



İzole Anti-HBc Pozitifliğinde Hepatit B Virüs İnfeksiyözitesinin Araştırılması

Hüsnü ALTUNAY¹, Selahattin KENAR², Nafiz KOÇAK¹, Şaban ÇAVUŞLU¹

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL
² Edremit Asker Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Edremit, BALIKESİR

ÖZET

Bu çalışmada, Aralık 1997-Mart 1998 tarihleri arasında polikliniğe başvuran değişik yaş ve meslek gruplarından 1000 kişide izole anti-HBc total pozitifliği araştırılmıştır. İzole anti-HBc pozitif grupta HBV DNA'nın yanı sıra anti-HBc immünglobulin M (IgM), HBeAg, anti-HBe, anti-HCV ve anti-HIV-1/2 pozitifliğine de bakılmıştır. Olgular 0, 1 ve 6. aylarda rekombinant HBV aşısı (Engerix B) ile aşılanmıştır. Olguların 41 (%4.1)'inde HBsAg, 194 (%19.4)'ünde anti-HBs, 47 (%4.7)'inde izole anti-HBc pozitifliği tespit edilmiştir. İzole anti-HBc pozitif olguların hiçbirinde HBV DNA saptanmamıştır. Olguların hiçbirisinde anti-HBc IgM ve anti-HIV pozitif bulunmazken, 1 (%2.12) olguda anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Aşılananlardan bir yıl sonra 36'sına ulaşılmış ve bunların 29 (%80.5)'unda yeterli düzeyde anti-HBs pozitifliğinin geliştiği görülmüştür. Bulgularımız, izole anti-HBc pozitifliğinin, HBV infeksiyözitesi açısından ülkemiz için yüksek risk taşımadığını ve bunların aşılanmalarından olumlu sonuçlar alınacağını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: İzole anti-HBc, hepatit B virüs infeksiyonu.

SUMMARY

The Investigation of HBV Infectiousity in Isolated Anti-HBc Seropositivity

In this study, isolated anti-HBc total seropositivity has been evaluated in 1000 individuals from various age and occupation groups who admitted to our outpatient clinic between December 1997 and March 1998. Anti-HBc IgM, HBeAg, anti-HBe, anti-HCV and anti-HIV-1/2 positivity were also evaluated in isolated anti-HBc positive group. Individuals were vaccinated with recombinant HBV vaccine (Engerix B, Smith Kline Beecham, USA) at months 0, 1 and 6. Among these subjects HBsAg, anti-HBs, and isolated anti-HBc positivity has been detected in 41 (4.1%), 194 (19.4%) and 47 (4.7%) cases respectively. HBV DNA was not detected in any of the isolated anti-HBc positive individuals. None of these individuals were anti-HBc IgM and anti-HIV-positive whereas anti-HCV positivity has been detected in one of them (2.12%) individual. Among all vaccinated cases development of adequate anti-HBs positivity has been detected in 29 of 36 (80.5%) who could be contacted at one year after vaccination. Our findings suggest that isolated anti-HBc positivity does not pose a high risk for HBV infectivity in our country and positive outcomes could be achieved with vaccination of these subjects.

Key Words: Isolated anti-HBc, hepatitis B virus infections.



GİRİŞ

HBsAg ve anti-HBs negatifliğinde anti-HBc pozitifliği izole anti-HBc olarak adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmalar bunun oranının toplumda saptanan HBsAg pozitifliği oranı kadar olduğunu bildirmektedir (1). Ülkemizde yapılan çalışmalar bu oranın ortalama %3-5 kadar olduğunu göstermektedir (2-5).

HBsAg negatif olgularda, HBV DNA'nın saptanması özellikle kan donörlerinde izole anti-HBc pozitifliğinin araştırılması gerekliliğini ortaya koymuştur (6-9). Bundan dolayı izole anti-HBc pozitifliği birçok ülkede donör tarama kriterleri arasına girmiştir ve pozitif saptanan kişiler donör olarak kabul edilmemektedir.

Bu çalışmada, ülkemizde izole anti-HBc oranını belirlemeyi, bu olgularda HBV DNA varlığını ve bunların aşıya yanıtını ortaya çıkarmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya; Aralık 1997-Mart 1998 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi Polikliniği'ne hepatit B taraması amacıyla başvuran subay, astsubay, asker ailesi, emekli, er ve erbaşılar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilenler; yaş, cinsiyet, meslek, transfüzyon, cerrahi girişim, aile içi transfüzyon öyküsü içeren standart bir forma göre sorgulandı ve kan örnekleri alındı.

Örnekler bekletilmeden 2000 rpm'de santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Hemoliz olmamış serumlar beş farklı ependorf tüpüne alınarak etiketlendi ve çalışmaya kadar -80°C'de saklandı.

ELISA çalışmaları GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi ile Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi Laboratuvarları'nda, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışması ise GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmamızda "International Immunodiagnosics" Amerika Birleşik Devletleri (ABD) firmasının anti-HBc total, Biokit İspanya firmasının HBsAg ve anti-HBs, Abbott ABD firmasının hepatit C virüs (HCV) EIA 3.0, HIV-1/2 üçüncü jenerasyon EIA, Axsym HBeAg, anti-HBe ve Core-M kitleri kullanıldı.

Saklanan serumlardan önce HBsAg ve anti-HBs çalışıldı. Hem HBsAg hem de anti-HBs negatif olanlarda anti-HBc total pozitifliğine bakıldı. Pozitif serumlarda daha sonra anti-HBc IgM çalışıldı,

negatif olanlar izole anti-HBc pozitif çalışma grubumuzu oluşturdu. İzole anti-HBc pozitif çıkan olgularda ayrıca HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, anti-HIV-1/2 ve anti-HCV pozitifliği araştırıldı. Pozitif bulunan test sonuçları, testler iki kere daha çalışılarak pozitiflik doğrulandı.

HBV DNA serum örneklerinden fenolkloroform izopril alkol yöntemi ile ekstrakte edildi. PCR'de 5' CAA GGT ATG TTG CCC GTT TG 3' [329-348] üst primer ve 5' AAA GCC CTG CGA ACC ACT GA 3' [587-568] alt primer kullanıldı. Elde edilen PCR ürünleri %2 agaroz jel elektroforezde yürütülerek ultraviyole transluminatörde görüntülendi (10).

Olgulara 0, 1 ve 6. aylarda rekombinant DNA teknolojisi ile hazırlanmış aşı (Engerix B, Smith Klime Bitcham, USA) intramusküler olarak uygulandı ve 12. ayda anti-HBs pozitifliği araştırıldı.

İstatistiksel çalışmalarda Ki-kare test yöntemi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza çeşitli yaş gruplarından (4-79 yıl) 492 (%49.2) kadın ve 508 (%50.8) erkek katıldı. Bunların 303'ü öğrenci, 276'sı ev hanımı, 212'si muvazzaf subay/astsubay, 67'si sivil memur, 59'u asker, 49'u emekli ve 34'ü de diğer meslek gruplarındandı.

Serum örneklerinin 41 (%4.1)'inde HBsAg, 194 (%19.4)'ünde anti-HBs pozitif bulundu. Her iki test de negatif olanlardan 47 (%4.7)'sinde anti-HBc total pozitif bulundu ve izole anti-HBc pozitifliği olarak değerlendirildi (Tablo 1).

HBV bulaşmasında etkili olabilecek transfüzyon, cerrahi girişim, aile içi HBV enfeksiyonu öyküsü gibi risk faktörleri; sırasıyla erkeklerde %5.5, %61.0, %21.2, kadınlarda ise %11.8, %64.0, %27.2 oranlarında bulundu. Çalışma grubundakilerde hepatit B göstergelerinden en az birinin pozitifliği, göstergelerin tamamı negatif olanlarla karşılaştırıldığında; sırasıyla transfüzyon %8.5 ve %3.1 (p< 0.001); cerrahi girişim %62.4 ve %46 (p< 0.05); aile içi hepatit B öyküsü %24.1 ve %9.5 (p< 0.0001) oranlarında saptandı. Kadınlarda transfüzyon öyküsünün yaklaşık iki kat daha fazla olduğu dikkat çekmektedir (Tablo 2).

Yaş gruplarına göre HBV ile karşılaşma oranları (en az bir marker pozitifliği) incelendiğinde yaş ilerledikçe serokonversiyon oranının arttığı gözlemlendi. Bu oran, 0-17 yaş arasındaki erkeklerde %12.2 iken, donör yaşı olan 18-60 yaş arasında %31.6'ya, 60 yaş üzerinde ise %71.4'e ulaştı. Kadınlarda bu oranlar sırasıyla %10.7, %29.5, %59.1 olarak bulundu. Toplamda 17 yaş öncesinde he-

Tablo 1. HBV tanı marker seropozitifliğinin dağılımı (%).

	Erkek (n= 508) Sayı (%)	Kadın (n= 492) Sayı (%)	Toplam (n= 1000) Sayı (%)
HBsAg pozitif	24 (4.7)	17 (3.5)	41 (4.1)
Anti-HBs pozitif	96 (18.9)	98 (19.9)	194 (19.4)
Anti-HBc pozitif	26 (5.1)	21 (4.3)	47 (4.7)
HBsAg pozitif anti-HBs pozitif	120 (23.6)	115 (23.4)	235 (23.5)
HBsAg pozitif anti-HBs pozitif anti-HBc pozitif	146 (28.7)	136 (27.6)	282 (28.2)

Tablo 2. HBV bulaşmasında risk faktörlerinin dağılımı.

	Erkek		Kadın		Toplam	
	Marker pozitif (%) (n= 146)	Marker negatif (%) (n= 362)	Marker pozitif (%) (n= 136)	Marker negatif (%) (n= 356)	Marker pozitif (%) (n= 282)	Marker negatif (%) (n= 718)
Transfüzyon	8 (5.5)	5 (1.4)	16 (11.8)	17 (4.8)	24 (8.5)	22 (3.1)
Cerrahi girişim	89 (61.0)	151 (41.7)	87 (64.0)	179 (50.3)	176 (62.4)	330 (46.0)
Aile içi öykü	31 (21.2)	30 (8.3)	37 (27.2)	38 (10.7)	68 (24.1)	68 (9.5)

Marker: HBsAg, anti-HBs veya anti-HBc total.

patit marker pozitifliği %11.3 iken, donör yaş grubunda (18-60 yaş) %30.6 idi ($p < 0.01$) (Tablo 3).

İlk çalışmada 84 serumda anti-HBc total pozitif bulundu, bunların aynı test ve aynı serum ile yapılan tekrar çalışmasında (çift çalışma) pozitif olguların sayısı 47'ye düştü. Çalışmaya 47 pozitif sonuç dahil edildi. İkinci çalışmada negatif olarak tespit edilen 37 serum yalancı pozitiflik olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı.

İzole anti-HBc total pozitif 47 serumda anti-HBc IgM pozitifliğine rastlanmadı. Bir test "cut-off" oranının %10 altında (grayzone) tespit edildi. Bu serum eşzamanlı olarak iki kez daha aynı yöntem ile çalışıldığında negatif olarak saptandı. Böylece negatif kabul edilip çalışmaya dahil edildi. İzole anti-HBc pozitif olguların 23 (%48.9)'ünde HBeAg

ve anti-HBe negatif, 23 (%48.9)'ünde anti-HBe pozitif, 1 (%2.2)'inde ise HBeAg pozitif bulundu (Tablo 4). Erkeklerde bu oranlar sırasıyla %57.7, %38.5 ve %3.8 iken, kadınlarda %38.1, %61.9 ve %0 olarak tespit edildi.

Çalışma grubumuzdaki serumlarda ilk çalışmada dört HBV DNA pozitifliği saptandı. Daha sonra aynı serumlarla yapılan çift çalışmada bunlar negatif olarak tespit edildi. İzole anti-HBc olgularımızın hiçbirinde HBV DNA pozitifliğine rastlanmadı. Aşılana 47 izole anti-HBc pozitif olgunun bir yıl sonra 36'sına ulaşılabilirdi. Bunlardan hem HBeAg hem de anti-HBe'si negatif olan 19'unun 17 (%89.4)'sinde, anti-HBe pozitifliği olan 16 olgudan 12 (%75.0)'sinde anti-HBs pozitifleşirken, HBeAg'si pozitif olan bir olgu negatif kaldı.

Tablo 3. Yaş gruplarına göre hepatit B virüs ile karşılaşma oranları.

Yaş grupları	Erkek (n= 508)		Kadın (n= 492)		Toplam (n= 1000)	
	Marker pozitif	%	Marker pozitif	%	Marker pozitif	%
0-17	12/102	12.2	9/84	10.7	21/186	11.3
18-60	124/392	31.6	114/386	29.5	238/778	30.6
> 60	10/14	71.4	13/22	59	23/36	63.9

**Tablo 4.** İzole anti-HBc pozitifliğinde HBeAg ve anti-HBe pozitifliği (%).

	Erkek (n= 26) Sayı (%)	Kadın (n= 21) Sayı (%)	Toplam (n= 47) Sayı (%)
HBeAg pozitif	1 (3.8)	0	1 (2.2)
Anti-HBe pozitif	10 (38.5)	13 (61.9)	23 (48.9)
HBeAg negatif anti-HBe negatif	15 (57.7)	8 (38.1)	23 (48.9)

Tüm olgularda anti-HIV negatif tespit edilirken, 1 (%2.12) olguda anti-HCV pozitif bulundu.

TARTIŞMA

HBsAg seropozitifliği bölgesel farklılık ve çalışılan grupların özelliklerine (asker, normal popülasyon, kan donörü gibi) bağlı olarak değişmektedir. Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde seropozitiflik oranları diğer bölgelere göre daha yüksektir. İstanbul'da yapılan çalışmalarda kan donörlerinde %4.4 ile %7.1 arasında pozitiflik bulunmuştur (11-15). Bizim çalışmamızda da HBsAg pozitifliği %4.1 olarak tespit edildi.

Ülkemizdeki değişik çalışmalarda anti-HBs pozitifliği %20.6-52.3 arasında değişmektedir (16). HBsAg ve anti-HBs pozitifliklerinin toplamı %25-60 arasındadır. Bu çalışmalarda aşılama ve/veya hepatit geçirme öyküleri nedeniyle olguların dışlandığına dair veriler yoktur. Bizim çalışmamızda ise olguların tümü hepatit geçirme ve aşılama öyküsü bulunmayanlardan oluşmuştur ve anti-HBs pozitifliği %19.4 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda anti-HBs ve HBsAg seropozitifliği %23.5'tir.

Türkiye'de değişik 10 merkezde yapılan çalışmada HBV'lilerde, cerrahi girişim, aile içi bulaş, transfüzyon öyküsü sırasıyla %40.4, %16.7, %4 olarak bildirilmiştir (17). Çalışmamızda hepatit marker pozitif olgularda cerrahi girişim, aile içi bulaş ile transfüzyon öyküsü varlığı hepatit marker negatif olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.0001$, $p < 0.001$).

HBsAg seroprevalansına yakın oranlarda izole anti-HBc pozitifliği saptanabilmektedir (1-5). Sağlık personelinde bu oran %5.7'ye kadar çıkmaktadır (18,19). Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edildi.

İzole anti-HBc pozitifliğinin akut infeksiyon göstergesi olan anti-HBc IgM pozitifliğinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı da araştırılmalıdır. Değişik çalışmalarda %0 ile %3.3 arasında pozitiflik bu-

lunmuştur (2,3,20). Çalışmamızda anti-HBc IgM pozitifliği saptanmadı.

Önemli olan izole anti-HBc pozitifliğinde bulaştırıcılıktır. Bu konuda yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Donörlerde anti-HBc içeren kanlar ile infeksiyonun bulaşma oranının %14 olduğu bildirilmiştir (11). 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 (21,22). Bizim çalışmamızda da tüm olgularda HBV DNA negatif olarak tespit edildi.

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 (23-25).

Diğer bir çalışmada da karaciğer transplantasyonu adaylarında HBsAg ve anti-HBs negatif, anti-HBc total pozitif hastaların karaciğer iğne biopsilerinin %8.2'sinde HBV DNA pozitif bulunmuş ve anti-HBc pozitifliğinin red sebebi olması gerektiği bildirilmiştir (26).

İzole anti-HBc pozitifliği ilk ölçümlerde %50-60'lara varan oranlarda yalancı pozitif bulunabilmektedir (27-29). İlk çalışmamızda pozitiflik tespit edilen serumların ancak %56'sında gerçek pozitiflik bulundu. Kontrol çalışmasında negatif olan serumlar yalancı pozitiflik olarak değerlendirildi.

Anti-HBc test sonuçlarında olduğu gibi HBV DNA pozitifliği de tartışmalı olup, tespit edilen pozitifliklerin tekrar çalışmalarında veya bir süre geçtikten sonra tekrarlanmaları ile pozitiflik oranının azaldığı veya kaybolduğu tespit edilmiştir (11). Yaptığımız ilk çalışmada dört adet HBV DNA poziti-



tifliği saptadık fakat tekrar edilen çift örnekli çalışmada bunların tamamı negatif idi.

Hepatit B ile ortak bulaşma yolları olan HCV ve HIV enfeksiyonlarında anti-HBc pozitifliğinin önemini vurgulayan çalışmalar yapılmıştır. Kan donörlerinde ve alıcılarında yapılan çalışmalarda, anti-HBc pozitifliği ile HCV taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, yandaş gösterge (surrogate test) olarak kan donörlerinde çalışmasının gerekli olduğu vurgulanmıştır (30). Bunun yanında HBV enfeksiyonunun yüksek prevalans gösterdiği (Japonya gibi) ülkelerde anti-HBc pozitifliğinin donör reddinde bir kriter olmaması gerektiği bildirilmiştir (31). Türkiye’de anti-HBc antikollarının HCV enfeksiyonunun göstergesi olamayacağını gösteren çalışmalar vardır (11,32,33). Çalışmamızda test sayısının azlığı HCV ve HIV pozitifliği açısından yorumun sağlıklı yapılmasını engellemektedir.

Hepatit B’ye karşı aşılama %95’in üzerinde koruyucu antikor düzeyi elde edilmektedir. Bağışıklığa olumsuz etki eden faktörler arasında ileri yaş, obezite, sigara kullanımı, immünyetmezlik, kronik hastalık öyküsü ve aşının soğuk zincir şartlarının bozulması sayılabilir (34-37). İzole anti-HBc pozitifliği olan kişilerde yapılan aşılama da bağışıklık oranı %70-90 olarak tespit edilmiştir (5,27,38,39). Çalışmamızda izole anti-HBc pozitiflerde %90 olan anti-HBs pozitifliği, anti-HBe pozitif olanlarda %75 bulundu.

Bulgularımız ülkemizde izole anti-HBc seropozitifliğinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu olguların hiçbirinde HBV DNA saptanmaması izole anti-HBc pozitifliğinin donör dışlama kriterleri arasında yer almasının gerekeceğini düşündürmektedir. Bu kişilerin aşılama ile yeterli immünizasyon sağlanabileceğini ortaya koymaktadır.

Teşekkür: Çalışmamız sırasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ayhan KUBAR’a (GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı) teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Silva AE, McMahon BJ, Parkinson AJ, Sjogren MH, Hoofnagle JH, Di Bisceglie M. 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: 895-7.
2. 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.
3. Kılıç H, Şahin İ, Arınç 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: 121-4.
4. Mıstık R, Yılmaz E, Akalın H, Göral G. Bursa bölgesinde hepatit B enfeksiyonundaki olağan dışı serolojik profiller prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2000; 1: 43-4.
5. Özacar T, Zeytinoğlu A, Erensoy S, Yapar N, Hoşgör M, Bilgiç A. Hepatit B virus serolojisinde salt anti-HBc olumluluğu ve HBV aşısına yanıt. *Viral Hepatit Dergisi* 1995; 2: 69-71.
6. 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: 133-8.
7. Liang TJ, Bodenheimer HC, Yankee-Ronald-Brown NV, Chang K, Huang J, Wands JR. Presence of hepatitis B and C viral genomes in US blood donors as detected by polymerase chain reaction amplification. *J Med Virol* 1994; 42: 151-7.
8. Luo K, Zhou R, He C, Liang Z, Jiang S. Hepatitis B virus DNA in sera of virus carriers positive exclusively for antibodies to the hepatitis B core antigen. *J Med Virol* 1991; 35: 55-9.
9. Masumoto C, Nishioka K, Oguchi T, Misunaga NN, Tadokoro K, Juji T. Detection and quantitation of HBV DNA by semi-nested PCR in donated blood: Comparison with HBV serological markers. *J Virol Meth* 1997; 66: 61-9.
10. Aşçı Z, Akbulut A, Doymaz MZ, Felek S, Kılıç SS. Serumda hepatit B virus (HBV) DNA’sının PCR yöntemi ile taranması ve HBV serolojik göstergeleriyle karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; 2: 6-9.
11. Badur S. Posttransfüzyonel hepatit sorunu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1991; 21: 234-42.
12. Pahsa A, Özsoy MF, Altunay H, Koçak N, Ekren Y, Çavuşlu Ş. İstanbul’da hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Gülhane Tıp Derg* 1998; 41: 325-30.
13. Sarper C. Kan donörleri ayaktan ve yatan hastalarda HBsAg ve anti-HCV araştırması. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı. Antalya, 1997: 175.
14. Yenen OŞ, Çavuşlu Ş, Aksu Y, Koçak N, Özsoy MF, Altunay H. Ten years (1987-1996) epidemiological trend of HIV, HBV and syphilis among blood donors in Istanbul. 3rd Congress of Balkan Military Medical Comitee Abstract Book. May 10-13, 1998: 57.
15. Altunay H, KMTD Çalışma Grubu: Türkiye’de kan merkezlerinde 1995-1999 yılları arasında HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve VDRL seroprevalansı. 1. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Kongre/Kurs Kitabı. 24-29 Eylül, 2000: 276.
16. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: Bir meta-analiz. *Kılıçturğay K*



- (editör). *Viral Hepatit'98. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını*, 1998: 10-39.
17. Mıstık R. Yetişkin akut viral hepatit B (AVHB)'de bulaş yolları. *Viral Hepatit Dergisi* 1995; 1: 20-5.
 18. Hızel K, Şengül A, Emekdaş G, Şenol E, İnal A. Hastane personelinde hepatit B seroprevalansı ve rekombinant hepatit B aşısına immün yanıt. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; 1: 25-7.
 19. Sünbül M, Saniç A, Eroğlu C, Akçam Z, Hökelek M, Leblebicioğlu H. Sağlık personelinde hepatit B göstergelerinin seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; 1: 22-4.
 20. Dunlupınar B, Özbiber Ş, Günaydın M, Leblebicioğlu H, Aydın M. Kan vericilerde hepatit B kor antikor seropozitifliğinin önemi. *Klinik Dergisi* 1994; 7: 85-6.
 21. 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: 186-95.
 22. 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: 212-6.
 23. Joller-Jamelka HI, Wicki AN, Grob PJ. Detection of HBs antigen in "anti-HBc alone" positive sera. *J Hepatol* 1994; 21: 269-72.
 24. Koşar A, Sütçü A, Altındış M, Yeksan M, Şengül AZ. Hemodiyaliz hastalarında serum anti-HBc düzeyleri. II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Program ve Kongre Kitabı. Ankara, 1994; B-11: 95.
 25. Sanchez-Quijano A, Jauregui JJ, Leal M, et al. Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. *J Hepatol* 1993; 17: 288-93.
 26. Van Theil DH, De Maria N, Colantoni A, Friedlander L. Can hepatitis B core antibody positive livers be used safely for transplantation: Hepatitis B virus detection in the liver of individuals who are hepatitis B core antibody positive. *Transplantation* 1999; 68: 519-22.
 27. McMahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C, et al. Respons to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis core antigen. *Gastroenterology* 1992; 103: 590-4.
 28. Schiffman RB, Rivers SL, Sampliner RL, Krammes JE. Significance of isolated hepatitis B core antibody. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2261-6.
 29. Tansuğ Ş, Düzgümsıvacı E, Ünal Z, Güvel H. İzole anti-HBc pozitifliğinin değerlendirilmesi, bu olgularda HBV DNA ve tek doz hepatit B aşısına karşı anti-HBs yanıtı. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı. 4-9 Ekim 1998 Belek/Antalya, 04-82.
 30. Jullien AM, Courouce AM, Massari V, Maniez M, Firetti P, Breviere D. Impact of screening donor blood for alanine aminotransferase and antibody to hepatitis C virus transmission. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 668-72.
 31. Mason ALL, Xu L, Guo M, Kuhns RP. Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 1998; 27: 1736-42.
 32. Mert A, Şentürk H, Süve İ ve ark. HBsAg ve anti-HBs negatif, anti-HBc pozitif olguların çeşitli yönlerden incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; 2: 92-5.
 33. Mutlu AG, Fincancı M, Nazlıcan Ö, Mutlu B. Kan donörlerinde hepatit B virüsü ile karşılaşmış olmanın posttransfüzyonel hepatit C insidansına etkisi. *Viral Hepatit Dergisi* 1995; 2: 84-6.
 34. Clements ML, Miskovsky E, Davidson M. Effect of age on the immunogenicity of yeast recombinant hepatitis B vaccines containing surface antigen (S) or PreS2 + S antigen. *J Infect Dis* 1994; 170: 510-6.
 35. Shaw FE, Gues HA, Roes JM. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989; 7: 425-30.
 36. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, et al. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA* 1985; 254: 3187-9.
 37. Winter AP, Follett EA, McIntyre J, Stewart J, Symington IS. Influence of smoking on immunological responses to hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1994; 12: 771-2.
 38. Lai CL, Lau JYN, Yeoh EK, Chang WK, Lin HJ. Significance of isolated anti-HBc seropositivity by ELISA: Implications and the role of radioimmunoassay. *J Med Virol* 1992; 36: 180-3.
 39. Sünbül M, Eroğlu C, Barut Ş, Esen Ş, Hökelek M, Leblebicioğlu H. HBsAg ve anti-HBs negatif olgularda hepatit B aşısına yanıt. *Viral Hepatit Dergisi* 1999; 1: 34-6.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Hüsnu ALTUNAY

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Servisi
İSTANBUL