

Hepatit B Virus Core Antijen ve Antikorları (HBcAg ve Anti-HBc)

Dr. A.Tevfik CENGİZ, Dr. Meltem TİBET

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

- ✓ Bu yazıda hepatit B virus core antijen ve antikorları gözden geçirilmiştir. HBcAg ve anti-HBc'nin özellikleri, bulunduğu yerler ve çeşitli hepatit formlarında tanı değerleri gözden geçirilmiş, HBcAg-HBeAg yapısal farklılıkları irdelenmiştir. Bu arada hepatit B virusun diğer antijenik markrlarınada kısaca değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virus, core antijen, core antikor

HEPATİTİS B VIRUS CORE ANTIGEN AND ANTIBODIES

- ✓ In this report, core antigen and antibodies of hepatitis B virus, their specificities, the locations where they are found, their diagnostic values and the constitutional differences of HBcAg-HBeAg were reviewed. Besides these, we briefly told about the other antigenic markers of hepatitis B virus.

Key words: HBV, HBcAg, anti-HBc

HBV infeksiyonunun bütün evrelerinde, antikor yanıtları tesbit edilebildiğinden dolayı, HBcAg önemli bir antijenik yapıdır. Dane partiküllerinin 28 nm çapındaki kor bölgelerinde bulunur. Bu nükleokapsid bölgesi, HBcAg özelliğinin yanı sıra, bu antijenin yapısal değişikliğe uğramış şekli olan HBeAg özelliğini de taşır. Her iki antijende HBV genomunun C gen bölgesi tarafından kodlanır. Yüksek oranda saflaştırılmış virion korlarından ve HBV ile infekte karaciğer hücrelerinden elde edilen tek bir predominant polipeptiddir. 22 K.Dal. büyüklüğündedir (P22) ve 183-185 aminoasitten oluşur. Proteinkinaz aktivitesi gösterir ve viral DNA'ya afinitesi vardır, ona sıkıca bağlanır. C terminal bölgesinde 40 aminoasitlik kısım arginin yönünden zengindir, bazik özelliktedir. Viral DNA ile birleşmeyi bu bölge sağlar. Kor partiküllerinin in vitro olarak iyonik deterjanlarla (pronaz; ME+SDS gibi) muamelesi sonucu, HBc aktivitesinin azaldığı, antijenitesinin değiştiği ve HBe özelliğinin ortaya çıktığı görülür. P22'nin bir parçalanma ürünü olduğu kabul

edilen 16 K.Dal. (P16) ağırlığındaki HBeAg sentezi, C geninin Pre-C bölgesi tarafından kontrol edilir. Sentez sırasında, Pre-C bölgesinin N-terminal ucundaki 19 aminoasitlik bölge "sinyal peptidi" rolü oynar ve proteinkinaz aktivitesi gösterir. Bu aktivite ile P22'nin kesilmesini sağlayıp HBeAg salınımını gerçekleştirir⁽¹⁻⁴⁾.

HBcAg ve HBeAg, belirgin aminoasid sırasını paylaşmalarına rağmen antijenik yapıları farklıdır. HBV'nin kor komponentlerine karşı gelişen immun yanıtları hayvan sistemlerinde çalışabilmek için kullanılan rekombinant HBeAg'nin, yapılan çalışmalarda pH'ya bağımlı olarak ikili HBc/HBe antijenitesine sahip olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁾. Rekombinant HBeAg pH 7.2'de hem HBc hem HBe, pH 9.6'da ise sadece HBe antijenitesine sahiptir. HBcAg, primer olarak anti-HBc monoklonal antikor(mAb), HBeAg_{9.6} ise primer olarak anti-HBe mAb'ye bağlıdır. HBeAg 7.2'nin sucroz gradient analizi ve elektron mikroskopik incelemelerinde bir partikül yapılarında toplandığı ve HBeAg determinantlarının anti-

HBe mAb 904 ve 905 ile belirlendiği gösterilmiştir. Partikulan HBcAg determinantları ise (P21) anti-HBcAg mAb 3105 ve 3120 ile belirlenir. Ek olarak, HBeAg_{7.2} preparasyonunda, HBc antijenitesi olmayan az miktarda non-partikülat HBeAg vardır. Bu melez HBcAg/HBeAg partikülü doğal olarak oluşmaz fakat, HBcAg ve HBeAg arasındaki karşılıklı bağlantıyı test etmede tek bir araştırma reagentini temsil eder ve in vivo antikor üretimini araştırmak için üç fiziksel formu kullanılır; partikülat HBcAg, partikülat HBeAg_{7.2} ve non partikülat HBeAg_{9.6}^(5,6).

HBcAg ve HBeAg epitoplarının aynı yapısal polipeptid üzerinde oluştuğunu gösteren çalışmalarda HBcAg'ye spesifik mAb 3105 kullanılmıştır. Bu antikor HBcAg partikülleri, P21 ve P16 üzerindeki ligantları belirler. HBcAg partikülleri zarf ve nükleokapsid komponentlerini içerir. HBeAg spesifik mAb 904 ise P21, P16 ile reakte olurken HBcAg partikülleri ile reakte olmaz. HBeAg mAb 905'in ise P21, P16 ve HBcAg partiküllerini ortaya çıkardığı gözlenmiştir. HBcAg ve HBeAg_{9.6} nin rekombinant şekillerine karşı ortaya çıkmış bu poliklonal yanıtlar, anti-HBc ve anti-HBe mAb larının kros inhibitör olmadıklarını gösterir. Dolayısıyla bu, HBcAg ve HBeAg epitoplarının farklı antijenik yapılar taşıdıklarının ve benzer olmadıklarının işaretidir^(5,7).

HBcAg kanda sadece Dane partiküllerinin içinde bulunur, hepatositlerde ise nükleusta yer alır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda HBcAg, Dane partiküllerinin yüzeyinde de gösterilmiştir⁽³⁾. Akut ve kronik hepatit B'li ve HBV replikasyonlu hastaların serumlarını deterjanlar ve katyonik iyonlarla muamele ettikten sonra, bu hastaların anti-HBc pozitif serumlarında HBcAg'yi tetkik etmek olasıdır.

Bu fenomen, Dane partiküllerinin denatürasyonundan çok Dane partiküllerini içeren immun komplekslerin disosiasyonu olarak yorumlanmıştır. Çünkü rekombinant HBcAg ve anti-HBc ile yapılan in vitro çalışmalarda, sodium thiocyanate ile bozulan komplekslerin tekrar oluşumu gösterilmiştir. Disosiye rekombinant HBcAg, müteakip radionimmunolojik çalışmalarda antijenitesinin kaybı olmadan tetkik edilebilmiştir. Ayrıca HBcAg'nın kompleks oluşturmadan, anti-HBc'si negatif olan veya anti-HBc yanıtı gecikmiş olan serumlarda, deterjan veya katyonik iyonlar kullanılmadan serbest olarak bulunabileceği gösterilmiştir. Hem anti-HBc pozitif hastaların serumlarında kompleks oluşturmuş HBcAg, hem de anti-HBc negatif olgularda kompleks oluşturmamış HBcAg, yoğunluk gradientlerinde Dane partikülü fraksiyonunda bulunur. HBcAg'nın Dane partikülleri üzerinde gösterilebileceği ve bunda serumda HBcAg'ye spesifik antikorlarla kompleks oluşturmuş olabileceği native Dane partikülleri ile aglütinasyon deneyleri, monoklonal spesifik antikorlarla ve elektron mikroskopik olarak agregatların müteakip değerlendirilmesi ile desteklenmiştir. Monoklonal anti-HBc sadece anti-HBc negatif hastalarda Dane partikülleri ile agregat oluşturabilir. Reaksiyonun spesifitesi anti-HBe pozitif hastalardan kompleks oluşturmuş Dane partikülleri ile paralel deneylerle doğrulanmıştır. Bu deneylerde monoklonal anti-HBc ile muameleden sonra Dane partikülleri ile aglütinasyon görülmemiştir çünkü Dane partikülleri in vivo olarak monoklonal anti-HBc ile kompleks oluşturmuşlardır. Ayrıca anti-HBc'si pozitif veya negatif hastalarda HBcAg, SDS-PAGE elektroforezle ayırmadan sonra immunoblatta 22 KD molekül ağırlığında identik bir polipeptid

olarak gösterilmiştir⁽³⁻⁵⁾.

Sonuç olarak HBcAg, HBV replikasyonlu ve anti-HBc oluşumu olmayan veya gecikmiş olan hastalarda kompleks oluşturmada serumda serbestçe dolanabilir ve Dane partikülleri üzerinde yüzeyel olarak gösterebilir. Anti-HBc oluşumu olan hastalarda da çok kısa bir süre için serbest halde serumda gösterilebilirse de süratle spesifik antikorları ile kompleksleşme özelliği, rutin tanı yöntemi olarak incelenmesinin yararlı ve kolay olmadığını göstermiştir. Bu nedenle kor bölgesi ile ilgili pratik önemi olan tek gösterge anti-HBc antikorlarıdır^(1,3).

HBcAg potent bir immunojen ve timusa bağımsız antijen özelliği göstererek yüksek titrede anti-HBc sentezine neden olur. Antikorları ve T hücre yanıtları aşağı yukarı bütün infekte hastalarda tetkik edilebilir. İnfeksiyonda diğer antikorlardan daha yaygın olarak bulunur^(5,7,8). Anti-HBc antikorlarının aktif virus replikasyonu ile birliktelik gösterdiği ve başlıca aktif immun yanıtı yansıttığı ve bunun gelişen karaciğer patolojileri ile bağlantısı gösterilmiştir. Ayrıca hepatit B'ye karşı korunmada HBcAg'ye immun yanıtların önemi araştırılmış ve maternal geçiminde anti-HBc antikorlarının düzenleyici etkisi ispatlanmıştır; ve bu çalışmalar anti-HBc antikorlarının titre ve alt sınıflarının ölçülmesi, T hücre immun yanıtları üzerine oturtulmuştur⁽²⁾. Son yıllarda da HBcAg'ye antikor yanıtları çalışılıp, klinik tablolarındaki rolleri değerlendirilirken, antikorun seviyesi ile beraber afinitesinin de değerlendirilmesinin önemi; afinitenin belirgin biyolojik özelliklerden etkilenmesinin bulunmasıyla ispatlanmıştır^(2,7,8).

HBcAg, enfeksiyonun hemen başlangıcında anti-HBc yanıtlarını tetikler ve anti-HBc IgM akut hepatitin erken bir markırı

olarak belirlenir. Beraberinde anti-HBc IgA da tetkik edilebilir. IgA ve IgM anti-HBc aktif immun yanıtı ve beraberinde gelişen karaciğer hasarını gösterir IgA seviyesi KC fonksiyonunun durumunu yansıtır⁽⁸⁻¹⁰⁾. Fonksiyon yapamayan karaciğer yeterli derecede antijenleri inaktive edemez ve barsağa geçen antijenlerde IgA antikorlarının yapımını lokal olarak uyarırlar ve antikorlar hasar görmüş karaciğerde daha az temizlenirler. Bu nedenle anti-HBc IgA HBV replikasyonundan çok HBV enfeksiyonundan sonuç alan hepatik incinmeleri yansıtır diye düşünülebilir. Sonuçta IgA ve IgM anti-HBc'nin prevalansları, titreleri ve total anti HBc karaciğer hasarının şiddeti ile artar⁽⁸⁾. Bazı çalışmalarda ise anti-HBc IgM ve viral replikasyon markırları arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HBeAg/HBV-DNA pozitif serumlarda daha yüksek anti-HBc IgA seviyelerinin olması IgA'nın da aktif viral replikasyonunun bir markırı olabileceği ile uyumludur. Bununla birlikte daha az sıklıkla bazı çalışmalarda da HBV-DNA negatif serumlarda yüksek titrede anti-HBc IgM ve IgA bulunmuştur^(8,10).

Akut HBV enfeksiyonu esnasında HBcAg ile indüklenen IgA₁ yanıtının IgM yanıtına benzer bir süresi vardır. Anti-HBc IgA₁ ve IgM seviyelerinde azalma total anti-HBc seviyelerinde azalma ile paraleldir. Başlangıçtan sonraki üç ayı içeren bu dönemde anti-HBc IgG₁ ve IgG₃ seviyelerinde artma olur. Bu anti-HBc IgA ve IgM'nin akut HBV enfeksiyonunun ilk haftaları esnasında serumda baskın antikorlar olduğunun kanıtıdır^(7,10). Ayrıca anti-HBc IgA₂ de serumda tesbit edilebilir fakat IgA₁'den çok daha düşük seviyededir. Bu nedenle anti-HBc IgA'nın total konsantrasyonunun çoğunu anti-HBc AgA₁ yansıtır. Bununla birlikte, her iki IgA alt sınıfından anti-HBc

seviyeleri akut hepatit B'nin erken döneminde pik yapar ve IgM yanıtı ile yakın paralellik gösterir⁽⁷⁾.

IgG₁, antikor sınıfları arasında ve anti-HBc alt sınıfları arasında en sık bulunan immunglobülinidir. Viral enfeksiyonlar esnasında ilk görümler IgG sınıfı IgG₃ ise de, primer herpes simplex enfeksiyonları ve akut viral hepatitte IgG₁ ilk görülen IgG alt sınıfıdır. Anti-HBc IgG₁ kronik enfeksiyonlarda genelde yüksek titrelerde bulunur (>10.000). Anti-HBc'nin diğer alt sınıf IgG'leri IgG₃' ve IgG₄ ise daha az sıklıkta ve daha düşük titrelerde dir^(7,10).

Anti-HBc IgG₃'ün varlığı devam eden bir antijenik stimülasyonu yansıtır. HBV-DNA pozitif serumlarda daha yüksek seviyede ve daha sık olma eğilimindedir. IgG₄ sınırlı yanıtında benzer şekilde devamlı bir antijenik stimülasyon neden olur. Anti-HBc IgG₃ seviyeleri, anti-HBc IgA₁'in yüksek seviyeleri ile önemli oranda korelasyon halindedir. Enterasan olarak akut hepatitin başlangıcından yaklaşık 1 yıl sonra tetkik edilir ve ayrıca anti-HBe için pozitif, HBV-DNA için negatif olan hastalarda da tetkik edilebilir^(7,10).

Anti-HBc IgG₁ ve IgG₃ yanıtının en yüksek titrede gelişebilmesi için gereken süre, HBsAg'nin hızla temizlendiği hepatit B hastalarında, yavaş temizlenme gösteren hastalardan daha kısa bulunmuştur⁽⁷⁾. HBsAg temizlenmesi yavaş olan hastalarda anti-HBc IgM'den IgG üretimine, hızlı HBsAg temizlenmesi olan hastalardan daha yavaş bir geçiş vardır. Bunun mekanizması HbsAg'yi daha hızlı temizleyen hastalarda HBV ile enfekte hepatositlere daha etkili sitotoksik Th yanıtlarının olması ile açıklanabilir. Böylece dolaşıma daha fazla HBcAg salınır. Ters olarak gecikmiş bir humoral anti-HBc yanıtı HBcAg'ye daha az etkili bir T hücre yanıtını gösterebilir. Bu

ayrıca HBsAg'nin daha yavaş temizlendiği hastaların serumlarında daha uzun süre HBV-DNA'nın bulunmasıyla desteklenmiştir ve bu intakt HBV üreten hepatositlerin hala HBV üretilip dolaşıma verdiğinin bir işareti olabilir. Ayrıca hastalığın başlangıcından bir hafta sonra HBV-DNA'nın serumda bulunması, HBsAg'nin yavaş temizlenmesi ile paraleldir, bu da HBV-DNA'yı erkenden temizlemeyen hastaların prognozlarının daha az iyi olacağını gösterir^(5,7).

HBc antikorlarının izotip değişikliklerine rağmen zıt olarak HBeAg, tama yakın düşük titrede (<1.000) IgG yanıtı verir, spesifik IgM ve IgA izotipleri tetkik edilemez⁽¹⁰⁾. Anti-HBc ve anti-HBe immunglobülin dağılımında görülen bu farklılık HBcAg determinantlarının T hücreden bağımsız antikor üretimi yapabilmesindedir. Bununla birlikte aynı partikül içindeki HBeAg determinantları bunu yapamaz, kuvvetle T hücre bağımlıdır. HBcAg ise hem T hücre bağımsız hem de T hücre bağımlı antijen özelliğini gösterir. HBe-Ag'nin en büyük immunolojik özelliği T hücrelerini kuvvetle stimule edebilmesi ve zayıf bir B hücre stimülatörü olmasıdır. Bu nedenle HBcAg ve HBeAg arasındaki ayırıcı özellik, HBcAg'nin Th hücrelerinin yokluğunda direkt olarak B hücrelerini aktive etmesidir^(7,11).

HBcAg ve HbeAg_{9,6}, T helper hücre seviyesinde yüksek oranda kros reaktiftir ve bu HBcAg/HBeAg ardışıklığı olan sentetik peptidlerin in vivo anti-HBc antikorunu üretimini başlatabilmesi ile gösterilmiştir⁽⁸⁾. Böylece HBeAg spesifik Th hücreleri, HBcAg spesifik antikor üretimini indüleyebilirler. HBeAg salgılandığında serumda yüksek oranda bulunduğundan, anti-HBc ürettirebilen TH hücre topluluğunu genişletebilir ve böylece yüksek konsantrasyon-

larda dolaşan HBcAg ihtiyacını azaltabilir. Ters olarak, HBcAg'nin spesifik antikor üretimi B hücre seviyesinde daha az etkilidir. Üretilen anti-HBe antikor, serumdaki fazla HBeAg ile immun kompleks yaptığından anti-HBc antikor ile karşılaştırıldığında daha az oranda tetkik edilir. Toplu olarak, HBcAg'nin T hücre bağımsızlığı, Th hücre seviyesinde HBcAg ve HBeAg'nin kros reaktivitesi ve serumda HBeAg'nin yüksek oranda varolması, insanda HBV infeksiyonu esnasında, HBcAg ve HBeAg'ye antikor üretimi arasındaki dispariteyi açıklayabilir^(5,8,11).

HBcAg'ye immun yanıtlar HBV'ye immünitede önemli olabilir. Şempanzelerin rekombinant HBcAg/HBeAg ile immunizasyonunun HBV ile karşılaşmadan sonra hastalığı önleyebileceği, en azından hastalığı sınırlayabileceği gösterilmiştir^(2,5). Fakat bu korumanın mekanizması, HBcAg spesifik antikorların nötralizan antikorlar olmaması, HBV infeksiyonunu önleyememelerinden dolayı bilinmemektedir⁽⁴⁾. Zarf nükleokapsid antijenlerinin aynı partikül içerisinde (örn: virion) olduğu müddetçe, HBcAg spesifik Th hücrelerinin nükleokapsid epitoplariyle beraber zarfada antikor üretimi yapacakları hakkındaki yakın gözlem HBcAg immünizasyonunun koruyucu etkisini açıklayabilir^(5,8). İnbred fare susularında HBcAg immunitesi çalışmak için yapılan çalışmalarda, timusa bağımsız antijen olarak görev yapan HBcAg'ye spesifik T hücrelerinin HBsAg'ye karşı fonksiyonel yardım sağladığı gösterilmiştir. Fareler ilk sensitizasyondan sonra HBV'ye tekrar maruz kaldıklarında ABsAg'ye karşı B hücre yanıtlarını potansiyalize edebilmişlerdir. Bu gözlem sonucu, artmış T hücre ve B hücre immünitesi gösteren HBcAg'nin T hücre bağımsız doğası, aşı gelişiminde büyük bir avantaj sağlamıştır.

Bu özellikle T hücre uzlaşımı aşı alıcılarında önemli olabilir. Ayrıca şempanzelere anti-HBc monoklonal antikorlarının verilmesinin T hücre sitotoksitesinde önemli bir azalmaya neden olduğu ve karaciğer hücre hasarı ile birlikte HBV viremi süresini azalttığını gösteren çalışmalarda vardır⁽²⁾. Bu gözlemler, infeksiyon esnasında anti-HBc'nin erken üretimi, plasentaya aktif transportu hipotezlerinin virus ile infekte hücrelerde yıkım ve değişikliklerle ilgili olduğunun varsayılmasını sağlar^(2,5).

B tipi AVH tanısında en önemli serolojik gösterge anti-HBc IgM'dir, tek başına HBsAg tayini yanıtlara yol açabilir. Ancak anti-HBc IgM B tipi AVH için spesifik olmayıp, akut veya devam etmekte olan bir HBV infeksiyonunda işaretidir^(1,6,9). Bu yüzden Anti-HBc IgM mutlaka klinik tablo gözönünde bulundurularak değerlendirilmelidir; taşıyıcılık, kronik hepatit ve karaciğer sirozu gibi durumlarda da pozitif olabilir. Taşıyıcıların %20'sinde, kronik hepatitlerin ise %80'inde düşük titredede olsa bu antikorlara rastlanır⁽¹⁾. Ancak farklı gruplardaki pozitiflikler karşılaştırıldığında önemli titre düzeyi bulunmaktadır. Akut olgularda saptanan pozitiflik çok yüksek değerlerde iken diğer tip olgularda görülen pozitiflik düşük düzeydedir. Ayrıca kronik HBV infeksiyonlarında Anti HBC IgM'in pozitiflik oranlarının %20-100 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu geniş değişim farkı, hastaların örneklendirilmesi ile birlikte, anti HBc'nin tetkiki için kullanılan yöntemde bağlı olabilir. Genelde enzim immünoassay daha sensitif iken radioimmünoassay daha spesifikdir. Ayrıca kronik HBV infeksiyonlarında serum anti-HBc IgM seviyeleri küçük bir aralıkta bulunduğundan cut-off seviyesinin seçimi de sonuçları etkileyebilir^(1,4,5,9).

Anti-HBc IgM'nin birçok HBV'nin peristan taşıyıcılarında devamlı varlığı ve aktif karaciğer hastalığı ile belirgin birlikteliği tamamen açıklanamamış faktörlerdir. Bazı çalışmalarda devam eden anti-HBc IgM reaktivitesinin HBV replikasyonu ile bağlantılı olduğu ve beraberinde DNA polimeraz, HBeAg ve HBV-DNA pozitifliğinin bulunduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾. Bazı çalışmalarda ise devam eden anti-HBc IgM pozitivitesinin infekte hepatositlerde HBcAg'nin gösterilmesinin bir markırı olabileceği üzerinde durulmuştur. Sitotoksik lenfositlerle infekte hepatositlerin tahrip edilmesi ile intraselüler HBcAg'nin salınımı olabildiği ve bunun devamlı bir immun stimülasyon yaparak düşük seviyede IgM antikor yanıtına neden olduğu düşünülmüştür^(2,8,12,13). Her iki hipotezde doğru olabilir⁽⁶⁾. Yalnız son yıllarda anti HBc pozitifliğinin viral replikasyondan çok karaciğer patolojisi ile ilgili olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır. Kronik hepatitli hastaların immunosupresif tedavileri esnasındaki gözlemler bu görüşü desteklemektedir ve anti-HBc IgM'in interferon tedavisine yanıtı gözlemede önemli olup olmadığı tartışılmaktadır. İnterferon tedavisine yanıt veren hastalarda e-serokonversiyonu esnasında anti-HBc IgM'de artma gözlenmiştir⁽¹²⁾. Bu HBV ile infekte hepatositlerin eliminasyonunda anti-HBc IgM'nin bir rol oynayabileceğini gösterebilir. Çünkü IgM antikor komplemanı fikse edebilir ve komplemanla düzenlenen bir hücre lizisini indükleyebilir^(4,5,8,12). Ayrıca bazı çalışmalarda şempanzelere anti-HBc monoklonal antikorlarının verilmesinin T hücre otoksitesinde önemli bir azalmaya neden olduğu ve karaciğer hücre hasarı ile birlikte HBV viremisinin süresini azalttığı gösterilmiştir. Bu gözlemler nedeniyle HBcAg'ye antikor yanıtlarının başlıca aktif immun

yanıtı yansıttığı görüşü ağırlık kazanmıştır⁽⁸⁾.

Kronik HBsAg taşıyıcılarında anti-HBc IgM'nin varlığını gözönünde tutan diğer bir önemli olay, akut olgularda 19S sedimentasyon sabitli pentamer molekülü anti-HBc IgM antikorlarının çoğunluğu teşkil etmesidir. Kronik taşıyıcılarda ise 7S sedimentasyon sabitli monomerik anti-HBc IgM'ler baskındır. Bu gözlem anti-HBc IgM miktarlarının belirlenmesi ve 7S ve 19S komponentlerine ayrılmasının akut ve kronik HBV infeksiyonları arasında daha iyi ayırım yapılabilmesini sağlar. Ayrıca kronik hepatitlerde akut hastalık için spesifikitenin tayininde 19S anti-HBc IgM'lerin tanınasal değeri olabileceğini düşündürür^(4,6,9).

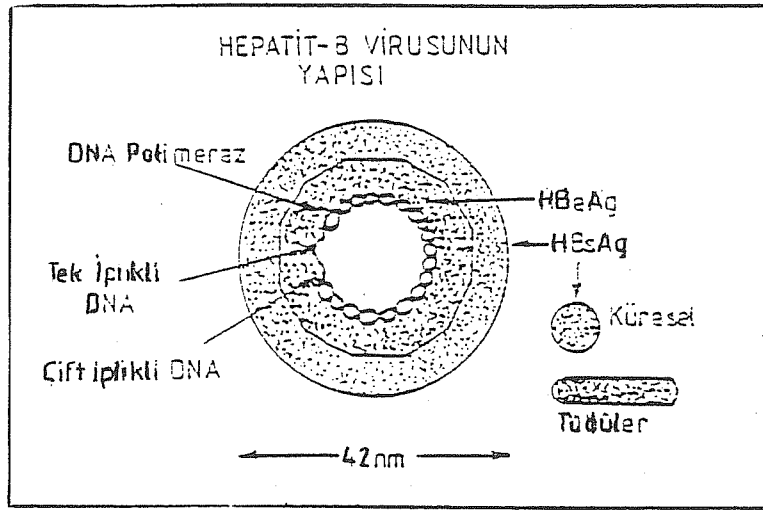
Hepatit B taşıyıcılarında anti-HBc'nin devamlı yokluğu ise sık olmayan bir fenomendir ve klinik önemi bilinmemektedir. Değişmiş bir HBV ile infeksiyondan veya HBcAg'ye özel bir immunolojik toleranstan kaynaklanabilir. Anti-HBc'nin yokluğunun kronik karaciğer hasarının gelişimi ile birlikte mi olduğu konusunda takip çalışmalarına gerek vardır^(3,14).

HBsAg ve anti-HBs gibi HBV markırınının olmayıp tek başına devamlı anti-HBc'nin tetkik edilmesinin klinik önemi ise henüz belirlenememiştir. Böyle kişilerin serumlarında bir çalışmada %30-35 oranında HBV-DNA tetkik edilmiştir. Diğer HBV serolojik markırınının geliştirilememesi ve HBV-DNA'nın kalması bu bireylerin yakın infeksiyondan iyileştiğinden çok kronik HBV taşıyıcıları olduğunu düşündürür^(8,15). Bu tip taşıyıcıların kanları düşük seviyede viral replikasyon düşünülduğünden dolayı potansiyel olarak infeksiyöz kabul edilir⁽¹⁵⁾. Ayrıca izole anti-HBc'nin varlığı, HBV core antijeni ile benzer antijenik etipotları paylaşan değişik

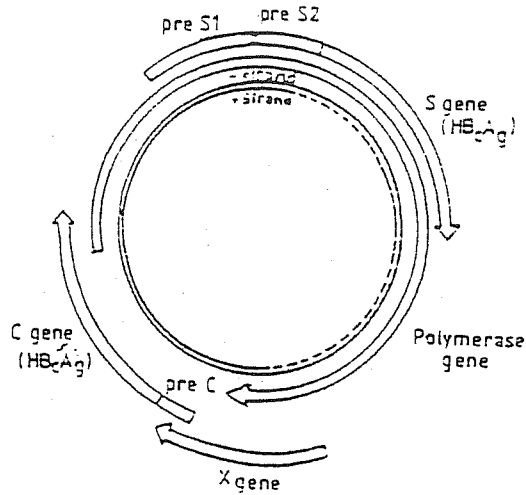
bir virusla olan C hepatitinde gösterilebilir. Bazı çalışmalarda kan alıcılarda izole anti-HBc ile C hepatiti arasında yakın bir bağlantı bulunmuştur⁽¹⁴⁾. İzole anti-HBc ile birlikte olan kronik hepatitin, kronik HBV infeksiyonunun bir şekli mi yoksa C hepatitinin bir varyantı mı olduğu henüz açıklık kazanmamıştır. Bu nedenle izole anti-HBc pozitivitesi olan bireylerin kan bağıışı yapmaması posttransfüzyon hepatiti gelişme riski nedeniyle mantıklıdır⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Anti-HBc IgM'nin perinatal geçişte de önemli olduğu bildirilmiştir. Perinatal bulaşma yüksek oranda HBV taşıyıcılığına neden olduğu için çok önemlidir. Yenidoğan döneminde virusun alınması immun siste-

min immatür olması nedeniyle çoğunlukla kronikleşmeyle sonuçlanmaktadır. Özellikle HBcAg pozitif olan annelerin bebeklerine virusun bulaşması sonucu kronik hepatit gelişme riski %90'dan fazladır. HBeAg ve viral DNA'nın HBV vertikal transmisyonunu tahmin etmede daha önemli markırlar olmalarına rağmen annede anti-HBc IgM'nin pozitifliği, maternal infektivitenin markırı olarak gözönünde tutulabilir. Transplental veya perinatal HBV infeksiyonunda maternal anti-HBc antikorlarının fetusta varlıkları veya yokluklarını belirlemenin, HBV inkubasyonunu uzatmada veya enfeksiyonu önlemede belirleyici bir rolü olabilir⁽¹⁹⁾.



Şekil-1: Hepatit B virusunun şematik yapısı



Şekil-2: Hepatit B Viral DNA'nın şematik yapısı

Geliş Tarihi: 16.02.1994

Yayına Kabul Tarihi: 14.07.1994

KAYNAKLAR

1. Badur S: Hepatit B virusu (HBV)-Viroloji ve serolojik tanı. ed. Kılıçturgay K'dan. Viral Hepatit'92. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 1992; 45-55.
2. Wen YM, Duan SC, Howard CR, et al. The affinity of anti-HBc antibodies in acute and chronic hepatitis B infection. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 83-86.
3. Möller B, Hopf U, Stemerowicz R, et al. HBcAg expressed on the surface of circulating Dane particles in patients with hepatitis B virus infection without evidence of anti-HBc formation. *Hepatology* 1989; 10: 179-185.
4. Milich DR, McLachlan A, Thornton GB, et al. Antibody production to the nucleocapsid and envelope of the hepatitis B virus primed by a single synthetic T cell site. *Nature* 1987; 329: 547-549.
5. Milich DR, McLahchan A, Stahl S, et al. Comparative immunogenicity of hepatitis B virus core and e antigens. *J Immunol* 1988; 141: 3617-3624.
6. Lai CM, Tong MJ, Nowicki MJ, et al. Is anti-HBcIgM a useful clinical test in patients with HBsAg-positive chronic hepatitis or primary hepatocellular carcinoma? *Hepatology* 1988; 8: 514-517.
7. Sallberg M, Norder H, Weiland O, et al. Immunoglobulin isotypes of anti-HBc and anti-HBe and HBV-DNA elimination in acute hepatitis B. *J Med Virol* 1989; 29: 296-302.
8. Luo KX, Lu SQ. Significance of various classes of anti-HBc in individuals with chronic asymptomatic HBV infection. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 160-162.
9. Lemon SM. What is the role of testing for IgM antibody to core antigen of hepatitis B virus? *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 201-204.
10. Sallberg M, Norder N, Magnus OL. Comparison of class and subclass distribution of antibodies to the hepatitis B core and B e antigens in chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1990; 30: 1-6.
11. Szmuness W, Aher HJ, Kane AA, et al. HBcAg induced T-cell independent anti-HBc production in chronic HBcAg carriers. *Arch Virol* 1992; 2: 29-35.
12. Heather MS, Johnson YN, Davies SE, et al. Significance of serum IgM anti-HBc in chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 1992; 26: 16-20.
13. Krugman S, Reesink HW, Beasley RP, et al. Absence of free core antigen in anti-HBc negative viremic hepatitis-B carriers. *Arch Virol* 1992; 24: 39-41.
14. Lee JH, Paglieroni TG, Holland PY and Zeldis JB. Chronic hepatitis B virus infection in an anti-HBc-nonreactive blood donor. *Hepatology* 1992; 16: 24-30.
15. Lua KX, Rony Z, Chao H, et al. Hepatitis B virus DNA in sera of virus carriers positive exclusively for antibodies to hepatitis B core antigen. *J Med Virol* 1991; 35: 55-59.
16. Smith JR, Robeson W, Maynard JE, et al. Hepatitis-B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. *J Hepatol* 1993; 17: 288-293.
17. Lai NK, Lai MF, Leung NW, et al. Hepatitis B With isolated serum antibody to hepatitis B core antigen. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 79-83.

18. Young MR, Holwich CS. The hepatitis serologic finding anti-HBc alone, circulating viral DNA and interpretation of findings. *Schweiz Med Wochenscr* 1993; 123: 1193-1202.
19. Gussetti N, Largaiolli G, D'Elia R. Absence of maternal antibodies to hepatitis B core antigen and HBV vertical transmission: one case of infection Notwithstanding passive-active prophylaxis. *Infection* 1988; 3: 167-170.

