

# KAN DONÖRLERİNDE İZOLE HEPATİT B VİRÜS CORE ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI

Doç. Dr. Selçuk Kaya<sup>1,2</sup>, Dr. Hasan Kesbiç<sup>1</sup>, Yrd. Doç. Dr. Güçhan Alanoğlu<sup>2</sup>, Doç. Dr. Buket Cicioğlu Arıdoğan<sup>1</sup>, Yrd. Doç. Dr. Emel Sesli Çetin<sup>1</sup>, Dr. Tekin Taş<sup>1</sup>, Doç. Dr. Mustafa Demirci<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kan Merkezi, Isparta

## ÖZET

• **Amaç:** Hepatit B Virus (HBV) enfeksiyonu için seropozitifliğin bilinmesinde önemli olan göstergeler HBsAg yanında anti-HBs ve anti-HBc'dir. Bu çalışmada, kan donörlerinde hepatit B virus enfeksiyonu belirteçleri ve izole anti-HBc pozitifliği oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

• **Materyal ve Metod:** Ayrıca izole anti-HBc pozitif donörlerin HBV bulaştırmacılık göstergeleri araştırıldı. Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi'ne 2007 Şubat-Mayıs ayları arasında başvuran 2.538 kan donörü çalışmaya alındı.

• **Bulgular:** Kan donörlerinden 38'i HBsAg pozitif bulundu ve geriye kalan 2.500 HBsAg negatif kan donörü serum örneklerinde anti-HBc total çalışıldı. Bu çalışma sonucunda 401 serum örneğinin anti-HBc pozitif olduğu tespit edildi. Bu serumların hepsinde anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe testleri çalışıldı. Bölgemiz

kan donörlerinin %17,3'ünde hepatit B enfeksiyon belirteçlerinden en az biri pozitif olarak bulundu. Anti-HBc pozitif 401 donörün, 349 (%87)'u anti-HBs pozitif, 11 (%2,7)'i HBeAg pozitif ve 125 (%31,1)'i anti-HBe pozitif olarak bulundu. Anti-HBc, anti-HBs ve anti-HBe 114 donörde ve anti-HBc, anti-HBs ve HBeAg ise 8 donörde birlikte pozitif idi. 38 örnekte sadece anti-HBc pozitif iken anti-HBs, anti-HBe, HBeAg negatif bulundu.

• **Sonuç:** Sonuç olarak, Isparta yöresi kan donörlerinde hepatit B karşılaşma oranları Türkiye'deki diğer bölgelerdekenden düşük bulunmuştur. Kan donörlerinde tespit edilen %2 oranındaki izole anti-HBc pozitifliği, izole anti-HBc pozitif kan donörlerinin HBV bulaştırılmasında potansiyel bir risk grubu oluşturabileceğini ortaya koymuştur.

• **Anahtar Kelimeler:** Hepatit B virus, izole anti-HBc, donör. Nobel Med 2009; 5(Suppl 1): 17-21

## ABSTRACT

### THE INVESTIGATION OF ISOLATED HEPATIT B VIRUS CORE ANTIBODIES IN BLOOD DONORS

• **Objective:** In this study we aimed to determine the rate of Hepatitis B virus infection markers and the isolated anti-HBc positivity among blood donors. In addition, the HBV infectivity indicators are investigated in the isolated anti-HBc positive donors

• **Material and Method:** 2,538 donors referring the Blood Bank of Hospital between February and May 2007 participated in the study.

• **Results:** HBsAg was detected among 38 of the donors. The serum samples of the rest 2,500 were assayed for anti-HBc total. 401 samples were found to display anti-HBc

positivity, and all were tested for anti-HBs, HBeAg and anti-HBe. At least one hepatitis B virus infection marker was detected to be positive among 17.3 % of blood donors in our region. 349 of 401 anti-HBc positive donors were anti-HBs positive, 11 (2.7%) HBeAg positive, and 125 (31.1%) were anti-HBe positive. 38 were only positive for anti-HBc, and negative for anti-HBs, anti-HBe and HBeAg.

• **Conclusion:** In conclusion, although the rates of encountering the Hepatitis B virus among donors of Isparta region was found lower than other parts of Turkey. The rate of 2% for isolated anti-HBc positivity in blood donors emphasized the fact that isolated anti-HBc positive blood donors constitute a potential risk group for the transfer of HBV infection.

• **Key Words:** Hepatitis B virus, isolated anti-HBc, donor Nobel Med 2009; 5(Suppl 1): 17-21

## GİRİŞ

Hepatit B virusu (HBV) tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olan akut ve kronik B hepatiti hastalığının etkenidir. Bu hastalığın tanısında serumdaki virus yüzey ve kor göstergeleri yardımcı olur. HBsAg, akut hastalık süresince serumda pozitif saptanır. İyileşme ile birlikte ortadan kalkan HBsAg'in 6 aydan uzun süre pozitif saptanması taşıyıcılığı gösterir. Hepatit B kor antijenine karşı antikörler (anti-HBc) HBsAg'den sonra gelişir ve çok uzun süre pozitif kalır.<sup>1</sup> Nadiren hem HBsAg ve hem de anti-HBs negatif olduğu durumda, anti-HBc tespit edilebilmektedir.

Bu izole anti-HBc pozitifliği 5 ihtimalle açıklanabilir.<sup>2</sup> Birincisi, anti HBs'nin pozitifleşmesinden önce HBsAg'in serumda tespit edilemediği dönem (pencere periyodu); serumda sadece anti-HBcIgM pozitifliği ile hastalık tanınabilir. İkincisi, özellikle HBsAg ekspresyon/sekresyonunun ya da HBV replikasyonunun supresyonu ile giden diğer HBV belirteçlerinin yalnızca negatif olduğu şüpheli kronik HBV infeksiyonudur. Üçüncüsü, izole anti-HBc infeksiyonun iyileşmesinden sonra anti-HBs'nin tespit edilebilme seviyelerinin altına indiği geç immün dönemi yansıtabilir. Dördüncüsü, anti-HBc'nin pasif transferi ve sonuncu olarak da, non-spesifik yalancı reaksiyon söz konusu olabilir. Yapılan çalışmalar izole anti-HBc pozitiflik oranının toplumda saptanan HBsAg pozitifliği oranı kadar olduğunu bildirmektedir.<sup>3,4</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalar bu oranın ortalama %3-5 kadar olduğunu göstermektedir.<sup>5-7</sup>

Kan bankaları donör kabulünde asemptomatik gönüllülerde HBsAg testi uygulamaktadır. Asemptomatik gönüllülerden HBsAg negatif tesbit edilenler sağlıklı do-

nör olarak kabul edilmektedir. Ancak HBsAg negatif olan bir kişi virusla karşılaşmış olabilir. Çünkü şahıs HBV ile infekte olduğu halde serumda HBsAg tesbit edilemeyebilir ve anti-HBc ve HBV-DNA testleri yapılmadan bu durum atlanabilir.<sup>8</sup> Kan bankalarında anti-HBc araştırılması rutin olmadığından HBsAg'nin ekspresyonunun yapılmadığı kronik hepatitli veya pencere periyodundaki bazı vakalar tesbit edilemeyebilir. Bu durum transfüzyon yoluyla hepatit bulaştırılmasına yol açabilir. B hepatitinin uzun dönem sonuçları ve toplumsal boyutu düşünüldüğünde bu durumun ne kadar önemli olduğu anlaşılabilir.<sup>8,9</sup> HBsAg negatif olgularda, HBV-DNA'nın saptanmış olması özellikle kan donörlerinde izole anti-HBc pozitifliğinin araştırılması gerekliliğini ortaya koymuştur.<sup>10,11</sup> Bundan dolayı izole anti-HBc pozitifliği birçok ülkede donör tarama kriterleri arasına girmiştir ve izole anti-HBc pozitif saptanan kişiler donör olarak kabul edilmemektedir.

Bu çalışmada, çeşitli hepatit B virus belirteçlerinin tespiti ile kan donörlerinde hepatit B virusu ile karşılaşma oranlarının araştırılması, ayrıca izole anti-HBc pozitif donörlerinin bulaştırıcılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Şubat-Mayıs 2007 tarihleri arasında Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi'ne başvuran 2.538 kan donörü çalışmaya alındı. 2.538 kan donörü; 18-65 yaş arası gönüllüler içinden seçilmiş ve anti-HCV, HIV ve HBsAg testleri VITROS (Johnson&Johnson Company) cihazında ELISA yöntemiyle taranmıştır. Bu çalışma için, Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış ve kan donörleri çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Kan →

donörlerinden 38 (%1,49)'i HBsAg pozitif bulunmuş ve ileri çalışmalara alınmamıştır. Geriye kalan 2.500 HBsAg negatif kan donörü, total anti-HBc tespiti için çalışmaya dahil edilmiştir. Bu 2.500 kan donörü HCV ve HIV yönünden negatif.

Geriye kalan HBsAg negatif 2.500 serum örneğine anti-HBc total testi çalışıldı. Bu çalışma sonucunda 401 serum örneği anti-HBc total pozitif olarak bulundu. 401 adet total anti-HBc pozitif serum örneğine; anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe testleri çalışıldı. İzole total anti-HBc pozitif bulunan serum örneklerinde ayrıca anti-HBc IgM antikorlarına da bakıldı.

Anti-HBc total, Anti-HBs, HBeAg Anti-HBe ve Anti-HBc IgM (DIA PRO, Diagnostic Bioprobes, Milano-Italy) testleri insan serumunda HBV virusuna spesifik antijen ve antikorların tespitinin yapıldığı ELISA yöntemleridir.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 2.538 kan donöründen 38'i HBsAg pozitif bulundu. Yani Hepatit B taşıyıcılık oranı %1,49 olarak bulunmuştur. Geriye kalan HBsAg negatif 2.500 serum örneğinin tamamına anti-HBc testi çalışılıp, 2.099 örnek anti-HBc negatif bulunurken, 401 (%16,04) örnek anti-HBc pozitif tesbit edildi. Sonuçta bölgemiz kan donörlerinde hepatit B ile karşılaşma oranı %17,3 olarak bulundu.

Anti-HBc pozitif 401 donör serum örneğinde sırasıyla anti-HBs, anti-HBe ve HBeAg testleri çalışıldı. Anti-HBc pozitif 401 donörün, 349 (%87)'ü anti-HBs pozitif, 52 (%13)'si negatif bulundu. Yani izole anti-HBc pozitifliği %2 (52) olarak bulundu. Yine anti-HBc pozitif 401 donörün, 11 (%2,7)'i HBeAg pozitif ve 125 (%31,1)'i anti-HBe pozitif tesbit edildi. Anti-HBc, anti-HBs ve anti-HBe 114 donörde ve anti-HBc, anti-HBs ve HBeAg ise 8 donörde birlikte pozitif idi. Böylelikle 11 donörde anti-HBc ile anti-HBe ve 3 donörde de anti-HBc ve HBeAg pozitif bulundu (Tablo 1). İzole Anti-HBc pozitifliği bulunan 52 donörün 38 (%73)'ünde anti-HBe ve HBeAg'u da negatif bulunurken (salt HBC pozitifliği), 14'ünde anti-HBe/HBeAg'inden en az biri pozitif bulundu. Buna göre; salt anti-HBc pozitiflik oranı %1,49 olarak bulundu. İzole Anti-HBc pozitif ve anti-HBs negatif 52 donörün yalnızca 1 (%1,9)'inde anti-HBcIgM pozitif bulundu.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

HBV ile karşılaşma oranlarına bakılabilmesi için farklı yöntemler uygulanabilir. HBV ile karşılaşma oranları hakkında bilgi edinebilmek için HBsAg, anti-HBc total ve anti-HBs değerlerine bakılabilir. Bu üç testten her-

**Tablo 1:** Anti-HBs pozitif-negatifliğine göre HBeAg ve anti-HBe pozitifliği

	Anti-HBs (+) (n=349)	Anti-HBs (-) (n=52)
HBe Ag (+) n=11	8 (%63,1)	3 (%5,7)
Anti-HBe (+) n=125	114 (%32,6)	11 (%21,1)

hangi birinin veya ikisinin birlikte pozitifliği toplamı bize HBV ile karşılaşma oranını verir. Ancak anti-HBs antikorları aşılama sonucunda anti-HBc total oluşmadan bulunabileceği için, günümüzde bu testin uygulanması çok doğru değildir. Bu nedenle HBsAg, anti-HBc total düzeylerine bakılarak birinin, ya da her ikisinin pozitifliği bizlere karşılaşma oranlarını vermesi açısından önemlidir. Bu çalışmada, 2.538 kan donörü örneğinde 38 tane HBsAg pozitif tesbit edildi. Yani taşıyıcılık oranı %1,49 olarak bulundu. Geriye kalan 2.500 örneğin 401'inde (%16) anti-HBc total pozitif bulunması ile karşılaşma oranının maksimum %17,3 olduğu gösterildi. Yalnız sadece anti Hbc total pozitifliği, çapraz reaksiyonları sonucu yalancı pozitiflikten kaynaklanabileceği ihtimal dahilindedir. Bu nedenle de karşılaşma oranları %1-1,5 civarında yüksek bulunabilir. Türkiye'de karşılaşma oranı %20-60 sınırları arasındadır.<sup>12</sup> Ülkemiz bu oran ile dünyada orta endemite grubu ülkeler içindedir.

Bu çalışmada bulunan oran ülkemiz ortalamasından düşüktür. Ancak bu çalışmadaki oranın düşük çıkması çalışmaya alınan grubun kan donörlerinden seçilmiş olmasından kaynaklanabilir. Çünkü kan donörlerinde HBsAg pozitif olanların tekrar kan vermeye gelmemeleri ve hasta olanların donör olarak kabüllerinin kısıtlanmış olması gibi sebeplerle oranlar da düşük çıkmış olabilir. Yine de bulunan taşıyıcılık ve karşılaşma oranlarının, orta endemite grubunda yer alan ülkemizde görülen oranlardan düşük çıkması; üstelik ülkemizde 1998 yılında başlayan aşı çalışma programından önceki toplumu gösterdiği için de sevindiricidir. Çünkü çalışma grubumuzda yaş dağılımı 18-65 sınırları arasındadır. 1998 yılında başlayan Hepatit B aşı çalışmaları ile ülkemizde HBsAg taşıyıcılık ve karşılaşma oranlarında bir azalma olacağı muhakkaktır. Bu aşılama programı ile ileriki yıllarda bu oranların bu bölge için karşılaşma oranlarının bu seviyede olması ve aşılama programı ile ileriki yıllarda bu oranların bu bölge dahil tüm ülkemiz için daha da düşüş göstereceği ümit edilebilir. Anti-HBc normalde HBsAg ile birlikte (akut ve kronik hastalık ile taşıyıcılarda) veya anti-HBs ile birlikte (infeksiyonu doğal yoldan geçirenlerde) bulunur. Ancak HBsAg ve anti-HBs'nin negatif saptandığı olgularda da anti-HBc pozitifliğine rastlanmaktadır. Bu serolojik profilin prevalansı toplumlara göre değişmektedir (%0,1-20 arasında) ve dünyadaki dağılımı kronik HBsAg taşıyıcılık oranı ile paralellik göstermektedir.<sup>13,14</sup> Tunus'tan bildirilen bir çalışmada izole anti-HBc prevalansı %2,8 iken, İrlanda'da bu oran →

%0,51, Almanya'da mahkumlar arasında yapılan bir çalışmada ise %19,2 olarak bildirilmektedir.<sup>3,4,15</sup> Ülkemizde yapılan çalışmaları incelediğimizde, Özacar ve arkadaşları<sup>7</sup> bu oranı %3,<sup>23</sup> Mert ve arkadaşları<sup>16</sup> ise %5 olarak saptamışlardır. Bizim çalıştığımız grupta izole anti-HBc pozitiflik oranı %2 olarak tesbit edildi. Bu oran ülkemiz oranlarından biraz daha düşüktür. İzole anti-HBc pozitif 52 donörün 39 (%75)'unda anti-HBe ve HBeAg negatif bulunmuştur. İzole anti-HBc pozitiflerin 3/4'ünü temsil eden salt anti-HBc pozitifliği olarak tanımlanan bu grup, yanlış pozitiflik veya çok az bir ihtimalle mutant suşların varlığından kaynaklanabilir.

Transfüzyonla geçen HBV ile HBsAg-negatif, anti-HBc-pozitif kişiler arasındaki ilişki 1970'lerde bildirildi. Fakat HBV enfeksiyonunu önlemek için anti-HBc'nin araştırılmasının rolü henüz açıklanmış değildir. Farklı bölgelerde yapılan benzer çalışmaları değerlendirmek, çeşitli çalışma topluluklarından ve kullanılan testlerin farklı duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalarından dolayı çok kolay olmamaktadır. Almanya'da 18-70 yaş grubundan seçilen 5.300 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, %8,7 olan HBV prevalansının %16'sı izole anti-HBc pozitif olup, anti-HBc pozitif 153 kişinin ise 60 (%39,2)'ında HBV DNA pozitif olarak tespit edilmiştir. İzole anti-HBc pozitiflik oranı HIV ve HCV ile infekte hastalarda daha yüksek olarak bulunmuştur.<sup>17</sup>

HBV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde ve karaciğer hastalığı olanlarda izole anti-HBc ve HBV DNA pozitifliğine daha da yüksek oranlarda karşılaşılabileceği ifade edilmektedir.<sup>18-20</sup> İzole anti-HBc pozitifliğinin akut enfeksiyon göstergesi olan anti-HBc IgM pozitifliğinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı da araştırılmalıdır. Bu çalışmada izole anti-HBc pozitif olanların anti-HBcIgM pozitifliği %1,9 olarak saptanmıştır. İzole anti-HBc pozitif olan kişilerde, anti-HBcIgM pozitiflik oranı %0 ile %3,3 arasında bildirilmiştir.<sup>5,8,21</sup> Önemli olan izole anti-HBc pozitifliğinde bulaştırıcılıktır. Bizim çalışmamızdaki izole anti-HBc pozitif bulduğumuz olgularda bulaştırıcılık göstergesi olan HBeAg pozitiflik oranı %2,7 olarak bulunmuştur. Bu konuda yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Donörlerde anti-HBc pozitif kanlar ile enfeksiyonun bulaşma oranının %14 olduğu bildirilmiştir.<sup>21</sup> Bunun yanında İngiltere ve ABD'de çok sayıda donörde yapılan çalışmalarda izole anti-HBc pozitif donörlerin hiçbirinde HBV-DNA pozitifliğine rastlanılmamış ve donörlerde anti-HBc taranmasının anlamlı olmadığı bildirilmiştir.<sup>22,23</sup> Fındık ve arkadaşları<sup>24</sup> HBs Ag negatif 1000 donör (anti-HIV ve anti-HCV negatif)'de, izole anti-HBc pozitiflik oranını %5,9 olarak tesbit etmişler. İzole anti-HBc pozitif 59 donörün aynı zamanda HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM ve HBV DNA sonuçlarını da negatif bulmuşlardır. 1991-1995 yılları arasında beş merkezde 4.885.732 kan donöründe yapılan retros-

pektif çalışmada 40.998 (%0,84) donörde izole anti-HBc pozitif bulundu. Bütün anti-HBc pozitif örneklerde HBV DNA oranı %0,4 olarak tespit edildi ve HBV DNA kopya sayısı daha düşüktü.<sup>25</sup> İzole anti-HBc pozitifliği özel hasta gruplarında daha dikkatli değerlendirilmelidir. Yapılan çalışmalarda inflamatuvar hepatitli hastalar, hemodiyalizli veya organ transplantasyonu yapılan hastalar, homoseksüeller ve intravenöz uyuşturucu kullanımı öyküsü bulunan izole anti-HBc'li hastaların ortalama %40'ında HBV-DNA pozitif olarak bulunmuştur.<sup>18,25</sup> Hepatit B virüsü serolojik göstergelerinden anti-HBc, virüsle karşılaşmayı gösteren en duyarlı gösterge olmasına rağmen ticari olarak bulunan ve yaygın olarak kullanılan enzim immünassay (EIA) kitleri ile yalancı pozitiflik oranı oldukça yüksektir.<sup>7,26</sup> HBV taramaları sırasında saptanan izole anti-HBc pozitifliğinin çapraz reaksiyon veren antikörelere mi ya da virüsle karşılaşmaya mı bağlı olduğunun ayırt edilmesi, özellikle HBV enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelerde önem taşımaktadır. ABD ve Japonya'da kan transfüzyonu yoluyla HBV enfeksiyonunun geçişini engellemek için anti-HBc rutin tarama testleri listesine eklenmesine rağmen, ABD'de anti-HBc'nin uygulanmasında istenmeyen bir etkisi, henüz doğrulama metodu olmayan yanlış pozitif sonuçların olmasıdır.<sup>26</sup>

Literatürlerdeki bulgular post transfüzyon hepatit B enfeksiyonunun önlenmesinde tarama testleri ile ilgili kesin olmayan sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Transfüzyondaki asıl amaç sıfır risktir. Fakat bu, serumların havuzlanması hatta bireysel HBV DNA nükleik asit testlerinin yapılmasıyla bile mümkün olmayabilir.

Anti-HBc taramasının değerli olabilmesine rağmen belli çalışmalarda olduğu gibi sık görülen yanlış pozitif sonuçlar halen büyük problemdir.<sup>27</sup> Bütün kan donörlerinde anti-HBc'nin taranması ve pozitif olarak bulunan bu kişilerde HBV DNA testlerinin yapılması en uygun yaklaşım gibi görünmektedir. Fakat bazı vakalarda anti-HBs varlığına rağmen HBV DNA'nın tespit edilmesi post transfüzyon hepatit B enfeksiyonuna karşı %100 koruma sağlanmasının oldukça zor olduğunu göstermektedir. Bu durumda en önemli yaklaşımın öncelikle anti-HBc testlerinde ki yanlış pozitif sonuçların azaltılmasına odaklanmak olduğu ifade edilmektedir.<sup>27</sup>

Sonuç olarak, bölgemiz kan donörlerinde hepatit B karşılaşma oranları (%17,3) Türkiye oranlarından düşük bulunmuştur. Kan donörlerinin %2'sinde izole anti-HBc pozitif bulunması; bu grubun özellikle kan donörlerinden alıcılara HBV bulaştırılmasında potansiyel risk oluşturabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, izole anti-HBc pozitiflerin %73'ünde tespit edilen salt anti-HBc pozitifliği, yanlış pozitifliğe veya çok az bir ihtimal de olsa mutant suşlara karşı dikkatli olmamız gerektiğini göstermektedir.





## KAYNAKLAR

- 1 Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 351-66.
- 2 Ural O and Findik D. The Response of Isolated Anti-HBc Positive Subjects to Recombinant Hepatitis B Vaccine. *J of Infect* 2001; 43: 187-190
- 3 O'Connell T, Thornton L, O'Flanagan D, et al. Prevalence of hepatitis B anti-core antibody in the Republic of Ireland. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 701-704.
- 4 Neifer S, Molz B, Sucker U, et al. High percentage of isolated anti-HBc positive persons among prisoners. *Gesundheitswesen* 1997; 59: 409-412.
- 5 Kılıç H, Şahin İ, Arınc H, Yıldırım MS, Koç AN. 1 Ocak 1994-31 Aralık 1995 tarihleri arasında 4427 hasta serumunda HBV markerlerinin serolojik profili. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; 2: 121-124.
- 6 Mıstık R, Yılmaz E, Akalın H, Göral G. Bursa bölgesinde hepatit B enfeksiyonundaki olağan dışı serolojik profiller prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2000; 1: 43-44.
- 7 Özacar T, Zeytinoğlu A, Erensoy S, ve ark. Hepatit B virus serolojisinde salt anti-HBc olumluluğu ve HBV aşısına yanıt. *Viral Hepatit Dergisi* 1995; 2: 69-71.
- 8 Dumlupınar B, Özbiber Ş, Günaydın M, Leblebicioğlu H, Aydın M. Kan vericilerde hepatit B kor antikor seropozitifliğinin önemi. *Klimik Dergisi* 1994; 7: 85-86.
- 9 Kılıçturğay K. Hepatit B virusunda (HBV) mutasyon ve getirdiği sorunlar. *Viral Hepatit Dergisi* 1995; 1: 1-7.
- 10 Gomes SA, Yoshida CP, Niel C. Detection of hepatitis B virus DNA in hepatitis B surface antigen negative serum by polymerase chain reaction: Evaluation of different primer pairs and conditions. *Acta Virol* 1996; 40: 133-138.
- 11 Masumoto C, Nishioka K, Oguchi T, et al. Detection and quantation of HBV DNA by semi-nested PCR in donated blood: Comprasion with HBV serological markers. *J Virol Meth* 1997; 66: 61-69.
- 12 Mıstık R, Balık Y. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: bir meta analiz. K. Kılıçturğay(led), *Viral Hepatit* 98, 1.baskı. *Viral Hepatit Savaşım Derneği*, Bursa, 1998: 9-20.
- 13 Silva AE, McMahon BJ, Parkinson AJ, et al. Hepatitis B virus DNA in persons with isolated antibody to hepatitis B core antigen who subsequently received hepatitis B vaccine. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 895-897.
- 14 Niederhauser C, Schneider P, Fopp M, Ruefer A, Lévy G. Incidence of viral markers and evaluation of the estimated risk in the Swiss blood donor population from 1996 to 2003 *Euro Surveil* 2005; 10: 7-8.
- 15 Ben Ayed M, Triki H, Cointe D, et al. The isolated presence of anti-HBc antibodies: Prevalence and interpretation based on the results of viral DNA research and anti-HBs antibodies measurement after vaccination. *Ann Biol Clin* 2001; 59: 53-60.
- 16 Mert A, Sentürk H, Aktuğlu Y. Sağlıklı kişilerde HBsAg (-), anti-HBs (-) ve anti-HBc (+)'liği ne anlama gelmektedir? *Klinik Gelişim* 1999; 12: 974-978.
- 17 Grob P, Jilg W, Bornhak H, et al. Serological pattern "anti-HBc alone": report on a workshop. *J Med Virol* 2000; 63: 450-455.
- 18 Sanchez-Quijano A, Jauregui JI, Leal M, et al. Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. *J Hepatol* 1993; 17: 288-293.
- 19 Zeiler T, Karger R, Slonka J, Radsak K, Kretschmer V. Introducing Anti-HBc Screening in Germany - Possible Implications for the Blood Donation Service. *Transfus Med and Hemotherapy* 2006; 33: 453-458.
- 20 Bahar IH, Yücesoy M, Yüce A, Abacıoğlu YH, Yuluğ N. Hepatit B tanısında atipik serolojik paternlerin değerlendirilmesi. II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Program ve Kongre Kitabı. Ankara, 1994; B-9: 93.
- 21 Badur S. Posttransfüzyonel hepatit sorunu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1991; 21: 234-242.
- 22 Allain JP, Hewitt PE, Tedder RS, Williamson LM. Evidence that anti-HBc but not HBV DNA testing may prevent some HBV transmission by transfusion. *B J Haematol* 1999; 107: 186-195.
- 23 Douglas DD, Taswell HF, Rakela J, Rabe D. Absence of hepatitis B virus DNA detected by polymerase chain reaction in blood donors who are hepatitis B surface antigen negative and antibody to hepatitis B core antigen positive from a United States population with a low prevalence of hepatitis B serologic markers. *Transfusion* 1993; 33: 212-216.
- 24 Findik D, Arslan U, Baykan M. Determination of hepatitis B virus DNA incidence, viral load, and mutations in blood donors with HBsAg and anti-HBs-negative serology and antibodies to hepatitis B core antigen. *Eur J Inter Med* 2007; 18: 571-575.
- 25 Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, et al. Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion* 2003; 43: 696-704
- 26 Schmidt M, Nübling CM, Scheiblaue H, et al. Anti-HBc screening of blood donors: a comparison of nine anti-HBc tests. *Vox Sanguinis* 2006; 9 : 237- 243.
- 27 Niederhauser C, Taleghania BM, Graziania M, et al. Blood donor screening: how to decrease the risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus? *Swiss Med Wkly* 2008;138: 134-141.