

13-16
MART
2023

GLORIA GOLF
RESORT BELEK
ANTALYA

KLİMİK 2023

23. ULUSLARARASI TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

KHB Serolojisinde Atipik Varyasyon: HBsAg ve anti-HBs Birlikteliği

Özlem Akdoğan¹, Derya Yapar¹, Murat Sayan², Ünsal Savcı³, Gülcan Kaplan¹,
Nurcan Baykam¹, Aysel Kocagül Çelikbaş¹

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AbD

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, PCR Ünitesi

³Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji AbD

Giriş



- Hepatit B virüsü (HBV) bir DNA virüsü

Ancak replikasyon nedeniyle yüksek bir mutasyon oranına sahiptir



Varyantların üretilmesine yol açmakta

- Beklenen bir durum olmamasına rağmen HBsAg ve anti-HBs'nin aynı anda pozitif saptanabilmektedir

Amaç



- Bu çalışmada amacımız

Kronik Hepatit B (KHB) enfeksiyonu ile takip ettiğimiz ve aynı anda

HBsAg ve anti-HBs pozitifliği saptanan hastalarda HBV gen bölgelerinin dizi analizlerini yaparak mutant suşların varlığını belirlemek

Materyal-Metod



- 2021-2022
- Hitit Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
- KHB tanısı ile takip edilen 864 hasta
- Eş zamanlı HBsAg ve anti-HBs pozitifliği tespit edilen 33 hasta
- HBV DNA pozitif olan hasta
- Bir tüp tam kanları alınarak, serumları ayrılıp -20°C de saklandı
- HBsAg'nin genetik sekanslaması ve mutasyonu full genom (3000 bp) analizi Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, rutin PCR laboratuvarında çalışıldı
- Veriler hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri hastane bilgi otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi
- SPSS.23 paket programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı

Bulgular



- HBsAg ve anti-HBs birlikteliği oranımız %3,8 (n:33)



33 hastanın 13'ünde (%39,4) HBVDNA pozitifliği mevcut



HBV DNA'sı pozitif olan hastaların

- ✓ %76,9'u erkek ve yaş ortalaması 54,9 yıl
- ✓ HBV DNA ortalaması ise $2,8+E5$ IU/ml
- ✓ Hastaların tamamı Anti-HBe pozitif

Bulgular



Grup	Yaş	Cinsiyet	HBV DNA (IU/mL)	Hbe Ag	Anti-Hbe	Tedavi Öyküsü
P1	58	Kadın	69	Negatif	Pozitif	Almıyor
P2	51	Erkek	1140	Negatif	Pozitif	Almıyor
P3	37	Kadın	439	Negatif	Pozitif	Almıyor
P4	68	Erkek	608	Negatif	Pozitif	Almıyor
P5	54	Erkek	1694	Negatif	Pozitif	Almıyor
P6	51	Kadın	6200	Negatif	Pozitif	TDF*
P7	50	Erkek	1276	Negatif	Pozitif	Almıyor
P8	45	Erkek	4046	Negatif	Pozitif	Almıyor
P9	76	Erkek	994	Negatif	Pozitif	Almıyor
P10	64	Erkek	146	Negatif	Pozitif	Almıyor
P11	38	Erkek	3734000	Negatif	Pozitif	Almıyor
P12	63	Erkek	348	Negatif	Pozitif	Almıyor
P13	58	Erkek	922	Negatif	Pozitif	Almıyor

*TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

Bulgular



- On üç hastanın 11'inde (%84,6) mutasyon tespit edildi
- Bu hastaların tamamı genotip D ile enfekte
- D1 / D2 oranı: %45,5 / %54,6
- Hastaların %18,2'inde pol geninde çeşitli ilaç direnci mutasyonları tespit edildi
- Bir olguda entekavir, telbuvidin, lamuvidin primer direnci
- Diğer olguda telbuvidin, lamuvidin primer dirençli, entekavir orta duyarlı tespit edildi
- 2 olguda aşıdan kaçan mutasyon tespit edildi; ikisi de tedavi almıyordu

Genotip		Dual İnfeksiyon	Subgenotip	RT domain kodonlar	SHP protein kodon	Mutasyon RT domain	Mutasyon SHB protein	Escape mutasyon SHB protein	İlaç direnç	Klinik Önemi
P1	D	NO	D1	127-344	118-227	VAR	VAR	YOK	LAM ENT ve TELBUVİDİN DİRENÇİ	
P2	D	NO	D2	149-307	140-227	VAR	VAR	YOK	YOK	
P4	D	NO	D1	118-256	109-227	VAR	VAR	YOK	LAM ve TELBUVİDİN R ENT ORTA DUYARLI	
P5	D	NO	D1	111-344	103-227	VAR	W172L	YOK	YOK	W172L; HBsAg proteininde asiklik fosfonatlarla meydana gelen mutasyonlar Doğal gelişmiş
P6	D	NO	D2	150-344	141-227	Q215H	VAR	YOK	YOK	Q215H; aksesuar mutasyon. HBV replikasyonunu/viral fitnessi onarır
P8	D	NO	D1	114-344	106-227	VAR	VAR	YOK	YOK	
P9	D	NO	D2	131-344	122-227	VAR	S193L	YOK	YOK	S193L; HBsAg vaccine escape mutasyon
P10	D	NO	D2	138-344	130-227	Q149K	VAR	YOK	YOK	Q149K; aksesuar mutasyon. HBV replikasyonunu/viral fitnessi onarır
P11	D	NO	D2	127-344	119-227	Q149K, A194T	S193L	YOK	YOK	S193L; HBsAg vaccine escape mutasyon Q19K; aksesuar mutasyon. HBV replikasyonunu/viral fitnessi onarır A194T; TDF tedavisinde ortaya çıkan ve HBV replikasyonunu/viral fitnessi onaran mutasyon
P12	D	NO	D2	139-344	130-227	VAR	VAR	YOK	YOK	
P13	D	NO	D1	127-344	118-227	VAR	VAR	YOK	YOK	

- Literatürde eş zamanlı HBsAg ve anti-HBs pozitifliği prevalansı %2,8-5,8 (%21)
- Çalışmamızda bu oran %3,8 olup literatür sınırları içerisinde
- HBV'nin A-H arasında tanımlanan sekiz genotipi, Türkiye'de baskın genotip D
- Çalışmamızda da tüm genotipler genotip D idi
- Ülkemizdeki subgenotipler ise D1-D4 arasında olup en sık D1 subgenotiptir
- Çalışmamızda D1 oranı %45,5, D2 oranı %54,6 olup çalışmamızda ise D2'nin daha baskın olduğu görüldü

- Eş zamanlı HBsAg ve anti HBs'nin aynı anda pozitif olması ile ilgili altta yatan moleküler mekanizmalar hala belirsiz
- Antiviral tedavi, aşılama, doğal bağışıklığın baskılanması, genetik faktörler, viral genomdaki mutasyonlar ve tanı yetersizlikleri bu mutasyonları açıklayabilir

Jiang X, et al. Paradoxical HBsAg and anti-HBs coexistence among Chronic HBV Infections: Causes and Consequences. Int J Biol Sci. 2021.

Aydın N, ark. *Hepatit B Enfeksiyonunda Atipik Serolojik Profiller: HBsAg ve Anti-HBs Birlikte Pozitif Olgularda S Geni Mutasyonlarının Araştırılması*. 2016.

Sonuç



- Bu mutasyonların iyileşme için yararlı mı yoksa zararlı mı olduğu ile ilgili hala net veriler mevcut değil ama karaciğer fibrozis, siroz riskini artırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur
- Bu mutasyonlar, primer ilaç direnç mutasyonları ve viral fitness ile ilişkili olabileceği için eş zamanlı HBsAg ve anti HBs'nin aynı anda pozitif hastaların klinik takiplerinin dikkatle ve yakından yapılması kanaatindeyiz

Wang J, et al. Association of Coexistent Hepatitis B Surface Antigen and Antibody With Severe Liver Fibrosis and Cirrhosis in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis B. JAMA Netw Open. 2022.



TEŞEKKÜRLER