

Kronik Hepatit B hastalarında anti-HBcIgM indeks değerleri ile HBV DNA düzeyleri arasında korelasyon var mı?

Is there any correlation between anti-HBc IgM index and HBV DNA level in patients with chronic hepatitis B?

Dr. Hande ARSLAN¹, Dr. Nedret HIZEL², Dr. Sedat BOYACIOĞLU³

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı¹, Biyokimya Anabilim Dalı², Gastroenteroloji Bilim Dalı³, Ankara

ÖZET: Serumda Anti HBc IgM varlığı akut B hepatiti infeksiyonu tanısında iyi bilinen bir belirleyicidir. Son zamanlarda bu antikor kronik HBV taşıyıcılarında da düşük titrelerde pozitif bulunmuş ve bazı çalışmalarda anti HBc IgM seviyelerinin karaciğer harabiyetinin akut alevlenmesinin tetiklenmesinde önemli bir rol oynayan artmış HBV replikasyonunun varlığını göstermekte kullanılabilecek serolojik bir markır olabileceği önerilmiştir.

Bu çalışmada 25 HBV DNA pozitif hastada anti-HBc IgM kantitatif yöntemlerle test edildi (IMx Abbot). Hastaların ortalama HBV DNA seviyeleri 3.172 ± 8.794 pg /ml (range: 11.22-42.380), ve ortalama antiHBc IgM indeks değerleri 0.29 ± 0.35 (range: 0.035-1.468) idi. Testler arasında korelasyon saptanamadı.

Bu bulgularla kronik hepatit B yüzey antijen taşıyıcılarında ve kronik B hepatitli hastalarda anti-HBc IgM seviyelerinin artmış viral replikasyonun göstergesi olduğu düşünülmüdü.

Anahtar sözcükler: Kronik hepatit, anti-HBc IgM düzeyleri

SUMMARY: The presence of anti-HBc IgM in the serum is a well recognized marker of acute hepatitis B infection. Recently, anti-HBc IgM has also been found at lower titers in chronic HBV carriers and some studies suggested that anti-HBc IgM levels might be used as a serological marker increased HBV replication that plays an important role in initiating acute exacerbation of chronic liver disease.

In this study serum samples from 25 HBV DNA (+) patients were tested for IgM antibody to hepatitis B core antigen (Imx Abbot). The mean HBV DNA levels of patients were $3,172 \pm 8,794$ pg/ml (range: 11, 22-42, 380) and mean anti HBc IgM index values were $0,29 \pm 0,35$ (range: 0, 035-1, 468). No correlation was found between these tests.

These findings suggest that the levels of anti HBc IgM in chronic hepatitis B carriers and chronic hepatitis B patients do not indicate increased viral replication.

Key words: Chronic hepatitis, anti-HBc IgM levels

Tüm dünyada 250 milyondan fazla insanın Hepatitis B virusu ile kronik olarak infekte olduğu bilinmektedir. B hepatitinde kroniklik asemptomatik taşıyıcılık formundan, aktif hepatit formuna (KAH) kadar değişkenlik gösteren çok geniş bir yelpaze çizer. Ayrıca KAH'lı hastaların büyük bir yüzdesinde klinik, normal karaciğer fonksiyonlarının, akut karaciğer harabiyeti sonucu gelişen alevlenmeler ile yer değiştirdiği bir tablo oluşturmaktadır. Bu değişken tablo virus ile immün cevap arasındaki dengenin statik değil dinamik olduğunu gösterir. Sporadik KC harabiyetinin temeli tam olarak bilinmemekle birlikte, viral replikasyona karşı gelişen sporadik immün yanıtın yansıması olabileceği düşünülmektedir (2). Kronik B hepatitinde hastalığın bu dönemlerini belirlemek ve bir dönemden diğerine geçişi

takip etmek bu hastalığın efektif olarak tedavi edilebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Çeşitli çalışmalarda alınan sonuçlar serumda tespit edilen viral replikasyon miktarındaki yükselmenin kronik hepatit B infeksiyonlarında, akut alevlenmelerin tetiklenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. (2, 3, 4). Bu nedenle Hepatit B virus DNA'sının PCR ile kantitatif tayini viremiyi gösteren çok değerli bir yöntem olup prognoz takibinde de yol göstericidir. Ancak bu yöntemin zor uygulanabilir ve pahalı bir yöntem olması hastalığın takibinde kullanılmasını sınırlamaktadır. Bu da çalışmacıları daha ucuz ve pratik bir belirleyici arayışına itmiştir.

Anti-HBc IgM olumluluğu son yıllara kadar akut Hepatitis B enfeksiyonunun serolojik göstergesi olarak kabul edilmiştir. Ancak sonraki çalışmalarda kronik hepatit B olgularında, hatta asemptomatik HBV taşıyıcılarında düşük düzeylerde Anti-HBc varlığı saptanmış ve bu

Tablo 1. Anti-HBc IgM index değerleri ve HBV DNA düzeyleri

	index	DNA
1	.048	2478.00
2	.076	57.00
3	.852	3880.00
4	.068	189.10
5	.088	2795.00
6	.0166	2183.00
7	.273	3122.00
8	.587	64.10
9	.1.168	108.00
10	.587	22.84
11	.773	20.19
12	.198	29.25
13	.051	173.10
14	.094	70.91
15	.357	6648.00
16	.058	6826.00
17	.038	37.78
18	.343	83.25
19	.177	35.35
20	.177	141.20
21	.322	11.22
22	.047	42380.00
23	.372	1611.00

$r^2 = 0.024$, $p > 0.05$

değişik grupların Anti-HBc IgM düzeyleri arasında önemli farkların olduğu gözlenmiştir (2-7). Son dönemlerde serum Anti-HBc IgM düzeylerinin semikantitatif tayininin B hepatitinde kronik seyrin takibinde yol gösterici bir marker olduğu üzerinde durulmakta ve belirli bir düzeyin üzerinde tespit edilen Anti-HBc IgM seviyelerinin kronik hepatitin aktif dönemini gösterdiği belirtilmektedir (1, 7-11).

Bu çalışmanın amacı serum HBV DNA düzeyleri ile serumda semikantitatif yöntemle tespit edilen Anti-HBc IgM index değerlerini karşılaştırarak aralarında bir ilişki olup olmadığını irdelemektir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada kronik HBsAg pozitifliği olan 25 hastanın HBV DNA ve Anti-HBc IgM değerleri araştırıldı. Yirmibeş hastanın serum HBV DNA düzeyleri kantitatif olarak "branch DNA" tekniği ile tespit edildi.

HBV DNA kantitatif tayini: HBV DNA'sını kantitatif olarak belirleyebilmek amacıyla Digene Hybrid Capture Chemiluminesans (Digene

Diagnostic, Inc. USA) tanı yöntemi kullanıldı. Serumdaki hedef DNA'nın spesifik HBV-RNA probu ile bağlanması sağlandı ve anti-RNA: DNA antikorlu ile kaplı tüp içine konularak alkali fosfataza bağlı kemiluminesans veren bir substrat eklendi ve luminometre kullanılarak okundu.

Hastaların serum Anti-HBc IgM düzeyleri ise IMx assay yöntemi ile (IMx Core-M Abbot Diagnostik) semikantitatif olarak ölçüldü.

İstatistiksel analiz: Anti-HBc IgM indeks değerleri ile HBV DNA düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi (SPSS).

BULGULAR

Hastaların ortalama serum HBV DNA düzeyleri 3172 ± 8794 pg/ml (en az 11, 12 ve en çok 42380) olarak saptandı. Hastaların ortalama serum anti-HBc IgM index değerleri ise 0.29 ± 0.33 (en az 0.035 ve en çok 1.468) olarak bulundu. İki test arasında korelasyon saptanamadı ($r^2 = 0.024$, $p > 0.05$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

IgM sınıfı antikorlar diğer viral hastalıklarda olduğu gibi HBV enfeksiyonlarında da akut veya devam etmekte olan enfeksiyonu belirler. Anti-HBc IgM'in serumda varlığı da akut Hepatit B enfeksiyonu tanısı için bilinen, hatta serumda HBs Ag'nin saptanamaması halinde dahi akut HBV enfeksiyonu tanısı konmasına olanak sağlayan bir belirleyicidir (8, 12, 13). Ancak son yıllarda değişik çalışmalarda kronik hepatit B olgularında % 29-89 oranında düşük titrede Anti-HBc IgM düzeyleri saptanmıştır (1, 8, 12, 14, 15). 1986 yılında akut ve kronik B hepatitlerini ayırt etmek üzere Anti-HBc IgM değerleri için Paul Erlich Ünitesi (PEU) ile tariflenen bir "cut-off" değeri belirlenmiş ve bu değerin üzerinde kalan Anti-HBc IgM değerlerinin akut hepatit için anlamlı olduğu kabul edilerek tüm ticari ölçüm sistemleri "cut-off" değerine göre dizayn edilmiştir (7).

Her ne kadar ticari EIA ve RIA teknikleri ile Anti-HBc IgM semikantitatif düzeylerini elde etmek mümkünse de bu yöntem, serumun seri dilüsyonlarının yapılmasını gerektirdiğinden çok zaman alıcı ve sonuç olarak da pratik değildir.

Son zamanlarda serumda Anti-HBc IgM değerlerinin hızlı bir şekilde tespitini sağlayan otomatik mikropartikül enzim immünassay (MEIA) sistemi geliştirilmiştir (16).

Gerek bu sistem kullanılarak gerekse diğer tekniklerin seri serum dilüsyon yöntemleri kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda kronik hepatitin seyri sırasında viral replikasyon, histolojik aktivite ve serum Anti-HBc IgM değerleri arasında korelasyon araştırılmış ve bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır (1, 2, 5, 17, 18). Ancak kronik Hepatit B enfeksiyonunun izlenmesinde semikantitatif Anti-HBc IgM testinin değerlendirilmesi amacıyla planlanan bu

çalışma sonucunda Anti-HBc IgM düzeyleri ile serumda HBV DNA replikasyonunun miktarı arasında bağlantı saptanamamıştır. Literatürde benzer çalışmalar mevcuttur (19).

Bu nedenle bize göre bu antikorun kronik HBV enfeksiyonlarındaki belirleyiciliği henüz kesin değildir çünkü bu çalışmada bu belirleyicinin aktif HBV replikasyon işaretleyicisi olarak değerlendirilmesi mümkün olmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Sjogren M, Hoofnagle JH. Immunoglobulin M antibody to hepatitis B core antigen in patients with chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 252-8.
2. Marinos G, Smith HM, Naumov NV, Williams R. Quantitative assesment of serum IgM Anti-HBc in the natural courses and during interferon treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1994; 19: 303-11.
3. Maruyama T, Lino S, Koike K, et al. Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1993; 105: 1141-51.
4. Alberti A, Trevisan A, Fattovich G, Realdi G. The role of hepatitis B virus replication and hepatocyte membrane expression in the pathogenesis of HBV-related hepatic damage. In: Chisari FV, Eds. *Advances in hepatitis research*-New York: Masson, 1984; 134-43.
5. Brunetto MR, Cenentia MI, Olivieri F, Piantino P. Monitoring the naturel course and response to therapy of chronic hepatitis B with automated semiquantitative assay for IgM and anti-HBc J *Hepatol* 1993; 19: 431-6.
6. Erensoy S, Özacar T, Zeytinoglu A, et al. Serumda hepatit B virus DNA'sının (HBV-DNA) Hepatit B virus (HBV) serolojisi ile karşılaştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1995; 9: 157-60.
7. Gerlich WH, Uy A, Lambercht F, Themssen R. Cut-off levels of immunoglobulin M antibody against viral core antigen for differentiation of acute, chronic, and post hepatitis B virus infections. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 288-93.
8. Baenniger P, Altdorfer I, Frösner GG, et al. Prevalance and significance of anti-HBc IgM (radioimmunoassay) in acute and chronic hepatitis B and in blood donors. *Hepatology* 1983; 3: 337-42.
9. Sampliner RE, Schable CA. Predominance of immunoglobulin M antibody to hepatitis B core antigen in chronic carriers of hepatitis B. *Am J Clin Pathol* 1984; 81: 88-90.
10. Shimizu M, Ohyama M, Tokahashi Y, et al. Immunoglobulin M antibody against hepatitis B core antigen for the diagnosis of fulminant type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983; 84: 604-10.
11. Wang AX, Coulepis Z, Hvi Z, Gust D. Immunoglobulin M antibodies against hepatitis B core antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Pathology* 1984; 16: 83-5.
12. Gerlich WH, Luer W, Thomssen R. The Study Group for Viral Hepatitis of the Deutsche Fors Chungsgemeinschaft. Diagnosis and inapparent hepatitis B virus infection by measurement of IgM antibody hepatitis B core antigen J *Infect Dis* 1980; 142: 95-101.
13. Chau KH, Hargie MB, Decker RH, et al. Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti-HBc. *Hepatology* 1983; 3: 142-9.
14. Feinman SV, Overby LR, Berris B, et al. The significance of IgM antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B carriers and hepatitis B-associated chronic liver disease. *Hepatology* 1982; 2: 795-9.
15. Smith HM, Lau JY, Davies SE, et al. Significance of serum IgM anti HBc in chronic hepatitis B virus infection J *Med Virol* 1992; 36: 16-20.
16. Eble K, Clemens J, Krenc C, et al. Differential diagnosis of acute viral hepatitis using rapid, fully automated immunoassays. *J Med Virol* 1991; 33: 139-50.
17. Özocar T, Erensoy S, Zeytinoglu A, et al. Kronik hepatit B virus enfeksiyonunun da kantitatif anti-HBc IgM testi. *Viral Hepatit Dergisi* 1995; 2: 65-8.
18. Randane A, Olivetti F, Colombatto P, et al. Quantitative detection of low levels IgM anti-HBc in the serum of chronic HBV carriers using different commercially available assay. IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease 1996 Rome-Italy Abstract no: B-27; p 135: Volume: 33
19. Selva V, Marotta A, De Stefano D. Detection of anti HBc IgM in patients with chronic hepatitis connected to HBV. IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease 1996 Rome-Italy Abstract no: B-18; P 133: volume; 135.