

İZOLE ANTI-HBC POZİTİF OLGULAR VE HEPATİT B AŞISINA YANITLARI

Yrd. Doç. Dr. Özlem KANDEMİR, Asist. Dr. Cemil BAYARSLAN, Doç. Dr. Ali KAYA

ÖZET

Hepatit B taralamaları sırasında görülen salt anti-HBc pozitifliği hepatit B serolojisinde olağan dışı bir profildir. Çalışmamızın amacı izole anti-HBc pozitif vakaların sıklığını belirlemek ve rekombinant hepatit B aşısına bu olguların yanıtını araştırmaktır. 2001 Ocak ve 2001 Aralık tarihleri arasında hastanemizde HBV serolojik göstergeleri araştırılan 1118 serum örneğinin 57'sinde (%5.1) izole anti-HBc pozitifliği saptandı. Bu gruptan çalışmaya dahil edilen 31 olgunun 15'i (%48.38) tek doz aşıya anamnestik yanıt verdi. Bu olgular ikinci kez aşılanmadı. Aynı grupta bulunan diğer 14 olguda (%45.16) üçüncü doz sonrası aşıya primer yanıt alındı. Kalan 2 olguda (%6.45) ise üç doz aşılama sonrası antikor yanıt oluşmadı. Sonuç olarak izole anti-HBc pozitif olguların çoğunda rekombinant hepatit B aşısı sonrası koruyucu antikor düzeyleri elde edildi. Bu nedenle hepatit B serolojik profili bu şekilde olan olguların aşılanmasının uygun olacağı kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: izole anti HBc pozitifliği, rekombinant HBV aşılması, antikor cevabı

SUMMARY

ISOLATED ANTI-HBC POSITIVE SUBJECTS AND THEIR RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINE

Isolated anti-HBc positivity which is observed during hepatitis B screening is an unusual profile in hepatitis B virus serology. The aim of this study was to evaluate the prevalence of isolated anti-HBc positivity and the response to recombinant hepatitis B vaccination in such cases. In our laboratory 1118 serum samples were screened for HBV serological markers between 2001 January-2001 December and 57 (%5.1) samples were found to be isolated anti-HBc positive. Thirty-one of these patients were included in this study. An anamnestic response in all cases was observed in 15 (%48.38). Recombinant hepatitis B vaccine were not administered in these subjects again. Fourteen of these 31 subjects (%45.16) were observed primary response after third dose vaccination. However in the rest two subjects (%6.45) didn't composed antibody response after third dose vaccination. In conclusion preventive antibody levels were obtained after HBV vaccination in most of the isolated anti-HBc positive persons. For this reason we believed that when these persons are found, a reasonable approach would be to recommended to the person to be vaccinated against hepatitis B.

Key Words: Isolated anti HBc positivity, recombinant HBV vaccination, antibody response

Giriş

Hepatit B virusu (HBV) ile kişinin karşılaştığını gösteren en sensitif gösterge hepatit B kor antikor (anti-HBc) cevabının varlığıdır. Anti-HBc, HBV ile infekte olmuş ve iyileşmiş tüm bireylerde bulunur. Geçmişte enfeksiyonu geçirmiş ve iyileşmiş kişilerde anti HBc ve anti HBS birlikte pozitif bulunurken, yeni infekte olan bireylerde anti HBc ve HBSAg (+)'tir. Salt anti-HBc olumluluğu HBV taramalarının yaygınlaşması ile dikkat çekmeye başlamıştır. HBS Ag veya anti-HBS ile birlikte olmayan sadece anti HBc sıklığı çeşitli çalışmalarda %20'ye varan oranlarda bildirilmektedir.(1,2). Bu durumun nedenleri sıklıkla aşağıdaki şekilde açıklanmaktadır:

1. Kişi enfeksiyonun pencere döneminde olabilir. Bu dönem akut HBV enfeksiyonlarında HbsAg'nin kaybolmasından anti-HBs'nin görülmesine kadar geçen süredir. Bu bireylerde anti-HBcIgM hemen da-
ma pozitifdir.

2. Daha önce HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde anti-HBc, anti-HBs'den daha uzun süre persiste edebilir.

3. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan bazı bireyler HBV'yi taşıyor olabilirler. Ancak konvansiyonel metodlarla HBSAg düzeyleri belirlemeyecek kadar düşüktür.

4. Yanlış pozitiflik olabilir.

Bu sayılan nedenlerin dışında genetik sebepler veya diğer hastalıklar (diabet, kronik böbrek yetmezliği, immün kompleks hastalığının varlığı vb) ile anneden bebeğe antikorun pasif olarak aktarılması da muhtemel faktörlerdir (3).

Çalışmamızda hastanemizde 1 yıl içinde hepatit belirleyicileri taranan hastaların ne kadarında izole anti-HBc pozitifliği saptandığı ve bu hastaların rekombinant hepatit B aşısına verdikleri cevaplar araştırıldı.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD

Gereç ve Yöntem

Ocak 2001-Aralık2001 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve HBV taraması yapılan 1118 hastanın sonuçları incelendi. Bunlardan HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcIgM, anti-HCV negatif, sadece anti-HBc pozitif vakalar seçildi. Bu serolojik profile sahip 57 olgudan sadece 31'i çalışma kapsamına alındı. Olgular ikinci kez geldiklerinde anti HBc testi tekrarlandı (kullanılan test tekniğine bağlı gelişebilecek yanlış olumlulukları ekarte etmek için). Bu hastalarda ayrıca HBVDNA değeri ve serum aminotransferaz (SGOT, SGPT) düzeyleri de araştırıldı. HBVDNA'sı negatif, serum aminotransferaz düzeyleri normal olan 31 hasta çalışma kapsamına alındı ve bunlara 20_g HBsAg içeren rekombinant hepatit B aşısı (Hepavax Gene B Green Cross- South, Korea) 1 doz uygulandı. Serum anti-HBs ölçümleri aşılama sonrası 15 ve 30. günlerde yapıldı. 30. günde anti-HBs yanıtı negatif olanlar 30. ve 60. günlerde tekrar aşılandı. Bir doz aşı sonrası anti-HBs titresi 50₂mIU/ml olarak saptananlar aşıya anamnestic cevap verenler olarak değerlendirilirken, üçüncü doz aşından bir ay sonra anti-HBs serum düzeyinin 10₂ mIU/ml olması primer cevap olarak tanımlandı. Çalışmaya alınmama kriterleri; immün yetmezlik durumunun olması, diğer viral hepatit belirleyicilerinin pozitif olması, immünsuppressive tedavi alınması, 65 yaş üstünde olmak, daha önce hepatit B aşısı yapılmış olması şeklinde belirtildi.

HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc and anti-HIV ticari ELİSA kiti ile (Abbot GmbH Diagnostica, Germania) belirlenirken, anti-HCV üçüncü jenerasyon ELİSA kiti (Abbot AXSYM System Texas, USA) kullanılarak çalışıldı. HBVDNA ise yine ticari bir immunassay ki-

ti (radiological molecular hybridisation assay; Abbott Laboratories Diagnostic Division, USA) ile belirlendi.

Bulgular

Bir yıllık periyotta üniversitemiz hastanesinde HBV taraması yapılan 1118 hastanın 57'sinde (%5.1) izole anti-HBc pozitifliği saptandı. Bu hastalardan sadece çalışma kriterleri dahilinde olan ve ulaşılabilen 31'i aşılama programına alındı. Hastaların 17'si kadın ve yaş ortalamaları 40.35±13.39, 14'ü erkek ve yaş ortalamaları 40.64±10.56 idi. 31 hastanın bir doz aşı sonrası serum antikor düzeylerine bakıldığında 15'inin (%48.38) anamnestic cevap verdiği gözlemlendi. Bu hastalara ikinci doz aşı yapılmadı. Kalan 16 hasta ise 30. ve 60. günlerde tekrar aşılandı. Bu hastalardan 14'ü aşıya primer cevap verirken (%45.16), 2'sinin (%6.45) üçüncü doz aşından bir ay sonra yapılan kontrolde hiçbir şekilde antikor yanıtı oluşturmadığı gözlemlendi. Aşıya anamnestic cevap verenlerin birinci ay sonrası antikor titreleri ve primer cevap verenlerin üçüncü doz aşından bir ay sonraki antikor düzeyleri tablo 1'de verilmiştir.

Tartışma

HBV enfeksiyonlarında karşılaşılan olağan dışı profillerden biri olan izole anti-HBc pozitifliği bu konuda yapılan birçok çalışmada da belirtildiği gibi az olmayan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır (4). Yurtdışında yapılmış geniş serilerde farklı oranlar verilmekle birlikte izole anti-HBc sıklığının genellikle %0.1-20 arasında olduğu belirtilmektedir (2). Anti-HBc virusla karşılaşıldığını gösteren en önemli serolojik

Tablo 1- İzole anti-HBc pozitif olgularda aşıya anamnestic cevap verenlerin birinci ay sonrası antikor titreleri ve primer cevap verenlerin üçüncü doz aşından bir ay sonraki anti-HBs düzeyleri

ANAMNESTİK CEVAP				PRİMER CEVAP			
Adı, soyadı	Yaş	Cins	1. ay sonu cevap (mIU/mL)	Adı, soyadı	Yaş	Cins	3. doz sonrası cevap (mIU/mL)
SE	34	E	200	MÖ	60	E	26
EG	13	K	850	AZ	35	E	420
AA	52	K	320	FK	49	K	1000
MT	31	E	500	SŞ	38	K	175
DD	14	K	148	RK	51	E	200
SS	38	K	430	AT	42	E	140
CK	21	E	511	NT	44	K	30
HÖ	55	E	350	SÖ	37	E	91
NN	50	E	98	GK	62	K	12
MS	25	E	175	MY	52	E	1000
TK	45	K	147	SÇ	41	E	820
GÇ	38	K	352	GÖ	36	K	121
GT	24	K	1000	ZS	39	K	111
SA	45	K	122	ÜS	42	K	467
HE	45	E	1000				

parametre olduğundan salt anti-HBc pozitifliğinin virusla karşılaşmaya mı bağlı olduğunun veya daha önce belirtilen diğer nedenlere mi bağlı olduğunun ayırt edilmesi oldukça önemlidir. Bu konu özellikle infeksiyon prevalansının yüksek olduğu endemik bölgelerde daha büyük önem kazanmaktadır. Hastalığın yüksek düzeyde endemik olduğu alanlarda oran %20.1 olarak belirtilirken, HBV seroprevalansı düşük olan bölgelerde %0.5 olarak bildirilmektedir (5). Yine McMahon ve ark'ı Alaska'da 1983'de 50.000 kişide %3 oranında izole anti-HBc pozitifliği saptanmışlardır(6). Ülkemiz HBV infeksiyonu yönünden orta endemisite kuşağında bulunmaktadır ve HBV seroprevalansı bölgeden bölgeye değişmek üzere %3.9-12.5 arasındadır (7). Ülkemizde de izole anti-HBc sıklığı çeşitli çalışmacılar tarafından araştırılmış ve farklı oranlar bulunmuştur. Özacar ve ark çalışmaları oranı %3.23 olarak bulurken (8), Badur ve arkadaşları %11.6 olarak saptamışlardır (9). Biz çalışmamızda bu oranı %5.1 olarak bulduk.

Üç doz aşılama sonrası hastalarda genel olarak anti HBs yanıtı McMohan ve arkadaşlarının çalışmasında %86.9 (6), McIntyre ve ark çalışmasında %76 olarak bulunurken (5), ülkemizde Beşişik ve ark. %75 (10), Özacar ve ark. %100 olarak (8) saptanmışlardır. Bu çalışmada ise üç doz aşılama sonrası antikor oluşma oranı %93.6 bulundu. Aşıya anamnestic cevap veren olguların daha önce HBV ile infekte olduğu ve anti-HBs titrelerinin belirlenemeyecek düzeye inmiş olabileceği düşünüldü. Aşıya primer cevap veren olguların ise izole anti-HBc pozitifliğinin yanlış pozitiflik olabileceği yorumu yapıldı. Mc Mohan ve ark. anamnestic cevap oranını hastalarında %8.1 olarak saptarken, primer cevap oranını %78.8 bulmuşlar (6), Mc Intyre ve ark. ise anamnestic cevabı %35, primer cevabı %41 olarak saptamışlardır (5). Özacar ve ark. sırayla %50 ve %50 olarak bulurlarken (8), Beşişik ve ark'ı %65 ve %10 (10), Leblebicioğlu ve ark'ı ise %42.5 ve %48.4 (3) olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise anamnestic cevap oranımız %48.38, primer cevap oranımız %45.16 idi. Olgularımızın ikisinde (%6.45) anti-HBs yanıtı üç doz aşılama rağmen gözlenmedi. Bu sonucun muhtemel nedenleri arasında tarama testleri ile saptanamayacak düzeyde HBV infeksiyonunun varlığı, primer olarak immünolojik toleransın gelişmiş olabileceği veya immünsuppressif bir durumun varlığının olabileceği belirtilmektedir (11). Bizim vakalarımızın immün supressif durumunun olmaması ve HBVDNA testlerinin negatif olması nedeniyle bu iki olguda immünolojik bir tolerans gelişmiş olabileceği daha güçlü ihtimal olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak HBsAg/anti-HBs negatif izole anti-HBc pozitif olguların birçoğunda aşılama sonrası koruyucu antikor titresi oluşmakta-

dır. Bu nedenle izole anti-HBc pozitifiği saptanan olgular özellikle endemik alanlarda yaşıyor ve HBV infeksiyonu açısından risk grubunda yer alıyorsa bir doz HBV aşısı ile aşılama ve aşıya verdiği cevaba göre ya aşılama devam edilmesi veya kesilmesi önerilebilir kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Hu M, Schenzle D, Deinhardt F, Scheid R: Epidemiology of hepatitis A and B in the Shanghai area: Prevalence of serum markers. *Am J Epidemiol* 1984,120:404-413.
2. Feret E, Larauze B, Diop B, Sow M, London WT, Blumberg BS: Epidemiyology of hepatitis B virus infection in the rural community of Tip, Senegal. *Am J Epidemiol* 1987, 125:140-149.
3. 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* 2000,32:315-16.
4. Lok ASF, Lai CL, Wu PC: Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigene in an area endemic for hepatitis B virus infection : Implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988,8:766-770.
5. McIntyre A, Tinniswood RD, Nimmo GR, Kerlin P, Wood GM: Isolated hepatitis B core antibody-can response to hepatitis B vaccine help elucidate the cause? *AustNZ J Med* 1992,22:19-22.
6. McMahonBJ, Parkinson AJ, Helminiak C et al: Responce to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1992, 103:590-94.
7. Taşyaran MA: HBV infeksiyonu epidemiyolojisi, Kılıçturgay K, Badur S (eds), *Viral hepatit 2001*, 1. Baskı Kitabında s:121-128, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.
8. Özacar T, Zeytinoğlu A, Erensoy S, Yapar N, Hoşgör M, Bilgiç A: Hepatit B virus serolojisinde salt anti-HBc olumluluğu ve HBV aşısına yanıt. *Viral Hepatit Derg* 1995,2:69-71.
9. Badur S: Posttransfüzyon hepatit sorunu. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg* 1991,21:234.
10. Beşişik F, Ökten A, Kaymakoğlu S: Immun responce to recombinant hepatitis B vaccine in persons with isolated serum antibody to hepatitis B core antigen. *Türk J Gastroenterohepatol* 1992,3:226-229.
11. Kocazeybek B, Ordu A, Ayyıldız A, Aslan M: Tek başına anti-HBc pozitifliği olan kişilerde hepatit B aşısı dozu ile antikor yanıtı arasındaki ilişki. *Viral Hepatit Derg* 2000,(2):63-66.