
Dünyadaki Referans Serum Bankaları ve Önemi

Ayşegül GÖZALAN*, Demet KURTOĞLU*, Berrin ESEN*

* Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, ANKARA

Bugün infeksiyon ajanları evrimleşmekte ve kendilerine yeni konakçılar bulmakta, bulaşma yollarında farklı yollar izleyebilmektedir (mikrobiyal trafik). Yeni ortaya çıkan (emerging) bulaşıcı hastalıklar olarak bilinen bu hastalıkların etkenleri, aslında belki de bugün doğada mevcut bulunmaktadır. Gelişmekte olan teknoloji sayesinde ileride; geçmişe yönelik yapılacak çalışmalarla; bugün için yeni ortaya çıkan hastalıklara ışık tutmak mümkün olacaktır. Laboratuvar çalışmaları, bazı infeksiyonların öneminin, bazılarının ise ekolojilerinin ve değişen antikor patternlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak yeni bulgular sunacaktır. Bu yeni bulgular ise temel araştırmaların planlamasına katkıda bulunacaktır^[1,2]. Örneğin; bakteriyel, riketsiyal, viral ve parazitik etkenlerin neden olduğu infeksiyonların dünya çapında dağılımları hakkında bilgi edinilmesi, özellikle büyük ekonomik kayıplara neden olan zoonozların insanlara bulaş yollarının da ortaya çıkartılmasında planlanacak yeni çalışmalara ihtiyaç günümüzde hala vardır. Bu noktada serolojik çalışmalar önem kazanmakta, çoğunluğu seroepidemiolojik çalışmalarla oluşturulan ve idame ettirilen "Serum Bankaları"nın önemi ve gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Örneğin; Bulgaristan'ın dokuz farklı bölgesinde Q fever (*Coxiella burnetii*) seroprevalansını belirlemek için serum bankasından randomize olarak seçilen serumlarla yapılan bir çalışmada, hastalığın bu ülkedeki dağılımı gösterilmiştir^[3].

Serolojik testlerin hastalıkların tanısında önem kazanması serolojik sürveylerin başlangıcı için temel olmuştur. 1916 yılından itibaren doğum öncesi kliniklerine başvuran hastalara rutin olarak uygulanan Wassermann testi bu konuda atılan önemli bir adım olarak kabul edilmektedir. Ancak bu araştırma hastalığın doğal seyrini ortaya koymaktan çok vaka bulma esasına yönelik olarak uygulanmıştır. 1930 yılında ise iki araştırmacı tarafından poliomyelitte karşı toplumun bağışıklık düzeyi nötralizasyon testi kullanılarak araştırılmıştır. Bu çalışma serolojik sürveyler için dönüm noktası olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte, serolojik sürveyans tekniklerini ilk olarak 1935 yılında Dr. Paul, Alaska Eskimoları'nda poliomyelit tiplerinin araştırılması amacıyla geliştirmiştir. Bu çalışma, seroepidemiolojik çalışmalara da hız kazandıran klasik bir araştırma olarak kayıtlara geçmektedir^[4].

Seroepidemiolojik çalışmalarda amaç; hedef popülasyondan kan örneklerini sistematik yollarla toplamak ve bu örneklerin yeni ya da geçirilmiş infeksiyon hastalığı yönünden test edilerek hastalığın toplumdaki durumunu ortaya çıkarmaktır. Bununla birlikte çeşitli kronik hastalıkların biyokimyasal özelliklerinin belirlenmesi, serumda bulunan besleyici içeriklerin ölçülmesi ve serum proteinlerinin genetik

Reference Serum Banks in the World and Their Importance

Key Words: Serum bank, Seroepidemiology, Serological surveillance, Serosurveillance

Anahtar Kelimeler: Serum bankası, Seroepidemioloji, Serolojik sürveyans, Serosürveyans

özelliklerinin karakterize edilmesi seroepidemiolojik araştırmaların diğer kullanım alanlarını oluşturmaktadır^(4,5).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); 1960 yılında, seroepidemiolojik çalışmaların güçlendirilmesi amacıyla Amerika Birleşik Devletleri (ABD) (Department of Epidemiology and Public Health at Yale University, New Haven, Connecticut), Çekoslovakya (Institute of Epidemiology and Microbiology, Prague) ve Güney Afrika'da (South African Institute for Medical Research, Johannesburg) olmak üzere ulusal seviyede üç referans serum bankası kurmuştur. Ayrıca, birçok araştırmacı tarafından gerçekleştirilen sürveyans aktivitelerinin organizasyonunu sağlayabilmek için 1965 yılında, Cenevre'de bulunan merkez binasında "Epidemiolojik Sürveyans Ünitesi"ni kurmuştur. Bu gelişmeleri takiben 1968 yılında gerçekleştirilen 21. Dünya Sağlık Asemblası'nda bulaşıcı hastalıkların ulusal ve global sürveyansının yapılması tüm üye ülkeler tarafından kabul edilerek yasal hale getirilmiştir. Bu toplantılarda; sürveyans aktivitelerinin sürekliliğinin; özellikle spesifik infeksiyon etkenlerinin değişen koşullardaki durumlarının monitörize edilmesinde son derece önemli olduğu vurgulanmıştır^(6,7). 1971 yılına gelindiğinde ise bu kez Japonya'da (National Institute of Health in Tokyo) dördüncü ulusal serum bankası oluşturulmuştur. Bu gelişmelerin ışığında; tüm serum bankalarının aktiviteleri ve genel prensipleri DSÖ'nün teknik raporu olarak hazırlanarak yayınlanmıştır^(1,4,6,8).

Bu rapora göre serum bankalarının kurulma amaçları;

1. İnfeksiyon etkenlerinin dağılım haritalarını oluşturmak,
2. İnfeksiyon etkenlerinin konak-rezervuar-vektör ilişkisini göstermek,
3. Aşılama programlarının planlama ve değerlendirilmesini yapmak,
4. Genetik ve biyokimyasal yapının belirlenerek kronik hastalıkların nedenlerini saptamak olarak önerilmiştir.

Görevleri ise;

1. Saha çalışmasının kalitesine ve referans serum bankasının kapasitesine bağlı olarak toplanılan serumların/formların kabulü ve korunması,
2. Geçmişe yönelik araştırmaların yapılabilmesi için serum seçilmesi ve saklanması,
3. Resmi izin kullanılarak laboratuvarlar ile iş birliğinin sağlanması,

4. Referans bankalarında toplanan serumlar için serum bankası ve iş birliği içerisinde olduğu laboratuvarların çalışmaları hakkında bilgi alışverişinde bulunması,

5. Serum örnekleri ve araştırma sonuçlarına ait verilerin bilgisayar programına kaydedilmesi,

6. Kazanılan deneyimlerin daha sonra yapılacak araştırmalar için kullanılması, sağlık otoriteleri ile görüş alışverişinde bulunulması,

7. Saha araştırmalarının planlama ve uygulama aşamalarının direkt olarak gerçekleştirilmesi,

8. Eğitim programlarının oluşturulmasıdır.

Aynı raporda; ulusal serum bankalarının, ulusal ve uluslararası alanda kabul edilmiş ve saha araştırmalarının içerisinde aktif olarak yer alabilme özelliğinin olması gerektiği de vurgulanmaktadır.

Serum bankalarında, mevcut stokların korunması ve arttırılması amacıyla seroepidemiolojik saha araştırmalarının sistematik olarak sürdürülmesi çok önemlidir. Laboratuvar çalışmaları ile referans serum bankalarının iş birliği son derecede önemli olup, bu anlamda önemli araştırmalar bildirilmektedir. Örneğin; yüksek kızamık antikor titresinin subakut sklerozan panensefalite, Epstein-Barr virüsünün infeksiyöz mononükleoz hastalığına neden olması ve "Australia" antijeninin hepatit ile ilişkisi bu tip araştırmalara örnek olarak gösterilebilir^(4,6).

Özellikle seroimmünolojik sürveyler, bulaşıcı hastalık sorununun büyüklüğünü ortaya koymada, aşı önceliklerini belirlemede ve immünizasyon programlarını planlama, uygulama ve değerlendirmede sıkça kullanılmaktadır. Tüm bu veriler diğer epidemiyolojik bilgilerle birlikte değerlendirildiğinde serosürveyler halk sağlığı politikalarının belirlenmesinde vazgeçilmez olmaya başlamıştır. Bu programlar sağlık sistemi iyi çalışmayan gelişmekte olan ülkeler için ise halen oldukça önemli bir veri kaynağı olarak kabul edilmektedir^(5,6).

Son yıllarda gelişmekte olan ülkelerin özellikle infeksiyon hastalıklarına ve genişletilmiş bağışıklama programı sonrasında poliomiyelit, kızamık, boğmaca ve difteri hastalıkları için bağışıklık durumunu belirlemeye yönelik serosürveylere konsantre olmaları önerilmektedir. İngiltere'de kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşı programının etkilerini görmek amacıyla ilk olarak 1987 yılında serolojik sürveyans programı başlatılmıştır. Bu araştırmanın sonucunda okul yaşındaki çocukların kızamığa karşı duyarlı oldukları görülmüş ve bu çocukları korumak amacıyla 1994

yılında ulusal aşı kampanyası başlatılmıştır^[9,10]. Birçok Avrupa ülkesi buna benzer ulusal serolojik sürveyans programlarına sahip olmakla birlikte bu ülkelerin sonuçları, kullanılan laboratuvar testlerinin farklılığından dolayı karşılaştırılmamaktadır. Bu nedenle 1996 yılında Danimarka, İngiltere, Fransa, Almanya, İtalya ve Hollanda'nın katılımlarıyla aşı ile önlenabilir hastalıkların serolojik sürveyansında standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla Avrupa seroepidemiolojik network (European Sero-Epidemiology Network-ESEN) projesi başlatılmıştır. Projenin ana amaçlarından biri katılımcı her ülkede ulusal serum bankalarının oluşturulmasıdır. Ayrıca; bu merkezlerin ülkeler arasındaki iş birliğinin sürdürülmesinde en önemli unsur olduğu da vurgulanmaktadır^[9].

Bazı ülkelerde ulusal serum bankaları o ülkenin önemli bazı sağlık problemleri için planlanan projelerin de bir parçası olarak yer almaktadır. Örneğin; 1990 yılından itibaren "Human Immunodeficiency Virus (HIV)" enfeksiyonlarının Tayland için ciddi bir problem olmaya başlaması nedeniyle 1993-1996 yıllarını kapsayan ve Japon Hükümeti'nin desteğiyle sürdürülen bir proje başlatılmıştır. Bu proje kapsamında kurulan serum bankasının amacı yeni ve yeniden ortaya çıkan hastalıkların saptanması olarak belirlenmiştir^[11]. Benzer olarak Tayvan'da 1989 yılında hepatit B için başlatılan bir proje kapsamında aynı amaçlarla serum bankası kurulmuştur^[12].

Ülkemizde ilk ulusal serum bankası 2000 yılında, "Türkiye'de Enfeksiyon Hastalıklarının Kontrolü Projesi" dahilinde Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı (RSHMB) Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü bünyesinde kurulmuştur. İlk aşamada; 2000-2001 yıllarında 26 sağlık ocağı bölgesinde gerçekleştirilen seroepidemiolojik sürveyans araştırmalarından elde edilen 2099 serum örneği RSHMB Ulusal Serum Bankası'nda -80°C'de korunmaya alınmıştır. Serum örnekleri kod numaraları verilerek steril şartlarda tüplere ayrılmış ve birer örnekleri genişletilmiş bağışıklama programı kapsamındaki difteri, boğmaca, tetanoz, poliomyelit, kızamık ve hepatit B'ye karşı gelişen antikor titrasyonlarının değerlendirilmesi amacıyla ilgili laboratuvarlara gönderilmiştir. Tüm serumlara ait kişisel bilgiler ve laboratuvar sonuçları serum bankasına ait bilgisayar programına kaydedilmiştir. Serum bankasında korunan serumların halk sağlığı yönünden öncelikli hastalıkların kontrolü için yapılacak laboratuvar çalışmalarında kullanılması ve seroepidemiolojik sürveyans araştırmalarına devam edilerek serum sayısının artırılması amaçlanmaktadır^[13].

Ülkemizdeki örneğe benzer olarak; Kore'de bulunan ulusal serum bankası, Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsü'nde epidemiyoloji ünitesinin bünyesinde oluşturulmuştur. Bu bölüm halen ulusal önceliklere uygun olarak toplumun bağışıklık düzeylerinin ölçülmesi için serum toplamaktadır ve diğer enstitülerle bilgi alışverişine önem vermektedir. Epidemiyoloji bölümü seroepidemiolojik sürveyans aktivitelerinde buluşucu ve kronik hastalıklara öncelik tanımaktadır^[14].

ABD'nin önemli bir sağlık organizasyonu olan "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)"; salgın araştırmalarından ve çeşitli saha çalışmalarından gelen serumları bünyesinde bulunan serum bankasında saklamaktadır. 1976 yılında ABD'nin Philadelphia şehrinde gerçekleştirilen bir lejyon toplantısında, üyeler arasında etkeni bulunmayan şiddetli bir pnömoni salgını tanımlanmıştır. Araştırmacılar bu hastalardan topladıkları örnekler aylar sonra geri dönerek lejyoner hastalığının etkenini göstermişlerdir. Serum örneklerinin %90'ında *Legionella pneumophila*'ya karşı oluşmuş antikor titrasyonları saptanmıştır. Serum bankasının, bu salgının etkeninin ortaya çıkartılmasında kullanılmış olması CDC'yi harekete geçirmiş ve daha uygun depolama şartları ve CDC'nin tüm bölümlerine hizmet verebilmesi konusunda 1995 yılında bir önerge çıkartılmıştır. Bir diğer örnek olarak; 1970 yılında hepatit B antikor titrasyonlarının araştırılması için toplanan örnekler kullanılarak CDC tarafından 1980 yılında HIV'in serokonversiyon paternleri tanımlanmıştır. Bugün; CDC'ye ait serum bankası 8.5 milyon örnek depolayabilme kapasitesine sahiptir^[15-17]. Serum örneklerinin büyük kısmı (yaklaşık 7 milyon örnek) 190 adet likit nitrojen dondurucuda saklanmaktadır. Bu merkezde bulunan serumların alındıkları kişilere ait son derece yeterli ve güvenilir bilgiler bilgisayar programlarına kaydedilmekte ve bu bilgiler laboratuvar çalışanları için yol gösterici olmaktadır^[18].

Çağımızın büyük sağlık sorunu olarak kabul edilen kanserin nedeni ve tedavisine yönelik araştırmaların halen netice vermemiş olması nedeniyle genellikle bu konuda çalışan merkezlerde gelecekte yapılması planlanan araştırmalar için serum bankalarının oluşturulmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni geliştirilen test yöntemlerinin kanser hastalarından alınan örnekler üzerinde denenmesi araştırmacılara büyük avantaj sağlamaktadır. Örnekleri korumanın bir diğer önemli nedeni ise kullanılan testleri tekrar edebilmek ve farklı laboratuvarların sonuçlarını karşılaştırabilmektir^[19,20].

Kanser araştırmaları için kurulmuş olan en eski serum bankası Norveç'te bulunmaktadır (Janus Serum Bank-1972). Bu serum bankasına özellikle kanser araştırmaları için potansiyel önemi olan kişilerden alınan kan örnekleri kabul edilmektedir ve bugün; 315.000 kişiden elde edilen 600.000 serum örneği bulunmaktadır. Halen bu merkezin serumları kullanılarak yürütölmekte olan 10 önemli proje mevcuttur^[21-23]. Projeler İskandinavya, İngiltere, Almanya, ABD ve Avustralya ile iş birliğinde yürütölmektedir. Araştırmacılara, serum bankasından bir hasta örneğine karşılık ortalama üç kontrol serumu (yaş ve cinsiyet özelliği yönünden benzeri seçilmiş) olmak üzere toplam 500 ile 3000 örnek sağlanabilmektedir. Laboratuvar sonuçları alınana kadar serumların hangi gruba ait oldukları araştırmacılara bildirilmektedir.

ABD'de bulunan Ulusal Kanser Araştırma Enstitüsü'nde ise (National Cancer Institute) bugün 6 milyon örnek, yaklaşık 400-500 dondurucu içerisinde saklanmaktadır. Örnek bankasına; her yıl bir milyondan fazlası eklenmektedir. Bu örnekler, çeşitli hastalıkların araştırılması için yıllarca sürdürölen klinik araştırmalar yolu ile toplanmaktadır. Depolamada kullanılan yöntemler; likit nitrojen dondurucular (-150°C) veya mekanik donduruculardır (-80°C). Doku örnekleri ise parafin blokların içerisinde saklanabilmektedir. Ulusal Kanser Araştırma Enstitüsü'nde özellikle kanserin genetik analizinin yapılabilmesi için kan, idrar, serum ve plazma örnekleri toplanmaktadır. Kapasitesinin büyüklüğü nedeniyle bu merkezde toplanan örnekler gelecekte yapılacak genomik ve moleküler tanı alanındaki çalışmalar için önemli bir kaynak olacaktır^[15].

Tüm bu geniş kapasiteli ve çalışma prensipleri kesin olarak belirlenmiş olan serum bankalarının yanı sıra bazı serum bankalarının da ulusal referans merkezlerde belli araştırmaların sürdürölmeleri için oluşturulduğu dikkati çekmektedir. Örneğin; Hollanda'da difteri antitoksin düzeylerinin belirlenmesi amacıyla Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsü tarafından 1995-1996 yıllarında 9948 serum örneği toplum temelli serosürvey ile toplanarak enstitü içerisinde serum bankası oluşturulmuştur^[24]. Bazı serum bankaları ise özellikle parazitik hastalıkların endemik olduğu bölgelerde büyük kısmı hastalardan olmak üzere serum örneği toplanarak oluşturulmaktadır. Örneğin; İsviçre Tropikal Hastalıklar Enstitüsü'nde Ekvator, Kamerun, Nijerya gibi filariyal hastalıkların endemik olduğu Afrika ülkelerinde yaşayan kişilerden toplanan serum örnekleri depolanmaktadır. Serum örnekleri özellikle onkoserkiasis gibi filariyal hasta-

lıkların tanısı için yeni laboratuvar yöntemlerinin geliştirilmesi amacıyla her ülkeden araştırmacı tarafından kullanılabilir^[25,26].

Sonuç olarak; bulaşıcı hastalıkların neden olduğu epidemiyolojik problemler (yeni infeksiyon ajanları, yavaş virüsler, onkogenik virüsler veya diğer infeksiyon etkenleri) toplumları tehdit eden en büyük sorun olarak düşünölmekle birlikte, günümüzde genetik yapı ve serumdaki kimyasal değişikliklerin saptanması da giderek önem kazanmaktadır. Bu nedenle laboratuvar yöntemlerinin geliştirilmesinin yanı sıra serosürveyans çalışmalarının da çok amaçlı olarak planlanması gerekmektedir. Örneklerin toplanması ve serum bankalarında stoklanmasında kullanılacak yöntemler ve organizasyon basamakları iyi düşünölmeli ve uygulamaya geçilmelidir. Bunun gibi çok disiplinli çalışmalar, ulusal düzeydeki laboratuvarların ve epidemiyoloji bölümlerinin iş birliği içerisinde olması ulusal sağlık problemlerinin saptanması için önemlidir. Laboratuvar kapasitesi sınırlı olan ülkeler ise çok amaçlı sürveylerin planlama ve uygulama aşamalarında diğer ülkeler ile birlikte çalışmaya yönlendirilmelidir. Bu nedenle; serolojik çalışmaların uluslararası düzeyde yürütölmeleri ve merkezi bir bilgisayar programı ile iş birliği sağlanması mevcut bilgilerin paylaşılması için önemlidir. Zaman içerisinde bu bilgilerin paylaşılmasıyla gerek ulusal gerekse uluslararası düzeyde, bulaşıcı hastalıkların kontrol stratejilerinin geliştirilmesine yönelik ortak politikaların oluşturulması kaçınılmaz olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Granat P. Proposal for reference serum bank. *N Engl J Med* 1977;227:227.
2. Akın L. Yirmibirinci yüzyılda bulaşıcı hastalıklar. *Yeni Türkiye* 2001;39:700-709.24.
3. Serbezov V, Kazar J, Novkirishki V, Gatcheve N, Kovacova E, Voynova V. Q fever in Bulgaria and Slovakia. *Emerg Infect Dis* 1999;5:388-94.
4. Evans AS. Surveillance and seroepidemiology. In: Evans A (ed). *Viral Infections of Humans; Epidemiology and Control*. 3rd ed. New York: Plenum Medical Book Company, 1989:51-73.
5. Protocol for the assessment of national communicable disease surveillance and response systems. *Guidelines for Assessment Teams World Health Organization /CDS/CSR/ISR/2001.2*
6. Multipurpose Serological Surveys and Serum Reference Banks. *Wld Hlth Org Techn Rep Ser* 1970;No:454.
7. Riding MH, Bell EJ, Reid D, Clements GB. The Scottish Serum Bank and surveillance of infection. *Commun Dis Scot* 1990;24:7-10.
8. <http://www.med.yale.edu/library/exhibits/publichealth/publichealth3.html> Erişim Tarihi: 30.04.2003.

9. Osborne K, Weinberg J, Miller E. The European sero-epidemiology network. *Eurosurveillance* 1997;2:20-31.
10. Ramsay M, Gay N, Miller E, et al. The epidemiology of measles in England and Wales: Rationale for the 1994 national vaccination campaign. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1994;6:107-8.
11. <http://www.jicathai.or.th/<icaeg/02e-project/04e-diseases.htm> Erişim Tarihi: 30.04.2003.
12. http://www.cdc.gov.tw/En/dlrd/ShowPublication.ASP?RecNo_572 Erişim Tarihi: 12.05.2003.
13. Gözülan A, Kurtoğlu D, Miyamura K, et al. Ulusal Serum Bankası. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (30 Eylül-5 Ekim 2002) Kongre Özet Kitabı. Antalya, 2002:401.
14. http://nih.gov.kr/html/eng_html/dc1.html Erişim Tarihi: 30.04.2003.
15. Tarapchac P. Biorepositories hold the keys to disease research. <http://www.advanceforal.com./common/editorial/editorial.asp?CC=4918> Erişim Tarihi: 02.05.2003.
16. <http://www.cdc.gov/od/ads/caspir/bakgrnd.htm> Erişim Tarihi: 02.05.2003.
17. <http://www.cdc.gov/od/ads/caspir/facility> Erişim Tarihi: 02.05.2003.
18. Brunner M, Sigal LH. Use of serum immune complexes in a new test that accurately confirms early Lyme disease and active infection with *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol* 2001;39:3213-21.
19. Masnyk IJ, Sears M, Vorle D, Go VL, Dunsmore M. Serum bank for biological markers for reast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:875-6 (abstract).
20. Dorgan JF, Longcope C, Stephenson HE, et al. Relation of prediagnostic serum estrogen and androgen levels to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:533-9 (abstract).
21. <http://www.kreft.no/forhelsepersonell/janusserum-bank/english> Erişim Tarihi: 09.05.2003
22. Anttila T, Saikku P, Koskela P et al. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001;285:47-51.
23. Ward EM, Schulte P, Grajewski B, et al. Serum organochlorine levels and breast cancer: A nested case-control study of Norwegi women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1357-67.
24. Melker HE, Berbers GAM, Nagelkerke NJD, Conyn-van Spaendonck MAE. Diphtheria antitoxin levels in the Netherlands: A population-based study. *Emerg Infect Dis* 1999;5:694-700.
25. http://www.math.smith.edu/~sawlab/OnchoNet/2/Brief_Updates.html Erişim Tarihi: 30.04.2003.
26. Wu Y, Egerton G, McCarthy JS, Nutman TB, Bianco AE. Human immune responses to infective stage larval-specific chitinase of filarial parasite, *Onchocerca volvulus*, Ov-CHI-I. *Filarial Journal* 2003;2: (<http://www.filariajournal.com/content/2/1/6>)

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Ayşegül GÖZALAN

Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı

Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü

ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 05.06.2003

Kabul Tarihi: 26.04.2004