

Araştırma

Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Delta Antikoru Sıklığı ve Klinik Önemi*

Süreyya GÜL YURTSEVER¹, Hüseyin Hakan ER¹, Serdar GÜNGÖR¹, Berrin UZUN²

¹İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

²İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi, İZMİR

*Bu çalışma, 7-11 Kasım 2010 tarihlerinde Kıbrıs'ta düzenlenen XXXIV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZET

Bu çalışmada, hepatit B virus (HBV) ile birlikte kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler kanser gelişmesinde önemli rol oynayan hepatit delta virusunun (HDV), HBV enfeksiyonu ile birlikteliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma 01.01.2008- 15.08.2010 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen kronik hepatit B hastaları ve inaktif HBsAg taşıyıcılarında yapılmıştır. Hepatit B enfeksiyonlu 913 hastaya ait serum örneklerinde anti-HDV antikoru mikro-enzim immunoassay (EIA) ile araştırılmıştır. Toplam 913 HBsAg pozitif olgunun 58'inde (%6.3) anti-HDV pozitifliği saptanmıştır. Anti-HDV pozitifliği saptanan hasta grubunun HBV ile ilgili tanısal dağılımı ise şöyledir: İnaktif HBsAg taşıyıcıları %6.8, kronik B hepatitli %70.6, kronik B hepatit ve sirozlu %18.9, kronik B hepatit ve hepatosellüler kanser %3.4. HBsAg pozitif kişilerde HBV ile HDV'nin birlikteliği %6.3 oranında saptanmıştır. Bu oran ülkemiz için bildirilen oranlarla uyumludur.

Anahtar Kelimeler: Hepatit D virus, kronik hepatit B, delta antikoru.

SUMMARY

The Prevalence and Clinical Significance of Delta Antibody in Hepatitis B Virus Infection

The aim of the present study was to investigate the comorbidity of the hepatitis B virus (HBV) infection with hepatitis delta virus (HDV) which plays an important role in the development of chronic liver disease, cirrhosis and hepatocellular cancer together with HBV. The study was conducted on chronic hepatitis B patients and inactive HBsAg carriers followed in Izmir Ataturk Training and Research Hospital between January.2008 - August.2010. Anti-HDV antibodies were assayed by micro enzyme immunoassay (EIA) in serum samples of 913 patients with HBV infection. Anti-HDV positivity was detected in 58 (6.3%) of 913 HBsAg (+) patients. Of 58 anti-HDV (+) patients, 6.8% were inactive HBsAg carriers, 70.6% had chronic hepatitis B, 18.9% had chronic hepatitis B and cirrhosis, and 3.4% had chronic hepatitis B and hepatocellular cancer. The comorbidity of HDV and HBV was found in 6.3% of the HBsAg (+) patients. This rate was consistent with the rates reported for our country.

Keywords: Hepatitis D virus, chronic hepatitis B, delta antibody

GİRİŞ

Hepatit Delta Virus (HDV) defektif bir RNA virüsüdür. Viral taksonomide yeri satellit virüsler içerisinde kabul edilmektedir. Bu gruptaki virüslerin özelliği, ancak "helper" virus olarak adlandırılan bir diğer virüsle enfekte olan konakta hastalık oluşturmasıdır (1). Dünyada Hepatit B virusu (HBV) taşıyıcılarının %5'i (10-15 milyon) HDV ile enfekte olarak kabul edilmektedir (2). HDV ilk kez 1977 yılında Rizzetto tarafından yapılan bir çalışmada HBsAg (+) hastaların serumunda saptanan bir antijen olarak saptanmış, 1980'lere doğru yapılan çalışmalarla replikasyonu için HBV ile birlikte enfeksiyon oluşturması gerektiği anlaşılmıştır (3). Bu virüsün HBV ile birlikteliğine göre; ko-enfeksiyon, süperenfeksiyon ve kronik enfeksiyonları vardır (4). Ko-enfeksiyon genellikle akut gelişir ve kendini sınırlar. Buna karşılık süperenfeksiyon sıklıkla kronik hepatit D ile sonuçlanır (5). Kronik HDV enfeksiyonu geçirenlerde, yalnızca HBV enfeksiyonu saptananlara nazaran daha fazla karaciğer hasarı saptanır. Delta hepatit enfeksiyonu geçirenlerin yaklaşık %60-80'inde karaciğer sirozu gelişir ve bu oran B ve C hepatiti ile karşılaştırıldığında yaklaşık üç kat daha yüksektir (6). Hepatit virüsleri ile ilgili son dönemde çok yol kat edilmesine rağmen HDV enfeksiyonu ile ilgili çalışmalar diğer hepatit virüslerinin gölgesinde kalmıştır. İnaktif HBsAg taşıyıcılarının yüksek olduğu ve endemik kuşakta yer alan Türkiye'de, delta hepatitinin önemi gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Bu çalışmada, HBV ile birlikte kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler kanser (Ca) gelişmesinde önemli rol oynayan HDV'nin HBV enfeksiyonu ile birlikteliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışma 01.01.2008- 15.08.2010 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen, kronik hepatit B ve inaktif HBsAg taşıyıcısı olgularda yapılmıştır. HBsAg pozitifliği 6

aydan uzun süren, anti-HBc total pozitif, anti-HBs, anti-HBc IgM negatif, karaciğer fonksiyon testleri yüksek, HBV DNA düzeyi >2000 IU/mL ($\geq 10^5$ kopya/mL) olan olgular kronik hepatit B enfeksiyonlu kabul edildi. HBsAg pozitifliği 6 aydan uzun süren, anti-HBc IgM negatif, anti-HBc total pozitif, karaciğer fonksiyon testleri normal ve HBV DNA düzeyi <2000 IU/mL olan olgular inaktif HBsAg taşıyıcısı kabul edildi. Hepatit B enfeksiyonlu 913 olguya ait serum örneklerinde anti-HDV antikoru mikro EIA (*Radim Diagnostic, Pomezia, ITALY*) ile araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 283'ü kadın (%31), 630'u erkek (%69) 913 HBsAg pozitif olgu alındı. Kadınların yaş ortalaması 35.86 ± 12.29 , erkeklerin yaş ortalaması 37.02 ± 12.73 idi. HBsAg pozitif 913 olgunun 58'inde (%6.3) anti-HDV pozitifliği saptanmıştır. Anti-HDV pozitifliği saptanan hasta grubunun HBV ile ilgili tanısal dağılımı Tablo1'de belirtilmiştir. Kronik B hepatit ve sirozlu bir hastada HDV Ag ile birlikte Anti-HDV pozitifliği saptanmıştır.

TARTIŞMA

HDV enfeksiyonu tüm yaş gruplarını etkileyen endemik bir hastalık olmasına rağmen salgınlarla da seyredilmektedir (7). Çocuklar ve genç erişkinlerde ani başlayan ve mortalitesi yüksek fulminan hepatit şeklinde enfeksiyonlar yapabilmektedir. HBsAg pozitif bireylerde yapılan anti-HDV seroprevalans çalışmalarında HDV enfeksiyonunun tüm dünyada görülebildiği, ancak heterojen bir dağılım gösterdiği saptanmıştır. Enfeksiyon; Akdeniz ülkeleri, Doğu Avrupa, Batı ve Güney Pasifik Adaları, Ortadoğu, Orta Asya, Orta ve Batı Afrika ile Güney Amerika'da, insanlar arası sıkı temas nedeniyle olarak endemiktir. Hijyen koşullarının bozuk olduğu Venezuela, Kolombiya, Brezilya ve Peru yerlileri arasında şiddetli, sıklıkla ölümcül akut ve kronik HDV enfeksiyonları görülür. İlk açıklandığı yer olan Akdeniz bölgesinde HBsAg pozitif İtalyanlar-

Tablo 1. HBV enfeksiyon dönemlerine göre HDV seroprevalansı

	HBsAg pozitif olgular n (%)	Anti-HDV pozitif olgular n (%)
İnaktif HBsAg taşıyıcıları	63 (6.9)	4 (6.3)
Kronik B hepatitli	645 (70.6)	41 (6.3)
Kronik B hepatit ve sirozlu	173 (18.9)	11 (6.3)
Kronik B hepatit ve hepatosellüler Ca	32 (3.5)	2 (6.2)

da görülmüş ve HBV ile enfekte insanlar arasında endemik olduğu anlaşılmıştır. Eldeki veriler HBV enfeksiyonu gibi, HDV enfeksiyonunun da orta endemik kuşakta yer alan Türkiye’de (Akdeniz ülkeleri; %10-30 pozitiflik) sık olması gerektiğini göstermektedir (8, 9,10).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda HDV prevalansı inaktif HBV taşıyıcılarında %0.9-16.2, akut HBV enfeksiyonlarında %2.5-21.8, kronik karaciğer hastalarında %9-51.7 ve sirozlularda %23-74 olarak bildirilmektedir (11). Bahçecioğlu ve ark. (12) 282 kronik hepatit B’li olguda %45.5 oranında anti HDV pozitifliği, Çelen ve ark. (13) inaktif HBsAg taşıyıcılarında %6 (53/889), kronik hepatit B’li olgularda %27.5 (33/120) anti-HDV pozitifliği saptamışlardır. Anti-HDV pozitifliğinin insidansı asemptomatik taşıyıcılar ile karşılaştırıldığında, kronik aktif hepatit B hastalarında anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesindeki oranlar İtalya ve Yunanistan’a benzer şekilde diğer bölgelerden yüksektir ve enfeksiyon en sık süperenfeksiyon şeklinde görülmektedir (11). Ülkemizde HBV’ye bağlı kronik karaciğer hastalıklarında %20-30 oranında HDV süperenfeksiyonu görülmektedir (14). Bu çalışmada da bir hastada ko-enfeksiyon saptanırken, diğer hastalarda süperenfeksiyon saptanmıştır. Dünyada HDV sıklığının giderek azaldığı bildirilmektedir. Sıklıktaki bu azalma HBV bulaşını önleyici genel korunma yöntemlerine (disposibl iğne ve enjektörlerin kullanılması), sosyo-ekonomik düzeyin yükselmesine ve HBV aşılama çalışmaları ile toplumdaki kronik HBsAg taşıyıcılarının azalmasına bağlı olabilir (15-17).

Ülkemizde 1980-2005 yılları arasında çeşitli karaciğer hastalıklarında anti-HDV pozitifliği %3 ile %32.5 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (18). Türkiye’de bu yıllar arasında yapılan çalışmaların analizini yapan akut ve kronik karaciğer hastalıklarında HDV enfeksiyon prevalansını irdeleyen bir çalışmada (19) inaktif HBsAg taşıyıcılarında, kronik hepatit B’li, siroz’lu ve hepatosellüler Ca’lu olgularda anti-HDV pozitifliğini sırasıyla %4.9, %20.0, %32.5, %23.0 saptamışlardır. Yine aynı çalışmada yer alan verilere göre ülkemizde inaktif HBsAg taşıyıcılarında 1980’li, 1990’lı ve 2000’li yıllarda anti-HDV seropozitifliği sırasıyla %7.4, %4.4 ve %1.4 olarak hesaplanmıştır (20, 21). Ülkemizde 2005 yılında tüm bölgeler birlikte değerlendirildiğinde ise, kronik HBV enfeksiyonlu olgularda anti-HDV seropozitifliği %20 olarak bulunmuştur (19, 20). Bölge-

mizde yapılan çalışmalarda ise Akarca ve ark.’ları (22) aynı hasta grubunda bu oranları sırasıyla %0.5, %6.1, %25.8 olarak, Topalak ve ark. (23) ise %1.0, %6.0, %18.0 saptamışlardır. Bu çalışmada 63 inaktif HBsAg taşıyıcısında, 645 kronik hepatit B’li, 173 siroz’lu ve 32 hepatosellüler Ca’lu olguda anti-HDV pozitifliği sırasıyla %6.3, %6.3, %6.3, %6.2 saptanmıştır. Türkiye verileri ile kıyaslandığında inaktif HBsAg taşıyıcılarında seroprevalansın yüksek olduğu, kronik hepatit B’lilerde Türkiye ortalamasından özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinden düşük ancak farklı yıllarda aynı bölgede yapılan diğer çalışmalarla benzer olduğu, sirozlularda ise seroprevalansın Türkiye ve farklı yıllarda aynı bölgede yapılan diğer çalışmalardan düşük olduğu saptanmıştır. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında seroprevalansın yüksek olmasının nedenini şehrimizin göç almasına ve bölge hastanesi olmamızdan dolayı perifer hastanelerden hastaların hastanemize yönlendirilmesi ve ulaşılabilirliğimizin daha kolay olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Endemisite düzeylerine göre genel olarak dünyada iki farklı bulaş paterni gözlenmektedir. Yüksek endemisite bölgelerinde ana bulaş yolu tam olarak tanımlanmamışsa da gözyaşı ile temas, öpüşme, kanla kontamine diş fırçası ve tıraş bıçağı gibi aletlerin ortak kullanımının rolü olabileceği iddia edilmektedir (7). Hemodiyaliz hastalarında görülen nozokomiyal salgınlar çevresel kontaminasyonla bulaşmayı düşündürmektedir (9). HDV, HBV gibi kontamine kan ve kan ürünlerinin parenteral verilmesiyle, daha az oranda vücut sıvıları ile yakın temas veya cinsel yolla bulaşmaktadır. Vertikal geçiş HBeAg varlığına bağlıdır. HDV enfeksiyonu diyaliz hastaları ve hemofilik hastalarda daha sıktır (24-26).

Düşük endemisite bölgelerinde ise kan ve kan ürünleri ile bulaş en önemli geçiş yoludur. Kan transfüzyonundan sonra kısmen HDV az görülmesine rağmen özellikle çok sayıda transfüzyon bulaş riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda İV ilaç kullananlar, sık kan ve kan ürünü alan hemofili hastaları yüksek riskli grubu oluşturmaktadır (7, 24-27). HDV enfeksiyonunun neden bu iki grupta yaygın fakat sağlık çalışanları, hemodiyaliz hastaları ve homoseksüel erkekler gibi HBV riski yüksek olan gruplarda düşük olduğu açık değildir. Bu durum HDV’nin perkütan veya mukozal bulaşının parenterale göre düşük olması ile açıklanabilir.

HDV'nin seksüel geçişi nadirdir. Bununla birlikte seçilmiş vakalarda ve İV ilaç kullananların seksüel partnerlerinde cinsel bulaş gösterilmiştir. HDV enfeksiyonu genelev kadınları gibi izole gruplar arasında yaygındır. Başka riski olmayan HDV pozitif erkeklerin %90'ında son 3 ayda genelev kadınları ile seksüel ilişki öyküsü olması, bulaşmanın cinsel temasa bağlı olduğunu düşündürmektedir. Homoseksüel erkeklerin %60-70'inde HBV enfeksiyonu göstergelerinin bulunmasına rağmen HDV pozitifliğinin % 15'in altında olması HDV'nin seksüel geçişinin HBV'ye göre düşük olduğunu göstermektedir. HDV'nin perinatal bulaşı nadirdir ve toplum genelinde büyük öneme sahip değildir. Vertikal geçiş sıklığının ise annenin HBeAg pozitifliğine bağlı olduğu gösterilmiştir (27).

HDV enfeksiyonu için etkili bir tedavi olmadığından korunmaya önem verilmelidir. Hepatit B aşısı kullanarak HBV enfeksiyonunu önleme ile HDV enfeksiyonundan da korunulur. Birçok ülkede hepatit B'ye karşı geniş çaplı aşılama kampanyaları başlatılmıştır. Bunun sonucu olarak HBV ve HDV enfeksiyonu sıklığında azalma beklenmektedir. Deneysel çalışmalarda rekombinant HDaG aşısının koruyucu etkinliği gösterilememiştir. HDV'den korunmada temel prensip hepatit B hastalığı geçirmemiş veya bağışık olmayanların aşılınması, kronik hepatit B hastalarının ise cinsel temasa geçiş ve kontamine iğne kullanma gibi riskli davranışlar konusunda eğitilmeleridir. Bu hastaların cinsel partnerleri HBV enfeksiyonu yönünden test edilmeli ve eğer negatif iseler HBV enfeksiyonuna karşı aşılanmalıdır (28). Ayrıca HBV ve HDV gibi benzer yollarla bulaşan, başta human immunodeficiency virus (HIV) olmak üzere diğer seksüel yollarla bulaşan hastalıkların kontrolüne yönelik çabalar da hastalıktan korunmada önemlidir (29). Öztoprak ve ark. (30) toplumda hepatit B virus enfeksiyonu ile ilgili bilgi düzeyini araştırdıkları çalışmalarında toplumunun büyük çoğunluğunun hepatit B hastalığını duyduğunu ancak hastalığın bulaş yolları, risk faktörleri, korunma yolları ile ilgili bilgi düzeylerinin yeterli olmadığını ve iyileştirilmesi gerektiğini belirtmektedirler.

Sonuç olarak HBV enfeksiyonunun klinik ve prognoz açısından HDV enfeksiyonundan etkilenmesi nedeniyle HDV enfeksiyonundan korunmak için HBsAg pozitif olgularda koruyucu tedbirlerin alınması ve HDV enfeksiyonunun önemszenmesi uygun yaklaşım olacaktır. Ülkemizdeki son verilerinin

oluşturulabilmesi için bölgesel çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Çelen MK. HDV Enfeksiyonunun Doğal Seyri. Tabak F, Balık İ (Ed). *Viral Hepatit 2009. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti., 2009: 183-5.*
2. Demirdal T. HDV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. IX. Ulusal viral hepatit kongresi kongre kitabı. Ankara; *Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2008: 27-9.*
3. Taylor JM. Hepatitis Delta Virus and its replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). *Field's Virology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 1996: 2809-18.*
4. Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology 2006; 344: 71-6.*
5. Davaalkham D, Ojima T, Uehara R, et al. Hepatitis delta virus infection in mongolia: analyses of geographic distribution, risk factors, and disease severity. *Am J Trop Med Hyg 2006; 75: 365-9.*
6. Rizzetto M. Hepatitis D: the comeback? *Liver Int 2009; 29: 140-2.*
7. Adrian MDB, Willson RA (ed). *Viral Hepatitis, New York, Marcel Dekker Inc, 1997: 217-38.*
8. Baylan O, Güney Ç. B hepatitli hastaların ve asemptomatik HbsAg taşıyıcılarının korkulu rüyası: Delta Virus. *İnfeksiyon Derg 2002; 16: 249-57*
9. Polish LB, Gallagher M, Fields HA, Hadler SC. Delta hepatitis: molecular biology and clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev 1993; 6: 211-29.*
10. Balık İ, Onul M, Tekeli E, Caredda F. Epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus infection in Turkey. *Eur J Epidemiol 1991; 7: 48-54.*
11. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. In: Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit 2001. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001: 10-55.*
12. Bahcecioglu IH, Aygun C, Gozel N, Poyrazoglu OK, Bulut Y, Yalıniz M. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey: still a serious problem to consider. *J Viral Hepat. 2011; 18: 518-24.*
13. Celen MK, Ayaz C, Hosoglu S, Geyik MF, Ulug M. Anti-hepatitis delta virus seroprevalence and risk factors in patients with hepatitis B in Southeast Turkey. *Saudi Med J 2006; 27: 617-20.*
14. Yalçın K. Kronik Delta hepatit epidemiyolojisinde değişimler ve tedavi deneyimleri. X. Ulusal Viral Hepatit Kongresi (01-04 Nisan 2010 Antalya). *Kongre Kitabı. 2010: 50-3.*

15. Huo TI, Wu JC, Lin RY, Sheng WY, Chang FY, Lee SD. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 747-51.
16. Hadziyannis SJ. Decreasing prevalence of hepatitis D virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 745-6.
17. Navascues CA, Rodriguez M, Sotorrio NG, et al. Epidemiology of hepatitis D virus infection: Changes in the last 14 years. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1981-4.
18. Tosun S. Ülkemizde hepatit epidemiyolojisinde değişim. X. Ulusal Viral Hepatit Kongresi (01-04 Nisan 2010 Antalya) Kongre Kitabı. 2010: 35-43.
19. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 25-34.
20. Yurdaydin C. Delta hepatitis in Turkey: decreasing but not vanishing and still of concern. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 74-5.
21. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int* 2008; 28: 494-8.
22. Akarca U. The state of hepatitis B, C and D in Turkey. I. East-Southeast Anatolia Hepatogastroenterology Symposium. Diyarbakir, 2001; 24-36.
23. Topalak O, Soytürk M, Okan G, et al. The frequency of delta infection in patients with HBV infection in Hepatology Clinic of DEUTF. 16. National Gastroenterology Week, Antalya Turkey, 1999; 74.
24. Sherlock S, Dooley J. Hepatitis B and hepatitis Delta Virus. In: Sherlock S, Dooley J (eds). *Diseases of the liver and biliary system. 11th edition.* UK: Blackwell-Science., 2002: 285--300.
25. Hadziyannis SJ. Review: Hepatitis delta. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 289-98.
26. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003; 39: S212-9.
27. Eroğlu C. Hepatit D Epidemiyolojisi. In: Tekeli E, Balık İ (eds). *Viral Hepatit 2002.* Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2002: 10-55.
28. Di Bisceglie A.M. Hepatitis D Virus. In: Willson RA (ed). *Viral Hepatitis.* New York: Marcel Dekker Inc., 1997: 217-38.
29. Rosina F, Conoscitore P, Cuppone R, et al. Changing pattern of chronic hepatitis D in Southern Europe. *Gastroenterology* 1999; 117: 161-6.
30. Öztoprak N, Tosun S, Balık İ ve ark. Toplumda hepatit B virüs enfeksiyonu ile ilgili bilgi düzeyinin araştırılması. X. Ulusal Viral Hepatit Kongresi (01-04 Nisan 2010 Antalya). Kongre Kitabı. P02-36.

YAZIŞMA ADRESİ

Uz. Dr. Süreyya GÜL YURTSEVER
 İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
 Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı
 35370 Karabağlar / İZMİR
 e-mail:sgul71@yahoo.com