



Akut ve Kronik Hepatit Tanısında Serolojik ve Moleküler Yöntemler Atipik Profiller

Doç. Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR

Sunum planı

- Viral Hepatit B tanısında kullanılan serolojik ve moleküler tanı yöntemleri
- Akut ve Kronik Hepatit B tanısı
- Tanıda kullanılan yeni biyobelirteçler
- Karşılaşılan atipik serolojiler
- Sonuç



Hepatit B

- Hepatit B (HBV) akut ve kronik hepatit nedenleri arasında en önemli patojenlerden
- Kronikleşirse ileri KC hasarı, siroz veya karaciğer kanseri (HCC) gelişebilir
- Tanı ve klinik evreleme için
 - Biyokimyasal, serolojik, moleküler ve histopatolojik tanı yöntemleri



Hepatit B

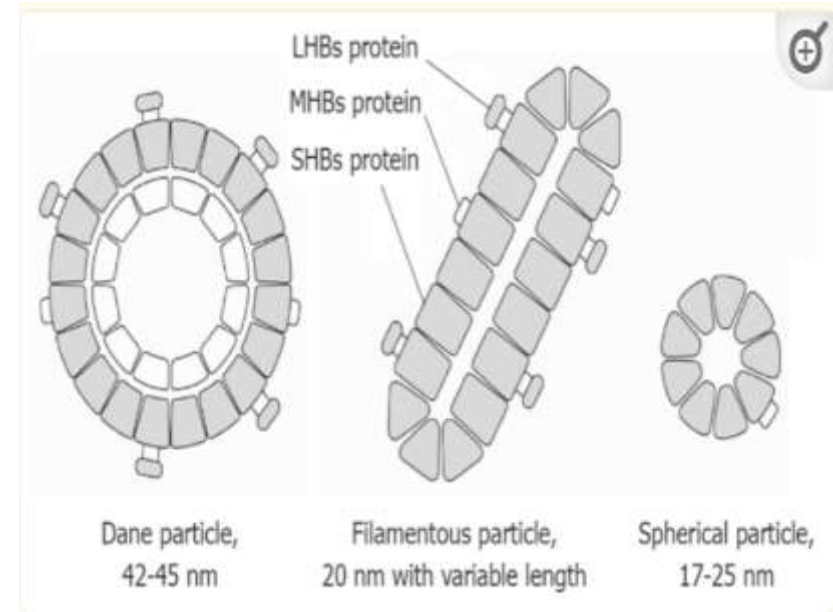
- Viral hepatit B tanısında kullanılan yöntemler
 - **Serolojik testler**
 - “Enzyme immunoassay” (EIA)
 - “Radioimmuonassay” (RIA)
 - “Kemilüminesans immunoassay”_yöntemleri (CLIA)
 - **Moleküler testler**
 - “Real time” PCR (HBV DNA, HBV genotipinin belirlenmesi, cccDNA tayini)
 - **Histopatolojik testler**
 - İnvaziv veya non-invaziv

Serolojik testler nelerdir, ne işe yarar?

- HBV ile infekte hastalara tanı koymak
- HBV infeksiyonunun evrelerini kategorize etmek
- Rehberler doğrultusunda tedavinin planlanması
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- Klinik uygulamada hem tanısal hem de öngörücü değeri vardır
- Kullanılan testler; **HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HbeAg, anti-HBe**

HBsAg (hepatit B yüzey antijeni)

- Bulaşıcı virionların yüzeyinden eksprese edilen bir zarf proteinidir
- Üç farklı formu bulunur (“dane”, filamentöz ve küresel)
- EIA kullanılarak tespit edilebilir
- HBsAg, HBV'ye akut maruziyetten 1-10 hafta sonra pozitifleşir
- Akut hepatit için karakteristik klinik semptomların başlamasından veya ALT yükselmesinden önce serumda tesbit edilir
- İyileşen hastalarda HBsAg genellikle 4-6 ay sonra tespit edilemez hale gelir
- HBsAg'nin 6 aydan uzun süre kalıcı olması kronik infeksiyon anlamına gelir
- Kronik HBV hastalarında HBs Ag'nin **negatifleşme oranı yılda yaklaşık %0.5**



“Quantitative” HBsAg (qHBsAg)

- HBV enfeksiyonunda kantitatif HBsAg ölçümü ile HBsAg'nin kesin değeri belirlenebilmektedir
- Klinik uygulamada qHBsAg, KHB hastalarının yönetimini optimize etmek için HBV DNA yüküyle birlikte kullanılabilir
- HBsAg ölçümü HBV DNA sonuçlarının yerine geçmez
- Ayrıca qHBsAg ile HBV DNA arasındaki korelasyon da belirsizdir
- Bazı çalışmalar, daha önce tedavi görmemiş veya HBeAg negatif hastalarda serum HBsAg ile HBV DNA arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir
- HBeAg negatif hastalarda düşük HBV DNA yükü (<2000 İÜ/ml) ve düşük HBsAg düzeyi (<1000 İÜ/ml) daha iyi klinik sonuçların habercisidir

Anti-HBs

- Anti-HBs nötralize edici bir antikor olarak bilinir ve uzun süreli bağışıklık sağlar
- Aşılama yoluyla veya doğal bağışıklık kazanan hastalarda serumda tespit edilen serolojik belirteçtir
- Aşılamadan 4-8 hafta sonra anti-HBs kontrolü önerilmektedir
- Aşı sonrası ≥ 10 İÜ/l antikor düzeyi korunmada yeterlidir
- Geçirilmiş HBV enfeksiyonunda anti-HBc IgG ile birlikte bulunabilir
- Hepatit B immünoglobulin (HBIG), uygulamasından sonra 4-6 ay boyunca anti-HBs pozitifliği olabilir
 - Bu nedenle HBIG uygulamasından ≤ 6 ay sonra anti-HBs bakılması kişinin bağışıklık durumu açısından yanıltıcı olabilir

HBeAg (hepatit B zarf antijeni) ve anti-HBe

- HBeAg, çekirdekte pre-kor bölgesinden işlenen salgılayıcı bir proteindir
- HBV replikasyonunun ve infektivitenin bir belirteci olarak kabul edilir
- KHB evresini belirleme, tedavi başlama ve yanıtı değerlendirme açısından önemlidir
- HBeAg temas sonrası ortalama 6-12 hafta sonra belirlenir
- HBeAg'nin varlığı genellikle serumdaki yüksek HBV DNA seviyeleri ile ilişkilidir
- HBeAg'den anti-HBe serokonversiyonu, akut enfeksiyonlu hastalarda anti-HBs serokonversiyonundan daha önce ortaya çıkar

HBeAg ve anti-HBe

- HBeAg pozitif kronik infeksiyon (immünotoleran) dönemde HBeAg düzeyi yüksektir
- HBeAg pozitif immün reaktif dönemde serumda miktarı azalır ve kaybolur
- Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HBeAg serokonversiyonu yıllarca gecikebilir
- Bu durum aktif karaciğer hastalığı ile ilişkili olabilir
- HBeAg serokonversiyonu olan bazı hastalarda, HBeAg üretimini inhibe eden veya azaltan pre-kor ve kor bölgesindeki mutasyonlar nedeniyle aktif viral replikasyon sürdürülebilir

HBcAg (hepatit B kor antijeni)

- Hepatositlerden eksprese edildiđi için intraselüler bir antijen
- Serumda tespit edilemez



HBcrAg (“hepatitis B core-related antigen”)

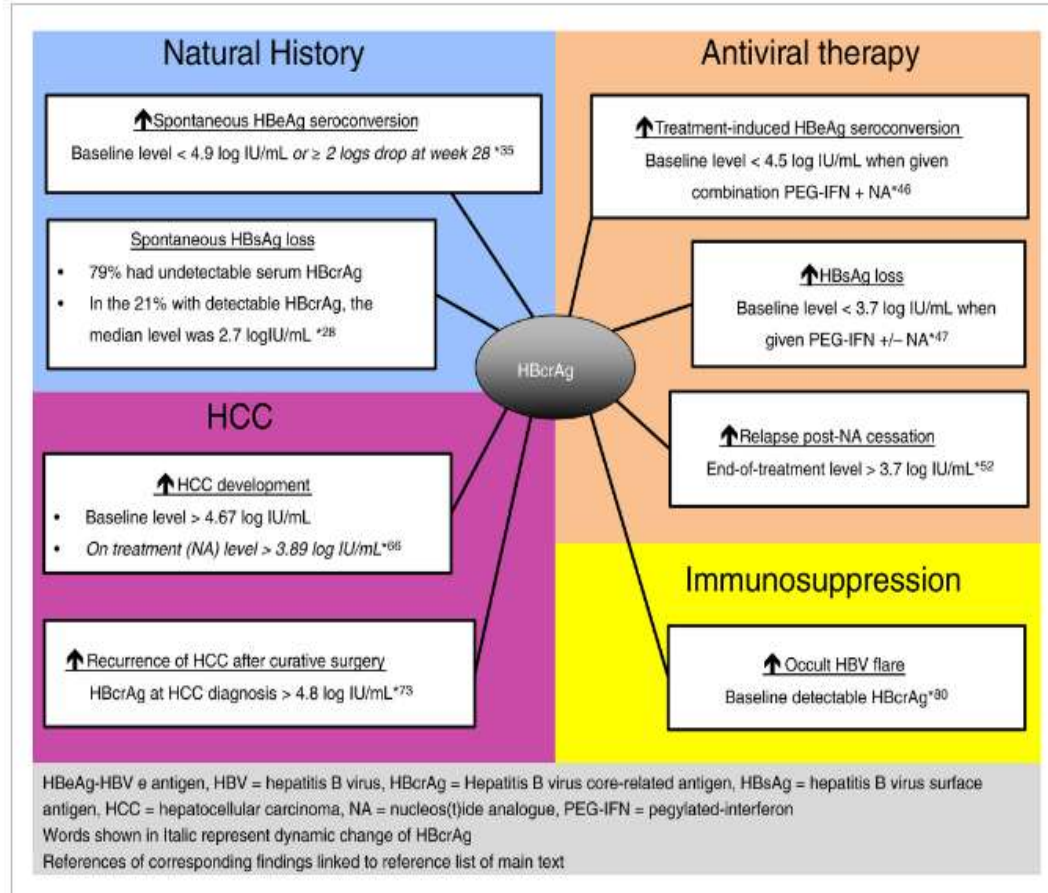
- Prekor/kor geni tarafından kodlanan üç komponenti (HBeAg, HBcAg ve “dane” partikülünde bulunan peptit yapıdaki p22cr) bulunur
- HBcrAg, hem HBV DNA hem de HBsAg ile iyi korelasyon gösteren avantajlı bir özelliğe sahiptir
- İntrahepatik cccDNA ile çok daha güçlü bir korelasyonu vardır
- Serum HBV DNA düzeylerinin saptanamaz hale geldiği veya HBsAg kaybının gerçekleştiği durumlarda yine de saptanabilir

HBcrAg

- Anti-viral tedavi alan hastalarda sıklıkla serumda HBV DNA saptanamazken, bu hastaların %78'inde serumda HBcrAg saptanabilir
- “Lumipulse G1200 CLEIA” analizörü (Fujirebio, Tokyo, Japonya) tanıda kullanılır
- 2,0 log Ü/ml'lik alt tespit limiti ve 3,0 log Ü/ml-7,0 log'luk doğrusal aralığa sahip otomatik formatı mevcuttur

HBcrAg

Figure 4 summarises the major findings and potential clinical applications of HBcrAg.



Bu biyobelirteç,

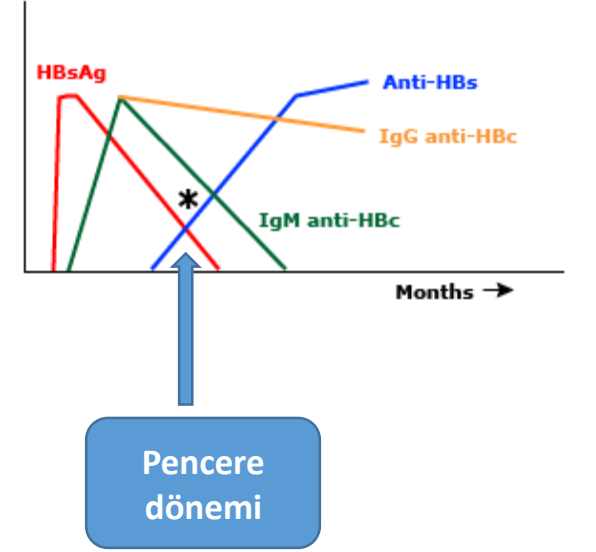
- HBeAg negatif kronik infeksiyonun ayırt edilmesinde
- Spontan veya tedaviye bağlı HBeAg serokonversiyonunun tanımlanmasında
- Nükleoz(t)id analoguna yanıtın değerlendirilmesinde
- Okült HBV enfeksiyonunda HBV reaktivasyon riskinin öngörülmesinde
- İmmünosüpresif tedavilerde nüks ve malignite gelişmesini saptamada
- Operasyon sonrası karaciğer kanseri nüks riski tahmininde de önemlidir

Anti-HBc

- Anti-HBc antikoru, HBV infeksiyonuna maruz kalındığını gösterir
- HBV aşısı anti-HBc pozitifliğine yol açmaz
- HBsAg yokluğunda anti-HBc antikorlarının varlığı daha önce geçirilmiş HBV infeksiyonunu gösterir
- Anti-HBc seropozitifliği ömür boyu sürebilir

Anti-HBc IgM

- Anti-HBc IgM , HBsAg'nin kaybolması ile anti-HBs'nin ortaya çıkması arasındaki **pencere dönemi sırasında** HBV enfeksiyonunun **tek belirteçidir**
- Anti-HBc IgM tespiti genellikle akut HBV enfeksiyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir
- Akut HBV enfeksiyonundan sonra anti-HBc IgM antikorunu yaklaşık 6 ay boyunca tespit edilebilir
- Anti-HBc Ig G antikorunu genellikle daha sonraki bir zamanda tespit edilir
- Ayrıca anti-HBc IgM sadece akut enfeksiyonla değil aynı zamanda kronik hepatit B'nin akut alevlenmesiyle de ilişkilidir



Anti-HBc IgG

- Anti-HBc IgG değeri, intrahepatik cccDNA bulunmasıyla ilişkilendirilmiştir
- Bağışıklığı baskılanmış hastalarda okült HBV infeksiyonu reaktivasyonu riskini tahmin etmek için yararlıdır
- Akut hepatit B'den iyileşen hastalarda anti-HBc ile birlikte anti-HBc IgG varlığını sürdürür
- Anti-HBc IgG testleri ticari olarak mevcut değildir, dolayısıyla toplam anti-HBc, kronik HBV taraması sırasında ölçülür
- İzole anti-HBc IgG pozitifliği devam eden, yakın zamanda HBV'ye maruz kaldığına dair kanıt bulunan, akut hepatit semptomları olan ve/veya belirgin şekilde yüksek ALT düzeylerine sahip hastalar, yakın zamanda geçirilmiş HBV infeksiyonunu dışlamak için anti-HBc IgM açısından test edilmelidir

Serolojik testlere göre Hepatit B tanısı

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Interpretation
+	-	IgM	+	-	Acute hepatitis B
+	-	IgG ¹	+	-	Chronic hepatitis B with active viral replication
+	-	IgG	-	+	Inactive HBV carrier state (low HBV DNA level) or HBeAg-negative chronic hepatitis B with active viral replication (high HBV DNA level)
+	+	IgG	+ or -	+ or -	Chronic hepatitis B with heterotypic anti-HBs (about 10% of cases)
-	-	IgM	+ or -	-	Acute hepatitis B
-	+	IgG	-	+ or -	Recovery from hepatitis B (immunity)
-	+	-	-	-	Vaccination (immunity)
-	-	IgG	-	-	False-positive; less commonly, infection in remote past

¹Low levels of IgM anti-HBc may also be detected.

Hepatit B tanısında moleküler testler ne işe yarar?

- Moleküler tanı teknikleri
 - HBV DNA miktarının belirlenmesi
 - Genotip analizi
 - İlaç direnci mutasyonlarının tespiti
 - “Pre cor/cor” mutasyon analizi için kullanılabilir

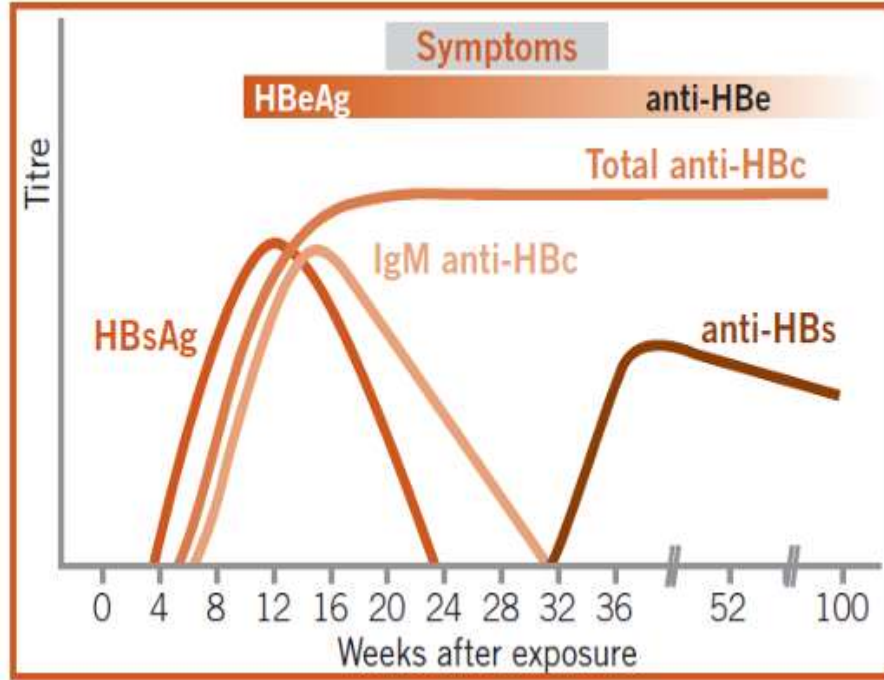
Hepatit B tanısında moleküler testler

- Hedef amplification:
 - PCR (Virusun lizisi, DNA'nın saflaştırılması ve çoğaltılması sonrası jel elektroforezinde yürütülerek ölçülmesi)
 - **Real-time PCR** (en çok tercih edilen)
 - NASBA
 - TMA
- Signal amplification:
 - bDNA
- Prob amplifikasyon :
 - Ligaz zincir reaksiyonu
 - Siklusa katılan prob tekniği

Metot	Ticari isim	Üretici firma	Tespit aralığı (IU/mL)	Tespit sınırı (IU/mL)
Yarı otomatize qPCR	COBAS AmpliPrep COBAS Taqman HBV Test v2.0	Roche Molecular System, CL, USA	20-1,7x10 ⁷	20
Yarı otomatize RT-PCR	COBAS TagMan HBV Test	Roche Molecular System, CL, USA	29-1,1x10 ⁷	6
Otomatize RT-PCR	Abbott RT HBV	Abbott Diagnostic	10-1x10 ⁹	10
Dallanmış DNA	VERSANT HBV 3,0	Siemens Healthcare	2000-1x10 ⁸	2000

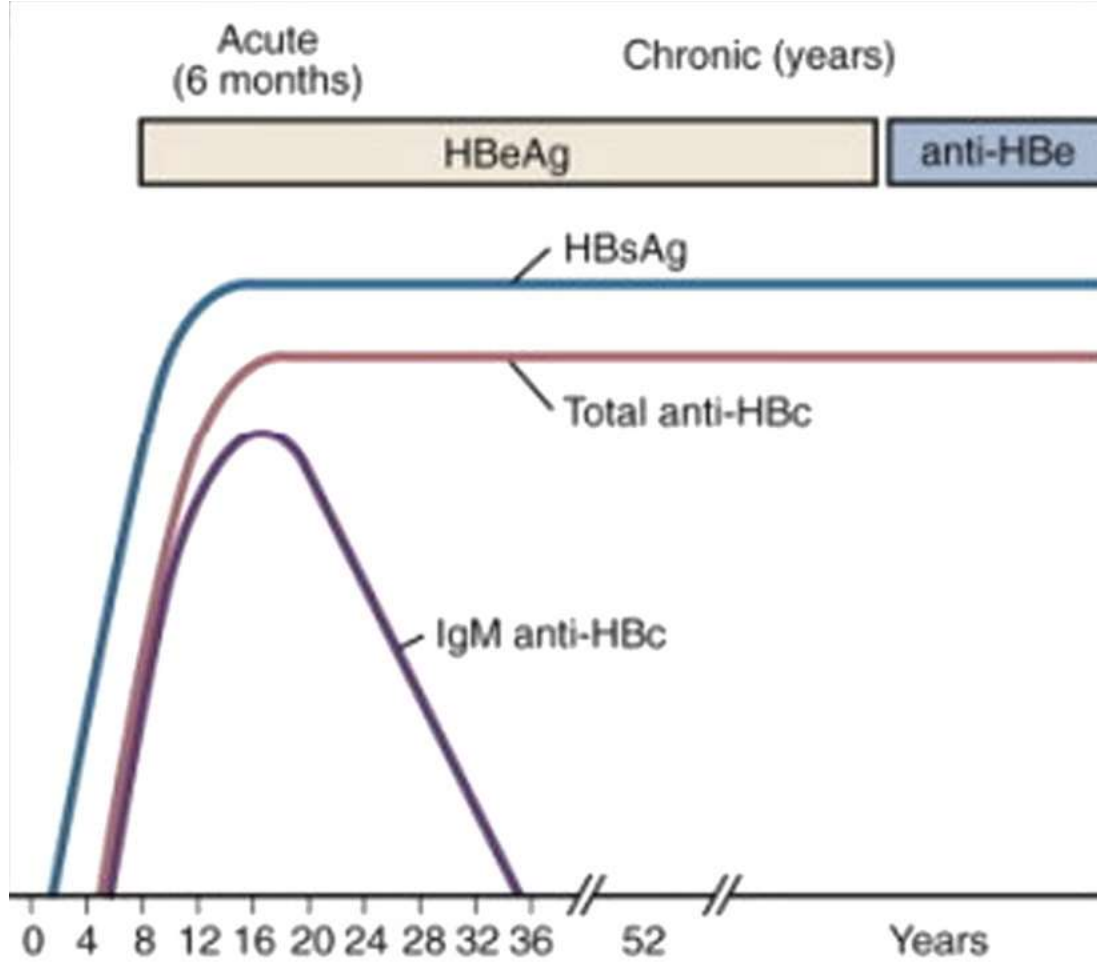
Akut hepatit B

Serological pattern of acute HBV infection



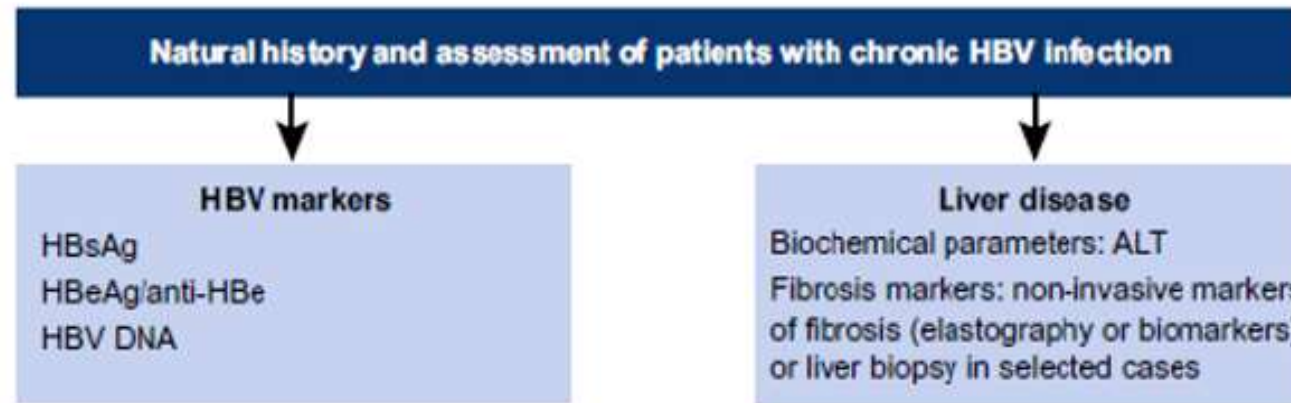
- İlk olarak HBsAg ortaya çıkar ve 2-10 hafta içinde artar
- Yaklaşık 2 hafta sonrasında anti-HBc Ig M ve total anti-HBc artışı görülür
- Anti-HBc IgM akut HBV infeksiyonu için spesifik bir belirteçtir
 - 32 hafta sonra azalır ve kaybolur
- Total anti-HBc, özellikle de anti-HBc IgG yaşam boyu pozitif olmaya devam eder
- Akut enfeksiyonla HBsAg azalır ve 6 ay içinde kaybolur
- Sonra anti-HBs ortaya çıkar. Bu aşamada kişi iyileşmiş kabul edilir
- HBeAg saptanması aktif replikasyon göstergesidir
- HBs Ag, akut viral hepatit B olgularında 2-6 ay içinde kaybolur ve antikor saptanıncaya kadar pencere dönemi oluşur

Kronik hepatit B



- HBsAg'nin 6 aydan uzun süre pozitif olmasıdır
- Temelde HBsAg ve total anti-HBc pozitif olmaya devam eder
- HBeAg yavaş yavaş azalır
- Anti-HBe pozitif hale gelir
- Bazı durumlarda, hepatit alevlenmesine bağlı olarak anti-HBc IgM düşük düzeyde pozitif hale gelebilir
- Akut /kronik HBV infeksiyonu ayırımında:
 - Akut HBV de ilk 4 hafta içinde HBsAg titresinde başlangıca göre >%50 düşüş iyileşme göstergesidir

Kronik hepatit B evreleri



	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml**	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Fig 1. Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. *Persistently or intermittently. **HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without signs of chronic hepatitis.

Viral hepatit B tanısında yeni biyobelirteçler

Table 1. Summary of Novel HBV Biomarkers and Available Laboratory Tests.

HBV Biomarker		Laboratory Tests Available
Serum HBV-RNA	<ul style="list-style-type: none"> - cccDNA aktivitesini gösterir - HBsAg (-) olan KVHB evresini belirler - Hbe serokonversiyonunu öngerebilir - Antiviral tedavi sonrası KVY öngörebilir - No standardized assay to date 	<ul style="list-style-type: none"> - In-house developed RACE-based RT-qPCR, standard RT-qPCR, and ddPCR - Abbott Diagnostics HBV RNA test (in development)
HBcrAg	<ul style="list-style-type: none"> - Correlates with cccDNA - Levels can distinguish between active and inactive disease - Prediction of HBeAg or HBsAg seroconversion, development of cirrhosis - Monitoring of response to treatment - Many factors may lead to faulty interpretation (i.e., anti-HBe, mutations affecting expression of HBeAg) - Limited availability of assay - Should be further investigated with larger and more diverse cohorts 	<ul style="list-style-type: none"> - Fujirebio, Inc. CLEIA HBcrAg assay - Fujirebio, Inc. iTACT-HBcrAg
HBV nükleik asit ilişkili antijen	<ul style="list-style-type: none"> - HBV DNA ile yüksek korelasyonu vardır - Larger cohorts 	<ul style="list-style-type: none"> - Wantai NRAg manual ELISA
Kantitatif HbsAg	<ul style="list-style-type: none"> - İntrahepatik cccDNA düzeyini temsil eder - Fibrozis ve HCC tahmininde yardımcı olabilir 	<ul style="list-style-type: none"> - Abbott Diagnostics Architect HBsAg QT - Roche Diagnostics Elecsys HBsAg II - DiaSorin LIAISON-XL Murex HBsAg Quant - NIBSC standard available (IU/mL)
Ultrasensitive HBsAg	<ul style="list-style-type: none"> - AVHB enfeksiyonunun erken dönemini tesbit edebilir 	<p>Qualitative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abbott Diagnostics HBsAg Next Qualitative - Abbott Diagnostics HBsAg Next Confirmatory assay <p>Quantitative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fujirebio, Inc. Lumipulse HBsAg-HQ - Sysmex Co., HBsAg ICT-CLEIA
Kantitatif AntiHbc antikor	<ul style="list-style-type: none"> - Tedavi ve KVY izlenmesinde yararlı olabilir - Okült HBV tanısında yardımcı olabilir 	<ul style="list-style-type: none"> - Wantai qAHBc manual ELISA (total AHBc) - Fujirebio, Inc. Lumipulse® G HBcAb-N (AHBc IgG) - NIBSC standard available (IU/mL)

Atipik serolojiler (1)

- Serolojik testler sayesinde hepatit B infeksiyonu tanısı konulur ve hastalığın seyri gözlemlenebilir
- Serolojik bulgular halihazırda iyi belirlenmiş olmasına rağmen, viral protein ekspresyonunun ve antikor üretiminin dinamikleri, infeksiyonun doğal seyri sırasında farklılık gösterebilir
- Bu durum, HBV infeksiyonunun zaman zaman alışılmadık serolojik profillerin varlığıyla ilişkilendirilmesine neden olur
- Sonuçların yanlış verildiğinden veya yanlış yorumlanıldığından şüphe edilmesine yol açabilir

Atipik serolojiler (2)

- **Bu atipik serolojik profiler arasında;**
 - İzole HBsAg pozitifliği
 - İzole anti-HBs pozitifliği
 - İzole anti-HBc pozitifliği
 - HBsAg pozitifliği/ anti-HBs pozitifliği
 - HBeAg pozitifliği / anti-HBe pozitifliği
 - Serolojik testlerin negatifliğinde HBV-DNA pozitifliği yer almaktadır

İzole HBsAg pozitifliği

- Akut HBV infeksiyonunun erken döneminde
- HBV varyantının varlığında
- Kronik HBV taşıyıcılarında aktif replikasyon fazı sırasında hepatosit lizisi meydana gelir
 - HBcAg'nin dolaşıma salınması ve ardından aşırı miktarda anti-HBc içermeyen kompleksler meydana gelir
 - İmmünosüpresyon koşullarında hepatositlerin parçalanmasından sonra, HBcAg ile anti-HBc antikoru kompleks salgılayarak antikoru saptanamamasına ve serolojik profilde HBsAg için izole pozitifliğine yol açar
- Hepatit aşılama sonrasında sonraki ilk 2 haftada görülebilir
- Kullanılan testlere bağlı yalancı pozitiflik olabilir

İzole anti-HBs pozitifliği

- İmmünoglobulin uygulaması sonrası
- Hepatit B aşılması sonrası
- Kan transfüzyonu öyküsü olanlarda

İzole anti-HBc pozitifliği

- Azalan bağışıklık nedeniyle mevcut analizlerle saptanamayan çok düşük anti-HBs düzeyleriyle iyileşmiş HBV infeksiyonu
- HIV ve HCV'li hastalarda daha yaygındır
- Okült HBV infeksiyonu durumunda
- İzole anti-HBc modelinin oluştuğu akut HBV infeksiyonunun pencere döneminde
- Yanlış pozitif testler olabilir
- Anti-HBc antikörlerinin anneden bebeğe pasif olarak aktarılması sırasında görülebilir

Okült HBV infeksiyonu

- HBsAg negatif hastalarda saptanabilir HBV DNA'nın varlığı
- HBV DNA ise <2000 İÜ/ml'dir
- Özellikle de anti-HBc pozitif olanlar, anti-CD20 gibi güçlü immünosüpresif tedavi veya kök hücre nakli için miyeloablatif tedaviler almaları durumunda HBV reaktivasyonu riski taşırlar
- Birçok durumda okült hepatit B, anti-HBc ve/veya anti-HBs ile ilişkilidir
- Okült hepatit B iki şekilde görülebilir:
 - Seropozitif: anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitif
 - Seronegatif: anti-HBc ve anti-HBs negatif
- Okült hepatit B'ler arasında seronegatifler %1-20 oranında görülebilmektedir

Okült hepatit B oluşumunda multifaktoriyel nedenler?

- HBV genomunda mutasyonlar (“a” determinant bölgesi, diğer S gen bölümü, preS bölgesi ve X geninde mutasyonlar)
- Koinfeksiyonlar (HCV, HIV)
- Apolipoprotein B messenger mRNA “editing enzyme catalytic polypeptide” (APOBEC) ile HBV replikasyonunun baskılanması
- Konak immün cevabının azalması
- HBV DNA genomunun asetilasyonu, fosforilasyonu veya metilasyonu ile oluşan epigenetik mutasyonlar
- HBV DNA’nın konak genomuna integrasyonu
- İmmünokompleks oluşumu ile HBsAg’nin anti-HBs ile maskelenmesi

HBsAg ve anti-HBs pozitifliği

- Kronik HBV infeksiyonlu kişilerde nadir de olsa görülebilmektedir
- Laboratuvar hatalarından dolayı yanlış pozitiflik olabilir
- Kronik taşıyıcılık sürecinde immün sistemden kaçan mutant HBV suşlarına ait bir durum olabilir
- HBV mutantlarının ortaya çıkışı ve koruyucu olmayan anti-HBs antikorlarının varlığıyla doğrulanmıştır
- HBsAg pozitifliği bilinmeden aşı yapılanlarda ve HBIG verilenlerde görülebilir

HBsAg ve anti-HBs pozitifliği

- Hemodiyaliz hastaları, HIV pozitif bireyler veya immünosüpresif tedavi alan kişilerdede ortaya çıkabilir
- Bu vakalarda HBV Pre S1 ve S geni delesyon mutasyonları tanımlanmıştır
- Rekombinant HBsAg içeren aşılarla immünize edilen çocuklarda HBsAg / Anti-HBs birlikteliği ile görülen bu mutant kökenler aşı ile indüklenmiş “kaçak mutantlar” olarak adlandırılmaktadır
- Çalışmalarda görülme oranı %3.4-8.9 olarak belirtilmiştir
- Aydın N ve ark. 'nın 2016 yılında yaptığı çalışmada
 - 592 hastada HBV açısından serolojik tarama yapılmış
 - HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitifliği %3.6 olarak bulunmuştur

HBeAg pozitifliği ve anti-HBe pozitifliği

- Prevalansı kronik hepatit B vakalarında %0.2-2.6 iken
 - İmmün aktif fazda %10.4 bulunmuştur
- Teorik olarak immün tolerans fazda da olabilirken çoğunluğunun **immün aktif fazda olduğu** tespit edilmiştir
- Akut HBV'de kısa süreli de olsa birlikte pozitiflik saptanabilir
- HBeAg azalıp anti-HBe'nin artmaya başladığı bir dönemde görülebilir
- HBeAg ekspresyonunu etkileyen iki ana HBV çekirdek gen varyantı türü sıklıkla bildirilmiştir:
 - Prekor mutantlar ve bazal çekirdek promotor mutantlarıdır
- Bu mutasyon durumlarında HBeAg pozitifliği / anti-HBe pozitifliği görülebilir

Serolojik testlerin negatifliğinde HBV-DNA pozitifliği

- HBsAg, HBeAg ve anti-HBc negatif olmasına rağmen HBV-DNA saptanabilir düzeydedir
- Tipik bir serolojik ve moleküler profildir
- Özellikle kan transfüzyonu öncesi donör taramasında kullanılan yaygın bir laboratuvar bulgusudur
- Enfeksiyonun erken döneminde viral replikasyonun belirlendiği aşamada olan infekte kanın tespitini sağlayabilir
- X-gen defekli HBV mutantının varlığından şüphelenilmesine yol açabilir
- X-defektli HBV mutantıyla infekte olmuş hastalar, HBV replikasyonu ve saptanabilir DNA varlığına rağmen HBsAg ve anti-HBc açısından negatiftir
- Bu mutantlar, akut veya kronik hepatitli hastalardan izole edilmiştir

Atipik serolojik profil ve HBV genotipleri (1)

- Bazı spesifik özellikler nedeniyle belirli genotiplerden kaynaklanan infeksiyonun atipik serolojik paternleri ortaya çıkarabildiği düşünülmektedir
- G genotipi (muhtemelen B ve E tarafından da) infeksiyonu ile ilgili olarak, “precore” bölgesinde mutasyonların ortaya çıkması beklenmektedir
 - Bu genotipin neden olduğu infeksiyonun dolaşımında anti-HBe ve DNA'nın bir arada bulunmasıyla ilişkisi olabilir

Atipik serolojik profil ve HBV genotipleri (2)

- Bazı çalışmalarda HBV genotip C infeksiyonu diğer genotiplerle karşılaştırıldığında en yüksek BCP mutasyon sıklığı ve preS /S delesyonlarının da aralarında bulunduğu bazı özellikler verilmiştir
- PreS /S'deki delesyonlarının, HBsAg ve anti-HBs'nin kan dolaşımında birlikte ortaya çıkmasını haklı çıkaracak bir faktör olduğu düşünülmektedir
- Atipik paternler ile HBV genotipleri arasında zayıf bir ilişki olduğu gözlemlenmiş olmasına rağmen bu korelasyon daha fazla araştırmayı gerektirmektedir

Sonuç olarak...



- Yeni nesil immünolojik testlerin ortaya çıkışı
- Moleküler testlerin duyarlılığı ve özgüllüğündeki iyileştirmeler
- Hepatitlerin biyolojisinin daha iyi anlaşılmasını ve diğer atipik serolojik profillerin de ortaya çıkarılmasını sağlayacaktır
- Bu profiller klinik ve laboratuvar tanıda sorun yaratabilir, ancak farklı infeksiyon evrelerini karakterize edebilir
- Hatta mevcut klinik kavramları revize edebilir
- Atipik serolojik profille karşılaşıldığında;
 - Hastanın risk değerlendirmesi
 - Test tekrarı
 - Görüntüleme ve histopatolojik değerlendirmesi
 - Takibinin yapılması önemlidir



TEŞEKKÜRLER