

EDİTÖRE MEKTUP (LETTER TO THE EDITOR)

Mektup 1

HEPATİT B KONSENSUSU VE GELİŞMİŞ MOLEKÜLER TESTLERE ETKİN LABORATUVAR-KLİNİK YORUM

Sayın Editör,

Gökahmetoğlu ve ark.'nın son sayınızda yer alan HBsAg pozitifliği ve HBV DNA PCR pozitifliğiyle ilgili makalesini ilgi ile okuduk (1). Son günlerde çeşitli ulusal platformlarda da benzer makalelerin yer alması (2) konuya olan ilgimizi arttırmakta, aşağıdaki değerlendirmelerin bu tür çalışmalarda esas alınması gerekliliğini göstermektedir:

I- Hepatit B virüsü bir DNA virüsüdür; infekte olan kişilerde "infeksiyon" (infeksiyon hastalığı değil, sadece "infeksiyon") latent olarak, DNA virüslerinin doğal bir özelliği olarak hayat boyunca devam edebilir.

II- İki bin yılında yapılan geniş ölçekli bir konsensus toplantısında, HBV enfeksiyonu için tanısal kriterler yeniden gözden geçirilmiştir (3). Buna göre;

a) Kronik Hepatit B: Karaciğerin, Hepatit B Virüsü ile süregen olarak enfeksiyonu sonucunda gelişen kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır. Söz konusu klinik antite; HBeAg pozitif ve negatif olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

b) İnaktif HBsAg taşıyıcılığı: Önemli sayılabilecek nekroinflamatuvar aktivite göstermeksizin karaciğerin süregen HBV enfeksiyonudur.

c) Çözülmüş (rezolve olmuş) Hepatit B: Hepatit B enfeksiyonu geçirmiş, ancak daha sonra virolojik, biyokimyasal veya histolojik olarak aktif virüs enfeksiyonu veya hastalığı belirlenemeyen olgulardır.

d) Hepatit B enfeksiyonunun akut, yeniden alevlenmesi: Karaciğer transaminazlarının aralıklı olarak normal üst sınır (NÜS) değerlerin 10, veya sabit hasta değerlerinin ise iki katından fazla artış göstermesidir.

e) Hepatit B'nin reaktivasyonu: Çözülmüş HBV enfeksiyonu tanısı almış veya inaktif HBsAg taşıyıcısı olarak bilinen hastaların karaciğerinde aktif nekroinflamatuvar hastalığın tekrar gelişmesidir.

f) HBeAg klirensi: Daha önce pozitif olan HBeAg'nin negatifleşmesidir.

g) HBeAg serokonversiyonu: Daha önce HBeAg pozitif ve Anti-HBe negatif olan bireylerin; serum HBV DNA değerlerinin 10^5 kopya/mL'nin altına düşmesi ve HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif hale dönüşmesidir.

h) HBeAg'nin tekrar pozitifleşmesi (reversiyonu): Daha önce HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif olarak bilinen hastaların yeniden HBeAg pozitif olmalarıdır.

III- Kronik HBV enfeksiyonu olgularının biyokimyasal, immünolojik, virolojik ve histopatolojik özellikleri topluca değerlendirilirken, günümüz tıbbında diğer hastalıklarda da sıklıkla başvurulduğu gibi bazı tanısal kriterlerin gözlemlenmesinin gerektiği vurgulanmaktadır (3):

• **Kronik Hepatit B:**

a) Altı aydan uzun süredir süregelen HBsAg pozitifliği olması,

b) **Serum HBV DNA düzeyinin $>10^5$ kopya/mL olması,**

c) Transaminaz düzeylerinde kalıcı veya aralıklı olarak yükselme olması,

d) Karaciğer biyopsisi değerlendirmesinde kronik hepatit bulgularının görülmesi (nekroinflamatuvar skor ≥ 4) (tercihen).

• **İnaktif HBsAg taşıyıcılığı:**

a) Altı aydan uzun süredir süregelen HBsAg pozitifliği olması,

b) HBeAg negatif, Anti-HBe pozitifliği,

c) **Serum HBV DNA düzeyinin $<10^5$ kopya/mL olması,**

- d) Kalıcı olarak normal düzeylerde transaminaz değerleri,
e) Karaciğer biyopsisi değerlendirmesinde önemli hepatit bulgularının bulunmadığının doğrulanması (nekro-inflamatuvar skor < 4) (tercihen).

• **Çözülmüş Hepatit B:**

- a) Daha önce akut veya kronik Hepatit B hikayesi olması, Anti-HBc ve/veya Anti-HBs pozitifliği,
b) HBsAg negatifliği,
c) Serum HBV DNA değerinin belirlenemeyecek düzeyde olması,
d) Alanin transaminaz (ALT) düzeyinin normal olarak bulunması.

Bu paragrafta kolayca görülebildiği gibi HBV-DNA'sının kantitatif olarak belirlenmesi klinik yorum açısından elzemdir. Kalitatif değerlendirmeler ise oldukça yanıltıcı olabilir. Tamamen "iyileşmiş" veya "çözülmüş" bir HBV enfeksiyonunun da bile HBV DNA kalitatif olarak (+) sonuç verebilir.

IV-Antijen-Antikor Sistemi:

Yukarıda belirtilen tanımlamalar ve tanısal kriterlerin belirlenebilmesi için zaman içinde süregelen araştırmalar sonucunda enfeksiyonun geçirilmekte olduğu antijen ve antikor sistemleriyle ucuz olarak anlaşılabilmeyle birlikte, özellikle kronikleşme söz konusu olduğunda tabloda bulunulan yerin, "**yani kroniklik tanımının**" doğru olarak yapılabilmesi sağlanamamıştır. Serolojik tanı amacıyla en sık başvurulan dört adet "antijen-antikor" sistemi mevcuttur:

(a) HBsAg/Anti-HBs Sistemi: Enfeksiyon göstergesi olarak kabul edilen HBsAg varlığı, viryon replikasyonu ile eş anlamlı değildir; yapılan incelemeler, sağlıklı (inaktif) taşıyıcılarda HBsAg üretiminin devam ettiği dönemlerde enfeksiyöz virüs partiküllerinin bulunmadığını göstermiştir. Bu tip olgularda, hepatosit DNA'sı içine viral genomun kısmen veya tamamen integre olduğu ve sadece majör proteinin (S proteini) sentezlendiği bilinmektedir. HBsAg, akut olgularda 2-6 ay içinde kaybolur ve bir "boşluk/pencere" döneminden sonra koruyucu Anti-HBs antikorları belirir. Aslında akut dönemde Anti-HBs antikorlarının oluştuğu, ancak antijen fazlalığı nedeniyle rutin testler ile bu dönemde Anti-HBs'nin saptanamadığı bilinmektedir. Akut enfeksiyon geçiren kişilerde, HBsAg varlığını altı aydan fazla sürdürür ise, hastalığın kronikleşmesi söz konusu olabilir.

(b) HBcAg/Anti-HBc Sistemi: HBcAg'nin serumda saptanması oldukça güçtür; bu nedenle kor bölgesi ile ilgili, pratik önemi olan tek belirteç Anti-HBc antikorlarıdır. Özellikle iyileşme ile sonlanan akut olgularda, HBsAg'nin kaybolup, henüz Anti-HBs'nin belirmediği "boşluk" döneminde, enfeksiyonun tek göstergesi bu antikorlardır ve **bu dönemde serumun enfeksiyöz olduğu** kabul edilir. Anti-HBc antikorları en erken beliren ve uzun süre kalıcı olan antikorlardır. Anti-HBc'nin, akut dönemin yanı sıra, konvalesan dönemde de pozitif bulunması, bu antikor aktivitesine sahip IgM sınıfı immünglobulinlerin araştırılmasını önemli kılar. Ancak Anti-HBc IgM'nin, sadece akut dönemde pozitif olabileceğini düşünmek hatalıdır; günümüzde kullanılan duyarlı teknikler ile, akut olguların yanı sıra, taşıyıcıların %20'sinde, KHB'lerin ise %80'inde düşük titrede de olsa bu antikorlar saptanabilmektedir. Ancak farklı gruplardaki pozitiflik karşılaştırıldığında, önemli titre düzey farkı bulunmaktadır. Gerçekten de akut olgularda çok yüksek değerlerde iken, diğer tip olgularda düşük düzeydedir. Günümüzde ticari olarak satılan bazı Anti-HBc IgM kitlerinin pozitiflik kriteri yüksek tutularak, bu belirtecin sadece akut olgularda pozitif bulunması sağlanmıştır. Pratik olarak Anti-HBc IgM'nin, pozitifliği yerine negatif bulunması önemlidir; çünkü bu antikorların negatif bulunması, HBsAg pozitif olgularda akut enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırır. Son yıllarda Anti-HBc IgM antikorlarının a-IFN tedavisine yanıtın izlenmesinde önemli olup olmadığı tartışılmaktadır. Ayrıca geliştirilen bazı tekniklerle bu serolojik göstergenin niceliksel tayini de artık mümkündür. KHB olgularının %70'inde Anti-HBc IgM düzeyi 10-100 IU (Paul Ehrlich Institute, PEI) arasındayken; AHB olgularının %85'inde ise, bu düzey 100 IU'den fazladır. Ayrıca, sedimentasyon katsayısına göre de ayırım yapılabilmektedir. Buna göre, 19S özelliğindeki antikorların akut olgularda; 7S özelliğindeki olan ise kronik olgularda bulunduğu anlaşılmıştır. Anti-HBc IgM titresinin karaciğer harabiyeti ile yakın ilgisi olduğu kabul ediliyorsa da, replikasyonun göstergesi olup olamayacağı tartışmalıdır (4,5).

(c) HBeAg/AntiHBe Sistemi: Akut, iyileşen olgularda serumda HBeAg, HBsAg ile hemen hemen aynı dönemde belirir ve HBsAg'den daha önce kaybolur. HBeAg'nin varlığı viral partiküllerin, DNAp ve HBV DNA'nın serumda bulunduğunu gösterir; kısaca HBeAg, enfeksiyözitenin ve aktif replikasyonun kaba bir işaretidir. HBeAg'nin kaybolması ve özellikle spesifik antikor olan Anti-HBe'nin belirlenmesi, iyileşmeye doğru gidişin göstergesi olarak kabul edilir.

Ancak son yıllarda HBV DNA ile ilgili hibridizasyon ve özellikle Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction, PCR) çalışmalarının yaygınlaşması, HBe/Anti-HBe sisteminin güvenilir replikasyon göstergeleri olarak ele alınmalarında bazı kuşkuvarın doğmasına yol açmıştır. Örneğin, HBeAg negatif olgularda aktif replikasyonun göstergesi olan HBV DNA'nın yüksek konsantrasyonlarda bulunması; özellikle PCR gibi duyarlı yöntemlerle Anti-HBe

pozitif olguların %80'inde HBV DNA varlığının gösterilmesi, aksine HBeAg pozitif bazı olgularda HBV DNA'ya rastlanmaması **bazı klasik bilgilerin zaman içinde değişebildiğini** kanıtlamaktadır (4,6,7).

(d) Pre-S/Anti-Pre-S Sistemi: Son yıllarda yapılan çalışmalar, Pre-S1 ve Pre-S2 antijenlerinin varlığının, HBeAg'ye oranla replikasyonun daha kesin göstergeleri olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Bu antijenler, HBsAg ile birlikte ortaya çıkmakta ve iyileşme ile sonlanan olgularda, oldukça erken dönemde yerlerini Anti-Pre-S antikörlerine bırakmaktadır. Bu durumda, henüz HBsAg pozitif olgularda saptanan Pre-S/Anti-Pre-S serokonversiyonu, kronikleşmenin olmayacağını erken bir göstergesi olarak kabul edilir. Ancak Pre-S antijenlerinin eser miktarda da olsa, 22 nm'lik partiküllerde de bulunması, bu göstergenin saptanmasının kesin replikasyon kanıtı olarak değerlendirilmesinde bazı teorik kuşkulara yol açmaktadır (8).

Yukarıda sözü edilen serolojik belirteçler arasında ilk sırada söz edilen HBsAg, özellikle kan bankalarındaki taramalarda ve akut ya da kronik olguların ilk tanısında en sık başvurulan göstergedir. Günümüzde ticari olarak sağlanabilen çeşitli HBsAg belirleyici kitler kullanılarak, serumun mililitresinde 100-200 pikogram'lık (pg) HBsAg'yi saptamak olasıdır. Bu miktar, yaklaşık 3×10^7 partikül/mL'ye karşılık gelir (9).

V- HBV DNA araştırması:

Sadece antijen-antikör sistemleri ve karaciğer transaminazlarının araştırılması ile özellikle kronik olgularda viral replikasyonun, bulaştırıcılık düzeyinin, nekroinflamatuvar aktivite siddetinin saptanması ve izlenmesi mümkün olamamıştır. Histopatolojik özelliklerin karaciğer iğne biyopsisi yapılarak gösterilmesi de tek başına bu isteği tümüyle karşılayamamaktadır. Moleküler biyoloji alanında ulaşılan tekniklerle virüs genomunun sekans analizleri yapılabilmiş ve çok küçük miktarlardaki viral DNA'nın varlığını gösteren kalitatif ve viral yükün hesaplanabilmesini sağlayabilen kantitatif yöntemler geliştirilebilmiştir.

Serumdaki HBV DNA'nın saptanmasına yönelik olarak en sık kullanılan yöntemler moleküler hibridizasyon (MH) ve PCR'dir. MH yöntemlerinden başlıcaları, dot-blot hibridizasyon ve slot-blot hibridizasyondur. Bu iki teknik diğerlerine oranla daha basit, ucuz ve nicelikselidir. HBV DNA, biyokimyasal olarak hepatitin belirtileri çıkmadan önce serumda saptanabilmekte ve hem akut hem de kronik hastalıkta serumda belirlenebilmektedir. Slot-blot hibridizasyon yöntemi 10-500 pg/mL titredeki HBV DNA'yı saptayabilmektedir; alt limit yaklaşık 10^6 genom eşdeğeri/mL'dir. Buna karşılık sıvı faz hibridizasyonu ve branched DNA (bDNA) tekniği, bu iki yöntemle göre daha duyarlı, ancak daha pahalı ve karmaşık yöntemlerdir (9).

Viral DNA'nın yeni ve daha duyarlı yöntemlerle serumda saptanması klinik açıdan çok yararlıdır; çünkü HBV DNA'nın serumdan kaybolması, viral replikasyonun olmadığı veya azaldığını ve genellikle hastalıkta rezolüsyon gelişmekte olduğunu göstermektedir. HBV DNA ve HBeAg'nin ikisi birden saptanabiliyor ise, HBV DNA'nın miktarı ile HBeAg'nin optik dansitesi arasında yakın bir ilişki vardır. Serumdaki HBV DNA miktarının, -IFN tedavisi amacıyla KHB'li hastaların seçiminde prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Burada, hastalığın seyrinde serumdaki HBV DNA miktarlarının dalgalanma gösterebileceğini ve **hastalığın akut veya kronik olmasıyla ya da hastalığın şiddetiyle ilişkili olmadığını belirtmek** önem taşımaktadır (4,9).

Son araştırmalar, HBV DNA PCR yönteminin, klasik HBV DNA hibridizasyon yöntemlerinden daha duyarlı olduğunu göstermiştir. HBV DNA PCR yaklaşık olarak 10-50 genom eşdeğeri/mL gibi eser miktardaki HBV DNA'yı saptamaktadır. Böylece, HBV DNA hibridizasyon testleri negatif olan birçok hastada HBV DNA, PCR ile saptanabilmektedir. Doğrusu, enfeksiyonun klinik, biyokimyasal ve serolojik olarak **belirgin şekilde rezolüsyona uğradığı olgularda bile HBV DNA'nın PCR ile saptanabilmesi** pozitif test sonuçlarının biyolojik olarak değerlendirilmesinde önemli problemler doğurmaktadır. HBV DNA PCR'nin en önemli sakıncası, bir üst satırda değinilen kriterle birlikte elde olmayan sebeplerle kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflik riskidir (9,10,11).

VI-Kronik hepatit B olgularının izlemi:

Bir HBV enfeksiyonunun ilk karşılaşma anında değerlendirilmesi, tanısal prosedürlerin anlatıldığı bölümde değinilen yöntemlerle yapıldığında, olgunun kronik olduğu anlaşılıp ise, ilkin hastanın hangi kronik hastalık formuna ait olduğu ortaya konmalıdır. Bu kararlaştırılmış ve hastada yaşamı tehdit edebilecek ciddi bir sekel belirlenmemişse, etkin kontrol sağladığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuş olan bazı temel parametrelerin belirli aralıklarla kontrol edilmesi gerekmektedir. Bu iki kontrol disiplininin aşağıda belirtilen formata uygun olarak yerine getirilmesi ile güvenli bir izlem sağlanabileceği kararlaştırılmıştır (3):

1) İlk karşılaşma, ilk değerlendirme:

- (a) Anamnez, fizik baki
- (b) Tam kan sayımı, karaciğer paneli, protrombin zamanı
- (c) HBV replikasyonunun araştırılması (HBV DNA, HBeAg ve Anti-HBe)

- (d) Diğer olası nedenler (Anti-HCV, Anti-HDV)
- (e) Hepatosellüler kanser (HSK) araştırması (ultrasonografi ve alfa fetoprotein-AFP)
- (f) Tanımlama için hepatosellüler hasarın belirlenmesi (karaciğer biyopsisi)
- 2) İlk değerlendirilmede tedavi endikasyonu konmamış, izlem gerektiren hastalar:
- Bu olgular HBeAg pozitif, HBV DNA $>10^5$ kopya/mL, ALT normal olgulardır
- (a) Her 3-6 ayda bir ALT kontrolü
- (b) Bu kontrollerde ALT normalin üst sınırının (NÜS) 1-2 katından büyük ise 1-3 ayda bir ALT kontrolü
- (c) Bu kontrollerde de 3-6 ay süre ile ALT NÜS iki katından büyük bulunuyor ise ve hastada HBeAg pozitif, HBV DNA $>10^5$ kopya/mL olarak saptanıyor ise karaciğer biyopsisi ve tedavi düşünülür
- (d) Risk grubu içindeki hastalarda HSK araştırması (altı ayda bir AFP ve ultrasonografi)
- 3) İnaktif HBsAg taşıyıcısı:
- (a) Her 6-12 ayda bir ALT kontrolü
- (b) Bu kontrollerde NÜS 1-2 katından büyük ise serum HBV DNA kontrolü, diğer olası karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi
- (c) Risk grubu içindeki hastalarda HSK araştırması (altı ayda bir AFP ve ultrasonografi).

Kronik formlarda daha sık, inaktif taşıyıcılarda ise çok ender olarak gelişebilen hepatosit fonksiyon değişimlerinin zamanında ve gerçeğe uygun olarak saptanabilmesi HBV enfeksiyonlarının izleminde önemlidir. Günümüz tıbbının gereklerini yerine getirebilen merkezlerde araştırma amaçlı olarak kullanıma giren ve hepatobiliyer sintigrafi yöntemi ile elde edilen "Hepatosit Ekstraksiyon Fraksiyonu (HEF)" değerlerinin belirlenmesi klinisyene hepatosit fonksiyonlarındaki değişimleri zamanında ve güvenilir olarak izleme olanağı da sağlayabilmektedir (12).

Sonuç olarak, hepatit-B enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar yorumlanmasında çok önemli bir konsensus sağlanmıştır. Bu konsensusun ulusal yayınlarda gözardı edilmemesi HBV enfeksiyonunun sosyal, epidemiyolojik ve tıbbi önemini açıklılıkla kavranabilmesi açısından elzemdir. Kantitatif ve kalitatif göstergelerin gelişmiş moleküler yöntem ve testlerde olağanüstü bir önemi bulunmaktadır. Bu önemin görülmemesi çok yanlış epidemiyolojik ve klinik sonuçlara ve yanlış yorumlamalara ve hatta yanlış tedavilere yol açabilir.

Saygılarımla

Doğancı Levent (1) Güner R. Özgür (2)

(1) GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD 06018 Etlik-Ankara, Prof. Dr.

(2) Sarıkamış Asker Hastanesi, Kars, Uzm. Dr.

KAYNAKLAR

1. **Gökahmetoğlu S, Yıldırım A, Karaca N, Artan C, Özbal Y.** Hepatit B Yüzey Antijeni (HbsAg) Pozitif Askerlerin HBV-DNA Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* **2002**; 16(4): 415-7.
2. **Yetişkul ST, Aydın F, Çubukçu K ve ark.** HBV DNA'sının PCR ve hybridizasyon yöntemleri ile araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* **2002**; (1) 444-443.
3. **Lok ASF, McMahon BJ.** Chronic Hepatitis B. *J Hepatol* **2001**; 34: 1225-36.
4. **Krogsgaard K.** HBV DNA in Serum. *Applied Molecular Biology in the Evaluation of Hepatitis B Infection. Liver* **1988**; 8:257.
5. **Smith HM, Lau JYN, Davies SE, Daniels HM, Alexander GJM, Williams R.** Significance of Serum IgM Anti-HBc in Chronic Hepatitis B Virus Infection. *J Med Virol* **1992**; 36: 16.
6. **Carlioni G, Collaca S, Delfini C.** Detection of HBV Infectivity by Slot Hybridization in HBeAg Negative Chronic Carriers: HBV DNA in Sera of Asymptomatic and Symptomatic Subjects. *J Med Virol* **1987**; 21: 15.
7. **Schweitzer IL, Dunn AEF, Peters RL.** Viral Hepatitis in Neonates and Infants. *Am J Med* **1973**; 55: 762.
8. **Budkowska A, Dubreuil P, Poynard T.** Anti-PreS Responses and Viral Clearance in Chronic HBV Infection. *J. Hepatol.* **1992**; 15:26.
9. **Robinson WS.** Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, (Eds) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. 4th Edition, Vol 2. New York, Churchill Livingstone Inc. **1995**: 1406-1439.
10. **Miller RH, Robinson WS.** Hepatitis B Viral DNA Forms in Infected Liver. *Virology* **1984**; 137: 390-9.
11. **Yoakum GH, Korba BE, Lechner JR.** High Frequency Transfection and Cytopathology of HBV Core Antigen Gene in Human Cells. *Science*. **1983**; 222: 385-9.
12. **Güner ÖR.** Kronik Hepatit B Virüs İnfeksiyonlu Olguların Takibinde "Hepatosit Ekstraksiyon Fraksiyonu (HEF)" Ölçümlerinin Yeri. *Uzmanlık Tez* Ankara-2002

Mektup 2

16 Aralık 2002

Sayın Editör,

Değerli derginizin 16. cilt, birinci sayısının 123. sayfasında bir mektubum ve aynı cildin üçüncü sayısında da Sayın Doç. Dr. Hande Dağcı'nın bu mektubuma yanıtı yayınlandı. Sayın Dr. Dağcı yanıtında:

1. ["Gereç ve Yöntem" bölümü tümüyle referans 11'de (sayfa 358, 2. sütun, 2. paragraf) belirtilen kaynaklar yararlanarak uygulanmıştır],
2. "Page salin solüsyonunun içeriği başta 11. kaynakta olmak üzere, hemen hemen tüm parazitoloji kitaplarında ayrıntılı bir biçimde yer almaktadır.",
3. "Bu yöntemle bir hastadan başarılı bir şekilde *Acanthamoeba* sp. izole edilmiş ve fotoğraflar ile kanıtlanmıştır", demişlerdir.

Sayın Editör, hem sizin vaktinizi almak, hem de değerli derginizin sayfalarını işgal etmek istemem. Yalnız konunun açıklığa kavuşturulmasının gerekli olduğu görüşümdedir. Bu nedenle aşağıdaki konulara değinmek zorunda olduğum kanısındayım:

1. Sayın Dr. Dağcı'nın verdiği kaynağın 358. sayfasında *Acanthamoeba* türleri ile ilgili tek satır yoktur. Bu sayfada "Table 19.3" yer almaktadır. Ama *Acanthamoeba* türlerinin besleyici değeri olmayan agar plaklarındaki üretilmesine, aynı kaynağın 601-602. sayfalarında değinilmiştir. Bu bağlamda, 602. sayfanın 3. şikkının A bölümünde şöyle denmektedir: "After the fluid has been absorbed, seal the plates with a 5- to 6-in. length of 1-in. -wide Parafilm strip. Incubate the plate inverted at 37°C."

Halbuki Sayın Dr. Dağcı ve arkadaşları orijinal makalelerinde: "... Petri kutusunun etrafı hava kalmayacak şekilde parafilmle kapatılmış ve 37°C'lik etüve ters olarak konmuştur." demişlerdir. Ben bu ifadeye itiraz ettim. Çünkü üretilmek istenen canlı aeroptur, bu nedenle de anaerob bir ortam sağlamaya çalışmak amaçlanmamalıdır. Zaten esas kaynakta da böyle bir amaçtan bahsedilmemektedir. Aslında, direkt incelemede "*Acanthamoeba* spp. trofozoit ya da kistlerine rastlanmıştır." denilen bir örneğin ekildiği besiyerinde ancak "bir hafta sonra *Acanthamoeba* spp. trofozoitleri" nin saptanabilmiş olması da bu havasız ortama bağlı olabilir. Aksi halde çok daha kısa sürede üreme olması beklenirdi.

2. "Page salin solüsyonu"na gelince: bu solüsyonun içeriği adı geçen kaynakta 601. sayfada verilmiştir. Fakat bu solüsyon hemen hemen tüm parazitoloji kitaplarında ayrıntılı olarak yer almamaktadır. Örneğin yurt dışında P. C. Beaver ve arkadaşlarının, yurt içinde de Unat ve arkadaşlarının (ki kanımca ikisi de Parazitoloji Biliminin devleriydi) kitaplarında yoktur. Hatta Sayın Dr. Dağcı'nın mensubu bulunduğu Anabilim Dalı elemanlarının yayınladığı "Parazit Hastalıklarında Tanı" başlıklı ve 1997 yılında yayınlanmış kaynakta da bu konuda herhangi bir bilgi verilmemiştir. Keza, son yıllarda yurdumuzda ve yurt dışında yayınlanmış bir çok kitapta da bulunmamaktadır.

3. Ben mektubumda, "araştırmacılar bu amibi üretmemişlerdir" diye bir kanı belirtmedim. Bu nedenle, Sayın Dr. Dağcı'nın, "Bu yöntemle bir hastadan başarılı bir şekilde *Acanthamoeba* sp. izole edilmiş ve fotoğraflar ile kanıtlanmıştır" demek gereğini duymuş olmasını yadırgadım. Fakat keşke fotoğrafların nasıl çekildiği konusunda yazarlar biraz bilgi vermiş olsalardı.

Sayın Editör, mektubumu yayınlarsanız doğal olarak sevinirim. Çünkü, bu mektubu herhangi bir polemige girmek için değil, gerçeklerin anlaşılması ve yurdumuzda yeni yeni ilgi çeken bu konu hakkında genç araştırmacıların doğru bilgi edinmeleri için kaleme aldım. Ama, yayınlamaya gerek görmezseniz de bunu editör olarak sizin yetkiniz dahilinde kabul ederim.

Saygılarımı sunar, yeni yılda mutluluklar dilerim.

Prof. Dr. Güldame SAYGI
Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Parazitoloji Anabilim Dalı
58140 SİVAS
e-mail: gulendam@ada.net.tr

Mektup 3

Sayın Editör,

İnfeksiyon Dergisi'nin 2002; 16 (3): 325-327 numaralı sayfalarında yayınlanan "Dört farklı merkezin cerrahi yoğun bakım ünitesi hastalarından elde edilen stafilokok kökenlerinin vankomisin ve teikoplanine *in-vitro* etkinliğinin mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması" başlıklı ve yazarlar olarak E. Küçükateş ile başlayan makalede ikinci sırada adı geçmektedir. Makalenin Türkçe başlığı yanlıştır. Doğrusu "Dört farklı merkezin cerrahi yoğun bakım ünitesi hastalarından elde edilen stafilokok kökenlerinin vankomisin ve teikoplanine *in-vitro* duyarlılıklarının mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılması" olmalıdır.

Bu yanlışlığın düzeltilmesi için gereğini bilgilerinize saygılarımla sunarım.

Doç Dr Bekir KOCAZEYBEK
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İSTANBUL