

İzole Anti-Hbc Pozitifliği Saptanan Hastaların Hepatit B Aşısına Karşı İmmün Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Davut ÖZDEMİR¹, Zeynep YILMAZ¹, İrfan ŞENCAN², Mustafa YILDIRIM¹, Abdülkadir KÜÇÜKBAYRAK¹

¹Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Düzce, ²S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Hepatit B için yüzey antijeni ve antikorunun negatif, yalnızca anti-HBc total pozitifliği olan hastalar ile zaman zaman karşılaşmaktadır. Kliniğimizde Kasım 2000- Haziran 2004 tarihleri arasında hepatit belirteçleri araştırılan 767 hastadan 39'unda (%5,8) izole anti-HBc pozitifliği saptanmıştır. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastaların 14'ü kadın, 25'i erkek olup, ortalama yaş 49,8±10,33 idi. Bu hastalara 0, 1 ve 6. aylarda rekombinant hepatit B virüs aşısı uygulandı. Her aşılama 1 ay sonra anti-HBs titresi kontrol edildi. Hepatit belirteçleri 3. kuşak ELISA testi ile çalışıldı. Olguların 1'inde (% 2,6) HBeAg, 10'unda (%25,6) anti-HBe ve 3'ünde (%7,7) anti-HCV pozitifliği saptandı. Birinci aşından sonra 20 (% 51,2) hastada, 2. aşından sonra 31 hastada (%86,1) ve 3. aşından sonra 32 hastada (% 91,4) anti-HBs düzeyi ≥ 10 IU/L saptandı. 4 kişi 2. ve 3. aşılama katılmadı, 1 kişi 3. aşılama katılmadı. İki (% 5,1) olguda 3 doz aşılama sonrası yeterli bağışıklık sağlanamadı. Sonuç olarak izole anti-HBc pozitif olan kişilerde aşılama ile yüksek oranda koruyucu antikor titresi sağlanmıştır. Bu hastalarda doğrudan nükleik asid testleri yapmak yerine yalnızca aşıya yanıt oluşturmayan hastalarda bakılması ile önemli oranda tasarruf sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, izole anti-HBc, aşılama

Evaluation of Anti-Body Response of Anti-Hbc Only-Positive Patients to Hepatitis-B Vaccine

SUMMARY

We sometimes meet some patients with HBsAg and anti-HBs negativity, and anti-HBc total positivity only. These patients are called as isolated anti-HBc positive. Thirty nine (5.80%) of total 767 patients applied to our outpatient clinic showed isolated anti-HBc positivity between November 2000-June 2004. Thirty nine patients were taken into study (14 female and 25 male). The mean age was 49,8±10,33. Patients were vaccinated with recombinant HBV vaccine at months 0, 1 and 6. Anti-HBs titers were performed after one month for each vaccination. Hepatitis markers were detected by third generation ELISA method. Among these subjects HBeAg, anti-HBe, and anti-HCV positivity were found in 1 (2,6%), 10 (25,6%) and 3 (7,7%) cases, respectively. The patient's numbers whose Anti-HBs titers were detected ≥ 10 IU/L after first, second and third vaccination were 20 (51,2%), 31 (86,1%) and 32 (91,4%) patients, respectively. Four of 39 patients were lost on second and third vaccination whereas one of them on third only. Immunity was insufficient (<10 IU/L) in 2 (5,1%) cases after 3 total doses of vaccination. As a result, high ratio of preventive antibody titers can be achieved with vaccination in isolated anti-HBc positive patients. Looking for nucleic acid tests in nonresponder patients instead of all in these patients can be cost-effective.

Key words: Hepatitis B, anti-HBc only, vaccination

GİRİŞ

Hepatit B enfeksiyonunda diğer serolojik göstergeler olmaksızın anti-HBc'nin tek başına saptanması izole anti-HBc pozitifliği olarak adlandırılır (1). İzole anti-HBc sıklığı çeşitli toplumlarda % 0,1-20 arasında değişmektedir (2). Ülkemizde bu oranın ortalama %3-5 olduğu bilinmektedir (3). İzole anti-HBc pozitifliği çeşitli şekillerde

yorumlanabilir. Ditiyotreitöl, sistein, sodyum metasülfid gibi indirgeyici maddeler kullanımı sonucunda kaybolan ve IgM yapısındaki maddelerin neden olduğu bir "yalancı" pozitiflik yada tanısız sistemlerden kaynaklanan yalancı pozitiflik (%1-2) olabilir. Bunun dışında akut enfeksiyonlarda HBsAg kaybolmuştur, ancak anti-HBs henüz oluşmamıştır (pencere dönemi); veya HBsAg'

Tablo 1 : İzole anti-HBc pozitif hastalarda saptanan diğer serolojik belirteçler (%)

Belirteç	Erkek (25)		Kadın (14)		Toplam (39)	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
HbeAg (+)	1	4	0	0	1	2,6
Anti-Hbe (+)	5	20	5	35	10	25,6
HbeAg (-) , Anti-Hbe (-)	19	76	9	64	28	71,7
HCV (+)	2	8,0	1	7,1	3	7,7
HIV (+)	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tablo 2 : İzole anti-HBc pozitif hastaların hepatit B aşısına yanıt oranları (%)

Antikor titresi	1. doz aşılama	2. doz aşılama	3. doz aşılama
Anti-Hbs (<10 IU)	48,7	11,4	8,5
Anti-HBs (>10 IU)	51,2	88,6	91,5
Anti-HBs (10-50 IU)	25,6	40,5	20,0
Anti-HBs (>50 IU)	25,6	43,2	71,4

nin saptanamayacak düzeyde var olduğu kronik infeksiyonlar söz konusudur yada HBV antijenlerine karşı humoral yanıtta bir bozukluk vardır ve diğer antikorlar oluşmamaktadır. Ayrıca anti-HBs'nin zaman içinde kaybolmuş olması; ya da özellikle diyabetliler ile böbrek hastalarında sık görülen bir durum olan anti-HBs oluşturamama söz konusudur. HBcAg ile antijenik determinantları paylaşan virüslerle (HCV gibi) oluşan infeksiyonlarda ve nihayet, anti-HBc, anneden bebeğe yada kan transfüzyonu sonucu pasif olarak aktarılmış olabilir (4,7). Bu çalışmada izole anti-HBc pozitifliği olan kişilerde hepatit B aşısına immün yanıtın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Kasım 2000 ve Haziran 2004 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde çeşitli nedenlerle hepatit belirteçleri araştırılan 767 hasta dahil edilmiştir. HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgM negatif, anti-HBc IgG pozitif olan 39 hasta çalışmaya alınmıştır. Olgulara anti-HCV , anti-HIV, HBeAg ve anti-HBe bakılmıştır. Hastaların hepatit belirteçlerinin araştırılma-

sında III. Jenerasyon ELİSA (MEIA Axsym-Abbott) testi kullanılmıştır. Tüm olgulara 0 , 1 ve 6. aylarda rekombinant hepatit B virüsü aşısı deltoid kas içine yapılmıştır. Her uygulamadan 1 ay sonra anti-HBs çalışılmıştır. Anti-HBs titresi ≥ 10 IU/L anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasındaki farkların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmış ve anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastaların 14'ü (% 35,9) kadın, 25'i (% 64,1) erkek olup, yaş ortalaması $49,9 \pm 10,33$ (yaş aralığı; 24-67) idi. Olguların 1'inde (% 2,6) HBeAg, 10'unda (% 25,6) anti-HBe ve 3'ünde (% 7,7) anti-HCV pozitifliği saptandı. Olgularımızın hiçbirinde anti-HIV pozitifliği izlenmedi. İzole anti-HBc pozitif hastalarda saptanan serolojik belirteçler Tablo 1'de toplu olarak gösterilmiştir. Hastalarda birinci aşından sonra % 48,7, 2. aşından sonra % 11,4 ve 3. aşından sonra % 8,5 oranında anti-HBs 10 IU/L düzeyinin altında kalmıştır. Buna karşılık, birinci aşından sonra 20 hastada (% 51,2), 2. aşından sonra 31 hastada (% 86,1) ve 3. aşından sonra 32 hastada (% 91,4) anti-HBs düzeyi ≥ 10 IU/L saptandı. Toplam 3 doz aşılama sonrası hastaların % 20,0'ında 10-50 IU arası

anti-HBs titresi elde edilirken, hastaların % 71,4'ünde 50 IU düzeyinin üzerinde anti-HBs titresi elde edilmiştir (Tablo-2). Dört kişi 2. ve 3. aşılama katılmadı, bir kişi 3. aşılama katılmadı. İki (% 5,1) olguda 3 doz aşılama sonrası yeterli bağışıklık sağlanamadı. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastalarda hepatit B şısına yanıt oranları açısından kadınlarla (%100) erkekler (%90) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

HBV enfeksiyonunda diğer serolojik göstergeler olmaksızın anti-HBc'nin tek başına saptanması izole anti-HBc pozitifliği olarak adlandırılır (1). İzole anti-HBc sıklığı çeşitli toplumlarda % 0,1 ile %20 arasında değişmektedir (2). Ülkemizde yapılan çalışmalar bu oranın ortalama %3-5 kadar olduğunu göstermektedir (3). Bizim çalışmamızda hepatit B ile karşılaşmış olanların % 5,8'inde izole anti-HBc belirlendi.

İzole anti-HBc pozitifliği olan vakalarda yapılan aşılama çalışmaları sonucunda yüksek oranda koruyucu titrede antikör titresi elde edildiği bildirilmektedir. Ural ve ark. 48 hastada yaptıkları 3 doz aşılama sonrasında antikör titresi ≥ 10 IU/l olanların oranını % 89,6 olarak saptamıştır (5). Sünbül ve ark. 33 izole anti-HBc pozitif hastalarında 1. doz aşılama sonrası % 48,4, 2. dozdan sonra % 63,6 ve 3. dozdan sonra % 90,9 oranında ≥ 10 IU/l antikör titresi elde etmişlerdir (6). Bizim izlediğimiz hastaların; birinci aşılama sonrası % 51,2'inde, 2. aşılama sonrası % 88,6'sında ve 3. aşılama sonrası % 91,5'inde anti-HBs düzeyi ≥ 10 IU/L saptandı.

Bu çalışmada 3 doz aşılama rağmen 2 olguda bağışıklık sağlanamadı. Literatürden edinilen bilgiler ışığında, HbsAg'nin saptanamayacak düzeyde var olduğu kronik enfeksiyonlar veya mutant suşlarla enfeksiyon gibi nedenlerden dolayı bu olgulara HBV-DNA çalışılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz (4,8).

Anti-HBs'nin zaman içinde kaybolduğu durumlarda da izole anti-HBc pozitifliğine rastlanıldığı bilinmektedir. Bu immün olgularda 1. aşılama sonrası erken dönemde yüksek titrede anti-HBs yanıt oluşmaktadır (anamnestik veya sekonder yanıt) (7). Bizim çalışmamızda 1. doz aşılama sonrası 10 (% 25,6) hastanın antikör titresi > 50 IU/l saptanmıştır.

HBV enfeksiyonunun diğer virus enfeksiyonlarıyla (HCV, HIV gibi) birlikteliği HBV replikasyonunu azaltmaktadır. Bu gibi durumlarda da izole anti-HBc pozitifliğine rastlanmaktadır (7). Bu çalışmada 3 (%7,7) vakada anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan hastalarda HBV DNA pozitiflik oranları bakılan yöntemle göre değişmek üzere % 0-21,4 arasında bulunmuştur (7-11).

İzole anti-HBc pozitif hastalarımızda aşılama sonucunda % 91,4 oranında koruyucu titrede antikör titresi elde ettik. Sonuç olarak bu vakaların doğrudan DNA araştırması yerine aşılama ve sadece aşılama yanıt vermeyenlerde HBV DNA araştırılması ile önemli tasarruf sağlanmış olacağı kanaatindeyiz.

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yıldırım

Düzce Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrob. AD.

81620 Konuralp/Düzce

Tel: 03805414107 / 2134 Fax: 03805414105

e-mail: mustafayildirim4@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Ertekin V, Selimoğlu M. A, Alp H. Erzurum da 6-17 yaş grubu çocuklarda HBV enfeksiyonu Prevalansı Çalışması Sırasında Saptanan Atipik Serolojik Profiller. Viral Hepatit Dergisi 1: 60-63, 2003.
2. Sünbül M, Eroğlu C, Barut Ş, Esen Ş, Hökelek M, Leblebicioğlu H. HBsAg ve Anti-HBs negatif, Anti-HBc pozitif olgularda hepatit B aşısına yanıt. Viral hepatit dergisi 1; 34-36, 1999.
3. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole anti-HBc pozitifliğinde Hepatit B virüs enfeksiyözitesinin araştırılması. Viral hepatit dergisi 8:14-15, 2003.
4. Badur S: Hepatit B virusu (HBV) moleküler viroloji ve serolojik tanı. Viral Hepatit 94 Kılıçturgay K (Ed). Tayf ofset, Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul, 65-90, 1994.
5. Ural O, Fındık D. The response of isolated anti-HBc positive subjects to recombinant hepatitis B vaccine. J Infect. 43: 187-90, 2001.
6. Sunbul M, Leblebicioğlu H, Esen S, Eroğlu C, Barut S. Scand J Infect Dis. 32: 315-6, 2000.
7. Mert A, Şentürk H, Süve İ ve ark. HbsAg ve anti-HBs negatif, anti-HBc pozitif olguların

- çeşitli yönlerden incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 2; 92-95, 1996.
8. Alhababi F, Sallam TA, Tong CY. The significance of 'anti-HBc only' in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol.* 27; 162-9, 2003.
 9. Silva AE, McMahon BJ, Parkinson AJ, Sjogren MH, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Hepatitis B virus DNA in persons with isolated antibody to hepatitis B core antigen who subsequently received hepatitis B vaccine. *Clin Infect Dis.* 26; 895-7, 1998.
 10. Berger A, Doerr HW, Rabenau HF, Weber B. High frequency of infection in individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *Intervirology* 43; 71-6, 2000.
 11. Allain JP, Hewitt PE, Tedder RS, Williamson LM. Evidence that anti-HBc but not HBV DNA testing may prevent some HBV transmission by transfusion. *Br J Haematol.* 107; 186-95, 1999.