

Ege Üniversitesi Hastanesine başvuran hastalarda saptanan izole anti-HBc pozitifliğinin değerlendirilmesi

Evaluation of 'anti-HBc only' serological pattern detected in patients admitted to Ege University Hospital

Tuğba Bozdemir Ayşın Zeytinoğlu Türkeş Rüçhan Sertöz İmre Altuğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Viroloji Laboratuvarı'nda hepatit B serolojisi çalışılan hasta örneklerinde izole hepatit B kor antikor (anti-HBc) pozitifliği prevalansının saptanması ve bu örneklerin HBV DNA ve ko-enfeksiyon varlığı açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Ocak 2014-Aralık 2014 tarihleri arasında, hepatit göstergelerinden HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs tetkikleri aynı tarihte çalışılan 22333 hasta dahil edildi. Hastaların seroloji parametreleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların serum örneklerinden HBV, HCV, HIV parametreleri kemilüminesan mikropartikül immunoassay (CMIA) (Architect i2000sr, Abbott, A.B.D.) yöntemiyle, HBV DNA düzeyleri *Real Time PCR* (Abbott m2000rt, Abbott, ABD) ile çalışıldı.

Bulgular: Toplam 22333 örneğin, 837'sinde (%3.74) izole anti-HBc pozitifliği saptandı. Bu hastaların 808'ine yapılan anti-HCV testinin, 45'inde (%5.56) pozitiflik saptanırken, anti-HIV testi yapılan 635 hastanın üçünde (%0,47) pozitiflik saptandı. HBV DNA çalışılan 180 hastanın 16'sı (%8.8) pozitif olarak bulundu.

Sonuç: İzole anti-HBc pozitifliği rutin serolojik testler sırasında gözlenen yaygın bir laboratuvar bulgusudur. Laboratuvarımızda 22333 örnekte %3.74 oranında bu serolojik profil saptanmıştır. İzole anti-HBc pozitifliği yalnızca reaktiviteden kronik HBV enfeksiyonuna kadar farklı durumların göstergesi olabilir. Bu hastalarda ileri tetkik ve izlem önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Hepatit B, Hepatit B çekirdek antijeni.

Abstract

Aim: The aim of the study is to determine the prevalence of serological pattern 'anti-HBc alone' in samples of patients sent to Ege University Virology Laboratory for the determination of hepatitis B markers and to determine the HBV DNA presence and co-infections in these samples.

Materials and Methods: The results of 22333 serum samples tested between January 2014-December 2014 were examined retrospectively. HBV, HCV, HIV markers were tested with chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) (Architect i2000sr, Abbott, USA) and HBV DNA with Real time PCR (Abbott m2000rt, Abbott, U.S.A.).

Results: Eight hundred and thirty-seven (%3.74) of 22333 samples were determined as having the serological pattern 'anti-HBc alone'. Forty five of 808 samples tested for anti HCV were reactive and three samples out of 635 tested for anti HIV had reactive results. One hundred and eighty samples were tested for HBV DNA and 16 (%8.8) were found to be positive.

Conclusion: 'Anti-HBc alone' serological profile is a common laboratory finding that is observed during routine serological assays in the clinical laboratory and %3.74 of 22333 samples were determined as having this serological pattern in our laboratory. This profile may reflect different situations from false reactivity to chronic HBV infections. Further testing and careful follow up is necessary in these patients.

Keywords: Hepatitis B, Hepatitis B core antigen.

Yazışma Adresi: Tuğba BOZDEMİR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi: 05.05.2015 Kabul Tarihi: 25.12.2015

Giriş

Günümüzde 2 milyardan fazla kişi hayatının herhangi bir döneminde hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış ve 350 milyondan fazla kişi de kronik HBV taşıyıcısı olmuştur. Enfekte kişilerin yaklaşık %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma gelişmektedir (1). Hepatit B virüs enfeksiyonlarında alışılmışın dışındaki serolojik test sonuçları, tanı ve izlem aşamasında yorumlama zorlukları nedeniyle ileri inceleme ve değerlendirme gerektiren durumlardır (2). Olağan dışı serolojik profiller içinde en fazla izole hepatit B kor antikor (anti-HBc) pozitifliği görülmektedir (3). Hepatit B enfeksiyonunda diğer serolojik göstergeler olmaksızın anti-HBc pozitifliğinin tek başına saptanması izole anti-HBc pozitifliği olarak adlandırılır (4). İzole anti-HBc sıklığı çeşitli toplumlarda %0.1-20 arasında değişmektedir (5). Ülkemizde bu oranın ortalama %3-5 olduğu bilinmektedir (6). Altunay ve ark. (6), 1000 kişide yaptıkları çalışmada 47 (%4.7) kişide izole anti-HBc pozitifliği saptamışlardır. Özdemir ve ark. (7), yaptıkları çalışmada ise izole anti-HBc pozitifliği oranını %5.8 olarak saptamışlardır.

İzole anti-HBc IgG pozitifliğinin birçok olası nedeni vardır. Bunlar, anti-HBs, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve anti-HBe zaman içinde ölçülemeyecek düzeylere inmesi, yalancı pozitiflik ya da non-spesifik çapraz reaksiyonlar, S antijeninde mutasyon nedeni ile bazı EIA testleri ile HBsAg saptanamaması veya nadiren pasif transfer ile anti-HBc pozitifliği olarak özetlenebilir (3,8).

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına hepatit B göstergelerinin tetkiki amacı ile gönderilen örneklerde izole anti-HBc pozitifliği prevalansının belirlenmesi, HBV DNA ve kan yolu ile bulaşan HIV ve HCV ko-enfeksiyonu oranlarının saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu tanımlayıcı çalışmada, 1 Ocak 2014-24 Aralık 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli nedenlerle hepatit göstergelerinden HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs tetkiklerinin aynı tarihte çalışılması için istek yapılan 22333 hastanın bilgisayar kayıtları araştırılarak anti-HBc pozitif, HBsAg ve anti-HBs göstergeleri negatif olan 837 hasta belirlendi. Anti-HBc, HBsAg ve anti-HBs parametrelerinden herhangi birisi eksik olan 1711 hasta örneği çalışma dışı bırakıldı. Basamaklı tetkik isteyen hekimlerin farklı tarihteki sonuçları birleştirilmedi. Aynı hastanın birden fazla testte saptanan izole anti-HBc pozitifliğinden sadece biri çalışmaya alındı. Farklı tarihlerde yapılan testlerden en az bir kere izole anti-HBc pozitifliği saptanan hasta örnekleri çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmaya kan donörleri dahil edilmedi. Kan donörlerinin seroloji tetkikleri farklı bir merkez tarafından yapılmaktadır. Çalışmaya alınan hasta örneklerinin

180'inde bakılmış olan HBV DNA düzeyleri ve 812 hasta örneğinde test edilmiş anti-HCV, anti-HIV sonuçları retrospektif olarak tarandı. HBV DNA testi pozitif saptanan olguların geçmişteki kayıtları incelendi.

Hastaların serum örneklerinden HBsAg (Architect HBsAg Qualitative II Reagent Kit, Abbott, A.B.D.), anti-HBc (Architect Anti-HBc II Reagent Kit, Abbott, A.B.D.), anti-HBs (Architect Anti-HBs Reagent Kit, Abbott, A.B.D.), anti-HCV (Architect Anti-HCV Reagent Kit, Abbott, A.B.D.), anti-HIV (Architect HIV Ag/Ab Combo Reagent Kit, Abbott, A.B.D.) parametreleri kemilüminesan mikropartikül immunoassay (CMIA) (Architect i2000sr, Abbott, A.B.D.) yöntemiyle, HBV DNA düzeyleri *Real Time PCR* (HBV Real Time Amplification Reagent Kit- Abbott, A.B.D.) ile çalışıldı (9,10).

Bulgular

Hepatit serolojisi araştırılan 22333 hastadan izole anti-HBc pozitifliği olan kişi sayısı 837 (%3.74) olarak belirlendi. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastaların bulguları Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1. İzole Anti-Hbc Pozitif Olguların Özellikleri.

	Sayı (%)
Cinsiyet	
Erkek	479 (57.20)
Kadın	358 (42.70)
Yaş	
≤17	13 (1.55)
18-39	85 (10.10)
≥40	739 (88.20)
Anti-HCV pozitifliği (Sayı: 808)	45 (5.56)
Anti-HIV pozitifliği (Sayı: 635)	3 (0.47)
HBV DNA (Sayı: 180)	16 (8.80)

İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastaların 358'i kadın (%42.8), 479'u erkek (%57.2) olup, yaş ortalaması 59.1±15.6 yıldır (yaş aralığı:0-94). İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastaların 13'ü (%1.55) 17 yaş ve altında, 85'i (%10.1) 18-39 yaş aralığında, 739'u (%88.2) 40 yaş ve üzerinde saptandı. Hastaların test isteklerini yapan en sık klinik gastroenteroloji olarak saptandı. Hastaların 180'ine HBV DNA testi yapılmıştı. On altı hastanın (%8.8) HBV DNA düzeyleri pozitif olarak saptandı. Anti-HCV testi çalışılan 808 hastadan 45'inde (%5.56) anti HCV pozitif olarak saptanırken, anti-HIV testi çalışılan 635 kişiden üç kişinin (%0.47) anti-HIV testi pozitif bulundu. HBV DNA testi pozitif saptanan 16 hastanın anti-HCV ve anti-HIV testleri negatif olarak saptandı.

Tartışma

Anti-HBc pozitifliği, HBV ile karşılaşmayı gösteren en duyarlı serolojik belirleyici olup, normalde akut hepatit ve taşıyıcılarda HBsAg ile birlikte veya enfeksiyonu doğal yoldan geçirenlerde anti-HBs ile birlikte bulunur. Ancak yapılan taramalar sırasında, diğer tüm serolojik göstergeler negatif iken anti-HBc'nin pozitif olduğu olağan dışı serolojik profil ile sık karşılaşılmaktadır. Bu durum araştırmacıları, izole anti-HBc pozitifliğinin nedenlerini araştırmaya yöneltmiştir.

İzole anti-HBc pozitifliğini üç ana kategoride incelemek mümkündür. Bunlardan biri olan pencere dönemi, iyileşmekte olan akut HBV enfeksiyonunda HBsAg'nin kaybolup anti-HBs'nin henüz oluşmaması nedeniyle görülmektedir. Bu olgularda genellikle anti-HBc IgM de saptanmaktadır. Bir diğer olasılık olan geç immünite dönemini, enfeksiyonun rezolüsyonundan yıllar sonra anti-HBs'nin kaybolduğu durumlarda tek başına anti-HBc pozitifliğinin görülmesidir. Bu hastalar re-enfeksiyona karşı anti-HBs antikoru olan hastalarla benzer immün yanıt göstermektedir. Kronik enfeksiyonda görülen izole anti-HBc pozitifliğinde kronik enfeksiyon tanısı HBV DNA'nın pozitif saptanması ile doğrulanır. HBV DNA testi negatif bireylerde tek bir test ile karar verilmemelidir çünkü takip eden dönemlerde DNA testi pozitifliği saptanabilmektedir. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastalarda DNA pozitifliği varsa genellikle $<10^4$ kop/ml düzeyinde saptanmıştır. HCV veya HIV ko-enfeksiyonu olan izole anti-HBc pozitif hastalarda HBV DNA düzeyi $>10^6$ kop/ml gibi daha yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır. Yalancı HBsAg negatifliği olduğu durumlarda da izole anti-HBc pozitifliği serolojisi ile karşılaşılmaktadır. HBsAg'nin saptama sınırının altında olması ya da HBsAg'nin majör antijenik determinantının (a determinant) mutasyonu nedeni ile negatiflik saptanabilir. Son olarak anti-HBc'nin yalancı pozitifliği de nedenler arasında sayılabilir (11).

ABD ve Avrupa'da izole anti-HBc oranı popülasyonun %1-4'ünde saptanmaktadır. Bunların yaklaşık %10'da PCR ile HBV DNA saptanmıştır (11). Suudi Arabistan'da 5043 kan donöründe yapılan bir çalışmada izole anti-HBc oranı %1.25 olarak bulunmuştur ve izole anti-HBc pozitif 80 serumdan bir tanesinde (%1.25) HBV DNA pozitif saptanmıştır (12). Kore'de 14253 kişide yapılan çalışmada izole anti-HBc pozitifliği oranı %5.9 olarak saptanmıştır. Bu hastaların %4.7'sinde HBV DNA pozitifdir (13). Oranlar test edilen popülasyona göre de farklılık göstermektedir. İntravenöz ilaç kullanan 970 erkek mahkum ile yapılan bir çalışmada izole anti-HBc pozitifliği oranı %4.5 olarak saptanmıştır (14). Hemodiyaliz hastası 2188 hastada yapılan çalışmada 103 kişide (%4.7) izole anti-HBc pozitifliği saptanmıştır (15). Almanya'da 15000 kan donöründe yapılan araştırmalarda 27 (%0.2) izole anti-HBc pozitifliği saptanmıştır (11). Çalışmamızda hepatit serolojisi

çalışılan 22333 hastadan HBsAg ve anti-HBs'si negatif, anti-HBc pozitif olan hasta sayısı 837'dir (%3.74).

İzole anti-HBc olumlu olgularda HBV DNA farklı oranlarda saptanmaktadır. Weber ve ark. (8), izole anti-HBc pozitif bireylerde HBV-DNA varlığını %14.4 olarak bildirmişler ve özellikle HBsAg mutantlarının yanlış izole anti-HBc pozitifliğine yol açacağını ifade etmişlerdir. Knöll ve ark. (16) da, izole anti-HBc pozitif 545 hastanın 44'ünde (%8.1) HBV DNA pozitifliği saptamış ve bu olguların %20.4'ünde HCV ko-enfeksiyonu olduğunu bildirmişlerdir. Keyvani ve ark. (15), izole anti-HBc pozitif 103 hemodiyaliz hastasının beşinde (%4.9) HBV DNA testini pozitif bulmuşlardır. Diğer yandan Yunanistan'da yapılan bir çalışmada izole anti-HBc pozitif saptanan 282 kan donöründen hiçbirisinde HBV DNA pozitifliği saptanmamıştır (17). Bizim çalışmamızda, izole anti-HBc pozitif örneklerin 180 tanesine yapılan HBV DNA testinde 16 pozitif örnek (%8.8) saptandı. HBV DNA pozitif olarak saptanan örnekler incelendiğinde dört hastanın DNA düzeyinin <10 kopya/mL olduğu, 12 hastanın 11-563 kopya/ml arasında değiştiği görüldü. DNA pozitif olarak saptanan hastaların sekiz tanesinin geçmişte HBsAg pozitif olan kronik taşıyıcı olduğu saptandı.

16362 kan donöründe yapılan bir çalışmada anti-HCV pozitif hasta sayısı 59 (%0.36), anti-HIV pozitif hasta sayısı 16 (%0.1) olarak saptanmıştır (18). İzole anti-HBc pozitifliği, HCV ile enfekte kişilerde daha sık görülmektedir (6). Alhababi ve ark. (19), yaptıkları çalışmada izole anti-HBc pozitif olan 151 örneğin %9.3'ünde anti-HCV pozitif olarak saptanmıştır. Weber ve ark. (8), çalışmalarında 104 izole anti-HBc pozitif serum örneğinin %65.4'ünde anti-HCV pozitifliği saptamışlardır. Bu çalışmada, izole anti-HBc pozitif serum örneklerinin 808 tanesine anti-HCV testi yapılmış ve 45'i (%5.56) pozitif olarak belirlenmiştir. Anti-HCV pozitif hastaların 44'üne yapılan HBV DNA testinin hepsi negatif olarak saptanmıştır.

HCV dışında HIV ile enfekte kişilerde de izole anti-HBc pozitifliği görülebilmektedir. Alhababi ve ark. (19), 151 izole anti-HBc pozitif hastanın %33'ünde anti-HIV pozitifliği saptamıştır. Bu çalışmada izole anti-HBc pozitif serum örneklerinin 635 tanesine anti-HIV testi yapılmış ve üçü (%0.47) pozitif olarak saptanmıştır. Bu çalışmada anti-HCV ve anti-HIV pozitiflik oranlarının düşük saptanmasının nedeni diğer ülkelerdeki HCV ve HIV prevalansının yüksek olmasına bağlanmıştır.

İzole anti-HBc pozitifliği saptandığında, yalancı pozitiflik, kronik hepatit B enfeksiyonu veya anamnestik reaksiyon ayırımını yapmak önemlidir. Ayrıca bazı durumlarda (kronik enfeksiyon, pencere dönemi) hastaların potansiyel olarak enfeksiyöz olma olasılığının bildirilmesi de önemlidir. Bu nedenle izole anti-HBc pozitifliği saptandığında ilk olarak, yeni kanda mümkünse farklı bir ticari kit ile hepatit serolojisinin tekrar değerlendirilmesi, pencere dönemini ekarte etmek için anti-HBc IgM

bakılması ve 1-3 ay sonra anti-HBc, anti-HBs testlerinin kontrolünün yapılması önerilir. Geç immüniteyi (anti-HBs kaybı) ekarte etmek için tek doz HBV aşısı uygulanır, aşıya erken dönemde yüksek titrede yanıt alınması anamnestic yanıt olarak değerlendirilir. Yanıt alınmayan olgularda ise tarama testleri ile saptanamayacak düzeyde HBsAg taşıyıcılığı ya da sıkça bahsedilen yalancı anti-HBc pozitifliği olabilir. Kronik enfeksiyonu kanıtlamak için HBV DNA testinin yapılması önerilir. HBV DNA testinin negatif, karaciğer fonksiyon testlerinin normal saptandığı hastalarda beş yılda bir kontrol önerilirken, DNA testi pozitif olup karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek saptanması durumunda kronik enfeksiyon olarak kabul edilir (11,7).

Çalışmamızda, izole anti-HBc pozitifliği saptanan 837 hastada klinikler tarafından HBV DNA testi istenme oranı %21.5, anti-HCV testinin istenme oranı %96.5, anti-HIV testinin istenme oranı %75.8'dir. Çalışmamızın sınırlılığı izole anti-HBc pozitifliği olan 837 hasta haricinde diğer

hepatit B seroloji profilindeki 21496 hastanın demografik özelliklerinin ve seroloji profillerinin hasta sayısının fazla olması sebebiyle saptanamamasıdır.

Sonuç

İzole anti-HBc pozitifliklerinde, hasta prognozu ve enfektivite konusunda tek bir test sonucu ile net bir yorum yapmak mümkün değildir. Hastalar 'potansiyel enfeksiyöz' olarak kabul edilir ve bu hastalara ileri tetkik ve değerlendirme yapmak önemlidir. Çalışmada elde edilen %3.48'lik oran göz ardı edilemeyecek düzeydedir. Bu olgularda yeni kan örneğinde tüm HBV göstergeleri ve okült HBV enfeksiyonu varlığı araştırmak için HBV DNA bakılması önemlidir. HBV DNA negatif saptanan olguların bir doz aşılamanın ardından anti-HBs düzeylerinin bakılması önem taşımaktadır. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastaların cinsel partnerleri mutlaka aşılanmalı, çok sayıda partneri olanlar korumasız cinsel ilişkiden kaçınmalıdır.

Kaynaklar

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11(2):97-107.
2. Meşe S, Özekinci T, Yılmaz Ş, Atmaca S, Arıkan E. Kısa bildiri: Salt anti-HBc pozitif örneklerde otoantikör, anti-HCV ve anti-HIV seropozitifliğinin araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 2006;40(3):269-74.
3. Kazak E, Yılmaz E, Mıstık R, Akalin H, Akgöz S, Göral G. İzole anti-HBc Ig G pozitif olan olgularda hepatit B aşılmasına karşı gelişen antikor yanıtı. *Viral Hepatit Dergisi* 2012;18(2):71-5.
4. Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H. Erzurum'da 6-17 yaş grubu çocuklarda HBV enfeksiyonu prevalansı çalışması sırasında saptanan atipik serolojik profiller. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;8(1):60-3.
5. Sünbül M, Leblebicioğlu H, Esen S, Eroğlu C, Barut S. Response to hepatitis B vaccine in HBsAg/anti-HBs negative and anti-HBc positive subjects. *Scand J Infect Dis* 2000;32(3):315-6.
6. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole Anti-HBc pozitifliğinde hepatit B virüs enfeksiyözitesinin araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;8(1):10-15.
7. 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 Fakültesi Dergisi* 2008;10(1):28-31.
8. Weber B, Melchior W, Gehrke R, Doerr H, Berger A, Rabenau H. Hepatitis B virus markers in Anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol* 2001;64(3):312-9.
9. Martinez MC, Kok CC, Baleriola, Robertson P, Rawlinson WD. Investigation of Occult Hepatitis B Virus Infection in Anti-HBc Positive Patients from a Liver Clinic. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0117275.
10. Sommese L, Iannone C, Cacciatore F, De Iorio G, Napoli C. Comparison between screening and confirmatory serological assays in blood donors in a region of south Italy. *J Clin Lab Anal* 2014;28(3):198-203.
11. Grop P, Jilg W, Bornhak H, et al. Serological pattern 'anti-HBc alone': Report on a workshop. *J Med Virol* 2000;62(4):450-5.
12. Zekri AR, Awlia AA, El Mahalawi H, Ismail EF, Mabrouk GM. Evaluation of blood units with isolated anti-HBc for the presence of HBV DNA. *Dis Markers* 2002;18(3):107-10.
13. Kang SY, Kim MH, Lee WI. Occult hepatitis B virus infection in Korean patients with isolated anti-HBc. *Arch Virol* 2014;159(2):227-33.
14. Shirani K, Nokhodian Z, Kassaian N, Adibi P, Naeini AE, Ataei B. The prevalence of isolated hepatitis B core antibody and its related risk factors among male injected drug users in Isfahan prisons. *Adv Biomed Res* 2015;4(1):17.
15. Keyvani H, Agah S, Kabir A, Alavian SM. Prevalence and risk factors of isolated anti-HBc antibody and occult hepatitis in hemodialysis patients: A nationwide study. *Ann Hepatol* 2013;12(2):213-9.
16. Knöll A, Hartmann A, Hamoshi H, Weismaier K, Jilg W. Serological pattern "anti-HBc alone": characterization of 552 individuals and clinical significance. *World J Gastroenterol* 2006;12(8):1255-60.
17. Zervou 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 North-western Greece. *Transfusion* 2001;41(5):652-8.
18. Kader Ç, Erbay A, Birengel S, Gürbüz M. Kan donörlerinde Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ve sifiliz seroprevalansı. *Klinik Dergisi* 2010;23(3):95-9.
19. Alhababi F, Salam TA, Tong CY. The significance of 'anti-HBc only' in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol* 2003;27(2):162-9.