
İzole Anti-HBc IgG Pozitifliği Olan Hastalarda “Occult Hepatit B” Sıklığı

Neşe DEMİRTÜRK*, Tuna DEMİRDAL*, Zafer ÇETİNKAYA**, Selim BADUR***, Hüseyin FİDAN****, Derya ÖNEL***, Semiha ORHAN*

* Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
** Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AFYON
*** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
**** Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, AFYON

ÖZET

Gizli, bir başka deyişle “occult” hepatit B (OHB), serumda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)’nin yokluğuna karşın, hepatit B virüs (HBV)-DNA pozitifliğinin olması şeklinde tanımlanır. OHB enfeksiyonunu düşündürecek serolojik göstergelerden biri izole hepatit B “core” antikoru (anti-HBc IgG) pozitifliğidir. Bu çalışmada, cerrahi müdahale öncesinde HBV serolojik belirleyicileri araştırılan hastalardan, izole anti-HBc IgG pozitifliği saptananlar arasında OHB prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, iki yıllık periyotta, cerrahi müdahale öncesinde anestezi polikliniğine başvurarak hepatit serolojileri araştırılan hastalar arasında, izole anti-HBc IgG pozitifliği olanlar dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların tümünde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve gama-glutamil transpeptidaz (GGT) değerleri, ELISA ile antihepatit C virüs (HCV) antikoru ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile HBV-DNA araştırıldı. OHB saptanan hastaların serum örneklerinde DNA ekstraksiyonu yapılarak S geni mutasyonu olup olmadığına bakıldı. Çalışma sonunda anestezi polikliniğine başvuran 465 hastanın 56 (%12)’sında izole anti-HBc IgG pozitifliği olduğu tespit edildi. Bu hastalardan 39’u çalışmaya dahil edildi. Otuzunda (%76.9) izole anti-HBc IgG pozitifliği doğrulandı ve 6 (%20)’sında OHB tespit edildi. OHB tespit edilen hastaların hiçbirinde S geni mutasyonu saptanmadı. Sonuç olarak; çalışmamızda OHB prevalansı literatürle uyumlu bulunmuştur. OHB saptanan hastaların hiçbirinde S geni mutasyonu saptanmamış olması, patogeneizde yüzey antijeni mutasyonları dışında başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, Prevalans, Patogenez

SUMMARY

Occult Hepatitis B Prevalence Among the Patients with Isolated Anti-HBc IgG Positivity

Occult hepatitis B (OHB) is defined by the presence of hepatitis B virus (HBV)-DNA in the serum in absence of HBV surface antigen (HBsAg). Isolated hepatitis B core antibody (anti-HBc IgG) positivity in the serum may represent OHB infection. The aim of this study was to investigate OHB prevalence among the patients who were tested for HBV serological markers before operation. During two years period, the patients attending to department of anesthesiology for pre-operation HBV serological control were evaluated. Among these patients, subjects in whom isolated anti-HBc IgG positivity was detected were included in the study. Alanine aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), antihepatitis C virus (HCV) antibody (by using ELISA), serum HBV-DNA levels (by using real-time poly-

merase chain reaction) were tested in all subjects. HBV "S" gen region mutation was investigated in all serum samples of patients detected as OHB. At the end of the study, we found that 465 patients admitted to department of anesthesiology during two years. Isolated anti-HBc IgG positivity was found in 56 (12%) of them. Thirty nine of the patients with isolated anti-HBc IgG positivity, were included in the study. In 30 (76.9%) of them isolated anti-HBc IgG positivity was confirmed and in six (20%) of them OHB was found. In none of the patients with OHB, HBV "S" gen region mutation was determined. In conclusion; OHB prevalence determined in this study is concordant to the literature. According to our results, different probable mechanisms, except for "S" gen region mutation, may cause OHB.

Key Words: Hepatitis B, Chronic, Prevalence, Pathogenesis, Serology

Gizli, bir başka deyişle "occult" hepatit B (OHB), serumda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)'nin yokluğuna karşın, hepatit B virüs (HBV)-DNA pozitifliğinin olması şeklinde tanımlanır. OHB'nin varlığı, hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, hepatoselüler karsinoma (HSK) ve kriptojenik karaciğer sirozu gibi bir çok hastalıkla birlikte gösterilmiştir^[1].

Hastalığın mekanizması ve klinik önemi net olarak tanımlanmamış olmakla birlikte OHB, HBV'nin bulaşmasına neden olabileceği gibi HBV enfeksiyonu seyrinde gelişebilecek hepatik inflamasyon, siroz ve HSK gibi patolojilerin gelişimine de yol açabilmektedir^[2-4]. OHB tanısı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi duyarlı yöntemlerle serumda HBV-DNA'nın gösterilmesi esasına dayanmaktadır^[5].

OHB prevalansı, henüz tam olarak bilinmemektedir. OHB'yi düşündürecek serolojik göstergelerden birisi izole hepatit B "core" antikorunu (anti-HBc IgG) pozitifliğidir^[1]. Bu çalışmada, cerrahi müdahale öncesinde HBV serolojik belirleyicileri araştırılan hastalardan izole anti-HBc IgG pozitifliği saptananlar arasında OHB prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya alınacak hastalar, Ocak 2004-Aralık 2005 tarihleri arasında, elektif cerrahi müdahale öncesinde anestezi polikliniğine başvuran hastalar arasından seçildi. Bu tarihler arasında anestezi polikliniğine başvuran erişkin hastaların tümünün, operasyon öncesinde araştırılan HBsAg ve antikorunu (anti-HBs) ile anti-HBc IgG serolojik belirleyicileri retrospektif olarak dosya ve hastane mikrobiyoloji laboratuvarı otomasyon bilgileri aracılığıyla incelendi. Sadece anti-HBc IgG pozitifliği olup, diğer serolojik HBV belirleyicileri negatif olan hastalar çalışmaya dahil edildi. İzole anti-HBc IgG pozitifliği saptanan tüm hastaların dosya bilgilerine ulaşılarak yaşı 18'in altında olanlar, acil cerrahi uygulananlar, sirozu, hepatostatozu ve öz geçmişinde kronik HCV ya da HBV enfeksiyonu olanlar çalışma dışında tutuldu.

Çalışmaya alınan hastaların tümüne telefonla ulaşılarak çalışma hakkında bilgi verildi ve enfeksiyon hastalıkları polikliniğine kontrole çağrıldı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan 5 mL venöz kan örneği alınarak serumda HBsAg ile anti-HBc IgG ve anti-HBs antikorları ELISA (Vitros, Upjohn, Germany) yöntemiyle yeniden araştırıldı. Tek başına anti-HBc IgG pozitifliği doğrulanmış hastalar, HBV bulaşı için risk faktörleri (önceden sarılık geçirme ve ailede hepatit öyküsü, operasyon, kan transfüzyonu, diş tedavisi, berberde manikür/pedikür ya da sakal traşı yaptırma öyküsü) açısından sorgulandı. Tümünden tekrar 10 mL venöz kan örneği alındı. Alınan kanın 5 mL'si 2500 r/dakika hızında santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı ve -80°C'de dondurularak saklandı. Kalan 5 mL kan örneğinde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve gama-glutamil transpeptidaz (GGT) değerleri, ELISA ile anti-HCV antikorunu ve gerçek zamanlı PCR (Arthus, Germany) yöntemiyle serumda HBV-DNA araştırıldı.

HBV-DNA'sı pozitif bulunan ve AST (≥ 40 IU/L), ALT (≥ 40 IU/L), GGT (≥ 40 IU/L) değerlerinden herhangi birinde yükseklik saptanan hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı. Bu hastaların dondurularak saklanan serum örneklerinde, İstanbul Tıp Fakültesi Viroloji Bilim Dalı Laboratuvarları'nda, HBV-DNA ekstraksiyonu, QIAmp DNA ekstraksiyon kiti (QIAGEN, USA) kullanılarak yapıldı. Daha sonra HBV-S gen bölgesine spesifik primerler kullanılarak, tek aşamalı PCR uygulandı ve ilk aşamada negatif bulunan örneklerle iki aşamalı PCR (Nested PCR) reaksiyon uygulandı. PCR ürünleri etidyum bromür içeren %1'li agaroz jelde elektroforez yapılarak ultraviyole ışığında incelendi. Örnekler çalışılırken, olası kontaminasyonlara karşı tüm standart önlemler alınarak çalışma yapıldı^[6]. Pozitif sonuç alınan tüm örneklerle dizileme kiti olarak "Amersham-DYEnamic ET terminator Cycle Sequencing" kiti ile

pürifikasyon ve denatürasyon işlemleri uygulandı ve daha sonra ABI 310 dizileme cihazı ile mutasyon analizi yapıldı^[7].

Çalışmada istatistiksel analizlerde, iki grubun ortalamaları parametrik verilerde Student t, nonparametrik verilerde Mann-Whitney U testiyle karşılaştırıldı. İki grup oranının karşılaştırılmasında ise Fisher'in Exact testi veya ki-kare kullanıldı, $p < 0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı iki yıllık sürede anestezi polikliniğinde 465 hastanın preoperatif olarak HBV ve HCV serolojileri açısından incelendiği, bunların 56 (%12)'sında tek başına anti-HBc IgG pozitifliği saptandığı tespit edildi. Tek başına anti-HBc IgG pozitifliği saptanan hastaların tümüne ulaşıldı ancak 15 hasta çalışmaya katılmayı reddetti ve iki hastanın öldüğü öğrenildi. Geri kalan 39 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların 26 (%66.7)'si kadın, 13 (%33.3)'ü erkek olup, yaş ortalamaları sırasıyla 54.53 ± 14.71 ve 52.46 ± 14.75 yıl olarak hesaplandı. Hastaların 8 (%20.5)'inde anti-HBs, 1 (%2.6)'inde HBsAg pozitif bulundu. Kalan 30 (%76.9) hastanın tümünde, araştırılan HBV serolojik göstergelerinden sadece anti-HBc IgG pozitifliği ve 10 (%25.7)'unda anti-HCV pozitifliği tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri ve serolojik belirleyicileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Otuz anti-HBc IgG pozitif hastanın 4 (%13.3)'ünde ailede HBV taşıyıcılığı öyküsü, 6 (%20)'sında önceden sarılık geçirme, 18 (%60)'inde operasyon geçirme, 7 (%23.3)'sinde kan transfüzyonu, 25 (%83.3)'inde diş tedavisi ve 8 (%26.7)'inde berberde manikür/pedikür yaptırma ya da sakal traşı öyküsü tespit edildi (Tablo 2). Şüpheli bulaş yolu öyküsü vermeyen hasta yoktu.

Hastaların 3 (%10)'ünde AST, 9 (%33.3)'ünde ALT, 10 (%36.7)'ünde GGT değerleri normalden yüksek bulundu. Altı hastada (%20) HBV-DNA 1000 kopya/mL ve üzerinde bulundu (Tablo 2). HBV-DNA pozitifliği olanların 3 (%13.3)'ünde ALT ve GGT düzeyleri normalden yüksek saptandı. ALT ve GGT değerleri yüksek olan hastaların ortalama HBV-DNA değerleri normal olanlardan yüksekti ($p < 0.05$).

HBV-DNA pozitifliği saptanan altı hastanın hiçbirinde S geni mutasyonu saptanmadı. Bu hastaların sadece ikisi karaciğer biyopsisini kabul etti ve hastaların birinde Knodell Skoru 3/22 değerinde 2/22 olarak tespit edilerek hafif düzeyde kronik hepatit

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri ve serolojik belirleyicileri

	n= 39/%
• Cinsiyet	
Erkek	13/33.3
Kadın	26/66.7
• Yaş ortalaması	
Erkek	54.53 ± 14.71
Kadın	52.46 ± 14.75
• Anti-HBs (pozitif)	8/20.5
• HBsAg (pozitif)	1/2.6
• İzole anti-HBc IgG (pozitif)	30/76.9
• Anti-HCV (pozitif)	10/25.7

Tablo 2. İzole anti-HBc IgG pozitifliği doğrulanmış hastalarda HBV enfeksiyonu risk faktörleri ve laboratuvar değerleri

	n= 30/%
Ailede HBV taşıyıcılığı	4/13.3
Önceden sarılık geçirme öyküsü	6/20
Operasyon öyküsü	18/60
Kan transfüzyonu öyküsü	7/23.3
Diş tedavisi	25/83.3
Berberde manikür/pedikür ya da sakal traşı öyküsü	8/26.7
AST yüksekliği (> 40 IU/L)	3/10
ALT yüksekliği (> 40 IU/L)	9/33.3
GGT yüksekliği (> 40 IU/L)	10/36.7
HBV-DNA > 1000 kopya/mL	6/20

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transpeptidaz.

olarak değerlendirildi. HBV-DNA pozitifliği olan hastaların verileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

OHB henüz tartışma konusu olmakla birlikte non A-E kronik hepatitli olgularda etken olarak gösterilmiş olması nedeniyle önem taşımaktadır. Son yıllarda, kronik hepatit B (KHB) tanısında, HBsAg pozitifliği şartının aranmaması, özellikle etyolojisi gösterilememiş olgularda nedenin OHB olabileceğinin akıldan tutulması gerektiği bildirilmektedir^[2].

Tablo 3. HBV-DNA pozitifliği saptanan hastaların verileri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	GGT (IU/L)	HBV-DNA (kopya/mL)	Anti-HCV	A	B	C	D	E	F
1	47	E	30	63	78	6000	-	-	+	-	-	-	-
2	67	K	24	23	16	1000	-	-	-	+	-	+	-
3	40	K	23	35	37	2158	-	-	-	-	-	+	-
4	23	E	45	23	21	1000	-	-	+	-	-	+	+
5	35	E	29	71	63	6880	-	-	-	+	-	-	-
6	53	K	36	56	95	7781	-	-	-	+	+	-	-

AST: Aspartat aminotransaminaz, GGT: Gama-glutamil transpeptidaz, ALT: Alanin aminotransferaz,
A: Ailede HBV öyküsü,
B: Sarılık öyküsü,
C: Geçirilmiş operasyon öyküsü,
D: Kan transfüzyonu öyküsü,
E: Diş tedavisi öyküsü,
F: Berberde manikür/pedikür ya da sakal traşı öyküsü.

OHB'li hastalarda serumda HBsAg gösterilememeyle birlikte özellikle duyarlı yöntemlerle araştırıldığında HBV-DNA pozitif saptanmaktadır. Hastalarda HBV ile ilgili diğer serolojik belirleyiciler de sıklıkla negatif olmaktadır. Ancak hastaların bir kısmında anti-HBc IgG tek başına ya da anti-HBs antikoruna birlikte pozitif bulunmaktadır^[1].

OHB patogenezinde etken olabilecek birkaç farklı hipotez mevcuttur. Viral genomda HBsAg sentezini değiştirecek mutasyonların olabileceği ya da dolaşımdaki HBV içeren immünkomplekslerin HBsAg'nin saptanmasına engel olabileceği ileri sürülmektedir^[2]. Konak kromozomlarına HBV-DNA'nın integre olması, periferik kan hücreleri gibi karaciğer hücreleri dışında HBV replikasyonu, değişmiş konak immün yanıtı, HBV'nin diğer virüsler, özellikle de HCV ile, baskılanması patogenezi açıklamakta kullanılan diğer hipotezlerdir^[1,8]. Yüzey antijenini kodlayan gen mutasyonları en çok suçlanan hipotezdir^[1]. Bir çalışmada OHB'li üç hastada HBV S geninde "major hydrophilic loop"da mutasyon saptandığı bildirilmiştir^[9]. Bu çalışmada OHB düşünülen hastaların hiçbirinde S geni mutasyonu saptanmamıştır. Hastalarımızın hiçbirinde HCV koinfeksiyonunun da saptanmamış olması OHB patogenezinde hala açıklanmamış noktaların olduğunu düşündürmektedir.

Anti-HBc IgG geçirilmiş HBV infeksiyonunu gösteren en önemli serolojik belirleyicidir^[10]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, tek başına anti-HBc IgG seropozitivitesi %0.1-20 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir^[11-14]. Bizim çalışmamızda da HBV serolojik belirleyicileri araştırılan cerrahi öncesi hastalarda, izole anti-HBc IgG pozitifliği literatürle uyumlu olarak %12 oranında tespit edildi.

İzole anti-HBc IgG pozitifliğinin dört nedeni olabileceği bildirilmektedir. İlki, geçirilmiş hepatit B infeksiyonundan yıllar sonra anti-HBs antikor düzeyinin saptanamayacak düzeylere inmesi ve anti-HBc IgG'nin tek başına pozitif görünmesi; ikincisi kan transfüzyonları ile pasif transfer; üçüncüsü OHB ve sonuncusu yanlış pozitiflikler^[14-17]. Bizim çalışmamızda yanlış pozitif anti-HBc IgG saptanmamakla birlikte ikinci kez çalışıldığında sekiz hastada anti-HBs ve birinde HBsAg pozitif bulunmuştur. İzole anti-HBc IgG pozitifliği doğrulanan 30 hastanın %20'sinde HBV-DNA pozitif bulunmuş ve bu hastalar OHB olarak değerlendirilmiştir. Bizim sonucumuzla uyumlu olarak, literatürde izole anti-HBc IgG pozitif olgularda OHB prevalansının %6-20 arasında değiştiği gösterilmiştir^[17-20]. Genel olarak OHB

enfeksiyon prevalansının ise araştırılan bölgedeki HBV enfeksiyon prevalansı ile paralel olduğu bildirilmektedir^[8].

OHB HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olanlarda sıklıkla görülmektedir^[8,21]. Bizim çalışmamızda izole anti-HBc IgG pozitifliği olanların %25.7'sinde anti-HCV pozitif olmasına rağmen OHB düşünülen altı hastanın hiçbirinde anti-HCV pozitif bulunmadı. Literatürle uyumlu olmayan bu bulgunun nedeni olgu sayımızın az olması olabilir. OHB HBV enfeksiyonu için bulaş riski taşıyanlarda daha sık görülmektedir^[1]. Bizim çalışmamızda da hem izole anti-HBc IgG pozitifliği olanların hem de OHB düşünülen hastaların tümünde, öyküde HBV bulaşı için risk faktörü mevcuttu.

OHB'li hastalarda HBV-DNA düzeylerinin genellikle 10^4 kopya/mL'nin altında olduğu bildirilmektedir^[8]. Bizim olgularımızın altısında da HBV-DNA bildirilen değerlerin altında bulundu. ALT ya da GGT değerlerinin yüksek seyrettiği kriptojenik karaciğer sirozu ve HSK olgularında etyolojide OHB gösterilmiştir^[2,22]. OHB'li hastalarda karaciğer enzimlerinde orta düzeyde yükselme olduğu bildirilmektedir^[1]. Bizim hastalarımızın üçünde ALT ve GGT değerleri normalden yüksek iken diğer üçünde normal sınırlarda bulundu. Normal olan hastaların viral yükünün de düşük bulunması, OHB'de karaciğer enzimlerindeki yükselmenin viral yük ile ilişkili olduğunu düşündürülebilir. Ancak bizim hasta sayımızın çok sınırlı olması bu yorumun değerini azaltmaktadır. Bu konuda kesin bir sonuca ulaşmak için daha geniş serileri içeren yeni çalışmalara gereksinim vardır.

KHB tanısında en kesin araç karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesidir^[23]. OHB'li hastalarda, ALT değerleri ile uyumlu olacak şekilde karaciğer biyopsisinde inflamatuvar aktivitenin olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte ilginç olarak, birçok çalışmada, hafif inflamasyona karşın fibrozis ve sirozun OHB'li hastalarda yüksek oranda geliştiği gösterilmiştir^[1]. Biz OHB'li altı hastanın sadece ikisine karaciğer biyopsisi yapabildik ve karaciğer doku örneğinin histopatolojik incelemesinde hafif kronik hepatit bulguları tespit ettik. Literatürde tek başına OHB enfeksiyonu olan hastaların tedavisiyle ilgili bilgiye rastlanmamıştır. Ancak OHB ile birlikte kronik hepatit C enfeksiyonu da olan hastaların interferon (IFN) ile tedavisinden sonra, HBV-DNA'nın negatifleştiği gösterilmiş olup, OHB'nin IFN tedavisine duyarlı olabileceği ileri sürülmektedir^[24,25]. Literatürde OHB enfeksiyonu olup immün-süpresif tedaviyle reaktif kronik hepatit gelişen bir

hastada lamivudin tedavisiyle başarı elde edildiği de bildirilmektedir^[26]. Sonuç olarak, OHB'li hastaların, HBsAg pozitif kronik HBV enfeksiyonlu hastalar gibi tedavi edilmesinin uygun olacağı düşünülebilir.

Bu çalışmada izole anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalarda OHB, literatürle uyumlu olarak %20 oranında saptanmıştır. Ancak OHB saptanan hastaların hiçbirinde S geni mutasyonuna rastlanmamıştır. Elde edilen bu sonuç patogeneze yüzey antijeni mutasyonları dışında başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet* 2002;2:479-86.
2. Chemin I, Trepo C. Clinical impact of occult HBV infections. *J Clin Virol* 2005;34(Suppl 1):15-21.
3. Blackberg J, Kidd-Ljunggren K. Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without sequence variation. *J Hepatol* 2000;33:992-7.
4. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1978;298:1379-83.
5. Beşik F, Karaca C, Akyüz F, et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Hepatol* 2003;38:506-10.
6. Kwok S, Higuchi R. Avoiding false positives with PCR. *Nature* 1989;339:237-8.
7. Gutierrez C, Devesa M, Loureiro CL, Leon G, Liprandi F, Pujol FH. Molecular and serological evaluation of surface antigen negative hepatitis B virus infection in blood donors from Venezuela. *J Med Virol* 2004;73:200-7.
8. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its implications. *J Viral Hepat* 2002;9:243-57.
9. Datta S, Banerjee A, Chandra PK, Chowdhury A, Chakravarty R. Genotype, phylogenetic analysis, and transmission pattern of occult hepatitis B virus (HBV) infection in families of asymptomatic HBsAg carriers. *J Med Virol* 2006;78:53-9.
10. Kim SM, Lee KS, Park CJ, et al. Prevalence of occult HBV infection among subjects with normal serum ALT levels in Korea. *J Infect* 2007;52:185-91.
11. Schifman RB, Rivers SL, Sampliner RE, et al. Significance of isolated antibody to hepatitis B core antigen in blood donors. *Arch Intern Med* 1993;153:2261-6.
12. Lai CL, Lau JYN, Yeah E-K, et al. Significance of isolated anti-HBc seropositivity by ELISA: Implications and the role of radioimmunoassay. *J Med Virol* 1992;36:180-3.
13. Draelos M, Morgan J, Schifman RB, et al. Significance of isolated antibody to hepatitis B core antigen determined by immune response to hepatitis B vaccination. *JAMA* 1987;258:1193-5.
14. Ural O, Findik D. The response of isolated anti-HBc positive subjects to recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 2001;43:187-90.

15. Hess G, Arnold W. The clinical relevance of the antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc): A review. *J Viral Methods* 1980;2:107-17.
16. Raimondo G, Pollicino T, Squadrito G. Clinical virology of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2003;39:26-30.
17. Grob P, Jilg W, Bornhak H, et al. Serological pattern "anti-HBc alone": Report on a workshop. *J Med Virol* 2000;62:450-5.
18. Lorient MA, Marcelin P, Walker F, et al. Persistence of hepatitis B virus DNA in serum and liver from patients with chronic hepatitis B after loss of HBsAg. *J Hepatol* 1997;27:251-8.
19. Goncalves FL Jr, Pereira JSF, Silva C, et al. Hepatitis B virus DNA in sera of blood donors and of patients infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:718-20.
20. Pereira JSF, Goncalves NSL, Silva C, et al. HBV vaccination of HCV-infected patients with occult HBV infection and anti-HBc positive blood donors. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:525-31.
21. Chan HL, Tsang SW, Leung NW, et al. Occult HBV infection in cryptogenic liver cirrhosis in an area with high prevalence of HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1211-5.
22. Berasin C, Betes M, Panizo A, et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown aetiology. *Gut* 2000;47:429-35.
23. Shaw TA, Stiffel L. Chronic hepatitis In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.) *Principles and Practice of Infectious Disease*. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2000:1297-321.
24. Hasegawa I, Orito E, Tanaka Y, et al. Impact of occult hepatitis B virus infection on efficacy and prognosis of interferon-alpha therapy for patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2005;25:247-53.
25. Berberova M, Mendizova A, Popchristova E, Krastev N, Genov J. Disease and treatment outcome in chronic active hepatitis C with occult HBV infection. *Hepatogastroenterol* 2003;50:1009-12.
26. Imamura T, Yokosuka O, Chiba T, et al. Lamivudine treatment in a patient with hepatitis B virus reactivation after allogenic peripheral bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma* 2005;46:915-7.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları
Anabilim Dalı
Pembe Hastane
03200 AFYON
e-mail: neses60@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 25.07.2006 Kabul Tarihi: 16.01.2007