

Türkiye’de Hepatit C Tanısı: Seroloji Nasıl Yardımcı Olur?

Kemal Osman MEMİKOĞLU¹, Hakan ARABACI², Alpay AZAP¹,
Ayşegül YEŞİLKAYA³, Serhat BİRENGEL¹, İsmail BALIK¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA,

² Düzce Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, BOLU,

³ Batman Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, BATMAN

ÖZET

Bu çalışmada, hepatit C tanısında anti-HCV testinin kullanımının ve anti-HCV pozitif hastalarda HCV-RNA pozitifliğinin prediktif değerini tanımlamayı amaçladık. 2004 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvuran sağlıklı bireylerden anti-HCV pozitif olanlar çalışmaya alındı. Enzim immunoassay (EIA) sonuçları pozitif hastalarda doğrulama için revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile hepatit C virüs (HCV) RNA çalışıldı. Romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA), anti-dsDNA da çalışma kapsamında değerlendirmeye alındı. Anti-HCV pozitif 74 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %45’i erkek ve ortalama yaş 45 idi. Anti-HCV pozitif 74 hastanın 20’sinde HCV-RNA pozitifliği saptandı. RF ve ANA düzeyleri ile HCV-RNA pozitifliği arasında ilişki bulunmadı (sırasıyla $p= 0.717$ ve $p= 0.714$). Anti-HCV pozitif hastalarda antikor titrelerine bakıldığında (signal to cut off s/co) HCV-RNA pozitifliği olan 20 hastanın tamamında s/co oranı 3’ün üzerinde saptandı. s/co oranı 3-4 arasında kabul edildiğinde sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Düşük titrede saptanan anti-HCV değerleri HCV-RNA ile doğrulanmalıdır. Her ülke kendi “cut off” değerini belirlemelidir. Ülkemiz için anti-HCV “cut off” değerinin 4’ün üzerinde kabul edilmesi halinde HCV-RNA pozitifliğini daha iyi predikte edeceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: HCV, RF, ANA, EIA, HCV-RNA.

SUMMARY

Diagnosis of Hepatitis C Infection in Turkey: How Can Serology be Helpful?

We aimed to determine the use of anti-HCV test in diagnosis of hepatitis C infection; and therefore, we analyzed the predictors of HCV-RNA positivity among anti-HCV positive patients in Turkey. Healthy blood donors who are admitted outpatient clinic of the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department of Ankara University in 2004, due to of their anti-HCV positivity were included. RT-PCR was used to detect HCV-RNA for confirmation of positive EIA results. Rheumatoid factor (RF), anti-nuclear antibodies (ANA) and anti-double stranded DNA (anti-dsDNA) were also studied. Seventy-four anti-HCV positive patients were included: 45% were male, the mean age was 45. Among 74 anti-HCV positive patients, 20 were found HCV-RNA positive. RF and ANA levels were not found to be associated with HCV-RNA positivity ($p= 0.717$ and $p= 0.714$ respectively). When antibody titration (signal-to-

cut-off= s/co) of anti-HCV positive patients were evaluated, it was observed that s/co ratio was > 3 in all of the 20 patients who were HCV-RNA positive. Results were statistically significant when s/co ratio was assumed as 3 and 4. Low titers of anti-HCV must be confirmed by HCV-RNA. All countries should be determine their own cut off value. For our country a cut off value of > 4 for anti-HCV titer would better predict HCV-RNA positivity.

Key Words: HCV, RF, ANA, ELISA, HCV-RNA.

GİRİŞ

Kronik viral hepatitlerin ve transfüzyon sonrası gelişen hepatitlerin en sık nedeni hepatit C virüsü (HCV)’dür (%50-80). HCV ile infekte olan hastaların %10-20’sinde 5-30 yılda siroz gelişir ve siroz gelişen hastaların %15’inde hepatoselüler karsinoma (HSK) ortaya çıkar (1,2). Tüm dünyada kronik HCV taşıyıcılarının sayısı 150-200 milyon olarak tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) HCV global prevalansını ülkeler arasında %0.1-5 arasında değişen oranlarda ortalama %3 olarak bildirmektedir (3,4). HCV infeksiyonunun Türkiye’deki prevalansı %1’dir (5). HCV infeksiyonunun rutin tanısında serolojik olarak anti-HCV antikoları ve doğrulama testi olarak HCV-RNA kullanılmaktadır. EIA’nın yanlış pozitiflik oranı immün sistemi normal kişilerde yaklaşık olarak %35 (%15-60), immün sistemi baskılanmış kişilerde %15’tir. Buna bağlı olarak, EIA ile saptanan anti-HCV seropozitifliği kişinin HCV ile infekte olup olmadığını kesin olarak göstermemektedir. Anti-HCV pozitifliği özgüllüğü yüksek olan diğer testlerle desteklenmelidir (6). Anti-HCV testlerinin uygunluğu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı, anti-HCV pozitif hastalarda HCV-RNA pozitifliğinin prediktif değerini araştırmaktır.

MATERYAL ve METOT

Hastalar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvuran anti-HCV pozitif sağlıklı kişiler çalışmaya dahil edildi. Serum örnekleri çalışma işlemine alınana kadar -20°C’de saklandı. Çalışma protokolü dahilinde karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), otoantikör testleri, hepatit B ve C serolojisi ve HCV-RNA çalışıldı.

Serolojik ve Moleküler Çalışmalar

Romatoid faktör (RF) (Nefelometri; Dade Behring, Marburg, Almanya), antinükleer antikör (ANA) [indirekt immünfloresan assay, ANA kit

(Hep 2 cell), Astra s.r.l Prodotti Diagnostici, Milano, İtalya], anti-dsDNA (ELISA, IMTEC, Immunodiagnostica, GmbH, Berlin, Almanya) çalışıldı.

Hepatit B ve C Serolojisi

HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG, anti-HCV (AXSYM system HCV ve HBV version 3.0, Abbot Laboratories, Weisbaden, Almanya) çalışıldı.

Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

HCV-RNA pürifikasyonu Nucleospin^R RNA virüs kiti (Macherey-Nagel-Düren, Almanya) kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler STATA 9.0 programı ile değerlendirildi (Teksas, ABD). Hastaların laboratuvar sonuçları ki-kare, Fischer’s exact test, Kruskal-Wallis testleri ile kıyaslamalı olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık p< 0.05 olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Anti-HCV pozitif 74 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 33’ü erkek, 41’i kadını [ortalama yaş 45.3 (14-74)]. Yetmiş dört hastanın 20’sinde RT-PCR ile HCV-RNA pozitifliği saptandı. HCV-RNA pozitif ve negatif gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. (p= 0.569 ve p= 0.108) (Tablo 1). RF pozitifliği olan altı hastanın ikisinde HCV-RNA pozitif, dördünde negatif olarak saptandı. Her iki grupta da anti-dsDNA pozitifliği saptanmadı. ANA pozitifliği olan beş hastanın birinde HCV-RNA pozitif iken, dördü negatif idi. Test edilen otoimmün belirleyicilerin (RF, ANA, anti-dsDNA) hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p= 0.717 ve p= 0.714) (Tablo 1). HCV-RNA pozitif olan grupta ortalama alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri sırasıyla 45 IU/mL ve 49 IU/mL iken, HCV-RNA negatif grupta 28 IU/mL ve 27 IU/mL idi. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu (p= 0.001) (Tablo 1). On bir hastada izole anti-HBc IgG pozitifliği saptandı. HCV-RNA için istatistiksel ola-

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları.

	HCV-RNA pozitif		HCV-RNA negatif		p
	n= 20	%	n= 54	%	
Yaş (yıl) (standart sapma)	49	14	43	15	0.108
Cinsiyet					
Erkek (n= 33)	10	50	23	42	0.569
Kadın (n= 41)	10	50	31	57	
RF pozitifliği	2	10	4		0.717
ANA pozitifliği	1	5	4		0.714
Anti-dsDNA pozitifliği	0		0		
Anti-HBc IgG pozitifliği	12		28		0.945
İzole anti-HBc IgG pozitifliği	5	25	6	11	0.136
Anti-HCV median (min, maks)	80	3-155	3	1-176	0.0001
Anti-HCV > 3	20	100	25		< 0.001
Anti-HCV > 4	19		18		< 0.001
ALT ortalama (min-maks)	45	9-221	28	8-100	0.039
AST ortalama (min-maks)	49	16-207	27	10-72	0.001

Tablo 2. Anti-HCV s/co oranlarının karşılaştırılması.

	Anti-HCV > 3 (%95 güven aralığı)	Anti-HCV > 4 (%95 güven aralığı)
Spesifite (%)	100 (83.1-100)	95 (75.1-99.8)
Sensitivite (%)	53.7 (39.6-67.3)	66.7 (52.5-78.9)
Pozitif prediktif değer (%)	44.4 (29.6-60)	51.5 (34.4-68)
Negatif prediktif değer (%)	100 (88-100)	97.3 (85.8-99.9)

rak anlamlı prediktörün sadece anti-HCV düzeyi olduğu belirlendi (p= 0.001) (Tablo 1). HCV-RNA pozitifliği olan tüm hastalarda s/co oranı 3'ün üzerinde idi. s/co oranı 3'ün altında olan hiçbir hasta da HCV-RNA pozitifliği saptanmadı. s/co oranı 3 ve 4'ün üzerinde kabul edildiğinde HCV-RNA pozitifliği belirgin olarak anlamlıydı (p< 0.05) (Tablo 2).

Anti-HBc IgG pozitifliği analiz edildiğinde, ANA (p= 0.378), RF (p= 0.633) ve cinsiyet (p= 0.220) ile aralarında ilişki olmadığı gösterildi. İleri yaş (p= 0.035), yüksek AST düzeyleri (p= 0.03) ve yüksek ALT düzeyleri (p= 0.022) izole anti-HBc IgG pozitifliği ile ilişkili bulundu. "Stepwise" lojistik regresyon analizinde ileri yaş ile izole anti-HBc IgG pozitifliği arasında ilişki olduğu gösterildi (OR: 1.05, p= 0.042, CI: 1.001-1.105).

TARTIŞMA

Hepatit C'ye karşı oluşan antikor testleri "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından 1990 yılında onaylandı (7). O zamandan beri FDA tarafından onaylanmış birçok yeni versiyon anti-HCV testi tanı ve tarama için kullanılmıştır. HCV enfeksiyonlarının tanısında serolojik antikor ve moleküler testler kullanılabilir. Serolojik testlerde HCV'ye karşı gelişen antikorların plazma ve serumda gösterilmesi esas alınırken, moleküler testlerde HCV-RNA genomunun saptanması, viral yükün tayini temel alınmaktadır.

Sağlıklı kan donörlerinde EIA 3'ün spesifitesi yaklaşık %99.3-100 arasındadır. EIA 3'ün yüksek sensitivitesi ve spesifitesine rağmen kan donör-

leri gibi düşük prevalanslı popülasyonda yanlış pozitiflik halen problemidir (8).

Anti-HCV prevalansı %10’un altında olan immün sistemi baskılanmamış kişilerde (gönüllü kan donörleri, aktif çalışan veya emekli askeri personelinde, genel popülasyona hizmet veren sağlık personelinde veya düzenli olarak cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniğinde takip edilenlerde) EIA 2 ve EIA 3’ün yanlış pozitiflik oranı %35 (%15-60)’tir (6).

Pozitif anti-HCV sonuçlarını doğrulamak için RIBA ve HCV-RNA moleküler yöntemlere başvurulabilir. Doğrulama testi olarak HCV-RNA PCR yöntemi RIBA’ya göre daha kullanışlıdır (9). Gretch ve arkadaşları anti-HCV seropozitif hastaların %73’ünde viremi tespit ederken, Silini ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %72 olarak bulunmuştur. Ulusal çalışmalarda anti-HCV pozitif hastaların %36.5-98’inin serumunda HCV-RNA’nın PCR ile saptanabilir düzeyde olduğu bildirilmektedir (10). Bu çalışmada, 74 hastanın 20 (%27)’sinde HCV-RNA pozitif saptanmıştır. HCV-RNA pozitifliğinin diğer çalışmalara göre daha düşük olmasının nedeni hepsinin kan donörü olması olabilir. 2003 yılında “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” tarafından yayınlanan ve 24.012 hastayı içeren bir çalışmada, 689 hastada anti-HCV pozitifliği tarama testleri ile saptanmıştır. Tespit edilebilen HCV-RNA yüzdesi 41.6 olarak bulunmuştur. Tarama testleri ile ortalama s/co oranı < 3.8 ve ≥ 3.8 olanlarda sırasıyla anti-HCV pozitifliği 231 (%33.5) ve 458 (%66.5) olarak bulunmuştur. Çalışmalarda tarama testlerinin ortalama s/co oranının artırılması halinde HCV-RNA pozitifliğine yakalanma oranının da arttığı görülmüştür (%3.7’ye karşı %80.2) (6). Bizim çalışmamızda, tarama testlerinde s/co oranı > 3 ve > 4 olarak alındığında, HCV-RNA pozitifliği sırasıyla 20 (%100) ve 19 (%95) olarak bulundu. Her iki çalışma grubunda da sensitivite %100 ve %95 iken, spesifite %53.7 ve %66.7 idi (Tablo 2). Bulgularımıza dayanarak; anti-HCV negatif sonuçların ileri tetkiklerle doğrulanmasına gerek olmadığı, anti-HCV pozitif sonuçların laboratuvar ekipmanına göre ek serolojik veya nükleik asit testleri ile doğrulanması gerektiği sonucuna varıldı.

ANA, RF, anti-dsDNA, kriyoglobulinler, antitüz kas antikoru gibi bazı otoimmün belirleyiciler HCV enfeksiyonunda ekstrahepatik romatolojik bulgular dışında ortaya çıkabilir. (2,11). HCV enfeksiyonunda otoantikör pozitiflik prevalansının artması sitokinler aracılığıyla gelişen immün ak-

tivasyona bağlanmaktadır. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, HCV ve T-lenfosit arasındaki moleküler benzerlik otoimmünitenin indüksiyonundan sorumlu tutulmaktadır (11). Birçok enfeksiyon hastalığında RF cevabı geçici olarak ortaya çıkabilmektedir. İnfeksiyöz ajanlara spesifik IgG ve IgM antikorlarının ölçülmesinde RF varlığı teknik problem olarak düşünülmektedir. Buna bağlı olarak, RF yanlış pozitifliklere neden olabilir. Bununla beraber HCV’nin RF üretimini tetiklediği yönünde teoriler öne sürülmüştür, ancak bu aktivasyonu sağlayacak spesifik bir HCV proteini henüz saptanmamıştır (12). Çalışmamızda 74 hastanın altısında RF saptanmıştır (p= 717). Agarwal ve arkadaşları, HCV hastaları ve kontrol grubunda RF söz konusu olduğunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmuşlardır (11). HCV hastalarında ANA pozitifliği sıklığı %6.2-63 arasında değişmektedir (2,11,12). Benzer bir sıklık, %6.75 ile bizim çalışmamızda da tespit edildi. Agarwal ve arkadaşlarının bulgularına benzer olarak bizim çalışmamızda da anti-dsDNA pozitifliği saptanmadı (11). HCV enfeksiyonu olan hastalarda önemli, ancak spesifik olmayan bir laboratuvar testi de ALT seviyelerinin ölçülmesidir (13). HCV’nin immünoassay yöntemiyle tespitinden önce, yükselmiş olan ALT düzeylerinin ve anti-HBc IgG’2’nin tespiti posttransfüzyonel non-A-non-B hepatitinin insidansını azaltmakta faydalı olabilir (14). Bir kez saptanan normal ALT düzeyi akut enfeksiyonu veya sirozu dışlamamaktadır (13). Bizim çalışmamızda, ALT ve AST düzeyleri HCV ile infekte hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p= 0.039, p= 0.001). Çalışmamızda ayrıca, anti-HCV pozitif hastalarda izole anti-HBc IgG pozitifliği %14.8 olarak bulundu. Marusawa ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmada, HCV ile ilişkili kronik karaciğer hastalarının %24.1’inde anti-HBc IgG pozitifliği saptamışlardır. Anti-HCV pozitif hastalarda Greubo ve Frei izole anti-HBc IgG pozitifliğini %30 oranında bulurken, Wedemeyer ve arkadaşları %21 olarak tespit etmişlerdir (15). İzole anti-HBc IgG pozitifliği sıklıkla intravenöz ilaç bağımlılarında, HIV ile infekte bireylerde, HBV ve HCV ko-enfeksiyonu olan hastalarda ve gebelerde gözlenmektedir. HCV enfeksiyonunda izole anti-HBc IgG pozitifliğinin sebebi, HBV replikasyonunun in vivo ve in vitro şartlarda baskılanmasıdır (16,17). Bizim çalışmamızda izole anti-HBc IgG pozitifliği ile ANA, RF ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamazken (sıra-

siyla $p= 0.378$, $p= 0.633$, $p= 0.220$), ileri yaş, yüksek ALT ve AST seviyesi ile anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p= 0.035$, $p= 0.003$, $p= 0.022$). Anti-HBV serolojik belirleyicilerinin prevalansının yaş ile birlikte arttığı bilinmektedir. HCV ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı olan hastaların ortalama yaşı yüksektir, buna bağlı olarak izole anti-HBc IgG pozitifliğinin bu grupta daha fazla görülmesi beklenebilir (16). HBV (anti-HBc +/- anti-HBs) ve/veya HCV belirleyicilerinin varlığı HSK riski ile ilişkilidir (18). Anti-HCV pozitif hastalarda anti-HBc IgG pozitifliği bulunması halinde muhtemel artmış karsinom riski nedeniyle hastalar daha yakın gözleme alınmalıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada HCV-RNA pozitifliğini göstermede; yaş, cinsiyet, ALT ve AST yüksekliği, ANA, RF ve anti-dsDNA arasında anti-HCV pozitifliği en önemli prediktör olarak bulunmuştur. HCV prevalansı %1 ve HBV için yüksek endemisite gösteren Türkiye gibi gelişmekte olan ülkeler, anti-HCV tarama testi sonuçlarını pozitif olarak değerlendirmek için kendi s/co oranlarını belirlemelidir. CDC verilerine göre her ülke tarama testleri için kendi s/co oranlarını belirlediğinde, çok az örnek doğrulama gerekliliği gösterecektir ve bu da gelişmekte olan ülkeler için daha ekonomik olacaktır. Ülkemizde anti-HCV s/co oranı > 4 olanlar HCV enfeksiyonu olarak kabul edilmeli ve tedavi modelinin belirlenmesi için ileri doğrulama testleri yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Thomas DL, Ray SC, Lenon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 1950-81.
2. McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 689-701.
3. Quaglio GL, Lugoboni F, Pajusco B, et al. Hepatitis C virus infection: Prevalence, predictor variables, and prevention opportunities among drug users in Italy. *J Viral Hepat* 2003; 10: 394-400.
4. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris 26-27 February 1999 Consensus Statement. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl 1): 3-8.
5. Ökten A. Hepatit C virüsü enfeksiyonu-genel bakış. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003; 184-5.
6. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR* 2003; 52 (No. RR-3):1-15.

7. CDC. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissue, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR* 1991; 40(No. RR-4): 1-17.
8. Pawlotsky JM. Diagnostic tests for hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl 31): 71-9.
9. Lok ASF, Gunaratnam NT. Diagnosis of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(Suppl 1): 48-56.
10. Gökahmetoğlu S, Aygen B, Gürsoy S ve ark. Anti-HCV pozitif hastalarda HCV RNA varlığının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2002; 1: 444-6.
11. Agarwal N, Handa R, Acharya SK, Wali JP, Dinda AK, Aggarwal P. A study of autoimmune markers in hepatitis C infection. *Indian J Med Res* 2001; 113: 170-4.
12. Stroffolini T, Colloredo G, Gaeta GB, et al. Does an autoimmune profile affect the clinical profile of chronic hepatitis C? An Italian multicentre survey. *J Viral Hepatitis* 2004; 11: 257-62.
13. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
14. Jullien AM, Courouce AM, Massari V, et al. Impact of screening donor blood for alanine aminotransferase and antibody to hepatitis B core antigen on the risk of hepatitis C virus transmission. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 668-72.
15. Wedemeyer H, Cornberg M, Tegtmeyer B, Frank H, Tillmann HL, Manns MP. Isolated anti-HBV core phenotype in anti-HCV-positive patients is associated with hepatitis C virus replication. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 70-2.
16. Marusawa H, Osaki Y, Kimura T, et al. High prevalence of anti-hepatitis B virus serological markers in patients with hepatitis C virus related chronic liver disease in Japan. *Gut* 1999; 45: 284-8.
17. Weber B, Melchior W, Gehrke R, Doerr HW, Berger A, Rabenau H. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol* 2001; 64: 312-9.
18. Yu MC, Tong MJ, Coursaget P, Ross RK, Govindarajan S, Henderson BE. Prevalence of hepatitis B and C viral markers in black and white patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1038-41.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Kemal Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Bakterioloji ve

İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

ANKARA

e-mail: osmanmemik@yahoo.com