

## Ankilozan spondilitli hastalarda hepatit B ve hepatit C enfeksiyon prevalansı

### *Hepatitis B and hepatitis C infection prevalence in ankylosing spondylitis patients*

Özgür Dağlı<sup>1</sup>, Meliha Kasapoğlu Aksoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Bursa, Türkiye

Geliş Tarihi: 06.02.2018

Kabul Tarihi: 18.04.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.390938

### Öz

**Amaç:** Romatizmal hastalıkların tedavisi için kullanılan ilaçların immünsupresif etkileri, hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) ile karşılaşmış hastalarda reaktivasyona neden olmaktadır. Bu çalışmada ankilozan spondilitli hastalarda HBV ve HCV enfeksiyon prevalansını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği'nde takip edilmekte olan 134 ankilozan spondilitli hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 43,0±12,0 olarak tespit edildi. %4,5'inde HBsAg pozitif olarak saptandı. Anti HBs pozitiflik oranı %22,4 olarak gözlemlendi. Hastaların 2'sinde (%1,5) anti HCV pozitif bulundu,. 32 hastada (%23,8) izole anti HBc IgG pozitifliği saptandı.

**Sonuç:** Ankilozan spondilit'li hastalarda HBV ve HCV enfeksiyon prevalansı daha önceki çalışmalarda bildirilen oranlara paralel iken izole anti HBc IgG pozitifliği ise yüksektir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit, ankilozan spondilit

### Abstract

**Aim:** Immunosuppressive effects of drugs used for treatment of rheumatological diseases can lead to activation of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) in patients who came across before with these viruses.

**Material and Method:** 134 ankylosing spondylitis patients who were followed in University of Health Sciences Bursa Research and Training Hospital Physical Treatment and Rehabilitation Polyclinics were analysed retrospectively.

**Results:** Patients average age was 43.0±12.0. HBsAg positivity was 4.5%. Anti HBs positivity was 22.4%. In 2 patients (1.5%) anti HCV was positive. In 32 patients (23.8%) isolated anti HBc IgG positivity was present.

**Conclusion:** HBV and HCV infection prevalence in ankylosing spondylitis patients was parallel to previous literature whereas isolated anti HBc IgG positivity rate was higher.

**Keywords:** Hepatitis, ankylosing spondylitis

## Giriş

Ankilozan spondilit (AS) etiyolojisi kompleks ve tam olarak anlaşılmayan sistemik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır ve özellikle aksiyel iskelet ve sakroiliyak eklemi etkiler. Genetik olarak yatkın bireylerde, hepatit B, hepatit C ve HIV virüsü etiyopatogeneze önemli olan immün yanıtı tetikleyebilmektedir [1]. AS prevalansı % 0,1 ve 1,4 arasında değişmektedir. Prevalansı en fazla kuzey Avrupa ülkelerinde ve en az sahra altı Afrika ülkelerinde rapor edilmiştir. Erkek kadın oranı 3:1 olup hastaların % 80 inde semptomlar 30 yaş altı başlar [2]. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri olan 2 milyar kişi ise HBV ile karşılaşmıştır, 170 milyon kişi ise HCV ile enfektedir. HBV parenteral, vertikal, cinsel ve horizontal yollarla bulaşır, 240 milyon kişi ise HBV taşıyıcısıdır. HBV enfeksiyonu, HBsAg pozitifliği 6 aydan uzun sürdüğünde değişen oranlarda karşılaşılan yaşa bağlı olarak kronikleşir. Hepatit C virusu (HCV) ise parenteral, vertikal ve cinsel olarak bulaşır. HCV hastaların yaklaşık %30' unda 6 ay içinde kaybolurken %70'i kronikleşir [3-5]. Türkiye'de HBV ve HCV enfeksiyonlarının genel popülasyondaki prevalansı coğrafi lokalizasyona göre değişmektedir. Bu prevalans %3,99 ve %0,95 olarak bildirilmiştir [6]. AS li hastalarda ise bu prevalans çeşitli çalışmalarda %6 ve %1 olarak tespit edilmiştir.[7] Ankilozan spondilitte uygulanacak olan immüsupresyon tedavilerinin HBV veya HCV taşıyıcısı hastalarda reaktivasyona yol açabileceği bilindiğinden her hastaya mutlaka tedavi öncesi HBV ve HCV serolojisi bakılmalı, hasta bu sonuçlara göre mutlaka tekrar değerlendirilmelidir [8,9]. Çalışmanın amacı ankilozan spondilitli hastalarda HBV ve HCV prevalansını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğinde takip edilmekte olan 134 ( kadın/erkek: 50/84) AS'li hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil etme kriterleri 1984 New York AS kriterleri [(10); 3 aydan uzun süren bel ağrısı, lomber omurga kısıtlılığı, sakroilitis ve  $\geq 18$  yaş üstü olarak belirlendi. 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı. HBV yüzey antijeni (HBsAg) ve HCV antikoru (anti HCV) prevalansı retrospektif olarak incelendi. HBs Ag ve anti HCV enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile belirlendi. HBV DNA (IU/ml), ( $>30$  IU/ml pozitif) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile test edildi. Değişkenler ortalama ve standart sapma olarak değerlendirildi.

İstatistik Değerlendirme: Kantitatif değişkenler için Chi-square testi, ortalamaların karşılaştırmasında ise bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Farklılıklar  $p < 0.05$  olduğunda anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Araştırmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği'ne başvuran 134 hasta dahil edildi. Hastaların %62,7'si erkek, %37,3'ü kadın, %53'ü ilkökul, %26,1'i lise, %20,9'u üniversite düzeyinde öğrenim görmüştü. Hastaların %80,6'sı evli, %19,4'ü bekar, 20 ile 85 yaş aralığında olup yaş ortalaması  $43.00 \pm 12.09$  yıl olarak tespit edildi. Ayrıntılı demografik özellikler Tablo 1'de mevcuttur. Hastaların radyolojik olarak %20,9'unun hastalığı 1. evrede, %34,3'ü 2. evre, %26,9'u 3. Evre %17,9'u 4. evreydi. Hastaların %61,2'si anti-TNF, %2,2'si DMARD, %36,6'sı NSAİ kullanmaktaydı. Hastaların %73,1'inin ek hastalığı bulunmamakta; %17,2'sinin HT, %1,5'inin DM, %4,5'inin DM+HT, 1 hastanın psöriazis, 1 hastanın meme kanseri, 2 hastanın gut, 1 hastanın FMF hastalığı bulunmaktaydı. Hastaların ortalama hastalık süresi  $10.81 \pm 9.59$  yıl olarak bulunmuştur (Tablo 2). Hastaların %55,2'sinde HLA-B27 antijeni pozitif olarak saptandı. Hastaların %4,5'inde HBsAg pozitifliği. Hastaların 2'sinde (%1,5) anti HCV pozitif bulundu, %22,4'ünde anti HBS pozitif iken; 32 hastada (%23,8) izole anti Hbc IgG pozitifliği saptandı. Bu hastaların 6'sında HBV DNA pozitif olarak tespit edildi (Tablo 3). Hastaların HBs Ag, anti HCV, BKİ ve cinsiyet özellikleri ile HLA-B27 pozitif/negatifliği arasında anlamlı ilişki olmadığı tespit edildi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4).

Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımı		
Özellik	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	84	62,7
Kadın	50	37,3
<b>Öğrenim düzeyi</b>		
İlkökul	71	53,0
Lise	35	26,1
Üniversite	28	20,9
<b>Medeni durum</b>		
Evli	108	80,6
Bekar	26	19,4
<b>Yaş</b>		
Ortalama $\pm$ SS	43.00 $\pm$ 12.09	
Min./Max.	20/85	
<b>Boy (cm)</b>		
Ortalama $\pm$ SS	166.25 $\pm$ 105.93	
Min./Max.	123/190	
<b>Beden Kitle İndeksi</b>		
Ortalama $\pm$ SS	28.12 $\pm$ 5.95	
Min./Max.	17.63/59.49	
<b>BKİ Durumu</b>		
Normal $<25$	37	27,6
Fazla kilolu 25-30	56	41,8
Obez $>30$	41	30,6

SS: Standart sapma BKİ: Beden kitle indeksi

**Tablo 2.** Hastaların hastalık durumuna göre dağılımı

Hastalık bilgisi	n	%
<b>Radyolojik evre</b>		
1. evre	28	20,9
2. evre	66	34,3
3. evre	36	26,9
4. evre	24	17,9
<b>Kullanılan ilaç</b>		
Anti-TNF	82	61,2
DMARD	3	2,2
NSAİ	49	36,6
<b>Ek hastalık</b>		
Yok	98	73,1
HT	23	17,2
DM	22	1,5
DM+HT	6	4,5
Psöriasis	1	0,7
Meme kanseri	1	0,7
Gut	2	1,5
FMF	1	0,7
<b>Hastalık süresi</b>		
Ortalama±SS	10.81±9.59	
Min./Max.	1/60	
TNF: Tümör nekrozis faktör, NSAİ: Non steroid anti inflamatuvar, SS: Standart sapma DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus FMF: Familial mediterenian fever		

**Tablo 3.** Laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	n	%
<b>HLA-B27</b>		
Pozitif	74	55,2
Negatif	60	44,8
<b>HBsAg</b>		
Pozitif	6	4,5
Negatif	128	95,5
<b>Anti HCV</b>		
Pozitif	2	1,5
Negatif	132	98,5
<b>Anti HBs</b>		
Pozitif	30	22,4
Negatif	104	77,6
<b>İzole AntiHBc IgG</b>		
Pozitif	32	23,8
(HBV DNA pozitif) (6/32)	6	18,7

**Tablo 4.** Hastaların laboratuvar bulguları, cinsiyetleri ile HLA-B27 karşılaştırması

Laboratuvar bulguları Ve Cinsiyet	HLA-B27 Pozitif N	HLA-B27 Negatif N	p
<b>HBsAg</b>			0.157
Pozitif	5	1	
Negatif	69	59	
<b>Anti HCV</b>			0.114
Pozitif	0	2	
Negatif	74	58	
<b>BKİ Durumu</b>			0.813
Normal (<25)	21	16	
Fazla kilolu(25-30)	34	22	
Obez (>30)	19	22	
<b>Cinsiyet</b>			0.213
Erkek	47	37	
Kadın	27	23	
BKİ: Beden Kitle İndeksi			

## Tartışma

Hepatit virüs enfeksiyonları otoimmün hastalıkların etiopatogeneğinde önemli rol oynar ve birçok romatolojik bulgu ile ortaya çıkabilir [3]. Immünesupresif ilaçlar romatolojik hastalıklarda sıklıkla kullanılmakta olup inaktif HBV taşıyıcılarında çoğunluğu asemptomatik viral reaktivasyonlara yol açmaktadır. Dolayısıyla immünesupresif tedavi öncesi HBV ve HCV taramaları tavsiye edilmektedir [9]. Kortikosteroidler HBV ekspresyonunu viral genomda bulunan glukokortikoide yanıt elementi ile arttırmakta ve tedavi sırasında viral replikasyon uyarılmaktadır. Sıklıkla reaktivasyon immünesupresif tedavinin bırakılmasından aylarca sonra ortaya çıkar [11]. Türkiye gibi orta endemisiteye sahip ülkelerde HBV enfeksiyon prevalansı coğrafi bölgeye göre %2-8 arasında değişmektedir. Ortalama prevalans %3,99 iken bu oran güneydoğuda %9,9 ve batıda %0,7-2,5 olarak bildirilmiştir. HCV prevalansı ise ülkemizde %0,95 olarak saptanmıştır [12,13]. AS hastalarında yine Türkiye’de yapılan bir başka çalışmada HBV ve HCV enfeksiyonu prevalansı sırasıyla %5,7 ve %1,4 bulunmuştur [14]. Çok merkezli başka bir çalışmada ise Türkiye’de AS hastalarında HBs Ag seropozitifliği %3 olarak tespit edilmiştir [15]. Çalışmamızda ise 134 AS hastasında HBV prevalansı %4,5 iken HCV prevalansı %1,5 olarak saptanmış olup ülke verilerine paraleldir. HBV ve HCV hastalarının hastaların demografik özellikleri ile yapılan istatistiksel karşılaştırmasında çalışmamızda istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. HLA B27 pozitif ve negatif ankilozan spondilitli hastalarda inflamatuvar

belirteçlerin karşılaştırıldığı bazı çalışmalar mevcut olmakla beraber [16] HBs Ag seropozitifliği açısından iki grubun karşılaştırıldığı literatürde fazla çalışma yoktur. Çalışmamızda ise HLA B27 pozitif ve negatif AS hastalar arasında HBV prevalansı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda AS'li hastalarda HLA-B27'nin pozitif olma oranı %70'tir [17]. Çalışmamızda bu oran %55,2 olarak saptanmıştır. Bu gözlem coğrafi bölgelerdeki etnik yapı ve genetik farklılıklar açısından önemli olup ek çalışmalar yapılmasını gerektirecek bir bulgudur. Hastalarda bu bulgunun yanı sıra anti HCV, BKİ ve ciniyet özellikleri ile HLA-B27 pozitif/negatifliği arasında anlamlı ilişki olmadığı tespit edildi. Çalışmamızın en önemli bulgularından biri 32 hastada (%23,8) ile izole anti HBc IgG pozitiflik oranıdır. HBV enfeksiyonunda diğer serolojik göstergeler olmaksızın anti HBc'nin tek başına saptanması izole anti HBc pozitifliği olarak adlandırılır [18]. İzole anti HBc sıklığı çeşitli toplumlarda %0,1 ile %20 arasında değişmektedir [19]. Ülkemizde yapılan çalışmalar bu oranın ortalama %3-5 kadar olduğunu göstermektedir [20]. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ise hepatit B ile karşılaşmış olanların %5,8'inde izole anti HBc belirlenmiştir. İzole anti HBc IgG pozitifliği HBV serolojisinde en sık görülen olağan dışı profil olup immün baskılanma durumunda daha yüksek oranda görülür. Yalancı pozitiflik %50-60 oranında söz konusudur. Pozitif çıkması durumunda yeni serum ile test tekrarı yapılmalı, tekrar pozitif çıkarsa HBV DNA testi yapılmalıdır. İzole anti HBc IgG pozitifliği durumunda hepatit aşısı yapılmasının daha uygun olduğunu ifade eden çalışmalar da mevcuttur [21]. AS gibi immünespresif tedavi alacak hastalarda bu seroloji önemlidir. HBsAg negatif kan bağışçılarında izole anti HBc oranları ülkelere göre değişiklikler göstermekte olup ülkemizde bu oran %4,6 olarak bildirilmiştir [6]. Fakat bu oranın immünespresif tedavi alan maligniteli veya romatolojik hastalığı olan gruplarda %0,1-20 arasında değişebildiği rapor edilmiştir [22]. Ülkemizde 1994-2000 yılları arasında yapılan çalışmalarda bu oran %3-5 arasında [23], Bursa'da yapılan bir çalışmada ise %2,5 olarak izole anti HBc pozitifliği saptanırken bu hastalarda HBV DNA pozitifliği %0,01 olarak saptanmıştır [24]. Isparta'da yapılan bir çalışmada ise izole anti HBc pozitif olan hastalarda HBV DNA pozitiflik oranı %6,6 olarak saptanmıştır [25]. İzole anti HBc pozitif vakaların HBV DNA pozitiflik oranı ise otoimmün hepatit, hemodiyaliz hastaları, organ nakli yapılan hastalar, homoseksüeller, uyuşturucu kullanımı öyküsü bulunan kişilerde %40'a yaklaşmaktadır. Çalışmamızda izole anti HBc IgG 32 hastanın 6'sında (%18,7) HBV DNA pozitifliği saptandı. AS hastalarının diğer romatolojik hastalıklarda kullanılan

immünespresif tedaviler açısından özellikle hepatit B enfeksiyonu yönünden taranması HBsAg pozitif olan bütün hastalara entekavir veya tenofovir ile profilaksiye başlanması, Anti-HBc pozitif endikasyonlarda ise HBV DNA izlemi önerilmektedir [26]. AS hastalarında HBV ve HCV prevalansı açısından çalışmamızda literatüre paralel veriler elde edilmiştir. HBs Ag pozitifliği ve HLA B27 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. İzole anti HBc IgG pozitifliği AS hastalarında genel verilere göre yüksek saptanmıştır. Bu hastaların tedavi boyunca reaktivasyon açısından yakından takip edilmeleri gerekmektedir.

Sonuç olarak; daha fazla vaka içeren AS olmayan hepatit hastalarının kontrol grubu olarak alınacağı ve AS hastalarının aldıkları tedavilere göre hepatit serolojilerinin ayrıntılı inceleneceği çalışmalar yapılabilir. Bu açıdan çalışmanın kısıtlılıkları mevcut olmakla birlikte literatürle karşılaştırıldığında ankilozan spondilitli hastalarda saptanan beklenenden yüksek izole anti HBc IgG pozitifliği ve düşük HLA B27 oranının saptanması önemli bulgular olup daha ileri çalışmalarda bölgesel farklılıklar açısından incelenmeye değer verilerdir.

### **Maddi destek ve çıkar ilişkisi**

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

### **Kaynaklar**

1. Girschick HJ, Guilherme L, Inman RD, et al. Bacterial triggers and autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 12-7.
2. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369: 1379-90.
3. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 983-9.
4. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-9.
5. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61: 77-87.
6. Tozun N, Ozdoğan O, Cakaloglu Y, et al. Nationwide Prevalence Study and Risk Factors for Hepatitis A, B, C and D Infections in Turkey. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2010, Boston USA, *Hepatology* Vol 52;1: 697.
7. Koca T. Romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalıkları ile B ve C viral hepatiti ilişkisi. *Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı (yayınlanmamış)* 2011; 56-8.

8. Pyrpasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, Chatzimichailidou S, Triantafyllou A, Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011;31: 403-4.
9. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 ;59: 762-84.
10. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-8.
11. López-Serrano P, Briongos EF, Alonso EC, Pérez-Calle JL, Rodríguez CF. Hepatitis B and immunosuppressive therapies for chronic inflammatory diseases: When and how to apply prophylaxis, with a special focus on corticosteroid therapy. *World J Hepatol*.2015; 7: 539-47.
12. Gurol E, Saban C, Oral O, Cigdem A, Armagan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 299-305.
13. Uner A, Kirimi E, Tuncer I, Ceylan A, Turkdogan M, Abuhandan M. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in the Eastern Anatolia. *East J Med* 2001; 6: 4042.
14. Çefle A, Yazıcı A. Romatoid artrit ve ankilozan spondilitli hastalarda hepatit B ve hepatit C virüsü enfeksiyonlarının prevalansı. *Tıp Araştırmaları Derg* 2009; 7: 126-31.
15. Yılmaz N, Karadağ Ö, Kimyon G, et al. Prevalence of hepatitis B and C infections in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: A multicenter countrywide study. *Eur J Rheumatol* 2014; 1: 51-4.
16. Reynolds T, Khan M, Linden S, Cleveland R. Differences in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis: study of clinical disease activity and concentrations of serum IgA, C reactive protein, and haptoglobulin. *Annals Rheumatic Dis* 1991;50: 154-57.
17. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 299-302.
18. Ertekin V, Selimoğlu M. A, Alp H. Erzurumda 6-17 yaş grubu çocuklarda HBV enfeksiyonu prevalansı çalışması sırasında saptanan atipik serolojik profiller. *Viral Hepatit Derg* 2003; 1: 60-3.
19. Sünbül M, Eroğlu C, Barut Ş, Esen Ş, Hökelek M, Leblebicioğlu H. HBsAg ve anti-HBs negatif, anti-HBc pozitif olgularda hepatiti B aşısına yanıt. *Viral Hepatit Derg* 1999; 1; 34-6.
20. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole anti-HBc pozitifliğinde Hepatit B virüs enfeksiyözitesinin araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 10-5.
21. Özdemir D, Yılmaz Z, Şencan İ, Yıldırım M, Küçükbayrak A. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastalarda hepatiti b aşısına immün yanıtların değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Fak Derg* 2008; 1: 28-31.
22. Kazak E, Yılmaz E, Mıstık R, Akalın H, Akgöz S, Göral G. İzole anti-HBc Ig G pozitif olan olgularda hepatit B aşılmasına karşı gelişen antikor yanıtı. *Viral Hepatit Derg* 2012;18: 71-5.
23. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole anti-HBc pozitifliğinde hepatit B virüs enfeksiyözitesinin araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 10-5.
24. Bal SH, Heper Y, Kumaş LT, Mıstık R, Töre O. İzole anti-HBc pozitif olgularda HBV-DNA varlığının araştırılması ve bu olguların kan bankacılığı açısından önemi. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43: 243-50.
25. Tas T, Kaya S, Onal S, Küçükbayrak A. The detection of HBV-DNA with polymerase chain reaction in blood donors with isolated hepatitis B core antibody. *Med Glass (Zenica)* 2012; 9: 227-30.
26. Vigano M, Serra G, Casella G, Grossi G, Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immune-mediated disorders *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1019-31.

Sorumlu Yazar: Özgür Dağlı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Emniyet Cad, 16130, Yıldırım, Bursa, Türkiye

Tel: +90 505 813 7330

E-mail: drozgurdagli@yahoo.com