

Farklı Klinik Yakınmalı Hastalarda İzole Hepatit B Kor Antikoru (İzole Anti-Hbc) Pozitifliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Isolated Hepatitis B Core Antibody (Isolated Anti-Hbc) Positivity in Patients with Different Clinical Complaints

Seher Akkuş*¹, Merve Cihan*¹, Rüyeyda Akçin*¹, Doğukan Özbey*¹, Harika Öykü Dinç**¹
Tevhide Ziver***¹, Nesrin Gareayaghi****¹, Serhat Sirekbasan****¹, Suat Sarıbaş*¹,
Mert Ahmet Kuşkuç*¹, Hrisi Bahar Tokman*¹, Bekir S. Kocazeybek*¹

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

** Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*** Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, Kıbrıs

**** İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

***** Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Çankırı, Türkiye

Atıf/Cite as: Akkuş S, Cihan M, Akçin R, Özbey D, Dinç HÖ, Ziver T, Gareayaghi N, Sirekbasan S, Sarıbaş S, Kuşkuç MA, Tokman HB, Kocazeybek BS. Farklı klinik yakınmalı hastalarda izole hepatit B kor antikoru (izole Anti-Hbc) pozitifliğinin retrospektif değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(3):263-70.

Öz

Amaç: Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Seroloji/ELISA Laboratuvarı'nda hepatit B serolojisi testleri çalışılmış olan olgu örneklerinde görülen hepatit B kor antikoru (anti-Hbc) pozitifliği prevalansının belirlenmesi ve HBV DNA varlığı yönünden değerlendirilmesi ile birlikte bu atipik paternin farklı klinik durumlar ile ilişkisinin irdelemesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, Ocak 2014-Ekim 2019 tarih aralığında, hepatit belirteçlerinden HBsAg, anti-HBs ve anti-Hbc tetkikleri aynı tarihte çalışılan 31.939 olgu dâhil edildi. Olguların seroloji parametreleri retrospektif olarak incelendi. Olguların serum örneklerinden HBV parametreleri kemilüminesan mikropartikül immünoassay (CMIA) ve/veya enzim bağlı İmmün Assay (ELISA) prensipli ticari kitle ile açık ve kapalı sistemlerde çalışıldı. HBV DNA kantitatif düzeyleri Real Time PCR ile çalışıldı. Verilerin toplanması ISHOP hastane otomasyon sistemi üzerinden yapıldı.

Bulgular: Toplam 31.939 örneğin, 1.356'sında (%4.24) izole anti-Hbc pozitifliği saptandı. Bu 1.356 olgunun 65 (%4.8)'inde HBV-DNA pozitif bulundu. Bu profilin en sık saptandığı klinik %28.09 oranı ile genel dâhiliye olup, bunu %10.69 ile romatoloji, %10.54 ile onkoloji, %10.17 ile hematoloji ve %8.84 ile gastroenteroloji izlemiştir.

Sonuç: Çalışmamızdaki izole anti-Hbc seropozitiflik oranı ülkemizde yapılan çalışmalara benzer bulunurken, genel dâhiliye ile birlikte özellikle romatoloji, onkoloji, hematoloji ve gastroenterolojide karşılaştığımız oranlar dikkat çekicidir. İzole anti-Hbc pozitifliği kronik HBV enfeksiyonundan, yalnızca reaktiviteye kadar farklı klinik tabloların göstergesi olarak karşımıza çıkabilir, bu nedenle ileri tetkik ve izlem önemlidir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, izole anti-Hbc pozitifliği, atipik seroloji

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to determine the prevalence of B core antibody (anti-Hbc) positivity which is seen in hepatitis B serology of the studied serum samples in Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty hospital serology/ELISA laboratory. We also aimed to identify the association of this atypical pattern with various clinical presentations.

Method: This study included 31,939 patients whose HBsAg, anti-Hbc and anti-HBs hepatitis markers were analyzed between January 2014 and October 2019. The serological parameters of the cases were assessed retrospectively. HBV parameters from serum samples of the cases were analyzed in open and closed systems using commercial kits based on chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) and/or enzyme-linked Immune Assay (ELISA). HBV DNA quantitative levels were analyzed by Real Time PCR. Data collection was done through the ISHOP hospital automation system.

Results: Isolated anti-Hbc positivity was detected in 1356 (4.24%) of a total of 31,939 samples. HBV-DNA- positivity was found in 65 (4.8%) of these 1356 cases. This profile was most frequently detected in general internal medicine clinic with a rate of 28.09%, followed by clinics of rheumatology (10.69%), oncology (10.54%), hematology (10.17%) and gastroenterology (8.84%).

Conclusion: While the rate of isolated anti-Hbc seropositivity in our study was found similar to the studies conducted in our country, the rates we encountered especially in rheumatology, oncology, hematology and gastroenterology together with general internal medicine clinics were remarkable. It may be confronted with isolated anti-Hbc positivity may confront us as indicators of different clinical presentations from false reactivity to chronic HBV infection. Therefore, further examination and follow-up is important.

Keywords: Hepatitis B, isolated anti-HBV positivity, atypical serology

Alındığı tarih / Received:

30.09.2020 / 30.September.2020

Kabul tarihi / Accepted:

23.03.2021 / 23.March.2021

Yayın tarihi / Publication date:

07.09.2021 / 07.September.2021

ORCID Kayıtları

S. Akkuş 0000-0002-9236-2062

M. Cihan 0000-0002-0075-051X

R. Akçin 0000-0002-6993-0383

D. Özbey 0000-0002-0596-1551

H.Ö. Dinç 0000-0003-3628-7392

T. Ziver 0000-0002-7338-1292

N. Gareayaghi 0000-0002-0812-1128

S. Sirekbasan 0000-0001-7967-3539

S. Sarıbaş 0000-0002-4549-3887

M.A. Kuşkuç 0000-0001-8735-5725

H.B. Tokman 0000-0002-2205-5120

B.S. Kocazeybek 0000-0003-1072-3846

✉ bzeybek@istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada oldukça yaygın görülen ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve küresel sağlık için önemli bir tehdittir. Dünya çapında yaklaşık 257 milyon insanın kronik HBV enfeksiyonu vardır ve kabaca 2 milyar kişi (3 kişiden 1'i) mevcut veya geçirilmiş HBV enfeksiyonunun bulgularını göstermektedir⁽¹⁾. Her yıl yaklaşık olarak 600.000 kişinin HBV enfeksiyonunun neden olduğu siroz ve hepatosellüler karsinom nedeni ile yaşamını kaybettiği bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verileri dikkate alındığında dünyada her yıl tahmini 450 milyon yeni HBV enfeksiyonunun ortaya çıkması ve bunların yaklaşık ¼'ünün kronikleşmesi, bu sürecin önümüzdeki dekadlarda da devam edeceğinin bir göstergesidir⁽²⁾. HBV enfeksiyon görülme sıklığı endemik özelliklere göre %2-%8 aralığında farklı ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir. Buna göre görülme sıklığı %8 ve üzeri olan ülkeler yüksek, %2-7 aralığında olanlar orta ve %2 altında olanlar düşük endemisiteli olarak üç gruba ayrılmaktadır. Ülkemizin, HBV prevalansının %4.7 olması ile orta endemisite kuşağında olduğu kabul edilmektedir^(3,4).

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu sırasında HBsAg ve anti-HBs; preS antijeni ve anti-preS antikor; HBcAg ve anti-HBc, HBeAg ve anti-HBe olmak üzere en az dört antijen-antikor sistemi gözlenmektedir. Bu antijen-antikor sistemlerinin test edilmesi ile hepatit B enfeksiyonu tanısı konulur ve hastalığın gidişatı gözlenebilir⁽⁵⁾. Günümüzde HBV enfeksiyonunun tanısında veya prognozunun değerlendirilmesi sürecinde viral antijenlerin ve antijenlere karşı oluşmuş olan antikorların saptanmasına dayanan serolojik yöntemler yetersiz kalabilmektedir⁽⁶⁾. Bu durumlarda moleküler yöntemler kullanılarak yapılan HBV DNA saptanması önem kazanmaktadır⁽⁷⁾. Hem HBV enfeksiyonunun tanısında hem de klinik seyrinin değerlendirilmesine izin veren serolojik bulgular, viral protein ekspresyonunun ve antikor üretiminin dinamikleri, enfeksiyonun doğal seyri sırasında değişebilir. Bu durum, HBV enfeksiyonunun atipik serolojik profillerinin oluşmasına neden olurlar⁽⁵⁾.

Atipik serolojik profiller içinde en çok karşımıza çıkan

izole anti-HBc pozitifliği ve farklı toplumlarda incelendiğinde sıklığının %0.1-20 arasında değiştiği görülmektedir^(8,9). Ülkemizde bu oran ortalama %3-5 olarak bilinmektedir. Atipik serolojik profiller ile karşılaşıldığında tanı ve izlem aşamasında yorumlama zorlukları nedeni ile ileri inceleme ve değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte, HBV enfeksiyonları sırasında atipik serolojik profile sahip test sonuçları ile göz ardı edilemeyecek oranda karşılaşılmaktadır⁽¹¹⁾. Bu atipik paternin genel dahiliye başta olmak üzere özellikle romatoloji, onkoloji, hematoloji ve gastroenteroloji hastalarında daha sık görülmesi bu atipik paternin önemini artırmaktadır. Bu kliniklerle ilişkili özellikli hasta gruplarında (organ nakil hastalarında, hemodiyaliz hastalarında, romatolojik hastalığı olanlarda, immünsupresif tedavi alan hastalarda) bu atipik profil daha fazla risk oluşturmaktadır⁽¹⁰⁾. Ülkemizde ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak kabul gören HBV enfeksiyonunu doğru değerlendirmek ve izole anti-HBc bireylerin HBV enfeksiyonu için rolünü ve klinik yansımalarını tam olarak anlamak önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu atipik profil ile ilgili yapılan tüm çalışmalar, retrospektif değerlendirme sonuçları bu sürecin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır. Bu çalışmada, retrospektif olarak hepatit B serolojisi testleri çalışılmış olan hasta örneklerinde, izole anti-HBc pozitifliği prevalansının belirlenmesi ve HBV DNA varlığı yönünden değerlendirilmesi ile birlikte bu atipik paternin farklı klinikler ile ilişkisinin irdelenmesini ve bu oranların ülkemiz verilerine katkı sağlanmasını amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.11.2020 tarih ve 145303 numarası ile onay alınmıştır. Çalışmamız için, Ocak 2014 - Ekim 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hastanesi Mikrobiyoloji Seroloji/ELISA laboratuvarına başvuran ve hepatit belirteçleri çeşitli nedenlerle araştırılan 31.939 olgunun, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HBeAg, anti-HBe test sonuçları ve olgulara ait demografik veriler (cinsiyet ve yaş), hastanenin İSHOP otomasyon sisteminde bulunan

kayıtlarda retrospektif olarak incelenmiş olup, HBsAg negatif, anti-HBs negatif, anti-HBc IgM negatif ve anti-HBc IgG pozitif serolojik durum "izole hepatit B kor antikoru (izole anti-HBc) pozitifliği" olarak tanımlanmıştır. Yapılan araştırma sonucunda, ilk başvurduklarında ve en az 30 gün sonraki tekrarlarında da ikinci kez, HBsAg negatif, anti-HBs negatif, anti-HBc IgM negatif ve anti-HBc IgG pozitif olup, izole anti-HBc pozitifliği profiline sahip olan 1356 olgu retrospektif olarak değerlendirmeye dâhil edilmiştir. Çalışmamızda, bu olgulardaki, HBV belirteçlerine ek olarak, HBV-DNA varlığı yine aynı sistemdeki kayıtlardan retrospektif olarak araştırılmıştır.

Serolojik Testler: HBV belirteçlerinin saptanması, aşağıdaki metotları kullanan ticari kitler ile açık ve kapalı sistemlerde çalışılmıştır.

1. Kemilüminesan mikropartikül immünoassay (CMIA)

Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) analizörü ve bu analizörle uyumlu Roche Cobas Elecsys kitleri ve Architect i1000 cihazında, Abbott (ABD) kitleriyle çalışmalar gerçekleştirilmiş ve yorumlanmıştır.

2. Enzim bağlı İmmün Assay (ELISA)

Açık sistem ile Triturus Grifols ELISA cihazında (İspanya), HBs Ag ve anti-HBs, anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG, HBe-ag ve anti-HBe (sırasıyla, surase B-96, anti-corase ve EASE BN-96, General Biologicals, Tayvan) kitleriyle çalışılmış ve kit yönergelerine uyularak testler sonuçlandırılıp yorumlanmıştır.

Moleküler Testler: HBV DNA moleküler testi, Real Time PCR (Cobas AmpliPrep/COBAS TaqMan HBV test v.2 Roche Molecular Systems, ABD) ile çalışılmıştır. Analitik duyarlılık HBV DNA moleküler testi için 20 IU/ml'dir.

BULGULAR

Retrospektif olarak, 2014 Ocak-2019 Ekim tarihleri arasında anti-HBc test istemi yapılmış olan olgu sayıları belirlenmiş ve toplamda 31.939 olgu için anti-HBc test istemi yapıldığı ve bunların 24.942 (%78.09)'sinin negatif, 6.997 (%21.91)'sinin pozitif

sonuçlandığı belirlenmiştir. Anti-HBc test sonucu pozitif olan 6.997 olgunun, HBsAg ve anti-HBs belirteçleri de değerlendirilerek, HBsAg negatif, anti-HBs negatif, anti-HBc IgM negatif ve anti-HBc IgG pozitif olarak saptanan 1.356 (%4.24) olgu, izole anti-HBc'li olgu olarak tanımlanmıştır ve bu olgulara ait serolojik bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir. Ayrıca, bu olgular arasında, HBV DNA test istemi yapılmış olan 325 olgunun, 260 (19.17)'inin negatif, 65 (4.79)'inin ise pozitif olarak sonuçlandığı da saptanmıştır (Tablo 2). Klinik branşlar tarafından izole anti-HBc pozitif 1.356 olgu için, HBV DNA moleküler test istemi %24.52 oranında saptanmıştır.

Tablo 1. Anti-HBc testi istenen 31.939 olgunun serolojik test sayı ve yüzdeleri.

Serolojik Testler	Sayı	Yüzde
Total anti-HBc	31.939	100
Total anti-HBc (-)	24.942	78.09
Total anti-HBc (+)	6.997	21.91
İzole anti-HBc (+)	1.356	4.24

Tablo 2. İzole anti-HBc (+) olgulardaki Real Time PCR (HBV-DNA) test sayısı ve yüzdeleri.

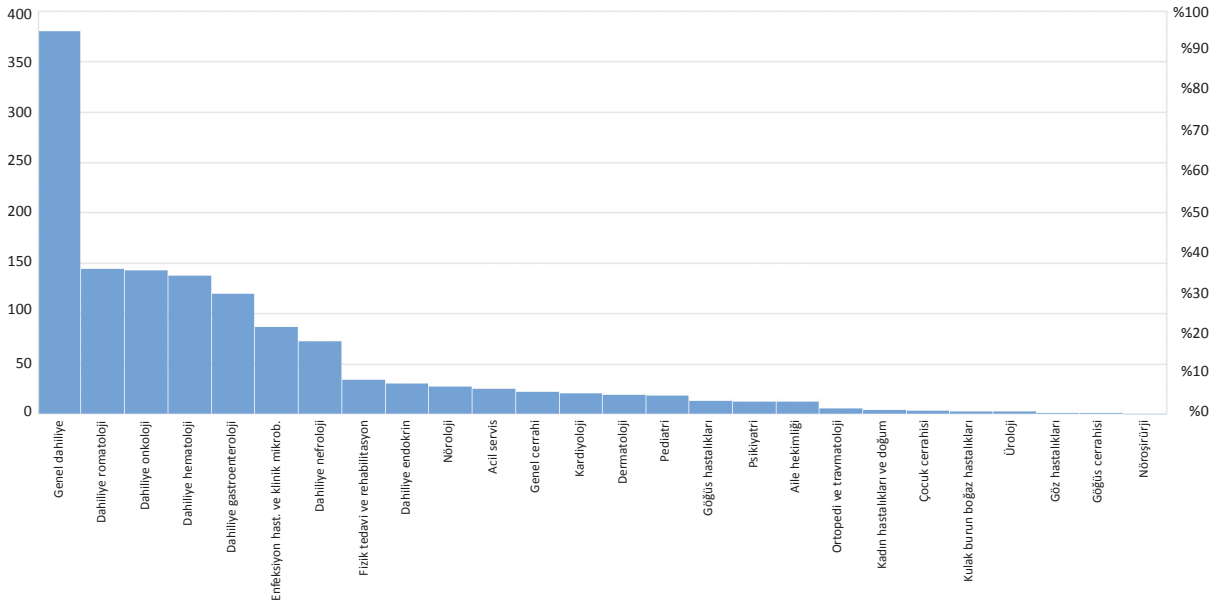
NAT	Sayı	Yüzde
HBV-DNA	325	100
İzole anti-HBc (+) HBV-DNA (-)	260	19.17
İzole anti-HBc (+) HBV-DNA (+)	65	4.79

izole anti-HBc pozitif olguların, 703 (%51.93)'ü erkek, 651 (%48.07)'i kadın olarak saptanmış ve bu olguların yaş ortalamaları 55.14±16.6 (yaş aralığı: 0-93) olarak bulunmuştur. İzole anti-HBc pozitif olguların, 22 (%1.62)'si ≤17 yaş, 216 (%15.95)'si 18-39 yaş aralığında, 1.116 (%82.42)'si ise ≥ 40 yaş olarak saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. İzole Anti-Hbc Pozitif olguların demografik özellikleri.

	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	651	48.07
Erkek	703	51.93
Yaş		
≤ 17	22	1.62
18-39	216	15.95
≥ 40	1116	82.42

izole anti-HBc pozitifliğinin istem yapan kliniklere göre dağılımını irdelediğimizde, bu atipik profilin en



Şekil 1. İzole anti-HBc pozitifliğinin klinik branşlara göre görülme sıklığı.

sık olarak saptandığı kliniklerin, dâhiliye ve dâhiliye ilişki branşlar olduğu görülmüştür. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan 1356 olgunun 1031 (%76.03)'inin bu kliniklere başvuran olgulardan saptandığı gözlenmiştir (Şekil 1).

TARTIŞMA

Hepatit B virüsü, tüm dünyada ve ülkemizde hâlen sorun olan ve yaygın olarak görülen enfeksiyon etkenlerinden birisidir. HBV enfeksiyonunun tanı ve tedavi sürecinde ve prognozunu değerlendirilmesinde serolojik belirteçlerin yanı sıra viral replikasyon varlığı HBV-DNA moleküler yöntemlerle saptanmaktadır^(7,12,13). İzole anti-HBc pozitifliğinin yalancı pozitiflik oranı azımsanmayacak oranda yüksektir^(14,15).

Tek başına anti-HBc pozitifliği varlığı, immün baskılanmış bireylerde HBV reaktivasyonuna yol açabilir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda, bu atipik profili %76.03 gibi yüksek bir oranla dâhiliye ve dâhiliye ilişkili branşlarda (romatoloji, onkoloji, hematoloji, gastroenteroloji) saptadık. Organ nakil ve immün sistemi baskılayan bir tedavi alan hastalarda ve kan donörlerinde izole anti-HBc pozitifliğinin varlığının önemli olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca kan bankacılığında da dikkate alınması gereken önemli bir durumdur⁽¹⁰⁾. Bazı hastalarda, Hepatit

B virus enfeksiyonunun iyileşmesini takiben anti-HBs antikorunun saptanamayacak düzeylere düşmekte, bazı hastalarda uzamış pencere dönemi bu duruma neden olmaktadır. Ancak, bu olgularda anti-HBc IgM genellikle pozitifdir. Başka bir olası durum olan geç immünite döneminde ise, HBV enfeksiyonunun rezolüsyona uğramasından seneler sonra anti-HBs belirtecinin kaybolması ile birlikte yalnızca anti-HBc pozitifliğinin görülmesidir. Ayrıca kronik HBV enfeksiyonlarında da HBsAg'nin baskılanmış olması ya da düşük seviyelerde HBsAg yapımı olması nedeniyle izole anti-HBc pozitifliğinin görülebilmesidir. Kan transfüzyonunu sonrasında ya da anneden bebeğe geçen antikorlar da izole anti-HBc pozitifliği nedenleri arasında sayılabilir. Yalancı HBsAg negatifliği de nedenler arasında yer almaktadır. HBsAg belirtecinin seviyesinin, saptama değerinin altında olması veya HBsAg belirtecinin majör antijenik determinantının mutasyonu nedeni ile de negatiflik saptanabilir. Anti-HBc belirtecinin yalancı pozitifliği de (%50-60 oranında görülmektedir) nedenler arasında sayılmaktadır^(15,17-19).

Testlerdeki HBcAg belirteciye benzer epitoplara sahip olan antijenik yapılara karşı oluşan antikorların çapraz reaksiyona girmesi ile de yalancı izole anti-HBc pozitifliği görülebileceği gibi aşı ya da immünglobulin uygulamaları veya gerçek bir HBV enfeksiyonu

sonucu da ortaya çıkmış olabilir. HBV enfeksiyonu ile diğer hepatotrop virüs (HCV, HIV vb.) enfeksiyonlarının bir arada görülmesi de HBV replikasyonunda azalmaya neden olarak, izole anti-HBc pozitifliğine neden olabilir^(20,21).

İzole anti-HBc pozitifliğinin dünyada görülme sıklığı, %0.1-20 aralığında farklılıklar göstermektedir⁽¹⁰⁾. Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde, izole anti-HBc pozitifliği, nüfusun %1-4'ünde saptanmaktadır⁽¹⁵⁾. Kore'den yapılmış bir çalışmada, 14.253 olguda izole anti-HBc pozitifliğinin saptanma oranı %5.9, İspanya'dan ise %10 olarak bildirilmiştir^(22,23). İzole anti-HBc pozitifliği, organ nakli, homoseksüellik, hemodiyaliz ve uyuşturucu kullanımı olan özel hasta popülasyonlarında ise %40 gibi yüksek bir orana sahiptir⁽¹⁰⁾. İran'da yapılan bir çalışmada, 289 hemodiyaliz hastasında %6.2 ve uyuşturucu kullanan mahkumlarda yapılmış bir çalışmada ise %4.5 olarak bulunmuştur⁽²⁴⁻²⁶⁾. Ayrıca başka bir çalışmada ise, uyuşturucu kullanan olgularda %31-46 ve homoseksüellerde %40 gibi oldukça yüksek oranlar bildirilmiştir. Türkiye'de izole Anti-HBc pozitifliğinin sıklığı, 1994-2000 yılları arasında yapılan çalışmalarda, %3-5 oranında bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Yine Türkiye'den izole anti-HBc pozitifliğini %4.7 ve %3.82 olarak bildiren çalışmalar vardır^(11,27). Sonuçlarımız olan 1.356 (%4.24) ile diğer Türkiye verileri uyumlu olup, diğer ülkelere göre daha düşüktür.

İzole anti-HBc pozitifliği transfüzyonlardaki HBV bulaşının önemli nedenlerinden birisi olarak karşımıza çıkarmaktadır⁽²⁸⁾. Türkiye'de Altunay ve ark.⁽²⁹⁾ 12858 kan donörünün, %5.1'inde anti-HBc pozitifliği ve %0.91'inde HBV-DNA pozitifliği saptarlarken, başka bir kan donörlü çalışmada ise %2.5 izole anti-HBc pozitifliği saptanmış olup, yalnızca 1 (%0.011) donörde HBV DNA pozitifliği bulunmuştur⁽³⁰⁾. Türkiye'den bildirilmiş başka çalışmada ise, kan donörlerinde %1.8 pozitiflik saptanırken, yalnızca 3 (%6.6)'ünde HBV DNA pozitifliği bulunmuştur⁽³¹⁾. Almanya'dan bildirilen bir çalışmada ise, 15.000 kan donöründe, %0.2 izole anti-HBc pozitifliği saptanırken⁽¹⁵⁾, Suudi Arabistan'dan bildirilen bir çalışmada ise %1.25 oranında izole anti-HBc pozitifliği saptanmış olup, bunlardan yalnızca 1 (%1.25)'inde HBV DNA pozitifliği

belirlenmiştir⁽³²⁾. Bizim çalışmamızda ise, kan donörleri bulunmamaktadır.

İzole anti-HBc pozitifliği saptanan olgularda saptanan HBV DNA oranları çeşitli çalışmalarda %0-30.5 arasında değişmektedir⁽¹⁹⁾. Weber ve ark.⁽³³⁾ bu olguların %14.4'ünde HBV-DNA pozitifliğini bildirirlerken, Knöll ve ark.⁽³⁴⁾ ise bu olguların %8.1'inde HBV DNA pozitifliği bulmuşlardır. Bayram ve ark.⁽³⁵⁾ bu olguların %30.5'inde HBV DNA pozitifliği saptarlarken, Keyvani ve ark.⁽³⁶⁾ hemodiyalizli bu profile sahip hastaların %4.9'unda HBV DNA pozitifliği saptamışlardır. Tekay'ın çalışmasında ise, 124 izole anti-HBc olgunun hiçbirisinde HBV-DNA saptanmamıştır⁽³⁷⁾. Aynı şekilde Yunanistan'dan bildirilen bir çalışmada da izole anti-HBc'li kan donörlerinin hiç birisinde HBV DNA pozitifliği saptanmamıştır⁽³⁸⁾. Sonucumuz %4.8, Keyvani ve ark.⁽³⁶⁾ ile uyumlu gözükürken diğer çalışmalardan daha düşük oranda saptanmıştır.

Çalışmamızda, izole anti-HBc pozitif saptanan olguların 65 (%4.8)'inde HBV DNA pozitifliği saptanmış olup, 56 olguda HBV DNA kantitatif düzeyi <2000 IU/ml (104 kopya/ml) ve 9 olguda ise HBV DNA kantitatif düzeyi >2000 IU/ml (104 kopya/ml) olarak bulunmuştur. Bu profilin en sık saptandığı kliniğin %28.09 ile genel dâhiliye olduğunu görmekteyiz. Genel dâhiliye çok sayıda hastanın başvurduğu bir klinik olması dolayısı ile bu atipik paternin daha sık görülmesi, beklenen bir durumdur. Bununla birlikte, genel dâhiliyeyi %10.69 ile romatoloji, %10.54 ile onkoloji, %10.17 ile hematoloji ve %8.84 ile gastroenteroloji klinikleri izlemiştir. Hepatit B virüs enfeksiyonlarının otoimmün hastalık etiopatogenezinde önemli bir rol oynayabileceği hatta çeşitli romatolojik semptomlar ile ortaya çıkabileceği uzun zamandır bilinmektedir⁽³⁹⁾. Özellikle onkolojik hastalıklarda (meme kanseri, hematolojik maligniteler vb.), kemoterapi ve kemoterapötiklerin immün baskılama potansiyelleri ve virüse ait özellikler (HBV DNA >3x10⁵ kopya/mL olması, HBeAg pozitifliği, HBsAg pozitifliği, okkült HBV enfeksiyonu, izole anti-HBc pozitifliği) HBV reaktivasyonu için önemli risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁴⁰⁾. İmmün baskılayıcı ilaçlar, romatolojik hastalıklarda hastanın inaktif HBV taşıyıcısı olması durumunda genellikle asempto-

matik HBV reaktivasyonlara neden olmaktadır⁽⁴¹⁾. Kemoterapi verilen hematolojik veya solid tümörü olan hastalarda da HBV reaktivasyonu ortaya çıkabilir, literatürde özellikle hematolojik kanseri olan hasta gruplarında daha sıklıkla reaktivasyonun (%14-67 sıklıkla) görüldüğü bildirilmektedir^(40,42).

Giderek artan biyolojik ve immünmodülatör tedaviler (anti-TNF, antimetabolit, pürin analogları, steroidler ve rituksimab, siklosporin gibi diğer ilaçlar), romatolojik (sistemik lupus eritematoz, romatoid artrit, vaskülit gibi) ve gastroenterolojik (irritable bağırsak sendromu, otoimmün hepatit gibi) hastalarında sıklıkla kullanılmakta ve HBV reaktivasyonuna neden olabilmektedirler⁽⁴³⁾. Kemoterapötikler ve immünsüpresif ajanlar, biyolojik ve immünmodülatör tedaviler farklı mekanizmalar aracılığı ile immünsüpresif durum oluşturup HBV reaktivasyonuna neden olabilirler⁽⁴⁰⁾. Örneğin, TNF- α , virüsün karaciğerden eradikasyonuna yardımcı olan önemli bir sitokindir. Anti-TNF tedavilerin kullanımı ile ortaya çıkan düşük TNF- α seviyeleri veya TNF- α nötralizasyonu sonucu HBV'ye karşı sitotoksik CD8 + tepkilerinin azalması ile reaktivasyon oluşabilmektedir⁽⁴⁴⁾. Glukokortikoidler (GC) T hücresi sitotoksik fonksiyonunu baskılar, böylece konakçının virüs üzerindeki bağışıklık kontrolünü azaltır, ancak aynı zamanda HBV genomunda GC'e duyarlı transkripsiyonel bir düzenleyici elemanı aktive ederek doğrudan HBV-DNA replikasyonunu uyarabilirler^(45,46). Bir meta-analizde anti-TNF ile tedavi edilen 468 HBsAg negatif/anti-HBc pozitif romatizmal hastada % 1.7'lik bir HBV insidansı bildirilmiştir⁽⁴⁷⁾. HBV reaktivasyonu süreci 2 fazdan oluşmaktadır. İlk fazda kemoterapötiklerin veya immünsüpresif ajanların etkisine bağlı oluşan immün baskılanma durumu nedeni ile viral replikasyonun artışı olmakta, hepatositlerde viral protein ekspresyonu artmakta ve sonuçta HBV DNA artmaktadır. İkinci fazda ise, kemoterapötik ya da immün baskılayıcı ajanlar ile tedavinin sonlandırılması ile immünitinin düzelmesi ile oluşmaktadır ve bu aşamada immün yanıtın artması sonucunda viral protein ekspresyonu devam eden hepatositler hasara uğramakta ve bu olguların olguların %4-41'inde ölüm meydana gelebilmektedir^(48,49). HBsAg belirtecinin negatif, HBV DNA testinin pozitif olması ve/veya anti-HBc belirtecinin pozitif

olması durumlarında, monoklonal antikor tedavisi, sitotoksik kemoterapi ya da immünsüpresif ilaç tedavisi verilen hasta gruplarında başka koşul aranmaksızın profilaksi başlanması gerektiği önerilmektedir⁽⁵⁰⁾.

Sonuç olarak, izole anti-HBc pozitifliği sık olarak görülmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz %4.24'lük oran ihmal edilemeyecek düzeydedir. Atipik serolojik profillerin saptandığı hasta grupları "potansiyel enfeksiyöz" kabul edilmelidir. Bu olguların diğer olası nedenlerden ayrımının yapılması oldukça önemlidir, çünkü kronik enfeksiyon döneminde hastalar potansiyel enfeksiyöz olabilmektedir. Ayrıca hastaların prognozu ve hastalığın enfektivitesini anlamak için ilk çalışılan kitten farklı bir kit ile hepatit belirteçlerinin yeniden çalışılması, pencere dönemini dışlamak için anti-HBc IgM belirtecinin test edilmesi ile birlikte 1-3 ay aralığında anti-HBc belirteci ile anti-HBs belirtecinin yine test edilmesi önerilmektedir. Bu tür sonuçlar ile karşılaşıldığında, mutasyon analizi düşünülmeli, hastalar dikkatli ve sık aralıklarla takip edilmelidir. Atipik serolojik profile sahip hasta gruplarında yeni bir kan örneğinde ek olarak, HBV DNA'nın da test edilmesi oldukça önemlidir.

İzole anti-HBc pozitifliği özellikli (kemoterapi adayları gibi) hasta gruplarında da dikkat edilmesi sorgulanması gereken bir durumdur. Tedavi süreci başlamadan bütün HBV belirteçlerine ait serolojik panel istenmelidir. HBsAg belirteci negatif, anti-HBs belirteci negatif ve anti-HBc belirteci pozitif bireylere aşı kesinlikle uygulanmalı ve aşı uygulamasından 2-4 hafta sonra da antikor titrelerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bir doz aşı uygulaması sonrasında anti-HBs oluşumu belirlenemeyen hastalarda HBV DNA düzeyleri kantitatif olarak duyarlı bir yöntem ile araştırılmalı, viremi saptanan hastalara profilaksisi önerilmelidir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.11.2020 tarih ve 145303 numarası ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Istanbul University-Cerrahpasa Ethics Committee (11.04.2020-145303).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. <http://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b> (Erişim tarihi: 15 Nisan 2018)
2. Teo EK, Lok ASF. Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection> (Erişim tarihi: 10 Kasım 2018).
3. Kayabaş Ü, Bayındır Y, Yoloğlu S, Akdoğan D. Kronik hepatit B hastalarının aile bireylerinde HBsAg taraması. *Viral Hepa Derg.* 2007;12(3):128-32.
4. Toy M, Önder FO, Wörmann T, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2011;11:337. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-337>
5. Pondé RA. Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(4):461-76. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1781-9>
6. Zaaijer HL, ter Borg F, Cuypers HT, Hermus MC, Lelie PN. Comparison of methods for detection of hepatitis B virus DNA. *J Clin Microbiol.* 1994;32(9):2088-91. <https://doi.org/10.1128/JCM.32.9.2088-2091.19947>
7. Çaylan R, Keske Ş. Hepatit B epidemiyolojisi ve tanımlar. In: Arman D, Leblebicioğlu H (eds). *İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi-13, Kronik Hepatit B.* Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 2009;9-17.
8. Kazak E, Yılmaz E, Mıstık R, Akalın H, Akgöz S, Görül G. İzole anti-HBc Ig G pozitif olan olgularda hepatit B aşılmasına karşı gelişen antikor yanıtı. *Viral Hep Derg.* 2012;18(2):71-5.
9. Sünbül M, Leblebicioğlu H, Esen S, Eroğlu C, Barut S. Response to hepatitis B vaccine in HBsAg/anti-HBs negative and anti-HBc positive subjects. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(3):315-6. <https://doi.org/10.1080/00365540050165983>
10. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole Anti-HBc pozitifliğinde hepatit B virüs enfeksiyözitesinin araştırılması. *Viral Hep Derg.* 2003;8(1):10-5
11. Meşe S, Özekinci T, Yılmaz Ş, Atmaca S, Arıkan E. Salt anti-HBc pozitif örneklerde otoantikör, anti-HCV ve anti-HIV seropozitifliğinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2006;40(3):269-74.
12. Birengel E, Tekeli E. Kronik hepatitlerin epidemiyolojisi. Köksal İ, Leblebicioğlu H, (Eds) *Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar* (kitabında). 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009;11-25.
13. Izmirlir S, Celik DG, Yuksel P, et al. The detection of occult HBV infection in patients with HBsAg negative pattern by real-time PCR method. *Transfus Apher Sci.* 2012;47(3):283-87. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2012.07.009>
14. Schmidt M, Nübling CM, Scheiblaue H, et al. Anti-HBc screening of blood donors: a comparison of nine anti-HBc tests. *Vox Sang.* 2006;91(3):237-43. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2006.00818.x>
15. Grob P, Jilg W, Bornhak H, et al. Serological pattern "anti-HBc alone": Report on a workshop. *J Med Virol.* 2000;62(4):450-5. [https://doi.org/10.1002/1096-9071\(200012\)62:4<450:aid-jmv9>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/1096-9071(200012)62:4<450:aid-jmv9>3.0.co;2-y)
16. Lau GK, Lee CK, Liang R. Hepatitis B virus infection and bone marrow transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1999;31(1):71-6. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(98\)00042-0](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(98)00042-0)
17. Robinson WS. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds) *Principles and Practice of infectious Diseases.* 5th Ed. New York: Churchill Livingstone, 2000;1652-85.
18. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (Eds) *Manuel of Clinical Microbiology.* 8th Ed. Washington, DC:ASM Press, 2003;1464-79.
19. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology.* 2000;31(2):488-95. <https://doi.org/10.1002/hep.510310232>
20. Çetinkol Y, Altunçekiç Yıldırım A, Çalgın M, Altındış M. Atipik hepatit B serolojileri; Retrospektif bir değerlendirme. *Turk J Clin Lab.* 2015;6(4):112-5.
21. Mert A, Şentürk H, Süve İ, ve ark. HBsAg, anti-HBs negatif, anti-HBc pozitif olguların çeşitli yönlerden incelenmesi. *Viral Hep Derg.* 1996;2:92-5.
22. Kang SY, Kim MH, Lee WI. Occult hepatitis B virus infection in Korean patients with isolated anti-HBc. *Arch Virol.* 2014;159(2):227-33. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1810-8>
23. Bárcena R. Hepatitis B infection transmission by anti-HBc-positive grafts. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37(Suppl 2):43-50. [https://doi.org/10.1016/S0210-5705\(14\)70068-8](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(14)70068-8)
24. Aghakhani A, Banifazl M, Kalantar E, et al. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients with isolated hepatitis B core antibody: a multicenter study. *Ther Apher Dial.* 2010;14(3):349-53. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00798.x>
25. Shirani K, Nokhodian Z, Kassaian N, Adibi P, Naeini AE, Atefi B. The prevalence of isolated hepatitis B core antibody and its related risk factors among male injected drug users in Isfahan prisons. *Adv Biomed Res.* 2015;4:17. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.148675>
26. Joller-Jemelka HI, Wicki AN, Grob PJ. Detection of HBs

- antigen in "anti-HBc alone" positive sera. *J Hepatol.* 1994;21(2):269-72.
[https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80407-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80407-6)
27. Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi EA Hastanesi verileri: Temmuz 2013-Haziran 2014 <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2014/09/izole-antiHBc.pdf> (Erişim tarihi: Kasım 2018).
 28. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The retrovirus epidemiology donor study. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1685-90.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199606273342601>
 29. Altunay H, Kosan E, Birinci I, et al. Are isolated anti-HBc blood donors in high risk group? The detection of HBV DNA in isolated anti-HBc cases with nucleic acid amplification test (NAT) based on transcription-mediated amplification (TMA) and HBV discrimination. *Transfus Apher Sci.* 2010;43(3):265-68.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2010.09.012>
 30. Bal SH, Heper Y, Kumaş L T, Mistik R, Töre O. İzole anti-HBc pozitif olgularda HBV-DNA varlığının araştırılması ve bu olguların kan bankacılığı açısından önemi. *Mikrobiyol Bul.* 2009;43(2):243-50.
 31. Tas T, Kaya S, Onal S, Kucukbayrak A. The detection of HBV DNA with polymerase chain reaction in blood donors with isolated hepatitis B core antibody. *Med Glas (Zenica).* 2012;9(2):227-30.
 32. Zekri AR, Awlia AA, El Mahalawi H, Ismail EF, Mabrouk GM. Evaluation of blood units with isolated anti HBC for the presence of HBV DNA. *Dis Markers.* 2002;18(3):107-10.
<https://doi.org/10.1155/2002/156359>
 33. Weber B, Melchior W, Gehrke R, Doerr HW, Berger A, Rabenau H. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol.* 2001;64(3):312-9.
<https://doi.org/10.1002/jmv.1052>
 34. Knöll A, Hartmann A, Hamoshi H, Weislaier K, Jilg W. Serological pattern "anti-HBc alone": characterization of 552 individuals and clinical significance. *World J Gastroenterol.* 2006;12(8):1255-60.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i8.1255>
 35. Bayram A, Balcı İ. Seropozitif ve seronegatif kişilerde hepatit B virus DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılması. *Viral Hep Derg.* 2000;5:206-8.
 36. Keyvani H, Agah S, Kabir A, Alavian SM. Prevalence and risk factors of isolated anti-HBc antibody and occult hepatitis B infection in hemodialysis patients: a nationwide study. *Ann Hepatol.* 2013;12(2):213-9.
 37. Tekay F. Hepatit B virusunun serolojik göstergeleri ile serum hepatit B virus DNA düzeyleri arasındaki ilişki. [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, 2005.
 38. Zervou EK, Dalekos GN, Boumba DS, Tsianos EV. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion.* 2001;41(5):652-8.
<https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2001.41050652.x>
 39. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):983-9.
<https://doi.org/10.1136/ard.2005.043257>
 40. Yeo W, Zee B, Zhong S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer.* 2004;90(7):1306-11.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601699>
 41. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762-84.
<https://doi.org/10.1002/art.23721>
 42. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1): S173-81.
<https://doi.org/10.1002/hep.20956>
 43. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver Int.* 2011;31 (Suppl 1):104-10.
<https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02396.x>
 44. Carroll MB, Forgione MA. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol.* 2010;29(9):1021-9.
<https://doi.org/10.1007/s10067-010-1523-2>
 45. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(1):221-244.e3.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.038>
 46. Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, et al. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology.* 1988;167(2):630-3.
 47. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1):118-21.
 48. Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatol Int.* 2008;2(2):152-62.
<https://doi.org/10.1007/s12072-008-9056-3>
 49. Ozkurt Z, Ertek M, Kadanalı A, Erol S, Parlak M. Fatal liver failure secondary to chemotherapy induced Hepatitis-B virus reactivation in a patient with acute myeloid leukemia. *Turk J Med Sci* 2005; 35:185-7.
 50. Manzano-Alonso ML, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol.* 2011;17(12):1531-7.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i12.1531>