



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
GÜLHANE SAğLIK BİLİMLERİ  
ENSTİTÜSÜ**

**ANTI-HBc TESTİNİN BAğIŞÇI SEÇİMİNDEKİ ROLÜ,  
GÜNCEL ALGORİTMAYA KATKISI; GÜLHANE DENEYİMİ  
TÜRKİYE İÇİN ÖRNEK MODEL OLUR MU?**

**Soner YILMAZ**

**DANIŞMAN**

**Prof.Dr. İsmail Yaşar AVCI**

**İKİNCİ DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi İbrahim EKER**

**Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Anabilim Dalı  
Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Doktora Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ŞUBAT/2021**

## BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Soner YILMAZ

22.01.2021

## TEZ KABUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Ana Bilim Dalında Doç. Dr. Soner Yılmaz tarafından hazırlanan “Anti-HBc Testinin Bağışçısı Seçimindeki Rolü, Güncel Algoritmaya Katkısı; Gülhane Deneyimi Türkiye İçin Örnek Model Olur Mu?” Başlıklı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman/Başkan** Prof. Dr. İ. Yaşar AVCI  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı  
Bu tezin Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.

**Danışman** Dr. Öğr. Üyesi İbrahim EKER  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Hematolojisi-Onkolojisi Bilim Dalı  
Bu tezin Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.

**Üye:** Prof. Dr. Mehmet Tefik YAVUZ  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Bu tezin Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.

**Üye:** Doç Dr. Aytakin ÜNLÜ  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi,  
Harp Cerrahisi Bilim Dalı  
Bu tezin Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.

**Üye:** Dr. Öğr. Üyesi Aylin ÜSKÜDAR GÜÇLÜ  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Bu tezin Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.

**Üye:** Dr. Öğr. Üyesi Tülay KARAAĞAÇ AKYOL  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Bilim Dalı  
Bu tezin Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 05/02/2021

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane/Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Yalçın ÖZKAN  
Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Tezin Teslim Edildiği Tarih: ...../...../...

## ÖZET

**Amaç:** Transfüzyon yoluyla bulaşan enfeksiyon riskini azaltarak transfüzyon güvenliğini en üst düzeye çıkarabilmek için ilave ya da farklı test prosedürleri uygulanabilmektedir. Hepatit B kor antikorunu (anti-HBc), bu kapsamda en sık başvuru alan serolojik belirteçlerden biridir. Bu çalışmanın amacı, merkezimizde rutin tarama testleri kapsamında çalışılan anti-HBc test sonuçlarının analiz edilmesi ve oluşturulan bağışçı geri kazanım protokolünün etkisinin incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 2014-2019 tarihleri arasında kan bağıışı yapmak üzere Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bölge Kan Merkezine başvuru alan 57 191 kişi dâhil edilmiştir. Tüm kan bağıışları kemiluminesans immunoassay yöntemiyle anti-HBc açısından tarandı. Anti-HBc test sonucu pozitif çıkan kişilerin bağışçı geri kazanım protokolü gereğince, hepatit B yüzey antikorunu (anti-HBs) ve hepatit B virüsü (HBV) deoksiribonükleik asit (DNA) test sonuçları değerlendirildi. Anti-HBs değeri >100 IU/ml ve HBV DNA test sonucu negatif olanlar, bağışçı havuzuna tekrar dâhil edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen 57 191 kan bağıışçısının 54035 (%94,4)'si erkek, 3156 (%5,5)'si ise kadındı. 5125 (%8,5) bağışçının anti-HBc test sonucu pozitifliği. Çalışmanın yapıldığı yıllar arasındaki cinsiyet, ortalama yaş ve anti-HBc seroprevalansı dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). En yüksek (%35,7) anti-HBc pozitifliği 60 yaş ve üzerinde olanların grubunda iken, en düşük (%3,8) pozitiflik ise 18-30 yaş grubunda olanlardaydı ( $r=0,549$ ,  $p=0,0001$ ). 439 bağışçının anti-HBs test sonuçlarına ulaşıldı ve bunların 301'i (%68,5) geri kazanım protokolü gereğince yeniden bağış yapmaya uygun olarak değerlendirildi. İzole anti-HBc pozitiflik oranı %0,05 (33/57 191)'ti. HBV DNA testi sadece bir bağışçıda pozitif bulundu ve tüm HBV DNA pozitif bağışçılar bulaştırıcı kabul edildiği takdirde, anti-HBc taraması ile yakalanan muhtemel bulaştırıcı bağış oranı 57 000'de 1'di.

**Sonuç:** Çalışmanın yapıldığı altı yıllık süreç boyunca anti-HBc sero prevalansının %10'un altında seyretmesi, bu testin mikrobiyolojik tarama testleri kapsamında değerlendirilebilmesi adına oldukça önemli bir veridir. Ayrıca, anti-HBc testine bağlı yaşanan bağışçı kayıplarının, uygulanan bağışçı geri kazanım protokolleriyle önemli derecede azaltılabileceği görülmüştür. Anti-HBc tarama stratejisine HBV epidemiyolojisi, maliyet etkinliği ve olası bağışçı kayıpları dikkate alınarak karar verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** anti-HBc, kan bağışı, hepatit B virüsü, transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar



## ABSTRACT

**Aim:** Additional or different test procedures can be applied to maximize transfusion safety by reducing the risk of transfusion-transmitted infections. Antibodies to hepatitis B core antigen (anti-HBc) is one of the most commonly used serologic marker in this context. The aim of the study is to analyse anti-HBc test results performed within the scope of routine screening tests in our center and to examine the effect of the donor re-entry protocol established.

**Materials and Methods:** The Study comprises 57 191 blood donors that applied to Gulhane Training and Research Hospital Regional Blood Center between 2014-2019 for blood donation. All blood donations were screened for anti-HBc by chemiluminescence immunoassay. Antibodies to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) and hepatitis B virus (HBV) deoxyribonucleic acid (DNA) test results of individuals who had positive anti-HBc test result were evaluated in accordance with the donor re-entry protocol requirements. Those with anti-HBs levels  $>100$  IU/ml and HBV DNA test negative were re-included to the donor pool.

**Results:** Among the included 57 191 blood donors, 54 035 (94,4%) were men and 3 156 (5,5%) were women. Overall, 5 125 (8,5%) donors tested positive for anti-HBc. The difference between distribution of gender, mean age, and anti-HBc seroprevalance between the years when the study conducted was found to be statistically significant different ( $p<0,001$ ). The highest anti-HBc positivity rate (35,7%) was in the age group of 60 years and over while the lowest positivity rate (3,8%) was in the age group of 18-30 years ( $r=0,549$ ,  $p=0,0001$ ). Anti-HBs test results of 439 donors were accessible and of which 301 (68,5%) were considered eligible to donate again according to the re-entry protocol. The isolated anti-HBc positivity rate was 0,05% (33/57 191). HBV DNA test was found to be positive in only one donor, and the proportion of potentially infectious donations intercepted by anti-HBc screening was 1 in 57 000 if all HBV DNA positive donors are infectious.

**Conclusion:** The seroprevalance of anti-HBc below %10 during the six-year process in which the study was conducted is a critical data for the evaluation of this test

within the scope of routine microbiological screening tests. Moreover, we have observed that donor losses due to the anti-HBc testing can be significantly reduced with the implementation of donor re-entry protocols. Anti-HBc screening strategy should be decided to take into consideration HBV epidemiology, cost-effectivity and possible blood donor losses.

**Keywords:** anti-HBc, blood donation, hepatitis B virus, transfusion-transmitted infections



## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımda olan tez danışmanlarım Prof. Dr. İsmail Yaşar AVCI ve Dr. Öğr. Üyesi İbrahim EKER'e şükran ve saygılarımı arz ederim.

Doktora eğitimim boyunca beraber çalışma imkânı bulduğum, engin bilgi ve deneyiminden her zaman istifade ettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Meltem AYLI ve Prof. Dr. Mehmet Tevfik YAVUZ'a şükranlarımı sunuyorum.

Doktora eğitimim sürecinde teorik ve pratik alanda eğitimime destek veren tüm hocalarıma, gerek bana gerekse de kan bankacılığı ve transfüzyon tıbbı alanına kattıklarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tezin hazırlanmasında büyük emeği olan, gece-gündüz demeden her aşama için katkı sunan, çalışkanlığı ve yardımseverliği ile tüm zorlu süreçleri kolaylaştıran, Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Doktora programından değerli meslektaşım Dr. Murat YAZICI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin özellikle veri temini aşamasında bana kapılarını açan ülkemizin yüz akı kurumu Türk Kızılay'ın Kan Hizmetleri Genel Müdürü Nurettin HAFIZOĞLU ve değerli yöneticileri ile Kalite Koordinatörü Sibel ELDEMİR'e desteklerinden ötürü teşekkür ediyorum.

Yapmış olduğum tüm bilimsel çalışmalarda bilimsel, teknik ve manevi desteğini hiç esirgemeyen başta laboratuvar teknikeri Ahmet PEKOĞLU ve Gülhane Süreli Bölge Kan Merkezi'nin tüm çalışanlarına yürekten teşekkür ediyorum.

Bu alanda çalışmaya başladığım ilk günden itibaren benimle beraber olan ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, kan bankacılığına gönül vermiş değerli bilim insanları Doç. Dr. Aytekin ÜNLÜ ve Doç. Dr. R. Aytaç ÇETİNKAYA'ya en samimi teşekkürlerimi iletiyorum.

Yardıma ve desteğe ihtiyacım olduğu her an varlığıyla bana güç veren değerli eşim Yeliz YILMAZ'a, canım oğullarım Ahmet Çağan ve Çınar'a sonsuz sevgi ve minnetlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>viii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ix</b>
<b>ÇİZELGELERİN LİSTESİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>ŞEKİLLERİN LİSTESİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>RESİMLERİN LİSTESİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>xiv</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ .....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2. Hepatit B Virüsünün Yapısı .....	3
2.1.4. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4.1. Dünya’da HBV Epidemiyolojisi .....	6
2.1.4.2. Türkiye’de HBV Epidemiyolojisi .....	6
2.1.5. Bulaş.....	7
2.1.5.1. Parenteral Bulaş .....	7
2.1.5.2. Cinsel Yolla Bulaş.....	8
2.1.5.3. Anneden Bebeğe ( Perinatal – Vertikal ) Bulaş .....	8
2.1.5.4. Horizontal Bulaş.....	8
2.1.6. Patogenez .....	8
2.1.7. Klinik .....	9
2.1.7.1. Akut Hepatit B .....	10
2.1.7.2. Kronik Hepatit B .....	10
2.1.8. Tanı .....	13
2.1.8.1. Serolojik Testler .....	13

2.1.8.2. Moleküler Testler .....	15
2.1.8.3. Biokimyasal Testler .....	15
2.1.8.4. Histopatolojik Değerlendirme .....	15
2.1.9. Tedavi.....	15
2.1.10. Korunma.....	16
2.2. Kan Bankacılığı ve Hepatit B Virüsü.....	16
2.2.1. Hepatit B Yüzey Antijeni.....	18
2.2.2. Hepatit B Kor Antikoru.....	19
2.2.3. Hepatit B Yüzey Antikoru .....	21
2.2.4. Nükleik Asit Testleri .....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması.....	23
3.2. Serolojik Testlerin Çalışma Prosedürü .....	24
3.3. HBV DNA Çalışma Prosedürü .....	24
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>33</b>
<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>45</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>47</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>51</b>

## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

<b>Çizelge</b>	<b>Sayfa</b>
Çizelge 2.1.Hepatit B virüsü enfeksiyonunun klinik seyri ve laboratuvar tanısında kullanılan test parametreleri.....	12
Çizelge 4.1. Çalışma kapsamındaki kan bağışçılarının demografik özellikleri.....	28
Çizelge 4.2. Çalışmanın yapıldığı yıllara göre anti-HBc seroprevalansı.....	29
Çizelge 4.3. Yaş gruplarına göre anti-HBc seroprevalansının değerlendirilmesi.....	30

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. İyileşme ile seyreden akut hepatit B enfeksiyonunun tipik Serolojik Seyri.....	14
Şekil 2.2. Kronik HBV enfeksiyonuna progresyon ile seyreden akut hepatit B enfeksiyonunun tipik serolojik seyri .....	14
Şekil 3.1. Çalışma sürecinde takip edilen iş akış şeması .....	25
Şekil 4.1. Bağışçı yaşları ile anti-HBc seropozitifliği arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan korelasyon analizi .....	29
Şekil 4.2. Bağışçı geri kazanım protokolü uygulanan bağışçıların anti-HBs test sonuçları.....	31

## RESİMLERİN LİSTESİ

<b>Resim</b>	<b>Sayfa</b>
Resim 2.1. Hepatit B virüsünün yapısı .....	5



## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ALP</b>	Alkalen fosfataz
<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaz
<b>Anti-HBc</b>	Hepatit B kor (core) antikoru
<b>Anti-HBe</b>	Hepatit B zarf (envelope) antikoru
<b>Anti-HBs</b>	Hepatit B yüzey (surface) antikoru
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>BKM</b>	Bölge Kan Merkezi
<b>cccDNA</b>	Kovalent bağlı çembersel (covalently closed circular) DNA
<b>CD4</b>	Hücre yüzey molekülü (cluster of differentiation) 4
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>dNTP</b>	Deoksinükleotid
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EDQM</b>	The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
<b>EIA</b>	Enzim immunoasay
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>GGT</b>	Gama-glutamil transpeptidaz
<b>HBcAg</b>	Hepatit B kor (core) antijeni
<b>HBeAg</b>	Hepatit B zarf (envelope) antijeni
<b>HBsAg</b>	Hepatit B yüzey (surface) antijeni
<b>HBV</b>	Hepatit B virüsü
<b>HCV</b>	Hepatit C virüsü
<b>HIV</b>	İnsan immünyetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus)
<b>ID-NAT</b>	Individual-donor NAT
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	İnterferon gama
<b>mRNA</b>	Messenger RNA
<b>NAT</b>	Nükleik asit testleri
<b>OHB</b>	Okült hepatit B
<b>ORF</b>	Açık okuma çerçevesi (open-reading frames)
<b>PT</b>	Protrombin zamanı
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>SH</b>	Serum hepatiti
<b>STL</b>	Sitotoksik T lenfositleri
<b>TMA</b>	Transcripted Mediated Amplification
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör nekroz faktörü-alfa
<b>TP</b>	Treponema pallidum

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan transfüzyonu yüzyılı aşkın bir süredir, insanlara sunulan sağlık hizmetinin ayrılmaz ve en önemli parçalarından biridir. Transfüzyon, her ne kadar hayat kurtarıcı nitelikteki bir tedavi girişimi olsa da bir takım riskleri de beraberinde taşımaktadır. Transfüzyon yoluyla bulaşan enfeksiyon hastalıkları bu kapsamda değerlendirilen risklerin başında gelmektedir. Bu riski azaltarak transfüzyon güvenliğini en üst düzeye çıkarabilmek için ilave ya da farklı test prosedürleri uygulanabilmektedir. Hepatit B kor antikoru (anti-HBc), Hepatit B virüsü (HBV)'nün taranmasına yönelik bu kapsamda en sık başvuru alan serolojik belirteçlerden biridir.

Gülhane Süreli Bölge Kan Merkezi (BKM)'nde 2013 yılında beri mikrobiyolojik tarama testleri kapsamında Hepatit B yüzey (surface) antijeni (HBsAg)'ne ilaveten anti-HBc testi de çalışılmaktadır. Ülkemizde Hepatit B enfeksiyonu görülme sıklığı ve nükleik asit testleri (NAT)'nin ulaşılabilirlik konuları düşünüldüğünde; bu testin önemi kendiliğinden ortaya çıkmaktadır. Kan bankacılığında anti-HBc testi çalışılmasının transfüzyon yoluyla enfeksiyon bulaşını önlenmesine sunacağı katkının yanında özellikle yanlış pozitif sonuçlara bağlı yaşanabilecek bağışçı kayıplarının da göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Unutulmamalıdır ki kanın tek kaynağı insandır. Çalışmamızda ayrıca, buna yönelik olarak anti-HBc testi pozitif çıkan bağışçı adaylarını tekrar bağışçı havuzuna döndürebilmenin yolları aranmıştır. Bu amaçla ilave testler yapılarak bir bağışçı geri kazanım protokolü oluşturulmuştur. Protokol kapsamında anti-HBc testi pozitif çıkan bağışçıların hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) ve HBV deoksiribonükleik asit (DNA) test sonuçları değerlendirilmiştir.

Çalışmanın altı yıl gibi uzun bir dönemde ve oldukça geniş bir bağışçı topluluğuyla yapılmasının, testin daha yaygın olarak kullanımı adına önemli bir veri tabanı oluşturacağı öngörülmektedir. Çalışmadan elde edilecek sonuçların özellikle NAT çalışma imkânı olmayan kan hizmet birimleri için yol gösterici nitelikte olacağı değerlendirilmektedir.

Çalışmada, 2013-2019 yılları arasında Gülhane Süreli BKM'ye kan bağışı için başvuran kişilerin mikrobiyolojik tarama testleri kapsamında anti-HBc sonuçlarının analiz edilmesi ve bağışçı geri kazanım protokolü uygulamasının sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ

#### 2.1.1. Tarihçe

Kan bankacılığının HBV ile olan ilişkisi, bu virüsün keşfedildiği 1960'lı yıllara kadar uzanmaktadır. Çok sık transfüzyon yapılmış kişilerin serumlarında düşük dansiteli beta lipoproteinlere karşı izopresipitinlerin oluştuğu ve bu moleküllerin sağlıklı kişilerde bulunan beta lipoproteinlerle reaksiyon verdiği ilk olarak 1961 yılında ortaya kondu. Blumberg ve ark. 1963 yılında, daha öncesinde kendisine çok sayıda transfüzyon yapılmış hastalardan alınan örneklerin Avustralya kökenli iki kişinin serumuyla presipitasyon gösterdiğini saptadı. Daha sonrasında bu kişilerde presipitasyona yol açan yapının, beta lipoproteinlerden farklı bir yapıyla reaksiyona girdiği ortaya kondu. Dr. Blumberg bu keşfiyle 1965 yılında Nobel ödülüne layık görüldü. Bu antijenik yapıya, Avustralya ya da kısaca Au antijeni adı verildi. Takiben 1970 yılında, HBV virionu elektron mikroskopunda görüntülenmiş ve araştırmayı yapan kişinin adına ithafen bu yapı "Dane partikülü" olarak isimlendirilmiştir. Dane partikülünün üzerinde eski adıyla Avustralya antijeni yeni adıyla Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) bulunmaktadır. 1973 yılında ise virüsün kor bölgesinde yer alan deoksiribonükleaz polimeraz enzimi tanımlanmıştır (1, 2). HBV'nin tanı ve tedavisine yönelik olarak çalışmalar halen devam etmektedir.

#### 2.1.2. Hepatit B Virüsünün Yapısı

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinin *Orthohepadnavirus* cinsinde yer alan zarflı bir DNA virüsüdür. HBV yalnızca insanlarda ve şempanzelerde enfeksiyona neden olur. Etkenin karaciğere karşı bir doku tropizmi olup, nadiren böbrek ve pankreası enfekte eder. Genomu spesifik olarak küçüktür ve yalnızca 3 200 nükleotidden oluşan kısmı çift iplikli çembersel bir DNA içerir. DNA virüsü olmasına rağmen revers transkriptaz enzimi kodlar ve bir ara ribonükleik asit (RNA) molekülü aracılığıyla replike olur. Dane partikülü olarak da bilinen virion zarflı virüslerin aksine oldukça stabil bir yapıya sahiptir. Dane partikülü, protein kinaz, revers transkriptaz, ribonükleaz H etkinliğine sahip bir polimeraz ve genoma bağlı bir P

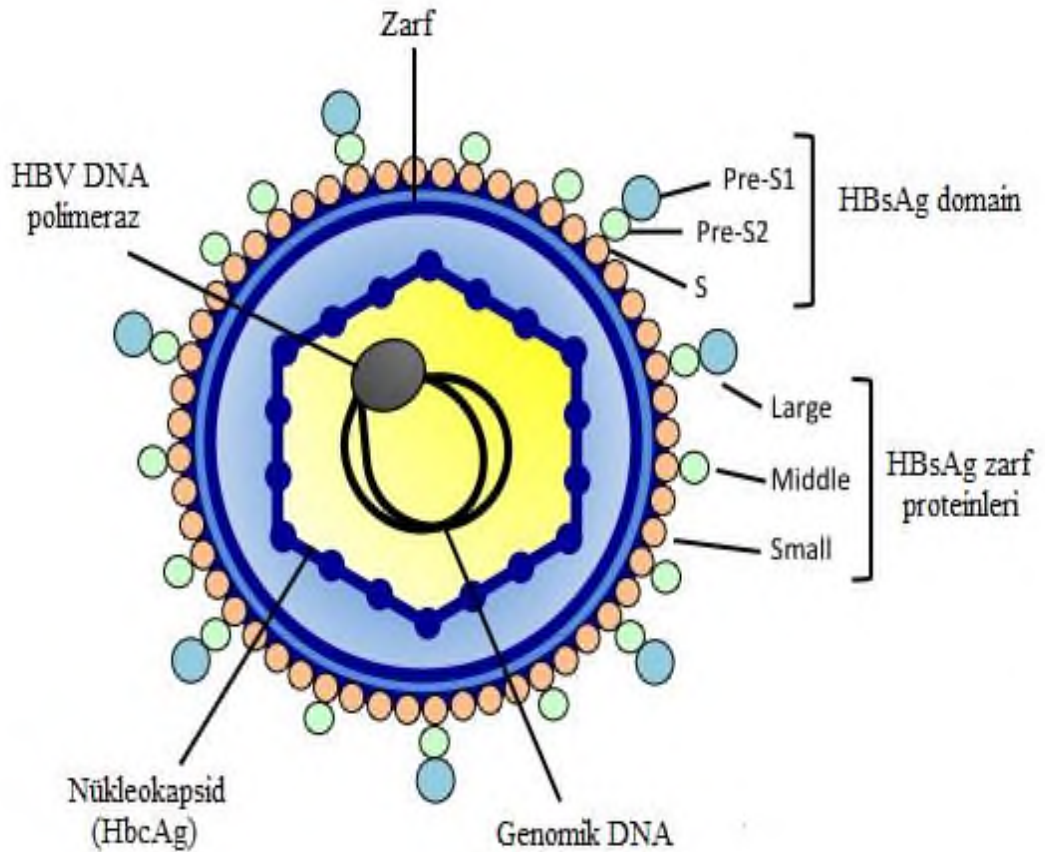
proteini içerir. Virion, hepatit B kor (core) antijeni (HBcAg) tarafından oluşturulan ikozahedral bir kapsid ve HBsAg'nin 3 farklı formundan (L, M ve S) oluşan bir zarf tarafından çevrelenir. HBsAg, anti-HBs ile reaksiyona giren immünolojik yapıdır (3). HBV'nin yapısı Resim 2.1.'de gösterildiği gibidir (4).

HBV ile enfekte hastaların kanında elektron mikroskobu yolu ile birbirinden farklı 3 ayrı viral partikül gözlemlenebilir. Bunlardan ilki Dane partikülü olup tam bir viriyon yapısındadır ve 42 nm büyüklüğündedir. Diğer partiküller yaklaşık 50-500 nm uzunluğundaki filamantöz partiküller ile 2 nm büyüklüğündeki sferik partiküllerdir. Her ikisi de enfeksiyöz özellikte olmayıp sadece nötralizan antikör üretimine neden olurlar (5).

HBV genomunun uzun (-) DNA sarmalı üzerinde sırasıyla yüzey (PreS/S), kor (PreC/C), polimeraz (P) ve X olarak adlandırılan dört adet açık okuma çerçevesi [open-reading frames-(ORF)] bulunur. Bu genlerin bazı bölgeleri birbiriyle örtüşen nükleotid dizeleri içerir. S geni yüzey proteinlerini (PreS1, PreS2, PreS3), C geni kor (nükleokapsit) (HBc Ag) proteinlerini, P geni DNA bağımlı DNA polimerazı ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki P proteinini, X geni ise görevi tam olarak bilinmemekle beraber transkripsiyon aktivatörü rolünde olduğu düşünülen iki proteini kodlar. HBcAg'nin bir bölümünden hepatit B zarf (envolope) antijeni (HBeAg) kodlanır. Bu antijen, replikasyon ve enfektivitenin göstergesidir (6, 7).

### **2.1.3. Hepatit B Virüsünün Replikasyonu**

Virüs, HBsAg proteinleri aracılığı ile hepatosit yüzeyine bağlanır. Bu aşamada özellikle pre-S1 proteinlerinin rolü olduğu düşünülmektedir. Virion konak hücreye girdikten sonra viral DNA ile nükleokapsid, viriondan ayrılır. Bu yapılar, DNA zincirinin tamamlandığı ve süper kıvrımlı çember şekline dönüştüğü yer olan nükleusa taşınır. Genomun transkripsiyonu hepatositlerdeki hücresel transkripsiyon elemanları tarafından kontrol edilir ve sonuçta tümüyle çift iplikli, süper kıvrımlı, uçları kapalı, kovalent bağlı çembersel DNA [covalently closed circular-(cccDNA)] oluşur.



**Resim 2.1.** Hepatit B virüsünün yapısı (4)

cccDNA tüm viral transkriptlerin sentezi için kalıp görevi görür ve konak RNA polimeraz ile viral düzenleyicilerin etkisiyle viral RNA'lar sentezlenir. Sentezlenen haberci (messenger) RNA (mRNA)'lar sitoplazmaya taşınır ve orada translasyona uğrayarak viral proteinler sentezlenmiş olur. Sentezlenen ürünler sitoplazmada kapsidlenir ve takiben de revers transkripsiyon işlemi gerçekleşir. Revers transkriptaz enzimi yardımı ile RNA'dan pozitif iplikli DNA sentezi gerçekleşir. Oluşan viral çekirdek endoplazmik retikulumda zarf ve yüzey proteinlerini kazanarak olgunlaşır. Her üç yüzey proteinini içeren virüsler golgi kompleksinden geçerek glikozilasyona da tabi tutulduktan sonra tomurcuklanarak kan dolaşımına salınır. Yeni sentezlenmiş olan nükleokapsidlerden bir kısmı zarf kazanmadan yani dolaşıma girmeden yeniden çekirdeğe taşınır ve cccDNA havuzunun devamlılığı sağlanmış olur (8).

## **2.1.4. Epidemiyoloji**

### **2.1.4.1. Dünya’da HBV Epidemiyolojisi**

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2015 yılı itibariyle dünya genelinde 257 milyon insan kronik hepatit B enfeksiyonu (hepatit B yüzey antijeni pozitifliği) ile yaşamaktadır. Yine aynı verileri göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede hepatit B enfeksiyonunun yılda 887 000 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir. Bu ölümlerin birçoğu siroza ve hepatosellüler kansere bağlı olarak gerçekleşmektedir. 2016 yılı itibariyle 27 milyon kişi (hepatit B ile yaşadığı tahmin edilen tüm insanların %10,5’i) enfekte olduğunun farkındayken, tanı konulan kişilerin sadece 4,5 milyonu (%16,7) tedavi altına alınmıştır. DSÖ’nün yapmış olduğu tahminlere göre, aşı öncesi dönem olarak adlandırılan 1980 ila 2000’li yılların ilk döneminde % 5 olan HBV ile kronik enfekte 5 yaş altındaki çocukların oranı, 2019 yılında %1’e kadar düşmüştür. Hepatit B prevalansının en yüksek olduğu yerler, yetişkinlerde % 6,2 ve % 6,1’lik enfeksiyon görülme oranlarına göre sırasıyla DSÖ Batı Pasifik ve DSÖ Afrika Bölgesine aittir. DSÖ Doğu Akdeniz Bölgesi, DSÖ Güneydoğu Asya Bölgesi ve DSÖ Avrupa Bölgesi’nde genel nüfusun sırasıyla tahminen %3,3, %2,0 ve %1,6’sı enfekte olmuştur. DSÖ Amerika Bölgesinde ise nüfusun sadece %0,7’si enfektedir (9).

### **2.1.4.2. Türkiye’de HBV Epidemiyolojisi**

Ülkemizde 2009 yılında 18 yaşın üstündeki kişilerle yapılan bir çalışmada HBsAg pozitifliği %4, anti-HBc pozitifliği ise %30,6 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada erişkin yaş grubunda 2 milyondan fazla kişide HBsAg pozitifliği olduğu ve bu kişilerin sadece %12’sinini hastalığı ile ilgili durumundan haberdar olduğu bildirilmiştir (10).

HBsAg pozitifliği, Batı bölgelerinde daha düşük iken İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde ise belirgin olarak daha yüksektir. Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede ise HBsAg pozitifliği yaşla beraber artış göstermektedir. Buna göre pozitiflik oranları; 18-29 yaş grubunda %2,7, 40-39 yaş

grubunda %3,9, 40-49 yaş grubunda %4,6, 50-59 yaş grubunda %5,3, 60 yaş ve üzerinde ise %4,4 olarak bildirilmiştir (11).

### **2.1.5. Bulaş**

HBV dört farklı yolla bulaşabilmektedir. Bunlar; parenteral ya da perkutan bulaş, cinsel temasla bulaş, anneden bebeğe (perinatal-vertikal) bulaş ve horizontal bulaştır.

#### **2.1.5.1. Parenteral Bulaş**

HBV kan dolaşımında iken değişik seviyelerde mevcudiyetini sürdürür. Yakın zamanda enfekte olmuş kişilerde viral DNA normalde mevcuttur ancak seviyesi her zaman yüksek değildir. Kronik enfekte kişiler viral DNA'nın mevcudiyetine göre bulaştırıcı olabilir veya olmayabilir. Bu kişilerde genellikle viremi ya çok düşüktür ya da hiç oluşmaz. HBsAg ile yapılan tarama HBV enfeksiyonunu gösterir ancak tek başın akut ya da kronik enfeksiyonu ayırt etmek için yeterli değildir. Bununla birlikte kan bağışçılarında yapılan tarama işleminin hastalığın akut ya da kronik fazda olmasıyla bir ilişkisi yoktur; tüm HBsAg pozitif bağışçıların HBV bulaştırma açısından yüksek risk taşıdığı düşünülerek kan bağışına kabul edilmezler. Ayrıca, konu ile ilgili yapılan çalışmalarda bazı HBsAg negatif bağışçıların kanında kan yoluyla geçebilecek ve alıcıda enfeksiyona neden olabilecek düşük seviyelerde saptanabilir viral DNA'nın olabileceği de gösterilmiştir. Mikrobiyolojik tarama yapılmadan HBV ile enfekte olmuş kan ve kan bileşenlerinin kullanılması, vakaların büyük çoğunluğunda HBV bulaşına neden olmaktadır. Genel olarak bakıldığında ise HBV ne kadar erken kazanılırsa, bireyin kronik enfeksiyon geliştirme olasılığı o kadar artar ve bu durumda siroz ve hepatosellüler karsinoma ilerleme olasılığı da yükselir (12).

Kan ve kan bileşenlerin transfüzyonu dışında sterilize edilmemiş araçlarla tıbbi ya da diş müdahaleleri yapılması, daha önceden enfekte birisinin kullanmış olduğu tıraş bıçağı, diş fırçası gibi eşyaların ortak kullanımı, kullanılmış enjektör paylaşımı, sterilize edilmemiş ekipmanlarla dövme ya da vücut takısı uygulaması bilinen diğer perkutan bulaş nedenleridir (13).

### **2.1.5.2. Cinsel Yolla Bulaş**

Cinsel yolla bulaş semen ve vajinal sekresyonlar yoluyla gerçekleşir. Bu bulaş yoluyla enfeksiyona homoseksüel erkeklerde, birden fazla partneri olan heteroseksüel kişilerde ve seks işçisi ile cinsel teması olan kişilerde daha sık rastlanır (14).

### **2.1.5.3. Anneden Bebeğe ( Perinatal – Vertikal ) Bulaş**

Enfekte anneden doğan bir bebekte, hayatın 6-12. aylarında HBsAg ya da HBV DNA pozitifliği HBV enfeksiyonunun vertikal bulaşı olarak tanımlanır. Doğumda, HBsAg, HBeAg ve HBV DNA varlığı sıklıkla geçici olup enfeksiyon bulaşı olarak değerlendirilmemelidir. Anneden bebeğe HBV bulaşı intrauterin bulaş, doğum sırasında bulaş ya da postpartum bulaş şeklinde gerçekleşir (15).

### **2.1.5.4. Horizontal Bulaş**

Enfekte kişilerle yakın temas sonucu gerçekleşen bulaştır. Enfekte bireylerle aynı evde yaşayan ve başka bir bulaş yolu açıklanamayan kişiler, bu kişilerden ortama yayılan HBV'nin sağlıklı kişilerin mukoza ve açık lezyonlarıyla teması sonucu gerçekleşir. Genellikle orta endemisiteli yerlerde yaşayan kişilerdeki bulaş yoludur (16).

Hepatit B enfeksiyonunun bulaş yolları hastalığın endemisitesine göre değişkenlik gösterir. Yüksek endemisitede görüldüğü yerlerde perinatal ya da çocukluk döneminde horizantol yolla bulaşır. Düşük endemite bölgelerinde ise adolosan ve genç erişkinlik dönemlerinde cinsel temas ve damar içi ilaç uygulamalarında ortak iğne kullanımıyla bulaş daha fazla bildirilir. Ülkemizde her iki endemite bölgesinde görülen bulaş yolları ile de hastalık yayılmaktadır (17).

### **2.1.6. Patogenez**

HBV enfeksiyonunun insanlarda nasıl bir seyir izleyeceği virüs ile doğal ve adaptif immün yanıtlar arasındaki ilişkiye göre belirlenmektedir. HBV ORF'leri tarafından kodlanan polipeptidler akut ve kronik enfeksiyon esnasındaki immün yanıtın tetiklenmesinden sorumludur. Bu yanıt hızlı, güçlü ve multi-spesifik

olduğunda akut fazda enfeksiyon rezolüe olabilir. İmmün yanıt zayıf ve sınırlı bir spesifiteye sahipse, kronik ya da taşıyıcı faz gelişebilir (18, 19)

HBV'nin intrasellüler eliminasyonda spesifik sitotoksik T lenfositleri (STL) yanında karaciğeri infiltre eden T hücreleri, diğer hücreler tarafından sentezlenen interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ve tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ ) ile viral gen ekspresyonunu ve replikasyonunu baskılayan faktörler rol oynar. Gerek insanlarda gerekse de hayvanlarda karaciğer hasarı başlamadan ve klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce HBV DNA'nın belirgin biçimde baskılanması ve viral replikasyonun kontrolü bunu destekler niteliktedir. Akut HBV enfeksiyonu geçiren hastalarda HBV antijenlerine karşı gelişen hücre yüzey molekülü 4 [cluster of differentiation-(CD4)] ve CD8 T hücre aracılı yanıtlar periferik kanda kolayca tespit edilebilmekte olup bu yanıt viremik hastalarda kronik hastalara kıyasla belirgin olarak daha güçlü ortaya çıkar. HBV nükleoproteini CD4 hücreleri için en önemli immünojen olarak bilinirken, CD8 T hücreleri ise hem yapısal hem de yapısal olmayan HBV antijenleri tarafından uyarılabilir. Aktif viral replikasyonu olan ve kronik HBV enfeksiyonu geçirenlerde CD4 ve CD8 hücreleri periferik kandan fonksiyonel baskılanma nedeni ile antijen simülasyonuna ya hiç yanıt vermez ya da çok az yanıt verir. Bu hastalardaki hepatosit hasarının patogenezinde karaciğerde saptanan HBV-spesifik CTL'ler ile virüse spesifik olmayan T hücreleri önemli rol oynar. HBeAg, HBV'ye karşı neonatal T hücre toleransının patogenezinde belirleyici niteliktedir. HBV-spesifik CD4 ve CD8 T hücre aracılı yanıtlar, akut hepatit tablosunun üzerinden onlarca yıl geçse de tespit edilebilme özelliğini korurlar. Bundan dolayı, akut hepatit tablosunun iyileşmesi enfeksiyonun eradikasyonu anlamına gelmez. Bunun yerine enfeksiyonun etkin ve kalıcı immün yanıtla kontrol altına alındığı anlaşılmalıdır. HBV yüzey antijenlerine karşı gelişmiş olan antikor yanıtı T hücre bağımlıdır. Bu antikor yanıtı, serbest viral partikülleri yok ederek ve duyarlı hücrelerde enfeksiyonu önleyerek virüsün kontrol edilmesinde çok önemli bir rol oynar (19).

### **2.1.7. Klinik**

HBV enfeksiyonlarına ait klinik tablolar, asemptomatik hepatit taşıyıcılığından kronik hepatite kadar değişken ve farklı formlarda ortaya çıkabilmektedir. Akut formdan kronik aşamaya geçiş, siroz ve hepatosellüler

kanserle sonuçlanabilmektedir. Hastanın immün sisteminin matürasyonu, oluşturulan immün yanıtın şiddeti ve virüsün özelliklerinin klinik seyirde önemli rol oynadığı değerlendirilmektedir.

### **2.1.7.1. Akut Hepatit B**

Etkenin vücuda alınmasıyla hastalığın ortaya çıkması arasında geçen süre ortalama 40-160 gündür. Bahsedilen sürenin sonundan hastaların yaklaşık üçte ikisinde subklinik ya da anikterik form olarak da adlandırılan asemptomatik özellikteki klinik durum ortaya çıkar. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde olan hastalarda, immün sistem gelişimi tam olarak tamamlanamadığı için genellikle bu form görülür. Geriye kalan hastalarda ikterle karakterize bir klinik tablo gelişir. Klinik olarak 3-10 gün süren prodromal dönemi takiben halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve kusma yakınmalarının yanında eklem ağrısı ve döküntüler de görülebilmektedir. Hastalar doktora genellikle skleralarda ve tüm vücutta ikter, idrara renginde koyulaşma ve beraberinde dışkı renginde açılma, sağ üst kadranda ağrı ile başvururlar. Bu dönemin 1-3 hafta sürmesi beklenir. Hepatositlerdeki ağır nekroz beraberinde klinik seyrin kötüleşmesini ve fulminant hepatit tablosu gelişmesini getirir. Virüs hepatositlerde replike olduğu süreçte kendisine ait antijenler olan, HBeAg, HBsAg ve HBcAg üretimi olur. Her ne kadar etken sitopatik olmamasına rağmen neden olduğu karaciğer hasarının nedeni immünolojik mekanizmalardır. HBsAg pozitifliği eğer 6 aydan daha uzun sürerse enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir. İyileşme yerine kronikleşmeye giden süreçte IFN yetersizliği, antijen sunum yetersizliği, HBV spesifik CD T hücrelerinin dokuda ya da kanda az bulunması ve CD4 T lenfositlerindeki aktivasyon bozukluğunun etkili olduğu düşünülmektedir (19, 20).

### **2.1.7.2. Kronik Hepatit B**

Kronik HBV enfeksiyonunun seyri hastalar arasında büyük değişkenlik gösterir. Virüsü taşımalarına rağmen bazı hastalarda hiçbir karaciğer fonksiyon bozukluğu gözlenmez iken bazılarında hastalık kısa sürede karaciğer yetmezliğine neden olur. Transaminaz seviyeleri hastalık seyri boyunca dalgalanmalar gösterirken, sarılık intermittan bir seyir izler. Kronik HBV hastalarında klinik tablo oluşabileceği

gibi hiçbir semptomu olmayan hastalarda sadece karaciğer enzim yüksekliği ile de seyredebilir. Sonuç olarak kronik hepatit B hastalarında karaciğer hasarının şiddeti semptomlarla korelasyon göstermemektedir (19, 20).

Kronik HBV enfeksiyonu birbirini takip eden beş farklı dönemde seyir izler. Bu dönemler;

- İmmün tolerans dönemi: Enfeksiyonu doğum esnasında ya da erken çocukluk döneminde alan olgularda görülür. HBV ile enfekte olan hepatositlere karşı immün yanıt yeterince verilemediğinden virüs replikasyonuna devam eder. İmmün yanıt yetersizliğine bağlı olarak karaciğerde nekro-inflamasyon gelişimi olmaz ve dolayısıyla da transaminaz değerleri de normal bulunur. Ancak virüs replikasyonuna devam ettiğinden HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyi de yüksektir (20, 21).

- İmmün klirens dönemi (immün aktif dönem): Bir önceki evrenin üzerinden yıllar geçtikten sonra virüse karşı tolerans azalmaya başlar. Bu dönemde, HBV antijenlerine gelişen antikor yanıtı nedeniyle hepatosellüler hasar gelişimi izlenir. Oluşan immün yanıtla beraber transaminazlar yükselemeye başlar ve karaciğer biyopsisinde aktif enflamasyon bulgularına rastlanılır. Bu dönem “HBeAg pozitif kronik HBV” olarak da adlandırılır. Süreç devam ederse siroza kadar ilerleyebilir (20, 21).

- İnaktif Hepatit B virüsü taşıyıcılığı dönemi: Bu dönemde transaminazlar normal düzeyde olup HBV DNA seviyeleri de oldukça düşük seviyededir. Hastaların büyük çoğunluğu bu dönemde kalır ve klinik genellikle iyi seyreder. Özellikle ileri yaşlardaki bazı olgular da ciddi karaciğer hasarı da gelişebilmektedir (21).

- Reaktivasyon dönemi: Viral replikasyonun tekrar başladığı bu dönemde “HBeAg negatif kronik B hepatiti” gelişir. HBeAg'nin üretilmemesinin nedeni virüs genomundaki prekor veya kor promoter bölgesindeki mutasyonlardır. HBV DNA düzeyleri genellikle önceki dönemlere nazaran daha düşüktür. Transaminaz seviyeleri ise dalgalı bir seyir izler (20, 21).

- İyileşme dönemi: HBsAg spontan olarak kaybolur. Bu dönem genellikle iyi seyirli olmakla birlikte, özellikle ilk 10 yıl sırasında HBsAg kaybı olan kişilerde HBV DNA pozitifliği düşük seviyede varlığını sürdürebilir (19).

Kronik Hepatit B enfeksiyonunda akut enfeksiyona kıyasla daha fazla ekstrahepatik tutulum gözlemlenir. Bu duruma örnek olarak poliarteritis nodoza, membranoproliferatif glomerulonefrit, mikst essansiyel kriyoglobulinemi, Guillian Barre sendromu, polinöröpati, perikardit ve pankreatit verilebilir (19). Hepatit B enfeksiyonunda görülen klinik formlar ve eşlik eden laboratuvar bulguları Çizelge 2.1’de özetlenmiştir (20, 22, 23).

**Çizelge 2.1.** Hepatit B virüsü enfeksiyonunun klinik seyri ve laboratuvar tanısında kullanılan test parametreleri (20, 22, 23)

Klinik Formlar	HBs Ag	HBe Ag	Anti HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT
AHB	+	+	+	-	-	-	+++	+++++
AHB (pencere dönemi)	-	-	+	-	-	-	++	+++++
İyileşmiş hepatit B	-	-	-	+	+	+	-	N
KHB (immün tolerans)	+	+	-	+	-	-	++++	N
KHB	+	+/-	-	+	-	+/-	≥2000 İU/ml	+
KHB (immün reaktif)	+	+/-	+/-	+	-	+/-	+	++
İnaktif HBV taşıyıcılığı	+	-	-	-	-	+	<2000 İU/ml	N
Reaktivasyon	+	-	-	-	-	+	≥2000 İU/ml	++
Okült HBV enfeksiyonu	-	-	-	+/-	+/-	-	+	N
Hepatit B aşısı	-	-	-	-	+	-	-	N

AHB: akut hepatit B; KHB: kronik hepatit B; N:normal; HBsAg: hepatit B yüzey antijeni; HBeAg: hepatit B zarf antijeni; Anti-HBc IgM: hepatit B kor antikorı IgM; anti-HBs: hepatit B yüzey antikorı; HBV: hepatit B virüsü; DNA:deoksiribonükleik asit; ALT: Alanin aminotransferaz.

### 2.1.8. Tanı

Hepatit B enfeksiyonunun tanısında serolojik, moleküler ve biokimyasal testlerin yanında histopatolojik değerlendirmeden yararlanılır.

#### 2.1.8.1. Serolojik Testler

- HBsAg: HBV enfeksiyonunun temel belirteçidir. Serumda saptanan ilk serolojik belirteçtir. Akut ve kronik HBV enfeksiyonu esnasında yüksek düzeyde pozitifdir. HBsAg pozitifliği hastanın enfeksiyöz olduğuna işaret eder. HBsAg, henüz inkübasyon döneminde transaminaz düzeyinde artış olmadan ve sarılık belirtileri başlamadan önce serumda tespit edilebilir. Akut enfeksiyon kliniği HBsAg'nin tespit edilmesinden ortalama 4 hafta sonra belirginleşir. HBsAg, akut enfeksiyon geçiren vakalarda 2-6 ay içerisinde kaybolur ve bir pencere döneminden sonra anti-HBs antikorları belirir. Bu antijeninin altı aydan daha uzun süre serumda tespit edilmesi kronik enfeksiyon göstergesidir (23, 24).
- Anti-HBs: Anti-HBs antikorları nötralizan özellikte, koruyucu antikorlardır. HBV enfeksiyonundan iyileşmeyi ve bağışıklığı gösterir. Aynı zamanda yapılan aşılamanın başarılı olduğunu işaret eder (25).
- HBcAg ve anti-HBc IgM/G: HBcAg hepatositler tarafından sentezlenir ve serumda gösterilemez. Akut enfeksiyonda ortaya çıkan ilk antikordur. Enfeksiyonun başlangıç aşmasında anti-HBc IgM, ardından da anti-HBc IgG/total antikorlar ortaya çıkar. HBsAg'nin kaybolduğu ve anti-HBs'nin oluşmadığı dönemdeki tek serolojik belirteçtir. Hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra tespit edilememekle birlikte, varlığının devam etmesi hastalığın kronikleşeceğine işaret eder (26).
- HBeAg: Serumda HBeAg'nin pozitif olması bulaşıcılığı, enfektiviteyi ve aktif viral replikasyonu gösterir. HBV'ye karşı bağışıklık yanıtı geliştiren hastalarda bu antijen 3-6 hafta boyunca pozitif olarak tespit edilebilir. On haftadan daha uzun süre tespit edilmesi kronikleşme göstergesidir. Hem akut hem de kronik enfeksiyonlarda tespit edilebilir (27).
- Hepatit B zarf (envelope) antikor (Anti-HBe): Akut hepatit B enfeksiyonu esnasında geçici olarak ya da viral replikasyon esnasında ya da



### 2.1.8.2. Moleküler Testler

HBV enfeksiyonunun moleküler tansında HBV DNA polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction-(PCR)]'undan yararlanılır. Akut enfeksiyonda, HBsAg ortaya çıkmadan önceki dönemde yaklaşık üç hafta süreyle tespit edilebilir. Kronik HBV enfeksiyonu, inaktif HBsAg taşıyıcılığından HBV DNA varlığı sayesinde ayırt edilir. Ayrıca, antiviral tedavi kararının alınması ve tedaviye yanıtın takibinde de kullanılır (20).

### 2.1.8.3. Biokimyasal Testler

Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama-glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), bilirubin, serum albümin ve globülin, kan sayımı, protrombin zamanı (PT) karaciğer harabiyetini değerlendirmek için kullanılan testler arasındadır. ALT düzeyleri AST'ye kıyasla karaciğere daha özgündür. Ancak hastalık siroza ilerlerse bu durum değişir (28).

### 2.1.8.4. Histopatolojik Değerlendirme

Karaciğer iğne biyopsisi, karaciğer dokusundaki nekroenflamasyonu ve fibrozis düzeyini belirlemek için kullanılan invaziv bir yöntemdir. Hastalığın evrelendirilmesi, prognozu ve tedavi planı açısından yol gösterici niteliktedir (29).

### 2.1.9. Tedavi

Akut hepatit B için spesifik bir tedavi yoktur. Kusma ve ishal kaynaklı sıvı kayıplarının yerine konması tedavide esastır. Asetaminofen ve parasetamol başta olmak üzere gereksiz ilaç tedavisinden kaçınılması önemlidir. Kronik hepatit B enfeksiyonu ağızdan alınan anti-viral ajanlar ile tedavi edilebilmektedir. Kronik hepatit B hastalarının sadece bir kısmında tedavi gereksinimi doğmaktadır. Tedaviye başlanması gereken hastalar ve tedavide kullanılacak ajanlar ulusal/uluslararası kılavuzlarda net olarak belirlenmiştir. DSÖ, hepatit B virüsünü baskılamak için oral tedavilerin kullanılmasını önermektedir. Tenofavir ve entakavir bu kapsamda en sık kullanılan tedavi ajanlarıdır. Diğer ilaçlarla kıyaslandığında nadiren ilaç direncine yol açarlar, kullanımları kolaydır (günde 1

hap) ve yan etkileri de çok azdır. HBV tedavisinde temel hedef, HBV çoğalmasını baskılayarak siroz, dekompansezyon ve hepatosellüler kanser gelişimini önlemek, karaciğer nakli ihtiyacını azaltmak, sağ kalımı ve hayat kalitesini artırmaktır (9, 13).

#### **2.1.10. Korunma**

HBV'ye karşı bilinen en etkili korunma yöntemi aşılama değildir. Ülkemizde hepatit B aşısı ilk olarak 1998 yılında çocukluk çağı aşılama takvimine girmiştir. Belirtilen tarihten itibaren aşı üç doz olarak uygulanmaya başlanmıştır. Aşı, 1998-2001 arasında doğan çocuklarda 2. ayın sonunda yapılmakta iken, 2003 tarihinden itibaren ilk doz doğumla beraber uygulanmaya başlanmıştır. İlk ve ortaöğrenim çağındaki çocuklara 2005-2009 yılları arasında yapılan yakalama (catch-up) programı ile 1991 ve sonrasında doğan kişilerin büyük kısmının primer aşılama tamamlanmıştır. Hepatit B aşısı çocukluk çağı dışında bazı risk grubunda yer alan kişilere de ücretsiz olarak uygulanmaktadır (13).

Birleşmiş Milletler Sürdürülebilir Kalkınma Hedeflerinin başarı göstergelerinden biri, 5 yaş altı çocuklarda akut Hepatit B hastalığı görülme sıklığının 100 binde 1'in altına indirilmesidir. Bu kapsamda, Türkiye'de 1990'da 5 yaş altı 370 olan akut Hepatit B vaka sayısı, 2018 itibarıyla 7'ye kadar düşmüştür. 5 yaş altı çocuklardaki akut hepatit B hastalığı görülme sıklığı da 1990'da 100 binde 6,2 iken, 2018 yılına gelindiğinde bu oran 100 binde 0,1'e gerilemiştir (30).

#### **2.2. Kan Bankacılığı ve Hepatit B Virüsü**

Her ne kadar hepatit B virüsünün keşfi ile ilgili ilk çalışmalar 1960'lı yılların başında yapılmış olmaya başlasa da bu etkene bağlı olduğu düşünülen hastalıklar daha önceki yıllarda da görülmekteydi. Geriye dönük olarak yapılan çalışmalar göstermektedir ki HBV salgınlarına ilişkin ilk tespitler 1940'lı yıllara kadar eskiye gitmektedir. Amerikan ordusunda 1942 yılında sarı humma aşılmasından sonra 50 000 klinik vakanın geliştiği değerlendirilmektedir. Yine geriye dönük yapılan analizler, aynı süreçte muhtemel 280 000 ilave tespit edilmemiş vakanın olduğunu göstermektedir. Bu yıllarda kan bağıışı ile ilgili olarak yaşanan en büyük sıkıntı,

tamamıyla sağlıklı görünen enfekte bir bağışçıdan yapılan transfüzyon sonucunda alıcıda ciddi akut ya da kronik enfeksiyon gelişmesiydi. Blumberg ve arkadaşları 1967 yılına gelindiğinde bulmuş oldukları Avustralya antijenini hepatit ile ilişkili olabileceğini belirtirken; bir yıl sonra New York Kan Merkezi'nden Alfred Prince, hepatitli hastalardan serum hepatiti (SH) antijeni izole edildiği bilgisini paylaştı. Daha sonrasında, bu antijenin Avustralya antijeni ile aynı antijen olduğu anlaşılmıştır (2).

Kan bağışçılarında ilk HBV taraması, Avustralya antijeninin keşfi esnasında kullanılan çift difüzyonlu agar jel kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ne yazık ki, bir tarama testi mantığına göre yeteri kadar duyarlı olmayan bu test transfüzyon yoluyla bulaşan hepatit enfeksiyonuna engel olamamıştır. Kan bağışçıları bu dönemde geriye dönük olarak tarandığında, HBsAg pozitif transfüzyon yapılan hastaların %52-69'unda hepatit B geliştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, belirli bir ücret karşılığı kan bağışı yapan kişilerden bağış alan kişilerde karşılıksız bağış yapılan hastalara kıyasla daha fazla transfüzyona bağlı hepatit geliştiği de görülmüştür. 1972 yılında geliştirilen solid-faz sandviç radioimmunoassay-Austria 125 sayesinde antijen ve antikolar için oldukça yüksek bir test duyarlılığına erişilmiş oldu. Aynı yıl HBsAg taraması tüm kan bağışçıları için zorunlu hale getirildi. Bu yöntemin en büyük dezavantajı normal tanı laboratuvarlarında radyoaktivite kullanılarak çalışılacak olmasıydı. İlerleyen teknolojiyle beraber antikoların enzim ve kemiluminesans ile işaretlenebilmesi sayesinde bu sorununun da üstesinden gelinmiş oldu (2, 31, 32). Daha duyarlı tarama testlerinin kullanıma girmesi ve karşılıksız yapılan bağışlardan elde edilen kanların kullanılması ile beraber 1970'li yılların ortasında transfüzyona bağlı HBV gelişme oranı %0,3 ila %0,9'lara kadar düşmüştür (31).

Günümüzde, HBsAg'nin tespiti için kullanılan radyoimmünoassay ve enzim immunoasasay (EIA) test yöntemlerinin %99'ları bulan test duyarlılığına rağmen, bazı HBV taşıyıcılarında HBsAg seviyesi tespit edilebilecek düzeyin altındadır ve buna bağlı olarak da alıcılarda hepatit B hastalığı gelişmeye devam etmektedir. Bu kişilerde anti-HBc, HBV'nin tespiti için kullanabilecek yegâne serolojik belirteçtir. Anti-HBc ilk olarak kan bağışçılarında non-A non-B hepatiti tespit edebilmek için

kullanılmaya başlanmış ve bunun da dolaylı yoldan hepatit B enfeksiyonundan korunabilmeyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (31).

### **2.2.1. Hepatit B Yüzey Antijeni**

HBV enfeksiyonun tanısında serolojik olarak tespit edilen ilk belirteç HBsAg'dir. Dolayısıyla da kan bankacılığın da tarama testlerinin ilk hedefi de bu antijeni tespit edebilmek olmuştur. HBsAg'nin tespit edilebilmesi için hızlı tanı testleri ve enzim immunoassay'ler kullanılmaktadır. Hızlı tanı testlerinde genel olarak çalışma prensibi olarak aglütinasyon ya da lateral-flow yöntemleri kullanılmakta olup ölçümler kalitatif olarak yapılır. Hızlı tanı testlerinin en büyük dezavantajı enzim immunoassay'ler kadar klinik duyarlılığa sahip olmamalarıdır. HBV'nin genetik çeşitliliği (genotip A-H)'ne bağlı olarak HBsAg'deki antijenik varyasyonlar nedeniyle, bazı varyantların tespit edilebilmesi için yüksek antijen konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Hızlı kart testlerinin duyarlılığını arttırabilmek için sinyal amplifikasyon esasına göre çalışan yeni hızlı immunokromotografik test yöntemleri de geliştirilmektedir ancak bir halk sağlığı konsepti dahilinde de düşünülebilecek kan bankacılığında, tarama testi olarak bu yöntemin kullanılması tavsiye edilmemektedir (32).

DSÖ, kalite kontrol sisteminin kurulu olduğu yerlerde HBsAg testinin aynı örnekten yapılması kaydıyla tekrarlanmasını önermektedir. Test tekrarları alternatif yöntemler (hızlı tanı testi ya da EIA) kullanılarak yapılabilir. Kurulu bir kalite kontrol sistemi olmayan yerlerde testi pozitif çıkan bağışçıya ait tüm bileşenler imha edilmelidir. Enzim Bağlı İmmunosorbent Analiz [Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay-(ELISA)] yöntemi kullanılarak yapılan HBsAg testlerinin doğrulaması, spesifik anti-HBs anti-serumlarının kullanıldığı nötralizasyon testi ile yapılır. Bunun dışında HBeAg, anti-HBc IgM, total anti-HBc, ani-HBe ve anti-HBs serolojik belirteçleri de bu amaçla kullanılabilir.

Her ne kadar mikrobiyolojik tarama testleri kapsamında HBV'nin tespit edilebilmesi için kullanılan ilk ve öncelikli test HBsAg olsa da aşağıda sayılan bazı özel klinik durumlar göz önünde bulundurulduğunda tek başına çalışılması yeterli olmayabilmektedir. Bu özellikli durumlar kısaca şöyledir;

- Tespit edilebilir seviyenin altında HBsAg'si olanlardan kan yoluyla enfeksiyon bulaşı gerçekleşebilir.
- HBV ile enfekte olan bazı hastalarda virüsün precore bölgesinde meydana gelen nokta mutasyon sonucu HBsAg sentezlenememektedir. Bu mutant virüsle enfekte kişilerden alınan kanla yapılan transfüzyon sonucu hastalarda fulminant hepatit tablosu gelişebilmektedir. Bu hastaların tümünde anti-HBc düzeyleri yüksek olarak bulunur.
- Akut enfeksiyon esnasında iki farklı dönemde HBsAg tespit edilememekle birlikte kişi hastalığı bulaştırabilecek durumdadır. İlk dönemde erken inkübasyon sürecinde hem HBsAg hem de anti-HBc tespit edilemeyecek düzeyde olabilir. İkinci dönem ise HBsAg'nin ortadan kalktığı ancak anti-HBs'nin henüz oluşmadığı dönemdir. Bu ikinci dönemde hem anti-HBc hem de anti-HBe tespit edilebilir (32).

### **2.2.2. Hepatit B Kor Antikoru**

Hepatit B kor antijenlerine karşı antikor gelişimi, akut enfeksiyonun geç aşamasında HBsAg'nin ortaya çıkmasını takiben olur ve HBV enfeksiyonunun karşı immün yanıtın başladığını ifade eder. Enfeksiyonunun kronikleşmesine ya da iyileşmesine bakılmaksızın genellikle yaşam boyu kanda varlığını sürdürür. Olguların büyük çoğunluğunda HBsAg tespit edildiğinden dolayı tanı değeri genellikle kısıtlıdır. Bununla birlikte bazı durumlarda enfeksiyonun iyileşme aşamasında HBsAg saptanabilir seviyelerin altına düşebilir. Her ne kadar bu sürecin devamında anti-HBs seviyeleri hemen yükseliyor olsa da bazı durumlarda anti-HBc enfeksiyonun tespit edilebilir durumdaki tek parametresi olabilir. Bu süreçte bireylerde düşük seviyeli bir viremi gerçekleşebilir ve buna bağlı olarak da bu kişiler bulaştırıcı durumda olabilirler (12).

Hem HBV enfeksiyonunun rutin tanı sürecinde hem de kan bankacılığı açısından özellikle izole anti-HBc pozitifliğinin ayrıca değerlendirilmesi gerekmektedir. İzole anti-HBc pozitifliği ile kastedilen, bir kişide HBsAg ve anti-HBs pozitifliği olmadan anti-HBc'nin pozitif olmasıdır. Bu durumda izole anti-HBc pozitifliği sadece daha önceden geçirilmiş olan enfeksiyonun değil aynı zamanda okült HBV (OHB) enfeksiyonunun da bir göstergesi olabilmektedir. İzole anti-HBc

pozitifliğine neden olan klinik durumları şu şekilde özetlemek mümkündür (19, 33, 34).

1. İyileşmiş enfeksiyon: En sık olarak karşılaşılan nedendir. Anti-HBc'nin tek başına tespit ediliyor olmasının nedeni anti-HBs'nin tespit edilebilir düzeyin altında olmasıdır. Bu hastalarda genellikle HBV DNA negatiftir ve anti-HBe geçirilmiş enfeksiyonun göstergesi olabilir.

2. Yanlış pozitiflik: Çalışılan test yönteminden kaynaklı olarak hatalı pozitif sonuçlarla karşılaşılabılır. Yanlış pozitif sonuçlara genellikle non-spesifik aktive B lenfosit kaynaklı olan IgM ve IgA ilişkili moleküllerin neden olduğu düşünülmektedir.

3. Düşük düzeyde replike olan kronik enfeksiyon: HBsAg tespit edilebilir düzeyin altındadır. Tanı için HBV DNA testi çalışıldığında eğer düşük düzeyde pozitiflik saptanıyorsa hasta OHB olmuştur. Bununla birlikte OHB'nin tanısı sadece anti-HBc test sonuçlarına göre konulmaktadır. OHB kısaca HBsAg-negatif kişilerde HBV DNA'nın varlığının gösterilmesi ile konur. Bu kişilerde, Anti-HBc ve/veya anti-HBs mevcut olabilir ya da olmayabilir. Anti-HBc testi içermeyen mikrobiyolojik tarama testlerinin OHB ve/veya geçirilmiş enfeksiyonu yakalayabilmek konusunda yetersiz kalacağı değerlendirilmektedir.

4. İyileşmekte olan akut enfeksiyon: HBsAg'nin ortadan kalktığı ancak yeterince anti-HBs'nin henüz oluşmadığı pencere dönemidir.

Özellikle klinik açıdan HBV enfeksiyonu varlığı sorgulandığında aşağıda sayılan yaklaşımların takip edilmesi önerilir (19).

1. Hepatit B enfeksiyonu için herhangi bir risk faktörü taşımayan kişilerde izole anti-HBc pozitifliği yalancı pozitiflik olarak değerlendirilir ve bu kişiler HBV'ye duyarlı kabul edilir.

2. HBV enfeksiyonu için risk faktörü barındıran kişileri için sergilenecek yaklaşım net olmayıp farklı stratejiler izlenebilir: aşı yapılmaz, bir doz hepatit B aşısı yapılır ve sonrasında amnestik yanıt kontrol edilir ya da tam doz aşı şeması

uygulanır. Hastanın İnsan immünyetmezlik virüsü [human immunodeficiency virus-(HIV)] ile koenfekte olma durumu varsa son yaklaşım takip edilmelidir.

3. Hastada transaminazlar yüksek ve HBV ile olası temas öyküsü mevcutsa izole anti-HBc pozitifliğinin akut enfeksiyon esnasındaki pencere dönemini gösterdiği kabul edilebilir. Anti-HBc IgM test sonuçlarının değişken olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Birkaç hafta sonra yapılacak testlerde anti-HBs'nin pozitif olarak saptanması beklenir.

4. Çok daha nadir olarak ise beraberinde açıklanamayan bir aminotransferaz yüksekliği OHB'yi düşündürebilir. HBV DNA pozitif ise HBsAg negatif varyantın neden olduğu kronik hepatit B enfeksiyonu akla getirilmelidir.

Özellikle kan bankacılığı penceresinden bakıldığında anti-HBc test sonucunun değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Her ne kadar anti-HBc pozitifliği OHB'nin tespit edilebilmesi yönünden faydalı gibi gözükürken, testin yanlış pozitifliği beraberinde kan bağışçılarının gereksiz yere bağışçı havuzunun dışında bırakılmasını getirmektedir. Bu kişilerin tekrar bağışçı havuzuna dönebilmeleri için hastalığın seroprevalansı, teknik imkânlar, maliyet-etkinlik gibi farklı birçok husus da göz önünde bulundurularak farklı stratejiler izlenmektedir. Bu kapsamda en sık başvuru testler anti-HBs ve HBV DNA'dır. Asıl amaç, bulaştırıcı bireylerle bulaştırıcı olmayan bireyler birbirlerinden ayırt edilmesidir (35).

### **2.2.3. Hepatit B Yüzey Antikoru**

Anti-HBs, kan bankacılığı pratiğinde rutin mikrobiyolojik tarama testleri kapsamında kullanılan bir test değildir. Bu test genellikle anti-HBc pozitif bağışçıların test sonuçlarının doğrulanması veya tekrardan bağışçı havuzuna alınabilmeleri için uygulanmaktadır. Bağışçı geri kazanım protokollerinde genellikle HBV DNA varlığı beraber test edilmekte olup farklı seviyelerdeki pozitifliği bağış için uygun olarak değerlendirilmektedir. Bazı ülkelerde sadece pozitif olması yeterli görülürken diğer bazı protokollerde seviyesinin 100 ya da 200 IU/ml'nin üzerinde olması istenmektedir (36-38).

#### 2.2.4. Nükleik Asit Testleri

NAT, kan bankacılığında ilk olarak 1997 yılında ve Almanya'da uygulanmaya başlanmıştır. Özellikle plazma fraksiyasyon ürünlerinde hepatit C virüsü (HCV)'nün yüksek oranda tespit edilmesiyle birlikte bu testin tüm kan bağışlarında kullanılması gündeme gelmiştir. DSÖ'nün 1997 yılında HCV, 1999 yılında ise HBV ve HIV için kan bağışlarında NAT taraması yapılmasını ilişkin uluslararası standartları yayınlamasıyla birlikte, NAT dünya genelinde yapılan bir test haline gelmiştir. Hali hazırda her yıl 60 milyon kan bileşenine NAT çalışılmaktadır (39).

NAT, iki farklı moleküler yöntemle çalışılmaktadır: multipleks RNA teknolojisi ve Transcribed Mediated Amplification (TMA). NAT'ın uygulanmaya başlandığı ilk dönemlerde bağışçı örnekleri 96'lı havuzlar şeklinde hazırlanarak çalışılmaktaydı. Gelişen teknoloji ile birlikte havuzlama yapılan örnek sayıları 16, 8 ve 6'ya kadar indirilebilmiştir. Maliyet etkinlik hesaplamaları ve epidemiyolojik veriler göz önünde bulundurulduğunda örnekler günümüzde havuzlanarak ya da tek tek (ID-NAT) çalışılabilmektedir (40).

NAT çalışılmasının bağışçı taramalarına sağladığı en büyük katkı pre-serokonversiyon öncesi pencere dönemini kısaltmasıdır. HBV DNA, enfeksiyonun 2-5. haftasında tespit edilebilmektedir. Kullanılan HBsAg testinin duyarlılığına göre değişmekler beraber HBsAg pozitifleşmeden 40 gün öncesine (ortalama 6 ila 15) kadar kanda virüs DNA'sı tespit edilebilmektedir. HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs testlerinin tümünün negatif olduğu nadir bazı durumlarda bağışçılarda tespit edilen tek parametre HBV DNA pozitifliğidir. Böylelikle, serolojik testleri negatif ancak NAT pozitif ve bulaştırıcı nitelikteki bağışçılar tespit edilerek kan bağışından men edilirler (41). Hali hazırda mikrobiyolojik tarama testleri kapsamında NAT, serolojik testlere alternatif değil tamamlayıcı nitelikte bir test olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde de 2014 yılından beri Türk Kızılay tarafından toplanan tüm kan ve kan bileşenleri HBV, HCV ve HIV için NAT taramasına tabi tutulmaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11 Mayıs 2020 tarihinde yapmış olduğu toplantı sonucunda alınan 2020-168 numaralı kararı gereğince bu çalışmanın yapılması etik açıdan uygun bulunmuştur.

#### 3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışmaya 01 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında kan bağışı yapmak üzere Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süreli BKM'ye başvuran kişiler dâhil edilmiştir. Bu kişilerin bağış esnasındaki mikrobiyolojik tarama test sonuçlarına, hastane yazılım sistemi ve kan merkezi kayıtları incelenerek ulaşılmıştır. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi'ne göre tüm kan ve kan bileşenleri; HBV, HCV, HIV ve sifiliz enfeksiyonları yönünden test edilmektedir (42). Kan güvenliğinin artırılması amacıyla 2013 yılından beri, merkezimizde bu testlere ilaveten tüm kan bağışçılara anti-HBc taraması yapılmaktadır. Anti-HBc testi pozitif çıkan bağışçılar kalıcı ret kapsamına alınmaktadır. Bu kişilere, tekrardan bağışçı havuzuna dâhil olabilmeleri adına kan merkezinden yapılan bilgilendirmede; Avrupa İlaç Kalite ve Sağlık Hizmetleri Direktörlüğü [The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare -(EDQM)] Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi önerileri doğrultusunda anti-HBs ve HBV DNA testlerini yaptırarak sonuçlarını kan merkezine iletebilecekleri belirtilmektedir (36). İlgili rehber talimatları doğrultusunda, anti-HBs test sonucu  $\geq 100$  mIU/ml ve HBV DNA'sı negatif olan bağışçılar tekrar bağışçı havuzuna dâhil edilmektedir.

Anti-HBc testi pozitif çıkan tüm bağışçıların çalışmaya dâhil oldukları tarihten sonraki bağış işlemi için uygunlukları Türk Kızılay Kan Bileşeni Tanımlama ve İzlenebilirlik Sistemi üzerinden kontrol edildi. Buna göre bağışçılar, Gülhane BKM tarafından kalıcı ret listesine alınlara, Türk Kızılay tarafından kalıcı ret listesine alınanlar ve kan bağışına uygun olanlar olarak sınıflandırıldı.

Türk Kızılay tarafından kalıcı ret listesine alınan bağışçılar, merkezimizce kalıcı ret kapsamına alınıp ilgili test sonuçları uygun bulunarak bağışçı havuzuna dâhil edilen ancak daha sonrasında tekrardan kalıcı ret kapsamına alınan bağışçılardır. Bu bağışçıların özellikle HBV enfeksiyonu ile olan ilişkisinin ortaya konabilmesi için çalışmaya dâhil edildikleri tarihten sonraki tüm mikrobiyolojik tarama test sonuçları Türk Kızılay HemOnline Kan Bankacılığı Bilgi Yönetim Sistemi ve LISOnline Laboratuvar İşletim Sistemi üzerinden değerlendirildi.

Kan bağışına uygun olan bağışçıların anti-HBs ve HBV DNA test sonuçlarına ait veriler, kan merkezinde yazılı olarak tutulan kayıtlardan elde edildi. Çalışmada izlenen iş akışı Şekil 3.1’de özetlendiği gibidir.

Çalışmada, anti-HBc test sonucu pozitif olan bağışçıların bağış yaptıkları tarih, yaş ve cinsiyet bilgileri kullanıldı. HBsAg pozitif bağışçılar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

### **3.2. Serolojik Testlerin Çalışma Prosedürü**

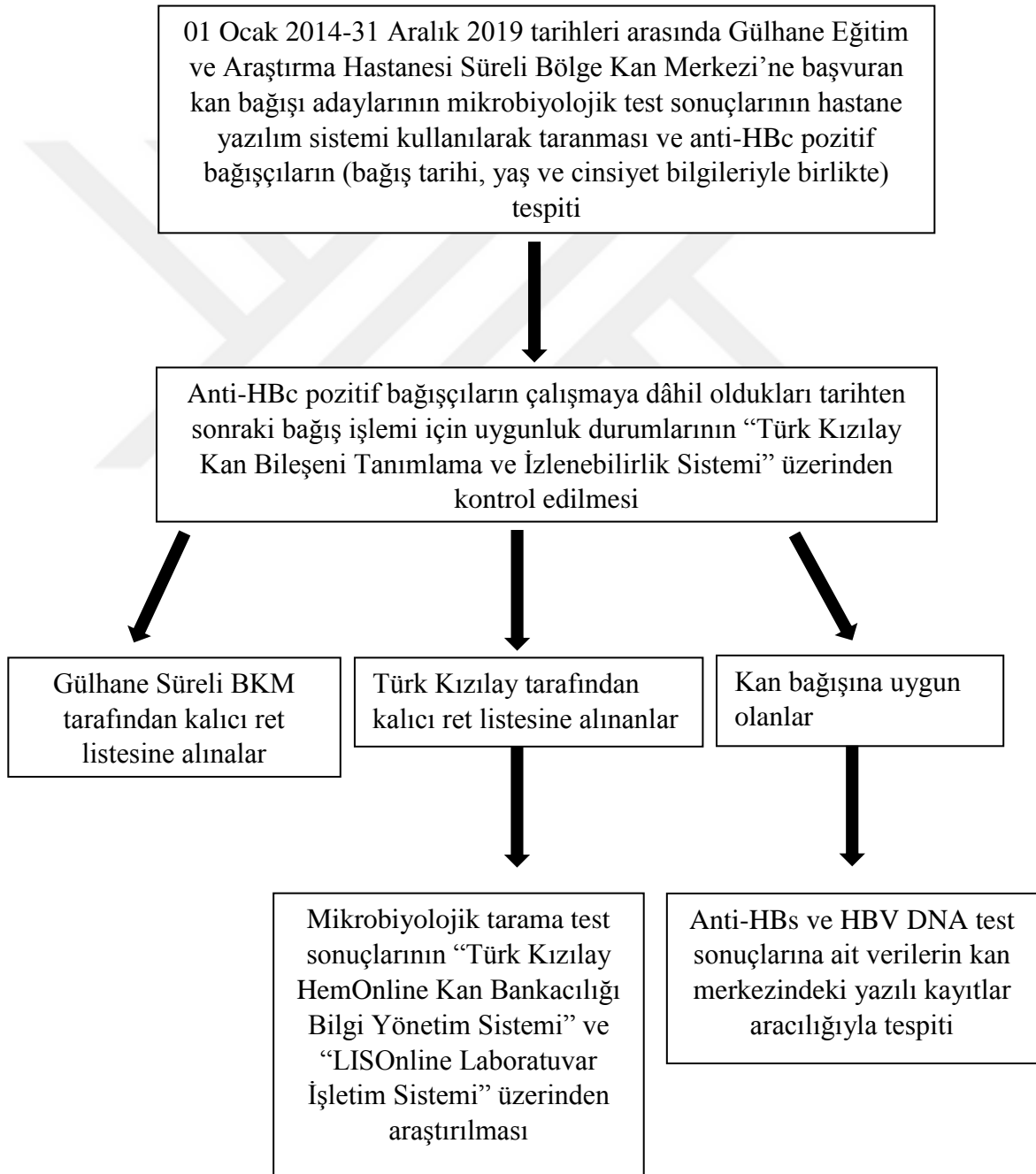
Bağışçılardan alınan kanların serumları bekletilmeden ayrıldı. Serum örnekleri, rutin mikrobiyoloji tarama testleri kapsamında HIV Ag/Ab, anti-HCV, anti-sifiliz TP (Treponema pallidum), anti-HBc ve HBs-Ag testleri mikropartikül enzim immunoassay yöntemi kullanılarak Architect i2000 SR (AXSYM, Abbott, IL, USA) cihazı aracılığı ile üretici firma talimatları doğrultusunda test edildi. Anti-HBc sonuçlarının değerlendirilmesinde üretici firma tarafından önerilen eşik değer olan 1.00 S/CO kullanıldı.

Bağışçı havuzuna tekrar dâhil olabilmek adına anti-HBs testi çalışılan bağışçıların test sonuçları negatif, 10-100 mIU/ml, 100-1 000 mIU/ml ve >1 000 IU/mL olacak şekilde sınıflandırıldı.

### **3.3. HBV DNA Çalışma Prosedürü**

HBV DNA izolasyonu, magnesia viral nükleik asit ekstraksiyon kiti kullanılarak manyetik tanecikli izolasyon sistemiyle (Magnesia 16, Anatolia Geneworks, Türkiye) üretici firma direktifleri doğrultusunda yapıldı. Nükleik asit izolasyonu ve PCR inhibisyonunu kontrol etmek için kit ile sağlanan bir internal

kontrol kullanıldı. HBV DNA amplifikasyonu, Bosphore HBV Quantification Kit v1 kullanılarak real-time PCR yöntemiyle çalışıldı. Kit, Hepatit B virüsünün tüm genotiplerini (A-H) saptayabilmekte olup DNA miktarını IU/ml olarak ölçmektedir. Her bir reaksiyon için toplam hacim 25 µl olacak şekilde, 15 µl PCR Master Mix ve 10 µl hasta numunesinden ekstrakte edilen DNA örneği kullanıldı. PCR Master Mix; HotStarTaq DNA Polimeraz, PCR tamponu, deoksिनükleotid (dNTP) Mix, HBV'ye özgü forward ve revers primerler ve çift etiketli bir prob ve



**Şekil 3.1.** Çalışma sürecinde takip edilen iş akış şeması

internal kontrole özgü forward ve revers primerler ve çift etiketli bir prob içermekteydi. Her çalışmada izolasyon aşamasından itibaren 4 standart, pozitif ve negatif kontrol kullanıldı. Real-time PCR ile amplifikasyon aşaması ABI Prism 7500 Real time PCR system [Applied Biosystems, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)] aracılığıyla belirtilen ısı döngüsü kullanılarak gerçekleştirildi; i) 14:30 dk. süreyle 95°C’de başlangıç denatürasyon, ii) 50 döngü boyunca 97°C’de 30 saniye denatürasyon ve 54°C ‘de 01:30 dk. boyunca primerlerin bağlanması ve sentez işlemi (veri analizi), iii) 22°C’de 05:00 dk süreyle bekleme.

Hasta numunelerindeki HBV DNA kantitasyonu kit ile sağlanan  $1 \times 10^6$  IU/ml,  $1 \times 10^5$  IU/ml,  $1 \times 10^4$  IU/ml,  $5 \times 10^2$  IU/ml içeriğine sahip 4 standart kullanılarak hesaplandı. Termal protokolün sonunda Real-Time PCR cihaz yazılımıyla otomatik olarak temel döngüler ve eşik değerleri hesaplandı. Kitin lineer kantitasyon aralığı  $1 \times 10^1$ - $1 \times 10^9$  IU/ml ve analitik duyarlılığı 10 IU/ml'ydı. Viral nükleik asit ekstraksiyonu, PCR karışımlarının hazırlanması ve amplifikasyon dahil olmak üzere PCR'nin her aşaması ayrı odalarda gerçekleştirildi. Tüm PCR prosedürleri, her çalışmada 2 negatif kontrolün eklenmesiyle izlendi. PCR prosedürleri yalnızca tüm negatif kontroller negatif test sonucu verirse, standartlar kitin içeriğinde belirtilen referans aralıkta belirlenirse ve pozitif kontrol belirtilen sayıda hesaplanırsa geçerli sayıldı.

### 3.4. İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenler; ortalama (standart sapma), mean (ortalama), min-max değerleri ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve oranlarla gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Anti-HBc oranındaki artış ve yaş artışı arasındaki ilişki Pearson Korelasyon analizi ile gösterildi. Yıllara göre yaş değişimi ANOVA test ile test edildi. Yıllara göre cinsiyet ve anti-HBc oranındaki değişim ise Fisher Exact testi ile test edildi. Hesaplamalarda 1. Tip hata oranı alfa 0,05 olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler R 3.5.0 (R Core Team, 2020) yazılımı kullanılarak yapıldı. Tablolar Microsoft Excel ile oluşturuldu.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada, 2014-2019 yıllarını kapsayan dönemde Gülhane Süreli BKM'ye başvuran toplam 57 314 kan bağışçısına ait serolojik test sonuçları incelendi. HBsAg testi pozitif olan 123 bağışçı çalışma kapsamı dışında bırakılarak 57 191 bağışçı üzerinden değerlendirme yapıldı. Çalışma kapsamındaki bağışçıların 54 035 (%94,4)'i erkek, 3 156 (%5,5)'si ise kadındı. En yüksek bağışçı sayısı 2014 yılına (n=11 738), en düşük bağışçı sayısı (n=7 643) ise 2016 yılına aitti. En düşük yaş ortalaması (SD) [29,1-(9,6)] 2014 yılında bağış yapanlarda, en yüksek yaş ortalaması [35,9-(10,1)] 2019 yılında bağış yapanlarda tespit edildi. Tüm çalışma periyodu göz önüne alındığında, bağışçıların ortalama yaşları açısından yıllar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). İlk üç yıllık dönemde bağışçı grubunun önemli bir kısmını, daha genç yaşta askerlik vazifesini yapan erkekler oluştururken, ikinci üç yıllık dönemdeki bağışçılar yaş ve cinsiyet olarak özellikli bir gruba dâhil değildi. Çalışmanın yapıldığı yıllar arasındaki cinsiyet dağılımının açısından fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Tüm bağışçılara ait demografik veriler Çizelge 4.1.'de özetlenmiştir.

Toplam 57 191 kişi üzerinden yapılan değerlendirmede 5 125 kişide (%8,9) anti-HBc seropozitifliği tespit edildi. Anti-HBc seroprevalansının en yüksek (%10,1) olduğu yıl 2017 iken, en düşük (%7,9) olduğu yıl 2014'tü. Tüm yıllar göz önünde tutularak yapılarak değerlendirmede, yıllar arasındaki seroprevalans oranları açısından fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Yıl bazında tespit edilen seroprevalans oranları Çizelge 4.2.'de gösterilmiştir.

Çalışmadaki veriler yaş gruplarına göre incelendiğinde; en fazla bağış yapanların 18-30 yaş grubunda (28 966/57 191; %50,6), en az bağış yapanların (168/57 191; % 0,02) 60 yaş ve üzerinde olanların yaş grubunda bulunduğu tespit edildi. Yaş gruplarındaki anti-HBc pozitifliği değerlendirildiğinde, en yüksek pozitiflik %35,7 ile 60 yaş ve üzerinde olanların grubunda, en düşük pozitiflik ise %3,8 ile 18-30 yaş grubunda saptandı. Yaş gruplarına göre anti-HBc pozitifliği ile ilgili veriler Çizelge 4.3'de ayrıntılı bir şekilde paylaşılmıştır.

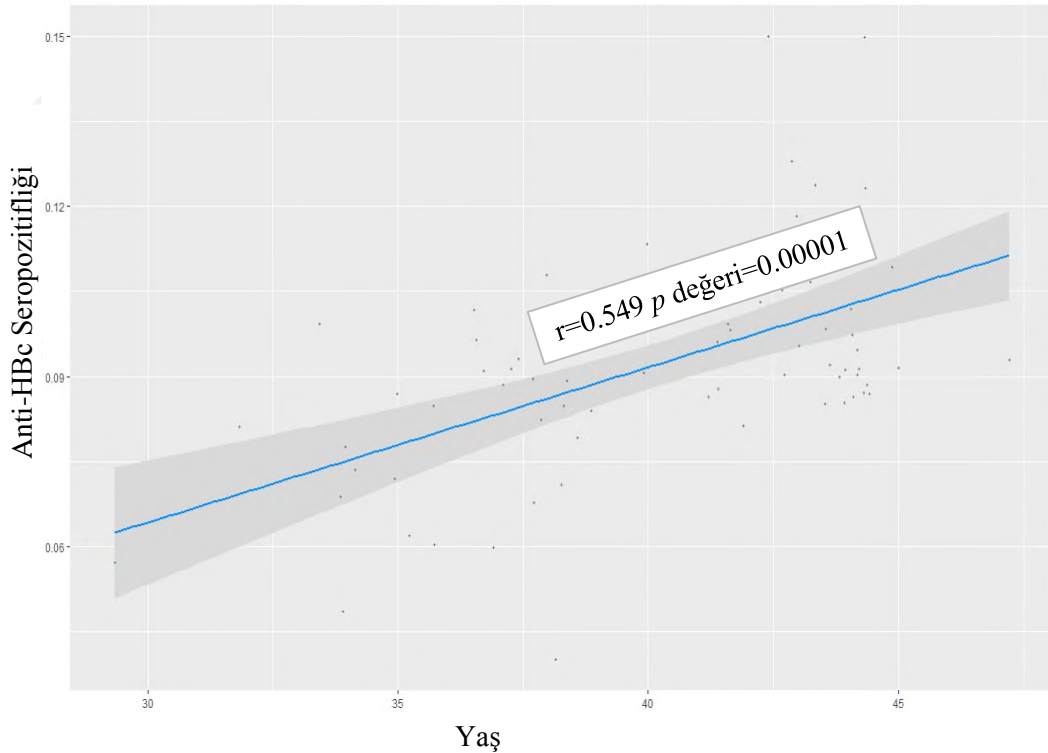
**Çizelge 4.1. Çalışma kapsamındaki kan bağışçılarının demografik özellikleri**

Yıllar	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Toplam	<i>p</i> değeri
<b>YAŞ</b>								
<b>n</b>	11 738	10 417	7 643	8 715	9 821	8 857	57 190	
<b>Mean (SD)</b>	29,1 ( 9,6)	29,5 (10)	30,2 (10)	35,2 (10,2)	35,1 (10,1)	35,9 (10,1)	32,3 (10,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Min-Max</b>	18-69	18-67	18-65	18-68	18-65	18-64	17-69	
<b>CİNSİYET</b>								
<b>n (%)</b>	11 738 (20,5)	10 417 (18,2)	7 643 (13,3)	8 715 (15,2)	9 821 (17,1)	8 857 (15,4)	57 191	<b>&lt;0,001</b>
<b>(Sütun %)</b>								
<b>Erkek</b>	11 346 (96,6%)	10 008 (96%)	7 368 (96,4%)	8 084 (92,7%)	9 021 (91,8%)	8 208 (92,6%)	54 035 (94,4%)	
<b>Kadın</b>	392 ( 3,3%)	409 ( 3,9%)	275 ( 3,6%)	631 ( 7,2%)	800 ( 8,1%)	649 ( 7,3%)	3 156 ( 5.52%)	

**Çizelge 4.2.** Çalışmanın yapıldığı yıllara göre anti-HBc seroprevalansı

Yıllar	Bağışçı sayısı n	Anti-HBc seroprevalansı n (%)	<i>p</i> değeri
2014	11 738	936 (7,9)	<0,001
2015	10 417	870 ( 8,3)	
2016	7 643	644 ( 8,4)	
2017	8 715	883 (10,1)	
2018	9 821	974 ( 9,9)	
2019	8 857	818 ( 9,2)	
Toplam	<b>57 191</b>	<b>5 125 (8,9)</b>	

Yaş gruplarına göre seroprevalans oranı arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan korelasyon analizi sonucunda, yaş arttıkça seropozitifliğin istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,0001$ ) bir şekilde arttığı, pozitif yönlü orta düzeyde ( $r=0,549$ ) bir ilişki saptandı. Şekil 4.1’de korelasyon analizinin görseli paylaşılmıştır.



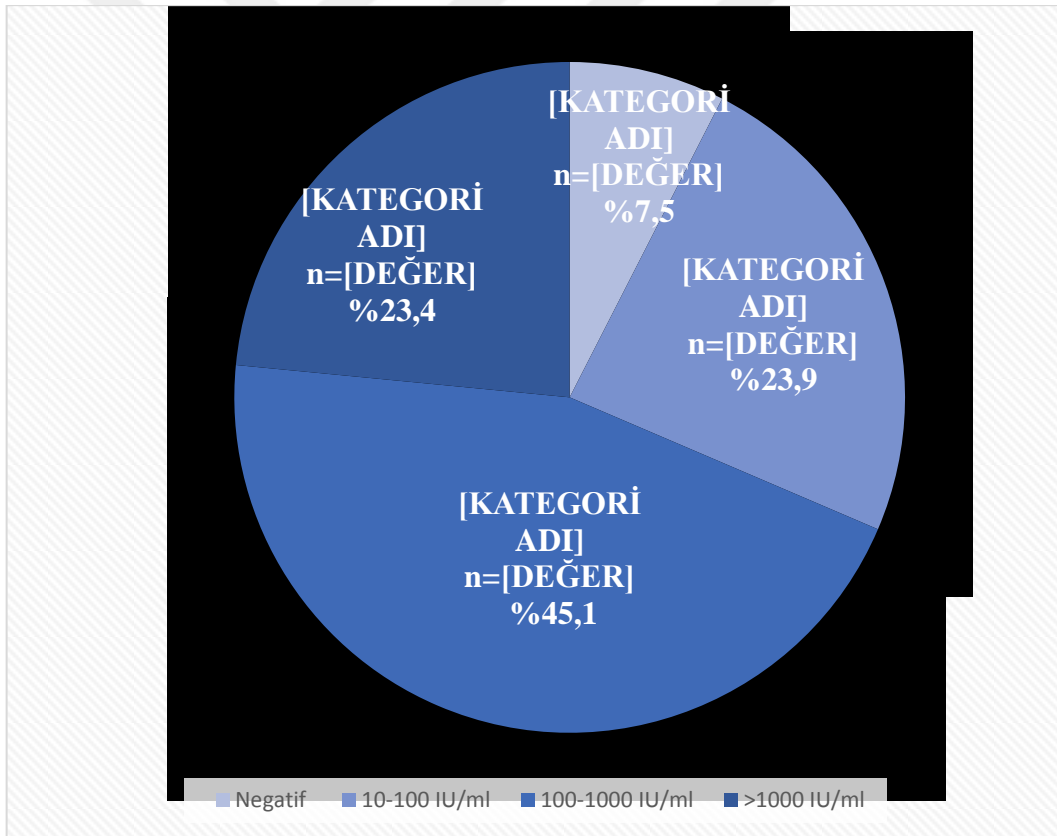
**Şekil 4.1.** Bağışçı yaşları ile anti-HBc seropozitifliği arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan korelasyon analizi.

**Çizelge 4.3.** Yaş gruplarına göre anti-HBc seroprevalansının değerlendirilmesi

Yıl	Yaş Grupları												Toplam
	18-30 Yaş		31-40 Yaş		41-50 Yaş		51-60 Yaş		>60 Yaş		n (%)*		
	Anti-HBc Seroprevalansı	n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı	n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı	n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı	n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı	n (%)*			
<b>2014</b>	%4,6	7 581 (64,6)	%10,4	2 243 (19,1)	%17,8	1 580 (13,5)	%22,1	317 (2,7)	%23,5	17 (0,1)	11 738		
<b>2015</b>	%4,3	6 567 (63)	%9,6	2 012 (19,3)	%18,3	1 423 (13,7)	%32,5	397 (3,8)	%33,3	18 (0,2)	10 417		
<b>2016</b>	%4,1	4 736 (62)	%9,9	1 492 (19,5)	%18,4	1 059 (13,9)	%29,9	331 (4,3)	%44,0	25 (0,3)	7 643		
<b>2017</b>	%3,3	3 349 (38,4)	%8,8	2 659 (30,5)	%17,0	1 930 (22,1)	%26,3	729 (8,4)	%37,5	48 (0,8)	8 715		
<b>2018</b>	%2,9	3 704 (37,7)	%9,2	3 085 (31,4)	%16,2	2 190 (22,3)	%26,4	815 (8,3)	%40,7	27 (0,3)	9 820		
<b>2019</b>	%2,1	3 029 (34,2)	%7,9	2 897 (32,7)	%14,7	2 111 (23,8)	%25,9	787 (8,9)	%30,3	33 (0,4)	8 857		
<b>Genel Toplam</b>	%3,8	<b>28 966</b>	%9,2	<b>14 388</b>	%16,8	<b>10 293</b>	%26,9	<b>3 376</b>	%35,7	<b>168</b>	<b>57 191</b>		

\*n (%) verilerinin yıl esasında ve satır düzleminde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anti-HBc testi pozitif çıkan ve bağışçı geri kazanım protokolü uygulanabilecek 5 125 bağışçı adayının 512'si (%9,9) protokolde belirtilen testleri yaptırarak, bağışçı havuzuna dönebilmeleri adına değerlendirmeye alınmıştır. Bağışçı geri kazanım protokolü uygulanan 73 kişinin tüm verilerine ulaşılamadığı için geriye kalan 439 kişiye ait sonuçlar değerlendirildi. Buna göre 33 (%6,4) bağışçının test sonucu negatif iken; anti-HBs test sonucu 100 ve üzerinde olan yani uygulanan protokole göre tekrar kan bağıışı yapması uygun 301 (%68,5) kişi tespit edildi. Bağışçı geri kazanım protokolü gereğince elde edilen anti-HBs test sonuçları Şekil 4.2'de gösterilmiştir. İzole anti-HBc pozitifliği serolojik profiline sahip [HBsAg (-); anti-HBs (-); anti-HBc (+)] 33 kişinin olduğu belirlendi. Buna göre izole anti-HBc pozitiflik oranı %0,05 (33/57 191) olarak hesaplandı.



**Şekil 4.2.** Bağışçı geri kazanım protokolü uygulanan bağışçıların anti-HBs test sonuçları

Çalışmada, bağışçı geri kazanım protokolüne dâhil olan tüm bağışçılara HBV DNA testi çalışılmış olup 3 kişinin test sonucu pozitif olarak bulundu. Yapılan tekrar testlerinde bir bağışçının testi pozitif sonuçlanırken (HBV DNA kopya sayısı 14 IU/ml) diğer ikisinin sonucu negatif olarak tespit edildi. HBV DNA test sonucu pozitif olan bağışçıya takip testleri için ulaşılmaya çalışılmış ancak bağışçı yeni örnek vermeyi kabul etmediği için ilgili test sonucu doğrulanamamıştır. HBV DNA'sı pozitif bağışçının anti-HBs test sonucu 101,5 IU/ml olduğundan, bu kişi izole anti-HBc pozitifliği olarak tanımlanan serolojik profildeki bağışçı grubuna dâhil değildi. Sonuç olarak, bağışçılara anti-HBc taraması yapıldığında, tüm HBV DNA pozitif bağışçılar bulaştırıcı kabul edilirse, çalışma verilerine göre 57 000'de 1 oranında bulaştırıcı bağışın yakalanabileceği sonucuna ulaşıldı.

Anti-HBc pozitif bağışçıların çalışmaya dâhil oldukları tarihten sonraki bağış işlemi için uygunluk durumlarının "Türk Kızılay Kan Bileşeni Tanımlama ve İzlenebilirlik Sistemi" üzerinden kontrol edilmesi sonucunda, 45 bağışçının Türk Kızılay Kan Bağış Merkezi tarafından "Kalıcı ret" kapsamına alındığı tespit edildi. Bu bağışçıların beşi, daha önceden bağışçı geri kazanım protokolüne uygun olarak Gülhane Süreli BKM'deki kalıcı ret durumları kaldırılıp, bağışa uygun olarak tanımlanan kişilerdi. Kan bağışı için reddi kaldırılan bu beş bağışçıdan üçü Türk Kızılay Kan Bağış Merkezlerinden HBV hastalık öyküsü nedeniyle; biri, diğer nedenler şeklindeki tanımlamayla, bir diğeri ise sifiliz tarama testinin pozitif çıkması nedeniyle tekrardan kalıcı ret listesine alınmıştı. Dolayısıyla, tekrardan bağışçı havuzuna dâhil edilen bu kişilerin bir sonraki bağışına ait tarama test sonuçlarına ilişkin veri elde edilemedi. Geriye kalan 40 bağışçının 20'si diğer nedenler-kendini ret başlığı altında, 12'i HBV öyküsü ve taşıyıcılığı, üçü kasıtlı kan verme çabası içinde olması gerekçesiyle, ikisi bağış için şüpheli davranış içinde olduğu değerlendirilerek, ikisi bulaş riski nedeniyle, biri anti-HCV tarama testinin pozitif çıkması sebebiyle kalıcı ret kapsamına alınmıştı.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmaya dâhil edilen HBsAg negatif 57 191 kişinin, 5 125'unda (%8,9) anti-HBc pozitif olarak tespit edildi. Testi pozitif olan kişilerin 512'si bağışçı geri kazanım protokolü doğrultusunda, ek testler kapsamındaki anti-HBs ve HBV DNA testlerini yaptırdı. Anti-HBs sonuçlarına ulaşılan 439 kişi üzerinden yapılan değerlendirmede, bağışçı geri kazanım protokolüne göre 301 bağışçı yeniden bağış yapmaya uygun olarak değerlendirildi. HBV DNA testi sadece bir kişide pozitif olarak bulundu, ilgili kişinin takip örneklerinin alınamaması nedeniyle test sonucu kesinleştirilemedi.

Kan transfüzyonu doğru kişiye, doğru zamanda ve doğru endikasyonda yapıldığında hayat kurtarıcıdır. Bununla birlikte yapılan transfüzyon işlemi, yanında birtakım riskleri de beraberinde getirmektedir. Transfüzyondan önce olası tüm riskler göz önünde bulundurulmalı ve transfüzyon kararı buna göre verilmelidir. Tarihsel sürece baktığımızda kan transfüzyonu ile güvenlik kaygısı ilk planda kan gruplarına ilişkindi. Kan gruplarının tanımlanması ile beraber bu kaygı özellikle transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar tarafına kaymıştır. Buna yönelik olarak, bağışçı kanlarında HBV, HCV, HIV ve sifilis etkenleri zorunlu tarama testleri kapsamında çalışılmaktadır. Bu mikroorganizmaların yanında, yeni veya yeniden ortaya çıkan başka etkenlerde mikrobiyolojik tarama testleri kapsamında taranabilmektedir. Batı Nil virüsü, Hepatit E virüsü, Zika virüs, Chikungunya virüs bu kapsamda değerlendiren yeni mikroorganizmalardır.

Transfüzyonla bulaşan hastalıkların önlenmesi için sıklıkla serolojik yöntemler tercih edilmektedir. Sadece serolojik test yöntemleri kullanıldığında Avrupa Birliği ülkeleri ve ABD'de rezidüel risk, HCV bulaşı için 1:250 000, HIV için ise 1:1 300 000 olarak tespit edilmiştir (43). Başka bir çalışmada ise transfüzyonla HBV enfeksiyon bulaşının HCV'den daha sık (1:60 000'e karşılık 1:103 000) gerçekleştiği bildirilmiştir (44).

HBsAg kullanılmaya başladığı günden bugüne dek, kan bankacılığı pratiğinde HBV taraması için kullanılan esas serolojik belirteçtir. Bununla birlikte HBsAg'nin çeşitli nedenlerden dolayı tespit edilemediği durumlar göz önünde

bulundurulur alternatif ya da ilave serolojik parametreler de kullanılmaktadır. Anti-HBc, bu kapsamda en sık başvuru serolojik testtir. HBV enfeksiyonu esnasında en immunojenik yapı HBcAg'dir. Bu yapı her ne kadar virionun internal bir komponenti de olsa ona karşı oluşan antikor yanıtı (anti-HBc) HBV virüsüne maruz kalan tüm kişilerde üretilir ve devam etmekte olan karaciğer hasarından ya da virüs klirensinden bağımsız olarak genellikle persistan olarak kalır. Akut enfeksiyonda öncelikle IgM komponenti yükselirken zamanla onun yerini IgG alır ve azalarak da olsa varlığını yıllarca sürdürür. Bu özelliklerinden dolayı hepatit B kor antijenine karşı oluşan antikor yanıtı, HBV enfeksiyonunun en güvenilir serolojik parametresidir. Dolayısıyla, hem hastaların klinik takibinde hem de kan bağışçılarının taramasında uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (45). Öyle ki, sonrasında akut hepatitin geliştiği konvelasan ya da pencere döneminde anti-HBs oluşumundan önce, HBsAg ve anti-HBs'nin her ikisinin de tespit edilemediği durumlarda ya da enfeksiyonu iyileşmiş ancak tespit edilmez düzeyde anti-HBs'si olmayan kişilerde anti-HBc tespit edilebilir tek serolojik belirteç konumundadır (46). Ancak, bu parametrenin rutin tarama testleri kapsamında çalışılmasındaki en önemli amaçlardan biri, sağlıklı gözükken HBsAg (-), anti HBc (+) olup karaciğerinde ve/veya kanında HBV-DNA taşıyan OHB'li kişileri tespit edebilmektir. Bu kişiler, transfüzyon yoluyla enfeksiyon bulaşı için muhtemel kaynak durumundadırlar (47).

Çalışmadaki anti-HBc pozitiflikleri yıllar bazında değerlendirildiğinde, 2016 yılından 2017'e geçildiğinde tespit edilen %20'lik artışın ve beraberinde ilk üç yıla kıyasla son üç yıl verilerinin daha yüksek tespit edilmesinin nedeni olarak merkezimizin bağışçı popülasyonunda yaşanmış olan değişim gösterilebilir. 2017 yılıyla beraber kurumumuzun devir işlemleri tamamlanmış ve bağışçı popülasyonu askerlik vazifesini yapan genç erkeklerden, herhangi bir demografik özellik taşımayan bağışçı grubuna kaymıştır. Çalışmanın yapıldığı yıllardaki ortalama yaş değerinde 2017 yılı ve sonrası itibarıyla yaşanan artışın ve kadın bağışçı sayısındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı saptanması, bu değerlendirmeyi destekler niteliktedir (Bk Çizelge 4.1.).

Çalışmamız kapsamındaki bağışçıların yaklaşık yarısını (%50,6; 28 965/57 191) 18-30 yaş grubunda bulunanlar oluşturmaktadır. Bu grup aynı zamanda anti-

HBc pozitifliğine en az rastlanılan (%3,8) bağışçı grubu olma özelliğini taşımaktadır (Bk Çizelge 4.3.). Bunun yanında, tüm yaş grupları göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede, yaş artışıyla beraber anti-HBc seropozitifliğindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Bk Şekil 4.1.). Her ne kadar daha yaşlı bağışçı grubunda anti-HBc seroprevalansı yüksek olarak tespit edilmiş olsa da, bağışçı popülasyonunu genelinin seroprevalans oranının daha az olduğu genç yaş grubundan olmasını, bulaş riski açısından olumlu bir nokta olarak değerlendirmek mümkündür. Ancak, unutulmamalıdır ki transfüzyon yoluyla enfeksiyon bulaşı için hedeflenen, sıfır risktir; dolayısıyla da alınacak tedbirlerin tüm bağışçıları kapsaması gerekmektedir. Epidemiyolojik verilerle ilgili söylenebilecek diğer bir husus, ülkemizde HBV epidemiyolojisi ile ilgili yapılacak daha kapsamlı çalışmaların anti-HBc testinin rutin olarak uygulanabilmesi ve sonrasında gerekirse geliştirilecek geri kazanım protokollerinin oluşturulmasında belirleyici nitelikte olacaktır.

Kan bağışçılarındaki anti-HBc sıklığı, transfüzyon güvenliği açısından dünya genelinde farklı birçok ülke tarafından araştırma konusu yapılmıştır. Kan bağışçılarındaki anti-HBc prevalans ABD’de % 0,23, Birleşik Krallıkta %0,56, Danimarka’da % 0,70, Japonya’da % 1,1, Almanya’da % 1,88, İtalya’da % 4,85, Hindistan’da % 10,82, Güney Kore’de % 13,5, Mısır’da % 14,2, Yunanistan’da % 14,9, Pakistan’da ise % 17,28 olarak bildirilmiştir (47-57). HBV enfeksiyonunun Sahra altı Afrika, Güney-Doğu Asya, Çin ve Amazon havzasında yüksek (%>8), Akdeniz bölgesinde yer alan ülkeler ile Doğu Avrupa ve Orta Doğu’da orta (%2-8), Batı ve Kuzey Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika ile Avustralya’da ise düşük prevalansta (%<2) görüldüğü dikkate alındığında, anti-HBc prevalans verilerinin HBV prevalansı ile orantılı olduğu anlaşılmaktadır (58). Ülkemizde konuyla ilgili olarak yapılmış en kapsamlı çalışmalardan biri Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında 23 ayrı bölgeden 5 471 kişiye ulaşılarak gerçekleştirilmiş ve anti-HBc prevalansı %30,6 olarak bildirilmiştir (11). Bununla beraber özellikle kan bağışçılarıyla yapılan çalışmalarda bu oranın daha düşük tespit edildiğini söylemek mümkündür: Bal ve arkadaşlarının 9 282 HBsAg negatif kan bağışçısı üzerinden 2009 yılında yaptığı çalışmada %18, 2009

yılında Tas ve arkadaşlarının 2 500 HBsAg negatif kan bağışçı üzerinden gerçekleştirdiği çalışmada %16,4, Fındık ve arkadaşlarının 2007 yılında 1 000 HBs-Ag negatif hasta ile yaptığı çalışmada % 20, Altunay ve arkadaşlarının 2010 yılında 12 858 HBsAg negatif kan bağışçısı ile yaptığı çalışmada ise bu oran %21,4 olarak bildirilmiştir (59-62). Gülhane Süreli BKM’de anti-HBc testinin rutin mikrobiyolojik tarama testi kapsamına alındığı 2013 yılında ise bu oran 5 127 HBsAg negatif bağışçı arasında %10,4 olarak bulunmuştur (63). Anti-HBc oranı mevcut çalışmamızda %8.9 (5 125 / 57 191) olarak tespit edilmiştir. Ülkemizin HBV için orta endemik bölgede tanımlandığı düşünüldüğünde, çalışmamızdaki anti-HBc prevalansının bu sınıflandırma ile uyumlu olduğunu söylemek mümkündür. Bununla beraber bu oran, gerek ülkemizde yapılan diğer çalışmalardaki gerekse de merkezimizde daha önceden yapılan çalışmadan elde edilen oranlardan daha düşüktür. Ülkemizdeki çalışmaların yapıldığı tarihler göz önünde bulundurulduğunda, genel olarak anti-HBc seroprevalansındaki bir azalış eğiliminden de söz edilebilir. Türkiye’de HBV aşısının rutin aşılma programına 1998 yılında dâhil edildiği ve bu kapsamda aşılanan çocukların, bugünün kan bağışçıları olduğu düşünüldüğünde bu azalışı ya da azalış eğilimini açıklamak mümkündür.

Anti-HBc pozitifliğini, genel olarak 2 farklı koşulda değerlendirmek mümkündür: İlki HBV enfeksiyonunun farklı evrelerinde (iyileşmiş, kronik enfeksiyon ya da OHB) olan semptomatik ya da asemptomatik kişilerde görülen pozitiflik, diğeri ise yanlış pozitiflik. Dolayısıyla bu parametrenin tek başına değerlendirilmesi konu hakkında çoğu zaman yeterli bilgi vermeyebilmektedir. Bulaş için esas riskli grup OHB’liler olduğu düşünüldüğünde, OHB’nin tanımı gereği olarak bu kişilerde HBV DNA’nın ve daha sonrasında da bulaşın gerçekleşebildiğinin gösterilmesi gerekmektedir. Gelişen laboratuvar test teknolojileri ile beraber bulaşın gerçekleştiğini göstermek artık mümkündür. Bu kapsamda, İtalya’dan OHB’li bağışçı kaynaklı iki posttransfüzyonel hepatit vakası bildirilmiştir (64). Bazı Avrupa ülkelerinde de bağışçı izlem süreçleri (hastadan bağışçıya ve bağışçıdan hastaya) sonucunda, alıcıyla OHB’li verici arasında %99 oranında sekans homolojisi gösteren toplam 10 bulaş vakası raporlanmıştır (65). Avrupa dışında Japonya’da, yapılan hemovijilans faaliyetleri kapsamında daha

önceden moleküler testlerle ortaya konamamış 19 post-transfüzyonel hepatit vakası tespit edilmiştir (66). Transfüzyon yoluyla bulaşın gerçekleşmesini farklı birtakım faktörler de etkileyebilmektedir. Örneğin, hastanın bağışıklık durumu ve kan bileşenindeki HBV DNA kopya sayısına bağlı olarak bulaşın gerçekleşme durumu değişebilmektedir (53). Ayrıca, yapılan çalışmalar göstermiştir ki viral partikülleri içinde barındıran plazmanın eritrosit konsantrlerinde daha az bulunması nedeniyle, kontamine taze donmuş plazma transfüzyonuyla bulaş ihtimali diğer bileşenlerden daha yüksektir. (65).

Yukarıda bahsedilen bulaş ve post-transfüzyonel hepatit vakaları da göz önünde bulundurulduğunda anti-HBc pozitif kişilerde HBV DNA varlığının önemi de kendiliğinden ortaya çıkmaktadır. Konu ile ilgili en geniş katılımlı çalışmalardan birisi O'Brien ve arkadaşlarının Kanada'da gerçekleştirilmiş olup 493 344 kan bağışçısı arasında anti-HBc pozitif kişi sayısı 5585 (%1,13) olarak bulunmuştur. Bu kişilerin 29'unda (%0,05) HBV DNA pozitif olarak tespit edilmiştir (67). Bu oran Yotsuyanagy ve arkadaşlarının Japonya'da yapmış olduğu çalışmada %38, Manzini ve arkadaşlarının İtalya'da yapmış olduğu çalışmada %4.86, Mısır'da yapılan bir çalışmada %11,5 olarak bulunurken Karimi ve arkadaşlarının İran'da yaptığı çalışmada ise HBV DNA pozitif olguya rastlanmamıştır (46, 47, 50, 68). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran anti-HBc pozitif kan bağışçıları arasında %0,7, izole anti-HBc pozitif bağışçılar arasında ise %0 ila %24 arasında olacak şekilde bildirilmiştir (59-62, 69). Çalışmamızda tespit edilen HBV DNA pozitif kişinin anti-HBs değeri pozitif (101,5 IU/ml) olduğu için, ilgili oran hesaplanırken izole değil genel anti-HBc pozitif bağışçılar üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Buna göre ortaya çıkan oran %0,02 (1 / 5 125)'dir. Elde edilen pozitiflik oranının, ülkemizde yapılan çalışmaların genelinden daha düşük olduğunu söylemek mümkündür. Çalışmamızdaki PCR kitinin analitik duyarlılığı ya da saptama alt sınırı 10 IU/ml olup; bu seviye, karşılaştırma yapılan çalışmaların duyarlılık seviyelerine benzer ya da daha iyi olarak değerlendirilebilecek düzeydedir. Dolayısıyla ilgili verinin gerçek ve mevcut durumu yansıttığı düşünülmektedir. Çalışmanın kısıtlılığı olarak da değerlendirilebilecek bir nokta ise, bağışçı geri kazanım protokolü uygulanan bağışçı sayısının az olması nedeniyle daha fazla anti HBc pozitif bağışçıda bu

testin çalışılmamış olmasıdır. Anti-HBc pozitif bağışçılarda olası enfektivite göstergesi olarak değerlendirilen bu test ile ilgili yapılacak olan daha kapsamlı çalışmalar, ülkemizde anti-HBc testinin tarama testleri kapsamında değerlendirilmesi hususunda belirleyici noktalardan birisi olacaktır.

Anti-HBc testinin daha güvenilir kan transfüzyonu için öneminin altını çizdikten sonra değerlendirilmesi gereken kritik nokta, bağışçı kayıpları göz önünde bulundurularak, bu testin mikrobiyolojik tarama testleri kapsamına alınıp alınmamasıyla ilişkilidir. Literatürde, bu konuyla ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. Liu ve arkadaşları, anti-HBc prevalansının %10'un altında görüldüğü yerlerde tarama belirteci olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Başka bir yaklaşım ise HBV seroprevalansının düşük yani %2'nin altında olduğu yerlerde bu testin çalışılması yönündedir (47, 70). Bir başka şekilde ifade edilmesi gerekirse, enfeksiyonun sık görüldüğü yerlerde, özellikle bağışçı kaybına neden olduğu için, bu testin çalışılması önerilmemektedir. Bu durumda, anti-HBc'nin rutin tarama testleri kapsamında çalışılması gereksinimini doğuran asemptomatik OHB olgularıyla, enfeksiyonun sık görüldüğü yerlerde daha fazla karşılaşılması gerçeği de göz ardı edilmiş olmaktadır (47). Tüm çalışma periyodu değerlendirildiğinde elde edilen %8,9'luk değer, bu testin ülkemizde rutin tarama testlerine kapsamında çalışılabilmesi noktasında önemli bir veri sunmaktadır. Her ne kadar tek başına bu sonuç, ilgili serolojik belirtecin tarama testlerine dâhil edilebilmesi için yeterli olmasa da prevalans verilerinin takibe değer ve yol gösterici olduğu da açıktır. Anti-HBc testi hakkında karar verirken; NAT varlığı, maliyet-etkinlik, yanlış pozitifliklerin önüne geçilebilmesi için bağışçı geri kazanım mekanizmalarının oluşturulmuş olması, oluşacak bağışçı kaybı ve genel bağışçı havuzuna etkisi, HBV ile birlikte HCV-HIV koenfeksiyonu görülme sıklığı gibi çok sayıda değişkenin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir (45, 47).

Anti-HBc testinin, transfüzyon güvenliği için taşıdığı önemin yanında, testin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle yüksek oranda yanlış pozitiflikle karşılaşılabilir (71). Öyle ki, bazı çalışmalarda yanlış pozitiflik oranları %40,4 ve %60,6 gibi yüksek seviyelerde bildirilmektedir. (51, 72). Anti-HBc test sonucunu doğrulamasının yapılabileceği rekombinant/peptid antijen temelli bir

testin olmamasının yanında, düşük avidite ya da düşük antikor titresinden kaynaklı sınır değerlerdeki pozitif sonuçların açıklığa kavuşturulabilmesi için EIA esaslı ikincil testlere başvurulmaktadır. Bu kapsamda anti-HBs, anti-HBe ve/veya HBeAg testleri çalışılmaktadır (73). HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı, maliyet etkinliği, test kitlerinin analitik duyarlılığı gibi birçok değişken göz önünde bulundurularak, dünya genelinde farklı birçok bağışçı geri kazanım protokolü uygulanmaktadır. Merkezimizde, yanlış anti-HBc pozitif test sonucu nedeni ile ret listesine alınan bağışçıların tekrar bağışçı havuzuna dönebilmesi için, EDQM-Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi önerileri doğrultusunda anti-HBs ve HBV DNA testlerinden yararlanılmaktadır. Japonya'da da EDQM protokolüne benzer bir mekanizma kullanılmakta ancak anti-HBs titresinin 200 IU/ml'nin üzerinde olması istenmektedir (38). ABD'deki uygulamada ise, anti-HBc testi pozitif çıkan kişilerin 8 hafta sonra anti-HBc, HBsAg ve HBV DNA testleri ile taranması ve bu sonuçlardan herhangi bir pozitif olduğu takdirde bu kişilere bağış için uygunluk verilmemesi önerilmektedir (41). Almanya ve İsviçre'de konu ile ilgili yapılan çalışmalarda ise anti-HBc testinin başka kitlerle yapılan test sonuçlarıyla beraber değerlendirilerek gerçek pozitif sonuca ulaşılması önerilmektedir (72, 74).

Çalışmamızda, anti-HBc pozitif 5 125 kişiden sadece 517'si bağışçı geri kazanımı protokolünün gereği olarak ilave testleri yaptırmıştır. Uygulanan bağışçı geri kazanım protokolüne düşük olarak kabul edilebilecek bir seviyede katılımın olması dikkat çekicidir. Her ne kadar anti-HBc testi pozitif olduğu için kalıcı ret kapsamına alınan tüm bağışçılara mevzuata uygun olarak ulaşılmaya çalışılsa da bağışçıların konuya ilişkili geriye dönüşleri istenen seviyede değildir. Bu sorunun üstesinden gelinmesi için bildirim zincirinin güçlendirilmesi ve konuyla ilgili olarak bağışçı farkındalığının artırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda anti-HBc testi pozitif çıktıktan sonra tekrar bağışçı olabilmek için merkezimize başvuran ve anti-HBs test sonucuna ulaşılabilenler arasında yapılan değerlendirmede bağışçı geri kazanım oranı %68,3 olarak (301/439) bulunmuştur. Hastanemizde 2013 yılındaki aynı EDQM kriterleri uygulanmasıyla bağışçı kaybında %46'lık bir iyileşme kaydedilerek anti-HBc pozitifliğine bağlı bağışçı kayıpları %10 seviyesinden %5,4'e kadar inmiştir (35).

Hourfor ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Almanya'da kullanılan bağışçı geri kazanım algoritmasıyla anti-HBc test sonuçlarına bağlı bağışçı kaybının %1,75'ten %0,45'düştüğü bildirilirken, Juhl ve ark. daha spesifik testler kullanarak bağışçı kaybında %38,7'lik, Katz ve ark. ise test sonuçlarının farklı iki testle daha çalışılması sonucunda %61,5'lik bir bağışçı geri kazanımına ulaştıklarını bildirmişlerdir (72, 74, 75). Farklı algoritmalar uygulayarak bağışçı geri kazanımını sağlamak mümkündür. Burada önemli nokta, hem maliyet-etkinlik hesaplamaları hem de mevcut epidemiyolojik veriler göz önünde tutularak, ülke şartlarına en ideal protokolün ya da algoritmanın oluşturularak kullanılmasıdır.

Anti-HBs sonuçlarından yararlandığı bir başka bağışçı grubu seronegatif OHB'li ya da izole anti-HBc pozitif olan kişilerdir. Bu kişilerin anti-HBc sonucu pozitif iken, HBsAg ve anti-HBs test sonuçları negatiftir. Yapılan çalışmalarda, anti-HBs negatif OHB'li kişilerden yapılan transfüzyonun anti-HBs pozitif kişilere göre, antikorun nötralizan özelliğinden dolayı, daha yüksek bulaş riski taşıdığı gösterilmiştir. Türkiye'de kan bağışçılarıyla yapılan çalışmalarda izole anti-HBc oranı %1,8 ila 5,9 arasında bildirilmektedir (60-62, 76). Çalışmamızda anti-HBs sonucu negatif olan toplam 33 bağışçı göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede, izole anti-HBc sıklığı %0,05 olarak tespit edilmiştir. Bu oranın, aynı anti-HBc pozitifliğinde olduğu gibi, diğer çalışmalara kıyasla oldukça düşük olduğunu söylemek mümkündür.

Anti-HBs seviyesinin düşük (<100 IU/ml) ya da negatif saptanmasının olası diğer nedenler arasında enfeksiyonun üzerinden yıllar hatta on yıllar geçmiş olması ve buna bağlı olarak da antikor üretebilme kapasitesinin azalmış olması da bulunmaktadır. Bir diğer olası neden ise, çok düşük düzeyde üretilen antikorların hâlihazırdaki kullanılan test kitlerinin duyarlılık sınırının altında kalarak tespit edilememesidir (77). Her ne kadar bu test sayesinde bağışçı geri kazanımına büyük oranda katkı sağlansa da özellikle test sonucu negatif olan bağışçılar "Tanı amaçlı pekiştirici HBV aşılama" programına alınarak hem olası klinik durumları netleştirilmek hem de tekrar bağışçı olabilmelerinin yolunu açabilmek mümkün olmaktadır. Buna göre HBV DNA testi ve anti-HBs testi negatif çıkan bağışçılara tek doz aşılama yapılmakta ve 1-2 hafta sonra anti-HBs seviyeleri kontrol edilerek

HBV-bağışık kişilerin güçlü bir sekonder immün yanıt oluşturması beklenmektedir. Diğer taraftan 0, 1. ve 6. aylarda yapılan aşılama ile anti-HBs'si halen tespit edilebilir seviyenin altında olanlar kronik HBV açısından daha ileri tetkiklere tabi tutulmaktadır (45, 78)

Çalışmamızda, anti-HBc testi pozitif bağışçıların bağışa uygunluk durumları “Türk Kızılay Kan Bileşeni Tanımlama ve İzlenebilirlik Sistemi” üzerinden sorgulanmıştır. Bu incelemede, merkezimizden bağışçı geri kazanım protokolüne uygun olarak tekrar bağışçı havuzuna dâhil edilenlerden Türk Kızılay'ına bağış yapmak üzere başvuranların, serolojik testler ve NAT aracılığıyla olası HBV enfeksiyonu takibinin yapılabilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda beş bağışçı Türk Kızılay Kan Bağış Merkezleri'ne bağış yapmak üzere başvurmuş, bunlardan üçü yapılan sorgulamada HBV öyküsü verdiği nedeniyle, bir bağışçı diğer nedenler seçeneği işaretlenerek, bir bağışçı ise sifilis tarama test pozitifliği sonucu ile bağışa kabul edilmemiştir. Dolayısıyla bu kişilerin hiçbirine mikrobiyolojik tarama testi çalışılmamıştır. Bu kişilerin yeniden bağış yapamamasında sorgulama esnasında anti-HBc testi ile ilgili verdikleri bilginin ya da önceki bağışlarına ait kayıtlarda pozitiflik bilgisinin olmasının rol oynadığı düşünülmektedir. Anti-HBc ile ilgili olarak gerek bizim gibi hâlihazırda bu testi çalışan ya da çalışacak kurumlarla, Türk Kızılay arasında karşılıklı bilgilendirme içerisinde olunmasıyla bu türden sorunların önüne geçilebileceği değerlendirilmektedir. Böylelikle transfüzyon güvenliği hem en üst seviyeye çıkarılmış olacak hem de gereksiz bağışçı kaybının önüne geçilmiş olacaktır.

Anti-HBc testinin ülkemizde mikrobiyolojik tarama-doğrulama testleri kapsamındaki yerini belirleyebilmede, ülkemizin kan ihtiyacının büyük bir kısmını karşılayan ana tedarikçi kuruluş konumundaki Türk Kızılay'ın verileri de büyük öneme sahiptir. Türk Kızılay 2014 Şubat ayı itibariyle tüm bağışçı kanlarına NAT çalışmaktadır. Kasım 2014–Aralık 2016'yı kapsayan dönemde toplam 4 410 837 kan bağışçı numunesi üzerinden yapılan değerlendirmede, serolojik tarama negatif/NAT tarama pozitif bulunan toplam 2 087 (%0,047) bağışçı numunesine ileri testler çalışılmıştır. Bu kapsamda, analizi tamamlanan 1032 test numunesine anti-HBc, anti-HBs ve kantitatif PCR testi çalışılmış olup 135 test sonucu “yanlış pozitif”, 897'si ise HBV serolojik testler açısından

pencere dönemi, düşük ya da varyant HBsAg ile kronik enfeksiyon ya da OHB olarak değerlendirilmiştir. Bir diğer önemli veri ise ileri analize alınıp kantitatif PCR testi pozitif olan 803 test örneğinin 739'unda anti-HBc testinin pozitif olarak bulunmuş olmasıdır. Türk Kızılay'ın paylaşmış olduğu verilerdeki HBsAg ile yakalanamayan bağışçıların varlığı ve daha sonrasında bu kişilerin büyük çoğunluğunda anti-HBc testinin pozitif saptanması oldukça önemlidir (79). Türkiye'de NAT çalışılmaya başlanmasından önce yapılan bir çalışmada ise 18 200 bağışçı arasında yapılan değerlendirmede 11 bağışçının serolojik testi yani HBsAg testi negatifken NAT sonucu pozitif olarak bulunmuştur. Bu 11 kişiye yapılan ileri testler kapsamında tüm bağışçıların anti-HBc sonucu pozitif olarak tespit edilmiştir (80). Çalışmamızdaki HBV DNA pozitif bağışçı verisi ve bu sonuçlara göz önünde bulundurulduğunda, özellikle NAT çalışma imkânı olmayıp sadece serolojik testle (HBsAg) tarama yapılan kan hizmet birimlerinde anti-HBc testinin rutin tarama testleri kapsamında çalışılması gerektiği değerlendirilmektedir.

Hâlihazırda ülkemizde kan hizmet birimlerinde yapılan mikrobiyolojik tarama testlerinin Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvence Rehberi'ne göre yapılmaktadır (42). Buna göre, tarama testlerinde HBsAg pozitif bulunan bağışçılara doğrulama testi kapsamında anti-HBc testi çalışılmaktadır. Anti-HBc testi pozitif olan bağışçıları "kalıcı ret" kapsamına alınmakta ve "bağışçıdan hastaya iz sürme" süreci başlatılmaktadır. Buradan da anlaşıldığı üzere anti-HBc testi bir tarama belirteci olarak değil doğrulama belirteci olarak kullanılmaktadır. Bunun sonucu olarak, anti-HBc test sonuçlarındaki yüksek yanlış pozitiflik oranı göz önüne alındığında, gereksiz ya da yanlış yere bağışçıdan hastaya iz sürme süreci başlatılabilmekte, bu da başta iş gücü kaybı olmak üzere bir takım sorunların yaşanmasına neden olabilmektedir. Bu kapsamda Ulusal Rehberin ilgili kısımlarının güncel veriler ışığı altında gözden geçirilmesinin faydalı olacağı değerlendirilmektedir.

Anti-HBc testini, bazı diğer parametreleri de göz önünde bulundurarak rutin tarama testleri kapsamına alınmasından öte bir başka olası ve yararlı kullanım alanı daha vardır. O da HBsAg ve NAT çalışılarak tespit edilemeyen ve sadece anti-HBc pozitifliğiyle yakalanabilen OHB'li bağışçıların tespitidir. İsviçre

ve Güney Afrika'da yapılan iki ayrı çalışmada, OHB'li hastaların sırasıyla %75 ve %61'nde viral yükün 20 IU/ml olduğu gösterilmiş; bu değerlere göre de 6'lı havuz NAT çalışıldığı takdirde bu bağışçıların yakalanamayacağı bilgisi paylaşılmıştır (81, 82). Hollanda da anti-HBc testinin rutin tarama testlerine ilave edilmesinden sonraki ilk 2 yıllık dönemi kapsayan çalışmada 382 173 bağışçı içinden 13'ünün HBsAg ve 6'lı havuz NAT ile tespit edilemediği bildirilmiştir (83). Her ne kadar bu kişilerin HBV enfeksiyonu için her koşulda bulaştırıcı olabileceği ortaya konamamış olsa da, mikrobiyolojik tarama testleri kapsamında HBsAg ve NAT çalışılıyor olmasının özellikle HBV bulaşının önlenebilmesi açısından yeterli olmayabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.





## SONUÇLAR

Anti-HBc seroprevalansının çalışmanın yapıldığı altı yıllık süreçte devamlı olarak %10'un altında tespit edilmesi, bu testin rutin mikrobiyolojik tarama testleri kapsamında değerlendirilmesi adına oldukça önemli bir veri sağlamaktadır.

Çalışma kapsamında uygulanan bağışçı geri kazanım protokolü sayesinde anti-HBc pozitif olan bağışçıların yaklaşık üçte ikisini bağışçı havuzuna geri döndürmek mümkün olmuştur.

Her ne kadar anti-HBc seoprevalans ve bağışçı geri kazanım verileri olumlu olarak değerlendirilebilecekse de özellikle HBV etkenine ilişkin başta anti-HBc ve diğer serolojik belirteçleri kapsayan, gerekirse toplum taraması şeklinde yapılacak surveyans çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca özellikle Türk Kızılay'ında bulunan bağışçı örnekleriyle geriye dönük olarak yapılacak araştırmaların konu hakkında önemli bir veri sunacağı da değerlendirilmektedir. Bunun yanında maliyet-etkinlik analizi ile bağışçı kaybı ve geri kazanımına ilişkin detaylı araştırmaların anti-HBc etkenliğini değerlendirmede oldukça önemli olduğu düşünülmektedir.

Anti-HBc testinin rutin olarak uygulanabilmesi adına göz ardı edilmemesi gereken önemli bir husus, bağışçı geri kazanım protokollerinin varlığıdır. Çalışmamızda uygulana EDQM kriterlerinin yanında, enfeksiyon etkeni ile ilgili tüm epidemiyolojik ve surveyans verileri göz önünde bulundurularak, ülkemiz şartlarına ve gerçeklerine en uygun protokolün gerektiği takdirde belirlenip, hayata geçirilmesi gerekmektedir.

Özellikle OHB'li kişilerin bulaştırıcılığı ile ilgili yapılan çalışmalar halen güncelliğini korumaktadır. Gerek bu kişilerin tespitine yönelik daha hassas analitik duyarlılığa sahip serolojik ve moleküler test yöntemlerinin geliştirilmesi gerekse de transfüzyon yoluyla bulaşım gerçekleşebilme şartlarının araştırılması; bu konunun geleceği ile ilgili önemli çalışma alanlarıdır.

Mevcut çalışma veriler ve konu ile ilgili paydaşların görüşü alındıktan sonra, anti-HBc testinin çalışma esaslarıyla ilgili olarak Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi'nde yeni düzenleme ve geliştirmelerin yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Mevcut koşullarda ülkemizde kan hizmet birimlerin durumu göz önünde bulundurularak, Süreli BKM statüsündeki birimlerden NAT çalışma imkânı olmayanlarda ve Türk Kızılay'ından almış olduğu geçici izinlerle bağış kabul eden transfüzyon merkezlerinde anti-HBc testinin rutin olarak çalışılması, transfüzyon güvenliği açısından önerilmektedir.

NAT çalışılan merkezlerde ilaveten anti-HBc testinin tüm bağışçılarda çalışabilmesi için daha kapsamlı değerlendirmelerin yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Efe S, Kaya G. Australia Antigen in Different Diseases. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*. 1976;10(1):82-92.
2. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology*. 2013;10:239.
3. Hepatit Virüsleri. In: Murray P, Rosenthal K, Pfaller M, editors. *Medical Microbiology*. 6 ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 645-61.
4. Gonzalez SA. Hepatitis B Virus, *Antimicrobe* 2021 (updated 06.01.2020 Available from: <http://www.antimicrobe.org/v22.asp#t5>).
5. Arslan H. Akut Viral B Hepatit. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol*. 2001;12(2):61-6.
6. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;49(5 ):13-21.
7. Çakal B. Okült Hepatit B Virus Enfeksiyonu: Virolojik ve Moleküler Mekanizmalar. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*. 2016;6(11):22-42.
8. Hepatit Viruses. In: Geo Brook KCC, Janet S. Buttell, Stephan A. Morse, editor. *Jawetz, Melnick, Adalberg's Medical Microbiology*. 24 ed. United States: Mc Graw Hill, Lange; 2001. p. 466-86.
9. Hepatitis B-Key facts 2021 (updated 05.01.2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>).
10. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1020-6.
11. Tosun S. Türkiye'de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi Yayınlarının Metaanalizi. In: Tabak F, Tosun S, editors. *Viral hepatit 2013*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p. 25-81.
12. Transfusion-transmissible infectious agents for which universal screening of all donations in all countries is recommended. Screening donated blood for transfusion-transmissible infections: recommendations. France: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2010. p. 25-36.
13. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2018.
14. Brook MG. Sexually acquired hepatitis. *Sex Transm Infect*. 2002;78(4):235-40.
15. Afyon M, Artuk C. Hepatit B virüs enfeksiyonunda atipik serolojik profiller. *TAF Prev Med Bull*. 2016;15(3):267-76.
16. Karagöz K, Felek S, Kalkan A, Akbulut A, Kılıç SS. Hepatit B Virüsünün Horizontal Yolla Geçişinin Araştırılması. *Viral Hepatit Derg*. 1997;2:100-5.
17. Güçlü E, Geyik MF. Hepatit B Enfeksiyonu ve Koruma. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2012;4(2):54-8.
18. Uysal RC, Bartu Yiğit Çalık, Tercan Us, Arslantaş D. Hepatit B & Hepatit C Enfeksiyonları. *TTıp Öğr Arş D*. 2020;2020(2):108-12.
19. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel - Klinik El Kitabı. Kandemir Ö, Danaloğlu A, editors. İstanbul: Content Ed Net Türkiye; 2015.
20. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T. Kronik Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klinik Dergisi*. 2014;27(1):2-18.
21. Değertekin H, Oğuz AK. Akut ve Kronik HBV Enfeksiyonunda Doğal Seyir. *Güncel Gastroenteroloji*. 2010;14(2):54-8.
22. Recommendations for Identification and Public Health Management of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection 2008 (updated 05.01.2021. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5708a1.htm>).
23. Altındiş M, Yoldaş Ö. Viral Hepatitlerin Tanısında Serolojik ve Moleküler Testler. In: Tabak F, Tosun S, editors. *Viral Hepatit 2013*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p. 161-80.
24. Hasdemir U. Microbiological diagnostics of viral hepatitis. *Marmara Medical Journal*. 2016;29(1):10-7.

25. Warner N, Locarnini S, Xu H. The role of hepatitis B surface antibodies in HBV infection, disease and clearance. *Future Virology*. 2020;15(5):293-306.
26. Akçam FZ. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonu. *STED*. 2003;12(6):211-4.
27. Taşyaran M. Hepatit B virus enfeksiyonunda klinik. In: Tekeli E, Balık İ, Tabak F, editors. *Viral Hepatit 2007*. İstanbul: Deniz Ofset; 2007. p. 118-22.
28. Kılınçalp S, Başar Ö. Karaciğer Testleri ve Klinik Kullanımları. In: Tabak F, Tosun S, editors. *Viral Hepatit 2013*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p. 139-57.
29. Kılıç EN. Karaciğer biyopsisi. In: Güner R, Tabak F, editors. *Viral hepatit*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri; 2018.
30. Türkiye Hepatit B sıklığının düşürülmesinde hedefe ulaştı 2019 (updated 05.01.2021. Available from: <https://www.aa.com.tr/tr/saglik/turkiye-hepatit-b-sikliginin-dusurulmesinde-hedefe-ulasti/1542818>).
31. Public Health Service Inter-Agency Guidelines for Screening Donors of Blood, Plasma, Organs, Tissues, and Semen for Evidence 1991 (updated 05.01.2021. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00043883.htm>).
32. Patil A, Shankarkumar A. Hepatitis B Diagnosis in Blood Bank: Evaluation and Challenges. *MGM Journal of Medical Sciences*. 2015;2:83-9.
33. Ayana DA, Mulu A, Mihret A, Seyoum B, Aseffa A, Howe R. Occult Hepatitis B virus infection among HIV negative and positive isolated anti-HBc individuals in eastern Ethiopia. *Sci Rep*. 2020;10(1):22182.
34. Hyun CS, Lee S, Ventura WR. The prevalence and significance of isolated hepatitis B core antibody (anti-HBc) in endemic population. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):251.
35. Yılmaz S, Unlu A, Cetinkaya RA, Yapar M, Avcı İY, Yılmaz S, et al. A strategical re-thinking on National Blood Donor Pool: Anti-HBc positivity related re-entry mechanisms. *Transfus Apher Sci*. 2016;54(2):271-5.
36. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components; European Directorate for the Quality of Medicines, 17.ed. Council of Europe; 2017.p 213-215.
37. Niederhauser C, Mansouri Taleghani B, Graziani M, Stolz M, Tinguely C, Schneider P. Blood donor screening: how to decrease the risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus? *Swiss Med Wkly*. 2008;138(9-10):134-41.
38. 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(9):1107-13.
39. Roth WK. History and Future of Nucleic Acid Amplification Technology Blood Donor Testing. *Transfus Med Hemother*. 2019;46(2):67-75.
40. Hans R, Marwaha N. Nucleic acid testing-benefits and constraints. *Asian J Transfus Sci*. 2014;8(1):2-3.
41. Guidance for Industry Use of Nucleic Acid Tests on Pooled and Individual Samples from Donors of Whole Blood and Blood Components, including Source Plasma, to Reduce the Risk of Transmission of Hepatitis B Virus 2012 (updated 05.01.2021. Available from: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>).
42. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, Mikrobiyolojik Testler, (2016).
43. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection. *Transfus Clin Biol*. 2004;11(1):18-25.
44. 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(26):1685-90.
45. Pondé RA, Cardoso DD, Ferro MO. The underlying mechanisms for the 'anti-HBc alone' serological profile. *Arch Virol*. 2010;155(2):149-58.
46. El-Zayadi AR, Ibrahim EH, Badran HM, Saeid A, Moneib NA, Shemis MA, et al. Anti-HBc screening in Egyptian blood donors reduces the risk of hepatitis B virus transmission. *Transfus Med*. 2008;18(1):55-61.
47. Manzini P, Giroto M, Borsotti R, Giachino O, Guaschino R, Lanteri M, et al. Italian blood donors with anti-HBc and occult hepatitis B virus infection. *Haematologica*. 2007;92(12):1664-70.

48. Stramer SL, Zou S, Notari EP, Foster GA, Krysztof DE, Musavi F, et al. Blood donation screening for hepatitis B virus markers in the era of nucleic acid testing: are all tests of value? *Transfusion*. 2012;52(2):440-6.
49. Christensen PB, Titlestad IL, Homburg KM, Georgsen J, Kristensen T. Hepatitis B core antibodies in Danish blood donors: a surrogate marker of risk behaviour. *Vox Sang*. 2001;81(4):222-7.
50. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, et al. Frequent presence of HBV in the sera of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors. *Transfusion*. 2001;41(9):1093-9.
51. Schmidt M, Nübling CM, Scheiblaue H, Chudy M, Walch LA, Seifried E, et al. Anti-HBc screening of blood donors: a comparison of nine anti-HBc tests. *Vox Sang*. 2006;91(3):237-43.
52. 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(10):1442-8.
53. Seo DH, Whang DH, Song EY, Kim HS, Park Q. Prevalence of antibodies to hepatitis B core antigen and occult hepatitis B virus infections in Korean blood donors. *Transfusion*. 2011;51(8):1840-6.
54. Said ZN, Sayed MH, Salama, II, Aboel-Magd EK, Mahmoud MH, Setouhy ME, et al. Occult hepatitis B virus infection among Egyptian blood donors. *World J Hepatol*. 2013;5(2):64-73.
55. Zervou EK, Dalekos GN, Boumba DS, Tsianos EV. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion*. 2001;41(5):652-8.
56. Bhatti FA, Ullah Z, Salamat N, Ayub M, Ghani E. Anti-hepatitis B core antigen testing, viral markers, and occult hepatitis B virus infection in Pakistani blood donors: implications for transfusion practice. *Transfusion*. 2007;47(1):74-9.
57. 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(1):186-95.
58. Esposito A, Sabia C, Iannone C, Nicoletti GF, Sommese L, Napoli C. Occult Hepatitis Infection in Transfusion Medicine: Screening Policy and Assessment of Current Use of Anti-HBc Testing. *Transfus Med Hemother*. 2017;44(4):263-72.
59. Bal SH, Heper Y, Kumaş LT, Mistik R, Töre O. Investigation of the presence of HBV-DNA in isolated anti-HBc positive cases and their importance in blood banking. *Mikrobiyol Bul*. 2009;43(2):243-50.
60. Tas T, Kaya S, Onal S, Kucukbayrak A. The detection of HBV DNA with polymerase chain reaction in blood donors with isolated hepatitis B core antibody. *Med Glas (Zenica)*. 2012;9(2):227-30.
61. Findik D, Arslan U, Baykan M. Determination of hepatitis B virus DNA incidence, viral load, and mutations in blood donors with HBsAg and anti-HBs-negative serology and antibodies to hepatitis B core antigen. *Eur J Intern Med*. 2007;18(8):571-5.
62. Altunay H, Kosan E, Birinci I, Aksoy A, Kirali K, Saribas S, et al. Are isolated anti-HBc blood donors in high risk group? The detection of HBV DNA in isolated anti-HBc cases with nucleic acid amplification test (NAT) based on transcription-mediated amplification (TMA) and HBV discrimination. *Transfus Apher Sci*. 2010;43(3):265-8.
63. Yılmaz S, Çetinkaya RA, Yılmaz S, Duyan S, Avcı İY, Eyigün CP. Türkiye'de kan bankacılığında yapılan rutin mikrobiyolojik tarama testlerinde bir ilk: Anti-HBc. *VIUlusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi; Antalya, Türkiye 2013*. p. 261-2.
64. Spreafico M, Berzuini A, Foglieni B, Candotti D, Raffaele L, Guarnori I, et al. Poor efficacy of nucleic acid testing in identifying occult HBV infection and consequences for safety of blood supply in Italy. *J Hepatol*. 2015;63(5):1068-76.
65. Allain JP, Mihaljevic I, Gonzalez-Fraile MI, Gubbe K, Holm-Harrithøj L, Garcia JM, et al. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection. *Transfusion*. 2013;53(7):1405-15.

66. Taira R, Satake M, Momose S, Hino S, Suzuki Y, Murokawa H, et al. Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan. *Transfusion*. 2013;53(7):1393-404.
67. O'Brien SF, Fearon MA, Yi QL, Fan W, Scalia V, Muntz IR, et al. Hepatitis B virus DNA-positive, hepatitis B surface antigen-negative blood donations intercepted by anti-hepatitis B core antigen testing: the Canadian Blood Services experience. *Transfusion*. 2007;47(10):1809-15.
68. Karimi G, Zadsar M, Vafaei N, Sharifi Z, FalahTafti M. Prevalence of antibody to Hepatitis B core antigen and Hepatitis B virus DNA in HBsAg negative healthy blood donors. *Virology*. 2016;13:36.
69. Yildirim M, Yavuz MT, Ozdemir D, Behçet M, Sencan I. [High rate of hepatitis B virus DNA positivity in anti-HBc only-positive patients]. *Mikrobiyol Bul*. 2008;42(3):535-6.
70. Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Epidemiology of HBV infection in Asian blood donors: emphasis on occult HBV infection and the role of NAT. *J Clin Virol*. 2006;36 Suppl 1:S33-44.
71. Juhl D, Knobloch JK, Görg S, Hennig H. Comparison of Two Test Strategies for Clarification of Reactive Results for Anti-HBc in Blood Donors. *Transfus Med Hemother*. 2016;43(1):37-43.
72. Juhl D, Luhm J, Görg S, Ziemann M, Hennig H. Evaluation of algorithms for the diagnostic assessment and the reentry of blood donors who tested reactive for antibodies against hepatitis B core antigen. *Transfusion*. 2011;51(7):1477-85.
73. Candotti D, Laperche S. Hepatitis B Virus Blood Screening: Need for Reappraisal of Blood Safety Measures? *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:29.
74. Katz L, Strong DM, Tegtmeier G, Stramer S. Performance of an algorithm for the reentry of volunteer blood donors deferred due to false-positive test results for antibody to hepatitis B core antigen. *Transfusion*. 2008;48(11):2315-22.
75. Hourfar MK, Walch LA, Geusendam G, Dengler T, Janetzko K, Gubbe K, et al. Sensitivity and specificity of Anti-HBc screening assays--which assay is best for blood donor screening? *Int J Lab Hematol*. 2009;31(6):649-56.
76. Kaya S, Kesbiç H, Alanoğlu G, Arıdoğan BC, Çetin ES, Taş T, et al. Kan donörlerinde izole hepatit b virus core antikörlerinin araştırılması. *Nobel Med*. 2003;5(S1):17-21.
77. Greub G, Frei PC. Presence of low levels of anti-HBs antibody in so-called 'anti-HBc alone' subjects. *Liver*. 2001;21(6):380-3.
78. Sünbül M, Leblebicioğlu H, Esen S, Eroglu 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.
79. Saygan MB. Türk Kızılayı'nın NAT uygulama deneyimleri ve tarama/NAT test verileri. X Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi; Mart 2017; Antalya, Türkiye. p. 87-98.
80. Kosan E, Kocazeybek B, Altunay H, Aymelek M, Alan E, Saribas S, et al. Can the nucleic acid amplification test (NAT) be an alternative to the serologic tests? A prospective study, the results of 18,200 blood donors from the Turkish Red Crescent. *Transfus Apher Sci*. 2010;43(3):269-72.
81. Stolz M, Tinguely C, Fontana S, Niederhauser C. Hepatitis B virus DNA viral load determination in hepatitis B surface antigen-negative Swiss blood donors. *Transfusion*. 2014;54(11):2961-7.
82. Vermeulen M, Coleman C, Mitchel J, Reddy R, van Drimmelen H, Ficket T, et al. Sensitivity of individual-donation and minipool nucleic acid amplification test options in detecting window period and occult hepatitis B virus infections. *Transfusion*. 2013;53(10 Pt 2):2459-66.
83. van de Laar TJ, Marijt-van der Kreek T, Molenaar-de Backer MW, Hogema BM, Zaaijer HL. The yield of universal antibody to hepatitis B core antigen donor screening in the Netherlands, a hepatitis B virus low-endemic country. *Transfusion*. 2015;55(6):1206-13.

## ÖZGEÇMİŞ

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	SBÜ Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı	2016
Tıpta Uzmanlık	Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	2011
Lisans	Gülhane Askeri Tıp Fakültesi	2003
Lise	Kuleli Askeri Lisesi	1997

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Ünvan	Bilim Alanı	Tarih
Uzman Doktor	Tıbbi Mikrobiyoloji	2011
Bilim Uzmanı	Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı	2016
Doçent	Tıbbi Mikrobiyoloji	2018

### IV- Mesleki Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2004-2006	6. Hudut Alayı	Kıt'a Tabibi
2006-2007	Topçu ve Füze Okulu	Kıt'a Tabibi
2007-2011	GATA T. Mikrobiyoloji	Uzmanlık Öğrencisi
2011-Halen	Gülhane Bölge Kan Merkezi	Birim Sorumlusu

## V- Bilimsel İlgi Alanları

### Yayınlar

#### Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. **Yılmaz S**, Ertuğrul Örüç N, Azap A, Özcebe O, Çetin T, Yenicesu İ, et al. Regulatory Consideration on Preparation and Clinical Use of COVID-19 Convalescent Plasma. *Transfus Apher Sci.* 2020; 59:5. Ahead of print.
2. Uskudar Guclu A, **Yılmaz S**, Baysallar M, Avcı İY. Prevalence and Quantity of Parvovirus B19 DNA Among Blood Donors from a Regional Blood Center in Turkey. *Transfus Apher Sci.* 2020;59:4. Ahead of print.
3. Zeller MP, Ellingham D, Devine D, Lozano M, Lewis P, Zhiburt E, et al. Vox Sanguinis International Forum on Donor Incentives. *Vox Sang.* 2020;115(4):e1-e18.
4. Zeller MP, Ellingham D, Devine D, Lozano M, Lewis P, Zhiburt E, et al. Vox Sanguinis International Forum on Donor Incentives: Summary. *Vox Sang.* 2020;115(4):339-344.
5. **Yılmaz S**, Eker İ, Elçi E, et al. Evaluating the effect of donor anxiety levels and lifestyle characteristics on the activation of platelet concentrates. *Blood Res.* 2019; 54(4):262- 268.
6. **Yılmaz S**, Çetinkaya RA. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in Pregnant Women in Turkey: A Meta-Analysis Research. *Saudi Journal of Pathology and Microbiology*, 2018;3(10):335-343.
7. Ünlü A, **Yılmaz S**, Yalçın Ö, Uyanık M, Petrone P, Çetinkaya RA, et al. Bringing Packed Red Blood Cells to the Point of Combat Injury: Are We There Yet? *Turk J Haematol.* 2018 3;35(3):185-191.
8. Özen M, **Yılmaz S**, Özkan T, Özer Y, Pekel AA, Sunguroğlu A, et al. Incomplete Antibodies May reduce ABO Cross-match Incompatibility. *Turk J Haematol.* 2018 1;35(1):54-60.
9. Çetinkaya RA, **Yılmaz S**, Ünlü A, Petrone P, Marini C, Karabulut E, et al. The efficacy of platelet-rich plasma gel in MRSA-related surgical wound infection treatment: an experimental study in an animal model. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44(6):859-867.
10. Çetinkaya RA, Yenilmez E, Petrone P, **Yılmaz S**, Bektöre B, Şimsek B, et al. Platelet-rich plasma as an additional therapeutic option for infected wounds with multi-drug resistant bacteria: in vitro antibacterial activity study. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019;45(3):555-565.
11. Eker I, **Yılmaz S**, Çetinkaya RA, Unlu A, Pekel A, Acikel C, et al. Is one-size-fits-all strategy adequate for platelet storage? *Transfus Apher Sci.* 2016 ;55(3):323-328.
12. Erdem H, Inan A, Guven E, Hargreaves S, Larsen L, Shehata et al. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(9):1595-1611.

13. **Yilmaz S**, Ünlü A, Çetinkaya AR, Yapar M, Avcı İY, Yilmaz S, et al (2015). A strategical re-thinking on National Blood Donor Pool: Anti-HBc positivity related re-entry mechanisms. *Transfus Apher Sci* 2016;54(2):271-5.
14. **Yilmaz S**, Çetinkaya RA, Eker İ, Ünlü A, Uyanık M, Pekoğlu A, et al. Freezing of Apheresis Platelet Concentrates in 6% Dimethyl Sulfoxide: The First Preliminary Study in Turkey. *Turkish Journal of Hematology*.2016;33(1),28-33.
15. Çetinkaya RA, **Yilmaz S**, Eker I, Ünlü A, Uyanık M, Tapan S, et al. In vitro efficacy of frozen erythrocytes: implementation of new strategic blood stores to alleviate resource shortage (issue revisited). *Turkish Journal of Medical Sciences*.2015;45(3), 638-43.
16. Duyan S, Kiliç A, **Yilmaz S**, Ardiç N. Rapid detection of extended-spectrum beta-lactamases by flow cytometry method. *Bulletin of Microbiology*.2015;49 (4), 600-8.
17. Eker İ, **Yilmaz S**, Çetinkaya RA, Pekel AA, Ünlü A, Gürsel O, et al. Generation of Platelet Microparticles After Cryopreservation of Apheresis Platelet Concentrates Contribute to the Hemostatic Activity. *Turk J Haematol*. 2017 1;34(1):64-71.
18. Uçar E, Kiliç A, Ceyhan İ, **Yilmaz S**, Kiliç S, Tarhan G, et al. Resistance rates to major anti-tuberculosis drugs in Mycobacterium tuberculosis strains isolated from seven different regions of Turkey in 2003-2006 period. *Bulletin of Microbiology*. 2010;44(1), 11-19.
19. **Yilmaz S**, Kiliç A, Karagöz A, Bedir O, Üsküdar GA, Başustaoğlu AC. Investigation of various virulence factors among the hospital and community-acquired Staphylococcus aureus isolates by real-time PCR method. *Bulletin of Microbiology*. 2012;46(4), 532-545.
20. Ünlü A, Petrone P, Güvenç İ, Kaymak Ş, Arslan G, Kaya E, et al. Combat application tourniquet (CAT) eradicates popliteal pulses effectively by correcting the windlass turn degrees: a trial on 145 participants. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017;43(5):605-609.
21. Küçükvecilioğlu M, Hürmeriç V, **Yilmaz S**. An Unusual Bacteriodes distasonis Related Corneal Ulcer: Questions to be Answered. *Kuwait Medical Journal*. 2017;49(1):58-61.
22. Çetinkaya RA, Yilmaz S, Gül D, **Yilmaz S**, Avcı İY, Eyigün CP. Bombay Blood Group in a Turkish Family: Serological and Molecular Analysis. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2015;31(3), 396-397.
23. Diktas H, Ecem Ö, **Yilmaz S**. Acute Acalculous Cholecystitis due to Leptospirosis. *Kuwait Medical Journal*. 2013;45(1),73-74.
24. Ünlü A, Urkan M, Petrone P, Kaymak S, Lapsekili E, Özmen P, et al. Trauma Survey of 476 Doctors: Now We know What We Do not know. *Panam J. Trauma Crit Care Emerg Surg* 2018;7(1):52-60.



