

HBsAg taşıyıcılarının yakın aile çevresindeki bireylerde ELISA ile, HBsAg'ın araştırılması

Dr. Tefvik Cengiz, Dr. Mehmet Kıyan, Dr. Osman Yavaşoğlu,
Dr. M.Şahin Uğurel, Dr. Mehmet Karahan, Dr. Hasan Kılıç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji A.B.D., Sağlık Bakanlığı, Polatlı Devlet Hastanesi,

✓ Bu çalışmada, HBsAg pozitif 84 olgu ile aynı aile ortamında yaşayan 243 kişide, Elisa ile, Wellcozyme HBsAg kitleri kullanılarak, HBsAg aranmıştır. HBsAg taşıyıcısının çevresinde 41/243 (%16.9) oranında HBsAg pozitifliği gözlenmiştir. Bu oran, hiçbir sağlık sorunu bulunmayan kontrol grubu HBsAg bulgularıyla karşılaştırılmış ve 11/140 (%7.85) oranının, çalışma grubunun % 16.9 pozitiflik oranı ile $p < 0.01$ düzeyinde anlamlılık gösterdiği saptanmıştır. Bu 84 aileden 52'sinde HBsAg 1 olguda pozitif bulunurken, 23 ailede 2'ser, 9 ailede 3'er bireyde HBsAg varlığı not edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: HBsAg, Taşıyıcı, Aile, Elisa, Serum.

DETECTION OF HBSAG BY ELISA IN THE FAMILY MEMBERS OF HBSAG CARRIERS.

✓ In this study, by Elisa and by using Wellcozyme HBsAg kits, HBsAg was detected in the same environment living family members of 84 HBsAg positive people. It was observed that HBsAg was positive by the ratio of 41/243 (16.9 %) in the environment of HBsAg carriers. This ratio was compared with the control group having no medical problems and study groups' % 16.9 positivity rate showed significant difference ($p < 0.001$) against 11/140 (7.85 %) ratio (control group). It was noted that of the 84 families, HBsAg was positive in one in 52 families, in two in 23 families, in 3 in 9 families. Our these findings show that, the HBsAg positive individual is an important risk factor for his near environment.

Key Words: HBsAg, Carrier, Family, Elisa, Serum.

Viral hepatitler, günümüzde de oldukça yaygın ve önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Dünya nüfusunun ortalama % 5'inin HBsAg taşıyıcısı olduğu bildirilmektedir (1,2,3,4). Ülkemizde ise % 7-10 arası oranlarına ulaşan çalışmalar yapılmıştır (5,6). HBsAg askeri birliklerde, hapisane, özel yurtlar, akıl hastaneleri ve yurtlarda kalabalık yaşantı koşullarında genel pozitiflik oranlarından yüksek bulunmuştur (7,8,9,10,11). Hepatit B Virus (HBV) infeksiyonunun ciddi bir infeksiyon olması nedeniyle, hasta ve taşıyıcıların, serolojik yöntemlerle ortaya konması büyük önem taşımaktadır (12).

Kendilerini hasta olarak hissetmeyen ve belirgin klinik belirtiler taşımayan anikterik hepatitli bireyler sağlanlar arasında, infeksiyon kaynağı olma açısından önemli bir grubu oluşturmaktadır. Asemptomatik hepatit B, ikterli akut hepatitten daha sık görülmekte ve bu olgularda HBsAg ile HBeAg çok kısa bir süre için saptanabilmektedir. HBsAg hızla kaybolurken yüksek ve kalıcı titrede Anti-HBs ile birlikte Anti-HBc oluşmaktadır (13,14,15). Akut hepatit B'nin en önemli kaynağı, sağlam görünen HBsAg taşıyıcıları ile akut hepatit B'li hastalardır (7). HBV infeksiyonunun yayılmasında, virusun aile içi bulaşmasının önemli bir yeri bulunmaktadır (16). Pamukçu

ve ark. (17), ailelerinde sarılık öyküsü olanların % 10.3'ünde HBsAg varlığını göstermişlerdir. Bizim bu çalışmamızda HBsAg pozitif olguların bulunduğu aile ortamında yaşayan, değişik yaş grubundan 243 kişide, Elisa ile, Wellcozym HBsAg araştırılmış ve HBsAg taşıyıcısı çevresindeki seropozitiflik, kontrol grubu HBsAg oranları ile karşılaştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, herhangi bir nedenle yapılan incelemede (kontrol, kan donörü olma, HBV enfeksiyonu, vs.) HBsAg pozitifliği belirlenen 84 farklı olgunun aile bireyleri incelemeye alınmış ve 243 olguda HBsAg araştırılmıştır. HBsAg pozitif kişi ile aynı aile ortamını paylaşan bireylerden 8-10 cc. venöz kan alınarak, steril koşullarda serumları ayrılmış ve çalışma anına kadar -20 ° C'de saklanmıştır.

Serumlar, mikro-sistem Elisa yöntemiyle Wellcozyme-HBsAg (Wellcome Laboratories) kullanılarak test edilmiştir. Wellcozyme-HBsAg, insan serum veya plazmasında, hepatit B yüzey antijenini (HBsAg)'nin tesbitinde kullanılan, hızlı ve duyarlı bir enzim immunoassay yöntemidir. Bu testte, HBsAg'ın belirlenmesi için antijen üzerindeki farklı noktalarla reaksiyona giren iki spesifik monoklonal antikörün eş zamanlı olarak tepkimesinden yararlanılır (18,19). Serum örnekleri EL9 microplate reader ve Model EL 402 automated microplate washer'dan oluşan Elisa cihazında, 490nm. filtrelerle incelenmiştir. Negatif 4 kontrol serumunun ortalama absorbansı hesaplanır (Cut-off=negatif kontrollerin A490 ortalaması -0.1) şeklinde cut-off değeri ortaya çıkarılmıştır. bunu takiben absorbansları cut-off değerine eşit veya daha yüksek olan örnekler HBsAg yönünden pozitif kabul edilmiştir. Pozitif olan örnekler, standart olarak birkez daha test edilmiştir (19).

Çalışmanın bulguları Khi-kare istatistik yöntemiyle yöntemle incelenmiş ve normal populasyon verileri ile anlamlılık analizi yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda HBsAg pozitif 84 farklı olgunun aile bireyleri incelenmeye alınmış ve 243

olguda HBsAg araştırılmıştır. Bu 84 aileden 52'sinde HBsAg pozitif 1 olgu saptanırken, 23'ünde HBsAg pozitif 2 olgu, 9'unda HBsAg pozitif 3 olgu belirlenmiştir. Böylece 84 HBsAg pozitif bireyin yakın aile çevresinde bulunan 243 kişiden 41'inde HBsAg pozitifliği gözlenmiştir. Bu veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo I. HBsAg Pozitif Bireyli 84 Ailenin 327 Bireyinde HBsAg Varlığı

Cinsiyet	HBs Ag		
	Pozitif	Negatif	Toplam
Kadın	55	97	152
Erkek	70	105	175
Toplam	125	202	327

Bu tabloda görüldüğü gibi HBsAg pozitif 125 olgudan, 84'ü bilinen ve 41'i ise aile çevresinde bulunan olgular şeklinde değerlendirilmiştir.

Tablo 2'deki HBsAg pozitif 84 bireyin yaş ve cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.

Tablo II. HBsAg pozitifliğinin yaş ve cinsiyetlere dağılımı.

Yaş Grubu	HBs Ag taşıyıcısı		
	Kadın	Erkek	Toplam
5-10	-	-	-
11-20	3	5	8
21-30	16	17	33
31-40	12	20	32
41-50	2	4	6
51-60	1	2	3
61-üstü	-	2	2
Toplam	34	50	84

Tablo III. HBsAg Taşıyıcısının Çevresindeki Bireylerde HBsAg Varlığı

Yaş Grubu	HBsAg				Toplam
	Kadın Pozitif	Kadın Negatif	Erkek Pozitif	Erkek Negatif	
5-10	2	4	2	4	12
11-20	2	13	3	10	28
21-30	7	31	4	31	73
31-40	8	34	8	40	90
41-50	2	8	2	9	21
51-60	-	5	-	8	13
60 ve üstü	-	2	1	3	6
Toplam	21	97	20	105	243

Bu 84 bireyden 50'si erkek ve 34'ü kadın dağılımını vermiştir.

HBsAg taşıyıcısı bireyin aile çevresinde yaşayanlarda HBsAg varlığı ise tablo 3'de özetlenmiştir.

Bu tabloda görüldüğü üzere 118 kadın ve 125 erkek olgu incelenmiş olup, birinci grupta 21/118, ikinci grupta 20/125 HBsAg seropozitifliği saptanmıştır. Aile çevresinde 41/243 (%16.9) HBsAg seropozitifliği elde edilmiştir. Bu veriler, HBsAg taşıyıcısı ile birlikte tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo IV . Ailelerde HBsAg Pozitif Olguların Dağılımı.

Olgu Sayısı	Çalışma grubu	
	Aile Sayısı	Ailede HBsAg pozitif Olgu Sayısı
164	52	1
107	23	2
56	9	3

Bu tabloda görüldüğü üzere HBsAg taşıyıcısı 52 ailede 1 (52 olgu), 23 ailede 2 (46

Tablo V. Kontrol Grubunda HBsAg Varlığı

Yaş Grubu	HBsAg				Toplam
	Kadın Pozitif	Kadın Negatif	Erkek Pozitif	Erkek Negatif	
5-10	-	7	-	5	12
11-20	2	11	-	10	23
21-30	3	12	3	17	35
31-40	2	26	1	26	55
41-50	-	2	-	7	9
51-60	-	2	-	4	6
Toplam	7	60	4	69	140

olgu) ve 9 ailede 3 (27 olgu) olgu şeklinde belirlenerek (84-41) değeri elde edilmiştir.

Aile bireylerinde HBsAg seropozitifliği bir başka deyimle % 16.9 oranı sağlıklı görünen, yakın geçmişinde enjeksiyon yaptırma, kan transfüzyonu veya operasyon geçirme gibi bir bilgi bulunmayan 140 kontrol grubu HBsAg pozitifliği ile karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 5'de verilmiştir.

Bu tabloda görüldüğü üzere kontrol grubunda HBsAg 11/40 (%7.85) oranında pozitif bulunmuştur. HBsAg, kadın grubunda 7/67 (%10.45), erkeklerde ise 4/73 (%5.48) oranlarında saptanmıştır. Khi-kare istatistiksel analizi ile kontrol ve hepatitli çevresi gruplarında HBsAg pozitifliği yönünde $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı farklılık gözlenmiş ve HBsAg pozitif taşıyıcıların, aile ortamında, yakın çevre için önemli bir risk grubu oluşturduğu kanaatine varılmıştır.

TARTIŞMA

HBV enfeksiyonunun kuluçka süresi, Hepatit A enfeksiyonuna (HAV) göre daha uzun olup, 5-25 hafta, ortalama 2.5 aydır. HBsAg, inkübasyon süresi sonunda, klinik ve biyokimyasal bulguların belirmesinden 3-6 hafta önce, kanda saptanabilecek düzeyde bulunur. Antijenemi, genellikle hastalığın klinik seyri boyunca devam ederek, HBV ile temastan en geç 6 ay sonunda kaybolur^(13,20,21). HBsAg konsantrasyonu ile HBeAg varlığı arasında yakın bir ilgi bulunmaktadır. HBsAg kuvvetli pozitif kanlarda HBeAg pozitif olma olasılığında oldukça yüksektir^(5,13,14,21). Kanlarında yüksek konsantrasyonlarda HBV içeren böyle olguların enfeksiyon bulaştırma riski %80-90 gibi çok yüksek oranlarda bulunmaktadır. HBsAg zayıf pozitif ve HBeAg negatif kanın bulaştırıcılığı ise daha azdır. HBsAg'ın kaybolması ile Anti-HBs oluşumu arasında genellikle bir süre geçmektedir. 2-3 hafta ile bir yıl arasında değişkenlik gösteren bu süreye pencere dönemi (Window period) denmektedir^(13,14,20,22). Anti-HBs antikorları, genellikle klinik belirtileri ve HBsAg'ın kaybolmasından bir süre sonra ortaya çıkmakta, koruyucu bağışıklık sağlamaktadır. Bu antikorların varlığı iyileşmeyi yansıtmaktadır^(3,4,13,23).

Anti-HBs'nin geçici antijenemili hastaların %10'unda hiç görülmediği bildirilmiştir (15).

Buna karşılık bazı hastalarda HBsAg ve Anti-HBs'nin aynı anda pozitif bulunduğu da gösterilmiştir⁽²⁴⁾.

HBV enfeksiyonu hasta kamı veya fizyolojik çıkartıları ile en sık ilişkili olanlarda ortaya çıkmaktadır. Kaynar (25), viral hepatitli 277 olgudan 85'inde (% 30.6) HBsAg pozitif ve bunların çevresinde yaşayan sağlıklı 36 kişiden 6'sında (% 16.6) HBsAg pozitifliği gözlemiştir. HBsAg pozitifliğinin, HBsAg taşıyıcı çevresinde yaşayanlarda daha sık olduğu vurgulanmıştır⁽²⁶⁾. HBV bulaşı enfekte kişilerin kanları veya vücut salgısı ile, genellikle parenteral yolla meydana gelmektedir. İlaç bağımlılığı olanlar, hemodiyaliz hastaları, hepatit B enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde yaşayanlar, HBsAg taşıyıcısı bulunan aileler, sağlık kurumlarında çalışanlar risk altındadır (9,27,28,29). Pamukçu ve ark. (17), ailede sarılık öyküsü tanımlayanlarda 3/29 (%10.3) ve sarılık öyküsü olmayanlarda 15/157 (%9.6) HBsAg seropozitifliğine işaret etmişlerdir. HBsAg'ın tükürük, nasofarenks salgısı, gözyaşı, ter, anne sütü, idrar, dışkı, safra, beyin-omurilik sıvısı (BOS), sinovyal sıvı, semen, vajinal sekresyon, menstruel kan ve kordon kanında bulunduğu belirlenmiştir (9,27,28,29,30,31). Kan ve kan ürünleri ile semenin bulaştırıcı olduğu, kesinlikle kanıtlanmıştır. HBsAg pozitif bir kişinin kanıyla HBV enfeksiyonu bulaştığı gösterilmiştir⁽³²⁾. Bu bulaş yollarının etkinliği ile ülkemizde de hepatit B portörlüğünün arttığı bildirilmektedir⁽³³⁾. Kılıçturgay ve ark. (34), 1135 er içinde HBsAg pozitiflik oranını %1.7 olarak bildirmişlerdir. İzmirde çeşitli yaş gruplarında HBsAg pozitiflik oranı %5.1-12.8 olarak açıklanmıştır^(9,35). Bilgehan ve Bilgiç (36), 1321 kan serumunda HBsAg pozitifliğini %9.22 olarak vermişlerdir. Badur ve ark. (37), 500 sağlıklı kişide, Elisa ile %5.1 ve 500 genelle kadını ve homoseksüelde % 9.7 HBsAg seropozitifliğini saptamışlardır. Külekçi ve ark. (38), sağlıklı 50 kişide HBsAg seropozitifliğini % 4 olarak belirlemişlerdir.

Bizim çalışmamızda HBsAg pozitif bireyli 84 aileden 23'ünde 2'ser bireyin, 9'unda 3'er bireyin HBsAg pozitif olduğu ve HBsAg pozitif 84 bireyin yakın çevresinde yaşayan, 243 kişiden 41'inde HBsAg'ın seropozitif olduğu saptanmıştır. HBsAg pozitif olgunun aile

çevresinde 41/243 (% 16.9) oranında HBsAg pozitifliği, sağlıklı 140 kişilik kontrol grubunun 11/140 (% 7.85) oranından 2 katın üstünde pozitif bulunmuş ve $p < 0.01$ düzeyinde anlamlılık, HBsAg taşıyıcılarının aile ortamında, yakın çevre için önemli bir risk oluşturduğunu göstermiştir. Bizim oranımız, normal popülasyondaki HBsAg pozitifliğinde üstünde olduğundan, HBsAg taşıyıcılarının aile ortamında önemli bir buluş kaynağı olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle risk gruplarında çeşitli yollardan bulaş ve perinatal geçiş yanında, hepatitli hastanın veya HBsAg taşıyıcılarının yakın aile çevresinde yaşayan bireylerde dikkatle izlenmelidir.

Mıstık ve ark. (39), HBsAg pozitifliğini Bursa yöresindeki askeri birlik, polis okulu ve öğrenci yurtları gibi toplu yaşanan yerlerde, genel pozitiflik oranlarından daha yüksek bulmuşlar ve bulaşta, yakın ilişki içinde olmanın önemine işaret etmişlerdir. Bu araştırmacılar 9978 kan donöründe 478 (% 4.8) HBsAg pozitifliğine karşın, öğrenci yurtları ve diğer yatılı kurumlardan gelenlerde 87/1426 (% 6.1) $p < 0.05$ ve köylerden gelenlerde 33/406 (% 8.1) $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık saptamışlardır. Çeşitli semt ve mahallelerden gelenlerdeki 358/8146 (% 4.4) oranında, öğrenci yurtları grubu ile $p < 0.01$ ve köylerden gelenlerle $p < 0.001$ düzeyinde anlamlılık göstermiştir. Öğrenci yurtları ve diğer yatılı kurumlardan gelenlerle, köylerden gelenler arasında ise anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Bununla birlikte köylerdeki kalabalık ailelerin küçük bir evi paylaşması şekli ile yurttan yaşamının benzerliğinden geldiğine işaret edilmiştir(39). ABD'deki tüm akut viral hepatitlerin % 30-40'nın risk faktörü taşımayan, ancak sosyo-ekonomik düzeyi düşük, küçük yerleşim birimlerinde yaşayan kişilerde görülür olması, son 10 yılda akut hepatit B'nin değişmeyen epidemiyolojik özelliği olarak bildirilmiştir(40). Köylerden gelenler arasında, şehir merkezinden gelenlere göre, anlamlı farklılıkta, yüksek HBsAg pozitifliğinin bulunması da bu görüşü desteklemektedir(39).

Bonino, Ginsti ve ark. (41,42). Anti-D negatif, HBsAg pozitif 111 vakanın 422 aile ferdinden % 14'ünde HBsAg, bunlarında %

3'ünde Anti-D pozitifliğini bildirmişlerdir. Buna karşılık Anti-D'li 79 HBsAg portörünün 362 aile ferdinin %22'sinde HBsAg, bunların içinden % 56'sında Anti-D tesbit edilmiştir (41,43). Bu veri ile HDV'nin horizontal bulaşının, HBV'ye göre daha yüksek oranlarda olduğuna işaret edilmiştir(41,42,43).

Bizim çalışmamızda 327 olgunun HBsAg bulguları, kontrol grubundan 140 olgu ile birlikte değerlendirilmiş, 62/219 (% 28.3) kadın, 74/248 (% 29.8) erkek dağılımı ile cinsiyetler arası farklılık olmadığı anlaşılmıştır. HBsAg'ın yaş grubu dağılımına bakıldığında 21-30 ve 31-40 yaş grubunda en yüksek oranlara ulaşılmıştır. Bu sonuç HBV ve HBsAg taşıyıcıları ile sık karşılaşmayla ilgili bulunmuştur. Bu çalışma ile HBsAg taşıyıcılarının yakın aile çevresinde yaşayanlarda HBsAg seropozitifliği, Elisa ile incelenmiş ve yaş, cinsiyet dağılımı gibi epidemiyolojik özellikler, kontrol grubu ile karşılaştırılarak, önemli bir risk grubunun durumu vurgulanmaya çalışılmıştır.

ÖZET

Bu çalışmada, HBsAg pozitif 84 olgu ile aynı aile ortamında yaşayan 243 kişide, Elisa ile, Wellcozyme HBsAg kitleri kullanılarak, HBsAg aranmıştır. HBsAg taşıyıcısının çevresinde 41/243 (% 16.9) oranında HBsAg pozitifliği gözlenmiştir. Bu oran, hiçbir sağlık sorunu bulunmayan kontrol grubu HBsAg bulgularıyla karşılaştırılmış ve 11/140 (% 7.85) oranının, çalışma grubunun % 16.9 pozitiflik oranı ile $P < 0.01$ düzeyinde anlamlılık gösterdiği saptanmıştır. Bu 84 aileden 52'sinde HBsAg 1 olguda pozitif bulunurken, 23 ailede 2'ser, 9 ailede 3'er bireyde HBsAg varlığı not edilmiştir.

Bu bulgularımız HBsAg pozitif bireyin, yakın çevresi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Geliş Tarihi: 12.10.1992

Yayına Kabul Tarihi: 9.6.1993

KAYNAKLAR

1. Hollinger FB, Melnick JL: Viral hepatitis in Fields BN, etal (ed). **Virology**. Newyok. Raven Press. 1985; 1373-1376.
2. Hollinger FB, Melnick JL.: Epidemiology of viral hepatitis. In Fields BN, etal (ed). **Virology** NewYork, Raven Press. 1985; 1434-1451.
3. Krugman S: "Prophylaxis of hepatitis". Prospective son viral hepatitis. No: Abb Labr Hep Inf Cent Pub, 1983.
4. Tabor E: Viral hepatitis: Epidemiology and prevention. In Berk JE (ed) **Gastroenterology Bockus** (4 th ed) Vol. 5:2811-2821, 1985.
5. Bilgiç A, Gemicioğlu N, Payzın S ve ark.: Viral hepatit tip B. Türk Mikrobiyoloji Derneği Yayın, No:4, 1982.
6. Menteş NK: Klinik Gastroenteroloji. Cilt:2, Sane Matbaası, 4.Baskı, 1983
7. Krugman S, Katz LS, Gerhan AA, Wilfert C: **Infectious diseases of children**. (8 th ed), Philadelphia, CV Mosby Co. 1985, pp. 103-108.
8. Değertekin H, Canoruç F, kastelloğlu F: Diyarbakır ve çevresinde sağlıklı kişilerde HBsAg taraması. VI Türk Gastroenteroloji Kongresi, 22-25 Ekim, İzmir, Bildiri Kitabı 1985, p. 336.
9. Payzın S: Hepatit B Virus (HBV) Epidemiyolojisi. Bilgiç A(ed) **Viral Hepatit Tip B**, 2. baskı, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No:4, Hilal Matbaacılık, İstanbul 1984 s. 14-19.
10. Decker DM, Vaughan KW, Brodie SJ, et al: Seroprevalence of hepatitis B in Tennessee prisoners. **J infect Dis** 150:450-459, 1984.
11. Perillo PR, Storch AG, Bodicky JC, et al: Survey of hepatitis B viral markers at a public day school and a residential institution sharing mentally handicapped students. **J Infect Dis** 149:796-800, 1984.
12. Balık İ: Viral hepatitlerde serolojik markerlar ve anlamları. **Türkiye Klinikleri** 7:305-312, 1987.
13. Hoofnagle JH: "Types A and B viral hepatitis". Perspectives on viral hepatitis. No: 2 **Abb Labr Hep Inf Cen Publ** 1982.
14. Hoofnagle JH: Acute viral hepatitis: Clinical features, laboratory findings and treatment. In Berk JE (ed) **Gastroenterology Bockus** (4 th ed) Vol.5 1985, p. 2856-2894.
15. Robinson WS: Viral hepatitis In: Hoeprick PD (ed) **Infectious Diseases** (3 rd ed), Philadelphia, Harper and Row, 1983, pp. 705-732.
16. Kashiwagi S, Hayashi j, Namura S: Subtypes of hepatitis B surface antigen in familial clusters of hepatitis B virus carriers. **Am J Epidemiol** 118: 795-799, 1983.
17. Pamukçu M, Mutlu G, Yeğin O: Hastane personeline hepatit B virus markerları prevalansı. **İnfeksiyon Derg** 4:149-157, 1990.
18. Stanley CJ, Paris F, Plumb A, et al: Enzyme amplification: A new technique for enhancing the speed and sensitivity of enzyme immunoassay. **Int Clin Prod Rew** July/August 1985.
19. Wellcome diagnostic: Wellcozyme HBsAg VK 20/21 (Enhanced enzyme immunoassay for the detection of hepatitis B surface antigen) Dartford-England DA 15 AH- Test prospektüsü s. 1-12.
20. Perillo R: "The hepatitis viruses. Differential diagnosis". Perspectives on viral hepatitis. No:3, Abb Labr Hep Inf Cent Publ 1981.
21. Hollinger FB: Immunodiagnosis of viral hepatitis In Field BN et al (ed) **Virology**. New York, Raven Press, 1985, pp. 1461-1470.
22. Fagan AE, Williams R: Serological responses to HBV infection. **Gut** 27: 19-22, 1986.
23. Hollinger FB, Melnick JL: Prevention and control of viral hepatitis. In Fields BN, et al (ed) **Virology** New York, Raven Press, 1985 pp. 1472-1489.
24. Tsang TK, Blei AT, Oreilly DJ, et al: Clinical significance of concurren hepatitis B surface antigen and antibody positivity. **Digestive Disease and Sciences** 31:620-624, 1986.
25. Kaynar V: Counter immunoelectroporesis ve passive haemagglutination yöntemlerinin hepatit B surface antigen'in saptanmasındaki önemi. **Mikrobiyol Bül** 14:121-126, 1980.

26. Frey-Wettstein M: Australia antigen and Australia antibody-carriers in healthy populations. **Schweiz Med Wochenschr** 15:534-539, 1972.
27. Bilgiç A, Bilgin O, Dikmen Y, et al: Hepatitis B surface antigen study in maternal and umbilical chord blood. **Aegen Med J** 9:11-17, 1980.
28. Heathcote J, Cameron CH, Dahe DS: Hepatitis B antigen in saliva and semen. **Lancet** 1:71, 1974.
29. Linneman CL, Goldberg S: HBsAg in breast milk. **Lancet** 2:155, 1974.
30. Telatar H, Kayhan B, Kes S, et al: HBsAg in Sweet. **Lancet** 2:461, 1974.
31. Withers JA: Hepatitis A review of the disease and its significance to dentistry. **J Periodontol** 51:162, 1980.
32. Mac Quarrie MB, Forghani B, Wolochow DA: Hepatitis B transmitted by a human bite. **JAMA** 230:723, 1974.
33. Bilgiç A, Sezer N, Uçarcı A: İzmir ilindeki kan vericilerinde hepatit B yüzey antijeninin iki ayrı serolojik yöntemle araştırılması. **Ege Tıp Fak. Derg.** 21:717, 1982.
34. Kılıçturgay K, Tezak F, Arıttürk S, ark: Akut viral hepatit vak'alarında ve sağlam popülasyonda Avustralya antijeni araştırılması. **Mikrobiyol Bült** 6:397-402, 1972.
35. Sobeslavsky O: Prevalance of markers of hepatitis B virus infection in various countries: A Who Collaborative study. **Bull Vrlđ Hlth Org** 58:621 1980.
36. Bilgehan H, Bilgiç A: İki ayrı serolojik yöntem ile hepatit B yüzey antijeni araştırılması. **Mikrobiyol Bült** 11: 365-372, 1977.
37. Badur S, Çetin ET, Töreci K: Relative occurrence of hepatitis A,B and non-B infectious among viral hepatitis cases in Istanbul. **International Congress for Infectious Diseases**, April 20-24, 1985, Cairo, Egypt, Abstract book, p.5.
38. Külekçi, Badur S, Gökbüget A, ark: Bir diş hekimliği kliniğinde hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) araştırılması. **Türk Mikrobiyol Cem Derg.** 17:27-35, 1987.
39. Mistik R, Töre O, Kılıçturgay K: Bursa yöresindeki hepatit B yüzey antijeni pozitifliğinin dağılım özellikleri. **Mikrobiyol Bült** 25:167-172, 1991.
40. Alter JM, Hadler JS, Margdis SH, et al: The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. **JAMA** 263: 1218-1222, 1990.
41. Bonino F, et al: Familiar clustering and spreading of hepatitis delta infection. **J Hepatol** 1:221-226, 1985.
42. Giusti G, Sagnelli E: Epidemiology of HDV infection in Southern Italy. **Prog Clin Biol Res** 234:367-378, 1987.
43. Ciampi R, et al: Prevalance of HBV and HDV markers in families of patients with HBsAg (+) chronic liver disease. **Prog Clin Biol Res** 234:381-382, 1987.

