

Hepatit B Virus Serolojisinde Salt Anti-HBc Olumluluğu ve HBV Aşısına Yanıt

Tijen Özacar*, Ayşın Zeytinolu*, Selda Erensoy*, Nur Yapar**, Mine Hoşgör*, Altınay Bilgiç*

ÖZET

Hepatit B virus (HBV) serolojisinde olağan dışı bir profil olan salt anti-HBc olumluluğu; aşılama öncesi veya gebelik gibi nedenlerle daha yaygınlaşan HBV serolojik taramalarıyla dikkati çekmeye başlamıştır. Laboratuvarımızda ocak 1993- aralık 1993 tarihleri arasında HBV serolojik göstergeleri araştırılan 6019 serum örneğinin 195'inde (%3.23) salt anti-HBc olumluluğu saptanmıştır. Bu çalışmada salt anti-HBc olumluluğu saptanan, serum aminotransferazları normal sınırlarda ve serumda HBV-DNA olumsuz bulunan 38 olguya bir doz HBV aşısı uygulanmıştır. Aşı sonrası 15. ve 30. günlerde kan örnekleri alınarak anti-HBs araştırılmış, 19 (%50) olguda sekonder antikor yanıtı saptanmıştır. Sekonder antikor yanıtı görülmeyen olgularda aşı şeması 30. ve 60. günlerde yapılan dozlarla tamamlanmıştır. Sekonder antikor yanıtı veren olgularda anti-HBs titresi geometrik ortalaması 15. günde 4386.74 IU/L; 30. günde 1666.79 IU/L olarak bulunmuştur. Bu olgulardaki salt anti-HBc olumluluğunun daha önce geçirilen HBV enfeksiyonuna bağlı olduğu, oluşan anti-HBs yanıtının zaman içinde saptanamayacak düzeye indiği düşünülmüştür. Salt anti-HBc olumluluğu olan olguların %50'sinde primer antikor yanıtı görülmesi, HBV ile karşılaşmamış olduklarını göstermektedir. Çalışma sonuçları HBV serolojik taramaları sırasında karşılaşılan salt anti-HBc olumluluğu olan olguların aşı uygulamasına alınmalarının yararlı olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, salt anti-HBc olumluluğu, HBV aşılaması

SUMMARY

Isolated Anti-HBc Positivity in Hepatitis B Virus Serology and Response to HBV Vaccine

Isolated anti-HBc positivity which is an unusual profile in hepatitis B virus (HBV) serology has focused attention since HBV assays were started to be used routinely in different instances like prevaccination and pregnancy screening. In our laboratory 6019 serum samples were screened for HBV serological markers between January 1993- December 1993 and 195 (3.23%) samples were found to be isolated anti-HBc positive. In this study, one dose HBV vaccine was administered to 38 subjects who had isolated anti-HBc seropositivity, normal serum aminotransferase levels, and did not have serum HBV-DNA. Serum samples were collected on the 15th and 30th days of postvaccination for investigation of anti-HBs response. Nineteen (50%) subjects gave secondary antibody response. Persons who did not give secondary response were further vaccinated on the 30th and 60th days. In persons with secondary response geometric mean titer of anti-HBs was 4386.74 IU/L on the 15th day; and 1666.79 IU/L on the 30th day. It was thought that isolated anti-HBc positivity of this group was due to past HBV infection, and anti-HBs response had decreased to the undetectable levels with time. Primary antibody response in the 50% of the cases indicates that these people had not been exposed to HBV. Results of this study has showed that HBV vaccination of isolated anti-HBc seropositivity cases is appropriate.

GİRİŞ

HBV aşısının kullanıma girmesinden sonra, aşı öncesi veya gebelik gibi nedenlerle HBV serolojik taraması daha yaygın uygulanmaya başlamıştır. Taramanın yaygınlaşması ile önceleri seyrek olarak karşılaşılan salt anti-HBc olumluluğu dikkat çekmeye başlamıştır. Salt anti-HBc olumluluğu; test tekniğine bağlı yalancı olumluluk veya HBcAg ile benzer epitoplara olan antijenlere karşı oluşmuş antikorların çapraz reaksiyonuna bağlı olabileceği gibi, gerçekten HBV enfeksiyonu ile ilişkili de olabilir. HBsAg'nin saptanamayacak düzeyde düşük

olduğu kronik enfeksiyonlarda, genetik nedenlerle diğer HBV antijenlerine karşı humoral yanıt bozukluklarında, ya da eskiden geçirilmiş HBV enfeksiyonu sonrası anti-HBs düzeyinin düşmesi durumunda salt anti-HBc olumluluğu saptanabilir (2). Ayrıca akut hepatit B enfeksiyonu sırasında pencere döneminde de salt anti-HBc olumluluğu görülebilir. Bu olgularda anti-HBcIgM bakılması ile akut enfeksiyon ayrılabilir. Bu çalışmada akut HBV enfeksiyonu olmayan salt anti-HBc olumlu olgularda HBV aşısına yanıt değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bornova, İzmir

* Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

** Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

GEREÇ VE YÖNTEM

1- Salt anti-HBc olumluluğunun görülme sıklığını belirlemek amacıyla Ocak 1993-Aralık 1993 tarihleri arasında laboratuvarımızda HBV göstergeleri bakılan 6019 kan örneğinin sonuçları incelendi. HBsAg, HBeAg, Anti-HBe, anti-HBcIgM ve anti-HBs olumsuz, total anti-HBc olumlu olan örnek sayısı çıkarıldı.

2- Olgular: HBV serolojik incelemesi sırasında salt anti-HBc olumluluğu saptanan olgular test tekniğine ait yalancı olumlulukları ayırt etmek için ikinci bir kan örneği almak üzere çağrıldı. Yeni alınan örnekte tekrar salt anti-HBc olumluluğu saptananlarda serum aminotransferazlar (AST, ALT) ve HBV-DNA araştırıldı. AST ve ALT değerleri normal sınırlarda, HBV-DNA olumsuz olan ve başka bir hastalığı olmayan 38 olgu (24 kadın, 14 erkek; yaş 15-60; ortalama: 27.5; ortanca: 30) çalışmaya alındı ve 20 µg HBsAg içeren rekombinant HBV aşısı (GenHevac B, Pasteur) deltoid bölgeye kas içine uygulandı. Olgulardan aşı sonrası 15. ve 30. günlerde kantitatif anti-HBs testi için kan örnekleri alındı. Onbeşinci günde 10 IU/L'nin üzerinde anti-HBs yanıtı olan olgular üç ay sonra anti-HBs bakılmak üzere kontrole çağrıldı. 30. günde anti-HBs yanıtı olmayan olgulara 30. ve 60. günlerde iki doz daha aşı yapıldı ve 90. günde anti-HBs yanıtları araştırıldı.

3- Testler: HBV serolojik göstergeleri mikro-enzim immün assay (EIA) yöntemiyle (Organon Teknika, Hollanda) araştırıldı. Serum HBV-DNA araştırılmasında I²⁵ ile işaretli HBV probu içeren sıvı hibridizasyon kiti (Abbott Diagnostics, ABD) kullanıldı.

Tablo 1. Aşı sonrası sekonder antikor yanıtı gösteren olguların yaş ve cins dağılımları ile 15. ve 30. gün anti-HBs düzeyleri

Olgu	Yaş	Cins	Anti-HBs düzeyi (IU/L)	
			15. gün	30. gün
NT	36	K	2000	4000
BK	34	E	640	52
EÇ	28	E	2068	3000
GE	24	K	3750	1450
YU	26	E	10000	2858
CA	35	E	949	261
AC	53	E	76	60
AIÇ	40	E	23	12
LE	45	K	1015	170
MK	42	K	9981	1526
EB	35	E	9458	4859
FB	22	K	932	140
FA	29	K	1011	234
MI	44	K	85	32
MA	30	K	6984	1829
GŞ	35	K	103	22
HU	60	E	26	104
AK	22	K	1083	1000
AA	38	K	95	1744

BULGULAR

Ocak 1993-Aralık 1993 tarihleri arasında HBV serolojik göstergeleri bakılan 6019 örnekten 195'inde (%3.23) salt anti-HBc olumluluğu saptanmıştır.

HBV aşısı uygulanan salt anti-HBc olumlu, serum AST ve ALT düzeyleri normal, serum HBV-DNA olumsuz olan 38 olgudan 19'unda (%50) 15. ve 30. günlerde 10 IU/L'nin üzerinde anti-HBs yanıtı görüldü. Bu olguların yaş ve cins özellikleri ve saptanan anti-HBs düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Anti-HBs geometrik ortalaması 15. günde 4386.74 IU/L, 30 günde 1666.79 IU/L olarak bulundu. İki ortalama arasındaki fark anlamlı idi ($p < 0.05$). Anti-HBs düzeyindeki düşme 19 olgunun 15'inde (%78.9) belirgin iken, 4 olguda titrenin arttığı görüldü. Üç ay sonra ulaşılabilen beş olgudan dördünde anti-HBs düzeyi 100 IU/L'nin altında saptandı. Bu olgularda biri hariç anti-HBs düzeyleri 100 IU/L'nin altında saptandı. Sekonder antikor yanıtı veren olgulardan beşinde 15. günde saptanan anti-HBs 100 IU/L'nin altında idi. Bu olguların 38 ve daha ileri yaşlardaki olgular olması dikkat çekti.

Tek doz aşından sonra 30. günde anti-HBs olumsuz olan diğer 19 olguda 3. doz aşından bir ay sonra bakılan anti-HBs tüm olgularda olumlu bulunmuştur (primer yanıt). Çalışmamızda aşıya yanıtız olgu yoktu.

TARTIŞMA

HBV serolojik göstergelerinden anti-HBc; virüsle karşılaşmayı gösteren en duyarlı göstergedir. Buna karşın ticari olarak bulunan ve yaygın kullanılan EIA kitleleri ile yalancı olumluluk oranı oldukça yüksektir (3, 4). HBV taramaları sırasında saptanan salt anti-HBc olumluluğunun çapraz reaksiyon veren antikorlara ya da virüsle karşılaşmaya bağlı olduğunun ayırt edilmesi özellikle HBV enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelerde önem taşımaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar tek doz HBV aşısına yanıt ile durumun değerlendirilmesini önermektedir (5, 6). Çalışmamızda laboratuvarımızın verilerine göre %3.23 oranında karşılaştığımız salt anti-HBc olumluluğunun; olguların %50'sinde geçirilmiş HBV enfeksiyonuna bağlı olduğu görüldü. Diğer % 50 olguda ise üç doz uygulanan HBV aşısına primer antikor yanıtı alındığından daha önce HBV ile karşılaşmadıkları düşünüldü. Salt anti-HBc olumluluğu tarama testleri ile saptanamayacak düzeyde HBsAg taşıyıcılığında da görülmektedir (7). Böyle olgularda HBV replikasyonunun gösterilebilmesi için daha duyarlı testlere gereksinim olmakta, bunun yanı sıra normal şemada uygulanan HBV aşısına da yanıt alınmamaktadır (4). Bununla birlikte HBV aşısına yanıt olmaması primer olarak immünolojik toleransa da bağlı olabilir. Aşı ile yanıt alınmayan salt anti-HBc olumlu olgularda bu olasılığın da gözönüne alınması gerekir. Bizim çalışmamızda aşıya yanıtız olguya rastlanmadı.

HBV aşısı ile sekonder antikor yanıtı veren olgularda 30. günde bakılan anti-HBs düzeyinin 15. güne göre daha düşük olması; bu olgularda oluşan anti-HBs'nin daha kısa sürede yıkıldığını düşündürmektedir. Çalışmada planlanan üçüncü ayda anti-HBs kontrolü beş olguda gerçekleştirilebilmiştir. Bu olgularda da anti-HBs'nin daha düşük düzeylere inmesi hızlı bir antikor yıkımını desteklemektedir. Beş olguda 15. günde saptanan anti-HBs düzeyinin 100 IU/L'nin olması ve bu olguların çalışma grubunun ileri yaştaki olguları olması kişilerin yaş ile azalan immün yanıtına bağlanmıştır.

Salt anti-HBc olumluluğunda HBV aşısına yanıtı araştıran yurdumuzda yapılan bir çalışmada ilk aşı dozundan sonra %65 oranında antikor yanıtı saptanmıştır (1). Bu çalışmada üç aşı uygulamasından sonra anti-HBs yanıtı %75'e ulaşmıştır. % 25 olguda ise yanıt alınmamıştır. Bu çalışmadaki aşırı yanıt oranının ve antikor düzeylerinin daha düşük olması; olgularda diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı gibi immün yanıtı azaltan hastalıkların olması ile açıklanabilir. Bizim olgularımızın başka bir hastalığı olmaması nedeniyle aşırı yanıt daha yüksek oranda ve düzeyde olmuştur.

Sonuç olarak salt anti-HBc olumluluğu olan olgularda HBV aşılmasının yararlı olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Beştaşık F, Ökten A, Kaymakoğlu S ve ark: Immune response to recombinant hepatitis B vaccine in persons with isolated serum antibody to hepatitis B core antigen. Turk J Gastroenterohepatol. 1992, 3: 226-229.
2. Hollinger FB: Hepatitis B Virus, i FB Hollinger, RH Purcell, WS Robinson, JL Gerin, J Ticehurst, Viral Hepatitis: Biological and Clinical Features, Specific Diagnosis, and Prophylaxis, 2. Baskı Kitabında s 91, 1991, Raven Press, New York.
3. Lai CL, Lau JYN, Yeoh EK, Chang WK, Lin HJ: Significance of isolated anti-HBc seropositivity by ELISA: Implications and the role of Radioimmunoassay. J Med Virology, 1992,36: 180-183.
4. Lok ASF, Lai CL, Wu PC: Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen 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? Aust NZ J Med, 1992, 22: 19-22.
6. McMahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C ve ark: Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. Gastroenterology, 1992, 103: 590-594.
7. Silva AEB, McMahon BJ, Parkinson AJ, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM: HBV-DNA by PCR in individuals with anti-HBc as the only marker for hepatitis B infection. Hepatology, 1992, 16:65A.