

İZOLE ANTi-HBc POZİTİF OLGULARDA HBV-DNA VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE BU OLGULARIN KAN BANKACILIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ*

INVESTIGATION OF THE PRESENCE OF HBV-DNA IN ISOLATED ANTI-HBc POSITIVE CASES AND THEIR IMPORTANCE IN BLOOD BANKING

Salih Haldun BAL¹, Yasemin HEPER², Levent Tufan KUMAŞ¹, Reşit MISTIK³, Okan TÖRE⁴

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi, Bursa. (haldun@uludag.edu.tr)

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

⁴ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Hepatit B virusu (HBV)'nun transfüzyonla geçişi günümüzde önemli ölçüde azalmış olsa da transfüzyon tıbbının en önemli sorunlarından birisi olmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalar, HBsAg negatif donörlerden yapılan transfüzyonlar ile HBV bulaşı olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada, HBsAg negatif kan donörü serumlarında anti-HBc, anti-HBs ve HBV-DNA pozitifliklerinin araştırılması ve ülkemizde uygulanmakta olan donör tarama testlerinde bir düzenlemenin gerekip gerekmediği konusundaki tartışmalara ışık tutacak bir veri oluşturulması amaçlanmıştır. Çalışmaya HBsAg negatif 9282 kan bağışçısının serumu dahil edilmiş; HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs testleri ticari ELISA kitleleriyle (Orto-Clinical Diagnostics, Vitros, Brezilya), HBV-DNA testi ise gerçek zamanlı PCR (QIAGEN, Artus 3000, Almanya) yöntemiyle çalışılmıştır. Çalışmamızda HBsAg negatif donörlerin %18 (1679/9282)'i anti-HBc pozitif bulunmuş; bunların 1504 tanesinde anti-HBs çalışılmış ve 225 (%15)'i negatif olarak saptanmıştır. İzole anti-HBc pozitif olan (HBsAg negatif, anti-HBc pozitif, anti-HBs negatif) 225 serumun 218'inde HBV-DNA araştırılmış ve 1 (%0.45)'inde pozitiflik belirlenmiştir. Serum yetersizliği nedeniyle çalışılmayan örnekler değerlendirme dışı bırakılarak, sonuçlar toplu olarak irdelendiğinde, bölgemizdeki kan bağışçılarının %2.5 (225/9107)'inde izole anti-HBc pozitifliği ve %0.011 (1/9100)'inde HBsAg negatifliğine rağmen HBV-DNA pozitifliği bulunduğu saptanmıştır. Bu durumda, yılda ortalama 21.000 kan bağışığı yapılan merkezimizde HBsAg negatif bağışıcılar aracılığıyla HBV bulaşı 2.3 hasta/yıl olarak hesaplanabilir. Sonuç olarak kan bankalarında rutin HBsAg taramalarına rağmen düşük oranda da olsa HBV-DNA pozitifliği nedeniyle HBV geçişi olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: Kan donörü, transfüzyon, HBsAg tarama, anti-HBc, HBV-DNA.

* Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından desteklenmiştir (Proje No: T-2005/10).

ABSTRACT

Despite the decrease in transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV), it is still one of the main problems in transfusion medicine. Recent studies have shown that HBV is transmissible to recipients from HBsAg negative donations. This study was aimed to detect anti-HBc, anti-HBs and HBV-DNA positivity in HBsAg negative cases and to determine whether a reconsideration is required for HBV screening policies in blood banking. In this study, anti-HBs and anti-HBc total was investigated in 9282 HBsAg negative donor samples by commercial ELISA (Orto-Clinical Diagnostics, Vitros, Brazil) system and HBV-DNA by real-time PCR method (QIAGEN, Artus 3000, Germany). In 9282 HBsAg negative samples, anti-HBc positivity rate was 18% (1679/9282). Anti-HBs negativity was detected in 15% (n= 225) of these anti-HBc positive sera. Among the isolated anti-HBc positive (HBsAg negative, anti-HBc positive, anti-HBs negative) 225 serum samples 218 were investigated for HBV-DNA presence and one sample was found to be positive (0.45%). When the samples not tested due to insufficient serum amount were excluded, the total rate of isolated anti-HBc positivity in the study region was 2.5% (225/9107) and HBV-DNA positivity in the HBsAg negative group was 0.011% (1/9100). The annual number of blood donations in our center was about 21.000, thus the rate of HBV transmission from HBsAg negative donors could be estimated as 2.3 patients/year. Although the rate of HBV transmission due to HBV-DNA positivity among HBsAg negative blood donors is low, this risk should always be kept in mind in transfusion medicine.

Key words: Anti-HBc, HBV-DNA, transfusion.

GİRİŞ

Alicısına zarar verebilecek herhangi bir mikroorganizma veya kimyasal madde içermeyen kanı ifade eden "güvenli kan" kavramı, günümüz kan bankacılığının önemli odaklarından birisidir. Ülkeler bu amaçla, sağlık otoritelerinin, bölge özelliklerine dayanarak belirlediği stratejileri benimsemekte ve tarama testlerini uygulamaktadır. Bağışçı tarama testlerinin ve viruslara yönelik laboratuvar yöntemlerinin gelişimiyle kan nakliyle (transfüzyon) geçiş gösteren virus enfeksiyonlarında belirgin bir düşüş olduğu gösterilmiştir¹. Ancak transfüzyonun önemli enfeksiyöz komplikasyonlarından biri olan hepatit B virus (HBV) bulaşı, tarama testlerinin duyarlılığına bağlı hatalı sonuçlar, donörün HBV enfeksiyonunun inkübasyon veya pencere döneminde olması, düşük viral yüklü kronik HBV taşıyıcılığı ve düşük seviyede HBV replikasyonunun olduğu okült HBV enfeksiyonları gibi nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Günümüzde transfüzyon sonrası hepatitlerin sadece %10'u HBV'ye bağlıdır. Çeşitli uygulamalarla HBV bulaşını önlemede önemli adımlar atılmış olsa da², risk sıfırlanamamıştır³. Sadece HBsAg taranarak HBV bulaşının önlenemeyeceği bugüne kadar yapılan çok sayıda çalışmada vurgulanmış ve HBsAg negatif donör örneklerinde HBV-DNA varlığı gösterilebilmiştir⁴⁻⁹. HBsAg negatif, HBV-DNA pozitif olguların büyük bölümünde, anti-HBc tek başına ya da anti-HBs ile birlikte tespit edilebilmiştir^{4,10}. Bu durum çeşitli çalışmalara ışık tutmuş ve rutin anti-HBc taramalarıyla HBV bulaşının azaltılabileceği gösterilmiştir^{11,12}. Ayrıca bazı ülkeler, kan güvenliğini daha ileri götürmek amacıyla, rutin HBV-DNA taramalarına başlamış, ancak nükleik asit amplifikasyon tekniklerinin (NAT) çeşitli zorlukları¹³ bu uygulamanın birçok ülke tarafından benimsenmesini engellemiştir.

Bu çalışmada, HBsAg negatif kan donörü serumlarında anti-HBc, anti-HBs ve HBV-DNA pozitifliğinin araştırılması ve ülkemizde uygulanmakta olan donör tarama testlerinde bir düzenlemenin gerekip gerekmediği konusundaki tartışmalara ışık tutacak bir veri oluşturulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÜÜTF) Etik Kurulu onayı ile, Kasım 2004-Ağustos 2006 tarihleri arasında ÜÜTF Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezine başvuran kan bağışçılarında mikrobiyolojik tarama testleri için alınan serumlar kullanıldı. HBsAg test sonucu negatif bulunan bağışçı serumları arasından rastgele seçilen 9282 örnek ayrıldı ve çalışılincaya kadar -20°C 'de saklandı. Testler toplu olarak aynı anda çalışıldı.

Çalışmanın ilk aşamasında, HBsAg negatif 9282 serumda anti-HBc çalışıldı ve pozitif bulunanlar anti-HBs yönünden araştırıldı (ikinci aşama). Anti-HBs negatif bulunan serumlarda da 3. aşama olarak gerçek zamanlı (real-time) PCR yöntemiyle HBV-DNA varlığı araştırıldı.

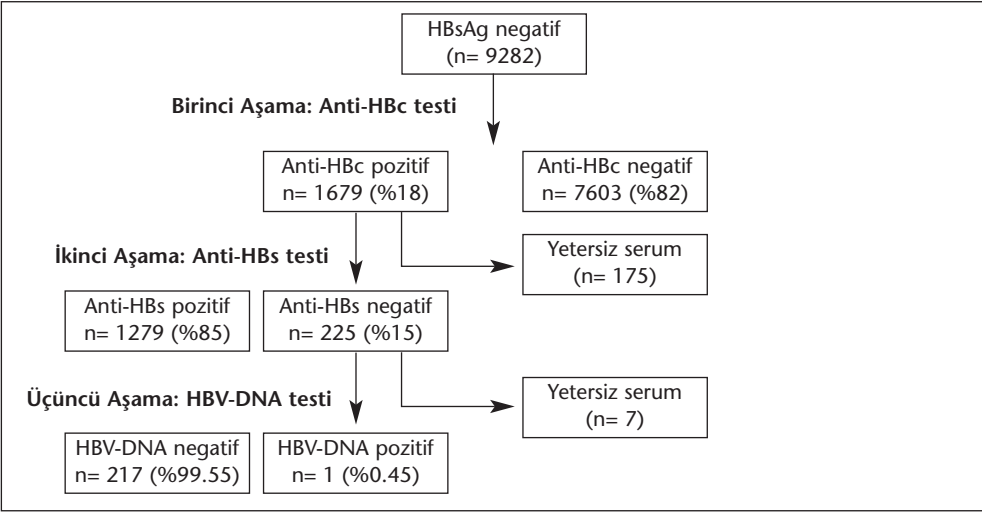
HBsAg (duyarlılık < 0.10 U/mL, özgüllük %99.98), anti-HBc (duyarlılık < 1 U/mL, özgüllük %99.6) ve anti-HBs (duyarlılık ≥ 10 mIU/mL, özgüllük %100) testleri için ticari (Orto-Clinical Diagnostics, Vitros, Brasil) test kitleri kullanıldı ve testler üretici firma önerilerine uygun olarak çalışıldı. Sınırdaki (borderline) sonuç veren örnekler tekrar çalışıldı, aynı sonuç alınanlar negatif olarak değerlendirildi.

HBV-DNA saflaştırma işlemi, otomatik ekstraksiyon kitleri (Presicion System Science Co. Ltd., Magtration-MagaZorb DNA Common Kit 200, Japan) ile üretici firmanın önerilerine uygun olarak yapıldı. HBV DNA'sının kor bölgesini primer olarak kabul eden gerçek zamanlı PCR kitleri (QIAGEN, Artus 3000, Germany) (duyarlılık ≥ 10 IU/ μL , özgüllük %100) ile gerçek zamanlı PCR cihazında (Corbett Research, Rotor-Gene 2000/3000, Australia) yine üretici firmanın önerilerine uygun olarak HBV-DNA varlığı araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmamızın ilk aşamasında 9282 HBsAg negatif donör serumunun 1679 (%18)'ü anti-HBc pozitif, 7603 (%82)'ü negatif bulunmuştur (Şekil 1). İkinci aşamada anti-HBc pozitif 175 serum, birinci aşamadaki test tekrarları nedeniyle yetersiz kaldığından değerlendirme dışı bırakılmış, geri kalan 1504 anti-HBc pozitif serumun 225 (%15)'i anti-HBs negatif, 1279 (%85)'ü ise pozitif olarak saptanmıştır (Şekil 1). Üçüncü aşamada, anti-HBc pozitif, anti-HBs negatif 225 serumun 7 tanesi miktarın yetersiz olması nedeniyle değerlendirme dışı bırakılmış, geri kalan 218'inde HBV-DNA araştırılmıştır. Bu serumlarda gerçek zamanlı PCR ile HBV-DNA pozitiflik oranı %0.45 (1/218) olarak belirlenmiştir (Şekil 1).

Sonuçlar toplu olarak değerlendirildiğinde, bölgemizdeki kan bağışçılarının %2.5 (225/9107)'inde izole anti-HBc pozitifliği ve %0.011 (1/9100)'inde HBsAg negatifliğine rağmen HBV-DNA pozitifliği bulunduğu saptanmıştır.



Şekil 1. Çalışmamızda izlenen algoritma ve elde edilen sonuçlar.

TARTIŞMA

Bugüne kadar HBsAg negatif kanlarla HBV bulaşını, diğer bir deyişle HBsAg negatif kişilerde HBV'nin varlığını tespit etmek için çok sayıda çalışma yapılmış ve farklı ülkelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir^{2,5,11,12,14-17}. Örneğin; ABD'de 1996², 1997¹⁴ ve 2003¹¹ yıllarında yapılan üç farklı çalışmada HBsAg negatif kanlar ile HBV bulaş riski sırasıyla; 1/63.000, 1/46.516 ve 1/49.000 olarak bulunmuştur. Avrupa'da yapılan çeşitli çalışmalarda^{12,15,16} ise bu risk 1/52.000 ile 1/630.000 arasında değişen oranlarda tespit edilmiş, farklı olarak Yunanistan'da 6696 HBsAg negatif örnekte HBV-DNA tespit edilememiştir¹. Bununla birlikte Hindistan'da yapılan çalışmada⁵, izole anti-HBc pozitif donörlerin 1/5'inde HBV-DNA saptanırken, Taiwan'da 2-3/10.000 kan bağışının HBV açısından enfeksiyöz olduğu belirlenmiştir¹⁷. Bizim çalışmamızda, kan merkezimize başvuran HBsAg negatif 9282 kan bağışıcısından birinde HBV-DNA saptanmış ve değerlendirme dışı bırakılan örnekler göz önüne alındığında, HBsAg negatif bağışıcılarda HBV-DNA saptanma oranı %0.011 olarak bulunmuştur. Bu durumda, yılda ortalama 21.000 kan bağışı yapılan merkezimizde HBsAg negatif bağışıcılar aracılığıyla HBV bulaşı 2.3 hasta/yıl olarak hesaplanabilir. Daha önemli olan nokta, en sık kullanılan kan komponentleri olan eritrosit süspansiyonu (ES) ve taze donmuş plazmaların (TDP) bir bağışıcıdan elde edilip, farklı hastalara verilmesidir. Yani enfekte bir bağışıcı tek bağışta iki kişiyi enfekte edebilecektir. Aynı kişinin yılda birkaç kez bağışta bulunma olasılığı ise tehlikeyi daha da büyütmektedir. Aferez yöntemiyle trombosit süspansiyonu (TS) bağışında bulunan bir bağışıcının sık aralıklarla defalarca trombosit verebilmesi, riski daha da büyütmede, transfüzyon ile enfeksiyon bulaşan kişilerin bu enfeksiyonu başkalarına bulaştırma ihtimali ise durumu daha da korkutucu hale getirmektedir.

HBsAg negatif kişilerden alınan kanlarla HBV geçişini çeşitli uygulamalarla en aza indirmek mümkündür. Bunlardan belki de en önemlisi gönüllü karşılıksız bağışçı sayısının

artmasının sağlanmasıdır. Zira gönüllü bağışçıların, hem replasman bağışçıları hem de paralı bağışçılara göre daha güvenilir olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir^{5,16,18}. Daha etkin bir bağışçı organizasyonunun yanında, daha duyarlı HBsAg test kitlerinin kullanılması da avantaj sağlayacaktır. Zira bazı kitlerin, daha önce saptanamayan varyantları saptayabildiği gösterilmiş ve bu kitlerin kronik HBV taşıyıcılarına bağlı bulaşı azaltacağı bildirilmiştir^{16,18}. HBsAg test kitlerinin duyarlılıkları arasındaki önemli farklılıklar ve yüksek duyarlılıktaki kitlerin kan merkezlerinin tamamında kullanılmaması, bulaş açısından sorun oluşturmaktadır.

Bu uygulamalara ek olarak, rutin bağışçı tarama testleri profiline anti-HBc gibi testlerin eklenmesi de yararlı olabilir. HBsAg ve anti-HBc testlerinin birlikte çalışması transfüzyon ile HBV geçişini büyük ölçüde engelleyecektir. Ancak, böyle uygulamalar HBV prevalansının düşük olduğu (< %3) gelişmiş ülkeler için uygun görülmektedir¹⁹. Zira bu uygulama, HBV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde ve seropozitifliğin yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde, bağışçıların çoğunun reddedilmesine neden olacaktır^{1,20}. Ülkemizde anti-HBc pozitiflik oranı %26.3-44.7 arasında bildirilmekte olup, bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir²¹⁻²³. Bizim çalışmamızda bölgemizde HBsAg negatif kan donörleri arasında anti-HBc pozitifliği %18 ve izole anti-HBc pozitifliği %2.5 olarak bulunmuştur. Bu oranlar göz önüne alındığında bağışçı kaybının ne kadar önemli boyutlarda olabileceği (%18) açıktır. Söz konusu olan sadece bağışçı kaybı değil, aynı zamanda ürün kaybıdır. Zira ülkemizde tarama testleri, kan torbalandıktan sonra çalışmaktadır ve test pozitifliği durumunda torbalanmış olan kan imha edilmektedir. Bu da %18'lik bir ürün kaybı anlamına gelecektir. Sonuçta, anti-HBc pozitifliği, ülkemiz gibi HBV prevalansı yüksek ülkelerde reddedilen bağışçıların sayısını, imha edilen torba kanlarının sayısını ve toplam maliyeti artıracaktır. Ayrıca, önemli bir nokta da, izole anti-HBc pozitifliklerinin önemli kısmının yalancı pozitiflikler olduğunun bildirilmesidir²⁴. Anti-HBc pozitifliği nedeniyle imha edilen kanların bir kısmının, yalancı pozitiflikler nedeniyle gereksiz yere imha edilmiş olması, anti-HBc taramalarının rutin uygulamaya girmesi konusundaki sıkıntılara ek oluşturmaktadır. Ancak yeni ve daha özgül anti-HBc testleri ile anti-HBc pozitifliğine bağlı kayıpları azaltmanın mümkün olabileceği de ifade edilmektedir¹¹.

Ürün ve bağışçı kayıplarını azaltmak için, bazı ülkelerde yapıldığı gibi anti-HBc pozitif serumlarda anti-HBc titrasyonu yapıp, hastaya belirli titrenin altında kalan kanlar nakledilebilir²⁵. Zira anti-HBc titresini ile HBV-DNA varlığı arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir^{4,25,26}. Bu şekilde, ürün ve bağışçı kaybı ile toplam maliyet azalabilecektir. Ancak, bu düşüşün miktarını doğru olarak hesaplayabilmek için, ülkemize ve bölgemize ait anti-HBc titrasyonuna yönelik yeterli veri bulunmamaktadır. Yine de, HBV endemisitesi yüksek bölgelerde ürün ve bağışçı kaybının yüksek olacağını söylemek mümkündür.

Kayıpları azaltmak için anti-HBc pozitif bulunan serumlarda anti-HBs çalışmak ve hastalara anti-HBs pozitif bulunan kanları nakletmek diğer bir seçenek olabilir⁵. Ancak anti-HBs pozitif kanlarla da HBV geçişinin tespit edilmesi, bazı ülkeleri anti-HBs titrasyonu yapmaya yönlendirmiştir^{5,6,25}. Bu ülkelerdeki gibi, anti-HBs düzeyi belirli bir titrenin üze-

rinde bulunan kan ve komponentlerini hastaya nakledip, düşük titrelerde olanları imha etmek, ürün, bağışçı ve ekonomik kayıpları azaltsa da yeterli olmamaktadır. Tüm bunların yanında, ek testlerin (anti-HBc titrasyonu, anti-HBs, anti-HBs titrasyonu) yaratacağı personel sıkıntısı da sonuç alma süresini uzatacak ve dolayısıyla torbalanan kanın kullanıma girmesi gecikecektir.

HBV bulaşına karşı bir diğer yöntem olan NAT uygulamaları, serokonversiyon öncesi dönemde viremik donörlerden virusun geçişini önlemenin tek yoludur. Bu amaçla, her bağışçıya ait test örneklerinin ayrı ayrı çalışıldığı (individual, single donor) NAT önerilmektedir^{12,15}. HBV enfeksiyonu süresince pozitif kalabilen tek gösterge olan HBV-DNA'nın gösterilmesi, HBV açısından daha güvenli kanı elde etmenin en iyi yolu olarak görülmektedir. NAT uygulamasında, "küçük havuz" (minipool; MP) veya "tek donör" (single donor; SD) yöntemlerinden hangisinin kullanılacağı öncelikli olarak belirlenmelidir. MP-NAT, maliyet yönünden avantaj sağlarken duyarlılık konusunda daha zayıf kalmakta; SD-NAT ise duyarlılık konusunda avantaj sağlarken maliyet ve zaman konusunda dezavantaj yaratmaktadır. On altı serumdan daha az sayıda örnekten oluşan havuzlar kullanıldığında HBV-DNA yeterli duyarlılıkta saptanabilse de, bazı okült HBV enfeksiyonlarında HBV-DNA miktarının bu eşğin altında kalabileceği ve yöntemin yetersiz olabileceği bildirilmiştir²⁰. Ancak testin duyarlılığının ultrasantrifügasyon ile artırılabilmesi mümkündür²⁰. HBV-DNA'nın çok az miktarlarda bulunduğu HBsAg negatif enfeksiyonlarda, duyarlı HBsAg testlerinin bu pozitifliklerin %25'ini saptadığı bildirilmekte ve MP-NAT'ın bazı pozitiflikleri saptamada yetersiz kaldığı durumlarda anti-HBc'nin her ikisinden de daha etkin olduğu ifade edilmektedir¹¹. Ayrıca, MP-NAT ile atlanan HBV pozitifliklerinin SD-NAT ile yakalanabildiği¹² ve SD-NAT ile bulaş riskinin belirgin biçimde daha az olduğu gösterilmiştir²⁷. SD-NAT'ın daha doğru bir yaklaşım olacağı düşünülse de, yüksek maliyeti, uzun işlem süresi ve deneyimli eleman sıkıntısı gibi bir takım sorunlar uygulanmalarını sınırlandırmaktadır. Ayrıca, NAT yöntemiyle saptanan pozitifliklerin ne kadarının gerçek pozitiflik olduğunun bilinmemesi ve bir doğrulama yönteminin bulunmaması, durumu daha da karmaşık hale getirmektedir.

Tüm bunların yanında, 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 sisteminin önemini göstermektedir^{3,25,28}. Taiwan'da yapılan bir çalışmada, HBV-DNA pozitif kan ve komponentlerinin transfüzyonu sonucu, 11 alıcının sadece ikisinde HBV-DNA'nın pozitifleştiği saptanmış, bulaş oranı %18 olarak hesaplanmıştır¹⁷. Ancak bu sonucun HBV ile karşılaşma ve anti-HBs geliştirme açısından yüksek riskli hiperendemik bir bölgede elde edildiği unutulmamalıdır; zira düşük endemik bölgelerde bulaş oranı daha yüksek olabilir. Bizim çalışmamızda HBsAg negatif kan bağışçılarında HBV-DNA saptanma oranı %0.011 olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki HBV enfeksiyonu seroprevalansı ve anti-HBs pozitiflik oranı (%20.6-52.3)²⁹ göz önünde bulundurulursa, bu tip bir kanın verildiği kişilerin bir kısmında HBV enfeksiyonu gerçekleşmeyebilir. Bu durum kan bankalarında HBV'ye yönelik rutin tarama testlerine ek test gerekip gerekmediği tartışmaları sırasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Transfüzyon ile HBV geçişini engellemeye yönelik çalışmalar ve güvenli kana ulaşma çabaları, maliyeti oldukça yüksek uygulamalar gerektirmektedir. Vicdani sorumluluklar ve etik değerler bu maliyetin karşılanması gerektiğini düşündürse de, işletmelerin varlıklarını sürdürebilmeleri, kalıcı olabilmeleri ve topluma kaliteli bir hizmeti verebilmeleri için ekonomi ve maliyet önem taşımaktadır. Bu nedenle, anti-HBc testi gibi bazı ek testlerin kan bankacılığı rutininde kullanım gerekliliği tartışılırken, maliyet değerlendirilmesinin öncelikli olarak yapılması doğru olacaktır. Sonuç olarak anti-HBc taramasının, orta endemik bölgede yer alan ülkemizde donör ve ürün kaybı yanında yüksek maliyeti nedeniyle, SD-NAT ile HBV-DNA taramasının da yüksek maliyet, uzun çalışma süresi ve deneyimli eleman sıkıntısı nedeniyle uygulanabilirlikleri pek mümkün görünmemektedir. Ancak, aynı anda birden çok virusa karşı taramanın yapılabildiği otomatik NAT sistemleri hem maliyet, hem de uygulama süresi açısından bu sıkıntılardan aşılanmasında umut vadetmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zervou EK, Dalekos GN, Boumba DS, Tsianos EV. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion* 2001; 41: 652-8.
2. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-90.
3. Prince AM, Lee DH, Brotman B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg-negative, anti-HBs positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion* 2001; 41: 329-32.
4. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, et al. Frequent presence of HBV in the sera of HBsAg negative, anti-HBc positive blood donors. *Transfusion* 2001; 41: 1093-9.
5. 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* 2003; 43: 1442-8.
6. Drosten C, Weber M, Seifried E, Roth WK. Evaluation of a new PCR assay with competitive internal control sequence for blood donor screening. *Transfusion* 2000; 40: 718-24.
7. 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. *J Hepatology* 1985; 1: 89-97.
8. Tanaka Y, Esumi M, Shikata T. Persistence of hepatitis B virus DNA after serological clearance of hepatitis B virus. *Liver* 1990; 10: 6-10.
9. Jongerius JM, Wester M, Cuypers HT, et al. New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays. *Transfusion* 1998; 38: 56-9.
10. Yenen OŞ. Viral hepatitler, s: 641-700. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed), *İnfeksiyon Hastalıkları*. 1996, Nobel Kitabevleri, İstanbul.
11. Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, et al. Frequency of HBV-DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion* 2003; 43: 696-704.
12. Roth WK, Weber M, Petersen D, et al. NAT for HBV and anti-HBc testing increase blood safety. *Transfusion* 2002; 42: 869-75.
13. Allain JP. Genomic screening for blood-borne viruses in transfusion settings. *Clin Lab Haematol* 2000; 22: 1-10.
14. Tegtmeyer G, Henderson S, McNamara A, Kuhns M. Contribution of anti-HBc screening to blood safety at regional blood centre in United States. *Transfusion* 1997; 37 (Suppl): 110.
15. Allain JP, Hewitt PE, Tedder RS, Williamson LM. Evidence that anti-HBc but not HBV-DNA testing may prevent some HBV transmission by transfusion. *Br J Haematol* 1999; 107: 186-95.

16. Gerlich WH, Caspari G. Hepatitis viruses and the safety of blood donations. *J Viral Hepat* 1999; 6: 6-15.
17. 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* 2002; 42: 1592-7.
18. Tosti ME, Solinas S, Prati D, et al. An estimate of the current risk of transmitting blood-borne infections through blood transfusion in Italy. *Br J Haematol* 2002; 117: 215-9.
19. Kleinman SH, Busch MP. HBV: amplified and back in the blood safety spotlight. *Transfusion* 2001; 41: 1081-5.
20. Allain JP. Occult hepatitis B infection: implications in transfusion. *Vox Sang* 2004; 86: 83-91.
21. Durupınar B, Özbiber S, Günaydın M. Kan vericilerde hepatit B kor antikor seropozitifliği ve önemi. *Klinik Derg* 1993; 7: 85-6.
22. Yaylı G, Dündar V, Akgül A. Donor kanlarında anti-HBc antikorlarının araştırılmasının önemi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1994; 23: 91-4.
23. Badur S. Posttransfüzyon hepatit sorunu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1991; 21: 234.
24. Howell DR, Webster MH, Barbara JA. Retrospective follow-up of recipients and donors of blood donations reactive for anti-HBc or single HCV antibodies. *Transfus Med* 2000; 10: 265-9.
25. Iizuka H, Ohmura K, Ishijima A, et al. Correlation between anti-HBc titers and HBV DNA in blood units without detectable HBsAg. *Vox Sang* 1992; 63: 107-11.
26. Kojima M, Udo K, Takahashi Y, et al. Correlation between titer of antibody to hepatitis B core antigen and presence of viral antigens in the liver. *Gastroenterology* 1977; 73: 664-7.
27. Marshall DA, Kleinman SH, Wong JB, et al. 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 Sang* 2004; 86: 28-40.
28. Sato S, Ohhashi W, Ihara H, Sakaya S, Kato T, Ikeda H. Comparison of the sensitivity of NAT using pooled donor samples for HBV and that of a serologic HBsAg assay. *Transfusion* 2001; 41: 1107-13.
29. Mısıık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi, s: 10-55. Kılıçturgay K, Badur S (ed), *Viral Hepatit 2001*. 2001. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul.