

# Anti-HBc Testinin Bağışçı Seçimindeki Rolü, Güncel Algoritmaya Katkısı; Gülhane Deneyimi Türkiye için Örnek Model Olur Mu?

## The Role of Anti-HBc Testing on Donor Selection and Its Contribution to Current Algorithms; Can the Gülhane Experience Be a Model for Turkey?

Soner YILMAZ<sup>1</sup> (ID), Murat YAZICI<sup>2</sup> (ID), Sibel ELDEMİR<sup>3</sup> (ID), Mustafa Nuri GÜNÇIKAN<sup>3</sup> (ID), Esra ŞAFAK YILMAZ<sup>4</sup> (ID), İbrahim EKER<sup>5</sup> (ID), İsmail Yaşar AVCI<sup>6</sup> (ID)

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bölge Kan Merkezi, Ankara.

<sup>1</sup> University of Health Sciences Gülhane Training and Research Hospital, Regional Blood Center, Ankara, Turkey.

<sup>2</sup> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara.

<sup>2</sup> Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Department of Analysis and Control Laboratories, Ankara, Turkey.

<sup>3</sup> Türk Kızılay, Kan Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara.

<sup>3</sup> Turkish Red Crescent, General Directorate of Blood Services, Ankara, Turkey.

<sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara.

<sup>4</sup> University of Health Sciences Gülhane Faculty of Medicine, Department of Medical Informatics, Ankara, Turkey.

<sup>5</sup> Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Afyon.

<sup>5</sup> Afyon University of Health Sciences, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Afyon, Turkey.

<sup>6</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

<sup>6</sup> University of Health Sciences Gülhane Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey.

\*Çalışmamız 2021 yılında gerçekleştirilen 9. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) Bilimsel Platformu'nda Sözlü Sunum İkincilik Ödülüne layık görülmüştür.

**Makale Atfı:** Yılmaz S, Yazıcı M, Eldemir S, Günçikan MN, Şafak Yılmaz E, Eker İ ve ark. Anti-HBc testinin bağışçı seçimindeki rolü, güncel algoritmaya katkısı; Gülhane deneyimi Türkiye için örnek model olur mu? Mikrobiyol Bul 2022;56(2):288-303.

### ÖZ

Transfüzyon yoluyla bulaşan enfeksiyonların oluşturdukları riskleri azaltarak transfüzyon güvenliğini en üst düzeye çıkarabilmek için ilave ya da farklı test algoritmaları uygulanabilmektedir. Hepatit B kor antikor (anti-HBc), bu kapsamda en sık başvuru serolojik belirteçlerden biridir. Bu çalışmada, merkezimizde rutin tarama testleri kapsamında çalışılan anti-HBc test sonuçlarının analiz edilmesi ve oluşturulan bağışçı geri kazanım protokolünün etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 2014-2019 tarihleri arasında kan bağışı yapmak üzere Gülhane Bölge Kan Merkezine başvuran toplam 57 191 kişi dahil edilmiştir. Tüm kan bağışları "kemiluminesans immunoassay" yöntemiyle anti-HBc (Architect i2000 SR, AXSYM, Abbott, IL, ABD) açısından taranmıştır. Anti-HBc test sonucu pozitif çıkan kişilerden kendilerine ulaşılabilenlere, bağışçı geri kazanım protokolü gereğince, hepatit B yüzey antikor (anti-HBs) ve hepatit B virüs (HBV) deoksiribonükleik asit (DNA) testleri (ABI Prism 7500 Real time PCR system, Applied Biosystems, ABD) çalışılmıştır.

**İletişim (Correspondence):** Doç. Dr. Soner Yılmaz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bölge Kan Merkezi, 06010, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 304 49 10, **E-posta (E-mail):** drsoneryilmaz@gmail.com

Anti-HBs değeri >100 IU/ml ve HBV DNA test sonucu negatif olanlar bağışçı havuzuna dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 57 191 kan bağışçısının 5125 (%8.5)'inin anti-HBc test sonucu pozitif bulunmuştur. Bağışçıların 54 035 (%94.4)'inin erkek, 3156 (%5.5)'sının kadın olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın yapıldığı yıllar arasındaki cinsiyet dağılımı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). En yüksek anti-HBc pozitifliği (%35.7) 60 yaş ve üzerinde olanların grubundayken, en düşük pozitiflik (%3.8) ise 18-30 yaş grubunda tespit edilmiştir ( $r = 0.549$ ,  $p = 0.0001$ ). Anti-HBc seroprevalansının en yüksek olduğu yıl 2017 (%10.1), en düşük olduğu yıl ise 2014 (%7.9) olarak belirlenmiştir. Seropozitifliğin yıllar içindeki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.001$ ) bulunmuştur. Çalışmada 439 bağışçısının anti-HBs ve HBV-DNA test sonuçlarına ulaşılmış ve bunların 301 (%68.5)'i geri kazanım protokolü gereğince yeniden bağış yapmaya uygun olarak değerlendirilmiştir. Geri kazanım protokolü uygulanan bağışçılarda izole anti-HBc pozitiflik oranı %7.5 (33/439), HBV DNA pozitifliği ise %0.2 (1/439) olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın yapıldığı altı yıllık süreç boyunca anti-HBc seroprevalansının %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 etkinlik ve olası bağışçı kayıpları dikkate alınarak karar verilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Anti-HBc; kan bağış; hepatit b virüsü; transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar.

## ABSTRACT

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 was 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. A total of 57191 people who applied to Gülhane Regional Blood Center to donate blood between 2014-2019 were included in the study. All blood donations were screened for anti-HBc by chemiluminescence immunoassay (Architect i2000 SR, AXSYM, Abbott, IL, USA). Hepatitis B surface antibody (anti-HBs) and hepatitis B virus (HBV) deoxyribonucleic acid (DNA) (ABI Prism 7500 Real time PCR system, Applied Biosystems, USA) tests were performed in accordance with the donor recovery protocol for those who could be reached among those with positive for anti-HBc test results. Samples with > 100 IU/ml of anti-HBs levels and negative for HBV DNA test were included in the donor pool. Of the 57 191 blood donors involved in the study, 5125 (8.5%) were found as positive for anti-HBc. Of the donors, 54 035 (94.4%) were male and 3156 (5.5%) were female. The difference was found to be statistically significant in terms of gender distribution between the years of the study ( $p < 0.001$ ). 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 ( $r = 0.549$ ,  $p = 0.0001$ ). The year with the highest anti-HBc seroprevalance (10.1%) was 2017, while the year with the lowest (7.9%) was 2014. The distribution of seropositivity over the years was statistically significant ( $p < 0.001$ ). In the study, anti-HBs and HBV-DNA 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 and HBV-DNA positivity rates were 7.5% (33/439) and 0.2% (1/439) respectively, in blood donors to whom re-entry protocol was performed. The seroprevalance of anti-HBc below 10% during the six-year period 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 by considering of HBV epidemiology, cost-effectivity and possible blood donor losses.

**Keywords:** Anti-HBc; blood donation; hepatitis b virus; transfusion-transmitted infections.

## GİRİŞ

Kan transfüzyonu 100 yılı 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 birtakım riskleri de beraberinde taşımaktadır. Transfüzyon

yoluyla bulaşan enfeksiyon hastalıkları bu kapsamda değerlendirilen risklerin başında gelmiştir<sup>1</sup>. Bu riski azaltarak transfüzyon güvenliğini en üst düzeye çıkarabilmek için ilave ya da farklı test algoritmaları uygulanmıştır. Hepatit B kor antikorunu (anti-HBc), Hepatit B virüsü (HBV)'nün taramasına yönelik bu kapsamda en sık başvuru alan serolojik belirteçlerden biridir.

Hepatit B kor antijenlerine karşı antikor gelişimi, akut enfeksiyonun geç aşamasında Hepatit B 'surface' (yüzey) antijeni (HBsAg)'nin ortaya çıkmasını takiben olur ve bu durum HBV enfeksiyonuna karşı immün yanıtın başladığını ifade eder. Enfeksiyonun 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 bulaştırıcı durumda olabilirler<sup>2</sup>.

Anti-HBc testi, bir bağışçı tarama testi olarak farklı şekillerde uygulanabilmektedir. Bu test 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, Fransa ve Hollanda'nın da dahil olduğu dokuz Avrupa ülkesinde rutin tarama testlerinin bir parçasıyken Belçika, Danimarka, Yunanistan'ın dahil olduğu sekiz ülkede ilk kez kan bağışı yapan ya da HBV enfeksiyonu için yüksek risk taşıyan bağışçı adaylarına uygulanmaktadır<sup>3</sup>. Anti-HBc testinin mikrobiyolojik tarama testi olarak çalışabilmesi konusunda HBV enfeksiyonunun o ülkede görülme sıklığı başta olmak üzere maliyet-etkinlik, teknik altyapı ve benzeri nedenler belirleyici olmuştur. Anti-HBc testinin transfüzyon güvenliğini artırıcı etkisinin yanında yanlış pozitif sonuçlar ile başta bağışçı kaybı olmak üzere bağış organizasyonu üzerine bazı olumsuz etkileri de olabilmektedir.

İzole anti-HBc (anti-HBc varlığında HBsAg ve anti-HBs'nin negatif olması) pozitifliğinin nedeni, serumda bulunan antikorlarla gelişen çapraz reaksiyon ve bazı moleküllerle etkileşime bağlı olarak ortaya çıkan yanlış pozitiflik olabilmektedir<sup>4,5</sup>. Yanlış-pozitif reaksiyonun en önemli nedenlerinden biri de daha önceden HBV maruziyeti olmaksızın, özgül olmayan aktivasyon sonucu prematür-B lenfositlerden IgA ve IgM-benzeri moleküllerin üretilmesidir<sup>5</sup>.

Anti-HBc pozitif bağışçıların tekrardan bağışçı havuzuna kazandırılabilmesi için farklı test algoritmaları kullanılmıştır. Ülkemizde anti-HBc rutin mikrobiyolojik tarama testleri kapsamında çalışılması zorunlu olan testlerden birisi değildir. Bununla birlikte, transfüzyon güvenliğinin artırılması amacıyla yönelik olarak Gülhane Bölge Kan Merkezinde 2014 yılından beri rutin olarak bu test kan bağışçılarındaki uygulanmaktadır. Anti-HBc testi pozitif çıkan bağışçıların geri kazanım test süreçleri, Avrupa İlaç Kalite ve Sağlık Hizmetleri Direktörlüğü [The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)] kriterlerine göre yürütülmüştür<sup>6</sup>.

Bu çalışmada, 2013-2019 yılları arasında Gülhane Bölge Kan Merkezine kan bağıışı için başvuran kişilerin mikrobiyolojik tarama testleri kapsamında anti-HBc sonuçlarının analiz edilmesi ve bağıışçı geri kazanım algoritması uygulanması ile edilen sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Çalışma Grubu

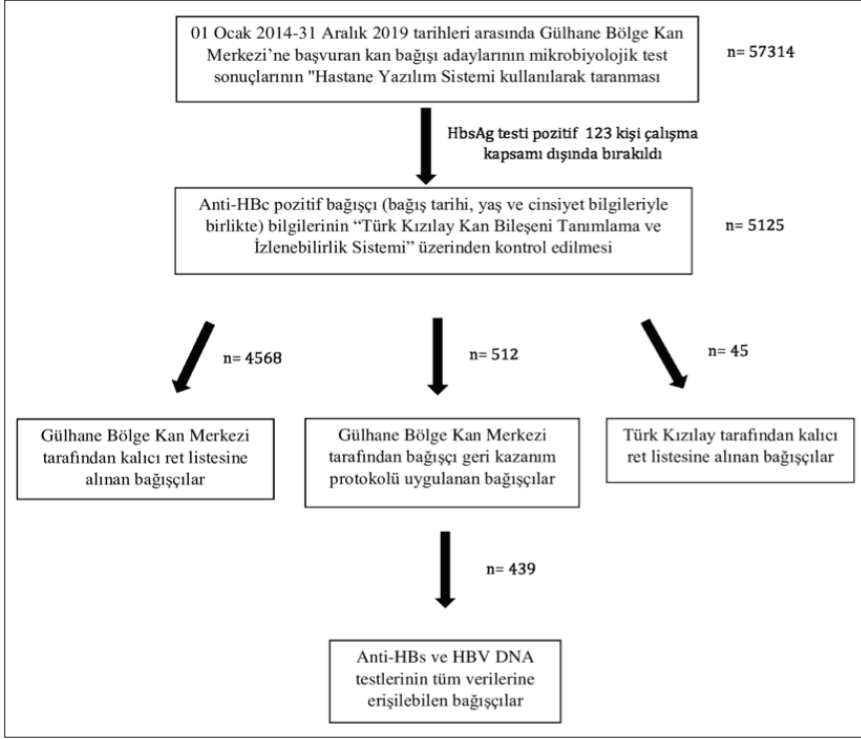
Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih: 11 Mayıs 2020 ve Karar No: 2020-168) alınarak gerçekleştirildi.

### Hasta Örnekleri

Çalışmaya 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında kan bağıışı yapmak üzere Gülhane Bölge Kan Merkezine başvuran 57 314 kan bağıışçısı dahil edildi. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi'ne göre tüm kan ve kan bileşenleri; HBV, Hepatit C virüsü, insan immün yetmezlik virüsü [Human immunodeficiency virus (HIV)] ve sifilis enfeksiyonları yönünden test edildi<sup>7</sup>. Bu kişilerin bağıış esnasındaki mikrobiyolojik tarama test sonuçlarına, hastane yazılım sistemi ve kan merkezi kayıtları incelenerek ulaşıldı. Çalışmada, anti-HBc test sonucu pozitif olan bağıışçıların bağıış yaptıkları tarih, yaş ve cinsiyet bilgileri kullanıldı. HBsAg pozitif bağıışçılar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Test pozitifliğine ilişkin bağıışçıya bildirim yapılamaması ya da bildirim yapılan bağıışçıların bağıışçı geri kazanım algoritması kapsamındaki testleri yaptırmaması ihtimalleri göz önünde bulundurularak, anti-HBc testi pozitif çıkan bağıışçılar doğrudan kalıcı ret kapsamına alındı. Bu kişilere, tekrardan bağıışçı havuzuna dahil olabilmeleri adına kan merkezinden yapılan bilgilendirmede EDQM Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi önerileri doğrultusunda anti-HBs ve HBV deoksiribonükleik asit (DNA) testlerini yaptırarak sonuçlarını kan merkezine iletebilecekleri belirtildi<sup>6</sup>. Anti-HBs ve HBV-DNA testleri, sadece kalıcı ret durumlarının değerlendirilmesi amacıyla merkezimize başvuran kişilerde çalışıldı. Buna uygun olarak ilgili rehber talimatları doğrultusunda, anti-HBs test sonucu  $\geq 100$  mIU/ml ve HBV DNA'sı negatif olan bağıışçılar, kalıcı ret durumları kaldırılarak bağıışçı havuzuna dahil edildi.

Anti-HBc testi pozitif çıkan bağıışçılarda HBV enfeksiyonu gelişiminin takip ve tespit edilebilmesi amacıyla yönelik olarak ilgili parametreye ait test sonucu pozitif olan tüm bağıışçılar daha sonra Türk Kızılay Kan Bileşeni Tanımlama ve İzlenebilirlik Sistemi üzerinden incelendi. Bu incelemenin amacı, merkezimizde anti-HBc pozitifliği nedeni ile kalıcı ret listesine alınıp bağıışçı kazanım protokolü uygulanan ve daha sonra başka Kan Bağıış Merkezleri (KBM)'ne başvuran bağıışçılardan HBV enfeksiyonu gelişenleri tespit edebilmektir. Yapılan bu inceleme sonucunda bağıışçılar Gülhane Bölge Kan Merkezi tarafından kalıcı ret listesine alınanlar, Gülhane Bölge Kan Merkezi tarafından bağıışçı geri kazanım protokolü uygulananlar ve Türk Kızılay tarafından kalıcı ret listesine alınanlar şeklinde sınıflandırıldı (Şekil 1). Gülhane Bölge Kan Merkezi tarafından kalıcı ret listesine alınan ba-



Şekil 1. Çalışma gruplarının oluşturulmasında kullanılan akış diagramı.

ğışçılar, merkezimizde bu kapsama alınıp bağışçı geri kazanım protokolü uygulanabilmesi kapsamında başvuruda bulunmadığı için kalıcı ret durumu değişmeyen kişilerdi. Bağışçı geri kazanım protokolü uygulanan bağışçılar, merkezimizde önce anti-HBc pozitifliği nedeniyle kalıcı ret listesine alınan ve sonrasında bağışçı geri kazanım protokolü uygulanan kişilerdi. İlgili protokol gereği bu kişilere uygulanan anti-HBs ve HBV DNA test sonuçlarına ait veriler, kan merkezinde yazılı olarak tutulan kayıtlardan elde edildi.

Türk Kızılayı tarafından kalıcı ret listesine alınan bağışçılar, merkezimizde kalıcı ret kapsamına alınıp ilgili test sonuçları uygun bulunarak bağışçı havuzuna dahil edilen ancak daha sonrasında Türk Kızılay KBM'leri tarafından tekrardan kalıcı ret kapsamına alınan bağışçılardı. Bu bağışçıların çalışmaya dahil edildikleri tarihten sonraki tüm bağışlarına ait mikrobiyolojik tarama test sonuçları Türk Kızılay Hemonline Kan Bankacılığı Bilgi Yönetim Sistemi ve LISOnline Laboratuvar İşletim Sistemi aracılığıyla HBV enfeksiyonu gelişimi yönünden değerlendirildi.

### Serolojik Testlerin Çalışma Protokolü

Bağışçılardan alınan kanların serumları bekletilmeden ayrıldı. Serum örnekleri, rutin mikrobiyoloji tarama testleri kapsamında HIV Ag/Ab, anti-HCV, anti-sifilis TP (Treponema pallidum), anti-HBc ve HBs-Ag testleri mikropartikül enzim "immunoassay" yöntemi kullanılarak Architect i2000 SR (AXSYM, Abbott, IL, ABD) cihazı aracılığıyla üretici firma

talimatları doğrultusunda test edildi. Anti-HBc sonuçlarının değerlendirilmesinde üretici firma tarafından önerilen eşik değer olan 1.00 S/CO kullanıldı. Anti-HBc testi reaktif çıkan bağışçıların örnekleri ulusal mevzuata uygun olarak aynı cihaz ve yöntemle iki sefer daha çalışıldı. Yeni test sonuçlarından en az bir tanesi reaktif olan bağışçılarının sonucu "tekrarlayan reaktif" olarak kabul edildi ve bu kişiler çalışmaya dahil edildi. Bağışçı havuzuna tekrar dahil olabilmek adına anti-HBs testi çalışılan bağışçılarının test sonuçları negatif, 10-100 mIU/ml, 100-1000 mIU/ml ve > 1000 IU/ml olacak şekilde sınıflandırıldı.

### HBV DNA Çalışma Protokolü

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 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) inhibisyonunu kontrol etmek için kit ile sağlanan bir internal kontrol kullanıldı. HBV DNA amplifikasyonu, Bosphore HBV Quantification Kit v1 kullanılarak gerçek zamanlı PCR yöntemiyle çalışıldı. Kit, Hepatit B virüsünün tüm genotiplerini (A-H) saptayabilmekte olup DNA miktarını IU/ml olarak ölçmektedir. Gerçek-zamanlı PCR ile amplifikasyon aşaması ABI Prism 7500 gerçek zamanlı PCR sistem [Applied Biosystems, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)] aracılığıyla belirtilen ısı döngüsü kullanılarak gerçekleştirildi:

i) 14:30 dakika süreyle 95°C'de başlangıç denatürasyon,

ii) 50 döngü boyunca 97°C'de 30 saniye denatürasyon ve 54°C'de 01:30 dakika boyunca primerlerin bağlanması ve sentez işlemi (veri analizi),

iii) 22°C'de 05:00 dakika süreyle bekleme.

Hasta örneklerindeki 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 dört standart kullanılarak hesaplandı. Termal protokolün sonunda gerçek-zamanlı PCR cihaz yazılımıyla otomatik olarak temel döngüler ve eşik değerleri hesaplandı. Kiti lineer kantitasyon aralığı  $1 \times 10^1$ - $1 \times 10^9$  IU/ml ve analitik duyarlılığı 10 IU/ml'yd.

### İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenler; ortalama (standart sapma), mean (ortalama), min-maks değerleri ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve oranlarla gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testiyle değerlendirildi. Anti-HBc oranındaki artış ve yaş artışı arasındaki ilişki Pearson korelasyon analiziyle gösterildi. Yıllara göre yaş değişimi ANOVA testiyle test edildi. Yıllara göre cinsiyet ve anti-HBc oranındaki değişim ise Fisher Exact testiyle 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.

### BULGULAR

Çalışmada, 2014-2019 yıllarını kapsayan dönemde Gülhane Bölge Kan Merkezine başvuran toplam 57 314 kan bağışçısına ait serolojik test sonuçları incelenmiştir. HBsAg testi

pozitif olan 123 bağışçı çalışma kapsamı dışında bırakılarak 57 191 bağışçı üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Çalışma kapsamındaki bağışçıların 54 035 (%94.4)'i erkek, 3156 (%5.5)'i ise kadın olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın yapıldığı yıllar arasındaki cinsiyet dağılımı açısından fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). 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 edilmiştir. Tüm çalışma dönemi göz önüne alındığında, bağışçıların ortalama yaşları açısından yıllar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Bağışçılara ait demografik veriler Tablo I'de özetlenmiştir.

Toplam 57 191 kişi üzerinden yapılan değerlendirmede 5125 kişide (%8.9) anti-HBc seropozitifliği tespit edilmiştir. Anti-HBc seroprevalansının en yüksek olduğu yıl 2017 (%10.1), en düşük olduğu yıl 2014 (%7.9) olarak belirlenmiştir. Tüm yıllar göz önünde tutularak yapılan değerlendirmede, yıllar arasındaki seroprevalans oranları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Yıl bazında tespit edilen seroprevalans oranları Tablo II'de gösterilmiştir.

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 saptanmıştır. Yaş gruplarına göre anti-HBc pozitifliğiyle ilgili veriler Tablo II'de ayrıntılı bir şekilde paylaşılmıştır. 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 saptanmıştır (Şekil 2).

Türk Kızılay Kan Bileşeni Tanımlama ve İzlenebilirlik Sistemi üzerinde yapılan incelemede, merkezimiz tarafından kalıcı ret listesine alınan ve daha sonrasında herhangi bir KBM'ye bağış yapmak üzere başvurmayan 4568 kişinin olduğu tespit edilmiştir. Bağışçı

**Tablo I. Çalışma Kapsamındaki Kan Bağışçıların Demografik Özellikleri**

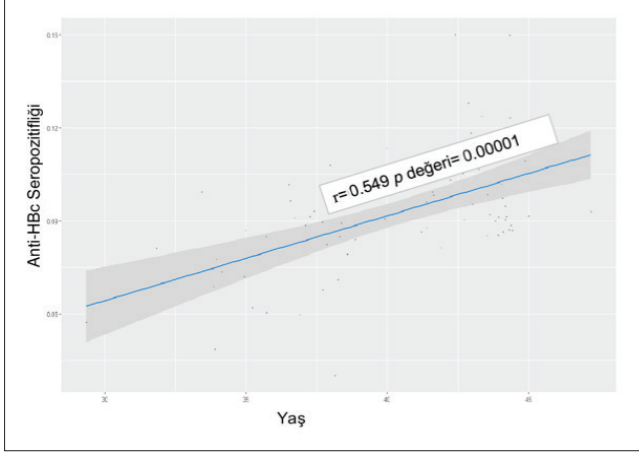
	Yıllar						Toplam	p
	2014	2015	2016	2017	2018	2019		
<b>Yaş</b>								
Mean (SD)	29.1 (9.6)	29.5 (10)	30.2 (10)	35.2 (10.2)	35.1 (10.1)	35.9 (10.1)	32.3 (10.4)	<b>&lt; 0.001</b>
Min-Maks	18-69	18-67	18-65	18-68	18-65	18-64	17-69	
<b>Cinsiyet, n (%)</b>								
Erkek	11 346 (%96.7)	10 008 (%96.1)	7368 (%96.4)	8084 (%92.8)	9021 (%91.9)	8208 (%92.7)	54 035 (%94.4)	<b>&lt; 0.001</b>
Kadın	392 (%3.3)	409 (%3.9)	275 (%3.6)	631 (%7.2)	800 (%8.1)	649 (%7.3)	3156 (%5.6)	
Toplam (Sütun, %)	11 738 (20.6)	10 417 (18.3)	7643 (13.3)	8715 (15.2)	9821 (17.2)	8857 (15.4)		

SD: Standart sapma.

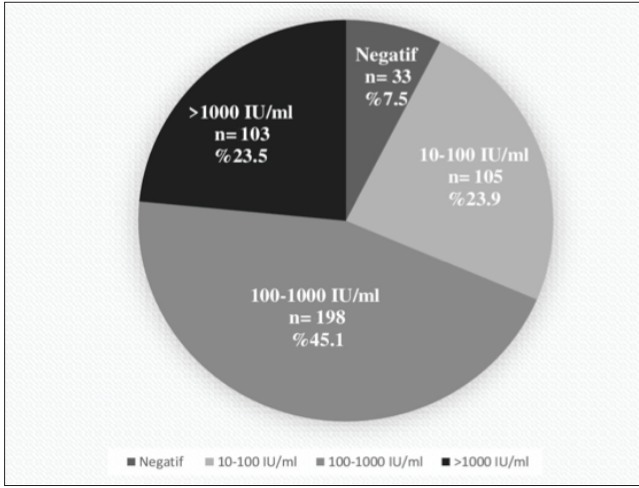
Tablo II. Yaş Gruplarına Göre Anti-HBc Seroprevalansının Değerlendirilmesi

Yıl	Yaş Grupları												Toplam	
	18-30 Yaş		31-40 Yaş		41-50 Yaş		51-60 Yaş		> 60 Yaş		Toplam		Anti-HBc	
	Anti-HBc Seroprevalansı n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı n (%)*	Anti-HBc Seroprevalansı n (%)*	
2014	%4.6 (64.6)	%10.4 (19.1)	2243 (19.1)	%17.8 (13.5)	1580 (13.5)	%22.1 (2.7)	317 (2.7)	%23.5 (0.1)	17 (0.1)	%7.9 (0.1)	11 738	%8.3 (0.2)	10 417	
2015	%4.3 (63)	%9.6 (19.3)	2012 (19.3)	%18.3 (13.7)	1423 (13.7)	%32.5 (3.8)	397 (3.8)	%33.3 (0.2)	18 (0.2)	%8.4 (0.3)	7643	%10.1 (0.8)	8715	
2016	%4.1 (62)	%9.9 (19.5)	1492 (19.5)	%18.4 (13.9)	1059 (13.9)	%29.9 (4.3)	331 (4.3)	%44.0 (0.3)	25 (0.3)	%9.9 (0.3)	9820	%9.2 (0.4)	8857	
2017	%3.3 (38.4)	%8.8 (30.5)	2659 (30.5)	%17.0 (22.1)	1930 (22.1)	%26.3 (8.4)	729 (8.4)	%37.5 (0.8)	48 (0.8)	%10.1 (0.8)	8715	%9.9 (0.3)	9820	
2018	%2.9 (37.7)	%9.2 (31.4)	3085 (31.4)	%16.2 (22.3)	2190 (22.3)	%26.4 (8.3)	815 (8.3)	%40.7 (0.3)	27 (0.3)	%9.9 (0.3)	9820	%9.2 (0.4)	8857	
2019	%2.1 (34.2)	%7.9 (32.7)	2897 (32.7)	%14.7 (23.8)	2111 (23.8)	%25.9 (8.9)	787 (8.9)	%30.3 (0.4)	33 (0.4)	%9.2 (0.4)	8857	%8.9 (0.4)	57 191	
Genel Toplam	%3.8 <b>28 966</b>	%9.2 <b>14 388</b>	<b>14 388</b>	%16.8 <b>10 293</b>	<b>10 293</b>	%26.9 <b>3376</b>	<b>3376</b>	%35.7 <b>168</b>	<b>168</b>	%8.9 <b>57 191</b>	<b>57 191</b>	%8.9 <b>57 191</b>	<b>57 191</b>	





Şekil 2. Bağışçı yaşları ile anti-HBc seropozitifliği arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan korelasyon analizi.



Şekil 3. Bağışçı geri kazanım protokolü uygulanan bağışçıların anti-HBs test sonuçları.

geri kazanım protokolü uygulanabilecek 5125 bağışçı adayının 512 (%9.9)'si protokole belirtilen testleri yaptırarak, bağışçı havuzuna dönebilmeleri adına değerlendirmeye alınmıştır. Bağışçı geri kazanım protokolü uygulanan ancak anti-HBc ya da HBV-DNA test sonucuna ulaşılmayan 73 kişi çalışma kapsamı dışında bırakılarak 439 kişiye ait sonuçlar değerlendirilmiştir. Buna göre 33 (%7.5) bağışçının anti-HBs test sonucu negatif iken; anti-HBs değeri 100 IU/ml ve üzerinde olan 301 (%68.6) kişi tespit edilmiştir. Bağışçı geri kazanım protokolü gereğince elde edilen anti-HBs test sonuçları Şekil 3'te gösterilmiştir. Bağışçı geri kazanım protokolü uygulanan 439 kişi içerisinde izole anti-HBc pozitiflik [HBsAg negatif; anti-HBs negatif; anti-HBc pozitif] oranı %7.5 (33/439) olarak saptanmış-

tir. Çalışmada, sadece bağışçı geri kazanım protokolüne dahil olan bağışçılara HBV DNA testi çalışılmış olup üç kişinin test sonucu pozitif olarak bulunmuştur. Yapılan tekrar testlerinde bir bağışçının testi pozitif sonuçlanırken (HBV DNA kopya sayısı 14 IU/ml) diğer ikisinin sonucu negatif olarak tespit edilmiştir. HBV DNA test sonucu pozitif olan bağışçı yeni örnek vermeyi kabul etmediği için takip testleri çalışılmamıştır. Böylece, bağışçı geri kazanım protokolü uygulanan kişiler arasında HBV DNA pozitiflik oranı %0.2 (1/439) olarak tespit edilmiştir. 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 dahil edilmemiştir. Sonuç olarak, geriye dönük olarak elde edilen verilerden yapılan projeksiyonda, anti-HBc testi tüm pozitif olan bağışçılara ulaşamadığı bilgisi dahilinde, anti-HBc taraması yapılarak 57 000'de 1 oranında muhtemel enfekte bağışçının yakalanabileceği öngörülmüştür.

Türk Kızılay KBM tarafından kalıcı ret kapsamına alınanlar grubunda toplam 45 bağışçının yer aldığı tespit edilmiştir. Bu gruptaki bağışçıların beşinin, merkezimizdeki geri kazanım protokolüne göre HBV yönünden Gülhane Bölge Kan Merkezi tarafından kalıcı ret durumları kaldırılan, bağışçı uygun olarak tanımlanan kişiler olduğu belirlenmiştir. Kan bağışısı için reddi kaldırılan beş bağışçıdan üçü HBV hastalık öyküsü nedeniyle; biri, diğer nedenler şeklindeki tanımlamayla, bir diğeri ise sifilis tarama testinin pozitif çıkması nedeniyle tekrardan kalıcı ret listesine alınmıştır. Dolayısıyla, tekrardan bağışçı havuzuna dahil edilen bu kişilerin bir sonraki bağışısına ait tarama test sonuçlarına ilişkin veri elde edilememiş ve HBV enfeksiyonu gelişimi açısından değerlendirme yapılamamıştır. Geriye kalan 40 kişilik grup, merkezimiz tarafından anti-HBc test sonucu nedeniyle kalıcı ret kapsamına alındığından bilgisi olmayıp, bağışçı kazanım protokolü uygulanmadan Türk Kızılay'ının bünyesindeki KBM'lere giden bağışçılardan oluşmuştur. Bu kişilerin de tümü, farklı nedenler gerekçe gösterilerek kan bağışısına kabul edilmemiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen HBsAg negatif 57 191 kişinin, 5125 (%8.9)'inde anti-HBc pozitif olarak tespit edilmiştir. Testi pozitif olan kişilerin 512'si bağışçı geri kazanım protokolü doğrultusunda, ek testler kapsamındaki anti-HBs ve HBV DNA testlerini yaptırmıştır. Anti-HBs sonuçlarına ulaşılan 439 kişi üzerinden yapılan değerlendirmede, bağışçı geri kazanım protokolüne göre 301 bağışçı yeniden bağış yapmaya uygun olarak değerlendirilmiştir. HBV DNA testi sadece bir kişide pozitif olarak bulunmuş, ilgili kişinin takip örneklerinin alınamaması nedeniyle test sonucu kesinleştirilememiştir.

Akut hepatitin konvalesan 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 edilir düzeyde anti-HBs'si olmayan kişilerde, anti-HBc tespit edilebilir tek serolojik belirteç konumundadır<sup>8</sup>. Ancak bu parametrenin rutin tarama testleri kapsamında çalışılmasındaki en önemli amaçlardan biri, sağlıklı görünen ve HBsAg negatif, anti HBc pozitif olup karaciğerinde ve/veya kanında HBV-DNA taşıyan okült Hepatit B (OHB)'li kişileri tespit edebilmektir. Bu kişiler, transfüzyon yoluyla enfeksiyon bulaşı için muhtemel kaynak durumundadırlar<sup>9</sup>.

Çalışmamızdaki anti-HBc pozitifliği yıllar bazında incelendiğinde, son üç yıla ait seropozitiflik oranlarının ilk üç yıla kıyasla daha yüksek tespit edilmesinin, bağışçı popülasyonunda yaşanmış olan değişikliğe bağlı olduğu değerlendirilmiştir. Kurumumuzun 2017 yılı itibariyle T.C. Sağlık Bakanlığı'na devir işlemleri tamamlanmış ve bağışçı popülasyon profili askerlik vazifesini yapan genç erkekler yerine, herhangi bir demografik özellik taşımayan bağışçı grubu olarak değişmiştir. Çalışmanın yapıldığı yıllardaki ortalama yaş değerinde 2016 yılı ve sonrası itibariyle yaşanan artışın ve kadın bağışçı sayısındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı saptanması, bu değerlendirmeyi destekler niteliktedir (Tablo I).

HBV ile karşılaşma belirteci olarak da değerlendirilen anti-HBc pozitifliğine ilişkin ülkemizde yapılmış en kapsamlı çalışmalardan biri Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında 23 ayrı bölgeden 5471 kişiye ulaşılarak gerçekleştirilmiş ve anti-HBc prevalansı %30.6 olarak bildirilmiştir<sup>10</sup>. Bununla beraber özellikle kan bağışçılarıyla yapılan çalışmalarda bu oranın daha düşük tespit edildiğini söylemek mümkündür; 2009-2012 yıllarında yapılan farklı çalışmalarda kan bağışçılarıyla anti-HBc seropozitiflik oranı %18-21 olarak bildirilmiştir<sup>11-13</sup>. Gülhane Bölge Kan Merkezinde anti-HBc testinin rutin mikrobiyolojik tarama testi kapsamına alındığı 2013 yılında ise bu oran 5127 HBsAg negatif bağışçı arasında %10.4 olarak bulunmuştur<sup>14</sup>. Anti-HBc pozitifliği mevcut çalışmamızda %8.9 (5125/57 191) oranında tespit edilmiştir. Ülkemizdeki çalışmaların yapıldığı tarihler göz önünde bulundurulduğunda, genel olarak anti-HBc seroprevalansındaki bir azalış eğiliminden söz edilebilir. Türkiye'de HBV aşısının rutin aşılama programına 1998 yılında dahil edildiği ve bu kapsamda aşılanan çocukların, bugünün kan bağışçıları olduğu düşünüldüğünde bu azalış ya da azalış eğilimini açıklamak mümkündür. Çalışmamızdaki bağışçıların yaklaşık yarısını (%50.6; 28 965/57 191) oluşturan 18-30 yaş grubunda yer alanlar arasında anti-HBc pozitifliğine en düşük oranda (%3.8) rastlanması ve tüm yaş grupları göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede, yaş artışıyla beraber anti-HBc seropozitifliğindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde korelasyon gösterdiğinin gösterilmesi bu görüşü destekler niteliktedir (Şekil 2).

Anti-HBc testinin tarama testleri kapsamında çalışılmasına ilişkin olarak HBsAg-negatif, anti-HBc pozitif bağışçılardan HBV-DNA varlığına bağlı olarak transfüzyon yolu ile enfeksiyon bulaşının gerçekleşebileceğinin gösterilmesi oldukça önemlidir<sup>15,16</sup>. Dünya genelinde farklı coğrafyalarda yapılan çalışmalarda anti-HBc pozitif kan bağışçıları arasında HBV DNA tespit edilme oranı %0 ila 38 arasında değişmektedir<sup>8,9,17-19</sup>. 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<sup>11-13,20</sup>. 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 %0.2 (1/439)'dir. Çalışmamızdaki PCR kitinin analitik duyarlılığı 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. Buna göre, bağışçılara

anti-HBc taraması yapıldığında, tüm HBV DNA pozitif bağışçılar bulaştırıcı kabul edildiği ve anti-HBc testi tüm pozitif olan bağışçılara ulaşamadığı bilgisi dahilinde geriye dönük olarak elde edilen çalışma verilerine göre 57 000'de 1 oranında muhtemel enfekte bağışçının yakalanabileceği öngörülmüştür. Çalışmanın kısıtlılığı olarak da değerlendirilebilecek konu, daha fazla sayıda bağışçıya geri kazanım protokolünün uygulanamamış olmasıdır. Buna bağlı olarak gerek anti-HBs gerekse de HBV-DNA testleri için kısıtlı sayıda bağışçı örneğiyle çalışma durumunda kalınmıştır.

Anti-HBc testinin rutin tarama testi olarak çalışabilmesi için belirleyici hususlardan biri ilgili test pozitifliğiyle karşılaşma sıklığıdır. Literatürde, bu konuyla ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. Liu ve arkadaşları, anti-HBc prevalansının %10'un altında görüldüğü yerlerde anti-HBc testinin tarama belirteci olarak kullanılabilirliğini bildirmişlerdir<sup>21</sup>. Başka bir yaklaşım ise HBV seroprevalansının düşük yani %2'nin altında olduğu yerlerde bu testin çalışılması yönündedir<sup>9</sup>. 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 gereken asemptomatik OHB olgularıyla, enfeksiyonun sık görüldüğü yerlerde daha fazla karşılaşılması gerçeği göz ardı edilmiş olmaktadır<sup>9</sup>. Tüm çalışma periyodu değerlendirildiğinde elde edilen %8.9'luk değer, bu testin ülkemizde rutin tarama testleri kapsamında çalışabilmesi noktasında önemli bir veri sunmaktadır. Her ne kadar tek başına bu sonuç, ilgili serolojik belirtecin tarama testlerine dahil edilebilmesi için yeterli olmasa da prevalans verilerinin takibe değer ve yol gösterici olduğu da açıktır. Anti-HBc testi hakkında karar verirken; nükleik asit amplifikasyon test (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<sup>9,22</sup>.

Anti-HBc testinin, transfüzyon güvenliği için taşıdığı önemin yanında, testin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle yüksek oranda yanlış pozitiflikle karşılaşabilmektedir<sup>23</sup>. Öyle ki, bazı çalışmalarda yanlış pozitiflik oranları %40.4 ve %60.6 gibi yüksek seviyelerde bildirilmektedir<sup>24-25</sup>. 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 yararlanılmıştır. Çalışmamızda, anti-HBc pozitif 5125 kişiden sadece 517'si bağışçı geri kazanımı protokolünün gereği olarak ek testleri yaptırmıştır. Test sonucu pozitif olan kişilerin kalıcı ret kapsamından çıkıp tekrar bağışçı olabileme olasılığının değerlendirilebilmesine yönelik olarak bağışçı 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 geri kazanım test protokolü sonuçlarına ulaşabilenler arasında yapılan değerlendirmede bağışçı geri kazanım oranı %68.6 olarak (301/439) bulunmuştur.

Hastanemizde 2013 yılındaki aynı EDQM kriterlerinin uygulanmasıyla bağışçı kaybında %46'lık bir iyileşme kaydedilerek anti-HBc pozitifliğine bağlı bağışçı kayıpları %10 seviyesinden %5.4'e kadar inmiştir<sup>14</sup>. Farklı protokoller uygulanarak bağışçı geri kazanımını sağlamak da 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 yararlanan 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<sup>4</sup>. 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. Taş ve arkadaşlarının toplam 2500 kan bağışçısıyla yaptığı çalışmada bu oran %1.8, Kaya ve arkadaşlarının yine 2500 kişiyle yaptığı çalışmada ise %2 olarak bildirilmiştir<sup>12,26</sup>. Çalışmamızda anti-HBs sonucu negatif olan toplam 33 bağışçı göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede, izole anti-HBc sıklığı %7.5 (33/439) olarak tespit edilmiştir. Anti-HBs seviyesinin düşük (< 100 IU/ml) ya da negatif saptanmasının olası diğer nedenleri 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 halihazırda kullanılan test kitlerinin duyarlılık sınırının altında kalarak tespit edilememesidir<sup>27</sup>. 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<sup>22,28</sup>.

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 dahil edilenlerden Türk Kızılayına bağış yapmak üzere başvuranlarda, serolojik testler ve NAT aracılığıyla, olası HBV enfeksiyonu gelişiminin ve takibinin yapılabilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamdaki beş bağışçının Türk Kızılay bünyesindeki KBM'lere bağış yapmak üzere başvurduğu ancak çeşitli nedenlerle bağışa kabul edilmediği tespit edilmiştir. Dolayısıyla ilgili bağışçıların HBV enfeksiyonu yönünden takibi yapılamamıştır. Bu kişilerin özellikle önceki bağışlarındaki anti-HBc pozitifliği üzerinden yeni bağışa uygun görülmemeleri, gerek bizim gibi halihazırda bu testi çalışan ya da çalışacak kurumlara Türk Kızılay arasında karşılıklı iletişimi güçlendirmeyi zorunlu kılmaktadır. Böylelikle transfüzyon güvenliği hem en üst seviyeye çıkarılmış olacak hem de gereksiz bağışçı kaybının önüne geçilmiş olacaktır.

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 altılı havuz NAT çalışıldığı takdirde bu bağışçıların yakalanamayacağı bilgisi paylaşılmıştır<sup>29,30</sup>. Hollanda'da anti-HBc testinin rutin tarama testlerine eklenmesinden sonraki ilk iki yıllık dönemi kapsayan çalışmada 382 173 bağışçı içinden 13'ünün HBsAg ve 6'lı havuz NAT ile tespit edilemediği bildirilmiştir<sup>31</sup>. 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 önlenmesi açısından yeterli olmayabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Mevcut koşullarda ülkemizde kan hizmet birimlerinin durumu göz önünde bulundularak, Süreli Bölge Kan Merkezi (BKM) statüsündeki birimlerden NAT çalışma imkanı olmayanlarda ve Türk Kızılayından 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 çalışılabilmesi için daha kapsamlı değerlendirmelerin yapılmasına gereksinim duyulmaktadır.

## ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih: 11 Mayıs 2020 ve Karar No: 2020-168) alınarak gerçekleştirildi.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Busch MP, Bloch EM, Kleinman S. Prevention of transfusion-transmitted infections. *Blood* 2019; 133(17): 1854-64. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-833996>
2. Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections: Recommendations. Geneva: World Health Organization; 2009. 4. Screening for transfusion-transmissible infections. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK142989/>
3. Afyon M, Artuk C. Hepatit B virüs enfeksiyonunda atipik serolojik profiller. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2016; 15(3): 267-76. <https://doi.org/10.5455/pmb.1-1447922695>
4. World Health Organization. (2017). The 2016 global status report on blood safety and availability. World Health Organization. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254987>.
5. Weber B. The Isolated Anti-HBc Reactivity: New Developments. *J Lab Med* 2002; 26(9/10): 451-8. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0477.2002.02094.x>
6. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components; European Directorate for the Quality of Medicines, 17.ed. Council of Europe; 2017: 213-5.
7. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı, Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, Mikrobiyolojik Testler, 2016.
8. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2007.00806.x>
9. 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. <https://doi.org/10.3324/haematol.11224>

10. Tosun S. Türkiye'de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi Yayınlarının Metaanalizi. In: Tabak F, Tosun S, editors. Viral hepatit 2013. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013: 25-81.
11. 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.
12. Taş T, Kaya S, Önal S, Küçükbayrak 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.
13. Fındık 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.07.001>
14. Yılmaz S, Çetinkaya RA, Yılmaz S, Duyan S, Avcı İY, Eygün CP. Türkiye'de kan bankacılığında yapılan rutin mikrobiyolojik tarama testlerinde bir ilk: Anti-HBc. VI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi; Antalya, Türkiye 2013: 261-2.
15. Satake M, Taira R, Yugi H. Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion* 2007; 47(7): 1197-205. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01276.x>
16. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03909.x>
17. 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. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2001.41091093.x>
18. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01396.x>
19. 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. *Virol J* 2016; 13: 36. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0492-8>
20. Yıldırım M, Yavuz MT, Özdemir 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.
21. 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. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(06\)80007-7](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(06)80007-7)
22. Pondé RA, Cardoso DD, Ferro MO. The underlying mechanisms for the 'anti-HBc alone' serological profile. *Arch Virol* 2010; 155(2): 149-58. <https://doi.org/10.1007/s00705-009-0559-6>
23. 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. <https://doi.org/10.1159/000441676>
24. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2006.00818.x>
25. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.03031.x>
26. 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.
27. 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. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2001.210603.x>
28. Sünbül M, Leblebicioğlu H, Esen S, Eroğlu 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. <https://doi.org/10.1080/00365540050165983>



29. 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. <https://doi.org/10.1111/trf.12694>
30. 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. <https://doi.org/10.1111/trf.12218>
31. 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. <https://doi.org/10.1111/trf.12962>