	+ ♂	-	-
101	25.2.98	+ ♂	-	-	-	140	29.12.98	-	+ ♂	-	-
102	25.2.98	-	-	-	-	141	29.12.98	-	-	-	-
103	25.2.98	-	+ ♀	-	-	142	31.12.98	-	+ ♂	-	-
103	25.2.98	-	+ ♀	-	-	143	31.12.98	-	-	-	-
104	25.2.98	-	+ ♀	-	-	144	31.12.98	-	-	-	-
						145	31.12.98	-	-	-	-

H.N.:Hasta No D.Ö.İ.T. Diyaliz Öncesi İnceleme Tarihi ♂:Erkek ♀: Kadın

Hastaların Hemodiyaliz Ünitesine ilk müracaatlarından sonra yapılan testlerde 145 hastanın 16'sında (%11.0) HBsAg (+), 67'sinde (%46.2) Anti-HBs (+) ve 12'sinde (%8.2) Anti-HCV (+) olarak belirlenmiş fakat Anti-HIV (+)'liğine rastlanmamıştır (Tablo 4.2).

Aylık periyotlarla yapılan incelemelerde ise toplam 835 kan örneğinin 120'sinde (%14.3) HBsAg (+), 359'unda (%42.9) Anti-HBs (+), 101'inde (%12.0) Anti-HCV (+) bulunmuştur. Kasım-1997'de HBsAg (+)'liği %27.4 bulunurken Aralık-1998'de bu oran %3.4 olarak tespit edilmiştir. Haziran-1997'de Anti-HBs (+)'liği %62.3 iken Ağustos-1998'de %24.6 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.3).

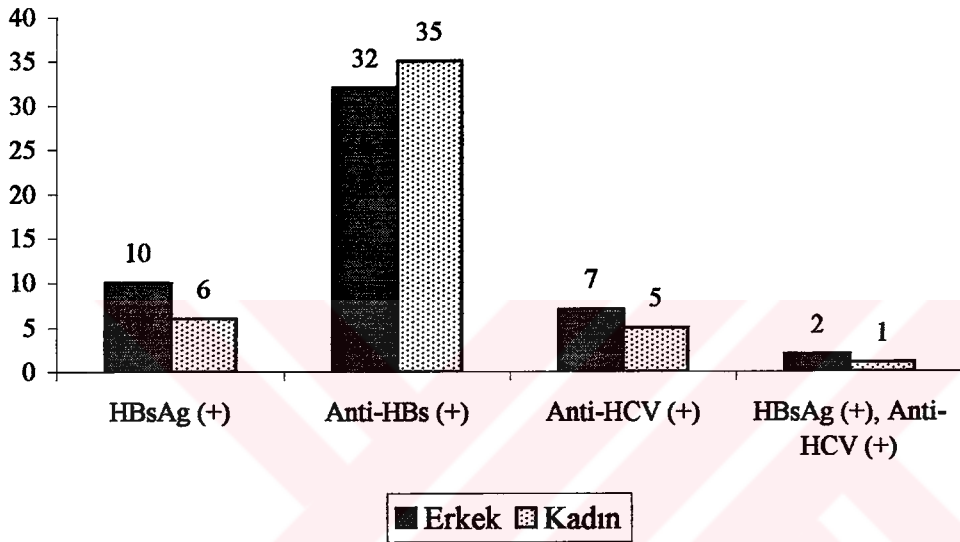
Tablo 4.3.: Haziran-1997, Aralık-1998 tarihleri arasında aylık periyotlarla incelenen kronik hemodiyaliz hastalarında viral hepatit ve HIV test sonuçları prevalansı

	Haziran-1997			Temmuz-1997			Ağustos-1997			Eylül-1997		
Total Hasta	69			75			8			73		
	T.K.Ö	(+)	%	T.K.Ö	(+)	%	T.K.Ö	(+)	%	T.K.Ö	(+)	%
HBsAg	69	11	15.9	75	14	18.7	8	0	0	73	14	19.2
Anti-HBs	69	43	62.3	75	29	38.6	8	3	37.5	73	37	50.6
Anti-HCV	69	10	14.4	75	9	12	8	1	12.5	73	10	13.7
Anti-HIV	69	0	0	75	0	0	8	0	0	73	0	0
	Ekim-1997			Kasım-1997			Aralık-1997			Şubat-1998		
Total Hasta	71			62			70			69		
	T.K.Ö	(+)	%	T.K.Ö	(+)	%	T.K.Ö	(+)	%	T.K.Ö	(+)	%
HBsAg	71	10	14.1	62	17	27.4	70	14	20	69	10	14.4
Anti-HBs	71	38	53.5	62	29	46.8	70	36	51.4	69	30	43.5
Anti-HCV	71	9	12.7	62	8	12.9	70	9	12.8	69	9	13.0
Anti-HIV	71	0	0	62	0	0	70	0	0	69	0	0
	Mart-1998			Haziran-1998			Temmuz-1998			Ağustos-1998		
Total Hasta	68			80			4			69		
	T.K.Ö	(+)	%	T.K.Ö	(+)	%	T.K.Ö	(+)	%	T.K.Ö	(+)	%
HBsAg	68	5	7.3	80	12	15	4	0	0	69	7	10.1
Anti-HBs	68	28	41.2	80	26	32.5	4	0	0	69	17	24.6
Anti-HCV	68	9	13.2	80	9	11.2	4	0	0	69	5	7.2
Anti-HIV	68	0	0	80	0	0	4	0	0	69	0	0
	Eylül-1998			Kasım-1998			Aralık-1998			Toplam		
Total Hasta	2			56			59			835		
	T.K.Ö	(+)	%	T.K.Ö	(+)	%	T.K.Ö	(+)	%	T.K.Ö	(+)	%
HBsAg	2	0	0	56	4	7.1	59	2	3.4	835	120	14.3
Anti-HBs	2	0	0	56	17	30.4	59	26	44.0	835	359	42.9
Anti-HCV	2	0	0	56	5	8.9	59	8	13.6	835	101	12.0
Anti-HIV	2	0	0	56	0	0	59	0	0	835	0	0

T.K.Ö.: Total Kan Örneği

Hemodiyaliz hastalarında tedavinin başlangıcında belirlenen HBsAg (+) ve Anti-HCV (+)'liği tedavi süresi incelenen aynı değerlerin ortalamasına göre daha düşük, Anti-HBs (+)'liği ise daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2-4.3)

145 kronik hemodiyaliz hastasında başlangıçta belirlenen viral hepatit belirleyicilerinin cinsiyete göre dağılımları Şekil 4.2'de verilmiştir..



Şekil 4.2.:Kronik hemodiyaliz hastalarında başlangıçta belirlenen HBsAg (+), Anti-HBs (+), Anti-HCV (+) ve HBsAg (+), Anti-HCV (+) test sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

Şekil 4.2'de görüldüğü gibi, viral hepatit belirleyicileri cinsler arasında önemli sayılabilecek bir dağılış göstermemiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaptığımız çalışmada K.N.H. Kan Merkezi'ne kan vermek için gelen 3763 kan donöründen 188'inde (%4.9) HBsAg, 63'inde (%1.6) Anti-HCV pozitif bulunmuştur. Anti-HIV pozitif olguya rastlanmamıştır (Tablo 4.1).

Türkiye'de HBsAg taşıyıcılığı ile ilgili bazı çalışmalarda 4-5 milyon dolayında taşıyıcı bulunabileceğine işaret edilmiştir (Cengiz, 1993). Çeşitli araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda, kan vermek için kan merkezlerine gelen donörlerden değişik sonuçlar alınmıştır. Kuru ve ark. (1993), HBsAg (+)'liğini %5-12.5 arasında değişen oranlarda bulmuşlardır. İstanbul toplum genelinde HBsAg (+)'liğini %5 dolayında bildirmişlerdir. Ersöz ve ark. (1986), kan merkezi donör kanlarında HBsAg (+)'liğini %5.6, Özsoylu (1988), %8, Haspolat (1989), %10.6 olarak bulmuşlardır. Sivas'ta normal popülasyonda yapılan çalışmada HBsAg (+)'liği %15.4 bulunmuştur (Dökmetaş 1995). Japonya'da 3222 serumun incelendiği bir araştırmada HBsAg(+) 'liği Okinawa'da %7.5, Uganda, Thailand gibi tropikal ülkelerde %8-10, Kyushu'da %2.4 Tokyo'da %2.1 oranlarında olduğu bildirilmiştir (Kashiwagi, 1986). Poyraz ve ark (1995), kan merkezine gelen 80 kişinin 5'inde (%6.2) Anti-HCV'yi pozitif bulmuşlardır. Çin'de %7.1, Avusturya'da %1.29, Fransa'da %0.63, Japonya'da %1.5 oranında Anti-HCV(+) 'liğine rastlanmıştır (Özdemir, 1995).

Kan donörlerinde yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz HBsAg(+) 'liği, ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara yakın, Anti-HCV(+) 'liği ise daha düşüktür bulunmuştur.

Çalışma grubumuz olan 145 kronik hemodiyaliz hastasının 16'sında (%11.0, 10'u erkek 6'sı kadın) HBsAg(+) 'liği saptanmıştır (Tablo4.2, Şekil 4.2). Ülkemizde çeşitli hemodiyaliz ünitelerinde yapılan çalışmalarda değişik HBsAg (+)'liği sonuçları bildirilmiştir. Poyraz ve ark. (1992), %13.6, Doğanay ve ark. (1993), %24.3 Leblebicioğlu ve ark. (1993), %27.9, Ulusoy ve ark. (1995), %10, Okan ve ark. (1995), %22.2 oranlarda HBsAg'yi pozitif bulmuşlardır. Usluer ve ark. (1991), tarafından 29 hastada yapılan çalışmada HBsAg 18 olgunun tümünde negatif, anti-HBcIgG 8 (%40.4) olguda pozitif bulunmuştur.

Elde ettiğimiz sonuçlar Poyraz ve arkadaşları ile Ulusoy ve arkadaşlarının sonuçlarına yakın, diğer araştırmacıların sonuçlarından düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda 145 hastadan 12'sinde (%8.2) (7'si erkek 5'i kadın) Anti-HCV pozitif bulunmuştur (Şekil 4.2). Anti-HCV(+)’liği konusunda yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar alınmıştır. Bunlar; Doğanay ve ark. (1993), %32.4, Leblebicioğlu (1993), %79.1, Atbaş (1994), %65, Büyükyazıcı (1995), %20, Sönmez ve ark. (1996), %37.5 olarak tespit etmişlerdir. Diğer ülkelerde de Anti-HCV prevalansı A.B.D’de %12, Yunanistan’da %18.9, Batı Almanya’da %7, Doğu Almanya’da %14, Taiwan’da %46.7, İspanya’da %30, İngiltere’de % 4.8, Hollanda’da %3.1, İsrail’de %15.5, Fransa’da %16.5, Çekoslovakya’da %36.6, Japonya’da %25.5 Polonya’da %49.5 oranında bulunmuştur (Büyükyazıcı 1994).

Anti-HCV sonuçlarımız ülkemizdeki araştırmacıların sonuçlarından düşük, A.B.D., Doğu Almanya, İsrail, Fransa ve Yunanistan’daki sonuçlara yakın, İngiltere ve Hollanda’dakilerden yüksek, Taiwan, İspanya Çekoslovakya, Japonya ve Polonya’dakilerden düşüktür.

Çalışmamızda 145 hastanın 67'sinde (%46.2) (32'si erkek, 35'i kadın) Anti-HBs (+)’liği bulunmuştur (Şekil 4.2).

Anti-HBs konusunda da yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Usluer ve ark. (1991), Anti-HBs (+)’liğini %16, Ulusoy ve ark. (1995), %10 olarak bulmuşlardır.

Elde ettiğimiz Anti-HBs sonuçları diğer çalışmalara göre yüksektir.

Araştırmacılar buldukları test sonuçlarına göre çeşitli görüşlere varmışlardır. Usluer ve ark. (1991), hemodiyaliz hastalarının risk grubu olduklarını ve HBsAg’si pozitif hastaların cihazlarının ayrılması gerektiğini belirtmişlerdir. Leblebicioğlu ve ark. (1993), hemodiyaliz programına alınacak olan KBY hastalarının serolojik durumunun belirlenmesi ve HBV yönünden seronegatif olanların aşı programına alınması, viral hepatit yönünden taşıyıcı olan hastaların ise ayrı diyaliz makinelerinde tedavi altına alınması sonucuna varmışlardır. Ayrıca kan transfüzyonu yerine rekombinant eritropoetin tedavisi yapılması, hemodiyaliz ünitesinde paranteral yolla bulaşan hepatit insidasının düşebileceği sonucuna varmışlardır.

Okan ve ark. (1995), hepatit B aşısının rutine girmesinin orta derecede endemik bölge olan Türkiye için yararlı olacağı kanısına varmışlardır.

Atbaş (1994), tarafından yapılan çalışmada hemodiyaliz süresi ve kan transfüzyon sayısı arttıkça Anti-HCV pozitif hasta oranının arttığını, bunun da hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluklarına yol açtığını belirlemiştir. Hemodiyaliz ünitelerinde her ne kadar disposable (tek kullanımlık) malzemeler kullanılmakla beraber bu konunun önemsenmesi ve hastaların HCV'nin bulaşma yolları konusunda eğitilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Gesseman ve ark. (1992), yaptıkları çalışmada HCV bulaşmasının sıklıkla non-parantral yollarla olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Büyükyazıcı (1994), diyalize girmeden önce tüm hastalarda Anti-HCV'ye bakılması, enfekte hastaların odası ve diyaliz makineleri diğer hastalarından ayrılması gerekliliğine dikkat çekmiştir. Ayrıca transfüzyon ihtiyacı azaltılmalı, (örneğin eritropoetin kullanılarak) her diyalizden sonra diyaliz makineleri %4'lük hipochlorite solüsyonu ile dezenfekte edilmeli, venöz basınç monitör membranlarının yapısının permeable politetrafloretilen (PTFE)'den impermeable polivinilklorür'e (PVC) dönüşümünün sağlanması gerektiğini belirtmiştir.

Utaş ve ark. (1994), HCV antikor pozitifliği ile non A ve non B kronik karaciğer hastalığının tipik bulgusu olan multipl ALT yüksekliğini (normalin 2 kat üstünde, istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Anti-HCV tayininde kullandıkları yöntemde romatoid faktör pozitifliği, immünglobulinlerde yükselme ve paraproteineminin yalancı pozitifliğe neden olabileceğini gözlemişlerdir. HCV antikor prevalansının, düzenli hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda diyaliz süresi ve kan transfüzyon sayısı ile paralel arttığını, Anti-HCV pozitifliğinin hepatit B serolojik değerleri ile daha sık beraberliği, bulaşmanın kan transfüzyonu ile olabileceğini belirtmişlerdir. HCV antikoru pozitif olan hastalar enfeksiyonu bulaştırabileceklerinden, HBsAg pozitif olanlar gibi ayrı makinelerde diyalize alınmaları gerektiğini öne sürmüşlerdir. Diyaliz tedavisi sırasında ALT yüksekliği ortaya çıktığında, hastaların HCV enfeksiyonu yönünden de değerlendirilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Ulusoy ve ark. (1995), Anti-HCV pozitifliğinin uygulanan kan transfüzyon miktarı ve hemodiyaliz süresi ile ayrı ayrı ilişkili olduğunu saptamışlar, bu gerçekler ışığında

bulaşın önlenmesinde mümkün olduğu kadar kan transfüzyonlarından kaçınılması gerektiği belirtilmiştir.

Sönmez ve ark. (1996), hemodiyalize girme süresi ve sayısındaki artışla birlikte Anti-HCV pozitifliğinde belirgin bir artış olduğunu söylemişlerdir. Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Buna göre aşağıdaki sonuçlar varmışlardır.

a) Hemodiyaliz ünitelerinde HCV enfeksiyonu, normal popülasyona göre oldukça yüksek oranda görülmektedir ve hastalar açısından önemli bir sorun olduğu anlaşılmıştır.

b) Hemodiyaliz hastalarında, HCV'nin esas bulaşma yolunun kan transfüzyonundan çok hemodiyaliz işlemi olduğunu ve Anti-HCV yönünden pozitif hastalara ait diyaliz makinesi ve diğer malzemelerin mutlaka ayrılması tavsiye edilmiştir.

c) Kan transfüzyonu miktarındaki artışla birlikte Anti-HCV'de artış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ancak yapılan bir çok çalışmada kan transfüzyonu ile Anti-HCV pozitifliği arasındaki ilişkinin gösterilmesi ve kan donörlerinin Anti-HCV yönünden rutin olarak tarandığı ülkelerde HCV enfeksiyonu insidansının azaldığı tespit edilmiş, kan donörlerinin rutin olarak Anti-HCV yönünden taranmasının gerekliliği ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarında tedaviye başlamadan önce belirlenen HBsAg (+)'liği ve Anti-HCV (+)'liği, aylık olarak yapılan incelemelerde görülen HBsAg (+)'liği ve Anti-HCV (+)'liğinden düşük olması, kan transfüzyonunun normal hastalara göre fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hastalarda kan transfüzyonu yerine kan yapıcı ilaçların (eritropoetin vb.) kullanılmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir. Hemodiyaliz hastaları, diyalize girmeden önce HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV yönünden incelenmelidir. HBsAg ve Anti-HCV yönünden pozitif olan hastalar ayrı cihazlarda ve ayrı odalarda tedaviye alınmalıdır. HBsAg (+), Anti-HCV (+), HBsAg (+) ve Anti-HCV (+) ve HBsAg (-) ile Anti-HCV (-) olan hastalar 4 ayrı grup şeklinde farklı diyaliz cihazlarına bağlanarak tedavi edilmelidir. Her diyaliz halinde sonra diyaliz makineleri %4'lük hypochlorite solüsyonu ile dezenfekte edilmelidir. HBsAg yönünden negatif hastalar hemen aşı programına alınarak Anti-HBs'nin pozitifleşmesi sağlanmalıdır. Diyaliz

hastaları, organ transplantasyon hastaları gibi immün yetmezliği olan hastalarda aşı yanıtı daha düşük olduğundan daha yüksek doz aşı gereklidir. Aşı 40 µg miktarda 0, 1, 2, 12 ya da 0, 1, 2, 6 aylık olarak uygulanmalıdır (Anonim 1999).

Ünitede çalışan personel, hijyen kurallarına uyarak çalışmalıdır. Hastalarda olduğu gibi belirli aralıklarla HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HIV testlerini tekrar ettirmeliler ve HBsAg'i negatif olanların hepatit B aşılarını yaptırmaları gerekmektedir.



6. KAYNAKLAR

- Akan, E. 1994. Genel ve Özel Viroloji, 3.Baskı. Saray Kitapçılık Basım Yayın Dağıtım Pazarlama, İzmir.
- Akbulut, A., Felek, S., Karagöz, K., Kalkan, A., Kılıç, S.S. 1995. Kıraathane çalışanlarında hepatit B prevalansı. Viral Hepatit Dergisi 2:100-104.
- Anonim. 1998. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS. Türk Eczacılar Birliği, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
- Anonim. 1999. Erişkinlerde Bağışıklama. G.Ü. Tıp Fakültesi 20. Yıl Yayınları, Ankara
- Arıcan, M. 1997. Konya Devlet Hastanesi personelinde hepatit B seroprevlansı. Uzmanlık Tezi, S.B. Konya Devlet Hastanesi Aile Hekimliği, Konya.
- Atbaş, S. 1994. Kronik hemodiyaliz hastalarında hepatit C virusu görülme sıklığı ve korunmaya yönelik önlemlerin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, G.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Balık, İ. 1994. 7. Türk Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Program ve Kongre Tutanakları. Sayfa:43-47. Ürgüp, Eylül 11-15.
- Beşışık, F., Ökten, A., Sever, M., Kaymakoglu, S., Çakaloğlu, Y., Ecder, T., Eldegez, U., Yalçın, S. 1993. Renal transportasyon yapılmış hastalarda anti-HCV seropozitifliğinin klinik önemi. Klimik Dergisi 6:31-34.
- Bilgehan, H. 1976. Karşıt Gidişli İmmünelektroforez (DCIE) ve Pasif Eritrosit Aglütinasyonu (RPHA) yöntemleri ile hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) araştırılması. XVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre El Kitabı. Sayfa:369. Ekim 5-8.
- Börekci, G., Özbal, Y. 1993. Risk altındaki sağlık personelinin hepatit B virus enfeksiyonuna karşı bağışıklanması. Enfeksiyon Dergisi 7 (3-4):269-272.
- Büyükyazıcı, A. 1994. Karadeniz bölgesindeki hemodiyaliz merkezlerinde hemodiyalize giren hastalarda anti-HCV prevalansı. Uzmanlık Tezi, 19 Mayıs Üniv. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun.
- Cengiz, A.T., Kıyan, M., Göktaş, P., Uğurel, M.Ş. 1993. Sağlıklı görülen kişilerin serumlarında, HBsAg'ın gösterilmesi. Enfeksiyon Dergisi 7 (3-4):249-252.

- Daugirdas, J.T., Todd, M.D., Ing, s. 1994. Handbook of Dialysis. Little, Brown and Company, U.S.A.
- Demiröz, P., Irmak, H., Şengül A., Ceviz, H.A., Kocabalkan, F. 1989. Yurt dışında yaşayan vatandaşlarımızın HIV enfeksiyonu yönünden incelenmesi. Mikrobiyoloji Bülteni 23:203-209.
- Doğanay, M., Patiroğlu, T., Utaş, C., Özbakır, Ö., Ünal, A., Utaş, S., Aygen, B., Yücesoy, M. 1993. Değişik gruplarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HDV pozitifliğinin karşılaştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni 27:107-112.
- Dökmetaş, İ., Yalçın, A.N., Bakır, M., Poyraz, Ö., Elaldı, N., Yalman, N. 1995. Sağlık personelinde hepatit B ve C seroprevalansı. Mikrobiyoloji Bülteni 29:278-283.
- Ersöz, B. 1986. Kan Merkezimiz Donör Kanlarında HBsAg İnsidansı. Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Hastanesi, İstanbul.
- Gallo, R., Montagnier, L. 1987. The choronology of AIDS research. Nature 326:435-436.
- Gesseman, M., Thraenhart, O., Wagner, K. 1992. Transmission of hepatitits C virus to chronic hemodialysis patients an analysis of factors associated with the HCV prevalence in 12 dialysis centers:29 Abstract No:17.
- Göz, M., Mısırlıgil, A., Cengiz, T., Kıyan, M., Gerçek, D. 1993. Tıp ve Diş Hekimliği Fakültesinin hekim, memur ve hastane personelinde oluşan bir grup çalışmada HBsAg'nin ELISA ile araştırılması. Enfeksiyon Dergisi 7 (3-4):259-263.
- Gültekin, M., Süleymanlar, İ., Baykal, A., Yakupoğlu, G., Işıtan, F., Ündar, L., Süleymanlar, G. 1996. Hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu tanısında kullanılan çeşitli yöntemlerin değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi 2: 113-118.
- Güneri, S., Kumova, D., Bilgiç, A., Erensoy, S., Türker, T.T. 1991. Hastane çalışanlarında hepatit B virus serolojik göstergeleri. Enfeksiyon Dergisi 5(1):45-47.
- Güraksın, A., Ayyıldız, A., Paç, A., Babacan, M. 1992. Erzurum bölgesi ilkokul öğrencilerinde hepatit B prevalansı. Enfeksiyon Dergisi 6 (1):19-22.
- Haspolat, K., Çalışkan, Ü., Yavuz, H., Odabaş, D. 1989. HBsAg taşıyıcılığı ve taşıyıcılar üzerinde levamizolün etkisi. 19 Mayıs Üniv. T.F. Dergisi5:110.

- Kashiwagi, S., Hayashi, J., Ikematsu, H. 1986. An epidemiologic study of hepatitis B virus infection. *Sem Liv Dis* 6:1.
- Koşar, A., Sünbül, M., Saniç, A., Alıcı, S. 1995. Tıp öğrencileri ve sağlık personelinde HBs antijeni (HBsAg) ve antikoru (anti-HBs) pozitifliği. *Mikrobiyoloji Bülteni* 29:52-57.
- Kuru, Ü., Turan, Ö., Ulucaklı, Ö., Alver, A., Candan, İ., Tıǧlı, Z.A., Kuru, N. 1993. Hastane çalışanlarında hepatit B virusu sıklığı üç yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 7 (3-4):253-257.
- Leblebicioǧlu, H., Günaydın, M., Cengiz, K., İşlek, İ. 1993 a. Hemodiyaliz hastalarında hepatit belirleyicilerinin araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 27:321-326.
- Leblebicioǧlu, H., Günaydın, M., Durupınar, B. 1993 b. Hastane personelinde hepatit B seroprevalansı. *Mikrobiyoloji Bülteni* 27:113-118.
- Murray, P.R. 1995. *Manuel of Clinical Microbiology*. American Society of Microbiology, 6th Ed. ASM Press, Washington.
- Okan, G., Çakmak, C., Cüce, M., Aǧuş, N. 1995. Hemodiyaliz hastalarında hepatit B virus (HBV) hepatit C (HCV) ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 9 (1-2):179-181.
- Özdemir, R., Kestellioǧlu, F., Kurultay, N., Sürücüoǧlu, S., Kaftan, O., Türker, M. 1995. İzmir Atatürk Devlet Hastanesi Kan Merkezi'ne başvuran 192 vericinin anti-hepatitis C virus antikorları (anti-HCV) yönünden araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 9 (1-2):183-184.
- Özsoylu, Ş. 1988. Akut Hepatitler. *Katkı Dergisi* 9:447.
- Poyraz, Ö., Öztop, Y., Gökoǧlu, M. 1992 a. Hemodiyaliz hastalarında HBsAg ve anti-HBs görülme sıklığı. *Mikrobiyoloji Bülteni* 26 (2):261.
- Poyraz, Ö., Bakıcı, M.Z., Gökoǧlu, M. 1993 b. HBsAg saptanmasında ELISA, indirect hemaglutinasyon ve lateks aglutinasyon deneylerinin karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 23:206-208.
- Poyraz, Ö., Sümer, H., Öztop, Y., Saygı, G., Sümer, Z. 1995. Sivas yöresinde genel toplumda hepatit A, B ve C virus belirleyicilerinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 9 (1-2):175-178.

- Poyraz, Ö., Dökmetaş, İ., Candan, F., Yalçın, N., Saygı, G. 1995. Farklı risk gruplarında hepatit C seropozitifliği. *Mikrobiyoloji Bülteni* 29:404-409.
- Sönmez, E., Kızılkaya, N., Esentürk, M., Yücesoy, M. 1996. Bölgemizde HCV enfeksiyonunun yayılmasında diyaliz ünitelerinin rolü. *Viral Hepatit Dergisi* 2: 103-108.
- Şenol, E., Kurtar, M.K., Ulutan, F. 1993. HBsAg taramasında kullanılan ELISA ve RPHA (Reverse Passive Hemagglutination)'nın duyarlılıklarının kıyaslanması ve RPHA testinin duyarlılığını artırma denemeleri. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 23:209-212.
- Tibet, M., Cengiz, A.T., Kıyan, M., Göz, M., Mısırlıgil, A., Dolapçı, G.İ. 1994. Fırincıların serumlarında HBsAg araştırması. *İnfeksiyon Dergisi* 8 (3-4):177-179.
- Ulusoy, Ş., Erem, C., Kardeş, B.A., Ovalı, E., Köksal, İ., Mocan, Z. 1995. Kronik hemodiyaliz hastalarında HBsAg, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV prevalansı. *Mikrobiyoloji Bülteni* 29:397-403.
- Usluer, G., Eren, Z., Çolak, H., Köse, Ş., Akgün, Y., Güner, F. 1991. Hemodiyaliz hastalarında hepatitis B virus, Human Immunodeficiency Virus ve Sitomegalovirus antikorlarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 5 (1):49-52.
- Utaş, C., Aygen, B., Özbakır, Ö., Düşünsel, R., Doğanay, M., Yücesoy, M. Kronik hemodiyaliz hastalarında hepatit C virus antikorları prevalansı: hepatit B serolojik işaretleri ve ALT ile ilişkisi. *Mikrobiyoloji Bülteni* 28:240-245.
- Uzun, N. 1996. Serumda HBsAg saptanmasında immünkromatografik hızlı yöntemin ELISA yöntemi ile kıyaslanması. *Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.*
- William, S. 1995. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infections Diseases. 4th Ed. U.S.A.*