

Atipik Hepatit B serolojileri; retrospektif bir değerlendirme

Atypical serologies for Hepatitis B; a retrospective review

Yeliz ÇETİNKOL^{1a}, Arzu ALTUNÇEKİÇ YILDIRIM², Mustafa Kerem ÇALGIN¹, Mustafa ALTINDİŞ³

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ordu,

²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ordu,

³Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Ülkemizde sık görülen hepatit B virüsü enfeksiyonu, ciddi bir halk sağlığı sorunu olmasının yanı sıra, tedavi giderleri ve iş gücü kayıpları nedeniyle ekonomik açıdan da önem taşımaktadır. Hepatit B virus enfeksiyonlarında alışılmışın dışındaki serolojik test sonuçları, tanı ve izlem aşamasında yorumlama zorlukları nedeniyle ileri inceleme ve değerlendirme gerektiren durumlardır. Bu çalışmada hepatit B virüsü yönünden değerlendirilen hastalarda görülen atipik serolojik profillerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada Mayıs 2013 - Mayıs 2014 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli nedenlerle hepatit belirteçleri araştırılan 7148 hastanın HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HBeAg ve anti-HBe testleri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda bu hastalarda HBV göstergelerinin yanı sıra, çeşitli serolojik profilleri saptanan hastalarda HBV-DNA'nın varlığı değerlendirilmiştir. Hastaların serolojik belirteçlerin değerlendirilmesinde Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) yöntemi ile Architect i1000 SR (Abbott, USA) cihazı kullanılmıştır. HBV-DNA düzeyi ise real-time polimeraz zincir reaksiyonu (COBAS TaqMan High Pure HBV sistem, Roche Diagnostic, Almanya) belirlenmiştir

Bulgular: Çalışmamıza alınan kişilerin yaş ortalaması $36,2 \pm 13,1$, olup bu kişilerin %43,7'ü kadın, %56,3'ü erkekti. Tarama yapılanlardan 253 (%3,5) kişide sadece HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Tek vakada HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitifliği birarada saptanırken, HBsAg ve anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu vaka sayısı 15'tir. Bu serolojik profillerin yanında 136 (%1,9) kişide izole anti-Hbc IgG pozitifliği saptanmıştır. İzole anti-Hbc IgG pozitifliği saptanan olgularımızın hiçbirinde anti-HIV pozitifliği izlenmezken, bu grupta anti-HCV pozitifliği %1,5 oranında bulunmuştur. İzole anti-HBc pozitif saptanan 136 kişinin HBV-DNA sonuçlarının da negatif olduğu gözlenmiştir. Çalışmaya alınan hasta grubundan HBsAg pozitifliği saptanan kişilerde HBV-DNA sonuçları da incelenmiş, bu grupta yer alan 253 hastanın 185 (%73)'ünde HBV-DNA pozitif bulunmuştur.

Sonuçlar: HBV enfeksiyonunda farklı atipik serolojik profiller karşımıza çıkmaktadır. Bu profillerle karşılaşıldığında sonuçların yorumlanması titizlikle yapılmalı ve ileri inceleme ve değerlendirme gerektiren durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Viral hepatit B, tanı, atipik seroloji.

Sorumlu Yazar^a: Dr. Yeliz ÇETİNKOL. Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, TURKEY

Phone: 0090 505 216 42 92 e-mail: dryelizcetinkol@gmail.com

Received: 05.05.2015 Accepted: 14.10.2015

doi: 10.18663/tjcl.04885

ABSTRACT

Aim: Hepatitis B virus infection is very common in our country, and in addition to being a serious public health problem, it is also important economically because of treatment costs and loss of labor. Unusual hepatitis B virus infections require further examination and evaluation due to difficulties in interpreting serological test results in diagnosis and follow-up phases. In this study, we aimed to investigate atypical serological profiles seen in patients evaluated for hepatitis B virus.

Material and Methods: Between May 2013 and May 2014, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HBeAg and anti-HBe tests were analyzed retrospectively from 7148 patients' hepatitis markers, which were investigated for various reasons in the microbiology laboratory at Ordu University Faculty of Medicine. In this study, patients with various serological profiles were evaluated for the presence of HBV-DNA, as well as HBV. For the evaluation of the serological markers of patients, the Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) procedure performed on an Architect i1000 (Abbott, USA) device. HBV-DNA levels were determined by using the real-time polymerase chain reaction (COBAS, TaqMan, High Pure HBV system, Roche Diagnostic, Germany) method.

Results: The average age of patients in this study was 36.2 ± 13.1 years, and 43.7% of them were female and 56.3% were male. Scanning identified only 253 (3.5%) patients' positivity for HBsAg. A single case of HBsAg, anti-HBs and anti-HBc IgG positivity was found. There were 15 cases with both HBsAg and anti-HBs positivity. In addition to these serological profiles, isolated anti-HBc IgG positivity were determined in 136 (1.9%) of them. While none of our cases with isolated anti-HBc IgG positivity had anti-HIV positivity, the anti-HCV positivity in this group was 1.5%. Among 136 patients with isolated anti-HBc positive results, HBV-DNA was found to be negative. HBsAg positive patients in this study had HBV-DNA outcomes examined and among 253 patients in this group 185 (73%) of them were HBV-DNA positive.

Conclusion: HBV infection is encountered with different atypical serological profiles. When faced with these profiles, interpretation of the results should be done carefully and the cases that require further investigation and evaluation, should be considered.

Key Words: Viral hepatitis B, diagnosis, atypical serology.

Giriş

Ülkemizde sık görülen hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, ciddi bir halk sağlığı sorunu olması açısından ciddi önem taşımaktadır. Türkiye HBV enfeksiyonunun yaygınlığı açısından orta endemisite kuşağında yer almaktadır [1]. Yapılan seroprevalans çalışmaları; ülkemizdeki HBsAg seropozitifliğinin %0,8 - 14,3 arasında değiştiğini göstermektedir [2,3]. HBV enfeksiyonları akut enfeksiyon döneminde hayatı tehdit edebileceği gibi ilerlemiş vakalarda kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi önemli komplikasyonlara da yol açabilmektedir [4].

HBV enfeksiyonunun doğal seyri, virüsün viral replikasyonu ile konağın immun yanıtı arasındaki dengeler tarafından belirlenir. Bu nedenle, HBV enfeksiyonunun klinik tanısı HBV antijenleri ve konak tarafından üretilen antikorların serolojik tespiti ile sağlanır. HBV enfeksiyonu sırasında, dört yapısal antijen - antikor sistemleri gözlenir: Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve antikorları (anti-HBs); HBsAg ile ilişkili pre-S antijenleri ve onların antikorları; Hepatit B core antijeni (HBcAg) ve anti-HBc ve hepatit B e antijeni (HBeAg) ve anti-HBe. Bu antijen ve antikor sistemlerinin incelenmesi ile hepatit B virus enfeksiyonunun tanısı ve hastalığın seyri izlenebilir [5]. Fakat Hepatit B virus enfeksiyonları sırasında alışılmışın dışındaki serolojik test sonuçları ile azımsanmayacak oranda karşılaşılmaktadır. Böyle

durumlarda tanı ve izlem aşamasında yorumlama zorlukları nedeniyle ileri inceleme ve değerlendirme gerekmektedir [6]. Bu atipik serolojik profiller arasında; izole HBsAg pozitifliği, izole anti-HBs pozitifliği, izole anti-HBc pozitifliği, HBsAg pozitifliği / anti-HBs pozitifliği, HBeAg pozitifliği / HBsAg negatifliği, anti-HBe pozitifliği / HBV-DNA pozitifliği / HBeAg negatifliği ve izole HBV-DNA pozitifliği yer almaktadır. Bu atipik profiller, test tekniğine bağlı yalancı pozitiflik veya HBcAg ile benzer epitoplara olan antijenlere karşı oluşmuş antikorların çapraz reaksiyonuna bağlı olabileceği gibi, aşı veya immunoglobulin uygulaması ve gerçek HBV enfeksiyonu ile de ilişkili olabilir. Bu ilişki, HBsAg'nin saptanamayacak düzeyde düşük olduğu kronik enfeksiyonlarda, genetik nedenlerle diğer HBV antijenlerine karşı humoral yanıt bozukluklarında ya da önceden geçirilmiş HBV enfeksiyonu sonrası anti-HBs düzeyinin düşmesi şeklinde ortaya çıkabilir [7]. Bunun dışında akut enfeksiyon sırasında pencere döneminde ya da özellikle diyabet ve böbrek hastalarında görülebilen anti-HBs oluşturmama durumunda veya anneden bebeğe ya da kan transfüzyonu sonucu pasif olarak aktarılmış olması, HBV mutantının varlığında veya HBV tip 2 (bu tipte nükleokapsid klasik HBV gibi HBcAg ve HBe Ag'ni içermez, bu nedenle serolojik olarak HBsAg pozitifken, anti-HBc negatifliğiyle karakterizedir) ile gelişen enfeksiyonlarda söz konusu olabilir [8-10]. Mutlaka test tekrarı yapılarak işlem sırasında oluşabilecek hata olasılığını dışlamak gerekmektedir.

Bu çalışmada hepatit B enfeksiyonu yönünden değerlendirilen hastalarda görülen izole anti-HBc IgG pozitifliği, izole HBsAg pozitifliği, HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG'nin birlikte pozitifliği ile HBsAg ve anti-HBs'nin birlikte pozitif görüldüğü atipik serolojik profillerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve sonuçların irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada Mayıs 2013 - Mayıs 2014 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli nedenlerle hepatit belirteçleri araştırılan 7148 hastanın HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HBeAg ve anti-HBe testleri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uyumlu şekilde yürütülmüştür. Çalışmamızda bu hastalarda HBV göstergelerinin yanı sıra, çeşitli serolojik profilleri saptanan hastalarda HBV-DNA'nın varlığı değerlendirilmiştir. İzole anti-HBc IgG pozitifliği saptanan olgulardan yeni serum örneği alınarak test tekrar edilmiştir. Hastaların serolojik belirteçlerin değerlendirilmesinde CMA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay) yöntemi ile Architect i1000 SR (Abbott, USA) cihazı kullanılmıştır. HBV-DNA düzeyi ise real-time polimeraz zincir reaksiyonu (COBAS TaqMan High Pure HBV sistem, Roche, Almanya) belirlenmiştir.

Tablo 1. Atipik HBV serolojisi gösteren olguların dağılımı

	Sayı	Yüzde
İzole HBsAg (+)	253 / 7148	% 3,5
İzole Anti-HBc IgG (+)	136 / 7148	% 1,9
HBsAg (+) / Anti-HBs (+)	15 / 7148	% 0,2
HBsAg (+) / Anti-HBs (+) / Anti-HBc IgG (+)	1 / 7148	% 0,01

Tartışma

Hepatit B virüsü neden olduğu akut ve kronik hepatit gibi klinik tablolar ve karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser gibi ölümcül ciddi komplikasyonları ve karşılaşılan tanı güçlükleri nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de halen sorun olan enfeksiyon etkenlerinden biridir. Moleküler tanı yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde HBV enfeksiyonlarının tanısında ve tedavi takibinde büyük kolaylıklar sağlanmıştır. Viral replikasyonun belirlenmesinde kullanılan HBV-DNA tespiti, özellikle serolojik göstergelerin yetersiz kaldığı durumlarda HBV enfeksiyonunun saptanmasında, tedavi ve prognoz değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır [11,12]. Hepatit B enfeksiyonunda antijenlerin ve bunlara karşı oluşan antikorların çeşitliliği, serolojik bulguların değerlendirilmesini güçleştirmekte, bazen karışıklıklara yol açmaktadır. Bu yüzden, HBV enfeksiyonunda rastlanan atipik serolojik profillerin yorumlanmaları titizlikle yapılmalıdır. Atipik serolojik profilli hastada değerlendirme yapmak genellikle zordur ve ileri inceleme gerektirir. Teknik bir problemin varlığı veya yalancı pozitiflik araştırıldıktan sonra, olgular multipl virüs enfeksiyonu ve mutasyonlar açısından değerlendirilmelidir.

İzole anti-HBc pozitifliği durumu endemik bölgelerde oldukça

Bulgular

Çalışmamıza alınan 7.148 kişinin yaş ortalaması $36,2 \pm 13,1$, olup bu kişilerin %43,7'ü kadın, %56,3'ü erkekti. İncelemeye alınan hastaların yaş aralığı 12-78 arasında idi ve bu hastaların birden fazla sonucu değerlendirmeye alınmadı. Tarama yapılan 253 (%3,5) kişide HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Tek vakada HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitifliği bir arada saptanırken, HBsAg ve anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu vaka sayısı 15'tir. Bu serolojik profillerin yanı sıra 136 kişide izole anti-HBc IgG pozitifliği saptanmıştır (Tablo 1). Çalışmaya alınan hasta grubundan HBsAg pozitifliği saptanan kişilerde HBV-DNA sonuçları da incelenmiş, bu grupta yer alan 253 hastanın 185 (%73)'inde HBV-DNA pozitif bulunmuştur. İzole anti-HBc IgG pozitifliği saptanan olgularımızın hiçbirinde anti-HIV pozitifliği izlenmezken, bu gruptaki 2 olguda (%1,5) eşlik eden anti-HCV pozitifliği bulunmuştur. Ayrıca izole anti-HBc IgG pozitif saptanan 136 kişinin HBV-DNA sonuçlarının da negatif olduğu gözlenmiştir. Çalışmalar sırasında pozitiflik saptanan olgulardan yeni serum örneği alınarak testler tekrar edilmiştir.

sık görülen bir serolojik profildir. Serolojik göstergelerden anti-HBc, virüsle karşılaşmayı gösteren en duyarlı gösterge olmasına rağmen yalancı pozitiflik oranı da oldukça yüksektir [13]. Saptanan izole anti-HBc IgG pozitifliğinin çapraz reaksiyon nedeniyle mi ya da virüsle karşılaşmaya mı bağlı olduğunun ayırt edilmesi, özellikle HBV enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelerde önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda izole anti-HBc IgG sıklığı farklı toplumlarda %0,1 -20 arasında değişmekle birlikte, ülkemizde bu oran yaklaşık %3 - 5'tir [14-16]. Ülkemiz bu oran ile dünyada orta endemisite grubu ülkeler içinde yer almaktadır. Bizim çalışmamızda da izole anti-HBc IgG pozitifliği %1,9 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar da biraz düşük olmakla birlikte ülkemiz verileri ile uyumlu görülmektedir. Hepatit B virüsü enfeksiyonunun diğer virüs enfeksiyonlarıyla bir arada görülmesi (HCV, HIV vs.) HBV replikasyonunu azaltmaktadır. Bu gibi durumlarda da izole anti-HBc IgG pozitifliğine rastlanmaktadır [17]. Bizim çalışmamızda 2 (%1,5) olguda anti-HCV pozitifliği saptanırken hiçbir olguda anti-HIV pozitifliği görülmemiştir. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastalarda HBV-DNA pozitiflik oranları da farklı çalışmalarda %0 - 30,5 arasında bulunmuştur [18,19]. Yine yapılan farklı bir çalışmada izole anti-HBc pozitif kişilerde HBV-DNA varlığı %14,4 olarak bildirilmiş ve özellikle HBsAg mutantlarının yanlış

salt anti-HBc pozitifliğine yol açabileceği ifade edilmiştir [20]. Knoll ve arkadaşları da [21], izole anti-HBc pozitif hastaların %8,1'inde HBV-DNA pozitifliği saptamış ve bu olguların %20 ,4'ünde HCV ko-enfeksiyonu olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda izole anti-HBc pozitif saptanan bireylerin hiçbirinde HBV-DNA pozitifliğine rastlanmamıştır.

Hepatit B virüs enfeksiyonlarında HBsAg ve anti-HBs'nin birlikte pozitifliği de serolojik olarak karşımıza çıkabilir. Özellikle kronik HBV enfeksiyonlu kişilerde düşük oranda da olsa gözlenmektedir. Bu durum HBsAg pozitifliği bilinmeden aşı yapılanlarda ve farklı suşlarla enfekte olanlarda da ortaya çıkabilir. Ayrıca bu profil HBsAg / anti-HBs serokonversiyonu sırasında oluşan immun komplekslerin çözülmesiyle de kısa bir dönem için de olsa görülebilir. Bunun yanında kronik hepatit B hastalarında, kronik taşıyıcılık sürecinde immune sistemden kaçan mutant HBV suşlarına bağlı bir durum olabilir. Bu antikorlar heterolog HBsAg subtiplerine karşı gelişen immun yanıtların bir sonucudur. Çeşitli çalışmalarda, bu vakalarda HBV pre-S ve S geni delesyon mutasyonu tanımlanmıştır. Bazı çalışmalarda da HBsAg / Anti-HBs birlikteliğine S geni mutasyonunun ancak nadiren pre-S ve S geni delesyon mutasyonunun eşlik ettiği gösterilmiştir. Yapılan farklı çalışmalarında HBsAg ve anti-HBs'nin birlikte pozitifliği %3,4 ile %8,9 arasında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da HBsAg ve anti-HBs'nin birlikte pozitif olduğu vaka sayısı 15 (%5.9)'dir. Sonuç olarak HBV enfeksiyonu seyrinde tanı ve izlemde yorum güçlüklerine neden olabilen atipik serolojik profiller seyrek olmayarak karşımıza çıkmaktadır. Bu profillerle karşılaşıldığında sonuçların yorumlanması titizlikle yapılmalı ve ileri inceleme ve değerlendirme gerektiren durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tür sonuçlar görüldüğünde mutasyon analizi ve hastaların izlenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Çıkar çatışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Poyrazoğlu S, Baykan Z, Naçar M, Çetinkaya F. Hepatit B ve C'li hasta yakınlarının hepatitler hakkındaki bilgi düzeyleri ve risk algıları. *Viral Hepatit Derg* 2009; 14: 108-15.
2. Karaca B, Tarakçı H, Tümer E. İzmir İli Lise Öğrencilerinde HBsAg Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2007; 12: 91-4.
3. Kaygusuz TÖ. Kronik Hemodiyaliz hastalarında HBsAg ve anti-HBs seroprevalansı. *FÜ Sağ Bil Derg* 2007; 21: 55-7.
4. Demir İ, Kaya S, Demirci M ve ark. Isparta ili sağlık personelinde hepatit B virüs seropozitifliğinin araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2006; 20: 183-7.
5. Pondé R. A. A. Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 461-76.
6. Meşe S, Özekinci T, Yılmaz Ş, Atmaca S, Arıkan E. Salt Anti-HBc Pozitif Örneklerde Otoantikör, Anti-HCV ve Anti-HIV Seropozitifliğinin Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2006; 40: 269-74.
7. Özacar T, Zeytinoğlu A, Erensoy S, Yapar N, Hoşgör M, Bilgiç A. Hepatit B virus serolojisinde salt anti-HBc olumluluğu ve HBV aşısına yanıt. *Viral Hepatit Dergisi* 1995; 2: 69-71.
8. Badur S: Hepatit B virusu (HBV) moleküler viroloji ve serolojik tanı. *Viral Hepatit 94 Kılıçturgay K (Ed). Tayf ofset, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul, 65-90, 1994.*
9. Mert A, Şentürk H, Süve İ ve ark. HbsAg ve anti-HBs negatif, anti-HBc pozitif olguların çeşitli yönlerden incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; 2: 92-5.
10. Arya SC, Pathak VP, Ashraf SJ. Type 2 hepatitis B virus (HBV-2) in carriers and patients with malignancy in Saudi Arabia. *Infection* 1990; 18: 215-8
11. Birengel E, Tekeli E. Kronik Hepatitlerin epidemiyolojisi. In *Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*, 1 ed. Köksal İ, Leblebicioğlu H, Eds. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009; p. 11-25.
12. Çaylan R, Keske Ş. Hepatit B Epidemiyolojisi ve Tanımlar. In *Kronik Hepatit B Ankara*, 2009; p. 9-17.
13. Schmidt M, Nübling CM, Scheiblaue H, Chudy M, Walch LA, Seifried E, Roth WK, Hourfar MK. Anti-HBc screening of blood donors: a comparison of nine anti-HBc tests. *Vox Sanguinis*. 2006; 91: 237-43.
14. Sünbül M, Eroğlu C, Barut Ş, Esen Ş, Hökelek M, Leblebicioğlu H. HBsAg ve Anti-HBs negatif, Anti-HBc pozitif olgularda hepatiti B aşısına yanıt. *Viral hepatit dergisi* 1999; 1: 34-6.
15. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole anti-HBc pozitifliğinde Hepatit B virüs infeksiyözitesinin araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 14-5.
16. Altındiş M, OC Aktepe, Z Çetinkaya, N Kıyılı ve R Kalaycı "Kantitatif anti-HBc ölçümü ile HBV-DNA varlığının karşılaştırılması" *Viral Hepatit Dergisi* 2006; 11: 138-41.
17. Mert A, Şentürk H, Süve İ ve ark. HBsAg, anti-HBs negatif, anti-HBc pozitif olguların çeşitli yönlerden incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; 2: 92-5.
18. Özdemir D, Yılmaz Z, Şencan İ, Yıldırım M, Küçükbayrak A. İzole Anti-Hbc Pozitifliği Saptanan Hastaların Hepatit B Aşısına Karşı İmmün Yanıtlarının Değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 1: 28-31.
19. Bayram A, Balcı İ. Seropozitif ve seronegatif kişilerde hepatit B virus DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2000; 5: 206-8.
20. Weber B, Melchior W, Gehrke R, Doerr WH, Berger A, Rabenau H. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol* 2001; 64: 312-9.
21. Knoll 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: 1255-60.