

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	II
İNGİLİZCE ÖZET.....	III
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	5
Hepatit B virusu (HBV)	5
Epidemiyoloji	11
HBV Enfeksiyonu	14
GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	24
EKLER.....	30
KAYNAKLAR.....	31
TEŞEKKÜR.....	36
ÖZGEÇMİŞ.....	37

ÖZET

Hepatit B virüsü (HBV)'nün transfüzyonla geçişi günümüzde azalmış olsa da halen transfüzyon tıbbının en önemli sorunlarından biridir. Bu geçişi önlemek amacıyla tüm donörlerde HBsAg taramakta, ancak bu uygulama HBV enfeksiyonunun doğal seyrinin özellikleri nedeniyle yetersiz kalabilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalar HBsAg'nin negatif olduğu donörlerden yapılan transfüzyonlarda da hepatit B virusunun bulaşabildiğini göstermektedir. Bu durumun önüne geçebilmek amacıyla donörlerde ALT bakılması, donör kanlarından hazırlanan havuzlarda Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile HBV-DNA bakılması gibi yöntemlerin etkinliği araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda HBsAg negatif olgularda anti-HBc düzeylerine bakılmış, anti-HBc'nin pozitif bulunduğu olgularda da Nükleer Amplifikasyon Tekniği (NAT) yöntemiyle virüsün varlığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile amacımız bölgemizde HBsAg(-), anti-HBc(+) olan olgularda HBV-DNA pozitifliği oranını saptamak ve kan bankacılığı açısından önemini incelemektir.

Bu amaçla, HBsAg negatif bulunmuş olan tüm donör örneklerinde anti-HBc total çalışılmış, anti-HBc total pozitif örneklerde, anti-HBs çalışılmış ve anti-HBs-pozitif örnekler çalışma dışı bırakılmıştır. HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif, anti-HBs negatif bulunan örneklerde Real-Time PCR yöntemi ile HBV-DNA araştırılmıştır.

Bu çalışmada, 9282 HBsAg negatif donör serumu kullanılmış, % 2,7'sinde izole anti-HBc total pozitif bulunmuştur. HBsAg negatif donörlerden alınan, izole anti-HBc total pozitif serumların % 0,45'inde, toplamın ise % 0,012'sinde HBV-DNA tespit edilmiştir.

Bu da 8333 transfüzyonda 1 kişiye rutin tarama testlerine rağmen bulaşabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler : Anti-HBc, HBV-DNA, Transfüzyon

SUMMARY

HBV-DNA investigation by Real-Time PCR method in isolated anti-HBc total positive cases and importance of these cases in Blood Banking

Eventhough, currently there is a decrease of HBV transmission with transfusion, it is still one of the main problems in transfusion medicine. To prevent the transmission of infection, HBsAg is being screened in all blood donors, but this application may be insufficient because of the nature of the HBV infection. Current studies showed that HBV is transmissible to recipients from HBsAg negative blood donors. To prevent this situation, the efficiency of methods like ALT screening in blood donors and HBV-DNA screening with Polimerase Chain Reaction (PCR) in the mini pools from blood donors have been investigated. In some studies, anti-HBc levels were investigated in HBsAg (-) blood donors and existence of virus was detected with Nuclear Amplification Technique (NAT) in anti-HBc (+) cases. Our purpose in this study is to detect HBV-DNA positivity ratio in HBsAg (-), anti-HBc (+) cases and to analyse its importance for Blood Banking in our region.

For this purpose, anti-HBc total was investigated in all HBsAg (-) blood donor samples. Anti-HBs was investigated in anti-HBc (+) samples and anti-HBs (+) samples were excluded from study. HBV-DNA was investigated in HBsAg (-), anti-HBc (+), anti-HBs (-) samples with Real-Time PCR method.

In this study, 9282 HBsAg (-) donor sera was investigated and isolated anti-HBc total positivity was % 2,7 in these sera. HBV-DNA was positive in 1 (% 0,012) of all blood donor sera and % 0,45 of isolated anti-HBc total positive sera from donors who have negative HBsAg.

The result shows that 1 HBV transmission may be possible in every 8333 transfusion, despite routine donor screening.

Keyword : Anti-HBc, HBV-DNA, Transfusion

GİRİŞ

Alıcıya zarar verebilecek herhangi bir mikroorganizma veya kimyasal madde içermeyen kan ve kan ürünleri olarak tanımlanabilecek “Güvenli Kan” a ulaşmak bugün Kan Bankacığının en önemli hedefi durumundadır. Donör sorgulama ve mikrobiyolojik tarama testleri bu hedefe ulaşmak için kullanılan iki önemli yol olarak görülmektedir. Ülkeler bu amaçla kan bağışçıları kendi sağlıkları ve alıcı açısından taşıyabilecekleri risklerle ilgili olarak ayrıntılı olarak sorgulamakta ve çeşitli enfeksiyöz tarama testleriyle güvenli kanı mümkün kılmaya çalışmaktadırlar. Bu testlerin hangisi/hangilerinin yapılacağı sağlık otoritesi tarafından o bölgenin özellikleri göz önüne alınarak belirlenmekte ve ülkeler arasında değişiklikler göstermektedir. Birçok ülkede rutin olarak çalışılan HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV ve RPR/VDRL gibi testlere ek olarak Brezilya’da bölgede endemik olarak bulunan Chagas Hastalığı’na yönelik, ABD’de HTLV I/II’ye yönelik ve sıtmanın endemik olduğu bölgelerde, hatta 1987 yılına kadar ülkemizde de sıtmaya yönelik taramaların kan donörlerinde rutin olarak yapılması, hedef doğrultusunda uygulanmakta olan enfeksiyöz tarama testlerinin ülkeler arasındaki çeşitliliğine örnek gösterilebilir. Ülkemizde, 2857 sayılı Kan ve Kan Ürünleri yasası ve ilgili yönetmelikleri ile belirlenen, kan bağışçıları çalışması zorunlu enfeksiyöz tarama testleri, HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV ve RPR/VDRL testleridir.

Donör tarama testlerinin gelişmesi ve virüslere yönelik laboratuvar yöntemlerinin iyileştirilmesi ile transfüzyonla geçiş gösteren virus enfeksiyonları azalmıştır (1). HBsAg taramaya başlamadan önce transfüzyona bağlı hepatitlerin büyük bölümünü HBV oluştururken, HBsAg taramalarının başlamasından sonra bu oran % 10'lara düşmüş, 1980'lerin başlarında Amerika Birleşik Devletleri'nde 1/2.100'lerde olan transfüzyona bağlı HBV geçişi günümüzde 1/63.000'e gerilemiştir (2). Ancak HBsAg taramaları transfüzyon aracılığıyla geçiş gösteren HBV bulaşını önlemede % 100 başarılı olamamaktadır (3).

Üçüncü kuşak testlerle HBsAg negatif bulunmasına rağmen HBV'nin transfüzyon ile bulaşabildiği gösterilmiştir (4,5). Anti-HBc'si pozitif, HBsAg ve anti-HBs'si negatif kanların transfüzyonu sonucu alıcıda HBV enfeksiyonu geliştiğinin gösterilmesi (4,6) ve HBsAg-negatif, serum ALT seviyeleri normal olan donörlerin % 7'sinde HBV-DNA tespit edilmesi (7), HBsAg'nin negatif olduğu serumlar ile HBV bulaştırılabileceğinin (8) göstergesidir. Ayrıca HBsAg negatif ve anti-HBs si pozitif olan bir hastada da HBV-DNA gösterilmiş (8-12) olması rutin serolojik profilin HBV enfeksiyonunun durumunu

tanımlamada her zaman güvenilir olmayabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle ABD, Kanada, Japonya, Avustralya, Almanya gibi (7) bazı ülkelerde yüksek maliyetine rağmen kan donörlerinde rutin HBV-DNA taramasına başlanmıştır (13). Bir hastada HBsAg'nin düşük seviyede sentezlenmesine ve virus replikasyonunda bozukluğa neden olan bir mutasyon olduğunun tespit edilmesi (14), HBsAg klerensinden en az 23 yıl sonra PCR pozitifliğinin tekrarlandığının gösterilmesi (15) ve yine HBsAg negatif serumda 10^3 kopya/mL gibi düşük seviyelerde de olsa HBV-DNA olduğunun gösterilmesi (16), HBsAg'nin negatif olduğu donörlerden alınacak kan ve komponentlerinin alıcılar için enfeksiyöz olabileceğinin diğer göstergeleri olarak kabul edilebilir. Ancak HBV-DNA'nın taraması NAT teknolojisinin maliyet, zaman ve kalifiye personel yetersizliği gibi (17) sıkıntıları nedeniyle her ülke tarafından uygulanabilir bir yaklaşım değildir.

HBsAg negatif olan serumda HBV-DNA pozitifliğine neden olan durumların büyük bölümünde anti-HBc'nin tek başına (8) ya da anti-HBs ile birlikte pozitifliği söz konusudur. Rutin HBsAg taramalarına anti-HBc eklenmesi HBsAg negatif kişilerden gerçekleştirilecek HBV geçişini büyük ölçüde engelleyebilmektedir (18). Örneğin ABD'de transfüzyona bağlı HBV geçişi non-A,non-B hepatiti için yardımcı marker olarak anti-HBc taramasına başlandığı 1986–1987 tarihinden beri azalmıştır (19). Japonya'da ise 1989 yılından sonra yüksek titrede anti-HBc saptanan kanlar transfüze edilmemiştir (20), çünkü yüksek titredeki anti-HBc ile HBV-DNA arasında ilişki kurulmuştur (8,20,21). Anti-HBc-pozitif kan donörlerinde HBV-DNA düşük endemite bölgelerinde düşük oranlarda tespit edilebilirken, endemik bölgelerde daha yüksek oranlarda bulunmuştur (18). Ayrıca HBV-DNA, anti-HBs'sini kaybetmiş kişilerde, anti-HBs-pozitif kişilere göre daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir (22). Anti-HBs seviyesi yüksek olan örneklerde HBV-DNA saptanamazken, düşük olanların HBV-DNA içerebileceği ifade edildiğinden (23) Japonya'da yüksek seviyede anti-HBs'si olan kanlar transfüze edilmektedir. Buna bağlı bir HBV geçişi bildirilmemiş (20,24) ve şempanzeler ile yapılan bir çalışmada HBsAg-negatif, anti-HBs-pozitif ve HBV-DNA-pozitif kanlardan alınan küçük miktarda plazma ve periferik kan mononükleer hücrelerinin (PKMNH) şempanzeler için efektif olmadığı görülmüştür (3). Bir başka çalışmada HBsAg-negatif, HBV-DNA pozitif kişilerden alınan plazmaların alıcılarda ve deneysel olarak şempanzelerde HBV geçişine neden oldukları gösterilmiş (25) ve bulaşın büyük bölümünün düşük seviyeli HBV taşıyıcılarına bağlı olabileceği, ABD ve bazı ülkelerde uygulandığı gibi rutin anti-HBc taramasıyla bu bulaşın önüne geçilebileceği ifade edilmiştir (26).

İzole anti-HBc pozitif donörlerden elde edilen eritrosit süspansiyonları ile HBV geçişi saptanamadığını gösteren çalışmalar bulunsa da (27), kan donörleri gibi düşük riskli gruplardan alınan izole anti-HBc pozitif örneklerde HBV-DNA ya negatif ya da % 7-30 arasında pozitif bulunurken, yüksek riskli gruplarda bu oran daha yüksek bulunmuştur (28).

Donör kanlarında HBsAg taranmasına rağmen transfüzyona bağlı HBV geçişinin nedenleri şöyle sıralanabilir.

- Tarama testlerinin sensitivite ve spesifitelerine bağlı hatalı sonuçlar
- Donörün enfeksiyonun kuluçka (preseroconversion) döneminde olması
- Enfeksiyonun pencere döneminde olması
- Düşük viral yüklü kronik HBV taşıyıcıları
- Düşük seviyede HBV replikasyonunun olduğu okült HBV enfeksiyonu

Tarama testlerinin hassasiyet ve duyarlılığına bağlı hatalı sonuçlar: Değişik test kitleri kullanılarak yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar kullanılan ticari test kitlerinin sensitivitelerinin sonucu etkilemekte olduğunu göstermektedir. Örneğin poliklonal antikor temelli test kitleri S geni mutasyonlarını saptamakta yeterince başarılı olamazken, değişik S gen mutasyonlarına karşı monoklonal antikorlar bulunan test kitlerinin daha başarılı olduğu, bunun aksine Papua Yeni Gine’de HBV-DNA ve HBsAg-pozitif örneklerin % 5’inin yaygın olarak kullanılan monoklonal testlerle HBsAg-negatif bulunduğu ifade edilmektedir. Benzer şekilde anti-HBc ve anti-HBs saptamak için kullanılan testler arasında da farklılıklar bulunabilmektedir ve dolayısıyla bu da test sonucunu etkilemektedir (29). Farklı ELİSA kitleri kullanıldığında daha önceden HBsAg negatif bulunan örneklerde sonucun pozitif bulunabildiği gösterilmiştir (30).

Donörün enfeksiyonun inkübasyon döneminde olması: HBV ile enfekte olduktan sonraki birinci haftada HBsAg serumda saptanabilir olmakta, ancak bazen bu süre 12 haftaya kadar uzayabilmektedir. HBV enfeksiyonunun bu çok erken döneminde, HBsAg oluşmadan kanda HBV bulunabilmekte ve bu dönemde alınan kan ve kan ürünü ile HBV bulaşılabilmektedir (31).

Enfeksiyonun pencere döneminde olması: Enfeksiyonun transfüzyon ile geçiş riski sadece kan donörlerinde enfeksiyon insidansına değil, pencere döneminin uzunluğuna da bağlıdır (32) ve HBsAg ve anti-HBs’nin negatif olduğu bu dönem anti-HBc saptanarak tanımlanabilmektedir (33). Yalnızca anti-HBc IgM’in pozitif olduğu HBV enfeksiyonunun

pencere dönemindeki donörden alınan kan transfüzyona bağlı HBV enfeksiyonuna neden olabilmektedir (13).

Düşük viral yüklü kronik HBV taşıyıcıları: Non-produktif enfeksiyonu bulunan kronik HBV taşıyıcılarında yıllar içinde HBsAg saptanabilir seviyenin altına düşebilmektedir (23). İzole anti-HBc pozitif kişilerin bir bölümünü HBsAg miktarı saptanabilir seviyenin altında olan düşük seviyeli HBV taşıyıcılarının oluşturduğu düşünülmektedir (8). Viral yükün düşük olduğu kronik HBV enfeksiyonlarında HBsAg negatif (31), anti-HBc yüksek titrede pozitif bulunabilmekte (27) ve sadece HBsAg testi sonucuna göre transfüzyon yapılması HBV enfeksiyonunun geçişine neden olabilmektedir (34).

Düşük seviyede HBV replikasyonunun olduğu okült HBV enfeksiyonu: Okült HBV enfeksiyonu, HBsAg'nin çeşitli nedenlerle saptanamadığı HBV enfeksiyonu olarak tanımlanabilir. HBsAg negatif olmasına rağmen HBV-DNA düşük seviyede de olsa bulunmaktadır (13) ve transfüzyon ile HBV bulaşına neden olabilmektedir.

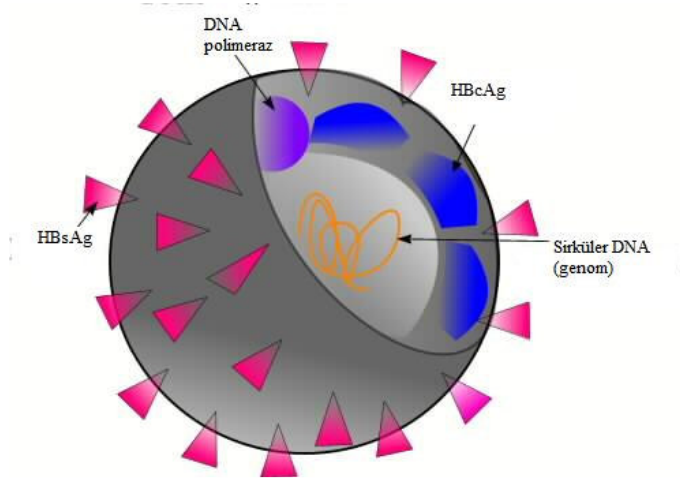
HBsAg negatif kişilerde çeşitli nedenlerle HBV-DNA'nın bulunabildiğinin değişik çalışmalarla gösterilmesi, kan donörlerinde HBsAg tarayarak transfüzyon güvenliğini sağlamaya çalışmanın yeterli olmadığını algılamak açısından önemlidir. Bu nedenle, HBV-DNA'nın pozitif olduğu durumlarda anti-HBc'nin varlığının gösterilmiş olması, dünyada yapılmış olan değişik çalışmalara çıkış noktası oluşturduğu gibi, bizim için de, "ülkemizde kan donörlerinde anti-HBc taranması, HBsAg taramasının yetersiz kaldığı noktada transfüzyon ile HBV bulaşını önleme açısından anlamlı olabilir mi?" sorusuna yanıt olabilecek bu çalışmayı planlamada temel düşünceyi oluşturmuştur.

Ülkemizde kan donörleri arasında bu konuda yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile, ülkemizde uygulanmakta olan donör tarama testlerinde bir düzenlemenin gerekip gerekmediği konusundaki tartışmalara ışık tutacak bir veri oluşturmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

HEPATİT B VİRUSU

Hepadnoviridae ailesinin ortohepadnavirus cinsinde yer alan, hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virusu olan HBV, 3200 nükleotidlik yapısı ile hayvan DNA virusları içerisinde en küçük olanıdır ve bu aile içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek türdür (Şekil 1).



Şekil 1: HBV (www.zim.org.mk/hepatitis.htm'den alınmıştır)

HBV, enfekte hücrelerde birbirinden farklı üç tip partikül oluşmasına neden olur (35–38).

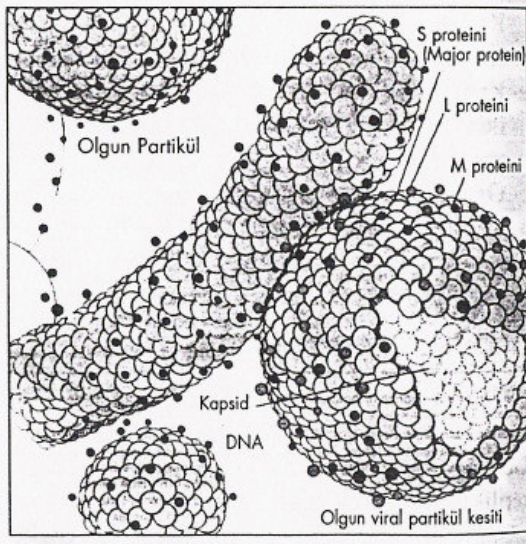
1. 42 nm çapında, enfektif özellikte, tam bir viryon yapısında, küresel şekilli, Dane partikülleri;
2. 22 nm. çapında, içinde nükleik asit bulunmayan, non-enfektif, küresel partiküller;
3. 22 nm. çapında, 50-500 nm uzunluğunda nükleik asit ihtiva etmeyen, non-enfektif; tübüler partiküllerdir.

Her üç tip partikül de HBsAg'ye sahip olup, immunojeniktirler. Anti-HBs ile reaksiyona girerler. Küresel partiküller ve tübüler partiküller Dane partikülüne göre daha fazla miktarda üretilir ve kandaki HBsAg'nin büyük kısmını küresel partiküller oluşturur (35-37,39) (Şekil 2).

Genom Yapısı

Sirküler yapıda olan HBV-DNA'sı, 3.200 nükleotidden oluşan L (uzun veya negatif) zinciri ile 1.800-2.700 nükleotidden oluşan S (kısa veya pozitif) zincirinin oluşturduğu kısmi bir çift sarmaldan meydana gelmiştir. Aslında L ve S zincirleri sahip oldukları ortak baz çiftleri sayesinde sirküler bir yapıda bulunabilen, 3' ve 5' uçlarının bileşik olmamasından dolayı kısmi çift sarmallı bir yapı oluşturmuş lineer moleküllerdir. Bu

DNA'nın yapısal bütünlüğü her iki zincirin 5' uçlarında bulunan koheziv bölgelerden birbirlerine tutunmaları ile sağlanır. Bu bölgeler DR (direct repeats) olarak adlandırılır ve L zincirinin 5' ucu DR1, S zincirinin 5' DR2 içinde yer alır.



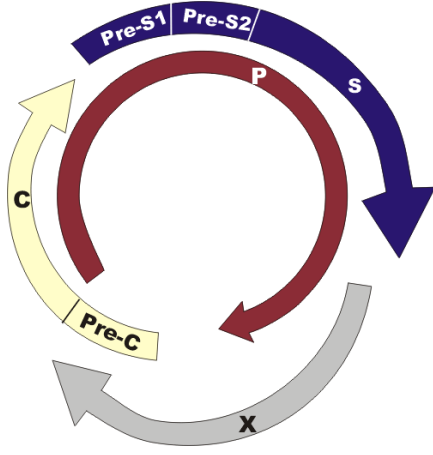
Şekil 2: HBV yüzey antijeninin formları (Kaynak 55'den alınmıştır)

HBV'nin genetik bilgisinin tamamı L zinciri üzerinde kodlanmıştır. Bu zincir S, C, P ve X olmak üzere dört farklı protein kodlayan bölgeye (ORF: open reading frame) sahiptir. S geni yüzey proteinini, C geni kapsid proteinini, X geni X proteinini ve P geni DNA polimerazı kodlamaktadır. Ancak aynı gen üzerinde farklı başlangıç noktalarından başlayan S geni üzerinde pre-S1, pre-S2 ve S olmak üzere üç, C geni üzerinde pre-C ve C olmak üzere iki gen bölgesi bulunmaktadır. Bu nedenle HBV-DNA dört ORF'a sahipken yedi farklı polipeptit üretebilmektedir (31,40,41) HBV-DNA'daki genler birbirini takip eden bölgelerde bulunmazlar. Aksine bazı bölgelerde iç içe girmiş durumdadırlar. Bu nedenle çok küçük genomik yapıya sahip olmasına rağmen kendini kodlama yeteneği çok yüksektir (35,36,42) (Şekil 3,4).

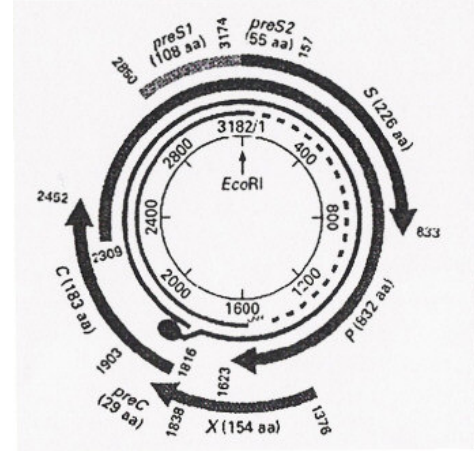
S geni tarafından kodlanan yüzey (kılıf) proteinleri (HBs) hem Dane partiküllerinin, hem tübüler partiküllerin, hem de küresel partiküllerin yapısında bulunmaktadır. Yüzey proteinleri, sentez işleminin S geni üzerinde bulunan pre-S1, pre-S2 ve S gen bölgelerinden başlamasına göre değişik molekül ağırlıklarında olabilmektedir. Sentez işlemi hangi bölgeden başlarsa başlasın aynı noktada yani S geninin 3' ucunda sonlanır.

Okuma işlemi S geni üzerindeki ilk kodondan başladığında pre-S1, pre-S2 ve S bölgelerinin tümü okunacağından büyük yüzey proteini (LHBs: L protein) (Şekil 2) sentezlenir. Bu proteinin viryonun konak hücreye bağlanmasında rolü olduğuna inanılmaktadır. Dane partikülünün oluşumu ve konak hücreden salınımı için LHBs ve

SHBs'nin sentezlenmiş olması gerekmektedir (43,44) LHBs/SHBs oranı hepatositlerde oluşan partikülün şeklini belirler. Ayrıca kor partiküllerinin kılıflanabilmesi için LHBs'e ihtiyaç vardır (37,41).



Şekil 3: HBV gen bölgelerinin yapısı
(www.zim.org.mk/hepatitis.htm'den alınmıştır)



Şekil 4: HBV genom yapısı
(Kaynak 55'den alınmıştır)

Okuma işlemi S geni üzerindeki ikinci kodondan başladığında pre-S2 ve S bölgeleri okunacağından orta yüzey proteini (MHBs: M protein) (Şekil 2) sentezlenir. MHBs'nin HBV'nin hepatosite adsorbsiyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Replikasyonun olmadığı durumlarda HBsAg içinde yer almadığının saptanması, varlığının viral replikasyonun bir göstergesi olabileceği kabul edilmiş (45), ayrıca LHBs ve MHBs'nin enfeksiyonun erken dönemlerinde ortaya çıktığı gösterilerek, bunlara karşı gelişen antikorların iyileşmenin habercisi olduğu (46,47) kabul edilmiştir.

Okuma işlemi S geni üzerindeki üçüncü kodondan başladığında sadece S bölgesi okunacağından küçük yüzey proteini (SHBs: S protein) (Şekil 2) sentezlenir. SHBs'yi oluşturan aminoasitlerin belli bölgelerdeki diziliş farklarına göre HBsAg üzerinde değişik antijenik determinantlar (a, d/y, w/r) bulunduğu saptanmıştır. "a" determinanti bütün subtiplerde ortak olarak bulunurken, 122. pozisyonda lizin/arginin varlığına göre d/y determinantları veya 160. pozisyonda lizin/arginin varlığına göre w/r determinantları oluşmaktadır. Viryonun dış yüzünde bulunan "a" determinantına karşı oluşan antikorlar HBV'nin hepatosite bağlanmasını engeller ve tüm subtiplere karşı etkili bir bağışıklık sağlar. "a" determinanti aşılama veya doğal enfeksiyon sonucu oluşan anti-HBs'lerin büyük kısmını bağlama özelliğine sahiptir (46,47). Farklı yada benzer subtiplerle oluşan reenfeksiyonlardan korunmanın "a" determinantına karşı gelişen cevap ile olduğu düşünülmektedir (48). Kanda bulunan S geni ürünlerinin yaklaşık % 5-15'ini MHBs, % 1-

2'sini LHBs oluştururken, kalanını SHBs oluşturmaktadır. Üç partikül tipinde de predominant olarak SHBs bulunur.

HBV' nin S gen bölgesinde mutasyonların görülmesi mümkündür. Eğer bu mutasyon preS/S bölgesindeki herhangi bir noktada ise HBsAg antijenitesinde ve anti-HBs yanıtında değişikliğe neden olabilmektedir (13,29). 124-147 aminoasitlerinde "a determinantı" na ve anti-HBs cevabı için B hücre epitopuna sahip S bölgesinin mutasyonları bir yandan immun kaçış nedeni olabilirken (25,49) bir yandan da rutin kan donörü taramalarında kullanılan HBV'nin "a determinantı" na duyarlı ticari ELİSA kitlerinin HBsAg'yi saptayamamasına neden olmaktadır. Bu durum ayrıca okült HBV enfeksiyonlu hastaların bazılarının patogenezinde rol oynarken (13), anti-HBs bulunmasına rağmen HBV enfeksiyonu gelişmesine de neden olabilmektedir (50).

Pre-S1 bölgesindeki mutasyonlar HBV'nin normal şekillenmesini etkileyen ve hepatositle etkileşimini sağlayan LHBs üretiminde aksaklık ile sonuçlanabilir (13).

İnsan serum albuminine çapraz bağlı olan gluteraldehite bağlanma yeteneğine sahip olan MHBs'nin sentezlenmesinden sorumlu olan pre-S2 bölgesindeki mutasyonun, gluteraldehite bağlanmada ve HBV enfektivitesinde azalmaya neden olup olmadığı ve okült HBV enfeksiyonu patogenezinde payı olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (13).

C geni, bir ORF ve üzerinde pre-C/C bölgeleri olmak üzere iki ayrı gen bölgesinden oluşmaktadır ve okuma işleminin başladığı gen bölgesine göre iki farklı protein sentezleme yeteneğindedir. Okuma işlemi pre-C gen bölgesinden başlarsa HBeAg, C gen bölgesinden başlarsa HBcAg proteinleri sentezlenmektedir. Pre-C gen bölgesi, sentez esnasında oluşan polipeptidin konak hücre endoplazmik retikulumuna yönlendirmesini sağlayan 29 aminoasitlik bir peptidin sentezlenmesinden sorumlu iken, C gen bölgesi, karboksi terminal ucunda viral DNA'ya bağlanmadan sorumlu olduğu düşünülen 34 aminoasitlik bir bölüm bulunan 183 aminoasitten meydana gelen bir polipeptidin sentezinden sorumludur (36,38).

Okuma işlemi pre-C gen bölgesinden başlarsa, hem pre-C hem de C gen bölgeleri okunacağından, N terminal ucundaki 29 amino asitlik bölüm dışında HBcAg sekansı ile tamamen benzeyen, 29 aminoasitlik bölüm sayesinde endoplazmik retikuluma giren ve bir peptidaz tarafından karboksi terminal ucundaki 34 aminoasitlik bölümü kesintiye uğratıldıktan sonra işlenmiş bir protein olarak golgi cisimciği üzerinden HBeAg olarak sekrete edilen bir polipeptid sentezlenir (31,46,47,51).

Pre-C gen bölgesi, C geni tarafından sentezlenecek polipeptidin sitoplazmada mı kalacağı yoksa endoplazmik retikuluma mı gireceğinin belirlenmesinde, karboksi terminal

uçtaki DNA'ya bağlanmadan sorumlu tutulan kısmın konak hücre tarafından uzaklaştırılmasında, hücre membranında protein birikmesinde ve HBeAg sekresyonunda rol oynar (36). HBeAg 'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte viral replikasyonun devam ettiğini gösterdiği düşünülmektedir. Ancak viral replikasyon için gerekli olmadığını (31,36,41) ve anti-HBe ile birlikte vireminin saptanmasında çok güvenilir parametreler olmadığını düşündüren çalışmalar da vardır (52). Pre-C gen bölgesi mutasyonlarında (prekor mutantlar), HBeAg oluşmayabilir ancak replikasyon devam eder. Böyle mutant suşlar atlanacağından replikasyon göstergesi olarak HBeAg'nin kullanılması güvenilir bir yol değildir.

Okuma işlemi C gen bölgesinden başlarsa HBcAg sentezlenir. 29 aminoasitlik bölümden yoksun olduğu için konak hücre sitoplazmasında yer alır. Endoplazmik retikulumla giremez. Karboksi terminal ucundaki 34 aminoasitlik bölüm sayesinde viral DNA'ya sıkıca bağlı ve genellikle intranükleer yerleşimli olan HBcAg, hasta hepatositlerinde ve viryonun kor kısmında gösterilebilmektedir. Ancak aşırı viral replikasyon ve aktif hastalık döneminde sitoplazmada da yaygın olarak saptanabilir (37,39). Kanda yalnızca Dane partiküllerinin içinde bulunmaktadır. Dolaşımında serbest halde bulunmaz. Ancak doğal enfeksiyon seyri esnasında çok kısa bir süre için serumda serbest halde bulunsa da (53) anti-HBc ile hızla birleşip kompleks haline geldiği için tanı amaçlı saptanması uygun değildir. HBV enfeksiyonu ve viral replikasyondaki rolü tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

HBeAg de HBcAg de oldukça immunojendir. HBV ile enfekte hastalarda gerek HBeAg gerekse HBcAg 'ye karşı hem hücresel hem de humoral yanıt gelişir. Her ikisinin de T ve B hücrelerini tanıyan epitoplara sahip oldukları gösterilmiştir (31,36,41). HBcAg 'ne karşı oluşan antikörlerin koruyucu özelliği yoktur. Erken gelişen ve uzun süre kalıcı olan anti-HBc antikörleri, HBV enfeksiyonu geçiren sağlıklı bireylerin yanında ve persistan HBV enfeksiyonlu hasta serumlarında da bulunur. Anti-HBc IgM akut dönemde; HBsAg'nin kaybolup anti-HBs'nin henüz belirmediği dönemde (pencere dönemi) pozitifleşir. Fakat bu antikörün tek başına akut enfeksiyon göstergesi olarak algılanması yanlıştır. Çünkü bazı HBsAg taşıyıcıları ile çoğu kronik hepatitli hastada düşük titrelerde de olsa bu antikörlere rastlanır. Dolayısıyla anti-HBc IgM'nin pozitifliğinden çok negatif bulunması daha değerlidir (31,45,54).

HBV genomunun $\frac{3}{4}$ 'ünü kaplayan ve en uzun gen olan P geni, revers transkriptaz, endonükleaz (RNase H) ve hem DNA hem de RNA'ya bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir ve bu fonksiyonları değişik fonksiyonel parçaları (domainleri) üzerinde

bulunmaktadır. Aminoterminal parçası, DNA negatif sarmal sentezini başlatacak terminal proteini, orta parçası, DNA negatif sarmal sentezi için revers transkriptazı ve muhtemelen DNA pozitif sarmal sentezi için DNA'ya bağımlı polimerazı, karboksi terminal parça ise DNA negatif sarmal sentezi sırasında RNA pregenomunun degradasyonu için gerekli olan RNase H'yi oluşturur (37,55).

HBV genomunun en küçük geni olan X geni kanatlı hayvan hepadnaviruslarında bulunmazken tüm memeli HBV viruslarında bulunur. Transkripsiyonel transaktivatör olarak görev yapan proteini sentezler. HBxAg'nin viral siklus ve HBV patobiyolojisindeki fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak muhtemelen başlıca görevi viral proteinlerin üretimini arttırmaktır (37) ve tümör supresör gen ürününün (p53) işlevini bozduğundan hepatosellüler karsinom (HCC) gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (37,55). Anti-HBx antikollarının saptanmasının da HCC'nin erken tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir (37,55,56).

HBV Genotipleri

Yapılan moleküler çalışmalar sonucunda HBV genomları arasında birtakım farklılıklar saptanmış ve % 8 ya da daha fazla farklılık içerenler ayrı bir genotip olarak değerlendirilmiştir. HBV'nin 6 ayrı genotipi tanımlanmıştır (37,55) (Tablo 1).

Tablo 1: HBV genotip ve subtiplerinin coğrafi dağılımı

Genotip	Subtip	En sık görüldüğü bölge
A	adw ₂ adw ₁	Kuzeybatı Avrupa, Sahra altı Afrika
B	adw ₂ ayw ₁	Endonezya, Çin, Vietnam
C	adw ₂ adrq+ adrq- ayr	Doğu Asya, Japonya, Kore, Çin, Fransız Polinezyası, Vietnam
D	ayw ₂ ayw ₃	Akdeniz bölgesi, Hindistan, Pakistan, Yakın Doğu
E	ayw ₄	Batı ve Sahra altı Afrika
F	adw ₄ q-	Orta Amerika, Şili, Arjantin, Peru, Amazon bölgesi

(kaynak 38'den alınmıştır)

Dünyanın değişik bölgelerinde önemli farklılıklar gösteren HBV taşıyıcılık oranı kısmen genetik dağılımdaki farklılıkla paralellik gösterir. En yaygın coğrafi dağılımı ülkemizde de olduğu gibi genotip D gösterir (57). HBV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde genotip F sık görülürken, prevalansın düşük olduğu bölgelerde genotip A baskındır. Vertikal geçişin yüksek olduğu ülkelerde ise genotip B ve C'nin prevalansı yüksektir. Vertikal geçiş sonrası kronikleşme oranının % 80'lerde olduğu bilinmekte ve endemik bölgelerdeki yüksek taşıyıcılık oranının devamlılığından vertikal geçiş sorumlu

tutulmaktadır. Aksine genotip A ve D'nin baskın olduğu yerlerde horizontal geçiş daha önemlidir (37,55).

HBV genotiplerinin hastalığın aktivitesi, prognozu ve tedaviye yanıtı ile ilgili olabileceği gösterilmiş, HBsAg-negatif HBV enfeksiyonlarının % 61'inde genotip D gözlenirken, HBsAg'si pozitif hastaların % 53'ünde genotip A enfeksiyonu tespit edilmiştir (13). Bu da ülkemizde de olduğu gibi genotip D'nin yaygın olarak bulunduğu bölgelerde HBsAg negatif kanlar ile HBV geçişinin daha sık olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle tüm genotipleri saptayabilen ticari kitlerin kullanılmasına özen göstermek yararlı olacaktır. Ancak ülkemizde bulunan farklı firmalara ait test kitleri genotipleri aynı ölçüde saptayamamaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

HBV'nin Bulaş Yolları

HBsAg ve HBV-DNA serum dışında semen, tükürük, idrar, feçes, ter, gözyaşı, vajinal salgılar, sinovyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da saptanmıştır. Semen ve tükürükteki viral yük aynı kişinin serumundakinden 10^3 kez daha az iken, diğer salgılardaki yoğunluğun çok daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle semen ve tükürüğün bulaşta önemli birer aracı oldukları kabul edilirken (58), diğer salgıların bu açıdan çok önemli olmadıkları düşünülmektedir (37). Temel bulaş yolları şu şekilde özetlenebilir:

- *Enfekte kan ya da vücut salguları ile parenteral temas (perkütan):* HBV enfeksiyonunda en önemli bulaşma yollarından biridir. Virüsün perkütan inokülasyonu; kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı ve dövme yaptırmakla olmaktadır. Ayrıca kanla bulaşmış havlu, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası, banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların ortak kullanımı da perkütan bulaşmaya neden olabilir (37,59).
- *Cinsel temas:* Bu yolla bulaş en sık homoseksüeller arası temas ile olmaktadır. Genital sekresyonlarda düşük konsantrasyonlarda virus bulunmasına rağmen heteroseksüel temas ile de bulaş mümkündür (37,59).
- *Enfekte anneden yeni doğana bulaş (perinatal, vertikal):* Annenin taşıyıcı olması, hamileliğin üçüncü trimesterinde veya doğumdan sonraki iki ay içerisinde akut HBV enfeksiyonu geçirmesi bu yolla bulaşı mümkün kılar. Taşıyıcı bir annenin perinatal dönemde enfeksiyonu bebeğine geçirme olasılığı yüksektir (% 40–50). Eğer annede HBeAg pozitifliği söz konusu ise bu oran daha da yükselir. Bu bulaş

yolunun önemli özelliği annede HBeAg pozitifliği durumunda bebekteki HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı % 90'lara ulaşmasıdır (37,59).

- *Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal):* Perkütan, cinsel ve perinatal temasın bulunmadığı durumlarda ortaya çıkan, mekanizması tam olarak açıklanamayan bulaş şeklidir. Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen, düşük sosyo-ekonomik düzey HBV bulaşını artırmaktadır (37,59). Bölgemizde yapılan bir çalışmada akut HBV enfeksiyonu ile başvuranların % 44,4'ünün bulaş yolunun belli olmadığı gösterilmiştir (60).

HBV'nin Dünyadaki Prevalansı

HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle dünya, düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Sınıflandırmanın oluşturulmasında, bölgedeki HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı ve virüsün en sık hangi bulaşma yoluyla alındığı gibi kriterler göz önüne alınmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Dünyada HBV endemisitesi

HBsAg pozitifliği	Anti-HBs pozitifliği	Enfeksiyonun alındığı yaş	Başlıca bulaşma yolları	Coğrafi bölgeler
< % 2	% 5-10	Erişkin	Cinsel Perkütan	Kuzey Avrupa Batı Avrupa Kuzey Amerika Avusturalya Yeni Zelanda
% 2-10	% 20-60	Yeni doğan Çocuk Erişkin	Horizontal	Güney Avrupa Doğu Avrupa Güney Amerika Orta Amerika Ortadoğu Orta Asya Japonya
> % 10	% 70-90	Yeni doğan Erken çocuk	Perinatal Horizontal	Afrika Güneydoğu Asya Çin Pasifik adaları Alaska Amazon

(kaynak 59'dan alınmıştır)

Ülkemizdeki HBsAg seroprevalansı, ELISA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişmek üzere %3,9-12,5 olarak belirlenmiş olup, Güneydoğu Anadolu bölgesinden özellikle Diyarbakır'dan %10'un üzerindeki değerler bildirilmektedir (37). Bu sonuçlar orta

derecede endemik bir bölgede olduğumuzu ve yurdumuzda 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğunu göstermektedir.

HBsAg taramalarının yapıldığı çalışmalar içinde en çok yer alan gruplardan biri donörlerdir. Kızılay Kan Merkezlerinin verilerine göre 1985 yılında HBsAg oranı % 6,7 iken, 1998 de HBsAg oranı % 5,6 ya düşmüştür (61). Ülkemizin çeşitli bölgelerinde sivil donörler arasında HBsAg pozitiflik oranı % 5,17 bulunurken, asker donörlerde bu oran % 7,4 bulunmuştur (61). Kan merkezimizde bu oran % 2,5 (62), Kocaeli Üniversitesi Kan merkezinde %2,3 (63), 22 Kızılay kan merkezinin 1989–2004 yılları arasındaki sonuçlarının retrospektif şekilde değerlendirildiği çalışmada % 4,19 bulunmuştur (64).

Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada kentsel ve kırsal kesimde yaşayanlar arasında HBV seroprevalansı değerlendirilmiş ve kentte yaşayanlarda HBsAg pozitiflik oranı % 6,2, kırsalda yaşayanlarda ise % 8,2 bulunurken, kentlerde seropozitiflik açısından risk faktörü düşük eğitim düzeyi, kırsalda ise aile içinde sarılık hikayesi varlığı olarak belirlenmiştir (65). Bu çalışma ülkemizin doğusu ile batısı arasındaki HBsAg seroprevalans farklılığını göstermenin yanı sıra kentsel ve kırsal kesimler arasındaki risk faktörlerinin farklılığını göstermek açısından da önemlidir.

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları ülkemizde donör HBsAg seroprevalansının son yıllarda azalma eğilimi içerisinde olduğunu göstermektedir. Merkezimizde yapılan bir çalışmada, merkezimize başvuran kan donörleri arasında HBsAg pozitiflik oranı 1998 yılında % 3,53 iken, 2003 yılında % 2,2 bulunmuştur (66). Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılan çalışmada ise kan donörlerinde HBsAg pozitiflik oranı 1993–1997 yılları arasında % 2.27 iken 1998–2002 yılları arasında % 1.17'e gerilemiştir (67). Bu iki çalışma ülkemiz donör popülasyonunda HBsAg seroprevalansının azalışına iyi birer örnektir. Toplumdaki hepatit bilincinin artması ve tarama testlerinin yaygınlaşması bu azalmanın nedeni olabilir. Diğer bir neden de yüksek oranda HBsAg pozitifliği bulunan asker donörlerden artık eskisi kadar kan alınmaması olabilir (59). Kızılay Kan Merkezlerinde 1985 yılında %75 olan asker donör oranı 1998 yılında %40'a düşmüştür (61). Ülkemizde yeni doğan bebeklerde rutin olarak uygulanan hepatit B aşılarının HBsAg prevalansındaki azalmada henüz etkisi olduğu ise düşünülemez. Çünkü aşılama programına yurt çapında ancak 1998 yılında başlanmıştır (59). Bu düşüş donör seçimine ve donör sorgulamasına verilen önemin artmasına bağlıdır.

Tek başına HBsAg seropozitifliğinin bilinmesi bize ancak taşıyıcılar hakkında fikir vermektedir. HBV enfeksiyonu için seropozitifliğin bilinmesinde önemli olan göstergeler HBsAg yanında anti-HBs ve anti-HBc' dir. Anti-HBc yalnız enfeksiyonu geçirmekle

meydana gelmektedir ve Türkiye’deki pozitiflik oranı % 26.3–44.7 olarak bildirilmektedir (68-70). Ülkemizde HBV enfeksiyonu prevalansının araştırılmasına yönelik yeterince çalışma olmasa da, yapılan çalışmalardan anti-HBs pozitifliği oranı % 20.6–52.3, HBV enfeksiyonu seroprevalansı % 25–60 olarak elde edilmiştir (Tablo 3). Bu sonuç bazı bölgelerimizde nüfusun yarısından çoğunun HBV ile karşılaştığını göstermektedir (68-70).

Tablo 3: Türkiye’de değişik gruplarda HBsAg ve Anti-HBs oranları

	HBsAg (%)	Anti-HBs (%)
Donör dışı normal popülasyon	6.8	29.7
Gebelerde	4.43	23.15
Sağlık çalışanları	4.8	34.4
Sağlık eğitimi görenler	3.04	29.8
Hemodiyaliz hastalarında	10.13	35.96
Hayat kadınlarında	9.6	49.6
Berber ve kuaförlerde	12.26	41.97

(kaynak 61’den alınan verilerle düzenlenmiştir)

HBV ENFEKSİYONU

Viral hepatitler asemptomatik enfeksiyondan, karaciğer yetmezliği ve ensefalopatinin eşlik ettiği fulminan hepatite kadar değişen farklı ağırlıkta klinik tablolar şeklinde görülebilir (13). Çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif veya asemptomatik seyretmektedir. HBV enfeksiyonunun 4 yaşın altındaki çocuklarda %90, 30 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise 2/3 oranında asemptomatik geçirildiği bildirilmiştir (71). Akut HBV enfeksiyonu hikayesi olmayan kişilerde yüksek oranda taşıyıcılık bulunması hastalığın daha çok subklinik geçirildiğinin diğer bir göstergesidir ve semptomsuz olan bu olgularda kronikleşme eğilimi daha fazladır (71). HBV enfeksiyonu geçiren kişilerin % 5’inde enfeksiyon kronikleşebilmekte, % 0,5’inde de siroza ilerleyebilmektedir. Ayrıca HBV taşıyıcılarında hepatoselüler karsinom gelişme ihtimalinin enfekte olmayan kişilere göre 100 kat daha yüksek olduğu belirtilmektedir (37).

HBV Enfeksiyonu Serolojisi

Akut hepatit B enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 4-28 hafta olup, genellikle 60-180 gün arasındadır. HBsAg, HBV ile temastan 1-12 hafta sonra ya da semptomların başlamasından 2-8 hafta önce, inkübasyon periyodu boyunca serumda saptanabilir ve 3 ay sonra kaybolur (71).

Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve gelişen immüneyi gösterir. Anti-HBs çoğu kişide hayat

boyu kalıcıdır. Anti-HBs ile birlikte anti-HBc IgG pozitifliği doğal immüneyi, yani HBV ile karşılaşma sonucu gelişen immüneyi, tek başına anti-HBs pozitifliği aşlamaya bağlı immüneyi gösterir. Diğer bir değişle, anti-HBs immüneyi gösterirken, anti-HBc HBV ile karşılaştıldığını göstermektedir. Ancak transfüzyon yapılan kişilere pasif olarak anti-HBs'nin geçebileceği ve bunun HBsAg pozitif kişilerde HBsAg'yi geçici olarak negatifleştirebileceği ya da HBsAg ve anti-HBs'nin eş zamanlı pozitifliğine neden olabileceği ve anti-HBs pozitifliğinin her zaman immüneye anlamına gelmeyebileceği gösterilmiştir (72).

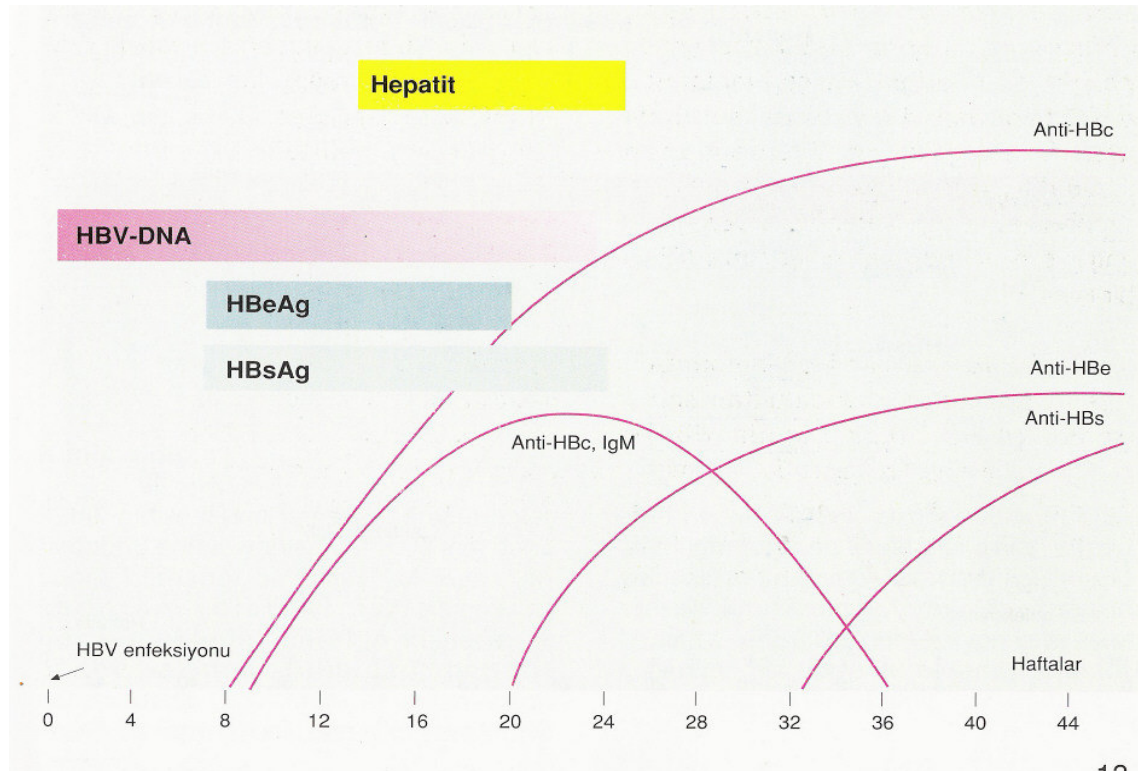
Anti-HBc IgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar, IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra serumda artık tespit edilemez. HBsAg'nin serumdan kaybolup anti-HBs gelişinceye kadar geçen pencere döneminde anti-HBc IgM'in varlığı akut enfeksiyonu gösteren en önemli belirteçtir (37,71). Tipik olarak HBsAg'nin serumdan kayboluşunu anti-HBs takip etmektedir (anti-HBc ile birlikte veya tek olarak) ve eğer anti-HBs ticari ELİSA kitleriyle saptanamayacak kadar düşük seviyede olursa anti-HBc geçirilmiş HBV enfeksiyonunu saptamada tek belirteçi olarak kalacaktır (13) (Şekil 5).

Sağlıklı yetişkinlerde akut enfeksiyondan sonra kronikleşme oranı % 5 civarındadır ve daha çok immün yetmezliği olan hastalarda görülmektedir. Kronik HBV, HBsAg ve vireminin persistansı ile karakterizedir ve siroz ve hepatosellüler karsinoma ile ilgilidir (13). Altı aydan uzun süre serumda HBsAg tespit edilmesi taşıyıcılığı ifade eder (37,71). Serum transaminaz değerleri normal olan, karaciğer hastalığının diğer belirtileri de olmayan HBsAg pozitif kişiler için sağlıklı taşıyıcı terimi kullanılmaktadır. Taşıyıcılık durumunda serumda şekil 6'da da görülebileceği gibi HBsAg ve HBV-DNA'nın yanında anti-HBc'de tespit edilebilmektedir.

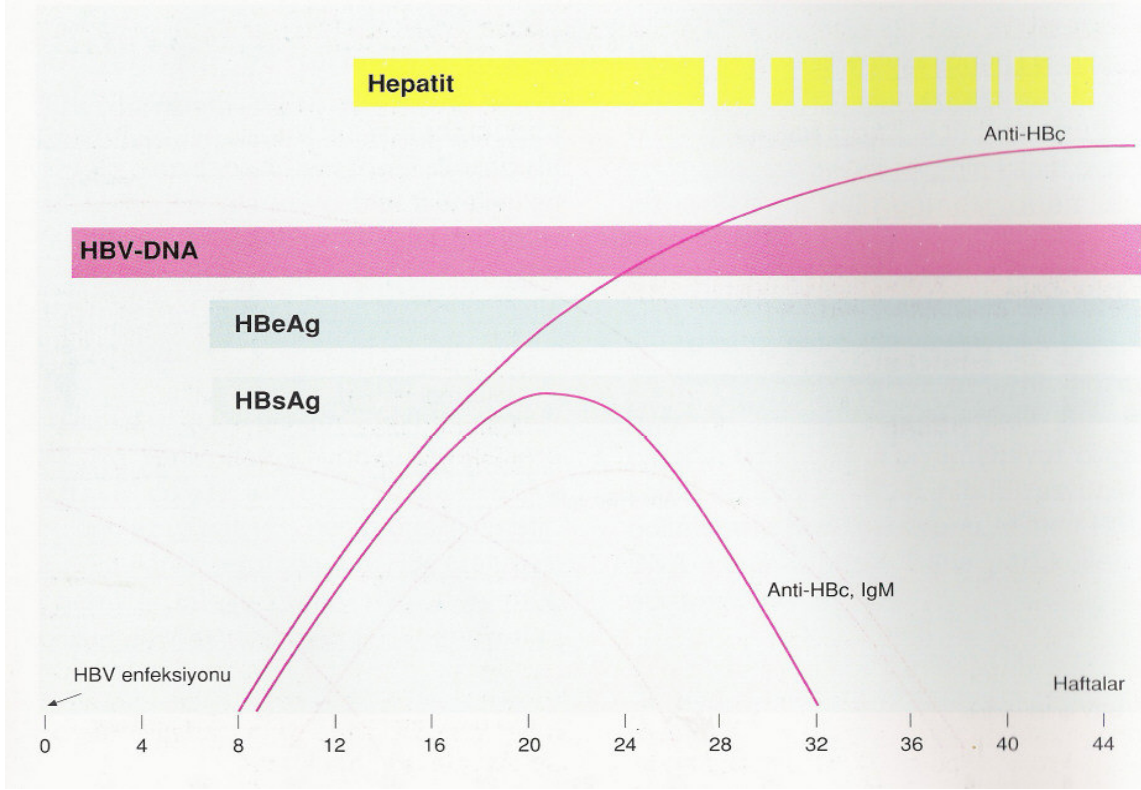
HBsAg yetişkinlerin %95'inde kaybolurken, % 5'inde taşıyıcılık gelişmektedir. HBsAg taşıyıcılığı yenidoğanlarda % 90, bebeklerde % 50 ve çocuklarda % 20 oranında gerçekleşmektedir (71). HBsAg taşıyıcılarının % 10-40'ında düşük titrede anti-HBs de bulunabilmektedir (37,71). Damar içi uyuşturucu bağımlılarında, diyaliz hastalarında ve kronik hepatitlilerde rastlandığı bildirilen bu durum kesin olmamakla birlikte, farklı subtiplerle aynı zamanda enfeksiyon gelişmesine bağlanmaktadır (37,71). Anti-HBc IgM'in sebat etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin işaretidir (71) ve kronik enfeksiyonlarda düşük titrede bulunur (37,71). HBsAg taşıyıcılarında Anti-HBc IgG yüksek titrede bulunur (37,71). Anti-HBs olmadan yüksek titrede anti-HBc IgG olması viral enfeksiyonun devam ettiğini gösterir. Anti-HBs ile birlikte Anti-HBc IgG'nin düşük

titrelerde bulunması hepatit B enfeksiyonunun çok eskiden geçirildiğini gösterir (71). Viral replikasyonun devam ettiğini ve enfektiviteyi gösteren HBeAg, HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir ve 10 haftadan daha uzun süre devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir (37,71). Ancak prekor mutant HBV suşları ile olan enfeksiyonlarda HBeAg'nin negatif bulunacağı unutulmamalıdır. HBeAg kaybolduğunda HBV replikasyonu sona erer ve HBsAg taşıyıcıları enfeksiyonun nonreplikatif dönemine geçerler. Anti-HBe nisbeten düşük enfektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğinin güçlü bir göstergesidir ve genellikle akut enfeksiyondan yıllar sonra kaybolur. Kronik hepatitlerde HBeAg-anti-HBe serokonversiyonunun yıllık % 2,7-25 oranlarında gerçekleştiği bildirilmiştir (37,71). HBV serolojisinin yorumu tablo 4'te özetlenmiştir.

Viral replikasyonun en sensitif göstergesi HBV-DNA'dır. HBeAg pozitif olgularda % 80, anti-HBs pozitif olgularda % 20 oranında HBV-DNA gösterilmiş olduğu için, HBsAg varlığında viremi düzeyini ortaya koyan en iyi göstergenin PCR ile serumda HBV-DNA tespiti olduğu kabul edilmektedir (71). Ayrıca, okült HBV enfeksiyonlu hastanın karaciğer ve periferik kan mononükleer hücrelerinde (PKMNH) PCR yardımıyla HBV'nin konak hücre genomuna entegre olmuş ve tümüyle çift sarmallı, sirküler yapıdaki şekli HBV-cccDNA'nın ve HBV-RNA'nın saptanması, HBV-cccDNA ve HBV-RNA'nın aktif replikasyonun ve transkripsiyonun en iyi göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (13).



Şekil 5: Akut HBV enfeksiyonunun seyri



Şekil 6: Kronik HBV enfeksiyonunun seyri

Tablo 4: HBV enfeksiyonunda serolojik bulgular

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Anlamı
+	-	IgM	+	-	Akut HBV, yüksek enfeksiyözite
+	-	IgG	+	-	Kronik HBV, yüksek enfeksiyözite
+	-	IgG	-	+	Düzelen veya Kronik HBV, düşük enfeksiyözite *
+	+	+	+/-	+/-	2 farklı HBV alttipi ile enfeksiyon veya yeni serokonversiyon, çok seyrek
-	-	IgM	+/-	+/-	Akut HBV veya Anti-HBc "penceresi"
-	-	IgG	-	+/-	Eski HBV veya düşük replikasyonlu HBs taşıyıcısı
-	+	IgG	-	+/-	İyileşmekte olan Akut HBV
-	+	-	-	-	İyileşmiş HBV veya aşı sonrası reaksiyon ya da yalancı pozitiflik

* Kronik hepatit B kuşkusunda HBV-DNA testi yapılmalıdır.

Hastalığın kronikleşmesi karaciğerde viral replikasyonun devam etmesine ve hastanın immünolojik durumuna bağlıdır. Virusun atılmaması muhtemelen HBV antijenini tanıyan spesifik T hücre yetmezliğiyle ilişkilidir. Eğer konağın immün cevabı zayıf ise, karaciğer hasarı oluşmaksızın normal karaciğer fonksiyonu ile birlikte virus çoğalmaya devam eder. Böyle hastalar sağlıklı taşıyıcıdır. Hücrel immün cevabı biraz daha iyi olan

hastalarda hepatosellüler nekroz devam eder, fakat hücrel cevap virusu temizlemek için yetersiz olduğundan hastalık kronik hepatitle sonuçlanmakta (37,71) ve zaman içinde karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom'a neden olabilmektedir.

Okült HBV Enfeksiyonu

Hem akut, hem kronik HBV enfeksiyonlarında, hem de başarılı anti-HBV tedavisinden sonra HBsAg'si kaybolan bazı hastalarda düşük seviyede HBV-DNA saptanabildiği gösterilmiştir. Bu durum okült HBV enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır (13). Diğer bir ifade ile, HBsAg'nin çeşitli nedenlerle saptanamadığı (anti-HBc ve anti-HBs'nin HBsAg negatifliğine eşlik ettiği ya da etmediği) HBV enfeksiyonu (23) olarak da tanımlanabilir. Bu olgularda HBV-DNA, PCR yardımıyla, HBV enfeksiyonlu hastalardakinden daha düşük seviyelerde olmak üzere (10^4 kopya/ml) hem serumda hem de karaciğer ve PKMNH' inde gösterilmiştir (13). HBV-DNA okült HBV enfeksiyonunda karaciğerde bulunmaksızın da serumda bulunabilmekte ve bu durum okült HBV enfeksiyonunun geçici bir fazı olarak kabul edilmektedir. Tanımlanamayan bir odaktan replikasyonun desteklendiği de düşünülmektedir (13). Okült HBV enfeksiyonu çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşabilmektedir.

- HBV'nin S bölgesinde mutasyon: Bazı donörlerde "a determinatı"nda mutasyonlar görülebilmekte (73) ve HBsAg'nin saptanamamasına neden olmaktadır. Böyle donör serumlarında HBsAg negatif, anti-HBc pozitif iken, yüksek düzeyde HBV'ye rastlanabilmektedir (8,23).
- HBV entegrasyonu: Hem akut hem kronik HBV enfeksiyonunda HBV-DNA sekansı kromozomal DNA'ya entegre olabilmekte ve HBsAg ekspresyonunda değişikliğe yol açarak, HBsAg negatif HBV enfeksiyonuyla sonuçlanan, viral DNA sekansının yeniden düzenlenmesine neden olabilmektedir (13).
- PKMNH'lerinin rolü: HBV-DNA'nın, hem akut hem de kronik HBV enfeksiyonlarında, PKMNH'lerinin monosit, T ve B lenfositler gibi değişik alt gruplarında yüksek sıklıkla bulunduğu gösterilmiştir (13,74). HBsAg negatif hastalarda, HBV ile enfekte PKMNH'nin saptanması, bu hücrelerin HBV persistansı için rezervuar gibi rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (13,75). PKMNH içinde HBV-DNA'nın bazı hastalarda HBsAg'nin negatifleşmesinden sonraki dördüncü yılda da saptanabildiği gösterilmiştir (13,23,76).

- İmmun komplekslerin varlığı: Akut HBV enfeksiyonunun erken fazında HBV hem serbest halde hem de immunglobulinlere (Ig) bağlı halde bulunur. HBsAg'nin anti-HBs'ye serokonversiyonundan sonra ise baskın olarak Ig'lere bağlı bulunur. İmmun kompleksler tarafından maskelenmesi HBsAg'nin saptanamamasına neden olabilmektedir (13,29). İzole anti-HBc pozitif kişilerin % 30'undan fazlasında kompleks oluşturmuş HBsAg tespit edilmiş ve bunların % 39'unda HBV-DNA tespit edilmiştir (77).
- Konağın immün cevabının durumu: HBV enfeksiyonunun sonuçlarının, konağın immün cevabı ve viral replikasyon oranının dengesine ve dinamik etkileşimine bağlı olduğu bilinmektedir. Hem hücresel hem de humoral immün yanıt viral eliminasyonda rol almaktadır. HBV proteinlerine karşı anti-HBV T hücre yanıtı HBV enfeksiyonunun temizlenmesiyle sonuçlanırken, defektif immün yanıt HBV enfeksiyonunun persistansıya sonuçlanmaktadır ve teorik olarak latent HBV enfeksiyonu gelişmesine neden olabilmektedir (13).
- Viral interferans; İzole anti-HBc pozitif vakaların % 65,4'üne HCV enfeksiyonunun eşlik ettiği tespit edilmiştir (29). Akut HBV ve HCV koenfeksiyonlu hastalarda serumda HBsAg'nin genellikle geç, kısa süreli ve düşük seviyede ortaya çıktığı (13) ve HCV kor proteininin HBV replikasyonunun inhibisyonu ile ilgili olabileceği gösterilmiştir (78). Bu, HCV koenfeksiyonunun, HBV enfeksiyonunun klinik seyrini ve anti-HBs üretimini azalttığını, HBsAg klerensini de artırdığını göstermektedir. İzole anti-HBc pozitif olgularda, anti-HBc ve anti-HBs'nin birlikte bulunduğu olgulara göre daha sık HCV ile koenfeksiyon bulunduğu gösterilmiştir (79). Ayrıca, Hofer ve arkadaşları izole anti-HBc pozitifliği olan HIV hastalarının % 90'ında HBV-DNA olduğunu göstermişlerdir (80).

Özetle, HBsAg-negatif HBV enfeksiyonları virusa ve konağa ait faktörler arasındaki ilişkiyle ilgili görünmektedir ve farklı mekanizmaları kapsayabilmektedir. HBV-DNA sekansının mutasyon veya integrasyonu HBV proteinlerinin ekspresyonunu değiştirerek HBsAg'nin saptanamamasıyla ve konak immün yanıtından kaçışı ile sonuçlanabilmekte, keza PKMNH'lerindeki gibi ekstrahepatik HBV replikasyonu HBV enfeksiyonunun ısrarcı olmasına neden olabilmektedir. Antikor cevabı HBV klerensini mümkün kılarken, dolaşımdaki HBV içeren immün kompleksler, HBsAg-negatif viremiye neden olabilmektedir. Yeterli bir hücresel immün yanıt aktif HBV enfeksiyonunu sonlandırabilirken, düşük viral yüklü HBV enfeksiyonunu ortadan kaldırmada yeterli

olamayabilmekte ve HBV'nin diğer hepatotropik viruslarla koenfeksiyonu, HBV replikasyonunun inhibisyonu ile sonuçlanabilmektedir.

Sonuç olarak, tek başına HBsAg testi ile yapılan taramanın, tüm HBV enfeksiyonlarını saptayabilmede yetersiz kaldığı açıkça görölmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gereç

Bu çalışmada, Kasım 2004-Ağustos 2006 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezine başvuran kan bağışçılarından mikrobiyolojik tarama testleri için alınan test serumları kullanılmıştır. Çalışma için donörlerden ek bir kan örneği alınmamış, rutin tarama testlerinden artan serum örnekleri kullanılmıştır. HBsAg test sonucu negatif bulunan donör serumları ayrılarak çalışmanın yapılacağı tarihe kadar -20°C'de derin dondurucularda saklanmış ve testler daha sonra toplu olarak çalışılmıştır.

Yöntem

Bu çalışmada, HBsAg testi negatif bulunarak saklanan serumlar arasından rasgele seçilen serumlarda;

1. aşama: Anti-HBc total çalışılmış, anti-HBc pozitif bulunan serumlarla birlikte sınır değerlerde olmasına rağmen anlamlı sonuçlar verebilecek serumları da gözden kaçırmamak amacıyla borderline serumlar da ikinci aşama aktarılmıştır.
2. aşama: İlk basamaktan aktarılan serumlarda anti-HBs çalışılmış, anti-HBs negatif bulunan serumlarla birlikte yine aynı amaçla borderline serumlarda üçüncü aşamaya aktarılmıştır.
3. Aşama: İkinci basamaktan gelen serumlarda Real-Time PCR yöntemiyle HBV-DNA araştırılmıştır.

Gerek HBsAg, gerek anti-HBc total, gerekse anti-HBs testleri için (Orto-Clinical Diagnostics, Vitros, Brasil) test kitleri kullanılmış, testler üretici firma önerilerine uygun olarak çalışılmıştır.

HBV-DNA ekstraksiyon işlemi otomatik ekstraksiyon kitleri (Presicion System Science Co. ltd., Magtration-MagaZorb DNA Common Kit 200, Japan) ile üretici firma önerilerine uygun olarak yapılmış, HBV-DNA'sının kor bölgesini primer olarak kabul eden Real-Time PCR kitleri (QIAGEN, Artus 3000, Germany) ile Real-Time PCR cihazında (Corbett Research, Rotor-Gene 2000/3000, Australia) yine üretici firma önerilerine uygun olarak HBV-DNA izole edilmiştir.

BULGULAR

1. aşama: HBsAg negatif saptanan 9282 donör serumunun 1679 (% 18) tanesinde anti-HBc pozitif bulunmuş, 103 serumda (% 1) anti-HBc borderline saptanmıştır (Tablo 5) (Şekil 7).

2. aşama: Anti-HBc pozitif serumların 1229 tanesi anti-HBs pozitif (% 73), 225 tanesi anti-HBs negatif (% 14), 50 tanesi anti-HBs borderline bulunmuş (% 3), 175 tanesinin serumu tekrarlanan testler nedeniyle yeni bir test için yetersiz hale gelmiştir (% 10) (Tablo 5) (Şekil 7).

Anti-HBc borderline serumların ise 63 tanesinin anti-HBs'si pozitif (% 61), 28 tanesi negatif (% 27), 1 tanesi borderline bulunmuş (% 1) ve 11 tanesinin serumu tekrarlayan testler nedeniyle yeni bir test için yetersiz hale gelmiştir (% 11) (Tablo 5) (Şekil 7).

3. aşama: Bu aşamaya gelen 304 serumun [*anti-HBc(+)* ve *anti-HBs(-)* 225 serum (7 tanesi PCR için yetersiz), *anti-HBc(+)* ve *anti-HBs(borderline)* 50 serum, *anti-HBc(borderline)* ve *anti-HBs(-)* 28 ile *anti-HBc(borderline)* ve *anti-HBs(borderline)* 1 serum] yetersiz kalan 7 tanesi dışında 297 tanesinde HBV-DNA araştırılmış ve 1 tanesinde pozitiflik saptanmıştır (Tablo 5)(Şekil 7).

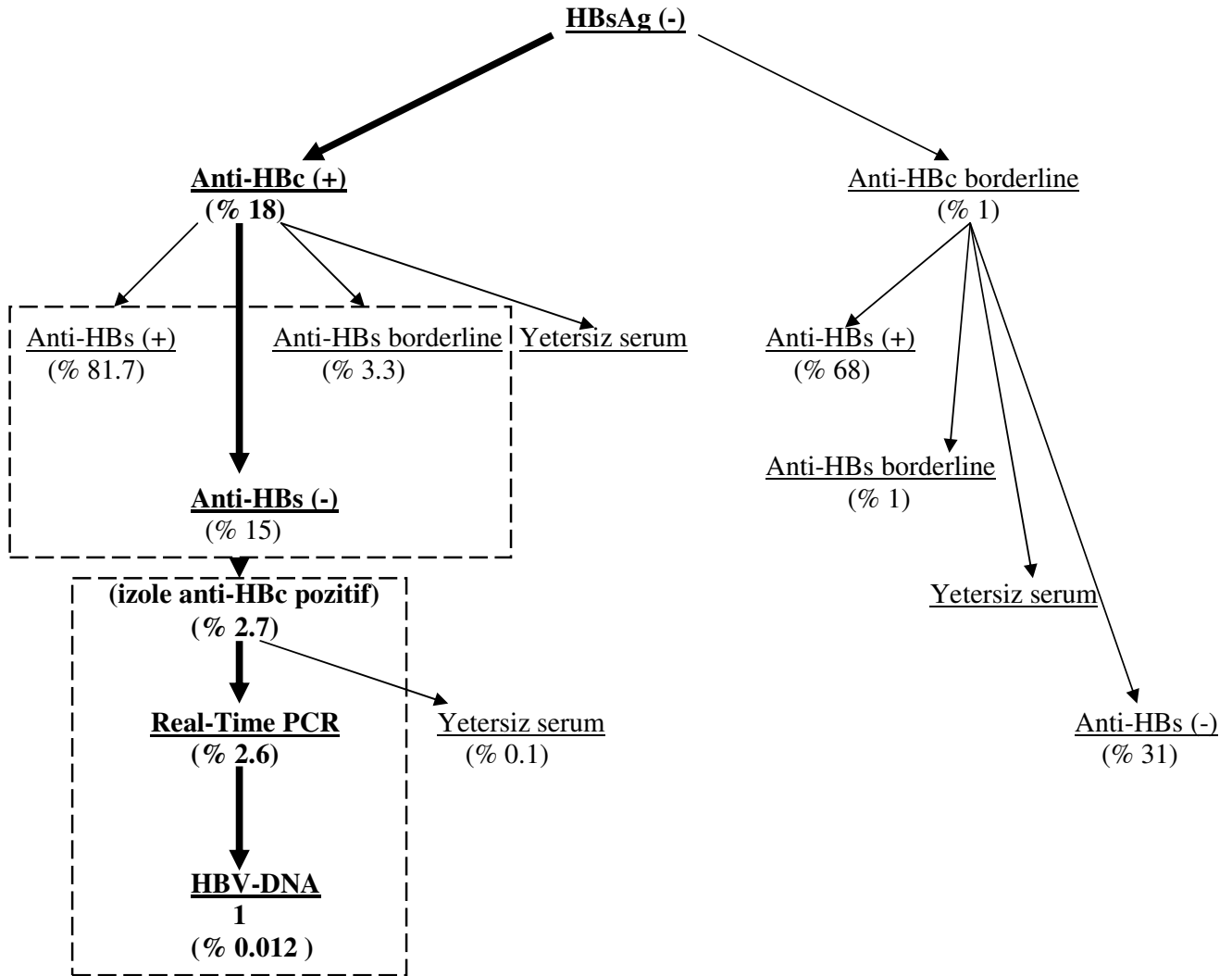
İstatistiksel değerlendirme yapılırken anti-HBc ve/veya anti-HBs test sonuçları borderline bulunanlar ile test tekrarları nedeniyle bir sonraki basamak için yetersiz hale gelen serumlar değerlendirme dışı bırakılmıştır. Böylece anti-HBc pozitif, anti-HBs negatif 218 (% 97) serumda (yetersiz serum miktarı nedeniyle Real-Time PCR uygulanamayan 7 (% 3) serum hariç) Real-Time PCR yöntemiyle 1 adet HBV-DNA saptanmıştır. Ayrıca, anti-HBc borderline 103 (% 1) adet serumun % 61'inin anti-HBs pozitif olması, HBV ile karşılaştıklarını göstermektedir ve anti-HBc borderline sonuçların da anti-HBc pozitif serumlar gibi değerlendirilebileceklerini düşündürmektedir.

Sonuçta, 9282 HBsAg negatif serumda 1 (% 0,012) HBV-DNA tespit edilmiştir ve tüm test sonuçları tablo 5'te gösterilmektedir.

Sonuç olarak bölgemizde, donörlerin % 2.7'sinde izole anti-HBc pozitifliği ve % 0.012'inde de HBsAg negatifliğine rağmen HBV-DNA pozitifliği bulunduğu saptanmıştır.

Tablo 5: HBsAg negatif serumlarda anti-HBc ve anti-HBs dağılımı

HBsAg negatif (9282)	Anti-HBs pozitif	Anti-HBs borderline	Anti-HBs negatif	Yetersiz serum	Toplam
Anti-HBc pozitif	1229	50	225	175	1679
Anti-HBc borderline	63	1	28	11	103
Toplam	1292	51	253	186	1782



Şekil 7: Test sonuçlarının dağılımı

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bugüne kadar HBsAg negatif kanlarla HBV enfeksiyonu geçişini, diğer bir deyişle HBsAg negatif kişilerde HBV'nin varlığını tespit etmek için çok sayıda çalışma yapılmış, farklı ülkelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin:

Screiber ve arkadaşlarının 1996 da ABD'de yaptığı çalışmada, HBsAg negatif donörlerde 1/63.000 oranında HBV-DNA saptanmıştır. Çalışmanın yapıldığı tarihte ABD'de kan donörlerinde rutin olarak anti-HBc çalışıldığından, HBsAg'si negatif 63.000 kişi arasında 1 kişide HBV-DNA saptanmış ve bu kişinin HBV enfeksiyonunun preserokonversiyon döneminde olabileceği ifade edilmiştir (2). Yine ABD'de 1997 (81) ve 2003 (18) yıllarında yapılan iki farklı çalışmada HBsAg negatif kanlar ile HBV bulaş riski sırasıyla 1/46.516 ve 1/49.000 olarak bulunmuştur.

Chaudhuri ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptığı çalışmada, izole anti-HBc pozitif donörlerin 1/5'inde HBV-DNA saptanmıştır (9).

Taiwan'da yapılan bir çalışmada ise; 1.000.000 donasyonda 200-300 ünite HBV açısından enfeksiyöz bulunmuştur (82).

Zevrou ve arkadaşlarının Yunanistan'da yaptığı bir çalışmada 6696 HBsAg negatif örnekte HBV-DNA tespit edilememiştir (1).

Allain ve arkadaşları İngiltere'de HBsAg negatif donörlerde HBV-DNA pozitiflik oranının 1/1.000.000'dan daha düşük olduğunu ve rutin anti-HBc çalışılmadan önceki dönemde bu riskin 1/52.000'lerde olduğunu tespit etmişlerdir (28).

Orta Avrupa'da kan donörleri arasında yapılan çalışmada ise; Hesse'de (Almanya) 1/390.000, Almanya'da (Hesse dahil) 1/820.000 ve Avusturya'da 1/153.000 oranında HBsAg-negatif donörlerde HBV-DNA saptanmıştır. 3.600.000 donör örneğinin değerlendirildiği bu çalışmada PCR pozitif bulunan 6 vakanın ikisinin preserokonversiyon döneminde olduğu, dördünün ise düşük seviyeli kronik HBV taşıyıcısı (HBsAg-negatif, antiHBc-pozitif ve anti-HBs-negatif) olduğu tespit edilmiştir (26). Gerlich ve arkadaşları yine Almanya'da HBsAg negatif serumlarda HBV-DNA varlığını 1/134.000-630.000 olarak bildirirken, Kuzey Rhein Westphalia Kızılhaç transfüzyon servisi 1/100.000 olarak hesaplamıştır (83).

Bizim çalışmamızda, kan merkezimize başvuran 9282 adet HBsAg negatif donörden 1 tanesinde HBV-DNA saptanmıştır. Değerlendirme dışı bırakılan örneklerde göz önüne alınarak, kan merkezimize başvuran donörlerde HBsAg negatif olmasına rağmen, HBV-DNA'nın pozitif çıkma olasılığı % 0.012 olarak hesaplanmıştır. Yılda 17.250 eritrosit

süspansiyonu (ES), 14.000 taze donmuş plazma (TDP), 4.500 trombosit süspansiyonu (TS), 750 tam kanı (TK) kullanıma veren kan merkezimiz örnek alındığında yılda 36.500 transfüzyonun gerçekleştiği ve her yıl 4.4 kişinin HBsAg negatif bulunmuş olmasına rağmen, transfüzyon ile HBV enfeksiyonu kapma olasılığının olduğu hesaplanmıştır. Diğer bir ifade ile de uygun donör seçimi yapılmasına ve uygun yöntem ile HBsAg taraması yapılmış olmasına rağmen transfüzyon için kullanıma hazır her ürün için HBV bulaştırma riski 1/8.333 dir. En sık kullanılan kan komponentleri olan ES ve TDP'ler tek donörden elde edilip, farklı hastalara gitmektedir. Yani bir enfekte donör tek donasyonda 2 kişiyi enfekte edebilir. Aynı donörün yılda birkaç kez bağışta bulunma (yılda en çok 4 kez) olasılığı da vardır. TS bağışında bulunan bir aferez donörünün ise 3 gün ara ile defalarca (yılda en çok 24) trombosit vermesi söz konusudur. Ek olarak, transfüzyon ile enfeksiyon kapmış kişilerin enfeksiyonu başkalarına da bulaştırabilecekleri unutulmamalıdır.

HBsAg negatif kişilerden alınan kanlarla HBV geçişini önlemek için çeşitli yöntemler önerilmiştir. Gönüllü donörlerde HBsAg'nin % 0.92, yönlendirilmiş donörlerde % 1.6 bulunması (9), ilk kez donör olanlardan daha önce donör olanlara göre iki kat fazla transfüzyona bağlı enfeksiyon geçişi saptanması (32) ve paralı donörlerden transfüzyona bağlı hepatit geçişi ihtimalinin %15.9, gönüllü donörlerdence % 3.5 bulunması (83) gibi sebepler nedeniyle öncelikle gönüllü donasyon sayısını artırmak için gerekli organizasyonları yapmanın gerekliliği açıktır. Yeni bazı HBsAg test kitlerinin daha önce saptanamayan varyantları saptayabildiğinin gösterilmesi (83) ve bu daha duyarlı testlerin kronik HBV taşıyıcılarından gerçekleşebilecek geçişleri azalttığına gösterilmesiyle (32) daha duyarlı HBsAg testlerinin kullanılmasının önemi ortaya koyulmuştur (1).

Şu çok açıktır ki, transfüzyon ile HBV geçişini engellemeye çalışmak ve mümkün olan en güvenli kanı elde etmek maliyeti oldukça yüksek uygulamalar gerektirmektedir. Gerek vicdani sorumluluklarımız, gerekse mesleki ve ahlaki değerlerimiz her ne olursa olsun bu maliyetin karşılanması gerektiğini düşündürse de, işletmelerin mevcudiyetini sürdürüp topluma daha uzun süreli ve kaliteli hizmet verebilmesi için de ekonomik dengeler ve maliyet önem kazanmaktadır. Bu nedenle anti-HBc testi ve diğer bazı ek testlerin olarak kan bankacılığında rutin kullanım gerekliliği tartışılırken maliyet-etkinlik değerlendirilmesinin öncelikli olarak yapılması gerekmektedir.

HBsAg ve anti-HBc taramalarının birlikte çalışılması transfüzyon ile HBV geçişini büyük ölçüde engelleyebilmektedir. Ancak, böyle uygulamalar HBV prevalansının düşük olduğu (<%3) gelişmiş ülkeler için uygun görülmektedir (84). Çünkü erişkinlerin büyük

bölümünün HBV enfeksiyonunu geçirmiş veya geçirilmekte olduğu, HBV'nin endemik olduğu gelişmekte olan ülkelerde benzer uygulamalar gönüllü donörlerin çoğunun reddedilmesine neden olacaktır (1,23). Anti-HBc'nin ülkemizdeki pozitiflik oranının bölgeden bölgeye değişiklik göstermekle birlikte % 26.3–44.7 olduğu (68–70) ve bizim çalışmamızdan elde edilen HBsAg negatif kan donörleri arasında % 18'lik anti-HBc pozitifliği ve % 2.7'lik izole anti-HBc pozitifliği oranları göz önüne alındığında donör kaybının ne kadar önemli boyutlarda olabileceği açıktır. Söz konusu olan sadece donör kaybı değil, aynı zamanda ürün kaybıdır. Çünkü ülkemizde son yıllarda donörlerin enfeksiyöz tarama testleri Bütçe Uygulama Talimatı gereğince donasyon işlemi sonrasında yani kanlar torbalandıktan sonra çalışılabilmektedir. Sonuçta tarama testi pozitif bulunduğu torbalanmış bulunan kan da imha edilmekte ve ürün de kaybedilmektedir.

İzole anti-HBc pozitifliklerinin önemli kısmının yalancı pozitiflikler olduğunu bildiren yayınların da bulunmasıyla (27) anti-HBc pozitifliğine bağlı kayıpların önüne geçilebilmesinin yeni ve daha spesifik anti-HBc testleri ile mümkün olabileceği ifade edilmiştir (18). Buna ek olarak, HBV enfeksiyonu açısından özellikle hiperendemik bölgelerde HBV-DNA taramalarının daha faydalı olabileceği düşünülmektedir (82).

HBV bulaşını engellemek için neler yapılabileceği gözden geçirildiğinde:

1. HBsAg ve anti-HBc testleri birlikte çalışılabilir.
2. HBsAg ve anti-HBc testlerine anti-HBc titrasyonu eklenebilir.
3. Sadece anti-HBc çalışılabilir.
4. HBsAg, ve anti-HBc testlerine anti-HBs eklenebilir.
5. HBsAg, anti-HBc, anti-HBs testlerine anti-HBs titrasyonu eklenebilir.
6. NAT (Nükleer Amplifikasyon Teknolojisi) uygulanabilir.

Bu maddeleri teker teker inceleyecek olursak:

1. HBsAg ve anti-HBc testleri birlikte çalışılması:

Rutin HBsAg testlerine anti-HBc testinin eklenmesi transfüzyon ile HBV geçişini azaltacaktır. Ancak anti-HBc testi pozitif bulunan kanlar imha edilecek ve ülkemiz gibi HBV prevalansı yüksek ülkelerde reddedilen donörlerin sayısını, imha edilen torba kanlarının sayısını ve toplam üretim maliyetini artıracaktır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre değerlendirme yapıldığında torbalanan kanların % 18'i imha edilecektir. Merkezimizde yılda ortalama 17.500 torba ve 4.500 aferez TS donasyonu gerçekleştirildiğine ve 2006 yılı Bütçe Uygulama Talimatı'na göre bir hesap yapılırsa, torba başına maliyet % 26, aferez TS başına % 27 (torba ve set ücreti hariç), 36.500 transfüzyonda ise 540.000 YTL artacaktır. Diğer bir deyişle, yılda elde ettiğimiz torba

kanların % 18'i imha, aferez trombosit donörlerinin % 18'i reddedilecektir. Hem donör ve ürün kaybedilecek, hem de maliyet ciddi şekilde artacaktır.

2. HBsAg ve anti-HBc testlerine anti-HBc titrasyonu eklenmesi:

Bazı ülkelerde yapıldığı gibi HBsAg ve anti-HBc çalışıldıktan sonra anti-HBc pozitif bulunan serumlarda anti-HBc titresine bakılıp belirli bir titrenin üzerindeki ürün kullanılmayıp altında kalanlar transfüze edilebilir (20). Çünkü yapılan bazı çalışmalarda anti-HBc titresini ile HBV-DNA arasındaki orantı gösterilmiştir (8,20,21). Bu şekilde hem imha edilen ürün sayısı azalacak hem de toplam maliyet düşürecektir. Ancak, ülkemizde ve bölgemizde anti-HBc'si pozitif donörlerde anti-HBc titrasyonuna yönelik yeterince veri bulunmadığından maliyetteki bu düşüşün miktarını tam olarak söylemek mümkün değildir. Ayrıca anti-HBc titrasyonunun eklenmesi testlerin sonuçlanma süresini uzatacak, bu da hem sınırlı sayıda personel ile çalışmakta olan merkezlerde personel sıkıntısına neden olacak hem de kan ve komponentine ihtiyacı olan kişilerin daha fazla beklemesine neden olması yanında, HBV endemisitesi yüksek bölgelerde ürün ve donör kaybı yine de çok olacaktır.

3. Sadece anti-HBc çalışılması:

HBsAg testinin kan donörlerinde rutin olarak taranması yasal bir zorunluluktur. Ancak HBsAg çalışılmadan anti-HBc sonucuna göre karar vermek mümkün olursa, bu şekilde bağış için gelen donörlerin ve torbalanan kanların % 18'i kaybedilecek, daha önemlisi HBV enfeksiyonunun anti-HBc oluşmadan önceki döneminde bulunan donörlerden HBV bulaşı da gerçekleşebilecektir.

4. HBsAg, ve anti-HBc testlerine anti-HBs eklenmesi:

Anti-HBc pozitif bulunan serumlarda anti-HBs çalışıp donörün bağışıklık durumu değerlendirmek ve anti-HBs pozitif bulunan kanları transfüze etmek (9) diğer bir yol olabilir. İlk bakışta bu şekilde maliyet daha da yükselecekmiş gibi görünse de, kaybedilen donör ve ürün sayısı azalacağından, torba başına maliyet % 13, aferez TS başına % 14 (torba ve set ücreti hariç), 36.500 transfüzyonda 275.000 YTL artacak ve HBsAg ile birlikte anti-HBc'nin çalışıldığı seçeneğe göre daha ekonomik bir seçenek olacaktır. Kayıplar ve maliyet bir miktar düşse de bu yöntem de pek kabul edilebilir görünmemektedir. Ayrıca, artan testler nedeniyle, test süreleri ve kanın kullanıma girme süresi de uzayacaktır.

5. HBsAg, anti-HBc, anti-HBs testlerine anti-HBs titrasyonu eklenmesi:

Anti-HBs pozitif kanlarla da HBV geçişi tespit edilmesiyle (9-12) kanı daha güvenli hale getirmek için bazı ülkelerde anti-HBs titrasyonu (20) yapılmaya başlanmıştır. Benzeri

bir yaklaşım ile belirli bir titrenin üzerinde bulunanları transfüze edebiliriz. Ancak anti-HBs titrasyonu yapılması anti-HBs'si düşük titrelerde olan kanların imhasını da yanında getirecektir ve bu da 4. maddedeki maliyet ve kayıplara yeni ekler getirecek ayrıca da testlerin sonuçlanmasını geciktirerek personel sıkıntısı ve uzayan süreler nedeniyle hasta memnuniyetsizliğine neden olacaktır.

6. NAT:

Preserokonversiyon dönemindeki viremik ama serolojik olarak negatif kan donörlerden kaynaklanabilecek HBV geçişini engellemenin tek yolu olarak tüm donör örneklerine NAT uygulanması gerektiğinin ifade edilmesi (26,28) ve Şekil 6 da da görüleceği gibi HBV enfeksiyonu süresince pozitif kalabilen tek gösterge olarak HBV-DNA'nın varlığının gösterilebilmesi nedeniyle, HBV açısından en güvenli kanı elde etmenin en iyi yolu donör örneklerine NAT uygulamaktır. Bu nedenle tüm donör örneklerinde NAT çalışmak ise, kan merkezimiz için yıllık yaklaşık 2.000.000 YTL'lik HBV-DNA test maliyet yükü ile, toplam ürün maliyetini yaklaşık olarak 2 kat artıracaktır. Eğer NAT uygulanacak ise, öncelikle Japonya, Almanya gibi ülkelerde uygulandığı gibi küçük havuzlarda mı yoksa her donör için tek tek mi PCR uygulanacağına karar verilmelidir. Küçük havuzlar maliyet anlamında avantaj sağlarken duyarlılık konusunda daha zayıf kalmakta, her donör örneğinde tek tek uygulanacak PCR ise duyarlılık konusunda avantaj sağlarken maliyet ve zaman konusunda dezavantajlı duruma düşmektedir. 16'dan daha az sayıda örnekten oluşan havuzlar kullanıldığında bugün ulaşılabilen PCR testleriyle HBV-DNA'nın yeterli duyarlılıkta saptanabildiği, ancak bazı okült HBV enfeksiyonlarında HBV-DNA miktarı bu eşiğin altında olduğu için havuzlama yönteminin yetersiz kalabileceği, ancak ultrasantrifügasyon ile bu sorunun aşılacağı ve sensitivitesinin artırılacağı ifade edilmektedir (23). Yapılan bir çalışmada, HBsAg negatif HBV enfeksiyonlarında HBV-DNA'nın çok küçük miktarlarda bulunduğu, daha sensitif HBsAg testlerinin bu pozitifliklerin % 25'ini saptayabildiği ama küçük havuzlarda HBV-DNA çalışmanın bu pozitifliklerden herhangi birini saptamada yetersiz olduğu belirtilmiş, böyle enfeksiyonların geçişini engellemede anti-HBc'nin her ikisinden de daha etkin olduğu ifade edilmiştir (18). Bir başka çalışmada ise, donör kanlarında sadece serolojik testler çalışıldığında HBV riski bir milyon donasyonda 10.81, serolojik testlere havuzdan çalışılan NAT eklendiğinde risk 8.98 ve serolojik testlere her donöre tek tek uygulanan NAT eklendiğinde ise risk 6.96 olarak bulunmuştur (85). Ayrıca küçük havuzlar ile çalışılırken atlanan HBV pozitifliklerinin tüm örneklere tek tek uygulanan PCR ile yakalanabildiği ifade edilmiştir (26). Bu nedenle her donörde PCR uygulaması

daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Ancak bu konuda da gerek maliyet, gerek işlem süresi ve gerekse bu konuda yetkin eleman sıkıntısı gibi bir takım sıkıntılar mevcuttur.

Transfüzyon ile HBV geçişinin maliyet analizi yapılırken, yılda kaç kişinin bu şekilde HBV enfeksiyonu ile karşılaştığı ve bu kişilerin tedavi giderlerinin ekonomiye getireceği yükün, HBV geçişini engellemek için yapılan harcamalarla kıyaslanması gerekmektedir. HBV-DNA pozitif serumların insanlara ve deneysel olarak şempanzelere verilmesi ile tüm alıcılarda HBV enfeksiyonu gelişmemesi ve bazılarında bulaştan kısa süre sonra bile HBV-DNA'nın saptanamaması bağışıklık durumunun önemini göstermektedir. Yani her HBV-DNA pozitif serumla HBV enfeksiyonu bulaşı gerçekleşmeyeceği anlaşılmaktadır (3,20,24). Taiwan'da yapılan bir çalışmada HBV-DNA pozitif kan ve komponentlerinin transfüze edildiği 11 alıcının sadece 2 tanesinde HBV-DNA pozitifliği saptanmış ve alıcılara HBV bulaş oranı % 18 olarak hesaplanmıştır (82). Ancak bu sonucun HBV enfeksiyonu ile karşılaşma ve anti-HBs geliştirme açısından yüksek olasılığa sahip olunan hiperendemik bir bölgede elde edildiği unutulmamalıdır. Zira düşük endemisite bölgelerinde bu bulaş oranı daha yüksek olabilir. Çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında 8333 transfüzyonda 1 kişiye ya da yılda 4.4 kişiye HBsAg'si negatif olan kanlarla HBV bulaşı olabileceği söylenebilir. Ancak ülkemizdeki HBV enfeksiyonu seroprevalansı (% 25–60) ve anti-HBs pozitiflik oranı (% 20.6–52.3) (61) göz önünde bulundurulursa bu kişilerin bir kısmında HBV enfeksiyonu gerçekleşmemesi de mümkündür. Enfeksiyon gelişen kişilerin tedavi maliyetlerinin ve enfeksiyon geliştiğinin belirlenmesi için yapılan harcamaların, bulaşı engellemek için yapılan harcamalarla kıyasının iyi yapılmasının, kan bankalarında HBV'ye yönelik rutin olarak uygulanan HBsAg testine ek test gerekip gerekmediği kararının verilmesinde önemi büyüktür.

Sonuç olarak anti-HBc taramasının HBV açısından düşük endemisite bölgelerinde yararlı olacağı açıktır. Ancak ülkemiz gibi orta endemisite bölgelerinde hem maliyet, hem de donör ve ürün kaybı açısından uygun görünmediği söylenebilir. En etkili yolun tüm donör örneklerinde PCR ile HBV-DNA aramak olduğu açıktır, ancak yüksek maliyeti, testlerin ELİSA'ya göre çok uzun sürmesi ve yetkin eleman sıkıntısı (17) gibi nedenlerden dolayı şimdilik pek uygulanabilir görünmemektedir. Ancak, aynı anda birden çok virusa ait taramanın yapılabildiği otomatik NAT sistemleri hem maliyet, hem de uygulanma süresi açısından bu sıkıntıları aşma yolunda umut vaat etmektedir (17,23).

EKLER

KAYNAKLAR

1. ZEVROU EK, DALEKOS GN, BOUMBA DS, TSIANOS EV. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: result of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion*, 41; 652–658, 2001.
2. SCREIBER GB, BUSCH MP, KLEINMANN SH, KORELITZ JJ, FTR-EDS. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *New England Journal of Medicine*, 334; 1685–1690, 1996.
3. PRINCE AM, LEE DH, BROTMAN B. Infektiyiviy blood from PCR positive, HBsAg negative, anti-HBs positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion*, 41; 329–332, 2001.
4. HOOFNAGLE JH, SEEFE LB, BALES ZB, ZIMMERMANN HJ. The type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *New England Journal of Medicine*, 298: 1379–1383, 1978.
5. LARSEN J, HETLAND G, SKANG K. Post transfusion hepatitis B transmitted by blood from hepatitis B surface antigen-hepatitis negative B virus carrier. *Transfusion*, 30; 431–432, 1990.
6. HOOFNAGLE JH. Posttransfusion hepatitis B. *Transfusion*, 30; 384–386, 1990.
7. WANG JT, LEE CZ, CHEN PJ, WANG TH, CHEN DS. Transfusion-transmitted HBV infection in endemic area: the necessity of more sensitive screening for HBV carriers. *Transfusion*, 42; 1592–1597, 2002.
8. YOTSUYANAGI H, YASUDA K, MORIYA K, SHINTANI Y, FUJIE H, TSUTSUMI T, NOJIRI N, JUJI T, HOSHINO H, SHIMODA K, HINO K, KIMURA S, LINO S, KOIKE K. Frequent presence of HBV in sera of HBsAg negative, anti-HBc positive blood donors. *Transfusion*, 41; 1093–1099, 2001.
9. CHAUDHURI V, NANU A, PANDA SK, CHAND P. Evaluation of serologic screening of blood donors in India reveals a lack of correlation between anti-HBc titer and PCR amplified HBV DNA. *Transfusion*, 43; 1442–1448, 2003.
10. NALPAS B, BERTHELOT P, THIERS V et al. Hepatitis B virus multiplication in the absence of usual serological markers. A study of 146 chronic alcoholics. *Journal of Hepatology*, 1: 89–97, 1985.
11. TANAKA Y, ESUMI M, SHIKATA T. Persistence of hepatitis B virus DNA after serological clearance of hepatitis B virus. *Liver*, 10: 6–10, 1990.
12. DROSTEN C, WEBER M, SEIFRIED E, ROTH WK. Evaluation of a new PCR assay with competitive internal control sequence for blood donor screening. *Transfusion*, 40; 718–724, 2000.
13. KE-QH. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *Journal of Viral Hepatitis*, 9: 243–257, 2002.
14. BLUM HE, LIANG TJ, GALUN E, WANDS JR. Persistence of hepatitis B viral DNA after serological recovery from hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 14; 56–63, 1991.
15. REHERMAN B, FERRARI C, PASQUINELLI C, CHISARI FV. Hepatitis B virus persists for decades after patients recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *National Medicine*, 2; 1104–1108, 1996.
16. SAITO T, SHINZAWA H, UCHIDA T, et al. Quantitative DNA analysis of low-level hepatitis B viremia in two patients with serologically negative chronic hepatitis B. *Journal of Medical Virology*. 58; 325–331, 1999.
17. ALLAIN JP. Genomic screening for blood-borne viruses in transfusion settings. *Clinical and Laboratory Haematology*, 22; 1–10, 2000.

18. KLEINMAN SH, KHUN MC, TODD DS, GLYNN SA, McNAMARA A, DIMARCO A, BUSCH MP. 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*, 43; 696–704, 2003.
19. DOOD RY, POPOVSKY MA. Antibodies to hepatitis B core antigen and the infectivity of the blood supply. Scientific Section Coordinating Committee. *Transfusion*, 31; 443–449, 1991.
20. LIZUKA H, OHMURA K, ISHIJIMA A, et al. Correlation between anti-HBc titers and HBV DNA in blood units without detectable HBsAg. *Vox Sanguinis*, 63; 107–111, 1992.
21. KOJIMA M, UDO K, TAKAHASHI Y, YOSHIZAWA H, TSUDA F, ITOH Y, MIYAKAWA Y, MAYUMI M. Correlation between titer of antibody to hepatitis B core antigen and presence of viral antigens in the liver. *Gastroenterology*, 73; 664–667, 1977.
22. GROB P, JILG W, BORNHAK H, et al. Serological pattern “anti-HBc alone”: report on workshop. *Journal of Medical Virology*, 62; 450–455, 2000.
23. ALLAIN JP. Occult hepatitis B infection: implication in transfusion. *Vox Sanguinis*, 86; 83–91, 2002.
24. SATO S, OHHASHI W, IHARA H, et al. Comparison sensitivity of NAT using pooled donor samples for HBV and that of a serologic HBsAg assay. *Transfusion*, 41; 1107–1113, 2001.
25. JONGERIUS JM, WESTER M, CUYPERS HT, et al. New hepatitis B virus mutant from in blood donors that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays. *Transfusion*, 38; 56–59, 1998.
26. ROTH WK, WEBER M, PETERSEN D, DROSTEN C, BUHR S, SIREIS W, WEICHERT W, HEDGES D, SEIFRIED E. NAT for HBV and anti-HBc testing increase blood safety. *Transfusion*, 42; 869–875, 2002.
27. HOWELL DR, WEBSTER MH, BARBARA JAJ. Retrospective follow-up of recipients and donors of blood donations reactive for anti-HBc or single HCV antibodies. *Transfusion*, 10; 265–269, 2000.
28. ALLAIN JP, HEWITT PE, TEDDER RS, WILLIAMSON LM. Evidence that anti-HBc but not HBV-DNA testing may prevent some HBV transmission by transfusion. *British Journal of Haematology*, 107; 186–195, 1999.
29. WEBER B, MELCHIOR W, GEHRKE R, DOERR HW, BERGER A, RABENAU H. Hepatitis B virus markers in Anti-HBc Only Positive Individuals. *Journal of Medical Virology*, 64; 312–319, 2001.
30. SAXENA R, THAKUR V, SOOD B, GUPTAN RC, GURURAJA S, SARIN SK. Transfusion-Associated Hepatitis in a Tertiary Referral Hospital in India. *Vox Sanguinis*, 77; 6-10, 1999.
31. LEE WM: Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine*, 337; 1733–45, 1997.
32. TOSTI ME, SOLINAS S, PRATI D, SALVANESCHI L, MANCA M, FRANCESCONI M, CUIFFREDA M, GIRELLI C, MELE A. An estimate of current risk of transmitting blood-borne infections through blood transfusion in Italy. *British Journal of Haematology*, 117; 215–219, 2002.
33. SOLDAN K, BARBARA JAJ, DOW BC. Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection in the UK: a small and moving target. *Vox sanguinis*, 83; 305–308, 2002.
34. SOLDAN K, RAMSAY M, COLLINS M. Acute hepatitis B virus infection associated with in England and Wales, 1991–7: review of database. *British Medical Journal*, 318; 95, 1999.

35. ROBINSON WS. Hepadnaviridae: Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Editors: MANDELL GL, DOUGLAS RG, BENNETT JE. Principles and Practice of Infectious Disease. 3th edition, Churchill Livingstone, New York, page 1204–31, 1990.
36. ROBINSON WS. Hepadnaviridae and their replication. Editors: FIELDS BN, KNIPE DM. Fundamenial Virology, 2th edition, Raven Press Ltd, New York, page 989–1021, 1991.
37. YENEN OŞ. Viral hepatitler. Editörler: TOPÇU AW, SÖYLETİR G, DOGANAY M. İnfeksiyon Hastalıkları, Nobel Kitapevleri Ltd. Şti, İstanbul, sayfa 641-700, 1996.
38. GANEM D. Hepadnaviridae and their replication. Editors: FIELDS BN, KNIPE DM, HOWLEY PM. Fields Virology, 3th edition, , Raven Press, Lippincott, page 2703–2737, 1996.
39. AKAN E: Viral hepatitler. Genel ve Özel Viroloji. 3. Baskı, Saray Kitapevleri, İzmir, 502–549, 1994.
40. THIOLLAIS P, POURCEL C, DEJEAN A. The hepatitis B virus. Nature, 317; 489–495, 1985.
41. LAU JYN, WRIGHL TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. Lancet, 342; 1335–1340, 1993.
42. MAHONEY FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. Clinical Microbiology Reviews, 12; 351–366, 1999.
43. KANN M, LU X, GERLICH WH. Recent studies on replication of hepatitis B virus. Journal of Hepatology, 22; 9, 1995.
44. SANTANTONIO T, JUNG MC, SCHNEIDER R, et al. Hepatitis B virus genomes that can not synthesize pre-S2 proteins occur frequently and as dominant virus populations in chronic carriers in Italy. Virology; 188; 948–952, 1992.
45. BADUR S: Hepatit B virusu (HBV): Moleküler viroloji ve serolojik tanı. Editör: KILIÇTURGAY K. Viral Hepatit '94, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti, İstanbul, sayfa 65–90, 1994.
46. THOMAS HC, CARMAN WF. Envelope and precore/core variants of hepatitis B virus. Editors: MARTIN PM, FRIEDMAN LS. Viral Hepatitis, Gastroenterology Clinics of North America, 23; 499–514, 1994.
47. TABOR E, BUYNAK E, SMALLWOOD A, SNOY P, HILLEMAN M, GERETY RJ. Inactivation of Hepatitis B virus by three methods: treatment with pepsin, urea or formalin. Journal of Medical Virology, 11; 1, 1983.
48. LEMON SM, THOMAS DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. New England Journal of Medicine, 336; 196–204, 1997.
49. CARMAN WF, ZANETTI AR, KARAYIANNIS P, et al. Vaccine induced escape mutan of hepatitis B virus. Lancet, 336; 325–329, 1990.
50. SINGH H, PRADHAN M, SINGH RL, PHADKE S, NAIK SR, AGGARWAL R, NAIK S. High frequency of hepatitis B virus infection in patient with β -thalassemia receiving multiple transfusion. Vox Sanguinis, 84; 292–299, 2003.
51. MORAES MT, GOMES SA, NIEL C. Sequence analysis of pre S/S gene of hepatitis B virus strains of genotypes A, D, and F isolated in Brasil. Archieves of Virology, 141; 1767–1763, 1996.
52. OU JH, YEH CT, YEN TSB. Transport of hepatitis B virus pre-core proteins into nucleus after cleage of its signal peptide. Journal of Virology, 63; 5238–5243, 1989.

53. CHERMELLO L, PONTISSO P, SCHIAVON E, THIERS V, TAGARIELLA G, ALBERTI A. Hepatitis B core antigen in serum during acute hepatitis B. *Journal of Medical Virology*, 24; 361–365, 1988.
54. MILICH DR, SALLBERG M, MARUYAMA T. The humoral immune response in acute and chronic hepatitis B virus infection. *Springer Seminars in Immunopathology*, 17; 149–166, 1995.
55. KIYAN M. Hepatit B virusu. Editörler: KILIÇTURGAY K, BADUR S. *Viral hepatit 2001*, 1. baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını, İstanbul, sayfa 86–120, 2001.
56. FEITELSON MA, DUAN L-X, GUO J, BLUMBERG BS. X region deletion mutants associated with surface antigen-positive hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 108; 1810–1819, 1995.
57. LEBLEBICIOGLU H, EROGLU C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clinical Microbiology and Infection*, 10: 537–541, 2004.
58. ROBINSON WS. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. Editörler: MANDELL GL, BENNETT JE, DOLIN R. *Principles and Practice of infectious Disease*, 4th edition, Churchill Livingstone, New York, page 1406–1439, 1995.
59. TAŞYARAN MA. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. Editörler: KILIÇTURGAY K, BADUR S. *Viral hepatit 2001*, 1. baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını, İstanbul, sayfa 121–128, 2001.
60. MISTIK R. Yetişkin Akut Viral Hepatit B (AVHB)’de Bulaş Yolları. *Viral Hepatit Dergisi*, 1; 20–24, 1995.
61. MISTIK R, BALIK İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Editörler: KILIÇTURGAY K, BADUR S. *Viral hepatit 2001*, 1. baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını, İstanbul, sayfa 10–55, 2001.
62. HEPER Y, YILMAZ E, AKALIN H, TÖRE O. Prevalance of transfusion transmissible infection (TTI) markers in donors over a 6-year period. *Vox Sanguinis*, 87(S3): 100, 2004.
63. MUTLU B, MERİC M, WİLLKE A. Seroprevalance of hepatitis B and C virus, human immunodeficiency virus and syphilis in the blood donors. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 38: 445–448, 2004.
64. GUROL E, SABAN C, ORAL O, ÇİĞDEM A, ARMAĞAN A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *European Journal of Epidemiology*, 21: 299–305, 2006.
65. MEHMET D, MELİKSAH E, SERİF Y, GUNAY S, TUNCER O, ZEYNEP S. Prevalance of hepatitis B infections in southeastern reion of Turkey: comparison of risk factors of HBV infection in rural and urban areas. *Japanease Journal of Infectious Disease*, 58: 15–19, 2005.
66. HEPER Y, YILMAZ E, AKALIN H, TÖRE O. Prevalences of transfusion transmissible infection (TTI) markers in donors over a 6-year period. *Vox Sanguinis*, 87 (suppl. 3), s100, 2004.
67. SAKARYA S, ÖNCÜ S, ÖZTÜRK B, ÖNCÜ S. Effect of preventive applications on prevalance of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in west Turkey. *Saudi Medical Journal*, 25: 1070–1072, 2004.
68. DURUPINAR B, ÖZBİBER Ş, GÜNAYDIN M, et all. Kan vericilerde hepatit B kor antikoru seropozitifliği ve önemi. *Klimik Dergisi*, 7: 85–86, 1993.
69. YAYLI G, DÜNDAR V, AKGÜL A. Donör kanlarında anti-HBc antikorlarının araştırılmasının önemi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 23: 91–94, 1994.

70. BADUR S. Posttransfüzyon hepatitis sorunu. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 21: 234, 1991.
71. KURT H. Klinik bulgular. Editörler: KILIÇTURGAY K, BADUR S. *Viral hepatit 2001*, 1. baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını, İstanbul, sayfa 129-134, 2001.
72. LIM YA, HYUN BH, KIM DY. Effect of transfusion of fresh frozen plasma on recipients' antibodies to hepatitis B surface antigen and hepatitis B surface antigen status in countries where hepatitis B virus is endemic. *83*; 209–213, 2002.
73. CHONG JO, et al. Molecular characterization of hepatitis B virus surface antigen mutants in Singapore patient with hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus carriers negative for HBsAg but positive for anti-HBs and anti-HBc. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 17; 491–496, 2002.
74. DAVISON F, ALEXANDER GJ, ANASTASSAKOS C, FAGAN EA, WILLIAMS R. Leukocyte hepatitis B virus DNA in acute and chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Medical Virology*, 22; 379–385, 1987.
75. PASGUİNELLI G, LAURE F, CHATENOUD L, et al. Hepatitis B virus DNA in mononuclear blood cell. A frequent event in hepatitis B surface antigen-positive and negative patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology*, 3; 95–103, 1986.
76. MASON A, YOFFE B, NOONAN C, et al. Hepatitis B virus DNA in peripheral blood mononuclear cells chronic hepatitis B after HBsAg clearance. *Hepatology*, 16; 36–41, 1992.
77. JOLLER-JEMELKA HI, WICKI AN, GROB PJ. Detection of HBs antigen in “anti-HBc alone” positive sera. *Journal of Hepatology*, 21; 269–272, 1994.
78. SHIH C-M, LO SJ, MIYAMURA T, CHEN SY, LEE Y-HW. Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells. *Journal of Virology*, 67; 5823–5832, 1993.
79. NEAU D, et al. Isolated antibodies against the core antigen of hepatitis B virus in HIV infected patients. *HIV Medicine*, 5; 171–173, 2004.
80. HOFER M, JOLLER-JEMELKA HI, GROB PJ, et al. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study. *Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*, 17; 6–13, 1998.
81. TEGTMEIER G, HENDERSON S, McNAMARA A, KUHNS M. Contribution of anti-HBc screening to blood safety at regional blood centre in United States. *Transfusion*, 37; suppl:110S, 1997.
82. WANG JT, LEE CZ, CHEN PJ, WANG TH, CHEN DS. Transfusion-transmitted HBV infection in endemic area: the necessity of more sensitive screening for HBV carriers. *Transfusion*, 42; 1592–1597, 2002.
83. GERLICH WH, CASPARI G. Hepatitis viruses and the safety of blood donations. *Journal of Viral Hepatitis*, 6; 6–15, 1999.
84. KLEINMANN SH, BUSCH MP. HBV amplified and back in the blood safety spotlight. *Transfusion*, 41; 1081–1085, 2001.
85. MARSHALL DA, KLEINMAN SH, WONG JB, AuBUCHON JP, GRİMA DT, KULİN NA, WEİNSTEİN MC. Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. *Vox Sanguinis*, 86; 28–40, 2004.

TEŞEKKÜR

“Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı” Yüksek Lisans programına başvurduğum ilk günden beri, benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Okan TÖRE ve Yard. Doç. Dr. Yasemin HEPER’ e, her zaman desteğini gördüğüm hocam Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK’ e, beni her zaman yüreklendiren ve aidiyet duygusunu fazlasıyla yaşatan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı ailelerine, sevgili kardeşim Dr. L. Tufan KUMAŞ’ a, Kan Merkezimizde görev yapan kader ve gönül birliği yaptığımız tüm sevgili dostlarıma, testleri çalışmamda bana büyük destek veren, yılmadan usanmadan çalışan sevgili kardeşlerim Sefa KEYF ve Ahmet CAMCI’ ya ve sevgili arkadaşım Binnaz GÜNGÖR’ e, istatistikleri yapmamda bana yardımcı olan Gökhan OCAKOĞLU’ na ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

09.07.1971 tarihinde Kütahya’da dünyaya geldim. İlkokul eğitimimi Tavşanlı Moymul İlkokulu’nda tamamladıktan sonra ortaokul ve lise eğitimimi Tavşanlı Atatürk Lisesi’nde tamamladım. 1989 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde başladığım yüksek öğrenimimi, 1997 yılında tıp doktoru olarak tamamladım. Daha sonra sırasıyla Bitlis ili Güroymak ilçesi Merkez Sağlık Ocağı (MSO)’ da, Bitlis Devlet Hastanesi Acil Polikliniği’nde, Yalova ili Altınova ilçesi MSO’ da, Yalova Devlet Hastanesi Acil Polikliniği’nde, Yalova 112 Acil Servis’te, Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi 112 acil Servis’te görev yaptım. Eylül 2003 tarihinde Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde “Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı” konusunda Yüksek Lisans programına başladım. Mayıs 2004 tarihinden buyana Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Hastanesi Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezinde görev yapmaktayım.