

HBsAg VE ANTI-HBs BİRLİKTE POZİTİFLİĞİ

Uzm. Dr. Cahide Saçlıgil
Kartal Yavuz Selim Devlet Hastanesi

- Birçok hasta Hepatit B infeksiyonundan iyileşir ve Anti-HBs geliştirir gibi görünür.
- Kronik taşıyıcılarda HBsAg (+) fakat AntiHBs genellikle mevcut değildir.
- AntiHBs sadece akut infeksiyon sonrasında kalıcıdır.
- HBsAg ve AntiHBs' nin her ikisinin varlığı olağandışıdır .

HBV infeksiyonlarının serolojik tanısında zaman zaman farklı profillerle karşılaşılmaktadır. Bunlar arasında en sık gözlenenler :

- İzole antiHBc pozitifliği
- İzole HBsAg pozitifliği
- Anti-HBs ile birlikte HBsAg pozitifliği profilleridir.

HBsAg / AntiHBs Birlikte Pozitifliği :

- Özellikle kronik HBV infeksiyonlu kişilerde düşük oranda da olsa gözlenmektedir.
- Bu profil HBsAg – AntiHBs serokonversiyonu sırasında oluşan immunkomplekslerin çözülmesiyle de kısa bir dönem için de olsa görülebilir.
- HBsAg pozitifliği bilinmeden aşı yapılanlarda ve HBIG verilenlerde görülebilir.

HBsAg / AntiHBs Birlikte Pozitifliği :

- Damar içi uyuşturucu kullananlar
- Hemodiyaliz hastaları
- HIV pozitif bireyler
- İmmunsupresyon nedeni olan hastalıklar
- İmmun supresif tedavi alanlar

HBsAg / AntiHBs birlikte Pozitifliği :

- Tanı ve laboratuvar hataları nedeniyle gözlenebilir.

Kit / Yöntem ve aşı türlerine göre de Anti-HBs titresinde farklılıklar gözlenebilir.

Farklı testler klirens ve endojen HBsAg / AntiHBs ye bağlı olarak farklı sonuçlar doğurabilir.

Laboratuvar hatalarının önlenmesinde ; HBsAg / Anti-HBs birlikteliği durumlarında farklı teknik yöntemler ile test tekrarı yapılmalıdır.

Anti-HBs titre ölçümünde 10 IU/ml' yi saptayamayan testler kullanılmamalıdır.

- Kronik Hepatit B hastalarında; HBsAg ve AntiHBs' nin birlikte varlığı, kronik taşıyıcılık sürecinde immun sistemden kaçan mutant HBV suşlarına atfedilen bir durum olabilir.

Bu antikolar heterolog HBsAg subtiplerine karşı gelişen immun yanıtların bir sonucudur.

Çeşitli çalışmalarda, bu vakalarda HBV Pre S ve S geni delesyon mutasyonu tanımlanmıştır.

Bazı çalışmalarda da HBsAg / AntiHBs birlikteliğine S geni mutasyonunun ancak nadiren Pre S ve S geni delesyon mutasyonunun eşlik ettiği gösterilmiştir.

HBsAg mutasyon gelişme nedenleri ;

- HBV' li bireye HBIG uygulanması
- Persistant HBV replikasyonu
- Geçirilmiş B reaktivasyonu
- Antiviral tedavi kullanımı
- Yoğun aşılama programları

HBsAg mutasyon gelişme nedenleri ;

- HBV ile enfekte bireylerde infeksiyonun yaşı arttıkça viral popülasyonda mutant virusların ortaya çıktığı bilinmektedir.
- HBV uzun yıllar kronik olarak kaldığından, mutant kökenler zaman içinde birikmekte ve bu popülasyona hakim olmaktadır.
- Bunun yanında antiviral tedavi verilmesi ile 'wild type' virusa göre replikasyon üstünlüğü olan mutant virusların seleksiyonu daha hızlı olmaktadır.

HBsAg mutasyon gelişme nedenleri ;

- Bu mutasyonlar içinde, S geni mutasyonları da yer almaktadır.
- HBV ye karşı nötralizan antikor yanıtına neden olan “ a “ determinantında 127-147 aminoasitler arası tüm subtiplerde oldukça korunmuş bölgedir.
- Özellikle 145. pozisyonda bulunan glisinin, arginine değişmesine neden olan mutasyonlar, virusta büyük antijenik değişikliklere neden olmaktadır.
- Bu bölgede olan aminoasit değişiklikleri HBsAg’ nin üç boyutlu yapısında önemli değişikliklere yol açmakta, AntiHBs’ nin nötralizan etkisinden kurtulmasına ve replikasyona devam etmesine neden olmaktadır.

HBsAg mutasyon gelişme nedenleri ;

- Rekombinan HBsAg içeren aşılarla immunize edilen çocuklarda HBsAg / AntiHBs birlikteliği ile görülen bu mutant kökenler aşı ile indüklenmiş “ kaçak mutantlar ” olarak adlandırılmaktadır.
- Kronik HBV enfeksiyonu olan ve aşılanmamış kişilerde de “ a ” determinantını etkileyen mutasyonlar saptanmış ve bu mutasyonların doğal olarak oluşabileceği gösterilmiştir.
- Yüzey antijeninin “ a ” determinantının antijenik özelliğinin değişmesi nin, AntiHBs tarafından virusun nötralize edilmesine engel olduğu düşünülmektedir.
- Bu durumda da HBV enfeksiyonunun devam ettiği ifade edilmektedir.

- Bu hastalarda AntiHBs titreleri daha düşük düzeydedir.
- Bu hastaların bazılarında şiddetli kronik HBV enfeksiyonu vardır.

Huang ve ark. Çalışmalarında:

- HBsAg /AntiHBs birlikteliğini; % 3,4;

Lada ve ark. Çalışmalarında :

- HBsAg /AntiHBs birlikteliğini; % 8,9

Zhang ve ark. ise

- HBsAg /AntiHBs birlikteliğini; % 4,9 olarak bulmuşlardır.

- Bu alışmalarda HBsAg / AntiHBs birlikte varoluş mekanizmasının hala yeterince net olmadığı belirtilmektedir.
- Pre S delesyonu ve nokta mutasyonunun HBsAg/AntiHBs birlikteliği ile korele olabileceği
- Pre S delesyon mutasyonunun immun cevabı da etkileyebileceği ifade edilmektedir.

Kalıcı HBV enfeksiyonu durumunda;

- HBsAg / AntiHBs birlikteliği, Pre S delesyonuna yolaçan immun seleksiyon için bir işaret olabildiği gibi,
- Kronik HBV' li hastalarda Pre S delesyon mutasyonlarının doğal olarak ortaya çıkabildiği ve immun sistemden kaçmak için viral bir stratejinin muhtemel sonucu olduğu da düşünölmektedir.

Kalıcı HBV enfeksiyonu durumunda;

- S bölgesi mutasyonları ile HBsAg / AntiHBs birlikteliği arasındaki ilişki farklı çalışmalarda, HBV epidemik zincirinin değişkenliği ile açıklanabilir.
- Bir diğer anlamda, farklı tip genotipler veya farklı tip subgenotipler, immun baskı altında farklı tipte mutasyonlara yola açabilir.

Kalıcı HBV enfeksiyonu durumunda;

- Antiviral tedaviler de HBsAg üzerinde seçilmiş bir baskı oluşturmaktadır.
- Bu nedenle “aa ” substitüsyonlarının oranının yüksek olmasına yol açmaktadırlar .
- Bu biyolojik farklılıklar viral persistansa neden olmaktadır .

Sonuç olarak:

- Bu hastalarda viral replikasyon ve buna bağlı Kronik HBV enfeksiyonu devam etmektedir.
- alışmalar, Pre S deleyon mutasyonları ile HCC arasında yakın bir ilişki olduğunu ifade etmektedir.
- Pre S delesyon mutasyonlarının HCC için yüksek risk faktörü olduğunu belirtilmektedir.
- Bu mutasyonlar Kronik HBV nin progresyonunu ve HCC' yi hızlandırabilir.

Sonuç olarak:

- İmmuntolerans fazı süresince toleransı sürdürebilir.
- HBsAg / Anti-HBs birlikteliği olan hastalar HCC ve şiddetli seyir gösteren Kronik HBV enfeksiyonu açısından yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

- **Kampfrath T. ,Jortani S.A , Levinson S. Resolving a case of concurrent hepatitis B virus surface antigen (HBsAg)and surface antibody (HBsAb). Clinica Chimica Acta 430 (2014) 171-172**
- **Tabak F., Tosun S. Viral Hepatit 2013 In : Altındaş M.,Yoldaş Ö. Viral Hepatitlerin Tanısında Serolojik ve Moleküler Testler.İstanbul,İstanbul Medikal Yayıncılık 2013:161-178**
- **Mauss S. , Berg T. , Rockstroh J. , Sarrazin C. , Wedemayer H. Hepatology 2014 In : Petersen J. Hepatitis B : Diagnostic Tests . Germany Druckhaus Süd . 2014 : 131-139**
- **Huang X. ,Qin Y.,Zhang P.,Tang G.,Shi Q.,Xu J.,Qi F.,Shen Q. PreS Deletion Mutations of Hepatitis B Virus in Chronically Infected Patients With Simultaneous Seropositivity for Hepatitis-B Surface Antigen and Anti-HBs Antibodies.Journal of Medical Virology 82:23-31(2010)**
- **Weber B. Genetic Variability of the S gene of Hepatitis B virus. Clinical and diagnostic Impact. J.Clin.Virol. 2005;32:102**
- **Blum H.E Variants of Hepatitis B , C and D virus. Molecular Biology and Clinical Significance . Digestion 1995 ; 56 : 85-98**
- **Vyas G.N, Yen TSB. Hepatitis B Virus-Biology Pathogenesis ,epidemiology ,clinical description and diagnosis. In :Specter S. Viral Hepatitis -Diagnosis therapy and prevention.New Jersey . Humana Press; 1999:35**
- **Ngvi SL , Watkins RP , Heptonstall J, Teo JG. Selective Transmission of Hepatitis B Virus after percutaneous exposure. J. Infect. Dis. 2000;181 : 838-43**
- **MP.Cooreman, G. Leraux-Roels, WP. Pauvlij Vaccine and Hepatitis B immune globülin-induced escape mutations of Hepatitis B virus surface antigen. J. Biomed Sci.2001 May-Jun;8 (3) :237-47**
- **Lada O. , Benhamou Y.,Poynard T.,Thibauh V. Coexistence of Hepatitis B surface Antigen (HBsAg)and Anti-HBs Antibodies in Chronic Hepatitis B Virus Carriers : Influence of "a " Determinant Variants. J. Virol. Mar. 2006 ; 80 (6) : 2968-2979**
- **Zhang JM.,Xu Y.,Wang XY.,Yin YK.,Wu XH.,Weng XH.,Lu M. Coexistence of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) and Heterologous Subtype-Spesific Antibodies to HBsAg among Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection.Clinical Infectious Diseases 2007 ; 44:1161-9**

TEŐEKKÖR EDERİM...

