



## İzole Anti-HBc IgG Pozitif Olan Olgularda Hepatit B Aşılmasına Karşı Gelişen Antikor Yanıtı

Antibody Response to Hepatitis B Vaccination in Isolated Anti-Hbc IgG Positive Cases

Esra KAZAK<sup>1</sup>, Emel YILMAZ<sup>1</sup>, Reşit MISTIK<sup>1</sup>, Halis AKALIN<sup>1</sup>, Semra AKGÖZ<sup>3</sup>, Güher GÖRAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>3</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** İzole anti-HBc IgG pozitif olan kişilerde 1 doz hepatit B aşısı ile sekonder antikor yanıtını ve bu yanıtı etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya izole anti-HBc IgG pozitif, diğer hepatit B belirteçleri negatif olan 41 kişi alındı. Kırkbir kişiye hepatit B aşısı uygulandıktan sonra 10-30. günlerde anti-HBs düzeyi ölçüldü. Bir doz aşından sonra 10. ve 30. günlerde sekonder antikor yanıtı gelişmeyen kişilerde PCR ile HBV-DNA bakıldı. İzole anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalarda alta yatan hastalıkları, alkol kullanımı, sigara kullanımı (en az 5 yıl, günde 10 tane sigaradan fazla içen hastalar) irdelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 41 kişiden 27'sinde (%65,8) 1 doz aşı sonrası anti-HBs koruyucu düzeyde ( $\geq 10$  IU/mL) ölçüldü. Bir doz aşı ile 27 kişide gelişen antikor yanıtının sekonder yanıt olduğu, anti-HBs oluşmayan ve PCR ile HBV-DNA negatif olan 14 kişinin yalnızca anti-HBc pozitifliği veya inaktif HBs taşıyıcısı (zamanla ölçülebilir düzeyin altına düşen HBs Ag ve anti-HBs varlığı) veya preS, S, preC, cor mutant suş enfeksiyonu olabileceği düşünüldü. Sekonder yanıtı hem onuncu gün, hem 30.gün bakılabilen hastalarda 10. gün antikor yanıt düzeyleri ile 30. gün antikor düzeyleri arasında ileri derecede anlamlı korelasyon mevcuttu ( $p < 0,001$ ). Ayrıca sekonder yanıt 10. günde gelişen kişilerin antikor düzeyleri incelendiğinde sigara içmeyenlerin antikor düzeyi (0-1000 IU/mL;  $194,3 \pm 327,2$  IU/mL), sigara içenlerin antikor düzeylerine (0-70 IU/mL;  $12 \pm 21,8$  IU/mL) göre istatistiksel olarak daha anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,015$ ). Öyküsünde DM, malignite, kronik hastalık, alkol kullanımı, önceden HBs Ag pozitifliği ve HBV-DNA pozitifliği, anti-HCV pozitifliği, ailede hepatit B taşıyıcısı olanlar ile olmayanların 10 gün ve 30 gün sonra antikor yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Bir doz hepatit B aşısı ile anti-HBs yanıtı alınan kişilerde anamnestic yanıt olduğu düşünülmektedir. Antikor yanıtı gelişmeyenlerde ise yalnızca pozitiflik ya da saptanamayan düzeyde HBs Ag düşünülmelidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre sigaranın anamnestic antikor yanıt düzeyi üzerinde etkisi bulunmaktadır. Ancak çalışmada değerlendirilen hasta sayısının az olması nedeni ile bu konuda kesin sonuç ulaşmak için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. (*Viral Hepatit Dergisi 2012; 18(2): 71-5*)

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B, aşı, antikor yanıtı

### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to investigate the antibody response secondary to 1 dose of hepatitis B vaccine and factors affecting this response in isolated cases of anti-HBc IgG positive cases.

**Materials and Methods:** Fortyone people who were positive for isolated anti-HBc and negative for other markers of hepatitis B were recruited in the study. The level of anti-HBs was measured at the 10th and 30th day after the administration of hepatitis B vaccine to these 41 people. HBV-DNA was searched with PCR in people who did not developed a secondary antibody response to one dose of vaccination at Day 10 and 30.

**Results:** Anti-HBs was found to be at protective levels ( $\geq 10$  IU/mL) in 27 (65.8 %) out of 41 people included in the study. The antibody response developed in 27 people with one dose of vaccination was thought to be a secondary response, and the 14 people who did not form anti-HBs and were found to be negative for HBV-DNA by PCR were thought to have false anti-HBc positivity and be inactive HBs Ag carriers (HBs Ag falling below the measurable level in time and presence of anti-HBe or preS, S, preC, cor mutant strain infection). There was a highly significant correlation between antibody levels at Day 10 and Day 30 ( $p < 0.001$ ). In addition, when the antibody levels of people who developed secondary response at Day 10 were investigated, antibody levels of non-smokers were found to be (0-1000 IU/mL;  $194.3 \pm 327.2$  IU/mL) significantly higher compared to smokers (0-70 IU/mL;  $12 \pm 21.8$  IU/mL) ( $p=0.015$ ). No statistically significant difference was determined between the antibody responses at Day 10 and Day 30 of people with a history of diabetes mellitus (DM), malignity, chronic diseases, alcohol consumption, previous HBsAg positivity and HBV-DNA positivity, anti-HCV positivity, and hepatitis B carriers in the family ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** An anamnestic response is suggested in people who give anti-HBs response to one dose of hepatitis B vaccine. However, a false anti-HBc IgG positivity or undetectable levels of HBs Ag should be considered in people who do not give antibody response. According to our results smoking affects the level of antibody response negatively. But we need further studies involving more people. (*Viral Hepatitis Journal 2012; 18(2): 71-5*)

**Key words:** Hepatitis B, vaccine, antibody response

## Giriş

Son zamanlarda hepatit B'ye karşı aşılama öncesi tarama testlerinde artış olması nedeniyle tespit edilen hepatit B virüs enfeksiyonlarında olağan dışı serolojik profillere rastlanmaktadır. Olağan dışı serolojik profiller içinde en fazla izole anti-HBc IgG pozitifliği görülmektedir. Geçirilmiş enfeksiyon için anti-HBc IgG varlığı önemli bir kriterdir. İzole anti-HBc IgG pozitifliğinin bir çok olası nedeni vardır. Anti-HBs, HBs Ag ve Anti-HBe zaman içinde ölçülemeyecek düzeylere inebilir. Yalancı pozitiflik ya da nonspesifik çapraz reaksiyon olabilir, nadiren pasif transfer ile anti-HBc pozitifliği tespit edilebilir (1).

Bu çalışmada, izole anti-HBc IgG pozitifliği saptanan olguların hepatit B aşısına verdikleri yanıtı ve bu yanıtı etkileyen faktörler ile muhtemel nedenleri araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine, 1996-2005 yılları arasında başvuran ve izole anti-HBc IgG pozitif olduğu saptanan, serum aminotransferaz enzimleri normal sınırlarda olan 50 kişiye (24'ü kadın, 26'sı erkek) 1 doz 20 µg hepatit B rekombinant aşı intramüsküler olarak deltoid kasa uygulandı. Aşı sonrası 10. ve 30. günlerde anti-HBs antikor düzeyi araştırıldı. HBs Ag, anti-HBc IgG, anti-HBs ve diğer HBV belirteçleri EIA ile (AXSYM-Abbott) bakıldı. Anamnestic yanıt 1 doz aşidan sonra anti-HBs düzeyinin 10 IU/mL olması ile anlaşıldı. Aşı sonrası anti-HBs pozitifleşmeyen olgularda HBV-DNA araştırıldı (Real Time PCR, Artus). İzole anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalarda altta yatan hastalıkları, alkol kullanımı, sigara kullanımı (en az 5 yıl, günde 10 tane sigaradan fazla içen hastalar) irdelendi.

### İstatistik Analizi

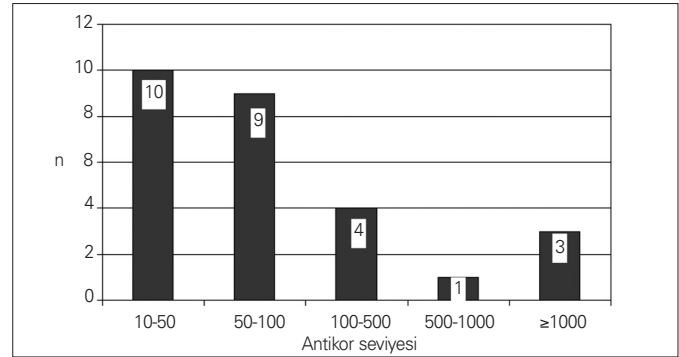
SPSS for Windows Versiyon 11.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değerler alan veriler ortalama ( $\pm$ standart sapma), gerektiğinde ortanca değer ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak ve kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak (n,%) sunuldu. Sürekli değerler alan değişkenler için grupların karşılaştırılmasında t-test, Mann-Whitney U test kullanıldı. Kategorik değişkenler için grupların dağılımlarının karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher'in kesin ki-kare testi ve McNemar test kullanıldı. Değişkenlerin birlikte değişimlerini incelemek için korelasyon katsayıları Spearman ve Pearson korelasyon analizleriyle hesaplandı. Tek değişkenli (univariate LRA) ve çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizi yapıldı. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

İzole anti-HBc IgG pozitifliği tespit edilen 50 olguya aşı yapıldı. Ancak aşılama sonrası dokuz olgu kontrole

gelmediğinden çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 41 olgunun 18'i (%43,9) kadın, 23'ü (% 56,1) erkek, yaş ortalaması  $45,8 \pm 12,1$  (22-72) idi. Hastaların klinik bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Aşı sonrası 10. gün kontrole gelen otuzdokuz hastada, 30. gün kontrole gelen yirmibeş hastada anti-HBs antikor düzeyleri araştırıldı. Kırkbir kişiden 10. gün anti-HBs düzeyi 10 mIU/mL'nin üzerinde olup, 30. gün kontrole gelmeyen bir kişi, 10. gün gelmeyen ve 30. gün anti-HBs düzeyi 10 mIU/mL'nin üzerinde olan iki kişi, 10. gün anti-HBs antikor düzeyi 10 mIU/mL'nin üzerinde iken 30. gün negatifleşen iki kişi vardı. İzlenen 41 kişiden 27'sinde (%65,8) anti-HBs'ye karşı koruyucu düzeyde (10 mIU/ml'nin üzeri) immün cevap gelişti (Grafik 1).

Onuncu günde anti-HBs pozitif olan olguların yaş ortalaması ( $45,9 \pm 13,0$  yıl) ile negatif olan olguların yaş ortalaması ( $47,4 \pm 10,9$  yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu



Grafik 1. Bir doz Hepatit B aşısı sonrası AntiHBs miktarı (IU/mL) (n=27)

Tablo 1. İzole antiHBc IgG pozitifliği bulunan 41 olgunun demografik ve klinik özellikleri (n=41)

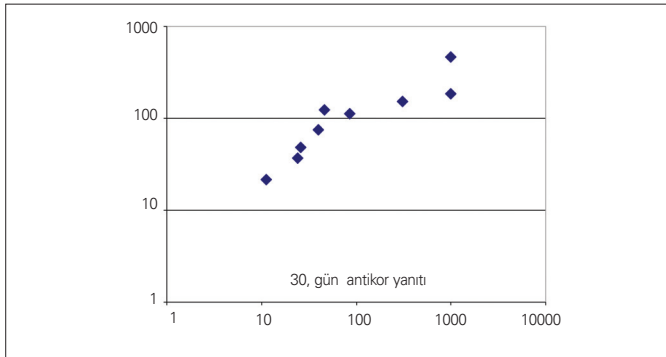
	n(%)
Cinsiyet	
Kadın	18 (43,9)
Erkek	23 (56,1)
DM	2 (4,9)
Malignite	2 (4,9)
Kollajen doku hastalığı	2 (2,4)
Alkol kullanımı	1 (2,4)
Sigara	11 (27,5)
Anti-HCV pozitifliği	3 (7,3)
Önceden HBsAg pozitifliği	8 (19,5)
Önceden HBV-DNA pozitifliği (PCR)	1 (7,7)
Ailede HBsAg pozitifliği	8 (19,5)

( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

On sekiz kadın hastanın 14'ünde (%77,8), 23 erkek hastanın 9'unda (%39,1) 10. gün antikor yanıtı gelişti (10 mIU/ml'nin üzeri) ( $p = 0,019$ ). Ancak cinsiyet ile 10. gün antiHBs oluşması ve antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Kadın olguların %5,6'sı ( $n = 1$ ) erkek olguların %45,5'i ( $n = 10$ ) sigara kullanıyordu ( $p = 0,011$ ). Sigara kullanımı ile 10. gün antikor yanıtı oluşması arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Bu sonuç cinsiyet için kontrol edildiği zaman da değişmedi ( $p > 0,05$ ). Ancak, sigara kullananların antikor düzeyi ile sigara içmeyenlerin antikor düzeyleri arasında anlamlı fark vardı ( $p = 0,015$ ). Sigara içmeyenlerin antikor yanıtının ( $194,3 \pm 327,2$  IU/mL; median=49,2; IQR=0-212,3), sigara içenlerin antikor yanıtına göre ( $12,1 \pm 21,8$  IU/mL; median=0,0; IQR=0-24) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha büyük değerlere sahip olduğu gözlemlendi.

Öyküsünde DM, malignite, kronik hastalık, alkol kullanımı, önceden HBsAg pozitifliği ve HBV-DNA pozitifliği, anti-HCV



**Grafik 2.** İzole AntiHBc İgg olan olguların 10. ve 30. gün antikor düzeyleri (Logaritmik ölçekli grafik)

pozitifliği, ailede hepatit B taşıyıcısı olanlar ile olmayanların 10 gün ve 30 gün sonra antikor yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Otuzuncu günde antikor yanıtı gelişen olguların yaş ortalaması ( $48,5 \pm 12,6$ ) ile yanıt oluşturmayanların yaş ortalaması arasında ( $45,7 \pm 12,2$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Otuzuncu günde antikor yanıtı gelişen olguların 10. gündeki antikor düzeyleri ( $253,8 \pm 403$ , median 42,8 IQR= 20,8-479,5) 10. günde antikor yanıtı gelişmeyenlere göre ( $5,5 \pm 15,7$  median=0,0 IQR= 0-0,6) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha büyüktü ( $p = 0,001$ ).

Tüm risk faktörlerini (yaş, cinsiyet, sigara, alkol, öyküsünde HBs Ag pozitifliği, anti-HCV pozitifliği) ve etkileşimi Çok değişkenli Lojistik Regresyon Enter yöntemi ile modele soktuğumuzda hiçbir bağımsız değişkenin hem 10. günde ve hem de 30. günde antikor yanıtını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemediği gözlemlendi.

Onuncu gün antikor yanıt düzeyleri ile 30. gün antikor düzeyleri arasında ileri derecede anlamlı korelasyon mevcuttu (Spearman korelasyon katsayısı=0,826  $p < 0,001$ ) Onuncu gün antikor düzeyleri yüksek olan olguların 30. gün antikor düzeylerinin de yüksek olduğu gözlemlendi (Grafik 2).

Bir doz aşı ile yanıt alınamayan 14 olgunun; yaş aralığı 22-64 yaş ( $48,16 \pm 11,06$ ) idi. Otuzuncu gün negatif olarak bulunan bir olguda 6. ayda anti-HBs'si 13,41 IU/mL olarak ölçüldü.

## Tartışma

HBV serolojik göstergelerinden olan anti-HBc virusla karşılaşmayı gösteren en duyarlı göstergedir. HBs Ag ve anti-HBs antikor zaman içinde ölçülemeyecek düzeylere inebilir; İzole anti-

**Tablo 2.** 10. ve 30. gün gelişen antikor yanıtı

	10. gün		p	30. gün		p
	>10 IU/mL n=23	Yanıtız n=16		>10 IU/mL n=12	Yanıtız n=13	
Yaş	45,9±13,0	47,4±10,9	<sup>a</sup> p >0,05	48,5±12,6	45,7±12,2	<sup>a</sup> p
Cinsiyet						
Kadın (18)	14 (%82,4)	4(%17,6)	<sup>b</sup> p =0,019	3 (%50)	3 (%50)	<sup>c</sup> p
Erkek (23)	9 (%39,1)	12 (%54,5)		9 (%47,4)	10 (%52,6)	
AntiHCV pozitifliği	3	0	<sup>c</sup> p >0,05	1	1	<sup>c</sup> p
Önceden HBs Ag pozitifliği	4	4	<sup>c</sup> p >0,05	3	4	<sup>c</sup> p
Önceden HBV-DNA pozitifliği (PCR)	1	0	<sup>c</sup> p >0,05	-	-	-
Ailede HBs pozitifliği	5	3	<sup>c</sup> p >0,05	3	3	<sup>c</sup> p

<sup>a</sup>p-Student's t-test, <sup>b</sup>p-Pearson chi square test, <sup>c</sup>p- Fisher's Exact test

HBc IgG pozitifliği tarama testleri ile saptanamayacak düzeyde HBs Ag taşıyıcılığında nadir de olsa görülebilmektedir. İzole anti-HBc IgG pozitifliği %0,1-20 arasında gözlenmektedir. İzole anti-HBc IgG pozitifliğinin yalancı pozitiflik mi, occult hepatit B mi, yoksa anamnestik reaksiyon mu olduğunu anlamak önemlidir. Tek doz aşidan sonra aşıya erken dönemde yüksek titrede yanıt alınması anamnestik yanıt olarak değerlendirilmektedir (1-3). Değişik çalışmalarda anamnestik reaksiyon %2-34 arasında değişmektedir (4). Çalışmalarında anamnestik reaksiyon oranını Neto ve ark. (4) %33,93, Kabir ve ark. (5) %27,7, Ural ve ark. (1) %50, Özacar ve ark.(6) %50, Sünbül ve ark. (7) ise %48,4 olarak bulmuşlardır. Bizim olgularımızda 41 kişiden 27'sinde (%65,8) bir doz aşıya yanıt alınmıştır.

Yanıt alınamayan olgularda ise tarama testleri ile saptanamayacak düzeyde HBs Ag taşıyıcılığı ya da sıkça bahsedilen yalancı anti-HBc pozitifliği olabilir. Bu olgular için önerilen HBV-DNA ya da 3 doz aşı uygulanarak primer yanıtın araştırılmasıdır (1,7-9). Alhababi ve ark. (8) 151 izole anti-HBc IgG pozitif olgunun 4'ünde HBV-DNA pozitif bulurken, Silva ve ark. (10) 133 olgunun 5'inde pozitiflik saptamışlardır. Behzad-Behbahani ve ark. (11) kan donörlerinde yaptıkları çalışmada 131 izole anti-HBc olgunun 16'sında HBV-DNA pozitifliği saptamışlar. Takip ettiğimiz, tek doz aşıya yanıt alınamayan olgulara karaciğer enzimleri normal olduğundan dolayı karaciğer biyopsisi yapılmadı. Occult hepatit B'yi ekarte etmek için bu olgulara PCR (Real Time PCR, Artus) ile HBV-DNA araştırıldı ve hiçbirisinde pozitiflik tespit edilmedi.

Bazı kişilerde HCV enfeksiyonu ile birlikte izole antiHBc-IgG pozitifliğinden bahsedilmektedir. HCV enfeksiyonu varlığında HBsAg suprese olabilmektedir (1,12,13). Jain ve ark. (14) kronik karaciğer hastalığı olan, izole anti HBc-IgG pozitif hastaların %28,5'inde HCV ko-enfeksiyonu bildirmiş. Helmy ve ark. (15) kronik HCV enfeksiyonu tespit edilen kişilerde occult HBV enfeksiyonunu %15,8; Alhababi ve ark.(6) ise %9,3 olarak tespit etmişlerdir. Meşe ve ark.(16) salt Anti-HBc pozitif 20 örnekten 2'sinde Anti-HCV pozitifliğini tespit etmişler, ancak bu örneklerde HCV-RNA varlığını saptamamışlardır. Takip ettiğimiz olgularda ise 3 kişide anti-HCV pozitif olarak bulundu. İki olguda HCV-RNA negatif saptanırken, bir olguda HCV-RNA 20.992.400 kopya/mL olarak tespit edildi (Real Time PCR, Artus). Üç olgunun hepsinde de 10. gün antikor yanıtı oluştu. İzole anti-HBc pozitifliği akut viral hepatit B'nin pencere döneminde de görülebilmektedir (1,4,6). İzlediğimiz olgularda tüm hepatit belirteçlerine bakıldı. Hiçbirisinde anti-HBs IgM pozitif bulunmadı.

Bazı yayınlarda anti-HBs'nin zaman içinde ölçülecek düzeyin altına düşebileceği belirtilmektedir (4). Bir doz aşı ile antikor yanıtı gelişen 27 kişinin daha önce mevcut olan anti-HBs düzeylerinin zaman içinde ölçülemeyecek düzeye indiğini düşünmekteyiz. Çalışmaya aldığımız hastaların yaş ortalaması

45,9±13 idi. Yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar açısından tek doz aşı ile antikor cevabı olan olgularla, antikor cevabı gelişmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Yapılan değişik çalışmalarda, sağlıklı bireylere hepatit B aşısı yapılanlar arasında sigara içenlerin antikor yanıtının daha düşük olduğu vurgulanmaktadır (17,18). Bizim çalışmamızda da sigara içmeyenlerin içenlere göre antikor yanıtının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısının az olmasından dolayı bu konuda daha fazla sayıda hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızda izole anti-HBc IgG pozitifliğinin en önemli nedeninin zaman içinde antikor düzeyinin ölçülebilecek düzeyin altına inmesi olduğu gözlenmiştir. Ayrıca HBV-DNA saptanmaması ve ALT'nin normal olması occult HBV enfeksiyonunu reddettirmiştir. Ancak yalancı pozitiflik olasılığı ile ilgili bir sonuç elde edilememiştir.

## Kaynaklar

1. Ural O, Fındık D. The response of isolated anti-HBc positive subjects to recombinant hepatitis B vaccine. *Journal of Infect.* 2001; 43: 187-90.
2. Draelos M, Morgan T, Schifman RB, Sampliner RE. Significance of isolated antibody to hepatitis B core antigen determined by immune response to hepatitis B vaccination. *JAMA.* 1987; 258: 1193-5.
3. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, McGoven B, Shopis J, Geary M, et al. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1 positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis.* 2005; 191: 1435-41.
4. Almeida Neto C, Strauss E, Sabino EC, Sucupira MC, Chamone DA. Significance of isolated hepatitis B core antibody in blood donors from Sao Paulo. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2001; 43: 203-8.
5. Kabir A, Keshvari M, Kashani AHF, Alavian SM. Predicting response to HBV vaccination in people with positive anti-HBc but negative HBsAg and anti-HBs. *Human Vaccin.* 2008; 4: 379-83.
6. Özacar T, Zeytinoglu A, Erensoy S, Yapar A, Hoşgör M, Bilgiç A. Hepatit B virus serolojisinde salt antiHBc olumluluğu ve HBV aşısına yanıt. *Viral Hepatit Derg* 1995; 2: 69-71.
7. Sünbül M, Leblebicioglu H, Esen S, Eroglu C, Barut S. Response to hepatitis B vaccine in HBsAg/anti-HBs negative and anti-HBc positive subjects. *Scand J Infect Dis.* 2000; 32: 315-6.
8. Alhababi F, Sallam TA, Tong CY. The significance of 'anti-HBc only' in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol.* 2003; 27: 162-9.
9. Grob P, Jilg W, Bornhak H, Gerken G, Gerlich W, Günther S, et al. Serological pattern "Anti-HBc alone": Report on a workshop. *J Med Virol.* 2000; 62: 450-5.
10. Silva AE, McMahon BJ, Parkinson AJ, Sjogren MH, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. 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.
11. Behzad-Behbahani A, Mafi-Nejad A, Tabie SZ, Lankarani KB, Torab A, Moaddeb A. Anti-HBc & HBV-DNA detection in blood donors negative for hepatitis B virus surface antigen in reducing risk of transfusion associated HBV infection. *Indian J Med Res.* 2006; 123: 37-42.

12. Weber B, Melchior W, Gehrke R, Doerr HW, Berger A, Rabenau H. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol.* 2001; 64: 312-9.
13. Berger A, Doerr HW, Rabenau HF, Weber B. High frequency of HCV infection in individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *Intervirology.* 2000; 43: 71-6.
14. Jain M, Chakravarti A, Kar P. Clinical significance of isolated anti hbc positivity in cases of chronic liver disease in new delhi, India. *J Glob Infect Dis.* 2009; 1: 29-32.
15. Helmy A, Al-Sebayel MI. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in patients with chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 4407-10.
16. Meşe S, Ozekinci T, Yılmaz Ş, Atmaca S, Arıkan E. Kısa Bildiri: Salt Anti-HBc pozitif örneklerde otoantikör, Anti-HCV ve Anti-HIV seropozitifliğinin araştırılması. Short Communication: Investigation of autoantibody, Anti-HCV and Anti-HIV seropositivities in "Anti-HBc Alone" positive samples. *Mikrobiyoloji Bül.* 2006; 40: 269-274.
17. Alimonos K, Nafziger AN, Murray J, Bertino JS Jr. Prediction of response to hepatitis B vaccine in health care workers: whose titers of antibody to hepatitis B surface antigen should be determined after a three-dose series, and what are the implications in terms of cost-effectiveness? *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 566-71.
18. Corrao G, Calleri M, Zotti M, Barral C, Russo R, Garella D, et al. Immune response to vaccination: study of conditioning factors. *Eur J Epidemiol.* 1988; 4: 492-6.