Hepatit B virusu Serolojik Tanı Yöntemleri ve Klinik Anlamları

Dr. Süda TEKİN KORUK
Koç Üniversitesi Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

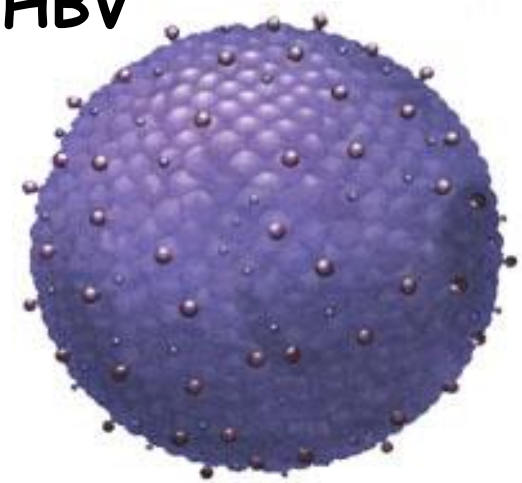
Neler konuşulacak?

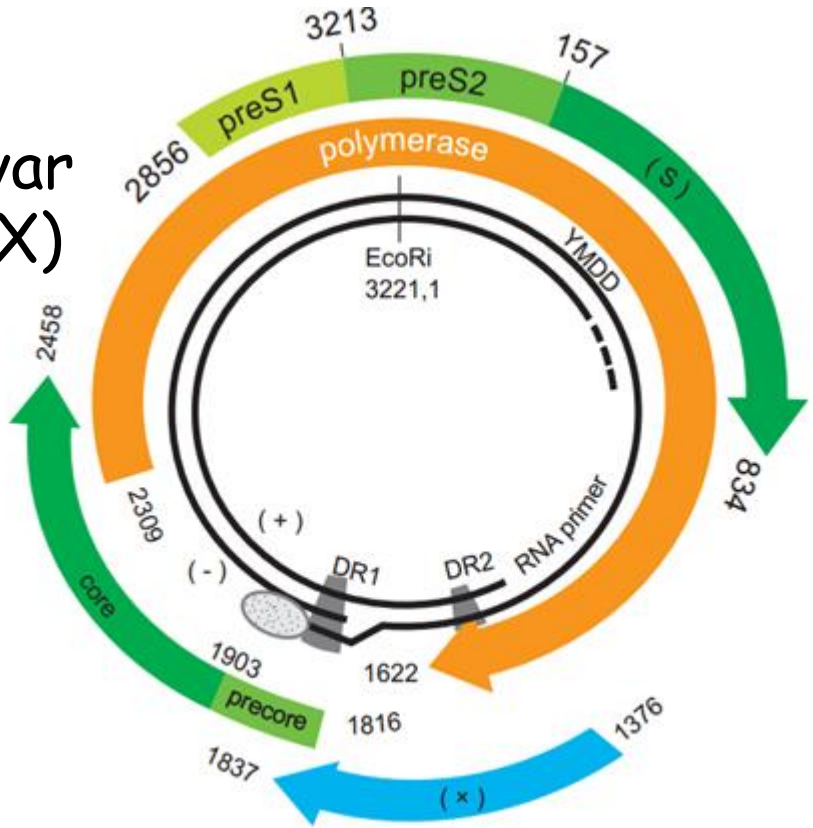
- Hepatit B virusu
- Serolojik yöntemler
- HBV'de seroloji
  - Antijenler
  - Antikorlar
- HBV'de serolojik anlamlar
- Klinik göstergeler
- Anormal serolojik profiller

Aile	Cins	Tür	Konak
Hepadnaviridae	*Orthohepadnavirus*	Hepatit B virusu	Vertebralılar
	Avihepadnavirus	Duck hepatit B virusu	Vertebralılar

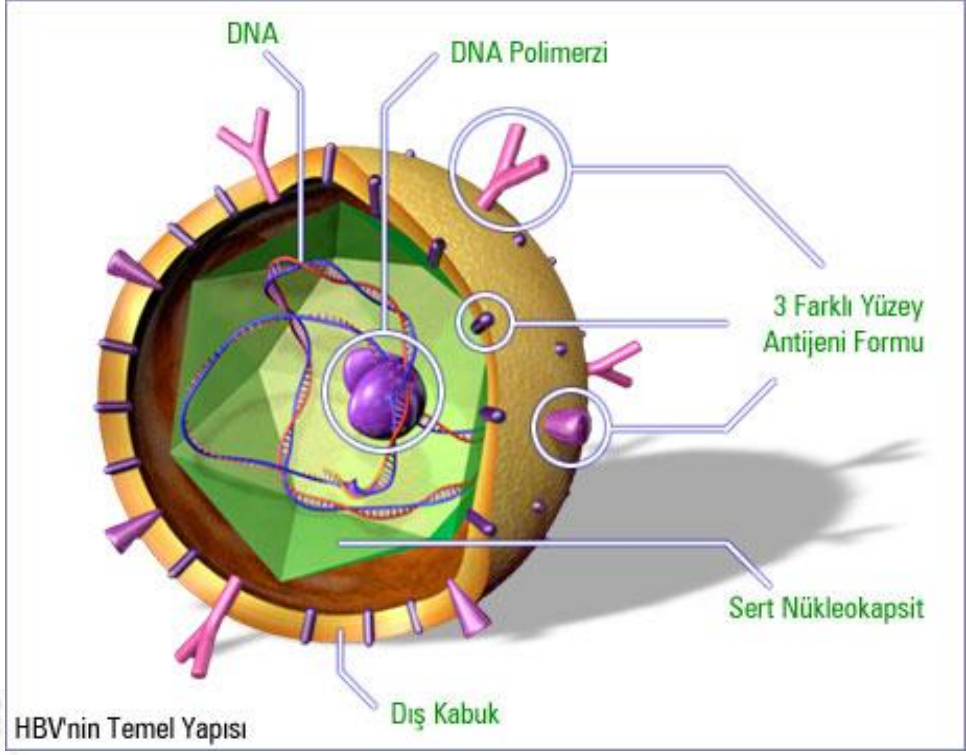
- Parsiyel çift iplikli sirküler DNA taşır
- Genom 3200 nt büyüklüğünde
- Revers transcriptase enzimi var
- 4 ayrı ORF kodluyor (S, C, P, X)

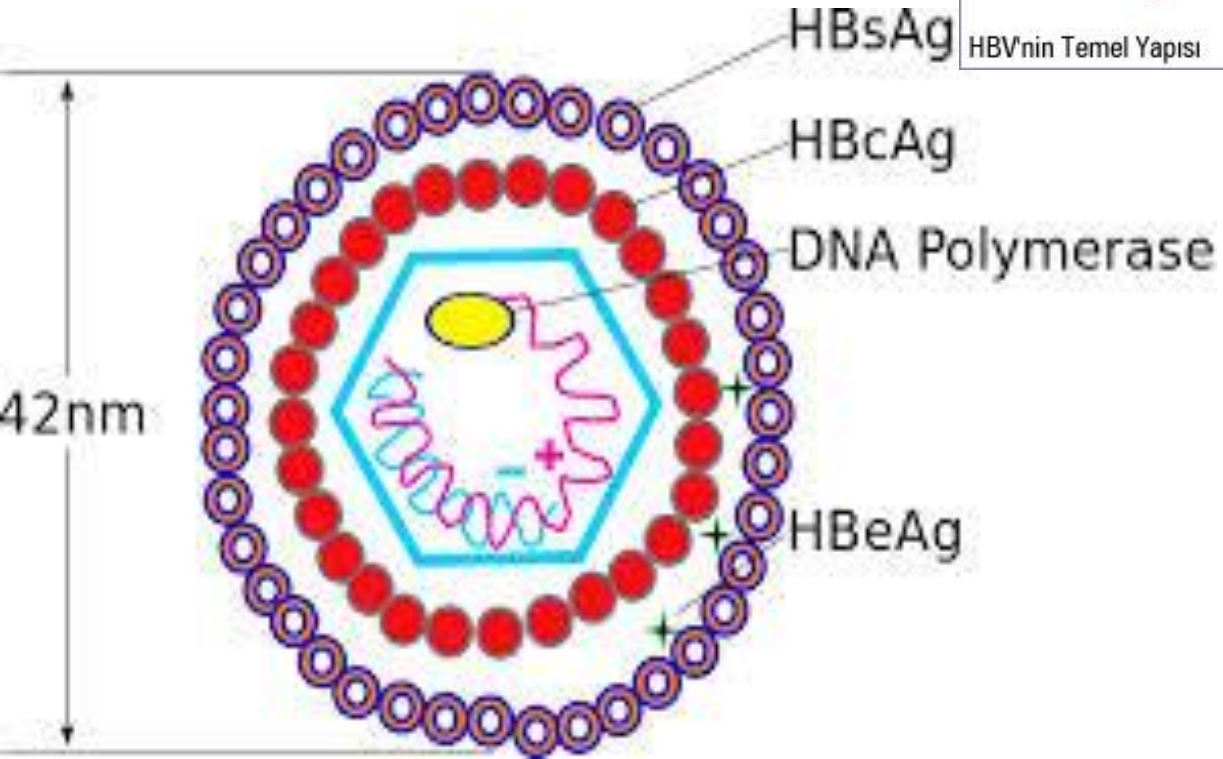
HBV



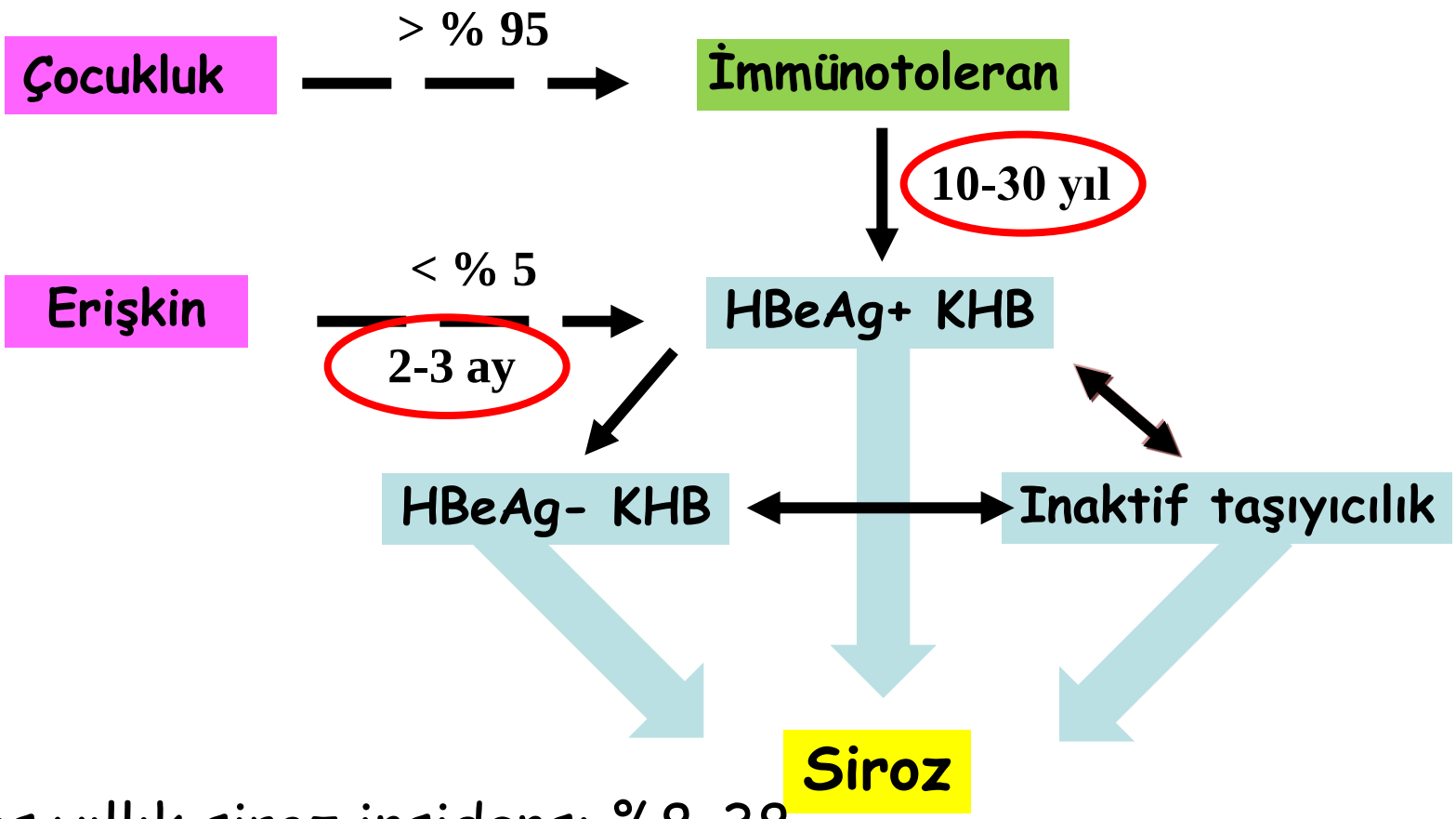


Hepatit B virusu





HBV İnfeksiyonunun Doğal Seyri



Beş yıllık siroz insidansı %8-38
Sirotik hastaların % 10-17'si HSK

Chen DS, J Gastroenterol Hepatol. 1993;8:470.
Fattovich G, J Hepatol. 2008; 48:335

HBV:
Özgül Laboratuvar Tanısı

* **Serolojik testler**
  - HBsAg
  - HBeAg
  - HBcAg
  - Anti-HBc Ig M
  - Anti-HBc Ig G
  - Anti-HBe
  - Anti-HBs

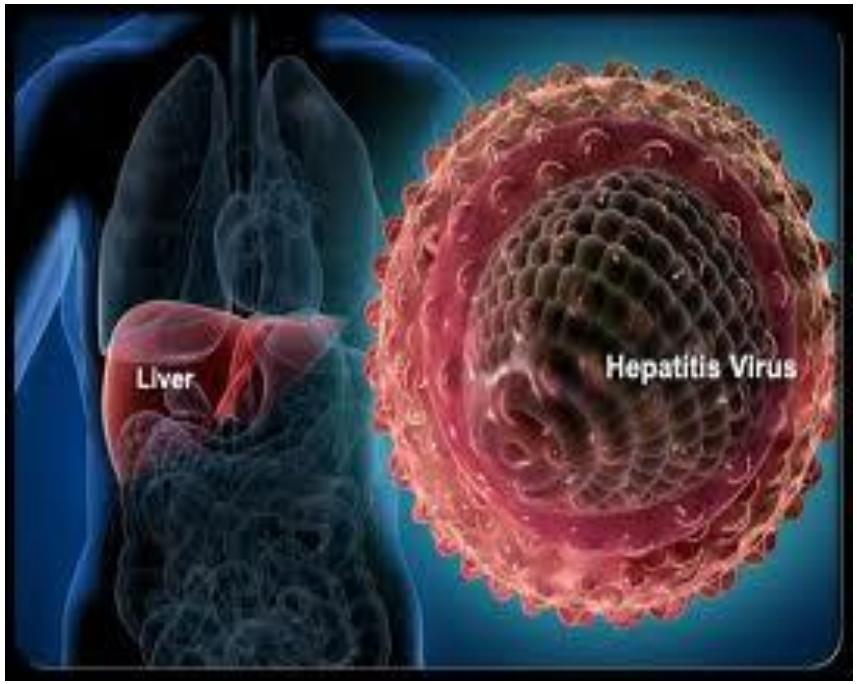
* **Moleküler test**

  -HBV DNA

* **Karaciğerin durumu**
  - Karaciğer fonksiyon testleri
  - Karaciğer biyopsisi

Serolojik tanı;

- HBV'ye özgül antijenlerin
- Konak antikorlarının ölçülmesi temeline dayanır



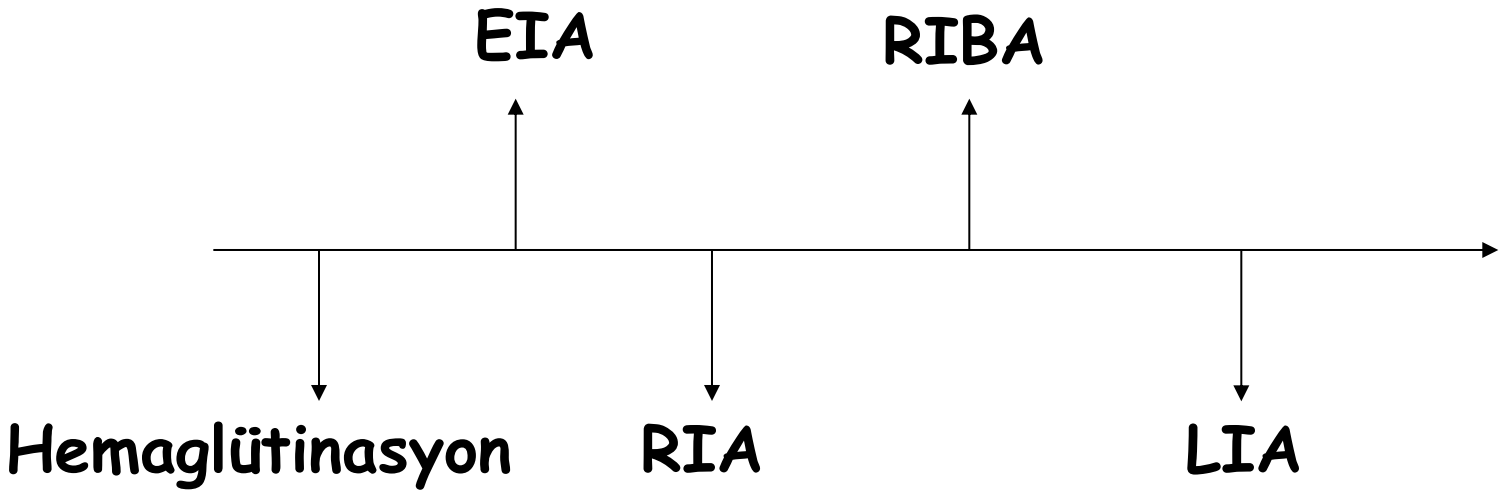
Mast EE et al. MMWR Recomm Rep. 2006; 55: 1-33

Serolojik tanı 1

- En sık kullanılan yöntem → Serolojik tanı

Serolojik metodlar;

*bilinmeyen antijenlerin
*antikorların saptanmasında kullanılırlar



Serolojik tanı 2

- Hepatit etkeni virus
- Hastalığın evresi
- Virusun infektivite derecesi
- Hastalığın prognozu
- Daha önce viral hepatit geçirmiş ya da hepatite duyarlı kişilerin saptanması mümkündür

Serolojik tanı-problemler

- Teknolojik ilerlemeye rağmen serolojik tanıda %100 doğruluk oranına ulaşılamamıştır

- Yanlış pozitif
- Yanlış negatif
- Belirlenemeyen “indeterminant” sonuçlar

Serolojik tanı problemleri

Etkene bağlı
- Mutant viruslar

Hastaya bağlı
- İmmün yetmezlik
- İmmün süpresif durum

Laboratuvara bağlı

İncelenen örneğe bağlı
- Uygun olmayan örnek (Serum taze, bayat)
- Uygunsuz saklama

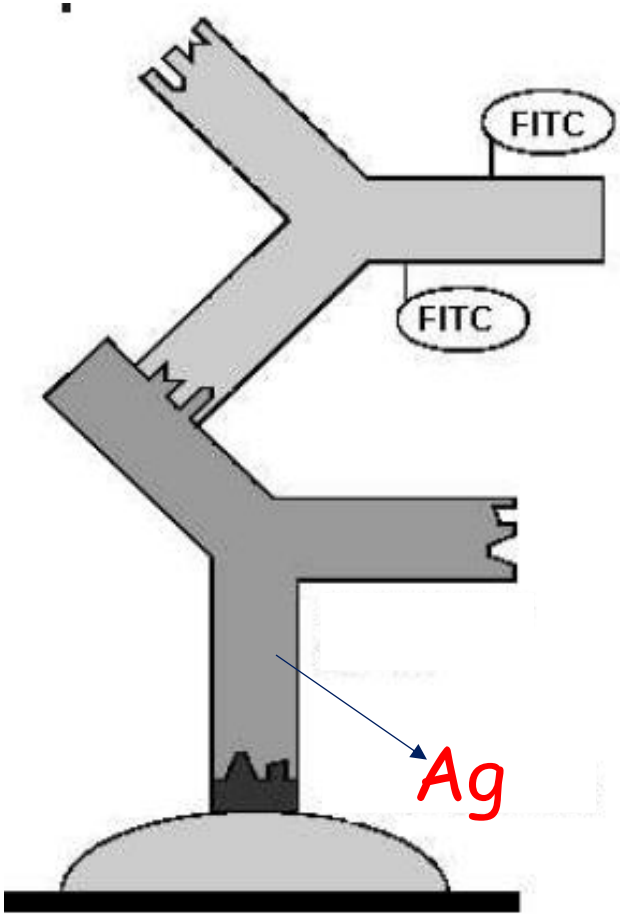
Tetkike bağlı
- Test kitlerinden kaynaklanan duyarlılık ve özgüllük problemleri

İnfeksiyona bağlı
- Gizli
- Preakut dönem
- Pencere dönemi

Sık kullanılan serolojik testler

1. İmmünofloresan Antikor (IFA) Testi

- Antijen-antikor reaksiyonu temelli
- Özgül antikorlar florokrom bir boya (FITC, Auramine, Rhodamin, vs) ile boyanmıştır
- Bir preparatta homolog antijenin bulunduğu durumlarda üzerine boyalı antikor konursa, boyalı antikorlar antijenle birleşir
- UV-ışınları ile donatılmış mikroskop altında sarı-yeşil parlak bir floresan verir



Sık kullanılan serolojik testler

2. Radioimünoassay (RIA)

- Test ELISA'nın bir benzeridir
- Ancak, bu testte, immünoglobulinler (antihuman, antibovine, vs) radyoaktif maddelerle (radioisotoplar 14C, 125I, vs) konjuge edilmiştir
- Pozitif reaksiyonlar da, antijenle antikor birleştiğinde meydana gelen immün kompleks bir radyoaktivite kazanır
- Bu durum özel sayıcılarla (gama sayıcısı detektör gibi) saptanır

Sık kullanılan serolojik testler

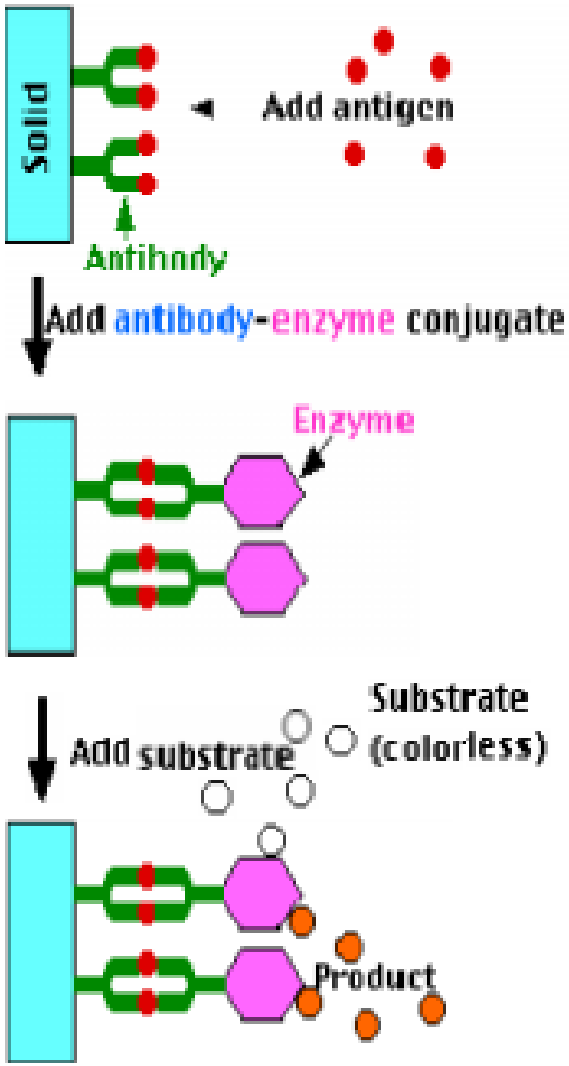
3. Enzyme Linked İmmünosorbent Assay (ELISA=EİA)

Antikoru ENZİMLE İŞARETLEME yöntemidir

- ✓ Peroksidaz, alkalin fosfataz ve beta galaktozidaz gibi enzimler
- ✓ Renkli ürünler spektrofotometrede belirli dalga boylarında olurlar

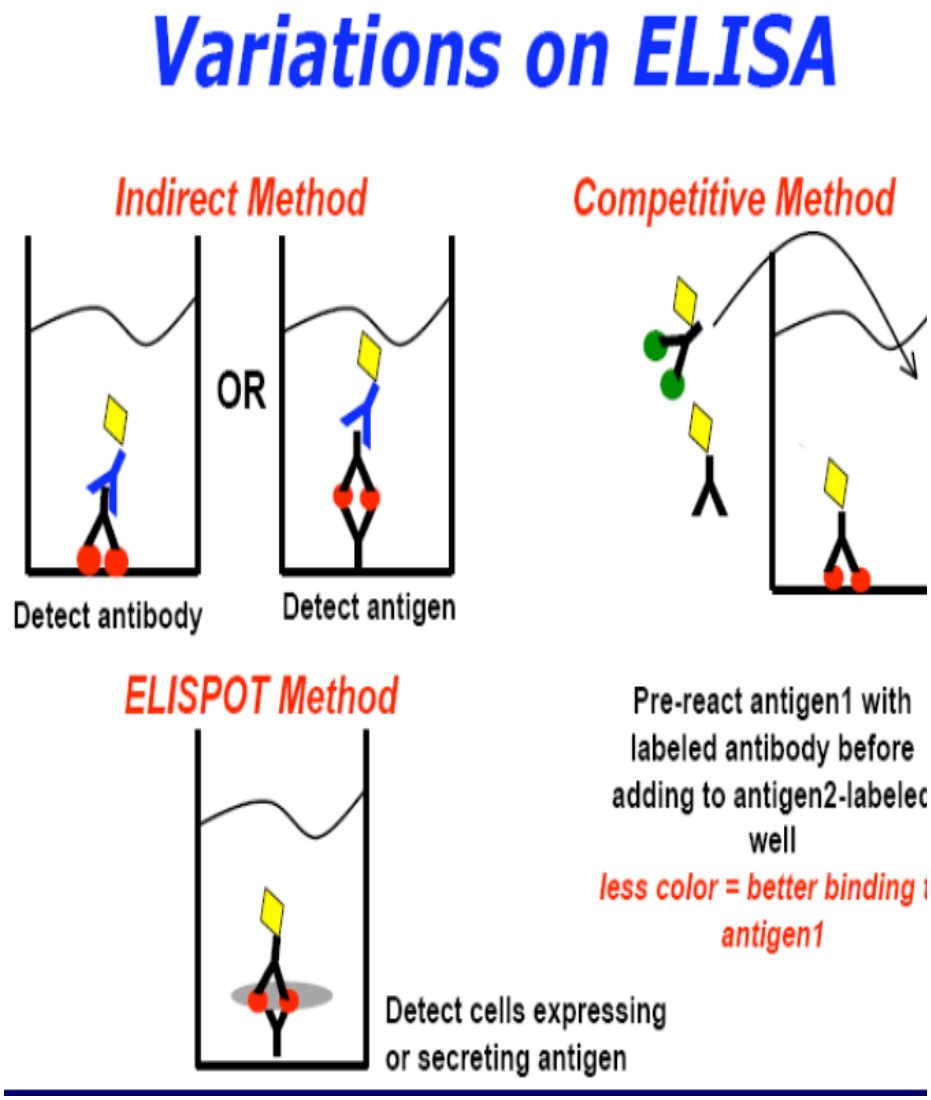
- Yöntemin;
  - ✓ Kullanılan reaktifler uzun ömürlü olması
  - ✓ Artık maddelerle ilgili radyasyon sorunu olmaması
  - ✓ Uygulamasının basit ve otomatize edilebilmesi yönleriyle
    - ➢ Aynı prensipli (işaretleme) RIA ve IF'ye göre avantajlıdır

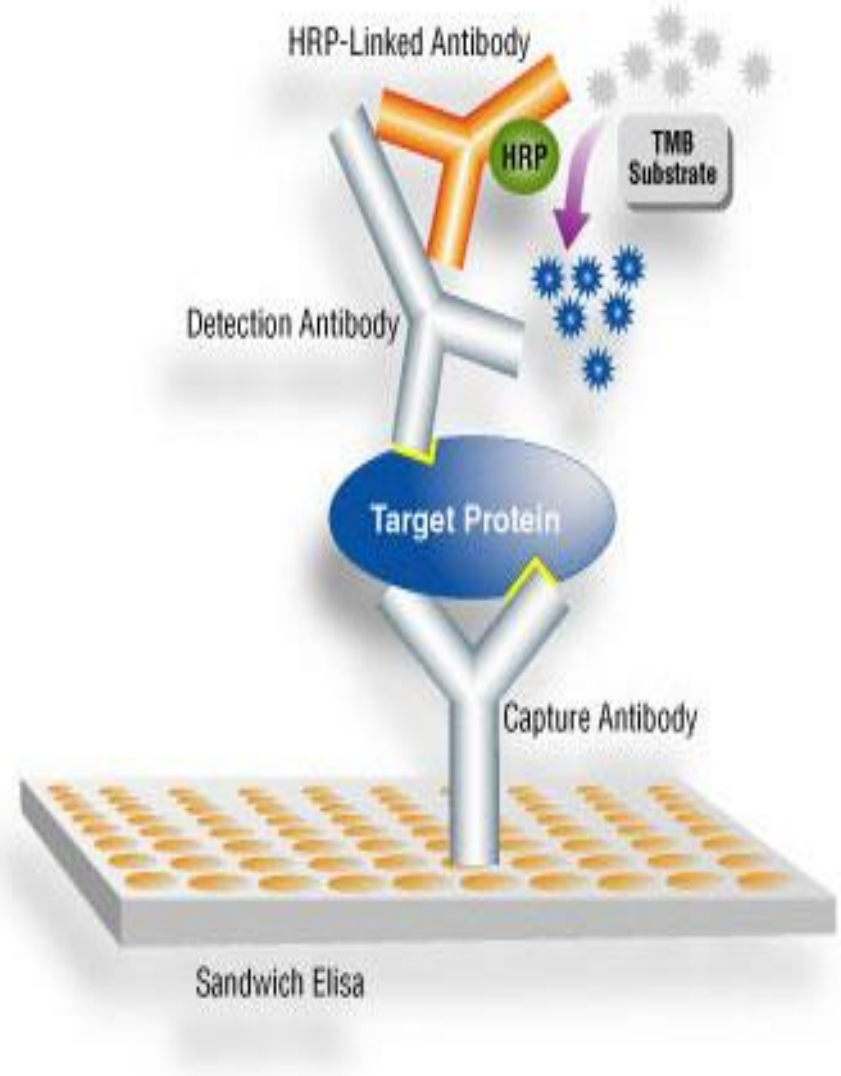
ELISA; Yöntemi



- Antikor / antijen kaplı katı faz üzerine numune örnek eklenmesi,
- Gerekli inkübasyon süresi sonrasında serbest ajanlardan arındırılarak enzim işaretli konjugat eklenmesi ve inkübe edilmesi,
- İşaretli konjugatı renklendirecek substrat eklenerek reaksiyonun görülebilir hale gelmesi,
- Belirlenen süre sonunda reaksiyonu durdurarak okuma işlemi yapılması esasına dayanır.

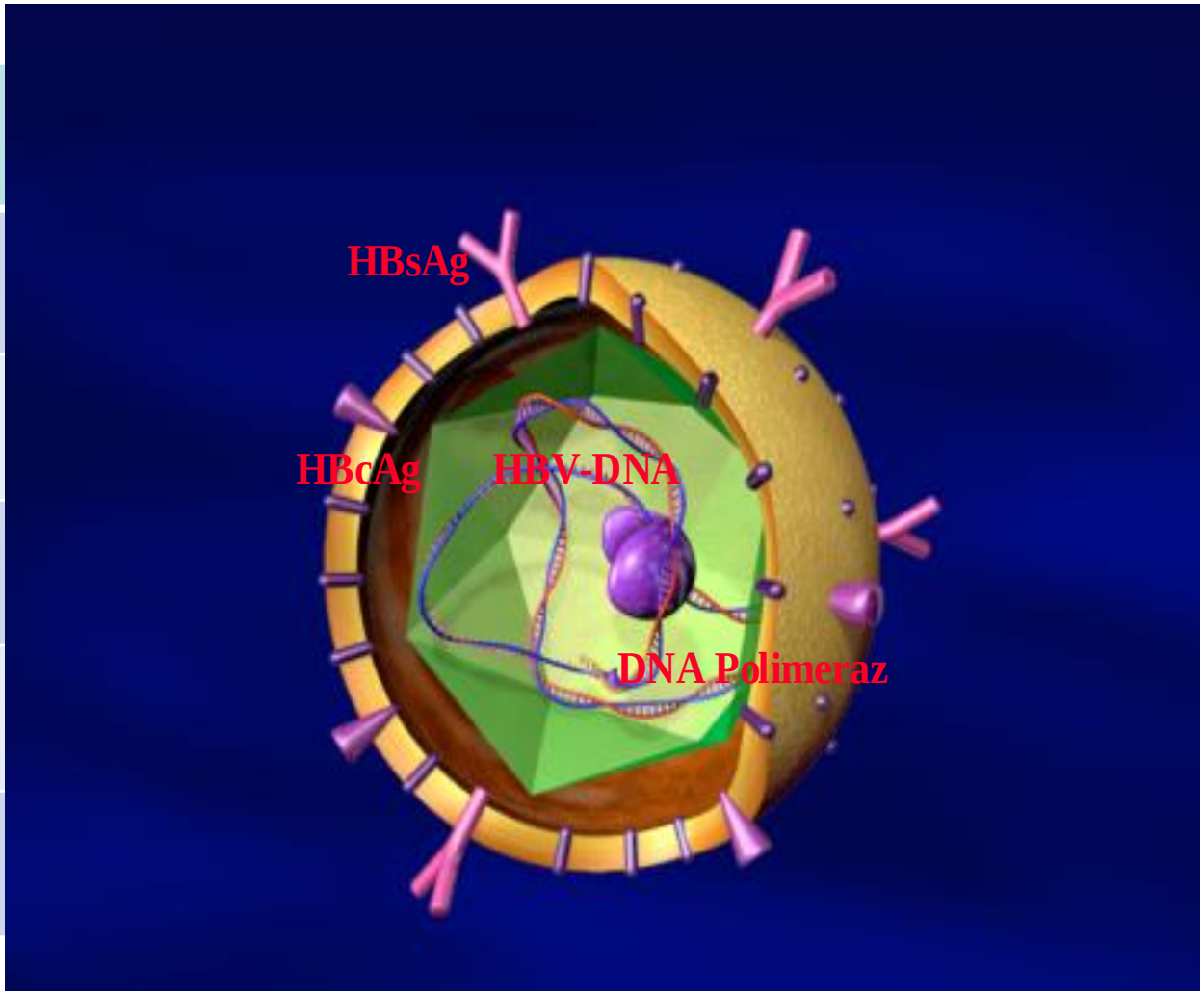
Bazı ELİSA uygulama şekilleri





Hepatit B virusunun serolojik göstergeleri

HBsAg
HBeAg
Anti HBe
Anti HBc
Anti HBc IgM
Anti HBs



Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg):

- Hepatit B virusunun yüzey proteinidir
- Akut veya kronik infeksiyonda serumda tespit edilir
- HBsAg varlığı kişinin infeksiyöz olduğunu gösterir
- Normal bir konakta immün sistem bu antijene karşı antikor üretir
- Hepatit B aşı üretiminde kullanılır

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg):

- Serumda HBsAg 3. veya 4. kuşak ELİSA yöntemiyle saptanabilmektedir
- Viral replikasyon sırasında meydana gelen mutasyonlar testlerin performansını etkileyebilir
- Antikoagülanlı örnekler yalancı pozitifliğe neden olabilir

HBsAg sonucu

Rutin laboratuvarlardaki HBsAg sonucu **S/Co** (sample/cutoff) değerine dayanır.

59378783	HBSAG	*	P-2488.26	0	Onaylı
59378783	ANTİ HBS	*	N-8.30	0	Onaylı
59378783	ANTİ HBC IGG		P-11.78	0	Onaylı
59378783	HBEAG	*	N-0.362	0	Onaylı
59378783	ANTİ HBE	*	P-0.03	0	Onaylı
59378783	ANTİ HCV	*	N-0.03	0	Onaylı

Doç. Dr. Murat Sayan'ın izniyle

Kantitatif HBsAg

- 1990'ların başından beri var
- Son yıllarda daha iyi standardize edilmiş kitler kullanıma sunuldu

- HBsAg transkripsiyonu → ccc-HBV-DNA

→ İnfekte hepatosit düzeyini yansıtır

**HBeAg pozitif kronik hepatit B'de HBsAg düzeyleriyle intrahepatik cccDNA düzeyleri arasında iyi bir korelasyon mevcut

Kronik HB doğal seyrinin tanımlanması ve öngörülmesinde qHBsAg

- HBsAg düzeyleri **HBeAg pozitiflerde yüksek**

- Düşük replikatif/immün kontrol fazlarında HBsAg/HBV DNA oranları diğerlerinden anlamlı derecede yüksek

- HBV DNA <2000 IU/ml ve
- HBsAg <1000 IU/ml → düşük replikatif faz göstergesi
- Genotip D'de tek bir ölçüm **>%93 tanı doğru**

Otomatize HBsAg kantitasyon sistemleri;

	Architect QT (Abbott Laboratories)	Elecsys HBsAg II Quant (Roche Diagnostics)
Aralık (IU/mL) (serumda)	0.05–250	0.05–130
Dilusyon	Manuel 1:999 Sistemde 1:500	Manuel > 1:100 - 1:400 Sistemde 1:100 -1:400
Final aralık (IU/mL)	0.05–250,000	0.05– 52,000
Metod	Kemiluminesan mikropartikül immunoassay	Eektrokemiluminesan

Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Feb;8(2):185-95. doi: 10.1586/17474124.2014.876362.

Hepatitis B surface antigen quantification in chronic hepatitis B and its clinical utility.

Hadziyannis E[1], Hadziyannis SJ.

Rutin olumsuzluklar;

- Kantitatif HBsAg testi iki kat daha maliyetli.
- Sağlık Uygulama Tebliği'nde (SUT) kantitatif HBsAg adlı bir parametre bulunmuyor

Hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs);

- Varlığı genellikle HBV infeksiyonunun geçirildiğini
- Bağışıklığı gösterir
- Hepatit B aşısıyla başarıyla bağışıklandığını ifade eder

Hepatit B core antijeni (HBcAg):

- ☑ Hepatosit nükleusunda bulunur
- ☑ Serumda serbest halde saptanamaz
- ☑ Antijenitesi çok güçlü olup, organizmada anti-HBc gelişimine yol açar

Kantitatif serum HBcAg:

- Viral replikasyonun (cccDNA) göstergesi olabilir

- Tedavi yanıtlarının izlenmesinde kullanılabileceği ileri sürülmekle birlikte çalışmalar Japonya ile sınırlı
- NA tedavisi sırasında alevlenmelerin kestirilmesi ve tedavi sonlandırma kararlarında kullanılabilir

(JHS kılavuzu, 2014)

Total hepatit B core antikoru (anti-HBc):

- Akut hepatit B infeksiyonunda semptomların görülmesiyle ortaya çıkar ve hayat boyu kalır

- Anti-HBc varlığı geçirilmiş veya süregelen HBV infeksiyonunun göstergesidir

Hepatit B core antijenine karşı IgM antikoru (anti-HBc IgM):

- Akut infeksiyonda en erken beliren antikor
- Genellikle akut infeksiyonu işaret eder bazı kronik olgularda düşük titrede bulunur
- HBsAg/Anti-HBs serokonversiyonu döneminde, her ikisi de (-)
- **Pencere Fazı→** hastanın akut HBV infeksiyonu geçirdiğinin anlaşılmasını sağlar
- Akut infeksiyondan 2 yıl sonra bile, % 20 pozitiflik saptanabilir

Hepatit B e antijeni (HBeAg):

- ☑ Yapısal bir Ag değil, HBcAg'nin hepatosit endoplazmik retikulumundaki yıkım ürünüdür

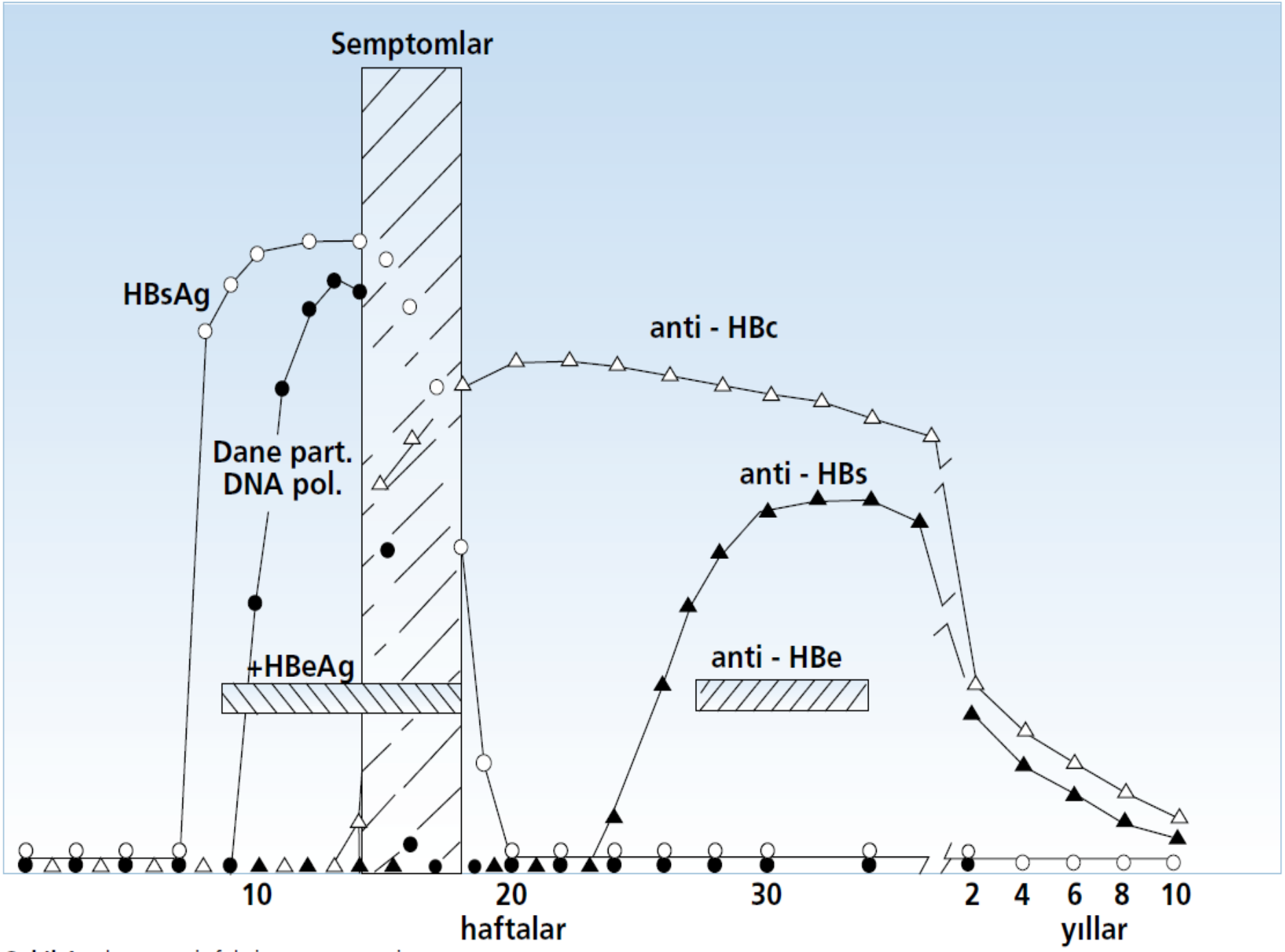
- ☑ Viral replikasyon ve infeksiyözlük hakkında bilgi vermekle birlikte, kanıtı değildir
- ☑ HBcAg ile HBeAg'nin büyük bir aminoasit benzerliği vardır
- ☑ Bu iki antijen serolojik olarak farklı antikorların üretimine yol açarlar

Hepatit B e antikoru (HBeAb veya anti-HBe):

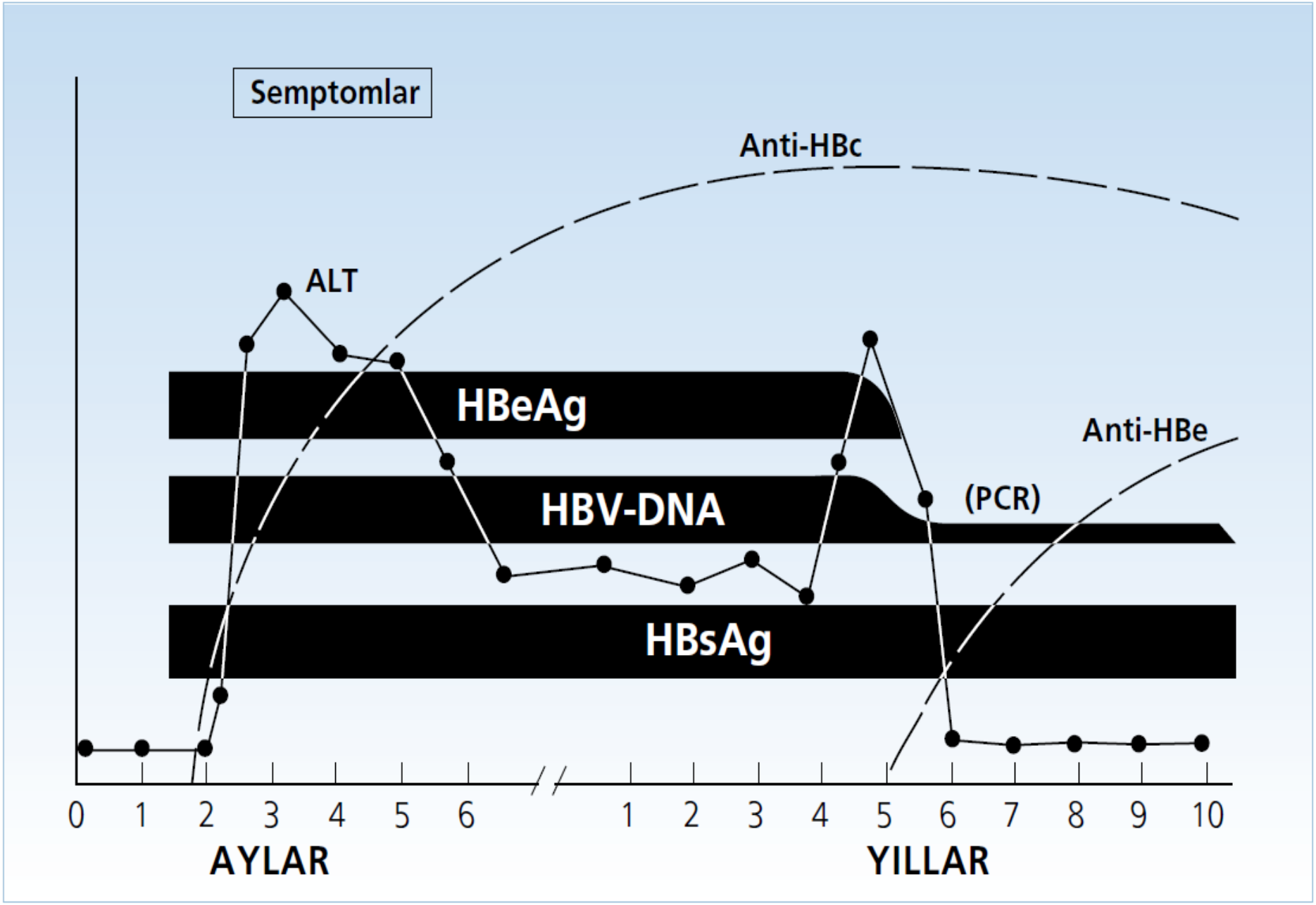
- ☑ Kendiliğinden veya antiviral tedaviyle e antijeninin e antikoruna dönüşümü

⇒**Serokonversiyon**

- ☑ Uzun dönemde HBV klirensi için bir göstergedir



Şekil 1: Akut HBV infeksiyonunun seyri



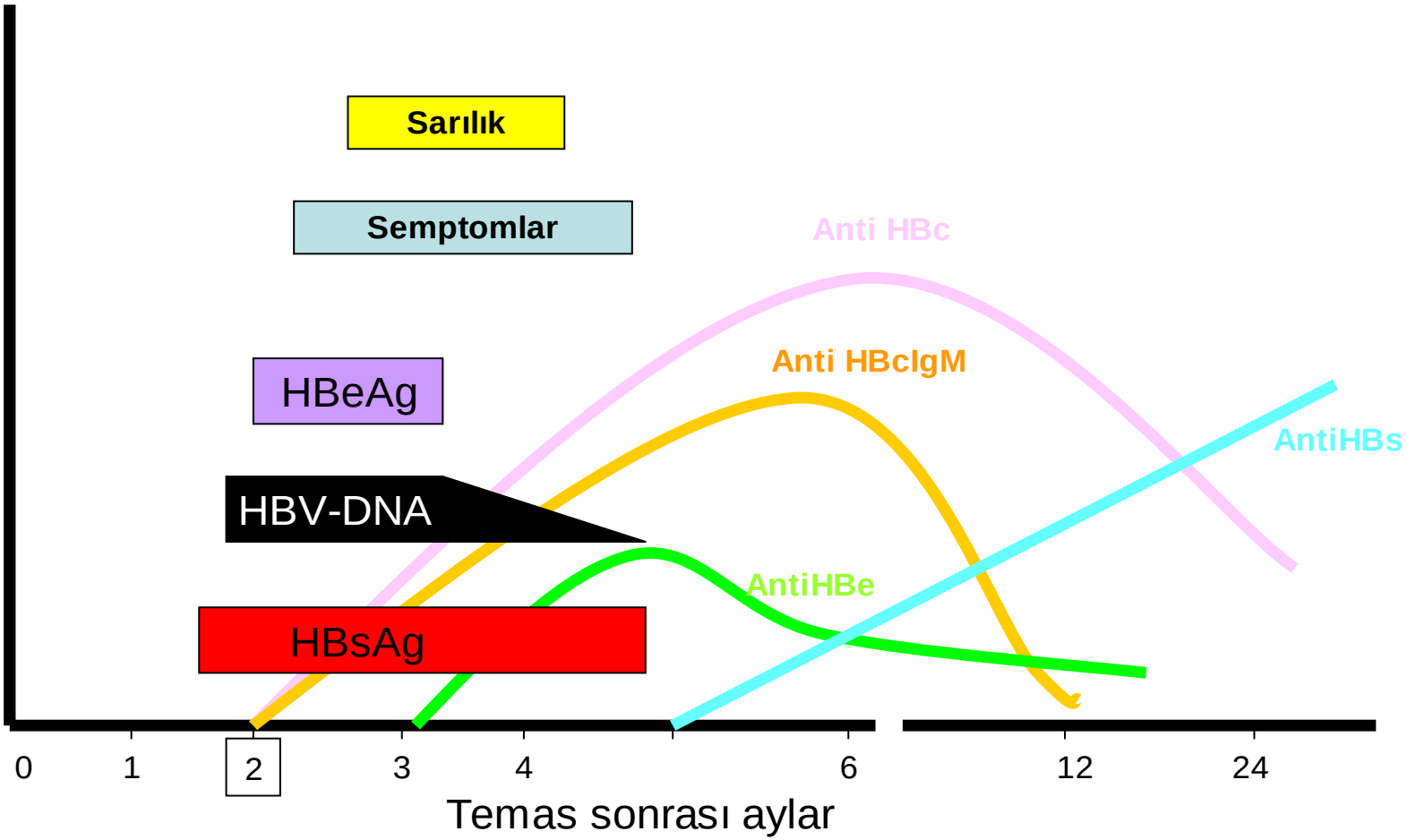
Şekil 2: Kronik HBV infeksiyonunun seyri

HBV
Klinik Sonuçlar

İyileşmiş Hepatit B

1. Akut veya kronik hepatit B veya anti-HBc ± anti-HBs varlığının bilinen anamnezi
2. HBsAg negatif
3. Saptanamayan HBV-DNA
4. Normal ALT

AKUT HBV SEROLOJİSİ

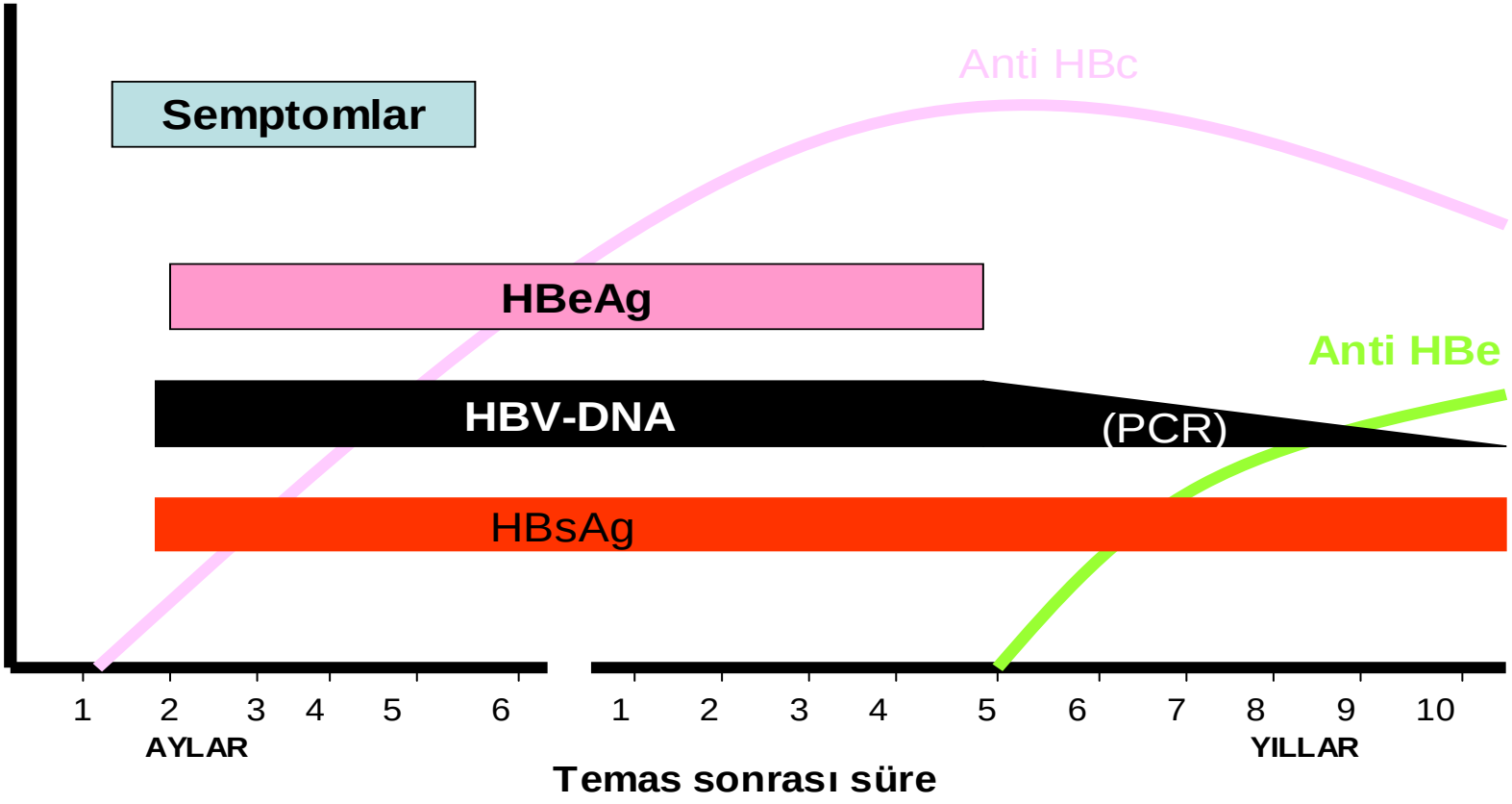


http://www.cdc.gov/hepatitis/Resources/Professionals/Training/Serology/gr_hbv_acute.htm

İnaktif HBsAg / HBsAg taşıyıcılığı

1. HBsAg pozitifliği > 6 ay
2. HBeAg – ve anti-HBe +
3. HBV-DNA < 10^5 kopya/ml
4. Sürekli normal ALT/AST
5. Karaciğer biyopsisinde önemli derecede KH bulgularının yokluğu (HAİ<4) (İsteğe bağlı)

AKUT HBV İNFEKSİYONUNUN KRONİKLEŞMESİ



http://www.cdc.gov/hepatitis/Resources/Professionals/Training/Serology/gr_hbv_acute.htm

Kronik hepatit B – Tanı kriterleri

1. HBsAg pozitifliği > 6 ay
2. HBV-DNA > 10^5 kopya/ml
3. Sürekli veya aralıklı ALT/AST yüksekliği
4. Kronik hepatitle uyumlu karaciğer biyopsisi (HAİ≥4) (İsteğe bağlı)

- **Akut alevlenme**
  - Transaminazlarda aralıklı yükselme (>x10 ve bazal değerin >x2)
- **HBeAg klirensi**
  - Önceden HBeAg pozitif kişide HBeAg kaybı
- **HBeAg serokonversiyonu**
  - HBeAg+ ve antiHBe- kişide HBeAg kaybı ve anti-HBe pozitifleşmesi ile
  - HBV-DNA<10^5 kopya/ml

Hepatit B hastalarında serolojik profil

Test	HBV aşısı	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	İnaktif HBsAg	Okült HBV
HBsAg	-	+	-	+	+	-
Anti HBs	+	-	+	-	-	+/-
Anti HBc	-	+	+	+	+	-/+
Anti Hbe	-	-	+	-/+	+	-/+
HBeAg	-	+	-	-/+	-	-/+
HBV DNA Kpy/ml	-	+	-	+ >10*5	+ <10*4	+ <10*3

Hepatit B hastalarında serolojik profil

Test	HBV aşısı	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	İnaktif HBsAg	Okült HBV
HBsAg	-	+	-	+	+	-
Anti HBs	+	-	+	-	-	+/-
Anti HBc	-	+	+	+	+	-/+
Anti Hbe	-	-	+	-/+	+	-/+
HBeAg	-	+	-	-/+	-	-/+
HBV DNA Kpy/ml	-	+	-	+ >10*5	+ <10*4	+ <10*3

Hepatit B hastalarında serolojik profil

Test	HBV aşısı	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	İnaktif HBsAg	Okült HBV
HBsAg	-	+	-	+	+	-
Anti HBs	+	-	+	-	-	+/-
Anti HBc	-	+	+	+	+	-/+
Anti Hbe	-	-	+	-/+	+	-/+
HBeAg	-	+	-	-/+	-	-/+
HBV DNA Kpy/ml	-	+	-	+ >10*5	+ <10*4	+ <10*3

Hepatit B hastalarında serolojik profil

Test	HBV aşısı	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	İnaktif HBsAg	Okült HBV
HBsAg	-	+	-	+	+	-
Anti HBs	+	-	+	-	-	+/-
Anti HBc	-	+	+	+	+	-/+
Anti Hbe	-	-	+	-/+	+	-/+
HBeAg	-	+	-	-/+	-	-/+
HBV DNA Kpy/ml	-	+	-	+ >10*5	+ <10*4	+ <10*3

Hepatit B hastalarında serolojik profil

Test	HBV aşısı	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	İnaktif HBsAg	Okült HBV
HBsAg	-	+	-	+	+	-
Anti HBs	+	-	+	-	-	+/-
Anti HBc	-	+	+	+	+	-/+
Anti Hbe	-	-	+	-/+	+	-/+
HBeAg	-	+	-	-/+	-	-/+
HBV DNA Kpy/ml	-	+	-	+ >10*5	+ <10*4	+ <10*3

Hepatit B hastalarında serolojik profil

Test	HBV aşısı	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	İnaktif HBsAg	Okült HBV
HBsAg	-	+	-	+	+	-
Anti HBs	+	-	+	-	-	+/-
Anti HBc	-	+	+	+	+	-/+
Anti Hbe	-	-	+	-/+	+	-/+
HBeAg	-	+	-	-/+	-	-/+
HBV DNA Kpy/ml	-	+	-	+ >10*5	+ <10*4	+ <10*3

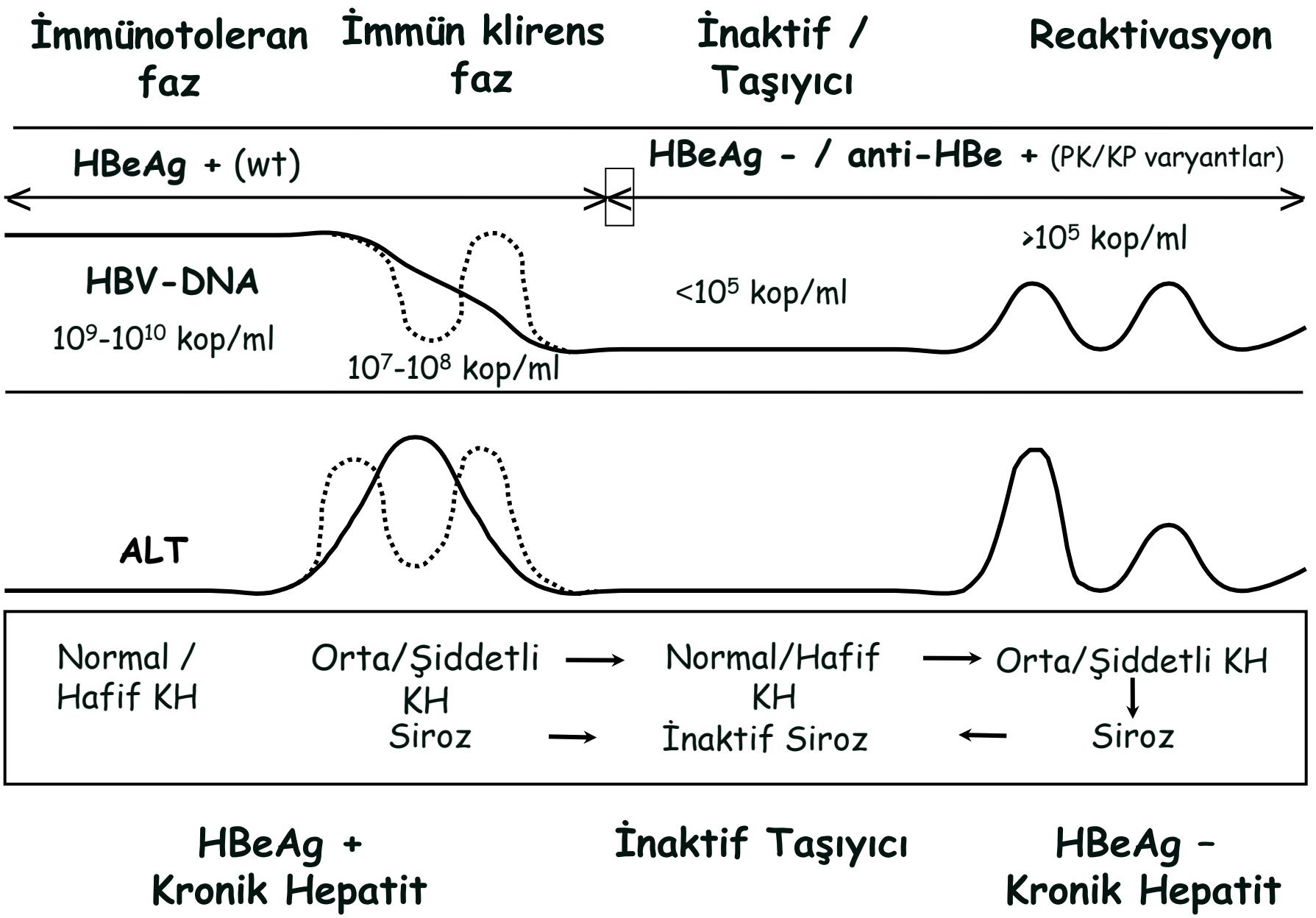
Kronik Hepatit B İnfeksiyonu

Doğal Seyir

Konak immün yanıtı ile virus replikasyonu arasında gerçekleşen kompleks bir olaydır

- Dört ayrı fazda incelenebilir;

- İmmün tolerans
- İmmün klirens (HBeAg pozitif kronik hepatit)
- İnaktif HBsAg taşıyıcılığı
- Reaktivasyon dönemi (HBeAg negatif kronik hepatit)


İmmünotoleran faz
İmmün klirens faz
İnaktif / Taşıyıcı
Reaktivasyon
HBeAg + (wt)
HBeAg - / anti-HBe + (PK/KP varyantlar)
HBV-DNA
10⁹-10¹⁰ kop/ml
10⁷-10⁸ kop/ml
<10⁵ kop/ml
>10⁵ kop/ml
ALT
Normal / Hafif KH
Orta/Şiddetli KH
Siroz
Normal/Hafif KH
İnaktif Siroz
Orta/Şiddetli KH
Siroz
HBeAg + Kronik Hepatit
İnaktif Taşıyıcı
HBeAg – Kronik Hepatit

İmmünotoleran faz

HBeAg + (wt)

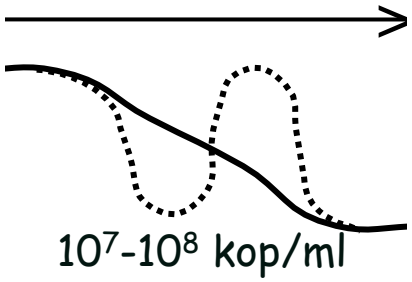
HBV-DNA

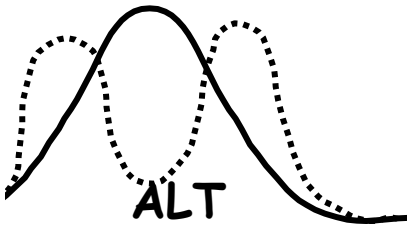
10^9-10^{10} kop/ml

ALT

Normal /
Hafif KH

İmmün klirens faz





Orta/Şiddetli KH —

Siroz →

HBeAg + Kronik Hepatit

İnaktif / Taşıyıcı

HBeAg-/anti-HBe+

HBV DNA

$<10^5$ kop/ml

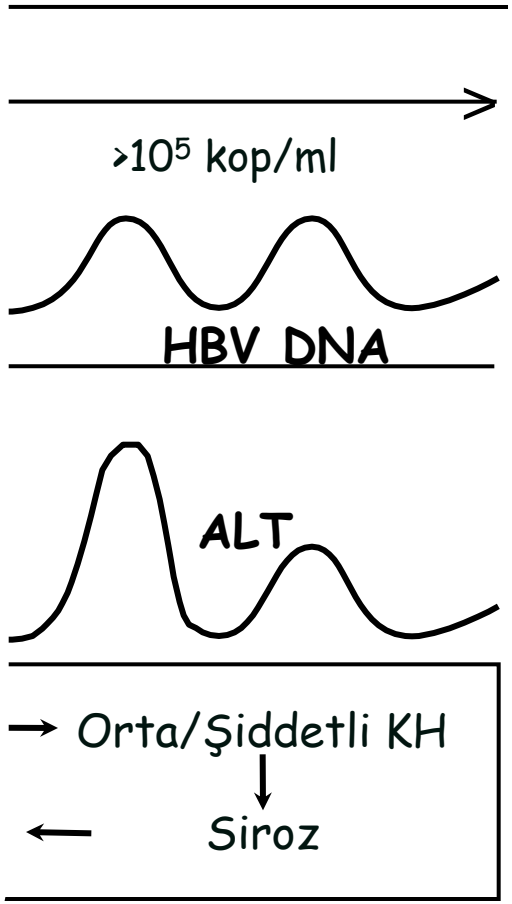
ALT

Normal/Hafif KH

İnaktif Siroz

Taşıyıcı

Reaktivasyon



HBeAg –
Kronik Hepatit

HBV infeksiyonlarının Serolojik Tanısında Karşılaşılan Olağan Dışı Profiller

HBV varyantları

- Vahşi (Wild) tip
  - -HBeAg+ kronik hepatit B (KHB)
- Prekor mutasyon
  - -HBeAg üretimi yoktur
- Kor promoter mutasyonu
  - -HBeAg üretimi düşük düzeylerdedir
- Tedaviye bağlı mutasyonlar
  - – YMDD : Lamivudine bağlı (~%20/yıl)
  - – N236T: Adefovire bağlı (%1.7/2 yıl)

1. İzole HBsAg pozitifliği

- HBV varyantının varlığı
  -Anti-HBc antikorlarının oluşmamasına neden olan immün defektin varlığı

2. İzole anti-HBs pozitifliği

- Aşılama
- Hiperimmünoglobulin
- Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu

3. İzole anti-HBc pozitifliği

Tanım

- Sadece anti-HBc IgG'nin saptanması
- Virusla karşılaşmayı gösteren en duyarlı gösterge
- En çok görülen olağan dışı profil

İzole anti-HBc pozitifliği: Nedenleri

- Geçirilmiş hepatit B infeksiyonu
- Kronik HBV infeksiyonu
  - İmmün kompleksler
  - Ko-infeksiyonlar ile HBsAg'nin baskılanması
  - Mutasyonlar
  - İmmün baskılanma
  - Düşük düzey HBsAg yapımı
- Yalancı pozitiflik (%50-60)
- Pencere dönemi

İzole anti-HBc pozitifliği; neler yapılabilir?

- Yeni serum ile test tekrarı
- Tekrar pozitiflik çıkarsa HBV DNA testi
- HBsAg baskılanmasını araştırmak için ko-infeksiyonlar sorgulanmalı
  - HDV
  - HCV
  - HIV

İzole anti-HBc pozitifliği; Önemi nedir?

- Kan bankacılığında
- İmmün süpresif tedavi alacaklar
- Karaciğer/organ nakli olacak hastalarda

bulaştırıcılık ve aktivasyon açısından önemli!

- Donörlerde anti-HBc içeren kanlar ile infeksiyonun bulaşma hızı %14

Altunay H. et al. Viral Hepatit Dergisi 2003; 8(1): 10-15.

Görülme sıklığı

*HBsAg (-) kan bağışçılarında izole anti-HBc;

- ✓İngiltere %0.5
- ✓Amerika %0.8
- ✓Almanya %1.4
- ✓Yunanistan %15.3
- ✓Suudi Arabistan %16.4
- ✓Gana %76

*Bursa'da 9282 HBsAg (-) kan bağışçısı

- 225 (%2.5)→izole anti-HBc (+)
- 1 kişide (%0.01) HBV DNA (+)

Bal SH, et al. Mikrobiyol Bul 2009; 43: 243-50

**Isparta'da 2500 HBsAg (-) kan donörü

%16.0→ anti-HBc (+)

%1.8→ izole anti-HBc (+)

%6.6→ HBV DNA (+)

Tas T, et al. Med Glass (Zenica) 2012; 9: 227-30

4. HBsAg ve anti-HBs'nin birlikte pozitifliği

- HBV'nin kılıf protein mutasyonlar sonucu, mutant virusla ikinci kez infeksiyon
- İmmün yetmezlikli hasta grubunda
- Hemodiyaliz hastalarında

Doç. Dr. Murat Sayan'ın izniyle

Örnek No: 58464083 Çalışma No: Sakla F2 Onay F5 Yaz F10 Sil F9 Red^R Hareket^H Dosya Örnek F4 Kapat

Adı Soyadı: [redacted]

Cins./Yaş: Erkek , KURUM HASTASI,Yatan

Tanı: R18.1-Kronik viral

Eski sonuçlı Zamanla

Servis/Klinik: GASTROENTROLOJİ POLİKLİNİ

Doktor: ÖMER SENTURK

Tarih: 15.04.14 09:59 Pos:

Rutin Biyokimya : - 15.04.14 11:51 [SGÜNEY]-RH-

Hormon ve Tümör Belirteçleri : - 15.04.14 12:14 [Kk

Hematolojik Tetkikler: - 15.04.14 10:49 [SÇELİK]-R

Rutin Biyokimya Açıklaması

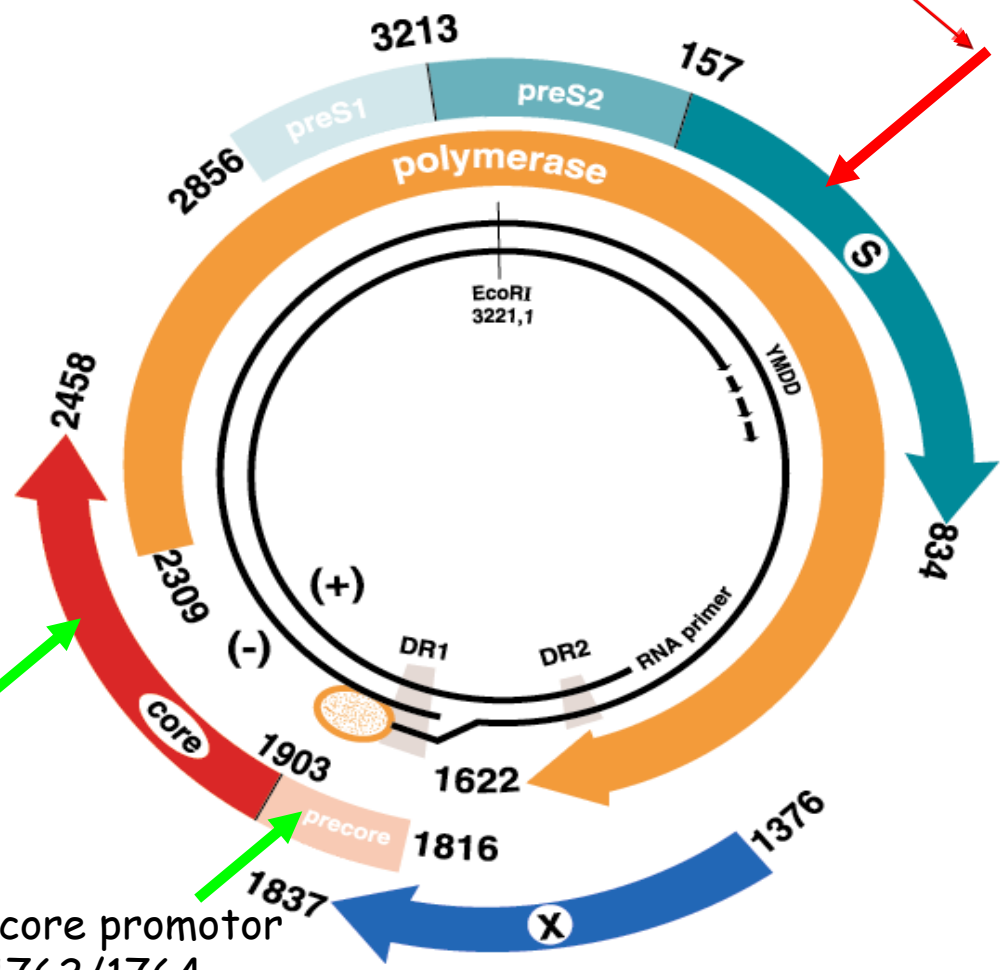
BARKOD	TESTLER	SONUÇ	NORMAL DEĞER	DURUM	AÇIKLAMA	Cihaz	Alarm
58464083	AST (SGOT)	25	5 - 34 (U/L)	Onaylı		2-C16000	
58464083	ALT (SGPT)	18	0 - 55 (U/L)	Onaylı		2-C16000	
58464083	HBSAG	P-315.11	0	Onaylı		1AXSYM1	
58464083	ANTİ HBS	P-423.22	0	Onaylı		1AXSYM1	
58464083	HBEAG	N-0.494	0	Onaylı		1AXSYM1	
58464083	ANTİ HBE	N-1.02	0	Onaylı		1AXSYM1	
58464083	HBV DNA PCR	NEGATİF(-)	0	Onaylı		El ile	
58464083	HBV VİRUS YÜKÜ (IU/ml)	NEGATİF(-)	0	Onaylı		El ile	

Yüzey Mutantları; S bölgesinde mutasyon

*Grup spesifik determinantta (a) mutasyon:

-Mutant virus immün sistemden kaçar, anti-HBs'ye rağmen infeksiyon yapar

a determinantı; aşı/HBIg kaçağı



Core mutasyonu

precore promotor
nt 1762/1764

HBsAg ve anti-HBs'nin birlikte pozitifliği

- Tanı ve laboratuvar hataları nedeniyle gözlenebilir
- Kit / Yöntem ve aşı türlerine göre de anti-HBs titresinde farklılıklar gözlenebilir

Huang ve ark. çalışmalarında:

- HBsAg /antiHBs birlikteliğini→ % 3.4

Lada ve ark. çalışmalarında :

- HBsAg /antiHBs birlikteliğini → % 8.9

6. HBeAg ve anti-HBe pozitifliği

	HBs Ag	Anti HBc (total)	HBc IgM	HBe Ag[d]	Anti HBe[e]	Anti HBs	Hep B DNA[f]	Suggested wording of report comment (see footnotes for further information and actions)
14	Positive	Positive	Negative	Positive	Positive	Negative or Low Positive	Positive	Evidence of hepatitis B infection though not of recent onset. The HBe marker pattern is unusual. Regard as HBeAg positive at present, but please send a repeat sample in three months to look for changing HBe status[g].

- Çok yeni olmayan HBV infeksiyonu var, HBe paterni sıradışı
- HBeAg pozitif kabul edin ancak HBe durumundaki değişikliği görmek için 3 ay içinde testi tekrar edin

HBeAg ve anti-HBe pozitifliği Nedenleri;

1. Vahşi ve mutant virusla mikst infeksiyonlar
2. HBeAg ve anti-HBe immün komplekslerinin test koşullarında disosiye olarak ayrı ayrı saptanması
3. Akut viral hepatit B'de kısa süreli de olsa HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitif saptanabilir

JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS JVH

Journal of Viral Hepatitis, 2011, 18, 646–652 doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01345.x

Clinical and virological characteristics of chronic hepatitis B with concurrent hepatitis B E antigen and antibody detection

J. Wang, B. Zhou, Q. Lai, Y. Wang, G. Shen, Z. Wang, J. Chen and J. Hou *Hepatology Unit and Key Lab for Organ Failure Research, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, PR China*

Received April 2010; accepted for publication May 2010

- Kronik HBV nedeniyle hepatoloji ünitesine yatırılan 1624 hasta serum örnekleri incelenmiş
- HBV DNA mutasyonları değerlendirilmiş

- 169 (%10.4) => HBeAg (+) ve anti-HBe (+)

JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS

Journal of Viral Hepatitis, 2011, 18, 646–652 doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01345.x

Clinical and virological characteristics of chronic hepatitis B with concurrent hepatitis B E antigen and antibody detection

J. Wang, B. Zhou, Q. Lai, Y. Wang, G. Shen, Z. Wang, J. Chen and J. Hou *Hepatology Unit and Key Lab for Organ Failure Research, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, PR China*

Received April 2010; accepted for publication May 2010

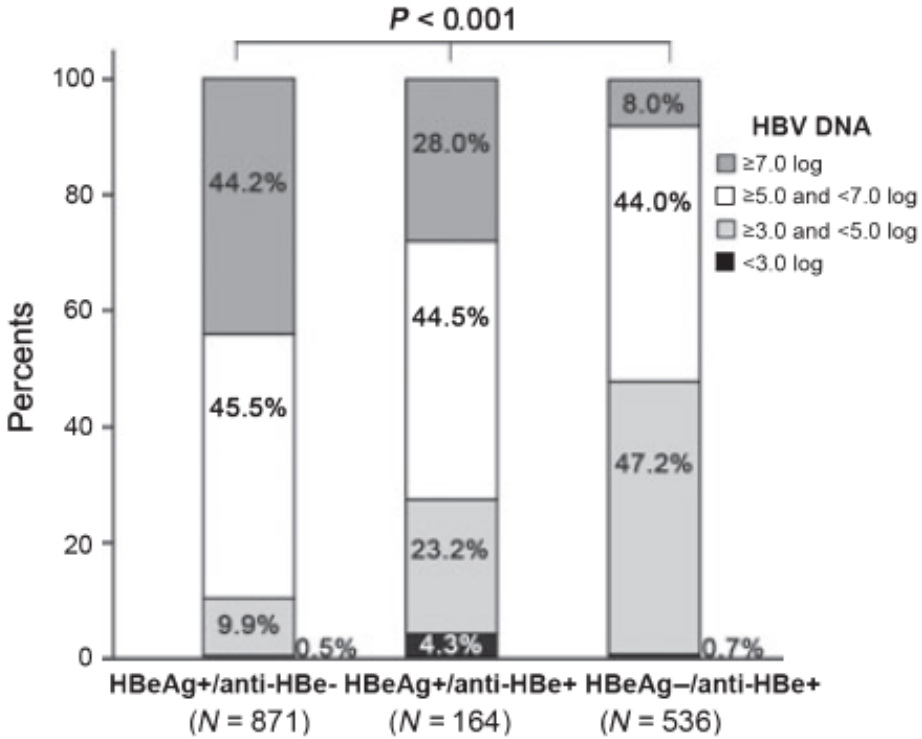


Fig. 2 The distribution of patients with serum HBV-DNA levels stratified into four subgroups. There were 0.5%, 4.3% and 0.7% of patients in these three groups with HBV-DNA loads under the limit of detection (3.0 log copies/mL), respectively.

- HBeAg ve anti-HBe titreleri cut-off değerine yakın
  - Hastalarda güçlü immün aktivasyondan HBeAg üretimini azaltabilir
  - Ayrıca bu hastalarda daha sık görülen ve HBeAg üretimini bozan mutasyonlar olan prekor ve/veya bazal kor promoter mutasyonları da HBeAg üretimini azaltmış olabilir

7. Okült (Gizli) hepatit B infeksiyonu

HBs Ag (-) bir olguda HBV-DNA<200 IU/ml pozitif saptanması durumu

*__Seropozitif OHB__: Anti-HBc ve/veya anti-HBs varlığı ile karakterizedir

*__Seronegatif OHB__: Anti-HBc ve anti-HBs'nin olmaması durumudur

Raimondo G, et al. Occult HBV infection. *J Hepatol*, 2007; *6:* 160-70

Table 3.1: Serological, virological and biochemical profiles of hepatitis B virus

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc (total)	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-HBe	HBV DNA (IU/mL)	ALT
Acute HBV	+	-	+	+	+	+/-	High	↑
Natural HBV immunity (resolved infection)	-	+	+	-	-	+/-	Absent	N
Vaccination	-	+	-	-	-	-	Absent	N
Chronic HBeAg positive								
Immune tolerance phase	+	-	+	-	+	-	>20,000 IU/mL	N
Immune clearance phase	+	-	+	-	+	-/+	>20,000 IU/mL (fluctuat-ing)	↑
Chronic HBeAg negative								
Immune control phase	+	-	+	-	-	+	<2, 000 IU/mL*	N
Immune escape phase	+	-	+	-	-	+	>2 000 IU/mL*	↑
Occult HBV	-	-	+	-	-	+/-	Very low	N
Reactivation of HBV	+	-	+	+/-	+	+/-	>20,000 IU/mL	↑

+=positive, -=negative, N=normal, ↑=elevated.
* HBV DNA cut-off levels may change in the future.

Doç. Dr. Murat Sayan'ın izniyle

Mark Danta, Chapter 3. HBV testing and Interpretating test results. The University of New South Wales, NSW.

Okült hepatit B infeksiyonu Nedenleri;

- Anti-HBs pozitif olan hastaların akut infeksiyonunun iyileşme dönemi
- HBV S geninde mutasyon ("a" determinant bölgesinde oluşan mutasyonlar sonucu, aşılarla immunize edilen çocuklarda anti-HBs ile birlikte replikasyonun görüldüğü aşı kaçakları)
- Genoma HBV DNA'nın integrasyonu
- HBV içeren immün kompleksler
- Kişinin immün cevabının değişmesi
- HBV'nin diğer viruslarla koinfeksiyonu

Hu KQ. Occult HBV Infection. J Viral Hepatitis 2002; 9(4): 243-57

Önemi ve öneri;

- OHB'nin HCC gelişimi için bağımsız bir risk faktörü
- Farklı çalışmalarda HBV DNA prevalansı HCC'li hastalarda %5-80 aralığında

*OHB saptanması için, anti-HBc ve anti-HBs negatif olsa bile,

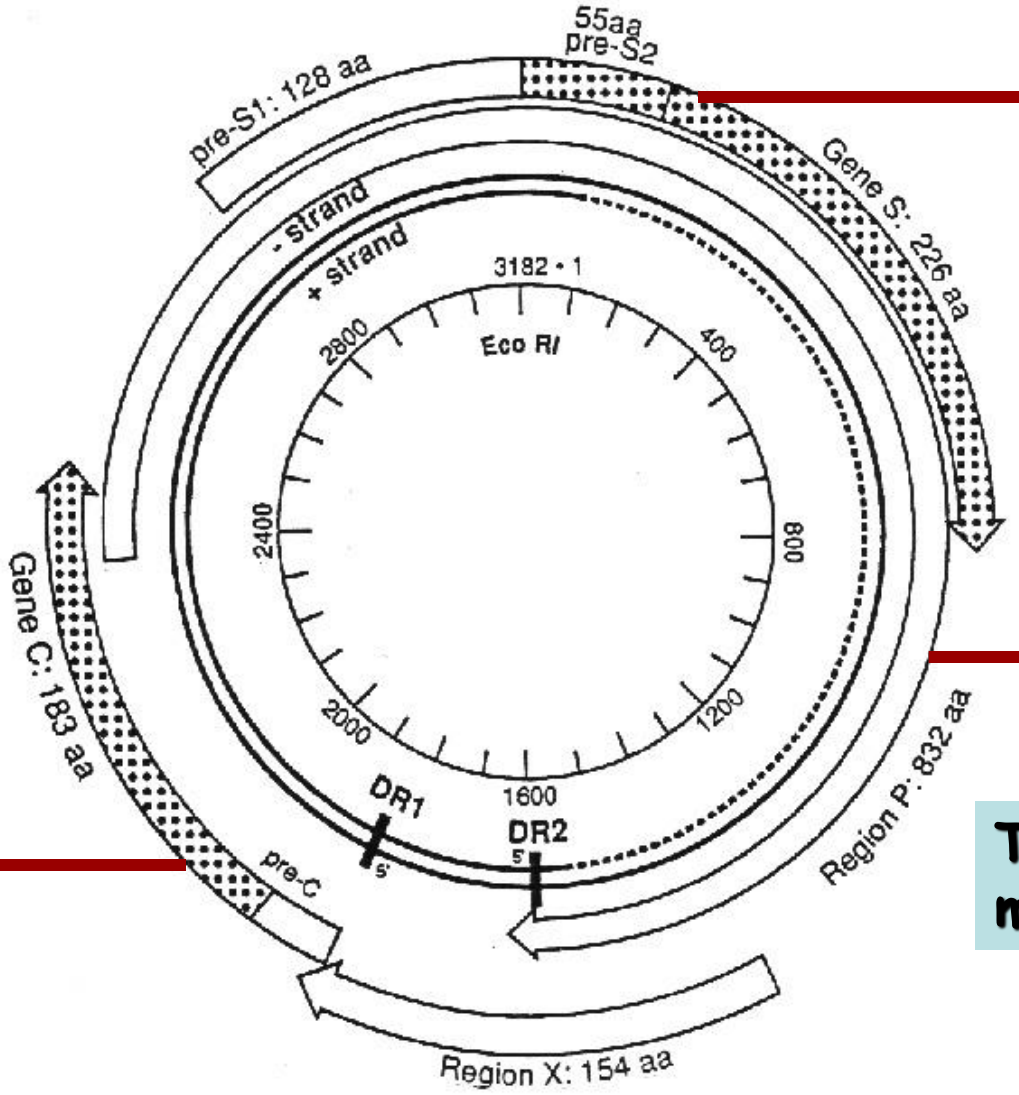
- endemik bölgede
- yüksek riskli olgularda
- kan ve organ bağışı
- kemoterapi öncesi
- Hemodiyaliz

*Nükleik asit amplifikasyon testi (individual NAT)

**PCR (HBV DNA)

8. HBeAg (-) KHB

- Prekor veya kor promoter bölgesinde HBV varyantları vardır
- En sık prekor mutasyonu ($G_{1896}A$)
  - Prekor bölgesinde prematür stop kodonu yaratır ve HBeAg'i üretilemez
  - Sıklıkla HBV genotip D ile birlikte
- En sık kor promoter mutasyonları ($A_{1762}T$+$G_{1764}A$)
  - Prekor mes-RNA'nın transkripsiyonunu ve HBeAg üretimini azaltır

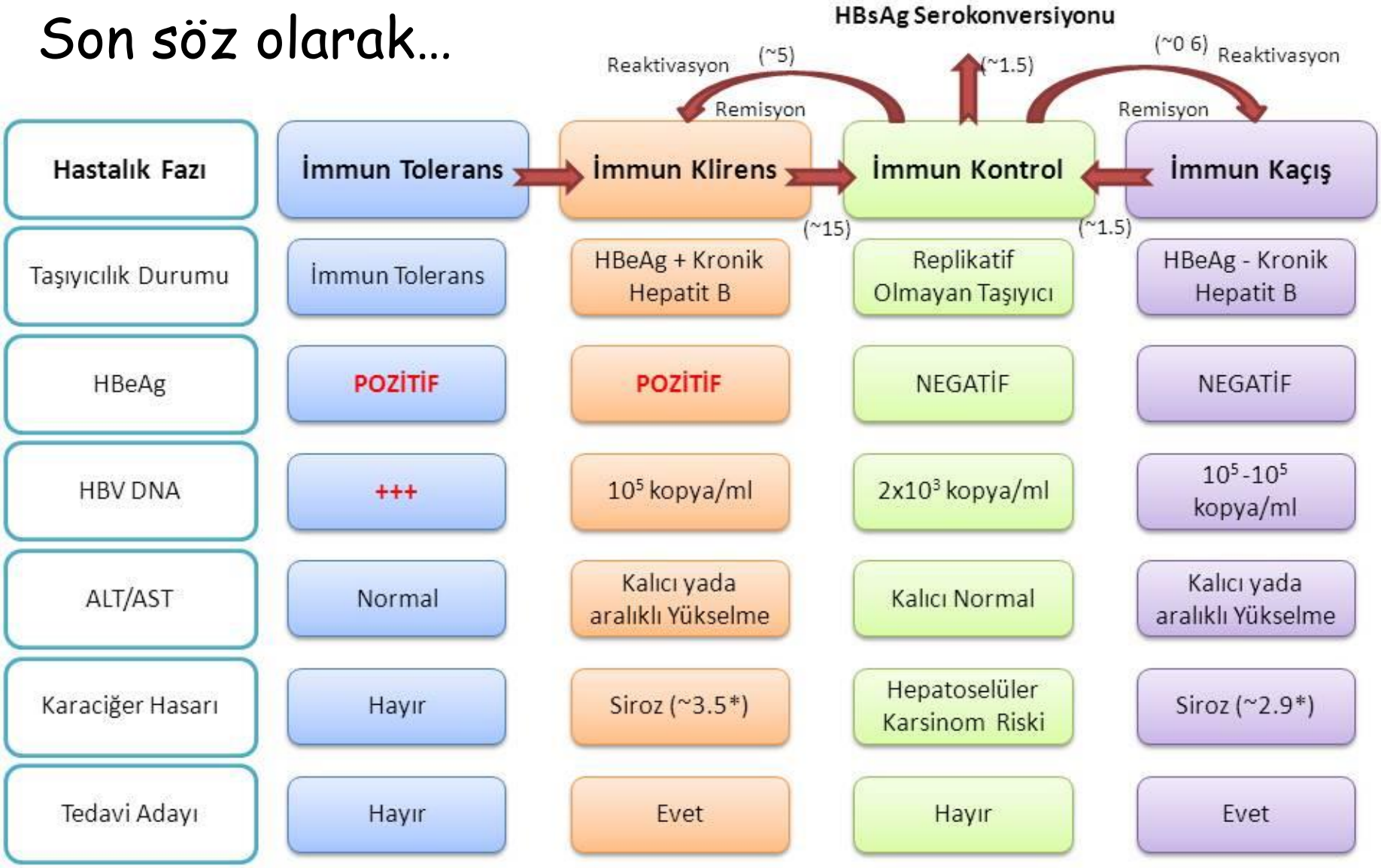


Genotip

Prekor / kor mutasyonları

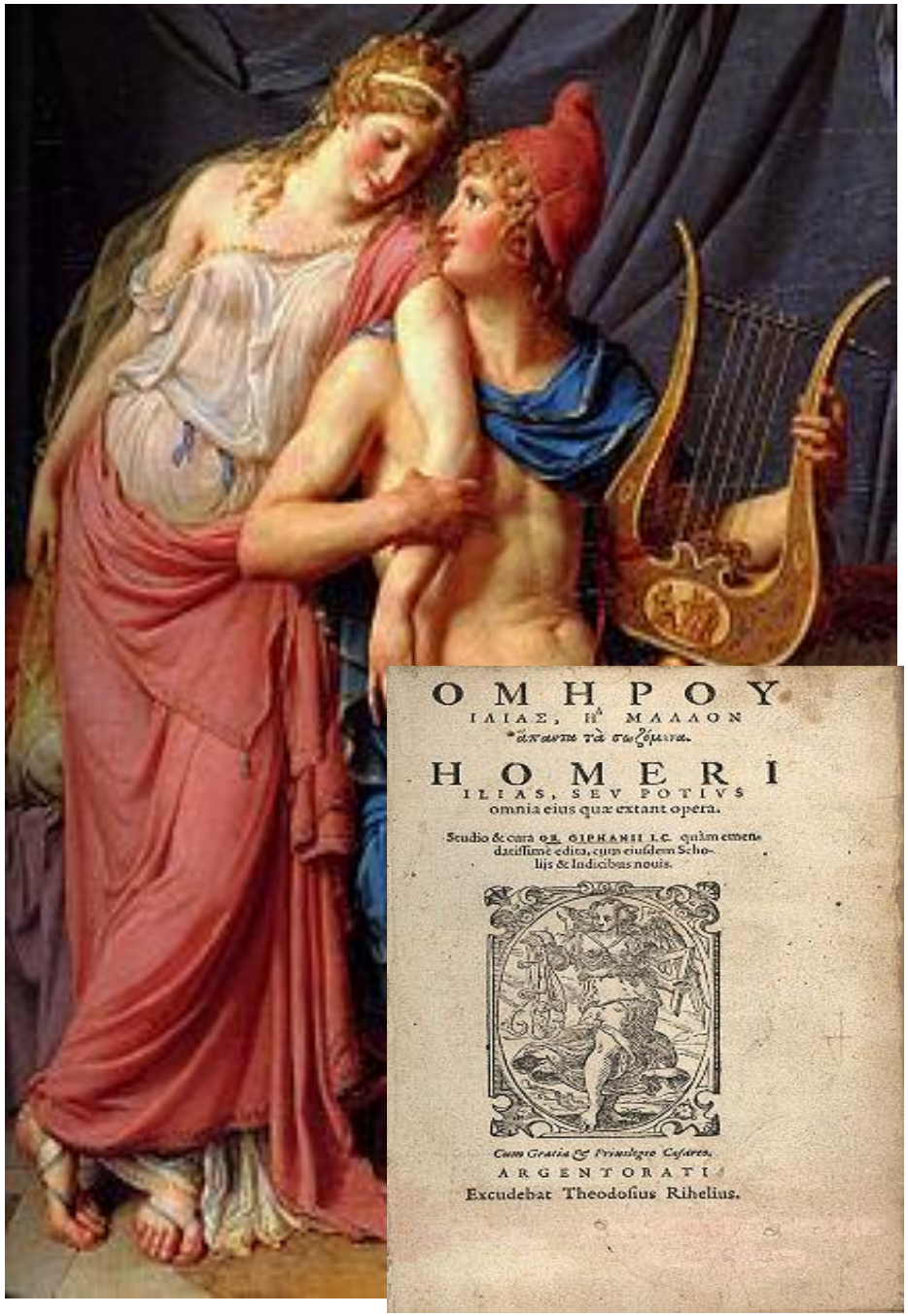
Tedaviye bağlı mutasyonlar

Son söz olarak…



- **http://depts.washington.edu/hepstudy/media/hepb/clindxsero/mainMovie.swf**

Helen ve Paris'in aşkı
Troy'dan Çanakkale'ye
destan yazanlara…



Teşekkürler…