

# 1 OCAK 1994-31 ARALIK 1995 TARİHLERİ ARASINDA 4427 HASTA SERUMUNDA HBV MARKERLERİNİN SEROLOJİK PROFİLİ

Hüseyin KILIÇ, İdris ŞAHİN, Hüseyin ARINÇ, M.Sait YILDIRIM, A.Nedret KOÇ

## ÖZET

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Merkez Laboratuvarına 1 Ocak 1994-31 Aralık 1995 tarihleri arasında HBV enfeksiyonu yönünden çeşitli kliniklerden gönderilen 4427 hasta serumunda HBsAg, HBeAg, anti-HBc total, anti-HBc IgM, anti-HBe, anti-HBs seromarkerleri ELISA ile incelendi.

HBV enfeksiyonlarını belirlemede en önemli tanı yöntemi serolojik testlerdir. Ancak HBV seromarkerlerinin çok sayıda oluşu, konağın immünite farklılığı ve kullanılan testlerin duyarlılık ve özgüllüğü HBV belirleyicilerinin çok değişik kombinasyonlarını karşımıza çıkarmaktadır. HBV tanısının daha güvenilir konabilmesi için klinik, histopatolojik ve serolojik markerlerinin beraber değerlendirilmesinin yanısıra çok daha duyarlı yöntemlere gereksinim duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B virüsü, antikor, antijen

## SUMMARY

### SEROLOGIC PROFILES OF HBV SEROMARKERS

HBsAg, HBeAg, anti-HBc total, anti-HBc IgM, anti-HBe and anti-HBs were investigated by ELISA method in 4427 patients' sera.

In most instances, serologic diagnosis is the only practical approach for detection of HBV infections. However, diversity of HBV seromarkers, difference of host immunity, and specificity and sensitivity of the assays used face us with many different HBV seromarker combinations. Besides evaluation of clinic, histopathologic findings and serologic markers together, more sensitive methods are also necessary to diagnose HBV infection more safely.

**Key Words:** Hepatitis B virus, antibody, antigen

## Giriş

Ülkemizde ve dünyada yaygın olan, ekonomik ve işgücü kaybına yol açan, kronikleşebilen, ilerleyerek ciddi komplikasyonlara ve hatta ölüme neden olan hepatit B virus (HBV) enfeksiyonları halen ciddi bir halk sağlığı sorunudur. HBV, kontamine kan ve kan ürünleriyle parenteral yol ile bulaşır. Kronikleşerek siroza ve hepatosellüler karsinomaya ilerleyebilir (1,2). HBV enfeksiyonları geçirenlerin % 5-12'sinin taşıyıcı duruma geldiği, Afrika'da % 12, Asya'da % 8, Ortadoğu'da % 2-7, Güney Amerika'da % 1.6'sının kronik HBsAg taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (3-5). Ülkemizde toplam seropozitivite oranı bildirilen çeşitli yayınlarda % 26.2-68.8 arasındadır. Türkiye'de HBsAg taşıyıcılığının yaklaşık % 4-10 arasında olduğu bilinmekte ve bunların % 25'inin uzun sürede siroz ve karaciğer kanserine ilerleyebileceği hesaplanmaktadır (6).

Günümüzde viral hepatit olarak bilinen enfeksiyon hastalıklarında viral etiyoloji ilk kez yirminci yüzyıl başlarında düşünülmüş, 1947'de epidemiyolojik özelliklerine dayanılarak A ve B tipi olarak sınıflandırılmış, 1962'de B virusunun Australia (Au) antijeni, 1963'te bulaşım yolu tarif edilmiş ve 1970 yılında ise Dane (virus-like particle) tespit edilmiştir (7-9). Sonraki yıllarda HBV'nun yapısı çok daha açık bir şekilde aydınlatılmıştır. HBV kompleks bir DNA virusu olup 42 nm çapında bir büyüklüğe sa-

hiptir (7).

Çalışmamızda, HBV enfeksiyonlarında çok çeşitli serolojik profillerle karşılaştığı gözönünde bulundurularak 1 Ocak 1994-31 Aralık 1995 tarihleri arasında hastanemiz laboratuvarlarına gelen serum örneklerinde karşılaştırılan profillerin oranlarını ve anlamlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

1 Ocak 1994-31 Aralık 1995 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Merkez Laboratuvarına HBV enfeksiyonu yönünden araştırılmak üzere gönderilen 4427 hasta serumunda HBsAg, HBeAg, anti-HBc total, anti-HBc IgM, anti-HBe, anti-HBs seromarkerleri ELISA yöntemi ile incelendi. HBV markerleri; Abbott, Boehringer Mannheim Immunodiagnosics ve EIAgen Clonesystems Laboratuvarlarının "Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA), Enzymuntest ve Microenzyme Immuno Assay" kitleriyle firmaların önerdiği prosedürlere göre çalışılarak değerlendirildi.

III. Ulusal Viral hepatit Simpozyumunun (7-9 Kasım 1996, Ankara)'da sunulmuştur.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

TABLO 1. 4427 Hasta Serumunda HBV Markerlerinin Serolojik Profili

HBV markerleri	Profiller													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
HBsAg	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+
HBeAg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
anti-HBc total	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+
anti-HBc IgM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
anti-HBe	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-
anti-HBs	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-
sayı (n)	1493	637	559	558	501	131	134	122	81	55	55	43	30	28
Yüzde (%)	33.7	14.4	12.6	12.6	11.3	3.0	3.0	2.8	1.9	1.2	1.2	1.0	0.7	0.6

## Bulgular

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, Tablo 1'de özetlenmiştir. HBV seromarkerlerinin serumda saptanma durumuna göre 14 değişik HBV seromarker profili gözlenmiştir. Bu çalışmada, HBV ile karşılaşma oranı (en az bir serolojik marker pozitifliği) % 66.3 olarak bulunmuştur.

Profil 1'de (HBV açısından incelediğimiz tüm kriterlerin olumsuz olduğu) 1493 (% 33.7), profil 2'de (anti-HBc total, anti-HBe total, anti-HBs pozitif) 637 (% 14.4), profil 3'te (HBsAg, anti-HBc total ve anti-HBe pozitif) 559 (%12.6), profil 4'te (anti-HBc total ve anti-HBs pozitif) 558 (%12.6), profil 5'te (anti-HBs pozitif) 501 (% 11.3), profil 6'da (anti-HBc total pozitif) 131 (% 3.0), profil 7'de (HBsAg pozitif) 134 (%3.0), profil 8'de (HBsAg ve anti-HBc total pozitif) 122 (% 2.8), profil 9'da (anti-HBe, anti-HBc total pozitif) 81 (%1.9), profil 10'da (HBsAg, anti-HBc total pozitif) 55 (%1.2), profil 11'de (anti-HBc IgM, anti-HBe, anti-HBs pozitif) 55 (% 1.2), profil 12'de (HBsAg, anti-HBc total, anti-HBe, anti-HBs pozitif) 43 (% 1.0), profil 13'te (HBsAg, anti-HBs pozitif) 30 (% 0.7) ve profil 14'te (HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM ve anti-HBc total pozitif) 28 (% 0.6) hasta saptanmıştır (Tablo 1).

4427 hastanın HBV seromarkerleri ayrı ayrı ele alındığında elde edilen bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir. Buna göre; HBsAg 971 (% 21.9), HBeAg 83 (% 1.9), anti-HBc total 2214 (% 50.0), anti-HBc IgM 83 (% 1.9), anti-HBe 1375 (% 31.1) ve anti-HBs 1824 (% 41.2) hastada pozitif bulunmuştur (Tablo 2).

## Tartışma

HBV ciddi ve kronikleşen bir hastalık tablosu oluşturur. HBV enfeksiyonu tanısında, spesifik serolojik testlere gerek duyulmaktadır. HBsAg, inkübasyon periyodu sırasında (semptomlar gelişmeden önceki 2-7. haftalardan itibaren) serumda pozitif olarak bulunur ve hastalık süresince devam edip konvalesans döneminde kaybolur. Anti-HBs, genellikle konvalesans evre sırasında yükselmeye başlar. Anti-HBc, HBV enfeksiyonu ile daha ilişkili bir marker olup semptomlar sırasında genelde pozitifdir. Anti-HBs ve anti-HBc uzun ömürlüdür. Anti-HBc IgM akut hastalık teşhisin-

de iyi bir kriterdir. Ancak, erkenden tesbit edilemez düzeylere iner, en fazla 6-24 ay pozitif olarak saptanabilir. Yalancı pozitif ve negatif sonuçlara da rastlanmaktadır. HBeAg pozitifliğinden anti-HBe pozitifliğine geçiş iyileşme ve viral replikasyonun durması açısından iyi bir kriterdir. Kronik taşıyıcılığa ilerleme durumunda, akut enfeksiyondan 6 aydan sonra da HBsAg pozitifliği ya da HBeAg pozitifliği devam eder (10).

Yaptığımız çalışmada HBV seromarkerleri araştırılması istenmiş hastalarda % 66.3 oranında HBV ile karşılaşmışlığı gösteren seroprevalans saptanmıştır.

Ülkemizde, HBsAg ve anti-HBs ile (bu iki kriter birden taranarak) yapılmış çalışmalarda toplam seropozitivite oranı % 26.2-68.8'dir (6). Akgün ve ark. (11) benzer bir çalışmada bu oranı % 65.2 bulmuşlardır. Toplumumuzda farklı gruplarda yapılmış olan değişik çalışmalarda oldukça farklı HBV seroprevalansı bildirilmiştir. Çalışmamızda, risk grubu gözetilmeden hastalık düşünülen gruplarda yapılan benzer çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmiş, HBV serolojisi istenen her üç hastadan ikisinin HBV ile karşılaşmış olduğu anlaşılmıştır.

Anti-HBc, anti-HBe, anti-HBs pozitif bulunan hasta grubu % 14.4 oranında karşımıza çıkmaktadır. Bu profil (profil 2), bağışık durumu göstermekte olup Akgün ve ark. (11) bu oranı % 9.1 bulmuşlardır. Risk gruplarında yapılmış olan çalışmalarda, SSK Antalya Hastanesi personelinde saptanan % 29.8 (12) ile İzmir Göğüs Hastanesi Kliniği'nde (13) saptanan %53.8 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmalarda bağışık yanıt olarak sadece anti-HBc ve anti-HBs pozitifliği aranmadan karşılaştığımız diğer profil oranları ile yüzdemize eklenince bizim oranımız yükselmektedir.

HBsAg, anti-HBc total ve anti-HBe pozitif olgular (profil 3) % 12.6 oranında saptanmış olup, bu tablo henüz anti-HBs oluşmamış ya da oluşturamamış kişilerde, HBeAg ve anti-HBc IgM kaybolmuş akut bir enfeksiyonu ya da kronik taşıyıcılarda HBeAg düzeyinin tespit edilemeyecek düzeylere düşmüş olduğunu gösterir. Akgün ve ark. (11) benzer çalışmada % 4.4 oranını bulmuşlardır.

Anti-HBc total ve anti-HBs pozitifliği (profil 4) % 12.6 oranında olup bağışık yanıtın göstergesidir. Anti-HBe ölçülemeyecek düzeylere inmiştir. Akgün ve ark. (11), bu oranı % 4.9 bulur-

**TABLO 2. HBV Markerlerinin Ayır Ayır Değerlendirilmesi**

HBV markerleri	Seropozitif sayı %	Seronegatif sayı %	Toplam sayı %
HBsAg	971 (21.9)	3456 (78.1)	4427 (100.0)
HBeAg	83 (1.9)	4344 (98.1)	4427 (100.0)
anti-HBc total	2214 (50.0)	2213 (50.0)	4427 (100.0)
anti-HBc IgM	83 (1.9)	4344 (98.1)	4427 (100.0)
anti-HBe	1375 (31.1)	3052 (68.9)	4427 (100.0)
anti-HBs	1824 (41.2)	2603 (58.8)	4427 (100.0)

ken Badur (14) yaptığı bir çalışmada HBsAg negatif 760 hastada % 14.7 oranında anti-HBc ve anti-HBs pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamız, Badur'un yaptığı çalışma ile uyumludur.

Sadece anti-HBs pozitifliği (profil 5) % 11.3 oranındadır. Bu profil aşılama, hiperimmünglobulin, kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile ortaya çıkabilir. Tek başına anti-HBs pozitifliği her zaman bağışıklık ile aynı anlama gelmediği, koruyuculuk özelliği taşımayan IgM türü anti-HBs antikorlarının varlığı gösterilmiştir. Akgün ve ark.'nın (11) çalışmasında bu oran % 6.1'dir. Çalışmamızdaki oranın yüksekliği aşılama çalışmalarının daha etkin yapılmasına bağlı olabilir.

Sadece anti-HBc total pozitifliği (profil 6) % 3 hastada rastlanıldı. Diğer göstergeler negatif iken anti-HBc total pozitifliği, indirgeyici madde kullanımı sonucunda kaybolan ve IgM yapısındaki maddelerin neden olduğu yalancı pozitiflik olabilir (15,16). Eğer gerçek ve tek başına anti-HBc total pozitifliği var ise bireyde HBsAg'nin kaybolmuş ancak anti-HBs henüz oluşmamış (pencere dönemi) veya HBsAg'nin saptanamayacak kadar düşük düzeyde var olduğu kronik infeksiyon veya HBV antijenlerine karşı humoral yanıtta bir bozukluk olup diğer antikorların oluşmadığı düşünülür. Bu tablo diyabet ve böbrek hastalıkları gibi anti-HBs oluşturulamayan durumlarda sıklıkla söz konusudur (7). Lok ve ark. (17) inceledikleri olguların % 11.9'unda, Badur (14) HBsAg negatif 760 donörün % 11.6'sında tek başına anti-HBc pozitifliği bulmuşlardır. Akgün ve ark. (11) ise bu oranı % 7.8 bulmuşlardır. Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında saptadığımız oranın oldukça düşük olduğu görülmektedir. Bu uyumsuzluğu, çalışılan popülasyonların farklılığından ileri gelebileceği sanılmaktadır.

Sadece HBsAg pozitifliği (profil 7) % 3 oranında karşılaşılmış olup bu profil, taşıyıcılığı veya hastalığın başlangıç dönemini göstermektedir.

HBsAg ve anti-HBc total pozitifliği (profil 8) % 2.8 oranında bulunmuştur. Taşıyıcılıkta karşılaşılan profillerden biri olup HBeAg belirlenemeyecek düzeydedir. Akgün ve ark. (11) bu oranı % 3.1 bulmuşlardır.

Anti-HBe ve anti-HBc total pozitifliği (profil 9) % 1.9 oranında bulunmuştur. Bu hastaların anti-HBs oluşturamadığı ya da düşük düzeyde oluşturabilen kişiler olduğu söylenebilir. Akgün ve ark. (11) çalışmalarında bu oranı % 3.5 saptamışlardır.

HBsAg, HBeAg ve anti-HBc total pozitifliği (profil 10) % 1.2

hastada tesbit edilmiştir. Anti-HBe ve anti-HBs henüz oluşmamış olabileceği gibi taşıyıcılarda da bu tabloya rastlanabilmektedir. Akgün ve ark. (11) çalışmalarında % 5.2 oranında bu tablo ile karşılaşmışlardır. 1987'de Senegal'de yapılan bir çalışmada bu profili gösteren olguların iyileşenlerinden anti-HBs oluşmadığı bildirilmiştir (18). Bu cevabı oluşturan kişilerin normal dışı immün yanıt verdikleri görülmüştür.

HBsAg, anti-HBc total, anti-HBe ve anti-HBs pozitifliği (profil 12) % 11 hastada saptanmıştır. HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitifliği şaşırtıcı olmamalıdır. Oluşan antijen-antikor kompleksi deney şartlarında dissosiyeye olabilir ve her iki marker ayrı ayrı saptanabilir. Anti-HBe ve anti-HBc total, bu hastalarda pozitif bulunabilmektedir (7). HBsAg ve HBeAg pozitif kronik hepatitlerin % 50'sinde anti-HBe ve anti-HBs varlığını Maruyuma ve ark. (19) göstermişlerdir. Klasik bilginin aksine kronik hastalarda antikor yanıtı oluşabileceği görülmektedir.

Anti-HBs ve HBsAg birlikte pozitifliği (profil 13) % 0.7 bulunmuştur. Bu tablo özellikle kronik hepatitlerde % 32 gibi yüksek bir oranda ve asemptomatik damar içi ilaç kullananlar ile hemodiyaliz hastalarında siktir (15,20,21).

HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM ve anti-HBc total pozitifliği (profil 14) % 0.6 oranında tesbit edilmiştir. Bu profil, başlangıç döneminde anti-HBe ve anti-HBs yanıtları oluşturmadan önceki yanıtları göstermektedir.

Sonuç olarak, HBV infeksiyonlarını belirlemede en önemli tanı yöntemleri serolojik testlerdir. Ancak HBV seromarkerlerinin çok sayıda oluşu, konağın immünite farklılığı ve kullanılan testlerin duyarlılık ve özgüllüğü HBV marker'lerinin çok değişik kombinasyonlarını karşımıza çıkarmakta ve değerlendirmede güçlüklerine neden olmaktadır. HBV tanısının daha güvenilir konabilmesi için klinik, histopatolojik ve serolojik markerlerin beraber değerlendirilmesinin yanısıra çok daha duyarlı ve standart yöntemlere gereksinim duyulmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Hess G, Arnold W: The clinical relevance of the antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc). A review of Viral Methods, 1990, 2: 107.
- Krugman S, Katz LS, Gershon AA, Wilfert C: Infectious Disease of Children, 8th ed., Missouri, CV Mosby Company, 1985, pp 123-124.
- Maynard JE, Kane MA, Alter MJ, Hadler SC: Control of hepatitis B by immunization global perspectives. "Zuckerman AJ (ed), Viral-Hepatitis and Liver Disease" kitabında sayfa 976-79, 1988, Alan R, Liss Inc., New York.
- Seef LB, Koff Rs: Evolving concepts of the clinical and serological consequences of hepatitis B virus infection. Semin Liver Dis, 1986, 6: 11.
- Stanley CE, Taylor PE: Hepatitis B vaccine: Issues, recommendations and developments. Semin Liver Dis, 1986, 6: 23.
- Balık I: Hepatit B epidemiyolojisi, "K. Kılıçtırgay (ed) Viral Hepatit 94" kitabında sayfa 91-101, 1994, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.
- Badur S: Hepatit B Virusü (HBV) moleküler viroloji ve serolojik tanı, "K. Kılıçtırgay (ed) Viral Hepatit 94" kitabında sayfa 65-90, 1994, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.
- Blumberg BS, Gerstley BSJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick A: A serum antigen (Australia antigen) in Down's Syndrome, leukemia, and hepatitis. Ann Intern Med, 1967, 66: 924.
- Dane DS, Cameron CH, Briggs M: Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis. Lancet, 1970, 1: 695.
- Hsu HH, Feinstone SM, Hoofnagle JH: Acute Viral Hepatitis. "GL Mandell, Bennett JE, Dolin R (eds): Principle and Practice of Infectious Diseases" kitabında sayfa 1136-53, 1995, Churchill Livingstone, New York.
- Akgün Y, Bolatlı T, Doğan N ve ark: Viral hepatit ön tanılı hastalarda hepatit B virusü (HBV) seromarkerlerinin dağılımı. 16. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (11-15 Nisan 1994) kongre özel kitabı, 1994, sayfa 247, Antalya.

12. Bolat MÖ, Bolat E: SSK Antalya Hastanesi çalışanlarının HBV (Hepatit B Virusu) serolojik markerleri yönünden değerlendirilmesi. 2. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (3-4 Kasım 1994), özet kitabı, 1994, sayfa 100, Ankara.
13. Bilgiç A, Uçan ES, Bilgiç İ: İzmir'deki göğüs hastalıkları hastanesi hepatit B serolojik göstergeleri. *Infeksi Derg*, 1987, 1: 293.
14. Badur S: Posttransfüzyon hepatit sorunu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 1991, 21: 234.
15. Spronk AM, Schmidt L, Krenck C et al: Improvements in detection of antibody to hepatitis B core antigen by treating specimens with reducing agent in a automated microparticle enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol*, 1991, 29: 611.
16. Weare JA, Robertson EF, Madsen G, Hu R, Decker RH: Improvement in the specificity of assays for detection of antibody to hepatitis B core antigen. *J Clin Microbiol*, 1991, 29: 600.
17. Lok ASF, Lai CL, Wu PC: Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic hepatitis B virus infection: Implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology*, 1988, 8: 766.
18. Coursaget P, Yvonnét B, Bourdil C et al: HBsAg positive reactivity in man not due to hepatitis B virus. *Lancet*, 1987, 2: 1354.
19. Maruyama T, McLachlan A, Iona S et al: The serology of chronic hepatitis B infection revisited. *J Clin Invest*, 1993, 91: 2586.
20. Shiels MT, Taswell HF, Czaja AJ, Nelson C, Swenke P: Frequency and significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody in acute and chronic hepatitis. *B Gastroenterology*, 1987, 93: 675.
21. Foutch PG, Carey WD, Tabor E et al: Concomitant hepatitis B surface antigen and antibody in thirteen patients. *Ann Intern Med*, 1993, 99: 460.