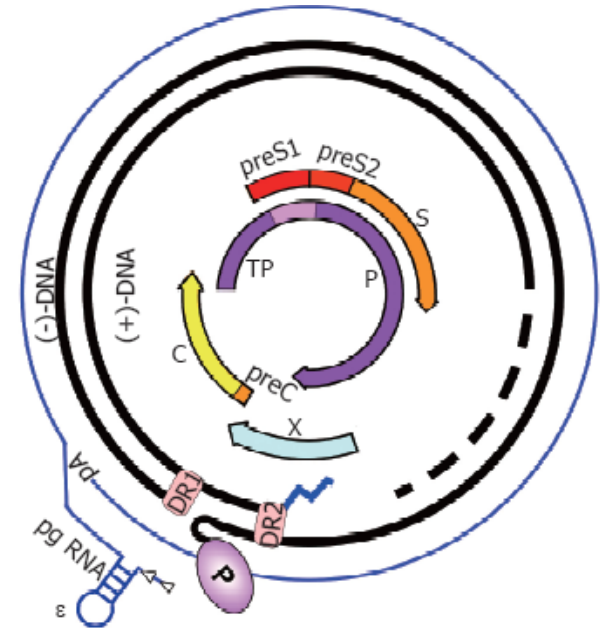


# Kronik Viral Hepatit B

## Mikrobiyolojik Laboratuvar Tanı

### Yönetimi

Selda Erensoy  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



# Hepatit B'de virolojik göstergeler

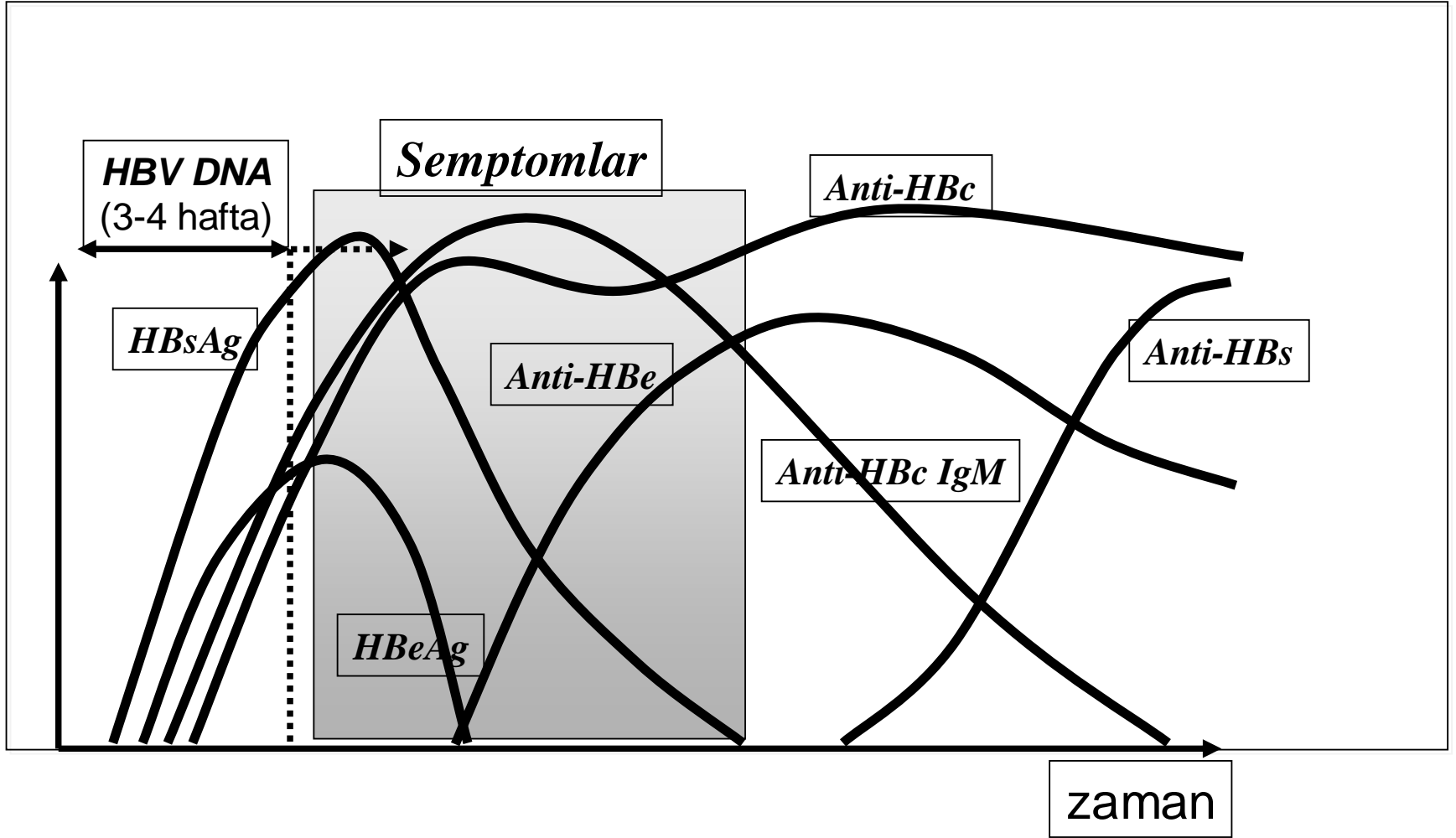
- HBsAg
- anti-HBc
- anti-HBs

- IgM anti-HBc

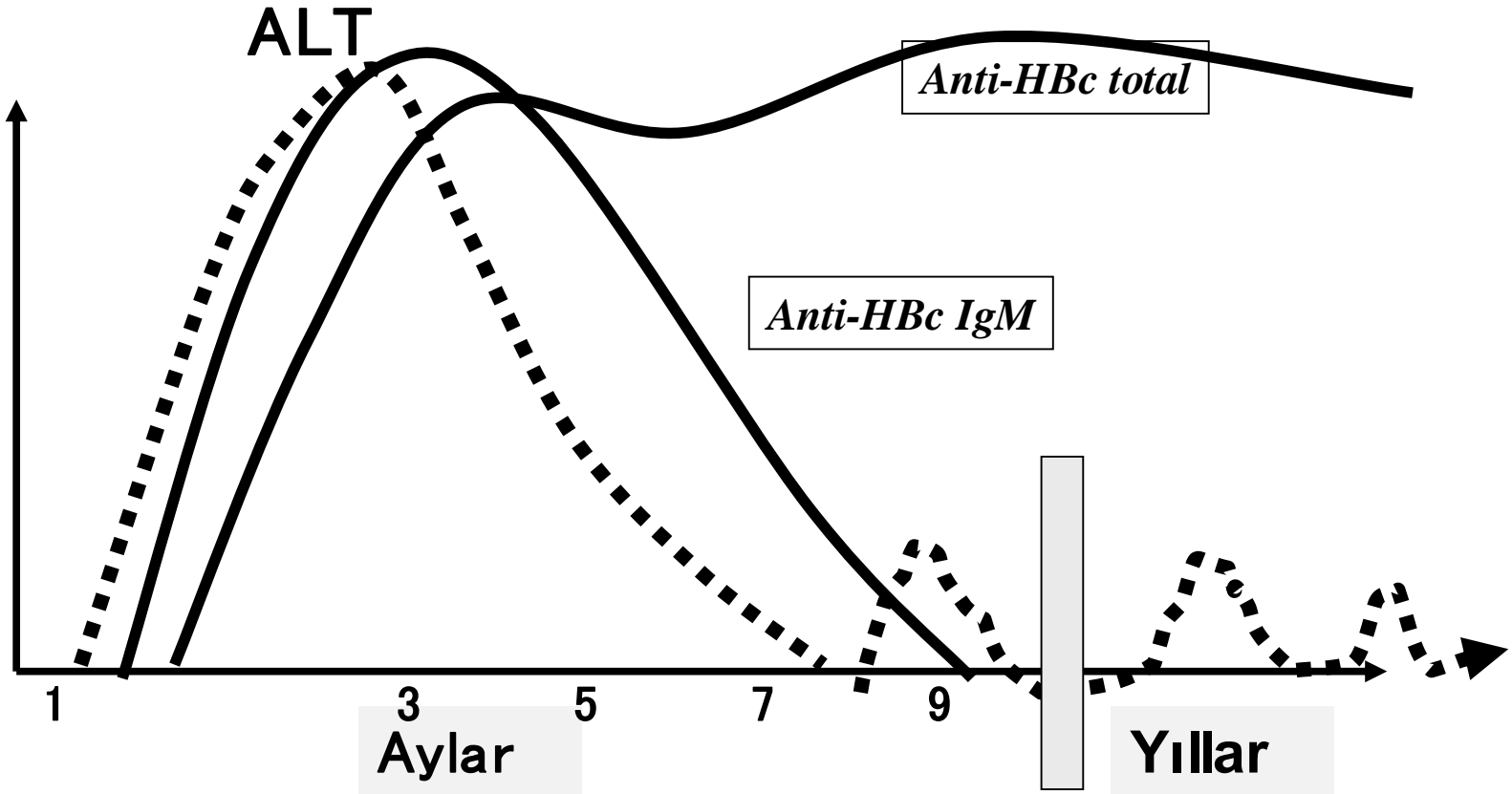
- HBeAg
- anti-HBe

- HBV DNA  
(HBV viral yük)

?

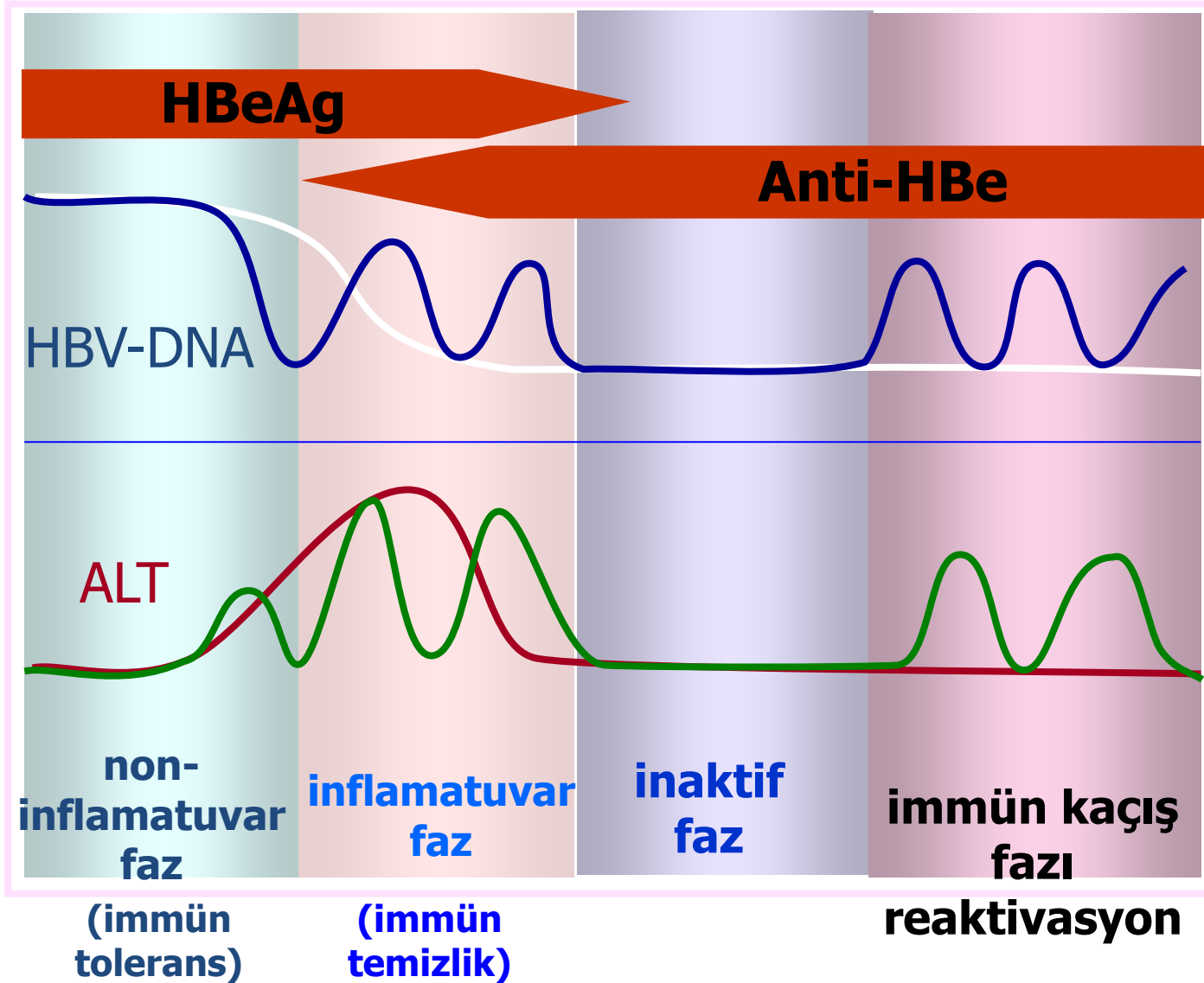


İyileşme ile sonuçlanan akut HBV enfeksiyonu



Akut HBV enfeksiyonunu izleyerek kronikleşme

## Kronik HBV infeksiyonunun doğal seyri



# HBV serolojik testlerine ait profiller

<b>HBsAg</b>	<b>IgG Anti-HBc</b>	<b>IgM Anti-HBc</b>	<b>Anti-HBs</b>	<b>YORUM</b>
-	-	-	-	
<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	-	
-	<b>+</b>	<b>+</b>	-	
<b>+</b>	<b>+</b>	-	-	
-	<b>+</b>	-	<b>+</b>	
-	-	-	<b>+</b>	

# HBV serolojik testlerine ait profiller

<b>HBsAg</b>	<b>IgG Anti-HBc</b>	<b>IgM Anti-HBc</b>	<b>Anti-HBs</b>	<b>YORUM</b>
-	-	-	-	HBV enfeksiyonu yok, geçirmemiş
<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	-	<b>Akut HBV enfeksiyonu</b>
-	<b>+</b>	<b>+</b>	-	Akut HBV enf. Erken iyileşme dönemi (pencere dönemi)
<b>+</b>	<b>+</b>	-	-	Kronik HBV enfeksiyonu (HBsAg >6 ay pozitif)
-	<b>+</b>	-	<b>+</b>	Geçirilmiş HBV enfeksiyonu (doğal bağışıklık)
-	-	-	<b>+</b>	Aşı bağışıklığı

# HBV serolojik testlerine ait profiller

HBsAg	IgG Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti-HBs	HBV DNA ??	YORUM
-	-	-	-		HBV enfeksiyonu yok, geçirmemiş
+	+	+	-		Akut HBV enfeksiyonu
-	+	+	-		Akut HBV enf. Erken iyileşme dönemi (pencere dönemi)
+	+	-	-		Kronik HBV enfeksiyonu (HBsAg >6 ay pozitif)
-	+	-	+		Geçirilmiş HBV enfeksiyonu (doğal bağışıklık)
-	-	-	+		Aşı bağışıklığı



# HBV serolojik testlerine ait profiller

HBsAg	IgG Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti- HBs	HBV DNA	YORUM
-	-	-	-	-	HBV enfeksiyonu yok, geçirmemiş
+	+	+	-	+	Akut HBV enfeksiyonu
-	+	+	-	+/-	Akut HBV enf. erken iyileşme dönemi (pencere dönemi)
+	+	-	-	+/-	Kronik HBV enfeksiyonu (HBsAg >6 ay pozitif)
-	+	-	+	-	Geçirilmiş HBV enfeksiyonu (doğal bağışıklık)
-	-	-	+	-	Aşı bağışıklığı

HBsAg	IgG Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti- HBs	HBV DNA	YORUM
-	-	-	-	+	?
+	+	?	+	?	Kronik HBV enfeksiyonu ?
-	+	-	+	+	Geçirilmiş HBV enfeksiyonu ?
-	+	-	-	?	?
+	-	-	-	?	?

<b>HBsAg</b>	<b>IgG Anti-HBc</b>	<b>IgM Anti-HBc</b>	<b>Anti- HBs</b>	<b>HBV DNA</b>	<b>YORUM</b>
-	-	-	-	+	?

?

HBsAg	IgG Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti- HBs	HBV DNA	YORUM
-	-	-	-	+	Okült (gizli) HBV enfeksiyonu ?

## Erken HBV enfeksiyonu?

Yalancı negatiflikler ?

Yalancı pozitiflik ?

Test tekrarları

Yeni örneklerle kontrol ...

HBsAg	IgG Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti- HBs	HBV DNA	YORUM
+	+	?	+	?	?

?

HBsAg	IgG Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti- HBs	HBV DNA	YORUM
+	+	?	+	?	?

HBsAg serokonversiyonu? HBV DNA negatif → izle

Reaktivasyon? IgM anti-HBc ?

HBsAg mutasyonu?

İyileşen HBV enfeksiyonu?  
IgM anti-HBc?

HBsAg	IgG Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti- HBs	HBV DNA	YORUM
-	+	-	-	?	İzole anti- HBc

■ **HBV DNA pozitif** → ?

■ **HBV DNA negatif** → ?

■ HCV?

■ HIV?

■ HDV?

HBsAg	IgG Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti- HBs	<b>HBV DNA</b>	YORUM
-	+	-	-	?	İzole anti- HBc

- **HBV DNA pozitif** ise → okült HBV enf.

HBsAg mutasyonu ?

(Tanısal kaçak mutant)

▪ HBeAg ?

▪ Anti-HBeAg?

▪ ALT?

▪ **Farklı platformlarda HBsAg testi**

▪ HCV? HIV? HDV?

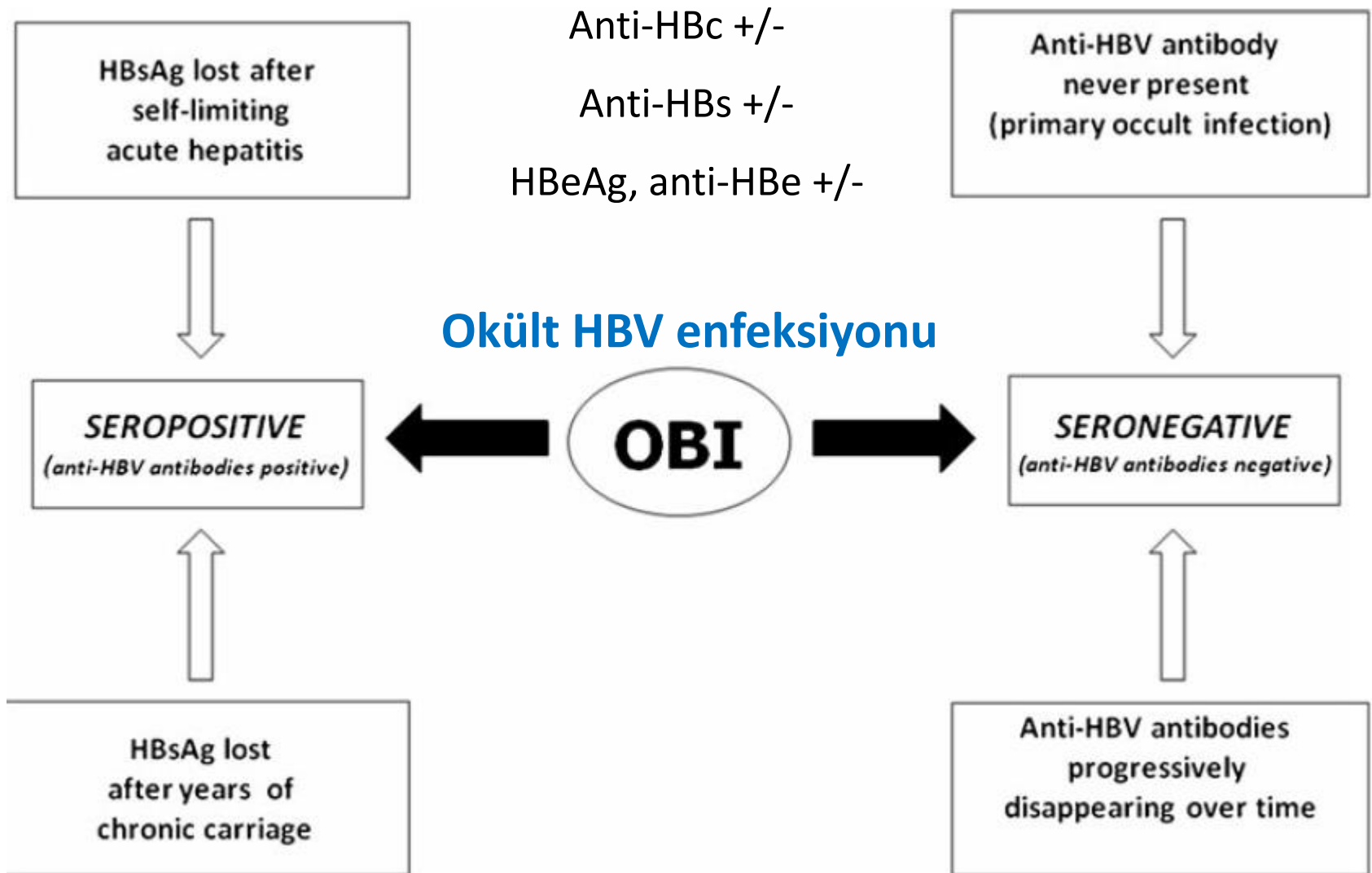
- **HBV DNA negatif** ise → kaybolmuş anti-HBs?

Bir doz aşı → erken (10-15 gün) izlem (anti-HBs?)

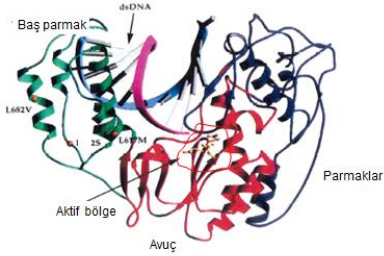




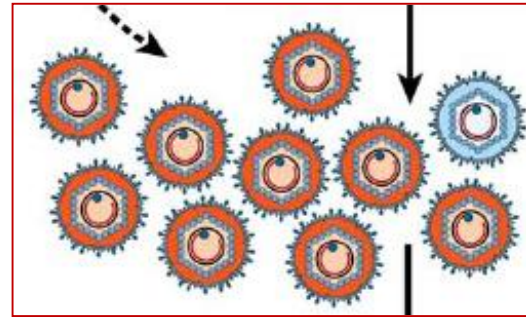
## □ HBsAg negatif kişilerde karaciğerde HBV DNA saptanması



# HBV yüksek mutasyon hızına sahiptir



HBV revers transkriptaz enziminin düzelterek okuma özelliği olmadığından virüs havuzunda mutasyonlar birikir.

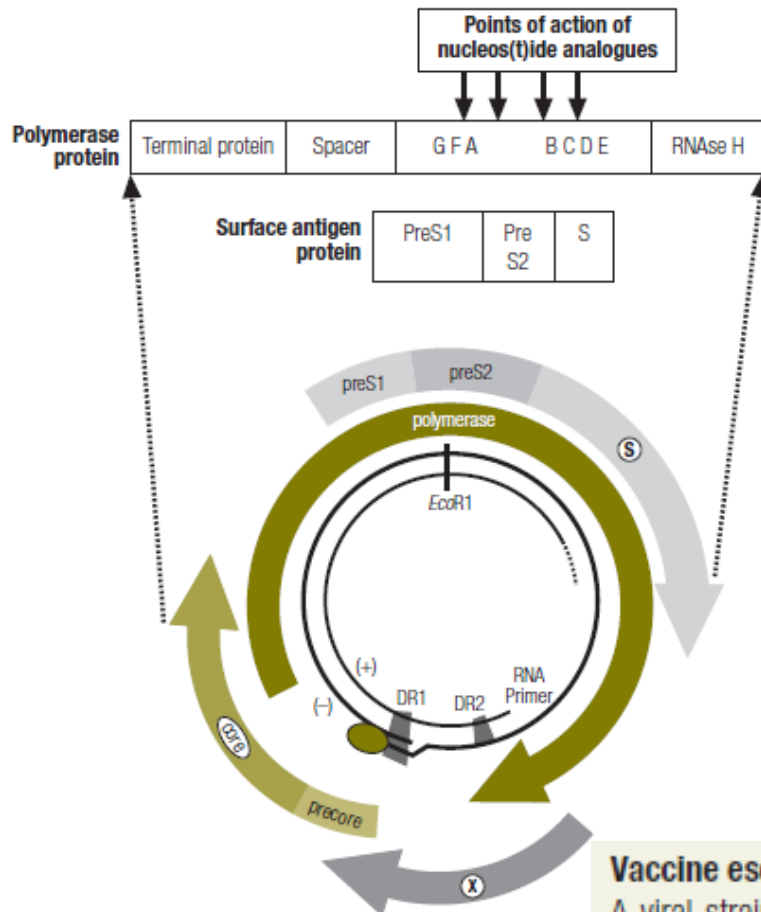


Seçici baskı altında **mutantlar** öne çıkabilir  
(immünolojik – antiviral)

# Antiviral tedavinin HBV kaçak mutantların seçilmesine etkisi

## Global control of hepatitis B virus: does treatment-induced antigenic change affect immunization?

C John Clements,<sup>a</sup> Ben Coghlan,<sup>b</sup> Mick Creati,<sup>b</sup> Stephen Locarnini,<sup>c</sup> Richard S Tedder<sup>d</sup> & Joseph Torresi<sup>e</sup>



### ADAP-VEM

Antiviral drug-associated potential vaccine escape mutant.

### Vaccine escape mutant

A viral strain that has undergone changes in antigenicity that make the vaccine-generated antibody response ineffective in vivo.

<b>HBsAg</b>	<b>IgG Anti-HBc</b>	<b>IgM Anti-HBc</b>	<b>Anti- HBs</b>	<b>HBV DNA</b>	<b>YORUM</b>
-	+	-	+	+	?

?

HBsAg	IgG Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti- HBs	HBV DNA	YORUM
-	+	-	+	+	Okült HBV enfeksiyonu

HBsAg mutasyonu ?  
Tanısal kaçak mutant  
İmmün kaçak mutant

HBsAg'nin farklı platformlarda testi

**OLGU 1:**

HBsAg	IgG Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti- HBs	HBV DNA	YORUM
+	-	-	-	7log <sub>10</sub>	?

**30 yaşında erkek**  
**ALT, AST N**

HBsAg	IgG Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti- HBs	HBV DNA	HBeAg
+	-	-	-	7log <sub>10</sub>	yüksek pozitif

■Aşılama yok

Erken HBV enfeksiyonu? (6 aylık izlemde aynı profil)

■İmmün supresyon yok

Anti-HBc klonal delesyon?

### Nişanlısı:

HBsAg + (zayıf)

Anti-HBc +

IgM anti-HBc +

Anti-HBe +

Anti-HBs -

HBV DNA -

3 ay

HBsAg -

Anti-HBc +

IgM anti-HBc -

Anti-HBe +

Anti-HBs +

HBV DNA -



**OLGU 2:****64 yaşında erkek. Romatoid artrit**

	<b>Mart 2009</b>	<b>Haziran 2012</b>	<b>Ocak 2013</b>
<b>HBsAg</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>
<b>Anti-HBc</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>IgM anti-HBc</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Anti-HBe</b>	<b>+</b>		<b>+</b>
<b>HBeAg</b>	<b>-</b>		<b>-</b>
<b>Anti-HBs</b>	<b>-</b>	<b>13mIU/ml</b>	<b>-</b>
<b>HBV DNA Log<sub>10</sub>IU/ml</b>	<b>1.96</b>		<b>6.1 - 7.14</b>

PPD+; + INH

salazopyrin ve  
prednol tedavisi

Anti-TNF  $\alpha$   
+ Etanersept


lamivudin

TARİH	Eylül 2009	Haziran 2012	Ocak 2013	Şubat 2013	Mart 2013	Nisan 2013
HBsAg	+	-	+		Zayıf +	-
Anti-HBc	+	+	+		+	+
IgM anti-HBc	-	-	-		Zayıf +	+
Anti-HBe	+		+		+	+
HBeAg	-		-		-	-
Anti-HBs	-	13mIU/ml	-		16mIU/mL	18mIU/mL
HBV DNA Log <sub>10</sub> IU/ml	1.96	2.18*	6.1-7.14	3.8	1.38	1.34

\* Arşiv kan örneğinde HBV DNA çalışılmıştır.

**Etanersept Kullanan HBs Ag (-), Anti HBs (+) ve Anti HBc (+), Romatoid Artritli Hastada HBV Reaktivasyonu**

## Olgu 3: 64 yaşında erkek

Tarih	Ekim 2010	Nisan 2011	Haziran2011	Ocak 2013
HBs Ag	-	-	-	+
Anti HBc	-	-	+	+
IgM anti-HBc	-	-	-	
Anti HBs	<b>159</b> mIU/mL	<b>80</b> mIU/mL	<b>232</b> mIU/mL	-
HBV DNA (log IU/ml)				

## Olgu 2: 64 yaşında erkek

Tarih	Ekim 2010	Nisan 2011	Haziran2011	Ocak 2013	Şubat 2013
HBs Ag	-	-	-	+	+
Anti HBc	-	-	+	+	+
IgM anti-HBc	-	-	-		+
Anti HBs	<b>159</b> mIU/mL	<b>80</b> mIU/mL	<b>232</b> mIU/mL	-	-
HBV DNA (log IU/ml)					<b>8.44</b>

### **Olgu 3:** 64 yaşında erkek

2008: kronik lenfositik lösemi-küçük lenfositik lenfoma

→ fludarabin-endoxan

Nisan 2009 **Alemtuzumab + IVIG**

Ocak 2010'da Allojeneik KİT → GVH hast.

→ **Rituximab - prednol**

**IVIG**

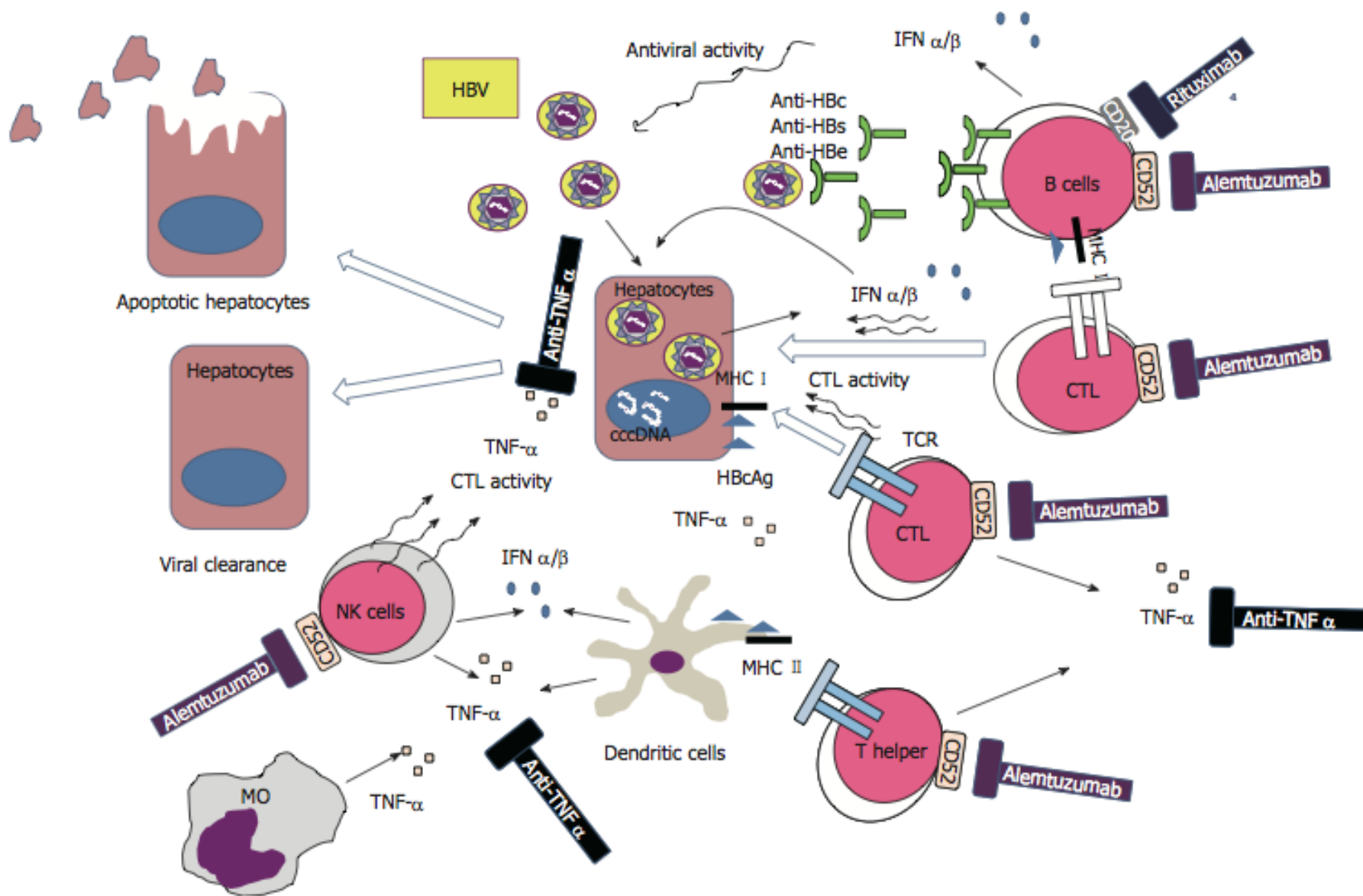
**IVIG**

**IVIG**

**IVIG**

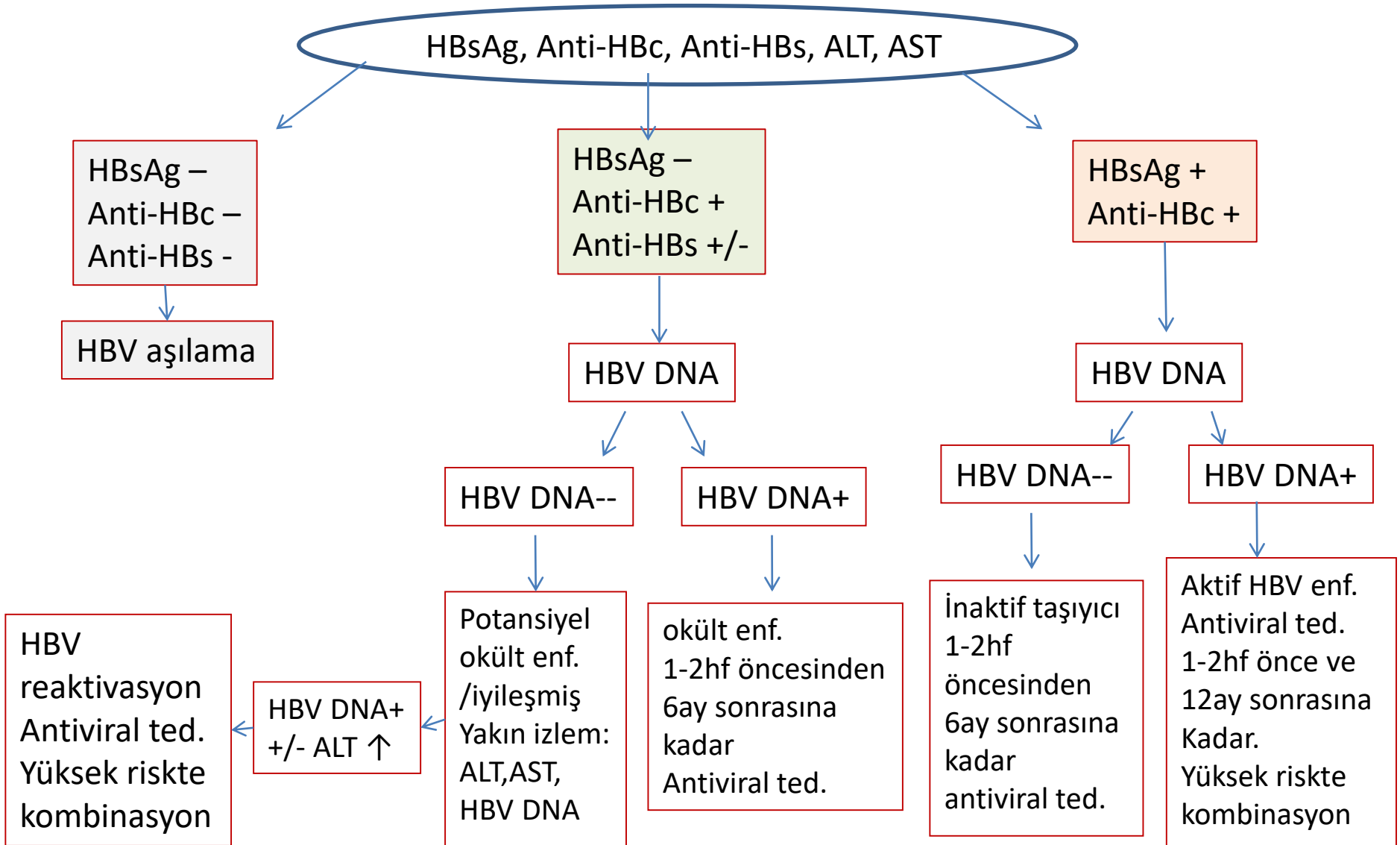
**SİROZ**

Tarih	Ekim 2010	Nisan 2011	Haziran2011	Ocak 2013	Şubat 2013
HBs Ag	-	-	-	+	+
Anti HBc	-	-	+	+	+
IgM anti-HBc			-		+
Anti HBs	159mIU/ml	80mIU/ml	232mIU/ml	-	-
HBV DNA (log IU/ml)					<b>8.44</b>



**Figure 1 Pathogenic hypothesis of hepatitis B virus reactivation following monoclonal antibody treatment.** IFN: Interferon; TNF: Tumor necrosis factor; MHC: Major histocompatibility complex; NK: Natural killer; MO: Monocytes; TCR: T-cell receptor; CTL: Cytotoxic T lymphocyte; HBV: Hepatitis B virus; HbcAg: HBV core antigen.

**Biyolojik tedavi alan hastalarda HBV değerlendirmesi  
(anti-CD20, anti-CD52, anti-TNF $\alpha$ )**



# \* HBV enfeksiyonu tedavisinde yeni antiviral yaklaşımlar

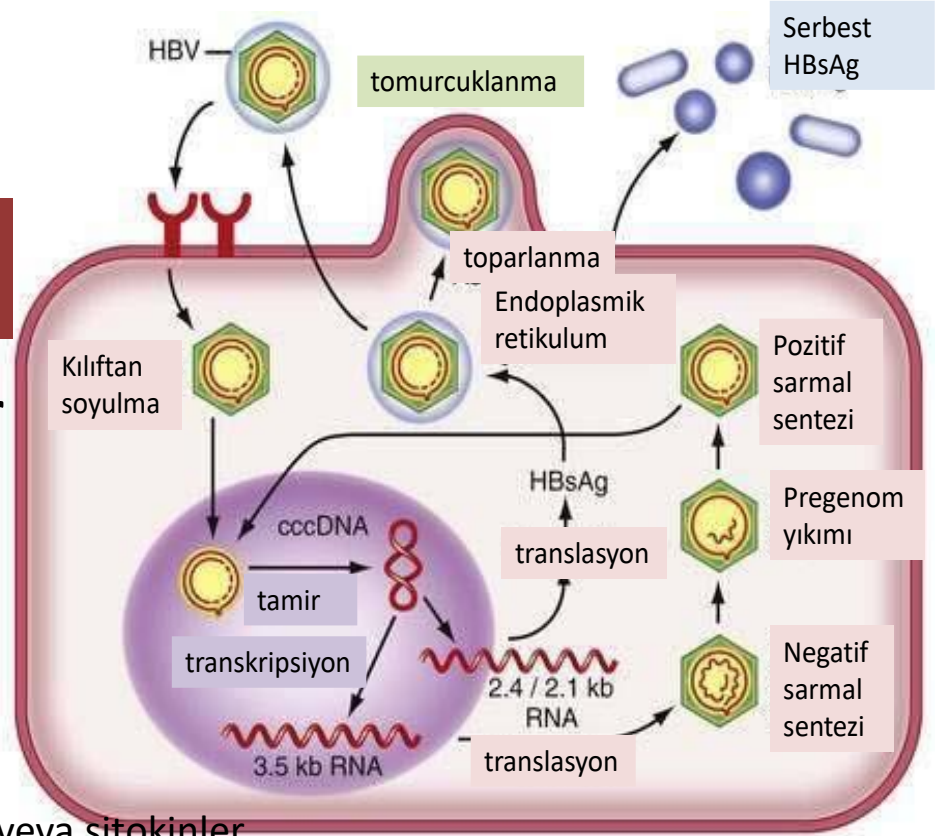
## HBV yaşam döngüsünde farklı hedefler

### Fonksiyonel tam tedavi Eradikasyon

- HBV giriş inhibitörleri
- cccDNA'yı parçalayan sekans spesifik nükleazlar veya sitokinler
- Konağın hücresel epigenetic-modifiye enzimlerinin değiştirilmesi
- Viral replikasyonu ve protein sunumunu bloke eden antisense oligonükleotidler veya siRNA'lar
- RNAz H inhibitörleri
- Nükleokapsit, pgRNA enkapsidasyonu, kor protein fonksiyonlarının inhibisyonu
- HBsAg salınımını inhibe eden fosforothioat oligonükleotidler
- Dolaşımdaki HBsAg yükünü düşüren monoklonal antikolar

Heparan sülfat proteoglikanlar

Sodyum taurokolat ko-transporting polipeptid /NTCP)





# Tarama, Tanı, Optimum hasta yönetimi

Kişiselleşmiş yaklaşımlar

Yeni virolojik/biyolojik göstergelere ihtiyaç



# Tarama, Tanı, Optimum hasta yönetimi

## Kişiselleşmiş yaklaşımlar

### Yeni virolojik/biyolojik göstergelere ihtiyaç

- Hızlı tarama testleri
- HBsAg kantitasyonu
- Hızlı, random HBV viral yük
- Antiviral direnç testleri (mikroarray, YND...)

- Anti-HBc kantitasyonu
- HBcrAg
- HBV RNA kantitasyonu (pgRNA)
- cccDNA kantitasyonu

# Tarama, Tanı, Optimum hasta yönetimi

## Kişiselleşmiş yaklaşımlar

### Yeni virolojik/biyolojik göstergelere ihtiyaç

- Hızlı tarama testleri
- HBsAg kantitasyonu
- Hızlı, random HBV viral yük
- Antiviral direnç testleri (mikroarray, YND...)
- HBcrAg
- HBV RNA kantitasyonu (pgRNA)
- cccDNA kantitasyonu
- Anti-HBc kantitasyonu
- Mutasyon analizi (genotipik / **fenotipik**)

# Antiviral tedavi sonucu hakkında daha iyi gösterge HBV pgRNA

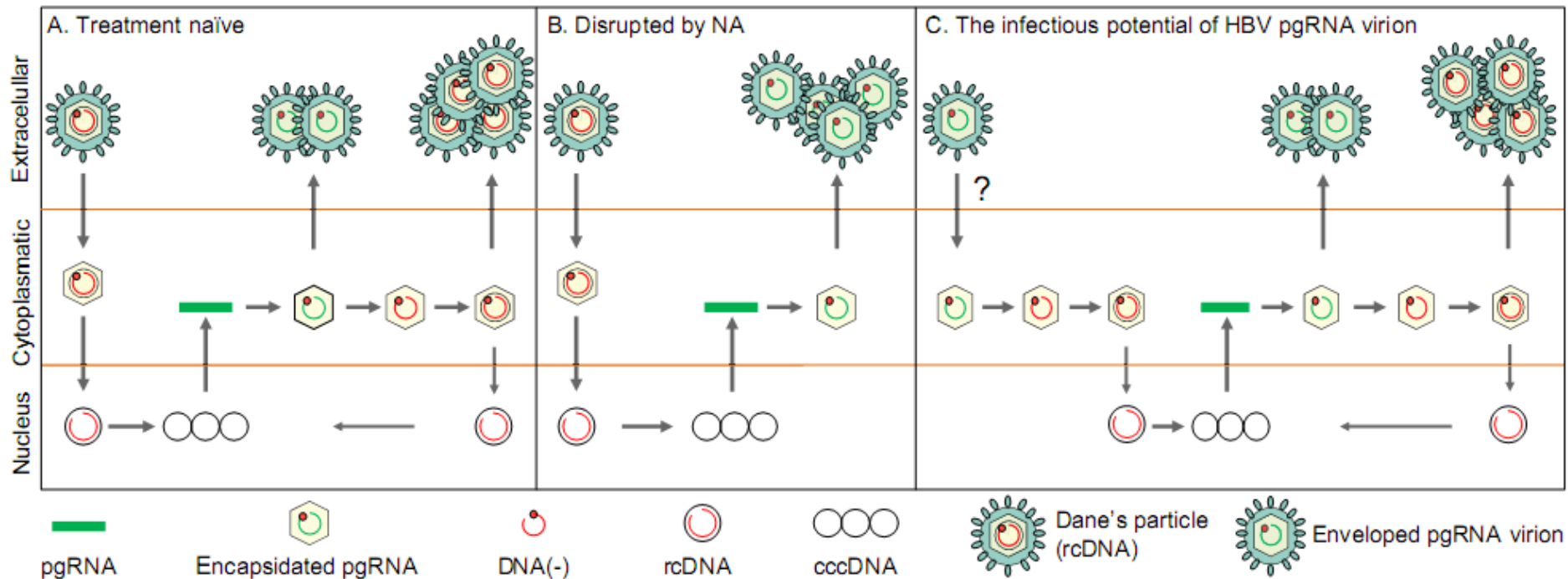
“Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound”

“Consistent loss of serum HBV RNA might predict the “para-functional cure” of chronic hepatitis B”

“Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity”

“Quantification of pregenomic RNA and covalently closed circular DNA in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma”

“Development of a novel hepatitis B virus encapsidation detection assay by viral nucleocapsid-captured quantitative RT-PCR”



# SONUÇ

- İmmün supresif hastalar
- Kemoterapi, transplantasyonlar
- Biyolojik tedaviler (monoklonal antikolarlar)
- HCV, HIV koenfeksiyonları
- HBV eradikasyonunu hedefleyen yeni tedavi yaklaşımları
- **Yeni teknolojiler – Yeni test göstergeleri**
- ❖ **HBV mikrobiyolojik tanısında ezber bozuldu**
- Yeni tanısal yaklaşımlar

Heparan sülfat proteoglikanlar

Sodyum taurokolat ko-transporting polipeptid /NTCP)

