

HBsAg negatif bağış kanlarında izole anti-HBc pozitifliği ve okült HBV enfeksiyonu araştırılması

Investigation of isolated anti-HBc positivity and occult HBV infection in HBsAg negative donated blood

Murat AFYON¹ (ID), İsmail Yaşar AVCI² (ID), Cumhuri ARTUK² (ID)

ÖZET

Amaç: Okült HBV enfeksiyonu (OHB), enfeksiyonun pencere dönemi dışında güncel duyarlı testler ile HBsAg negatif bireylerin karaciğer dokusunda HBV DNA varlığı (serumda tespit edilebilen veya edilemeyen HBV DNA ile) olarak tanımlanabilir. Bu çalışma bağış kanlarının HBsAg negatif plazma örneklerinde anti-HBc, HBV DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve anti-HBs çalışılarak izole anti-HBc pozitifliği OHB araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: 19 Mart 2010 ve 28 Nisan 2010 tarihleri arasında yapılan HBsAg, antiHCV ve antiHIV negatif 1063 bağış kanının Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi gereği bir yıl süre ile -80 °C'de saklanmış plazma örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen bütün plazma örneklerinde anti-HBc ve HBV DNA PCR çalışılarak OHB araştırılmıştır. Anti-HBc ve/veya HBV DNA PCR pozitif örneklerde ise anti-HBs çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmada 87 (%8,2) donör plazma örneğinde anti-HBc pozitifliği saptanmıştır. Anti-HBc pozitif donörlerin yaş ortalamasının 30±11,5 yıl, izole

ABSTRACT

Objective: Occult HBV infection (OHI) can be defined as the presence of HBV DNA in the liver tissue of HBsAg negative individuals (with detectable or undetectable HBV DNA in the serum) by current sensitive tests, except window period of infection. This study was carried out to investigate isolated anti-HBc positivity and OHI, by using anti-HBc, HBV DNA PCR and anti-HBs, in the plasma samples of HBsAg negative donated blood.

Methods: The one thousand and sixty three plasma samples of HBsAg, anti-HCV and anti-HIV negative blood which were donated between 19 March and 28 April 2010 stored at -80 °C for one year in accordance with National Blood and Blood Products Guide, were included in the study. OHB was investigated by using anti-HBc and HBV DNA PCR in all plasma samples which were included in the study. In anti-HBc and/or HBV DNA PCR positive samples, anti-HBs investigation was conducted.

Results: Anti-HBc positivity was detected in 87 (8.2%) donor plasma samples. The mean age of anti-

¹Deniz Kuvvetleri Komutanlığı Sağlık Şube Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Murat AFYON

Deniz Kuvvetleri Komutanlığı Sağlık Şube Müdürlüğü, Çankaya / Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : afyon.m7617@dzkk.tsk.tr

Geliş Tarihi / Received : 01.03.2023

Kabul Tarihi / Accepted : 27.12.2023

anti-HBc pozitif donörlerin $38\pm 15,9$ yıl ve anti-HBc ve titreye bakılmaksızın anti-HBs pozitif donörlerin yaş ortalamasının ise $28,8\pm 10,4$ yıl olarak tespit edilmiştir. İzole anti-HBc pozitiflik oranının %1,03 (n=11) olduğu ve anti-HBs ile birlikte pozitifliğe göre anlamlı olarak ileri yaşta görüldüğü bulunmuştur (p=0,047). Donör plazma örneklerinin hiçbirinde HBV DNA PCR pozitifliği saptanmamıştır.

Sonuç: Kan merkezine başvuran donörlerde izole anti-HBc pozitiflik oranı Türkiye’de kan donörlerinde daha önce yapılmış çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Her ne kadar yasal zorunluluk olmasa da Türkiye’de de Kızılay Bölge Kan Merkezleri 1 Kasım 2014 tarihi itibarı ile bağış kanlarında nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT) çalışmaya başlamış olup kan donörlerinin taranmasında HBsAg’ye ek olarak anti-HBc ve/veya nükleik asit amplifikasyon testlerinin kullanımının gerekli olduğunu ve konuya ilişkin geniş ölçekli çalışmaların yapılmasının uygun olacağını değerlendirmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kan donörü, HBV DNA PCR, okült HBV enfeksiyonu

HBc positive donors or isolated anti-HBc positive donors or anti-HBc/anti-HBs positive donors were; $30\pm 11,5$ years, $38\pm 15,9$ years and $28,8\pm 10,4$ years, respectively. Among all plasma samples included in the study; the rate of isolated anti-HBc positivity was 1.03% (n=11) and isolated anti-HBc positivity was seen significantly in older age, compared to anti-HBc positivity with anti-HBs positivity (p=0.047). As a result of this study, HBV DNA PCR positivity was not detected in any of the donor plasma samples.

Conclusion: The rates of isolated anti-HBc positivity in blood donors admitted to our center was found lower than earlier studies conducted among blood donors in Turkey. In Turkey, although there is no legal obligation, Kızılay Regional Blood Centers have started to work on NAT in onated blood as of 1 November 2014. We suggest that large-scale studies to investigate the use of antiHBc and/or nucleic acid amplification tests in addition to HBsAg for screening of blood donors.

Key Words: Blood donor, HBV DNA PCR, occult HBV infection

GİRİŞ

Hepatit B Virüsü (HBV) enfeksiyonunun iyileşmesi, klasik bilgilerde Hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) kaybolması ile birlikte HBV deoksiribonükleik asidinin (HBV DNA) negatifleşmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Ancak yapılan çalışmalarda pencere dönemi dışında, HBsAg negatif iken diğer serolojik belirteçlerin varlığında veya yokluğunda kan veya dokularda HBV DNA varlığı gösterilmiş olup okült HBV enfeksiyonu (OHB) pencere dönemi dışında güncel duyarlı testler ile HBsAg negatif bireylerin karaciğer dokusunda HBV DNA varlığı (serumda tespit edilebilen veya edilemeyen HBV DNA ile) olarak tanımlanmıştır (2-8).

HBV replikasyonunda viral prekürsörlerin sentezi için kalıp görevi gören uçları kovalent olarak birbirine bağlı kapalı çembersel DNA’nın (cccDNA) hepatosit çekirdeğinde uzun süreli varlığının OHB’nin moleküler temelini oluşturduğu genel bir görüştür. OHB oluşumu multifaktöryel olarak değerlendirilmekle birlikte bu duruma neden olan muhtemel mekanizmalar HBV genomunda mutasyonlar, koenfeksiyon, apolipoprotein B messenger ribonükleik asit (mRNA) editing enzyme catalytic polypeptide (APOBEC) ile HBV replikasyonunun baskılanması, konak immün cevabı, epigenetik değişiklikler, konak genomuna integrasyon, immünkompleks oluşumu ve periferik kan mononükleer hücrelerinde HBV enfeksiyonu başlıkları altında sıralanabilir (6, 9).

Antikor profiline göre OHB, seropozitif (anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitif) veya seronegatif (anti-HBc ve anti-HBs negatif) olarak iki gruba ayrılabilir (6). HBsAg ve anti-HBs negatifliğinde anti-HBc pozitifliği izole anti-HBc pozitifliği olarak değerlendirilmekte olup seropozitif OHB prevalansını etkileyen önemli bir etmen olduğu düşünülmektedir (10). İzole anti-HBc pozitifliği akut enfeksiyonun uzamış pencere dönemi, uzun yıllar süren HBV taşıyıcılığından sonra dolaşımdaki HBsAg'nin ölçülebilenden düşük seviyelere inmesi, HBV enfeksiyonundan iyileşme sonrası anti-HBs oluşan bireylerde uzun bir süre sonra anti-HBs'nin tespit edilemez hale gelmesi sonucunda veya değişen oranlarda (%35'e varan) yalancı pozitiflikler şeklinde görülebilir (3, 11).

Yapılan çalışmalarda OHB'nin kan transfüzyonu, hemodiyaliz ve organ transplantasyonu ile HBV bulaşı açısından risk oluşturduğu ve OHB'nin neden olabileceği olası transfüzyon ile HBV bulaşını, anti-HBc taranmasının önleyebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (3-6). Bulaşın önlenmesine yönelik anti-HBc kullanan ülkeler mevcut olsa da anti-HBc pozitif örneklerde değişen oranlarda yalancı pozitiflikler sonucu bağışçı kaybı, anti-HBc prevalansının %10'dan yüksek olduğu ülkelerde ek bağışçı kaybında artış, pencere dönemi bulaşlarını önlemede yetersizliği ve seronegatif OHB bulaşını da önleyememesi anti-HBc'nin tarama testi olarak kullanımında karşımıza çıkan problemler olarak tariflenmektedir (12-14).

Türkiye'de kan donörlerinin taranmasında HBsAg'ye ek olarak anti-HBc ve/veya nükleik asit amplifikasyon testlerinin kullanımına yönelik bir yasal zorunluluk olmamakla birlikte bu çalışmada bağış kanlarının HBsAg negatif plazma örneklerinde anti-HBc, HBV DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve anti-HBs çalışılarak izole anti-HBc pozitifliği ve OHB araştırılması ve söz konusu testlerin gerekliliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Kan Eğitim Merkezi ve Kan Bankası Müdürlüğü'ne 19 Mart 2010 ve 28

Nisan 2010 tarihleri arasında kan bağışı yapan ve HBsAg, HCV'ye karşı antikor (anti-HCV) ve human immundeficiency Virus (HIV)'e karşı antikor (anti-HIV) testleri mikropartikül Enzyme Immunoassay (Abbott, Amerika Birleşik Devletleri) yöntemi ile negatif olarak tespit edilen 1063 adet bağışçının Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi gereği bir yıl süre ile -80 °C'de saklanmış ve ilgili mevzuat gereği saklama süresi tamamlanmış şahit numunelerinden elde edilen plazma örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen numunelerde 16-31 Mayıs 2011 tarihleri arasında; bütün plazma örneklerinde anti-HBc ve HBV DNA PCR çalışılarak OHB araştırılmış ve anti-HBc ve/veya HBV DNA PCR pozitif örneklerde ise anti-HBs varlığı çalışılmıştır.

Anti-HBs ve anti-HBc serolojik belirteçlerini araştırmak amacıyla kemilüminesen mikropartikül immünassay prensibiyle çalışan Architect i2000 SR (Abbott/Almanya) cihazı, Architect anti-HBs ve anti-HBc II kitleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanılmıştır.

HBV DNA'nın araştırılması için Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Tıbbi Viroloji Bilim Dalı laboratuvarında önce DNA izolasyonu yapılmıştır. İzolasyon sonrası dizayn edilen primerler ve prob (Tablo I) kullanılarak gerçek zamanlı PCR (Real-time PCR: RT-PCR) işlemi uygulanmıştır. RT-PCR için önce ince duvarlı ve cihazının optik okuyucusu için uygun olan 0,2 mililitrelik tüpler içinde her bir örnek için son hacmi 20 mikrolitre (μL) olacak şekilde PCR karışımı hazırlanmış ve içine 5 μL DNA çözeltisi konulmuştur. Hazırlanan karışımlar RT-PCR cihazına yerleştirilmiştir. PCR döngüleri Kubar ve ark.'nın (15) çalışmasına göre uygulanmıştır (15). Amplifikasyon, verilerin elde edilmesi ve tüm analizler ABI PRISM 7700 Sequence Detector cihazı ile yapılmıştır. Standart dilüsyonların kullanıldığı reaksiyonlarda tipe özgül PCR'ın saptama duyarlılığı 10 plazmid/reaksiyon olarak bulunmuştur.

Anti-HBc pozitif tespit edilen bağışların yapıldığı tarihteki bağışçının yaşına kayıtlardan ulaşılarak izole anti-HBc pozitifliği ve anti-HBs pozitifliği ile birlikte olan anti-HBc pozitifliğinin yaş ile ilişkisini saptamaya

yönelik istatistiksel analizler için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS)” 15.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Kayıtlardan yaşına ulaşamayan altı bağışçı istatistiksel analizlerin dışında tutulmuştur. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogramlar) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Simirnov/Shapiro-Wilk testi) ile test edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Veri dağılımının normalliğine bağlı olarak sürekli değişkenleri karşılaştırmak üzere Mann-

Whitney U testi veya Student t testi kullanılmıştır. Analizlerde $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı Yerel Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiş (Tarih:17.05.2010, Karar no: 1491-817-10/1539) ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi Araştırma Bilimsel Kurulu Başkanlığı'nca AR-2010/37 proje numarası ile desteklenmiştir.

Tablo 1. HBV DNA PCR'da kullanılan primerler ve probu

Adı	Primerler* ve prob** (5'@3')	Amplikon uzunluğu (Baz çifti)
HBVP1	CAAAAATCCTCACAATACCRCA	
HBVP2	CAAAGAAAATTGGTAACAGCG	
HBVPR	FAM TGTGTCYTGCCWAAATTCGCAG BHQ	580

* R, W dejeneratif bazları göstermektedir (Wobble bazlar), burada R=A/G, W=A/T

** FAM ve BHQ proba ait floresan işaretlerdir.

BULGULAR

Çalışmamız sonucunda 87 plazma örneğinde (%8,18) anti-HBc pozitifliği tespit edilmiştir. Anti-HBc pozitif 87 bağışçı plazma örneğinden 11'inde (%12,64) anti-HBs negatif olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan tüm bağışçı plazma örnekleri içinde izole anti-HBc pozitiflik oranı %1,03 (11/1063) olarak belirlenmiştir.

Anti-HBc pozitif donörlerin yaş ortalaması $29,96 \pm 11,47$, izole anti-HBc pozitif donörlerin yaş ortalaması $38,09 \pm 15,90$ ve anti-HBc ve titreye bakılmaksızın anti-HBs pozitif donörlerin yaş ortalaması ise $28,85 \pm 10,41$ olarak tespit edilbelirlenmiştir. İzole anti-HBc pozitif donörlerin yaş ortalamasının ile anti-HBc ve titreye bakılmaksızın anti-HBs pozitif donörlerin yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,047$) yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmamız sonucunda donör plazma örneklerinin hiçbirinde HBV DNA PCR pozitifliği belirlenmemiştir. Anti-HBc pozitif donör plazma örneklerinde HBV DNA PCR tekrarlanmış ancak yine bütün örneklerde negatif sonuç elde edilmiştir.

TARTIŞMA

HBV enfeksiyonunun tanısında kullanılan serolojik testler enfeksiyonunun akut veya kronik dönemlerinin ayrılmasında, enfektivitenin değerlendirilmesinde, immünitenin araştırılmasında ve kan ve organ donörlerinin taranmasında rutin olarak kullanılmaktadır (1). Anti-HBc'nin pozitifliği kişinin HBV ile karşılaştığını göstermekle birlikte akut, kronik veya eski enfeksiyonu birbirinden ayırt etmemektedir. Anti-HBc pozitiflik oranları çalışma yapılan bölgenin HBV prevalansına ve çalışılan

gruba bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Türkiye ve benzer endemisiteye sahip bölgelerde kan donörlerinde bildirilen HBsAg negatifken anti-HBc pozitiflik oranları %4,21-%18 arasında bildirilmiştir (11, 13, 14, 16-20). Çalışmamız sonucunda ise %8,18 oranında anti-HBc pozitifliği tespit edilmiştir.

HBsAg ve anti-HBs negatifliğinde anti-HBc pozitifliği izole anti-HBc pozitifliği olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamız sonucunda tüm HBsAg negatif bağışçı plazma örnekleri içinde izole anti-HBc pozitiflik oranı ise %1,03 (11/1063) olarak belirlenmiştir. Anti-HBc reaktif örneklerde değişen oranlarda (%35'e varan) yalancı pozitiflikler de elde edilmektedir (3, 11). Çalışmamıza dahil edilen bağışçı plazma örnek miktarlarının yetersiz olmasından dolayı çalışmamızda pozitif örneklerde anti-HBc tekrarlanamamıştır.

İzole anti-HBc pozitiflik oranları da çalışma yapılan bölgenin HBV prevalansına ve çalışılan gruba bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda; izole anti-HBc pozitifliği antiHCV pozitif hastalar ve hemodiyaliz hastaları gibi farklı hasta gruplarında %0-%13,6 arasında ve kan bağışçılarında ise %2-%2,5 oranında bildirilmiştir (14, 19, 21, 22). Diğer orta endemisite ülkelerinde yapılan bazı çalışmalarda ise izole anti-HBc pozitiflik oranları kan bağışçılarında %0,62-%1,93 arasında rapor edilmiştir (11, 16, 17). Bununla birlikte Türkiye'de yapılan bir diğer çalışmada ise çalışmaya dahil edilen 57 191 kan bağışçısının 5125 (%8,5)'inin anti-HBc test sonucu pozitif olduğu, bu kişilerden ulaşılabilenlerde bağışçı geri kazanım protokolü gereğince yapılan değerlendirme neticesinde ise izole anti-HBc pozitiflik oranının %7,5 (33/439) tespit edildiği belirtilmiştir (23).

Çalışmamız sonucunda kan bağışçılarında tespit edilen anti-HBc pozitiflik oranı (%8,18) ve izole anti-HBc pozitiflik oranı (%1,03) orta endemisite bölgelerinde alınmış sonuçlar ile benzer olarak görülmüştür. Ancak Türkiye'de kan donörlerinde daha önce yapılmış çalışmalara göre izole anti-HBc pozitiflik oranı düşük olarak değerlendirilmiştir. Bu

sonucun çalışmanın yapıldığı tarihte farklılık, bağış kanı ve bağışçı seçim kriterlerinde artan hassasiyetler, çalışmaya dahil edilen örnek büyüklüğünde ve anti-HBc çalışılan kitlerde farklılık nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamız sonucunda izole anti-HBc pozitif bağışçıların yaş ortalaması $38,09 \pm 15,90$ ve anti-HBc ile anti-HBs pozitif donörlerin yaş ortalaması ise $28,85 \pm 10,41$ olarak tespit edilmiştir. İstatiksel değerlendirme sonucunda iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,047$). Bu durumun geçirilmiş HBV enfeksiyonu sonrası ilerleyen yaşlarda anti-HBs titrelerinin düşmesi ve sonunda anti-HBc'nin tek belirteç olarak kalması nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Farklı çalışmalarda anti-HBs titrelerinin ilerleyen yaşlarda anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (24).

OHB, pencere dönemi dışında güncel duyarlı testler ile HBsAg negatif bireylerin karaciğer dokusunda HBV DNA varlığı (serumda tespit edilebilen veya edilemeyen HBV DNA ile) olarak tanımlanabilir ve bu bireylerde tespit edilebilirse serum HBV DNA düzeyi HBsAg pozitif kişilere göre anlamlı olarak düşük görülmüştür (genellikle 200 IU/mL) (4, 6). Çalışmamızda bağışçı plazma örneklerinin hiçbirinde, OHB veya HBV pencere dönemi varlığı düşündürcek HBV DNA PCR pozitifliği tespit edilmemiştir.

OHB hemodiyaliz hastalarında %0-%50, intravenöz ilaç bağımlılarında %45, hemofili hastalarında %51, karaciğer rezeksiyonu veya abdominal cerrahi sırasında karaciğer biyopsisi yapılarak intrahepatik HBV DNA varlığı araştırılan karaciğer hastalığı olmayanlarda %16 ve izole anti-HBc pozitifliği olan tip 2 diyabetik hastalarda %11 oranında bildirilmiştir (25-31). Türkiye'de ise farklı hasta gruplarında veya kan bağışçılarında yapılan çalışmalarda OHB prevalansı %0-%36,4 olarak bulunmuştur (19, 22, 23, 25, 31-34).

Transfüzyon ile ilişkili HBV bulaşını azaltmak amacıyla gönüllü bağışçıların tercihi, yeni duyarlı HBsAg testlerinin geliştirilmesi, tarama testi olarak anti-HBc veya titrasyonu, anti-HBs titrasyonu ve/veya NAT kullanımı şeklinde yaklaşımlar mevcuttur (35).

HBsAg testlerinde yenilikler olsa da özellikle kan bağışlarında HBV belirteci olarak tarama testlerinde sadece HBsAg'nin kullanımı yetersiz olduğu bilinmektedir (35). İzole anti-HBc pozitifliği durumunda HBV DNA pozitifliği oranının yüksek olmasından dolayı daha enfeksiyöz olduğu ve anti-HBc'nin OHB için bir ön tarama testi olabileceği düşünülmektedir (36). OHB'nin neden olabileceği olası transfüzyon ile HBV bulaşını anti-HBc taranmasının önleyebileceğini belirten pek çok çalışma mevcuttur (36). Ancak her ne kadar bazı ülkelerde kullanıyor olsa da ve bulaşı azalttığı gösterilmiş olsa da anti-HBc reaktif örneklerde değişen oranlarda yalancı pozitiflikler sonucu bağışçı kaybı, anti-HBc prevalansının %10'dan yüksek olduğu ülkelerde ek bağışçı kaybında artış, pencere dönemi bulaşlarını önlemede yetersizliği ve seronegatif OHB bulaşını da önleyememesi anti-HBc'nin tarama testi olarak kullanımında karşımıza çıkan problemler olarak tariflenmektedir (12-14, 35).

Anti-HBs içeren kan komponentinin transfüzyonu ile bulaş durumu halen tartışmalıdır (7). Anti-HBs'nin 100 IU/mL üzerinde hatta 1000 IU/mL ve üstünde varlığında bile HBV DNA pozitifliği gösterilmiştir (11). Avrupa Birliği'nde rehberlere göre anti-HBc pozitiflerden kan bağışı kabul edilmesi için bağışta HBV DNA negatif ve anti-HBs titresinin en az 100 IU/mL olması gerekmektedir (37).

Kan güvenliğini arttırmak amacıyla NAT, değişen örnek miktarları havuzlanarak minipool NAT (MP-NAT), tek serumda kullanılan individual NAT (ID-NAT), HCV, HIV ve HBV için ayrı ayrı, ikili (HIV/HCV) ve üçlü (HIV/HCV/HBV) multipleks sistemler şeklinde uygulanmaktadır. MP-NAT şeklinde bile NAT uygulamasının HBsAg'den daha etkin olduğu ve HBsAg öncesi veya sonrası pencere döneminde enfekte

bağışları ekarte edebildiği ve lisanslı güncel HBsAg testleri ile karşılaştırıldığında pencere döneminin MP-NAT ile 9-11 gün, ID-NAT ile 25-36 gün kısaldığı bildirilmiştir (38, 39). Gelişmiş ülkelerde zaten düşük olan transfüzyon bulaş riskini NAT'ın azalttığını, ancak sıfırlayamadığını da belirtmek gerekir. MP-NAT ve ID-NAT taramasına rağmen transfüzyonla HBV bulaşları meydana gelmiştir (40, 41). Her ne kadar yasal zorunluluk olmasa da Türkiye'de de Kızılay Bölge Kan Merkezleri 1 Kasım 2014 tarihi itibarı ile bağış kanlarında NAT çalışmaya başlamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamız sonucunda kan bağışçılarında tespit edilen anti-HBc pozitiflik oranı (%8,18) ve izole anti-HBc pozitiflik oranı (%1,03) orta endemisite bölgelerinde alınmış sonuçlar ile benzer olarak görülmektedir. Ancak Türkiye'de kan donörlerinde daha önce yapılmış çalışmalara göre izole anti-HBc pozitiflik oranı düşük olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, HBV DNA PCR pozitifliği tespit edilmese de OHB'nin özellikle izole anti-HBc pozitifliği durumunda karşımıza çıkabileceği ve dalgalanmalar gösterebileceği bilinmektedir. OHB taşıyıcılarından özellikle transfüzyon yolu ile HBV bulaşını önlemek için endemik olan ve olmayan bölgelerde farklı stratejiler gerekmektedir. Düşük endemisiteye sahip bölgelerde anti-HBc taramasının uygulanma durumu halen tartışmalıdır. ID-NAT'ın sonunda HBsAg ve anti-HBc testlerinin yerini alıp almayacağını ise yapılacak çalışmalar gösterecektir. HBV endemik bölgelerde ise öncelik; geniş çaplı çalışmalar ile kan bağışçıları arasında OHB prevalansının tespit edilmesi ve sonrasında HBV bulaş riskini azaltmak amacıyla ID-NAT uygulanmasının maliyet etkinliğinin belirlenmesi olmalıdır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı Yerel Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih:17.05.2010, Karar no: 1491-817-10/1539).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Koziel MR, Thio CL. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. USA: Churchill-Livingstone, 2010; 2059-87.
2. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *New Eng J Med*, 1978; 298 (25): 1379-83.
3. Hu KQ. Occult Hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepatit*, 2002; 9 (4): 243-57.
4. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vax Sanguinis*, 2004; 86 (2): 83-91.
5. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis*, 2002; 2(8): 479-86.
6. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2008; 49: 652-7.
7. Afyon M, Artuk C. Is occult Hepatitis B virus infection with detectable anti-HBs infectious or not? *Middle East J Dig Dis*, 2016; 8(2): 147-9.
8. Afyon M, Artuk C. Hepatit B virüs enfeksiyonunda atipik serolojik profiller. *TAF Preven Med Bull*, 2016; 15(3): 267-76.
9. Samal J, Kandpal M, Vivekanandan P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev*, 2012; 25(1): 142-63.
10. Minuk GY, Sun D, Uhanova J, Zhang M, Caouette S, Nicolle LE, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J Hepatol*, 2005; 42(4): 480-5.
11. Manzini P, Giroto M, Borsotti R, Giachino O, Guaschino R, Lanteri M, et al. Italian blood donors with anti-HBc and occult hepatitis B virus infection. *Haematologica*, 2007; 92(12): 1664-70.
12. Xu L, Wei Y, Chen T, Lu J, Zhu CL, Ni Z, et al. Occult HBV infection in anti-HBs positive young adults after neonatal HB vaccination. *Vaccine*, 2010; 28(37): 5986-92.
13. Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, Glynn SA, McNamara A, DiMarco A, 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; 4 (6): 696-704.
14. Kaya S, Kesbiç H, Alanoğlu G, Arıdoğan BC, Çetin ES, Taş T, et al. Kan donörlerinde izole hepatit B virüs core antikörlerinin araştırılması. *Nobel Med*, 2009; 5 (Suppl 1): 17-21.
15. Kubar A, Saygun I, Yapar M, Ozdemir A, Slots J. Real-time PCR quantification of cytomegalovirus in aggressive periodontitis lesions using TaqMan technology. *J Periodont Res*, 2004; 39(2): 81-6.
16. Zervou EK, Dalekos GN, Boumba, DS, Tsianos EV. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion*, 2001; 41(5): 652-8.
17. Garcia-Montalvo BM, Farfa ´n-Ale JA, Acosta-Viana KY, Puerto-Manzano FI. Hepatitis B virus DNA in blood donors with anti-HBc as a possible indicator of active hepatitis B virus infection in Yucatan, Mexico. *Transfusion Med*, 2005; 15(5): 371-8.
18. Arraes LC, Ximenes R, Andrieu JM, Lu W, Barreto S, Pereira LM, et al. The biological meaning of anti-HBc positive result in blood donors: relation to HBV DNA and to other serological markers. *Rev Inst Med Trop S Paulo*, 2003; 45(3): 137-40.
19. Bal H, Heper Y, Kumaş LT, Mıstık R, Töre O. İzole anti-HBc pozitif olgularda HBV DNA varlığının araştırılması ve bu olguların kan bankacılığı açısından önemi. *Mikrobiyol Bul*, 2009; 43(2): 243-50.
20. Güney Ç, Avcı İY, Yapar M, Başustaoğlu AC, Kubar A. Kan vericilerinin serumlarında saptanan HBsAg negatifliğinin doğrulanması [Confirmation of HBsAg negativity in sera obtained from blood donors]. *Mikrobiyol Bul*, 2001; 35(3): 459-63.

21. Özdemir D, Yılmaz Z, Şencan İ, Yıldırım M, Küçükbayrak A. İzole anti-Hbc pozitifliği saptanan hastaların hepatit B aşısına karşı immün yanıtlarının değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Fak Derg*, 2008; 1(10): 28-31.
22. Göröl V, Özkul H, Atmaca S, Şit D, Çelik M. Kronik HCV'li hemodiyaliz hastalarında occult HBV enfeksiyonu sıklığı. *Akademik Gastroenterol Derg*, 2005; 4(2): 106-11.
23. Yılmaz S, Yazıcı M, Eldemir S, Günçikan MN, Şafak Yılmaz E, Eker İ, Avcı İY, et al. Anti-HBc testinin bağışçı seçimindeki rolü, güncel algoritmaya katkısı; Gülhane deneyimi Türkiye için örnek model olur mu? *Mikrobiyol Bul*, 2022; 56(2): 288-303.
24. Çakmak A, Sırmatel F. Kronik hepatit B olgularının aile içi bireylerinde aşlamaya alınan cevabın yaşla ilgisinin incelenmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2009; 29(6): 1491-5.
25. Altındiş M, Uslan İ, Çetinkaya Z, Yüksel Ş, Çiftçi İH, Demirtürk N, et al. Hemodiyaliz hastalarının gizli hepatit B varlığı yönünden araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 2007; 41(2): 227-33.
26. Kanbay M, Gur G, Akcay A, Selcuk H, Yılmaz U, Arslan H. Is hepatitis C virus positivity a contributing factor to occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients? *Dig Dis Sci*, 2006; 51(11): 1962-6.
27. Fabrizi F, Messa PG, Lunghi, G, Aucella F, Bisegna S, Mangano S, et al. Occult hepatitis B virus infection in dialysis patients: a multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 21(11): 1341-7.
28. Torbenson M, Kannangai R, Astemborski J, Strathdee SA, Vlahov D, Thomas DL. High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. *Hepatology*, 2004; 39: 51-7.
29. Toyoda H, Hayashi K, Murakami Y, Honda T, Katano Y, Nakano I, et al. Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan. *J Med Virol*, 2004; 73: 195-9.
30. Raimondo G, Navarra G, Mondello S, Costantino L, Colloredo G, Cucinotta E, et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol*, 2008; 48: 743-6.
31. Demir M, Serin E, Göktürk S, Ozturk NA, Kulaksizoglu S, Yılmaz U. The prevalence of occult hepatitis B virus infection in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008; 20: 668-73.
32. Kasapoğlu B, Türkay C. Okült (OCCULT) Hepatit B enfeksiyonu. *Güncel Gastroenterol*, 2007; 11(2): 51-6.
33. Bal H, Heper Y, Kumaş LT, Mıstık R, Töre O. İzole anti-HBc pozitif olgularda HBV DNA varlığının araştırılması ve bu olguların kan bankacılığı açısından önemi. *Mikrobiyol Bul*, 2009; 43(2): 243-50.
34. Yıldırım M, Yavuz MT, Özdemir D, Behçet M, Şencan İ. İzole anti-HBc pozitif hastalarda saptanan yüksek hepatit B virusu DNA oranı. *Mikrobiyol Bul*, 2008; 42(3): 535-6.
35. Comanor L, Holland P. Hepatitis B virus blood screening: unfinished agendas. *Vox Sang*, 2006; 91(1): 1-12.
36. Hollinger FB, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat*, 2010; 17: 1-15.
37. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. France: European Directorate for Quality of Medicine and Healthcare. 17th Edition. 2014.
38. Biswas R, Tabor E, Hsia, Wright DJ, Laycock ME, Fiebig EW, et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion*, 2003; 43(6): 788-98.
39. Yoshikawa A, Gotanda Y, Minegishi K, Taira R, Hino S, Tadokoro K, et al. Lengths of hepatitis B viremia and antigenemia in blood donors: preliminary evidence of occult (hepatitis B surface antigen-negative) infection in the acute stage. *Transfusion*, 2007; 47: 1162-71.
40. Gerlich WH, Bremer C, Saniewski M, Schüttler CG, Wend UC, Willems WR, et al. Occult hepatitis B virus infection: detection and significance. *Dig Dis*, 2010; 28(1): 116-25.
41. Lelie N, Busch M, Kleinman S. Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (TT-HBV) infection by NAT-screened blood components: a review of observed versus modeled infectivity from donors with window period and occult HBV infections. *Transfusion*, 2021; 61(11): 3190-201.