

Sıradışı Serolojik Profillerin Klinik Yansıması

Uz. Dr. Ali ASAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Sıradışı Serolojik Profiller

- Okült Hepatit B
- İzole Anti HBc Pozitifliği
- HBsAg ve Anti HBs Birlikte Pozitifliği
- HBeAg ve Anti HBe Birlikte Pozitifliği

Okült Hepatit B (OHB) - Tanım

- HBsAg (-) kişilerin serum örnekleri veya karaciğer dokusunda HBV DNA'nın tespit edilmesi
- Seropozitif OHB: Anti HBc ve/veya anti HBs pozitif
- Seronegatif OHB: Anti HBc ve anti HBs'nin negatif
- HBV DNA genellikle <200 IU/mL

Okült Hepatit B – Moleküler Temeli

- HBV replikasyonu sırasında kalıp görevi gören *covalently closed circular* DNA'nın (cccDNA) hepatosit çekirdeğinde uzun süreli varlığı

Okült Hepatit B - Sıklık

- Farklı klinik şekillerde ortaya çıkması
- Bölgelerdeki farklı HBV endemisitesi
- Araştırmalarda kullanılan yöntemlerin ve duyarlılıklarının farklı olması
- Farklı gruplarda çalışmaların yapılması
- Test edilen materyalin farklı olması (serum veya karaciğer dokusu)
- OHB süresince HBV viremisinin dalgalanma göstermesi
- Prevalans tam olarak bilinmemektedir

Hu KQ. Occult Hepatitis B Virus Infection and its Clinical Implications. Journal of Viral Hepatitis 2002; 9(4): 243-57.

Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2008; 49: 652-7

TABLO 1: Sağlıklı kişilerde gizli Hepatit B enfeksiyon sıklığı.

Kaynak	Ülke	Popülasyon	Taranan kişi sayısı	Anti-HBc + Hbs Ag -	Anti-HBs + Anti-HBc + (HBV DNA+)	İzole Anti-HBc (HBV DNA+)
Minuk ¹⁵	Kanada	Genel	616		80 *(%18)	
Chaudhuri ²⁰	Hindistan	Kan vericisi	30.853		230 *(%27.2)	147 *(%20.8)
Duseja ²¹	Hindistan	Kan vericisi			100 *(%0)	
Garcia-Montalvo ²²	Meksika	Kan vericisi	11.240			158*(%8.23)
Hennig ⁹	Almanya	İlk kez kan vericisi	14.251	200	180	20 *(%15)
Jilg ²³	Almanya	Genel	5.305	544	432	81 *(%7.7)
Tseliou ²⁴	Yunanistan	Kan vericisi	10.629	2.050	1543	507 *(%0)
Zervou ²⁵	Yunanistan	Kan vericisi	6.696	282	177	105 *(%0)
Bart ²⁶	İsviçre	Kadınlar	9.006	571	467	104 *(%0)
Kleinman ²²	ABD	Kan vericisi		1.231	844	387 *(%3.7)
Almeida-Neto ²⁷	Brezilya	Kan vericisi				112 *(%0)
Ren ²⁸	Çin	Kan vericisi				297 *(%0.3)
Sato ²⁶	Japonya	Kan vericisi	540.161	14.963		1103 *(%1.1)
Bemvil ²¹	Suudi Arabistan	İlk kez kan vericisi	6.035			125 *(%3.2)
Allain ²⁸	İngiltere	Kan vericisi	103.869	586	515	69 *(%0)

* Gruplardaki gizli HBV sıklığı

Okült Hepatit B - Sıklık

- Ülkemizde veriler kısıtlı
- Kan vericilerinde %3
- Hemodiyaliz hastalarında %5-17

Demir M, Göktürk HS, Serin E. Gizli HBV Enfeksiyonu. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2009;16(1):11-20

Boyacıoğlu, S.: Kronik Renal Yetmezliği Bulunanlarda Kronik Hepatit Sorunu. In Viral Hepatit 2005. Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 106-118,2005

Okült Hepatit B – Riskli Gruplar

Klinik gruplar	Okült HBV sıklığı
Hepatosellüler kanser	%5-56
Viral etyolojiye sahip olmayan kronik karaciğer hastaları	%13-71 (KC), %5-55 (Serum)
Kriptojenik siroz	%10-30
Intravenöz uyuşturucu kullanıcıları (HCV-RNA+)	%45
İmmünosüpresif hastalar	%11
HBsAg taşıyıcıların aile bireyleri	%10
HIV (+) hastalar	%20
Hemofili hastaları	%53
Hemodiyaliz hastaları (HCV-RNA+)	%36
Hemodiyaliz hastaları (HCV-RNA-)	%2.7
Diabetes mellitus	%11

Okült Hepatit B - Mekanizma

- S geninde mutasyon
- Genoma entegrasyon
- Periferik kandaki mononükleer hücrelerde HBV enfeksiyonu
- HBV içeren immün kompleksler
- Konak immün cevabı
- Koinfeksiyonlar

S Geninde Mutasyon

- Pre S/S bölgesinde mutasyon HBsAg'nin antijenitesini veya üretimini etkileyebilir
- Bazı okült HBV enfeksiyonlarında pre S/S mutasyonları gösterilmiştir

Genoma Entegrasyon

- Okült HBV infeksiyonlu hastalarda genoma entegre veya serbest HBV DNA molekülleri gösterilmiştir
- Entegrasyon virüs DNA zincirinin yeniden düzenlenmesine neden olabilir
- HBsAg ekspresyonu azalabilir veya durabilir

Periferik Kan Mononükleer Hücrelerde HBV İnfeksiyonu

- Akut ve kronik HBV infeksiyonu sırasında PKMH'de HBV DNA sık
- Karaciğer nakli olan hastalarda yüksek doz immünglobulin verilmesi; serumda HBsAg, karaciğerde HBV DNA'nın negatif kalmasını sağlar
- PKMH'de HBV DNA varlığı devam edebilir
- Karaciğer nakli sonrasında nüks HBV infeksiyonundan sorumlu olabilir

HBV İçeren İmmün Kompleksler

- Akut HBV infeksiyonunun erken fazlarında HBV-DNA serbest ve immünkompleks formlarda bulunur
- HBsAg'nin anti HBs antikora serokonversiyonuyla immünglobulin bağlı form baskın hale gelir
- AntiHBs ile immün kompleks oluşturan HBV-DNA'nın okkult hepatit B'li hastalarda persistan kalmasına işaret eder
- Kronik hepatit B'li, HBsAg'nin negatifleşmesine sekonder gelişen okkult hepatit B'li hastalarda ise HBV içeren immün kompleksler tespit edilmemiştir

Konak İmmün Cevabı

- HBV infeksiyonun seyri, konak immün cevap ile viral replikasyon oranının dengesine bağlı
- Virüs eliminasyonunda hücresel ve humoral faktörler rol oynar
- Gelişecek yeterli T hücre cevabı ile viral klirens olur, yetersiz immün cevapta virüs kalıcı olur
- Konak immün cevabının azalması OHB gelişimini kolaylaştırır
- Karaciğer nakli sonrası immünsüpresyon ile HBV infeksiyonunun nüksetmesi buna örnektir

Koinfeksiyonlar

- Kronik hepatit C'li hastada okült hepatit B infeksiyonu sık
- HCV koinfeksiyonunda HBV-DNA düzeyi düşük olma eğilimindedir
- Önemli oranda HBsAg klirensi gerçekleşir.

Okült Hepatit B – Klinik Önemi

- Kan transfüzyonu ile bulaştırma riski
- Organ nakli ile bulaşma riski
- İmmünsüpresyonda reaktivasyon
- HCV infeksiyonunda prognoz ve tedaviye olumsuz etki
- Hepatoselüler karsinom gelişimine etki
- Nedeni bilinmeyen kronik karaciğer hastalığının ilerlemesi ve siroz gelişimine etki

Matsuoka S, Nirei K, Tamura A, Nakamura H, Matsumura H, Oshiro S et al. Influence of occult hepatitis B virus coinfection on the incidence of fibrosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Intervirology 2008; 51: 352-61.

Shi Y, Wu YH, Wu W, Zhang WJ, Yang J, Chen Z. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Liver Int. 2012; 32: 231-40.

Okült Hepatit B – Sonuç

- OHB etyopatogenezi ve klinik önemi hakkında cevaplanmamış sorular var
- Prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır
- OHB düşünülen hastalarda HBV DNA bakılmalıdır
- OHB ile ilgili en önemli konu ise kan ya da organ bağıışı öncesi donörlerde taranıp taranmamasının gerekliliğidir
- Donörlerde anti HBc taranması mantıklı bir çözüm yolu gibi görünmektedir
- İmmünsüpresif tedavilerde anti HBc değerlendirilmeli ve HBV reaktivasyonuna yönelik gerektiğinde antiviral tedavi planlanmalıdır

İzole Anti-HBc Pozitifliği - Tanım

- Sadece anti-HBc IgG'nin saptanması
- Diğer göstergelerin negatif olması
- Virusla karşılaşmayı gösteren en duyarlı gösterge
- En sık olağan dışı profildir

Ertekin V, Selimoğlu M. A, Alp H. Erzurum da 6-17 yaş grubu çocuklarda HBV infeksiyonu Prevalansı Çalışması Sırasında Saptanan Atipik Serolojik Profiller. Viral Hepatit Dergisi 1: 60-63, 2003.

İzole Anti-HBc Pozitifliği - Sıklık

- Dünyada % 0,1 - %20
- Ülkemizde % 3-5
- Özel hasta gruplarında %40
 - Hemodiyaliz, organ nakli, homoseksüel ve uyuşturucu kullanımı bulunan kişiler

Grop P, Jilg W, Bornhak H, et al. Serological pattern 'anti-HBc alone': Report on a workshop. *J Med Virol* 2000;62(4):450-5.

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

Bal SH, Heper Y, Kumaş LT, Mıstık R, Töre O. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43: 243-250

Tas T. et al. The detection of HBV DNA with polymerase chain reaction in blood donors with isolated hepatitis B core antibody Med Glass (Zenica) 2012; 9(2): 227-30.

İzole Anti-HBc Pozitifliği - Nedenleri

- Yalancı pozitiflik
- Geçirilmiş hepatit B infeksiyonu
- Kronik HBV infeksiyonunda ko-infeksiyonlar ile HBsAg'nin baskılanması, S antijeninde mutasyon ve immünkompleksler
- Akut HBV'nin pencere dönemi
- Ig M tipi antikorlarla çapraz reaksiyon
- Pasif transfer

İzole Anti-HBc Pozitifliği - Ne yapılmalı?

- Test tekrar edilmeli
- Yeniden pozitif gelirse HBV DNA
- Koinfeksiyonlar araştırılmalı

İzole Anti-HBc Pozitifliği - Ne yapılmalı?

- Yalancı pozitiflik, anamnestik reaksiyon ve OHB ayırımında tek doz aşı
- Yanıt alınırsa → anamnestik reaksiyon
- Değişik çalışmalarda anamnestik reaksiyon %25-65 arasında değişmektedir

Almeida Neto C, Strauss E, Sabino EC, Sucupira MC, Chamone DA. Significance of isolated hepatitis B core antibody in blood donors from Sao Paulo. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2001; 43: 203-8.

Kabir A, Keshvari M, Kashani AHF, Alavian SM. Predicting response to HBV vaccination in people with positive anti-HBc but negative HBsAg and anti-HBs. Human Vaccin. 2008; 4: 379-83.

Özacar T, Zeytinoğlu A, Erensoy S, Yapar A, Hoşgör M, Bilgiç A. Hepatit B virus serolojisinde salt antiHBc olumluluğu ve HBV aşısına yanıt. Viral Hepatit Derg 1995; 2: 69-71.

Sünbül M, Leblebicioğlu H, Esen S, Eroglu C, Barut S. Response to hepatitis B vaccine in HBsAg/anti-HBs negative and anti-HBc positive subjects. Scand J Infect Dis. 2000; 32: 315-6.

İzole Anti-HBc Pozitifliği - Ne yapılmalı?

- Yanıt alınmazsa → saptanamayan düzeyde HBsAg taşıyıcılığı/yalancı pozitiflik
- HBV-DNA çalışılabilir veya 3 doz aşı uygulanarak primer yanıt araştırılabilir
- 3 doz aşılama sonrasında antikor titresi ≥ 10 IU/l oranı değişik çalışmalarda % 85-90 olarak bildirilmektedir

İzole Anti-HBc Pozitifliği - Önemi

- Kan bankacılığı
- İmmünsupresif tedaviler
- Organ nakil hastaları
- Donörlerde anti HBc içeren kanlar ile infeksiyonun bulaşma oranı %14

İzole Anti HBc Pozitifliği – Sonuç

- İzole anti HBc pozitifliği olan kan donörleri HBV bulaştırma riski taşıyabilir
- HBsAg tarama testleri transfüzyonla ilişkili HBV enfeksiyonlarını tamamen önleyemez
- Donör kanlarında anti HBc taramasının değerlendirilmesinin uygun olabilir
- Aşılama sonucunda > %90 koruyucu antikor seviyeleri elde edilebiliyor
- Olgulara doğrudan HBV DNA araştırmak yerine aşı yapılması ve sadece aşıya yanıt vermeyenlerde yapılması ile önemli tasarruf sağlanabilir
- İmmünsüpresif tedavi alan ve anti-HBc pozitif olan olgularda risk gruplarına göre antiviral kullanımı gerekebilir

HBsAg, AntiHBs Birlikte Pozitifliği - Nedenleri

- HBsAg – Anti HBs serokonversiyonu sırasında oluşan immünkomplekslerin çözümlmesi
- HBsAg pozitif olanlara aşı yapılması
- HBsAg pozitiflere HBIG verilmesi
- İmmun sistemden kaçan mutant HBV suşları
- Heterolog HBsAg subtiplerine karşı gelişen immün yanıtın sonucu
- HBV Pre S ve S geni delesyon mutasyonu
- Laboratuvar hatası

*M Altındış. Viral Hepatitlerin Tanısında Serolojik ve Moleküler Testler. Viral Hepatit 2013. 2013:161-178
Mauss S, Berg T, et al. Hepatitis B: Diagnostic Tests. Germany Druckhaus Süd. 2014:131-139*

HBsAg, AntiHBs Birlikte Pozitifliği - Nedenleri

- İmmünsüpresif tedavi
- İmmünsüpresyone neden olan hastalıklar
- Damar içi uyuşturucu kullanımı
- Hemodiyaliz
- HIV

M Altındış. Viral Hepatitlerin Tanısında Serolojik ve Moleküler Testler. Viral Hepatit 2013. 2013:161-178
Mauss S, Berg T, et al. Hepatitis B: Diagnostic Tests. Germany Druckhaus Süd. 2014:131-139

HBsAg, AntiHBs Birlikte Pozitifliği - Sıklık

- Farklı alışmalarda HBsAg/Anti HBs birlikteliği %3,4-8,9 arasında değişmektedir

Lada O. , Benhamou Y.,Poynard T.,Thibauh V. Coexistence of Hepatitis B surface Antigen 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 and Heterologous Subtype-Specific Antibodies to HBsAg among Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection.Clinical Infectious Diseases 2007 ; 44:1161-9

HBsAg, AntiHBs Birlikte Pozitifliği - Sonuç

- Bu hastalarda viral replikasyon ve buna bağlı Kronik HBV enfeksiyonu devam etmektedir
- Kronik HBV'nin progresyonunu hızlandırabilir
- Pre S deleyon mutasyonları ile HCC arasında ilişki olduğu ifade edilmektedir.
- HBsAg / Anti HBs birlikteliği olan hastalar HCC ve şiddetli seyir gösteren Kronik HBV enfeksiyonu açısından yakın takip edilmelidir

HBeAg ve anti-HBe pozitifliği - Nedenleri

- Vahşı ve mutant virüsle mikst enfeksiyonlar
- HBeAg ve anti HBe immünkomplekslerinin test koşullarında disosiye olarak ayrı ayrı saptanması
- Akut viral hepatit B
- Kronik HBV immün temizlenme döneminde HBeAg serokonversiyonu öncesinde belli bir dönem birlikte pozitif olabilir
- HBeAg ve anti HBe arasındaki düşük afinite (mikst infeksiyon/HBeAg'de aminoasit değişimi)

HBeAg ve anti-HBe pozitifliği - Önemi

- HBeAg ve anti HBe birlikte pozitif olanlarda belirgin KC hasarı sık
- ALT düzeyleri HBeAg veya anti HBe pozitif olanlara göre daha yüksek
- Histolojik aktivite skorları daha yüksek
- Siroz sıklığı anti HBe pozitif gruba benzer fakat HBeAg pozitif gruptan daha yüksek

HBeAg ve anti-HBe pozitifliği - Sonuç

- HBeAg pozitif kabul edilmeli
- HBe durumundaki değişikliği görmek için 3 ay içinde testi tekrar edilmeli

TEŞEKKÜRLER