



Hepatit B Enfeksiyonunda Atipik Serolojik Profillerin İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi, Isparta

Investigation of Atypical Serological Profiles in Hepatitis B Infection: Single Center Experience, Isparta

Mümtaz Cem ŞİRİN^(ID), Emel SESLİ ÇETİN^(ID), Göksel BİLİR^(ID)

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Makale atfı: Şirin MC, Sesli Çetin E, Bilir G. Hepatit B enfeksiyonunda atipik serolojik profillerin incelenmesi: Tek merkez deneyimi, Isparta. FLORA 2025;30(1):60-70.

ÖZ

Giriş: Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonlarında görülebilen atipik serolojik profiller, laboratuvar sonuçlarının yorumlanmasını ve hasta yönetimini güçleştirmektedir. Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuran ve HBV enfeksiyonu açısından değerlendirilen hastalarda atipik serolojik profillerin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Ocak 2022-Aralık 2023 tarihleri arasında hastanemize başvuran 45.063 hastanın verileri atipik HBV serolojik profil varlığı açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Serum örneklerinde HBV belirteçleri elektrokemilüminesans immünoassay yöntemiyle (Cobas e601, Roche Diagnostics) analiz edilmiştir. Hepatit B virüs DNA varlığı, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle (Cobas 4800, Roche Diagnostics) araştırılmıştır. Atipik profile sahip olguların demografik özellikleri ile birlikte hepatit D virüsü (HDV) antikor (anti-HDV), hepatit A virüsü (HAV) antikor (anti-HAV IgM ve anti-HAV total), hepatit C virüsü (HCV) antikor (anti-HCV) ve insan immün yetmezlik virüsü [human immunodeficiency virus (HIV)] antikor (anti-HIV), HCV RNA, HIV RNA, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), romatoid faktör (RF) ve anti-nükleer antikor (ANA) test sonuçları incelenmiştir.

Bulgular: Atipik serolojik profil saptanan 520 (%1.15) hastanın 416 (%0.92)'sında izole anti-HBV core (HBc) pozitifliği, 91 (%0.20)'inde HBV yüzey antijeni (HBsAg) ve anti-HBs birlikte pozitifliği ve 13 (%0.03)'ünde HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitifliği tespit edilmiştir. İzole anti-HBc pozitif olguların %11.7'sinde HBV DNA pozitifliği saptanırken ileri yaşlarda ve erkeklerde daha sık görüldüğü gözlenmiştir ($p < 0.05$). Bu olgularda anti-HCV, anti-HIV, RF ve ANA pozitifliği sırasıyla %4.2, %1.1, %20.5 ve %12.7 oranında bulunmuştur. HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitif olguların %94.2'sinde HBV DNA, %90.6'sında anti-HBc total ve %92.5'inde anti-HBe pozitifliği tespit edilmiştir. HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitif olguların tamamında HBV DNA pozitifliği saptanırken diğer atipik profil gruplarına göre daha yüksek AST ve ALT düzeylerine sahip oldukları görülmüştür ($p < 0.05$).

Sonuç: Çalışmada, en sık saptanan atipik serolojik profil izole anti-HBc pozitifliği olmuştur. Hepatit B virüs enfeksiyonunun seyri sırasında preanalitik/analitik hata, otoantikorlara bağlı çapraz reaksiyonlar, koinfeksiyon varlığı gibi birçok faktör atipik profillerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Atipik profil sergileyen olgularda ileri tetkiklerin uygulanması ve yakın takip gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüsü; Prevalans; Seroloji

Geliş Tarihi/Received: 30/10/2024 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 27/12/2024



ABSTRACT

Investigation of Atypical Serological Profiles in Hepatitis B Infection: Single Center Experience, Isparta

Mümtaz Cem ŞİRİN, Emel SESLİ ÇETİN, Gökseil BİLİR

Department of Medical Microbiology, Süleyman Demirel University Faculty of Medicine, Isparta, Türkiye

Introduction: Atypical serological profiles in hepatitis B virus (HBV) infections make the interpretation of laboratory results and patient management difficult. In this study, it was aimed to investigate the atypical serological profiles in patients admitted to Suleyman Demirel University Research and Practice and evaluated for HBV infection.

Materials and Methods: The data of 45.063 patients admitted to our hospital between January 2022 and December 2023 were retrospectively evaluated for the presence of atypical HBV serological profile. HBV markers in serum samples were analyzed by electrochemiluminescence immunoassay method (Cobas e601, Roche Diagnostics). The presence of HBV DNA was investigated by real-time polymerase chain reaction method (Cobas 4800, Roche Diagnostics). Demographic characteristics of cases with atypical profiles along with anti-hepatitis D virus (anti-HDV), anti-hepatitis A (anti-HAV) virus IgM and total, anti-hepatitis C virus (anti-HCV), HCV RNA, anti-human immunodeficiency virus (anti-HIV), HIV RNA, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), rheumatoid factor (RF) and antinuclear antibody (ANA) test results were examined.

Results: Among 520 (1.15%) patients with atypical serological profile, isolated anti-hepatitis B core (HBc) positivity, concurrent hepatitis B surface antigen (HBsAg)/anti-HBs positivity, and concurrent hepatitis B envelope antigen (HBeAg)/anti-HBe positivity were detected in 416 (0.92%), 91 (0.20%), and 13 (0.03%) cases, respectively. HBV DNA positivity was found in 11.7% of isolated anti-HBc positive cases, and the profile was observed to be more common in older ages and in males ($p < 0.05$). In these cases, anti-HCV, anti-HIV, RF and ANA positivity were found to be 4.2%, 1.1%, 20.5% and 12.7%, respectively. HBV DNA, anti-HBc total, and anti-HBe positivities were detected as 94.2%, 90.6%, and 92.5%, respectively, in patients with concurrent HBsAg/anti-HBs positivity. HBV DNA positivity was detected in all concurrent HBeAg/anti-HBe positive cases, and it was determined that they had higher AST and ALT levels compared to other atypical profile groups ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, the most frequently detected atypical serological profile was isolated anti-HBc positivity. During the course of HBV infection, many factors such as preanalytical/analytical errors, cross-reactions due to autoantibodies, and the presence of coinfection may cause atypical profiles. In cases exhibiting atypical profiles, further examinations and close follow-up are necessary.

Key Words: Hepatitis B virus; Prevalence; Serology

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), *Hepadnaviridae* ailesine ait zarflı, kısmen çift zincirli hepatotropik bir DNA virüsüdür^[1]. Asemptomatik infeksiyondan kronik hepatit veya fulminan hepatite kadar değişen klinik tablolara yol açabilen HBV, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Dünya çapında yaklaşık 254 milyon insanda kronik HBV infeksiyonunun geliştiği ve 2022 yılında 1.1 milyona yakın insanın HBV'ye bağlı siroz ve hepatosellüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir^[2-4]. Türkiye'de HBV yüzey antijeni (HBsAg) seroprevalansı sosyoekonomik ve demografik özelliklere bağlı olarak bölgeler arasında farklılık göstermekle birlikte %4-5 civarı ortalamayla ülkemiz epidemiyolojik olarak orta endemik ülkeler arasında yer almaktadır^[3,5].

Akut veya kronik HBV infeksiyonunun tanısında, hasta serumunda virüse özgü antijenlerin [HBsAg, HBV core antijeni (HBcAg) ve HBV e-antijeni (HBeAg)] ve konak tarafından üretilen spesifik antikorların (anti-HBs, anti-HBc ve anti-HBe) tespitini sağlayan serolojik yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, serolojik bulgular, infeksiyonun doğal seyri sırasında virüse ve/veya konağa özgü viral protein ekspresyonu veya antikor üretimindeki dinamiklere bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir^[6]. Akut veya kronik dönemde alışımlı dışındaki serolojik profillerin ortaya çıkması tanı ve izlem aşamasında laboratuvar sonuçlarının yorumlanmasını ve hasta yönetimini güçleştirmektedir. En sık karşılaşılan atipik serolojik profiller arasında; izole anti-HBc pozitifliği, izole HBsAg pozitifliği, HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitifliği, HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitifliği yer almaktadır^[6-9].

Bu çalışmada, Isparta'da Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuran ve HBV enfeksiyonu açısından değerlendirilen hastalarda atipik HBV serolojik profillerin araştırılması ve diğer laboratuvar bulgularıyla birlikte bu atipik profillerin oluşmasına yol açabilecek olası faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Tasarımı

Ocak 2022-Aralık 2023 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli nedenlerle (enfeksiyon şüphesi, rutin tarama, preoperatif tarama vb.) HBV serolojik belirteçleri araştırılan hastalara ait HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc total, HBeAg ve anti-HBe testleri retrospektif olarak incelenmiştir. Olgulara ait laboratuvar test sonuçları, başvurdıkları klinikler ve demografik veriler laboratuvar ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan test sonuçları değerlendirmeye alınmamıştır. Serolojik test sonuçlarına göre, hasta serumunda HBsAg ve anti-HBs'nin eş zamanlı pozitif saptanması "HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitifliği", HBeAg ve anti-HBe'nin eş zamanlı pozitif saptanması ise "HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitifliği" olarak adlandırılmıştır. HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgM negatif iken anti-HBc total testinin pozitif olduğu durumlar "izole anti-HBc pozitifliği" olarak tanımlanmıştır. "İzole HBsAg pozitifliği", HBsAg pozitif iken diğer HBV serolojik belirteçlerinin negatif ve HBV DNA pozitifliğinin olması şeklinde tanımlanmıştır^[4,6-9,10].

Çalışma öncesinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (29.12.2023; karar no: 17/334).

Laboratuvar Analizleri

Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan örnekleri, pıhtılaşması için yaklaşık 20 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Hasta serum örneklerinde HBV serolojik belirteçleri elektrokemilüminesans immünoassay yöntemi (Cobas e601, Roche Diagnostics, Almanya) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Sonuçlar yorumlanırken ticari kitlerin değerlendirme kriterlerine uygun olarak HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc total, HBeAg

ve anti-HBe testleri için sırasıyla ≥ 1 cut-off index (COI), ≥ 10 IU/L, ≥ 1 COI, ≤ 1 COI, ≥ 1 COI ve ≤ 1 COI değerleri pozitif olarak kabul edilmiştir. İzole anti-HBc pozitifliği, HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitifliği ve HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitifliği saptanan olgularda testler tekrar edilmiştir. Olgulara ait hepatit A virüsü (HAV) antikor (anti-HAV IgM ve anti-HAV total), hepatit C virüsü (HCV) antikor (anti-HCV) ve insan immün yetmezlik virüsü [human immunodeficiency virus (HIV)] antikor (anti-HIV) varlığı elektrokemilüminesans immünoassay yöntemi (Cobas e601, Roche Diagnostics, Almanya) ile araştırılmıştır.

Romatoid faktör (RF) testi türbidimetrik yöntemle Roche Cobas 6000 modüler sisteminde (Roche Diagnostics, Almanya) ve anti-nükleer antikor (ANA) testi indirekt immüno Floresan antikor yöntemi (Euroimmun, Almanya) ile üretici firmaların talimatları doğrultusunda uygulanmıştır. Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ise tıbbi biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter AU 5800 biyokimya cihazında (Beckman Coulter, ABD) belirlenmiştir. Üretici firmaların değerlendirme kriterlerine göre, RF, AST ve ALT için sırasıyla 14 IU/mL, 35 U/L ve 45 U/L üzerindeki değerler yüksek kabul edilmiştir.

Hepatit D virüsü (HDV) antikor (anti-HDV) varlığının araştırılması için serum örnekleri dış laboratuvar hizmeti alınan ViroMed laboratuvarına transfer edilmiş ve olgulara ait Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) sonuçları hastane otomasyon sistemi üzerinden elde edilmiştir.

Hepatit B virüs DNA düzeyi, tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi (Cobas 4800 sistemi, Roche Diagnostics, Almanya) ile Roche Cobas HBV kiti (analitik duyarlılığı= 10 IU/mL) kullanılarak belirlenmiştir. Ulusal Halk Sağlığı Referans Laboratuvarında çalışılan HCV RNA PZR ve HIV RNA PZR testi sonuçlarına hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı versiyon 22.0 kullanılmıştır. Bağımsız iki grup arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi veya bağımsız örneklem t-testi, ikiden fazla grupta

normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları sayı, yüzde oranları, ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak verilmiştir. İstatistiksel değerlendirilmede $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

İki yıllık süreçte hepatit B serolojisi araştırılan toplam 45.063 hasta arasında atipik serolojik profil sergileyen 520 (%1.15) olgu tespit edilmiştir. Hepatit B serolojik test sonuçlarının dağılımı, atipik serolojik profil sergileyen olgularda HBV belirteçlerinin durumu, olguların kliniklere göre

Tablo 1. Hepatit B virüs serolojik test sonuçlarının dağılımı* (n)

Testler	Negatif Sonuç	Pozitif Sonuç	Toplam Test Sayısı
HBsAg	43.213	1272	44.485
Anti-HBs	26.584	18.392	44.976
Anti-HBc IgM	4028	10	4038
Anti-HBc total	7724	2668	10.392
HBeAg	2862	49	2911
Anti-HBe	1907	941	2848

*: Aynı hastaya ait tekrarlayan test sonuçları değerlendirmeye alınmamıştır.

Tablo 2. Atipik profil sergileyen olgularda HBV belirteçlerinin durumu [n (%)]

Atipik Profil	HBsAg Pozitifliği	Anti-HBs Pozitifliği	Anti-HBc IgM Pozitifliği	Anti-HBc Total Pozitifliği	HBeAg Pozitifliği	Anti-HBe Pozitifliği	HBV DNA Pozitifliği
İzole anti-HBc pozitifliği (n= 416)	0/416 (0)	0/416 (0)	0/188 (0)	416/416 (100)	0/143 (0)	33/130 (25.4)	11/94 (11.7)
HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitifliği (n= 91)	91/91 (100)	91/91 (100)	0/36 (0)	58/64 (90.6)	0/64 (0)	62/67 (92.5)	65/69 (94.2)
HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitifliği (n= 13)	13/13 (100)	0/13 (0)	2/9 (22.2)	13/13 (100)	13/13 (100)	13/13 (100)	13/13 (100)

Tablo 3. Atipik profil sergileyen olguların kliniklere göre dağılımı (n)

Klinik	İzole Anti-HBc Pozitifliği	HBsAg ve Anti-HBs Birlikte Pozitifliği	HBeAg ve Anti-HBe Birlikte Pozitifliği
Gastroenteroloji	92	13	3
Genel dahiliye	69	22	4
Tıbbi onkoloji	59	2	0
Hematoloji	35	0	1
İnfeksiyon hastalıkları	33	17	5
Dermatoloji	32	0	0
Romatoloji	27	1	0
Kardiyoloji	12	1	0
Nöroloji	12	0	0
Anesteziyoloji ve reanimasyon	0	20	0
Genel cerrahi	0	5	0
Diğer cerrahi klinikler	27	7	0
Diğer dahili klinikler	18	3	0
Toplam	416	91	13

Tablo 4. Atipik profil sergileyen olguların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Bulgular	İzole Anti-HBc Pozitifliği (I) (n= 416)	HBsAg ve Anti-HBs Birlikte Pozitifliği (II) (n= 91)	HBeAg ve Anti-HBe Birlikte Pozitifliği (III) (n= 13)	p
Yaş (yıl)	65.13 ± 13.55 ^{c,d}	54.98 ± 14.76 ^{c,e}	45.61 ± 12.57 ^{d,e}	<0.001 ^a
Cinsiyet (erkek)	248 (59.6) ^c	37 (40.7) ^c	7 (53.8)	0.004 ^b
Anti-HDV pozitifliği	1/7 (14.3) ^{c,d}	3/20 (15) ^c	1/5 (20) ^d	<0.001 ^b
Anti-HAV IgM pozitifliği	1/159 (0.6) ^c	0/14 (0) ^c	0/7 (0)	0.001 ^b
Anti-HAV total pozitifliği	207/211 (98.1) ^d	34/36 (94.4)	8/9 (88.9) ^d	0.031 ^b
Anti-HCV pozitifliği	17/407 (4.2)	1/91 (1.1)	0/13 (0)	0.299 ^b
HCV RNA pozitifliği	3/24 (12.5)	0/3 (0)	0/2 (0)	0.371 ^b
Anti-HIV pozitifliği	4/380 (1.1) ^c	0/91 (0) ^c	0/13 (0)	0.029 ^b
HIV RNA pozitifliği	4/5 (80)	0/0 (0)	0/0 (0)	0.868 ^b
AST yüksekliği	86/416 (20.7) (31.57 ± 37.21) ^d	17/91 (18.7) (27.57 ± 19.75) ^e	8/13 (61.5) (74.9 ± 70.34) ^{d,e}	0.021 ^a
ALT yüksekliği	58/416 (13.9) (31.24 ± 47.92) ^d	11/91 (12.1) (25.56 ± 24.17) ^e	6/13 (46.2) (142 ± 176.93) ^{d,e}	0.006 ^a
RF yüksekliği	17/83 (20.5) (18.34 ± 28.85)	3/12 (25) (24.51 ± 33.44)	0/2 (0) (8.65 ± 0.07)	0.131 ^a
ANA pozitifliği	16/126 (12.7)	5/22 (22.7)	0/5 (0)	0.372 ^b

Veriler n (%) ve ortalama ± SS olarak sunulmuştur. a: Kruskal-Wallis testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Grup I ve Grup II karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın (p< 0.05) olması, d: Grup I ve Grup III karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın (p< 0.05) olması, e: Grup II ve Grup III karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın (p< 0.05) olması.

dağılımı ve demografik özellikleri ile birlikte laboratuvar bulguları sırasıyla Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir.

İncelenen hastalar arasında tek başına anti-HBc IgM pozitifliği sergileyen olguya rastlanmamıştır. Anti-HBc total test sonucu pozitif olan 2668 olgunun HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgM belirteçleri değerlendirilmiş ve HBsAg negatif, anti-HBs negatif, anti-HBc IgM negatif ve anti-HBc total pozitif olarak saptanan 416 (%0.92) hasta izole anti-HBc pozitif olgu olarak tanımlanmıştır (Tablo 1, 2). İzole anti-HBc pozitif olguların 143'ünden HBeAg testi ve 130'undan anti-HBe testi istenmiş, HBeAg pozitif olgu saptanmazken 33 (%25.4) olguda anti-HBe pozitifliği gözlenmiştir. Hepatit B virüs DNA varlığı, izole anti-HBc pozitif 94 hastada araştırılmış ve 11 (%11.7) hastada pozitiflik (HBV DNA düzeyleri= 10 - 4.89 x 10¹ IU/mL) görülmüştür (Tablo 2). İzole anti-HBc pozitifliğinin sırasıyla en sık gastroenteroloji, genel dahiliye, tıbbi onkoloji, hematoloji, infeksiyon hastalıkları, dermatoloji ve romatoloji vb. dahili branşlara başvuran hastalarda saptandığı görülmüştür (Tablo 3).

İzole anti-HBc pozitif olguların 248 (%59.6)'inin erkek, 168 (%40.4)'inin kadın hastalardan oluş-

tuğu ve olguların yaş ortalamalarının 65.13 ± 13.55 (yaş aralığı= 10-91) olduğu bulunmuştur. Üç atipik profil grubu yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farkın (sırasıyla, p< 0.001 ve p= 0.004) olduğu, izole anti-HBc pozitif olguların (grup I) diğer iki atipik profil grubuna (grup II ve grup III) göre ileri yaşlarda ve HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitif olgulara (grup II) göre erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (p< 0.05) (Tablo 4). Yedi olguda anti-HDV varlığı araştırılmış ve sadece bir (%14.3) olguda anti-HDV pozitifliği görülmüştür. İzole anti-HBc pozitifliği saptanan olguların birinde (%0.6) anti-HAV IgM pozitifliği, 207 (%98.1)'inde anti-HAV total pozitifliği, 17 (%4.2)'inde anti-HCV pozitifliği (üçü HCV RNA pozitif) ve dördünde (%1.1) anti-HIV pozitifliği (dördü HIV RNA pozitif) saptanmıştır. Olguların 86 (%20.7)'sında AST yüksekliği, 58 (%13.9)'inde ALT yüksekliği, 17 (%20.5)'inde RF yüksekliği ve 16 (%12.7)'sında ANA pozitifliği saptanmıştır (Tablo 4). Anti-HCV pozitif 17 olgunun yedisinde HBV PZR testi çalışılmış ve bir olguda pozitif, altı olguda negatif sonuç elde edilmiştir. Anti-HIV pozitif dört olgunun üçünde HBV PZR testi çalışılmış ve negatif sonuç elde edilmiştir.

HBsAg pozitif 1272 (%2.85) olgu (HBsAg COI aralığı= 1.01-8395) arasında izole HBsAg pozitifliği sergileyen olguya rastlanmazken HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitifliğine sahip 91 (%0.20) olgu tespit edilmiştir (Tablo 1, 2). HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitif olguların (yaş aralığı= 8-90) 58 (%90.6)'inde anti-HBc total pozitifliği, 62 (%92.5)'inde anti-HBe pozitifliği, 65 (%94.2)'inde HBV DNA pozitifliği (HBV DNA düzeyleri= $10 - 6.20 \times 10^6$ IU/mL), üçünde (%15) anti-HDV pozitifliği, 34 (%94.4)'ünde anti-HAV total pozitifliği, birinde (%1.1) anti-HCV pozitifliği, 17 (%18.7)'inde AST yüksekliği, 11 (%12.1)'inde ALT yüksekliği, üçünde (%25) RF yüksekliği ve beşinde (%22.7) ANA pozitifliği saptanmıştır. Olgularda anti-HBc IgM, HBeAg, anti-HAV IgM ve anti-HIV pozitifliğine rastlanmamıştır (Tablo 2, 4).

HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitifliği 13 (%0.03) olguda (yaş aralığı= 21-61) tespit edilmiş ve bu hastaların tümünde HBV DNA pozitif (HBV DNA düzeyleri= 2.87×10^1 - 2.45×10^8 IU/mL) bulunmuştur. Olguların tamamında HBsAg pozitifliği ve anti-HBc total pozitifliği, ikisinde (%22.2) anti-HBc IgM pozitifliği, birinde (%20) anti-HDV pozitifliği, sekizinde (%88.9) anti-HAV total pozitifliği, sekizinde (%61.5) AST yüksekliği, altısında (%46.2) ALT yüksekliği saptanmıştır. Olgularda anti-HBs, anti-HAV IgM, anti-HCV, anti-HIV, RF ve ANA pozitifliğine rastlanmamıştır (Tablo 2, 4). Diğer iki atipik profil grubuyla (grup I ve grup II) ayrı ayrı karşılaştırıldığında, HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitif olguların (grup III) daha genç yaşta ve daha yüksek AST ve ALT düzeylerine sahip oldukları gözlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Hepatit B virüsü, yol açtığı akut ve kronik hepatit gibi klinik tablolar, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom gibi ölümcül komplikasyonlar ve tanı aşamasında karşılaşılan güçlükler nedeniyle tüm dünyada ve ülkemizde halen sorun olan enfeksiyon etkenlerinden biridir^[4,5]. Hepatit B virüs enfeksiyonunun serolojik tanısında kullanılan en önemli belirteçlerden biri olan HBsAg'nin altı aydan daha uzun süre serumda tespit edilmesi enfeksiyonun kronikleştiğini gösterirken, HBsAg'nin serumda kaybolmasından sonra oluşmaya başlayan anti-HBs'nin varlığı iyileşmeyi ve bağışıklığı gösterir. HBcAg'ye karşı oluşan antikorlar ise HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa

bir süre (yaklaşık 3-4 hafta) sonra ve anti-HBs oluşmadan önce görülür. Anti-HBc IgM, akut evrede HBsAg'nin kaybolup henüz anti-HBs'nin belirmediği pencere döneminde enfeksiyonun tek belirteci olurken anti-HBc IgG virüs ile karşılaşmayı gösteren en duyarlı serolojik belirteçtir ve genellikle ömür boyu saptanabilir düzeylerde kalmaktadır. Anti-HBc IgG, kroniklesen olgularda HBsAg ile birlikte ya da doğal enfeksiyon sonucu kazanılan bağışıklıkta anti-HBs ile birlikte bulunur^[1,6,11]. Bununla birlikte, bazen HBV enfeksiyonun seyri sırasında izole anti-HBc pozitifliği olarak adlandırılan HBsAg ve anti-HBs negatifken anti-HBc IgG'nin tek başına pozitif olduğu atipik serolojik profil ile karşılaşmaktadır.

Farklı popülasyonlarda özellikle HBV prevalansına ve çalışılan hasta grubuna bağlı olarak izole anti-HBc seropozitiflik oranlarının değiştiği görülmektedir. Hepatit B virüs prevalansının düşük olduğu Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde %1-4, orta ve yüksek endemik ülkelerde ise daha yüksek izole anti-HBc pozitiflik oranlarının (%5.9-11.9) saptandığı bildirilmektedir^[12,13]. Hemodiyaliz hastaları, intravenöz ilaç veya alkol bağımlıları, organ transplantasyonu yapılanlar, kemoterapi alan hastalar, HCV veya HIV ile koinfekte olan hastalarda yapılan çalışmalarda ise %40'lara varan yüksek seropozitiflik oranları saptanmıştır^[14,15]. Ülkemizde son yıllarda yapılan araştırmalar arasında, Ayaz ve arkadaşlarının çalışmasında HBV enfeksiyonu nedeniyle takip edilen 3372 hastada izole anti-HBc pozitiflik oranı %0.75 olarak belirtilirken Akkuş ve arkadaşlarının çalışmasında HBV belirteçleri incelenen 31.939 hastada bu oran %4.24 olarak bulunmuştur^[15,16]. Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan ve 57.191 kan donörünün değerlendirildiği çalışmada %8.9 oranında izole anti-HBc seropozitifliği bildirilmiştir^[17]. Kan donörlerinin dahil edilmediği çalışmada, çeşitli nedenlerle HBV serolojisi araştırılan toplam 45.063 hasta arasında izole anti-HBc pozitiflik oranı %0.92 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç, hastanemizde 2007 yılında yapılan ve 2538 kan donörünün dahil edildiği çalışmada bildirilen %2'lik orandan daha düşük olmakla birlikte güncel ulusal ve uluslararası literatür verileriyle uyumlu görülmektedir^[18].

Yapılan çalışmalarda, izole anti-HBc pozitifliğinin sıklıkla ileri yaştaki olgularda tespit edildiği belirtilmektedir^[13,14,19]. Wang ve arkadaşları tara-

fından 61.247 hastanın değerlendirildiği bir araştırmada, izole anti-HBc pozitiflik oranı %12.31 olarak bulunmuş ve görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir^[12]. Kang ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, 14.253 hastada %5.9 olarak saptanan izole anti-HBc pozitifliğinin erkeklerde (%57.4) ve yaşlılarda (≥ 61 yaş) daha sık görüldüğü belirtilmiştir^[20]. Bu çalışmada benzer şekilde, diğer atipik profil gruplarıyla kıyaslandığında, izole anti-HBc pozitif olguların ileri yaşlarda (yaş ortalaması= 65.13) ve erkeklerde (%59.6) daha sık görüldüğü gözlenmiştir ($p < 0.05$). İzole anti-HBc pozitifliğinin artan yaşla birlikte daha sık görülmesi, HBV ile temas sıklığının yaşla orantılı olarak artışına veya HBsAg ve anti-HBs'nin zaman içinde ölçülemeyecek düzeylere inmesine bağlı olduğu öne sürülmektedir. İzole anti-HBc'li olgularda zamanla gelişen anti-HBs kaybını ekarte etmek için tek doz HBV aşısı uygulanması sonrasında erken dönemde anamnestic yanıtın oluşup oluşmadığının araştırılabileceği belirtilmektedir^[21,22].

Serumda HBV DNA'nın bulunması viral replikasyonun en duyarlı göstergesi olarak kabul edilir. Nükleik asit amplifikasyon testleri ile serumda HBV DNA varlığının tespiti, vireminin düzeyini ortaya koymakla birlikte virüsün bu hastalar tarafından duyarlı kişilere bulaştırılabileceğini de ifade etmektedir^[1,6,23]. İzole anti-HBc pozitif olgularda HBV DNA pozitiflik oranı, özellikle endemik bölgelerde yapılan çalışmalarda daha yüksek bulunmakla birlikte %0-22.8 arasında değiştiği bildirilmiştir^[13]. Bu çalışmada izole anti-HBc pozitif saptanan 416 olgunun 94'ünden PZR testkiki istenmiş ve 11 (%11.7)'inde HBV DNA varlığına rastlanmıştır. Serumunda HBV DNA saptanan izole anti-HBc pozitif kişilerden kan transfüzyonu veya organ transplantasyonu ile HBV bulaşının olabileceği bildirilmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, kan donörlerinde izole anti-HBc pozitifliğinin araştırılması ve donör dışlama kriterleri arasında yer alması önemli bir husustur. Kan donörlerinde HBsAg ve anti-HBc testlerinin birlikte çalışılmasının transfüzyon ile HBV geçişini büyük ölçüde engelleyeceği belirtilmekle birlikte bu konuda henüz genel bir konsensusa ulaşamamıştır^[18,19,24]. Birçok çalışmada, izole anti-HBc pozitif hastaların HBV bulaştırıcılığı yönünden risk taşıdığı ve bu hastalarda HBV DNA varlığının araştırılmasının uygun olacağı bildirilmiştir^[14,15,21,23]. Bununla

birlikte, HBV DNA testi negatif bulunan bireylerde tek bir testle karar verilmemesi gerektiği çünkü takip eden dönemlerde HBV DNA pozitifliğinin saptanabileceği belirtilmektedir. Bu atipik profile sahip hastalarda dikkat edilmesi gereken diğer önemli bir husus, izole anti-HBc pozitifliği varlığının immünsupresif bireylerde veya kemoterapi alanlarda HBV reaktivasyonuna yol açabilmesidir. İmmünsupresif tedavi alacak olan izole anti-HBc pozitif hastaların HBV reaktivasyonu açısından takip edilmesi ve ALT yüksekliği gelişmesi durumunda ivedilikle başta HBV PZR testi olmak üzere reaktivasyon açısından ileri tetkiklerin yapılması gerektiği vurgulanmaktadır^[14,16,22].

İzole anti-HBc pozitifliğinin olası nedenleri arasında tanısız sistemlerden kaynaklanan yalançı pozitiflik, mutant suşlarla oluşan infeksiyonlara bağlı olarak kullanılan ticari kitler ile HBsAg'nin saptanamaması, kronik infeksiyonlarda veya geç immünite döneminde HBsAg ve anti-HBs'nin saptanamayacak düzeylere gerilemesi, özellikle böbrek yetmezliği ve diyabeti olan hastalarda sıklıkla görülen anti-HBs yanıtının oluşmaması, okült (gizli) hepatit, antikorların aniden bebeğe veya kan transfüzyonuyla pasif transferi gibi durumlar gösterilmektedir^[13,14,21-23]. Ayrıca, HBV infeksiyonunun diğer virüs (HCV, HIV, HDV vb.) infeksiyonlarıyla bir arada görülmesi ile HBV replikasyonunda ve HBsAg ekspresyonunda viral interferans mekanizmasıyla bir azalmanın meydana geldiği ve bu durumun da izole anti-HBc pozitifliğine yol açabileceği öne sürülmektedir^[14,16,19,25]. Yurt dışında yapılan çalışmalarda, izole anti-HBc pozitifliğinin HCV veya HIV infeksiyonu olan bireylerde bölgesel farklılıklar olmakla birlikte daha yüksek oranlarda (%7-40) görüldüğü bildirilmiştir^[13,14]. Almanya'da yapılan bir çalışmada, izole anti-HBc pozitif 552 olguda, anti-HCV ve anti-HIV pozitifliği sırasıyla %20.4 ve %3.1 oranında saptanmıştır^[26]. Ülkemizde Bozdemir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, izole anti-HBc pozitif 837 serum örneğinin 808'inde anti-HCV testi, 635'inde anti-HIV testi çalışılmış ve 45 (%5.56)'i anti-HCV pozitif, üçü (%0.47) anti-HIV pozitif olarak belirlenmiştir. Anti-HCV pozitif hastaların 44'ünde uygulanan HBV PZR testinin tümü negatif olarak saptanmıştır^[21]. Yurt içinde yapılan başka bir çalışmada, izole anti-HBc pozitifliği saptanan olgularda anti-HCV pozitifliği %1.5 oranında saptanırken anti-HIV pozitifliğine rastlanmamıştır^[25]. Bu çalışmada izole

anti-HBc'li olguların 17 (%4.2)'sinde anti-HCV pozitifliği (üçü HCV RNA pozitif) saptanırken dördünde (%1.1) anti-HIV pozitifliği (dördü HIV RNA pozitif) görülmüştür. Bulgular ülkemizde daha önce bildirilen verilerle benzerlik göstermekle birlikte, yurt dışı çalışmalarla kıyaslandığında, ülkemizdeki HCV ve HIV prevalansına paralel olarak izole anti-HBc pozitif hastalardaki anti-HCV ve anti-HIV pozitiflik oranları düşük bulunmuştur. Bu veriler, çalışmadaki izole anti-HBc pozitifliğinin düşük bir olasılıkla HCV veya HIV koinfeksiyonlarından kaynaklandığını düşündürmüştür. Birçok çalışma, HCV koinfeksiyonu olan izole anti-HBc pozitif hastaların karaciğer fibrozisi ve sirozuna doğru daha hızlı bir ilerleme gösterdiğini ve sadece HCV infeksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında hepatosellüler karsinom riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir^[22,27]. Bu açıdan bakıldığında, izole anti-HBc pozitif hastaların koinfeksiyon varlığı açısından taranması ve izlenmesi önemlidir.

İzole anti-HBc pozitifliğinin HBsAg ile benzer epitoplara olan antijenlere karşı oluşmuş antikorların (örneğin RF ve ANA gibi otoantikörlerin) varlığına bağlı çapraz reaksiyonlar sonucunda da ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür^[19]. Bununla birlikte, viral infeksiyonların da tek başına otoimmüniteyi tetikleyebildikleri bilinmektedir ve kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda yapılan araştırmalarda genel popülasyona göre daha yüksek ancak değişen oranlarda RF ve ANA pozitiflikleri bildirilmiştir^[28,29]. Güney Kore'de Seul'de iki farklı hastanede yapılan çalışmalarda, HBsAg pozitif hastalarda RF pozitifliği farklı oranlarda (%11.8 ve %17.5) bulunmuştur^[30,31]. Çin'de farklı merkezlerde yürütülen çalışmalarda, kronik HBV'li hastalarda %12.8 ve %23.4 oranlarında ANA pozitifliği saptanmıştır^[32,33]. Ülkemizde Şanlıdağ ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, izole anti-HBc pozitifliğine sahip 70 hastada %11.4 RF ve %10 ANA pozitifliği bildirilmiştir^[34]. Meşe ve arkadaşlarının çalışmasında izole anti-HBc pozitif 20 örneğin dördünde (%20) ANA pozitifliği saptanırken RF pozitifliğine rastlanmamıştır^[19]. Bu çalışmada ise izole anti-HBc'li olgularda RF ve ANA pozitifliği sırasıyla %20.5 ve %12.7 oranında bulunmuştur (Tablo 4). Dolayısıyla, izole anti-HBc pozitif olgular değerlendirilirken birçok faktörün atipik profillerin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği, bunun yanında otoantikörlere bağlı çapraz reaksiyonlar neticesinde oluşan yalancı

pozitif antikor sonuçlarının da bu atipik profilin oluşmasına yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Son yıllarda serolojik tanıda kullanılan testlerde sürekli bir gelişme kaydedilse de ticari kitler arasında duyarlılık ve özgüllük açısından farklılıkların olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, izole anti-HBc pozitifliği saptandığında, preanalitik veya analitik hata olasılığını dışlamak için çalışmanın tekrarlanması, mümkünse yeni bir serum örneğinde testin tekrarı ve farklı bir ticari kit ile değerlendirilmesi önemlidir.

Hepatit B infeksiyonunun seyri sırasında HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitifliği de serolojik olarak karşımıza çıkabilmektedir. Farklı HBV suşuna bağlı süperinfeksiyon, yalancı anti-HBs pozitifliği, immün sistemden kaçan mutant suşlarına bağlı infeksiyon, heterolog subtip spesifik anti-HBs varlığı, okült HBV infeksiyonunda reaktivasyon, HBsAg pozitifliği araştırılmadan aşı veya immünglobülin uygulanması gibi durumlarda saptanabildiği belirtilmektedir^[4,6,7,9,11]. Ülkemizde Aydın ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, incelenen 364 hastanın 13 (%3.6)'ünde HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitifliği saptanmış ve HBV DNA'sı pozitif bulunan 10 örnekten yedisine dizi analizi uyguladığında ikisinde S geni mutasyonu olduğu belirlenmiştir^[4]. Yine ülkemizde Ankara ve Ordu'da yapılan çalışmalarda, sırasıyla %2.1 ve %0.2 oranında HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitifliği bildirilmiştir^[15,25]. Çalışmada oldukça düşük oranda (%0.2) bu atipik profile karşılaşılmamasına rağmen hemodiyaliz hastaları, transplant alıcıları, kemoterapi alan hastalar, HIV ile enfekte kişiler gibi seçilmiş hasta popülasyonlarında yapılan araştırmalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir^[4,7]. HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitif hastaların diğer laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, %90'ın üzerinde anti-HBc total, anti-HBe ve HBV DNA pozitifliği sergilemeleri, kronik infeksiyonlu veya kronik hepatitli olgular olabileceğini düşündürmüştür (Tablo 2). Yapılan bazı araştırmalarda, bu atipik profile sahip hastaların ilerlemiş karaciğer fibrozisi, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişmesi açısından daha riskli bir grup olduğu öne sürülmüştür. Bu hastalarda HBV gen mutasyonlarının araştırılmasının ve yakın takibin önemli olduğu vurgulanmaktadır^[4,7,15].

Hepatit B infeksiyonu sırasında karşılaşılan atipik serolojik profillerden bir diğeri, HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitifliğidir. Akut infeksiyonda

HBeAg, HBsAg'nin ortaya çıkmasından yaklaşık 1-2 hafta sonra serumda belirmeye başlamakta ve HBsAg'den önce ortadan kaybolmaktadır. Serumda HBeAg'nin varlığı infektivite ve aktif viral replikasyonla ilişkilendirilmektedir. İyileşmekte olan HBV enfeksiyonunda HBeAg'nin kaybolmasını takiben en geç iki ay içinde anti-HBe antikoru ortaya çıkmakta ve viral replikasyonun azaldığının göstergesi olarak kabul edilmektedir^[1,6,35]. Bazı olgularda özellikle akut dönemde çok kısa süreliğine HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Ayrıca, bu durum kronik dönemde HBeAg üretimini etkileyen mutasyonlar, HBeAg ile anti-HBe arasında azalmış afinite, vahşi ve mutant virüsle eş zamanlı enfeksiyonlarla da ilişkili olabilir^[4,36]. Bu çalışmada, incelenen hastaların 13 (%0.03)'ünde HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitifliği saptanmıştır. Olguların tümünde HBV DNA pozitif bulunurken diğer atipik profil gruplarıyla karşılaştırıldığında, daha genç yaşta olan bu olguların daha yüksek AST ve ALT düzeylerine sahip oldukları görülmüştür ($p < 0.05$). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitifliği, bu çalışmaya göre daha yüksek oranda (%1.47, olgu sayısı= 49) bulunmuş, diğer taraftan çalışmanın bulgularına benzer şekilde daha genç yaşta (44.3 ± 11.8) oldukları tespit edilen hastaların, HBV DNA pozitifliği ile birlikte yüksek ALT seviyelerine ve siroz gelişme riskine sahip oldukları belirtilmiştir^[15]. Liu ve arkadaşları tarafından Çin'de yapılan çalışmada, incelenen 2820 hastanın 165 (%5.9)'ünde HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitifliği saptanırken olguların %92'sinde HBV DNA pozitifliği ile birlikte yüksek ALT, total bilirubin ve INR değerlerinin gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca bu hastaların koagülasyon bozukluğu, karaciğer fibrozisi ve kronik karaciğer hastalığı zemininde akut yetmezlik (acute-on chronic liver failure) tablosu oluşumu açısından yüksek risk taşıdıkları ve yakın takip gerektirdikleri belirtilmiştir^[8].

Çalışmanın kısıtlı yönleri, retrospektif ve tek merkezli bir araştırma olması, çok sayıda hasta taranmasına rağmen atipik HBV profili saptanan olgu sayısının nispeten az olması, bazı olgularda tüm tetkiklerin istenmemiş olması, klinik değerlendirme yapılamamış olması ve moleküler yöntemlerle atipik profile neden olabilecek mutasyonların saptanamamış olmasıdır. Atipik serolojik profillere yol açan faktörlerin ortaya konulması ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi için daha

geniş vaka serileri içeren yeni ve çok merkezli çalışmalara gereksinim olduğu açıktır. Bununla birlikte, elde edilen bu verilerin literatüre katkı sağlayacağı ve ileri çalışmaların planlanmasında yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmada en sık saptanan atipik serolojik profiller sırasıyla izole anti-HBc pozitifliği, HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitifliği ve HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitifliği olmuştur. Atipik profiller HBV enfeksiyonunun doğal seyri sırasında oluşabileceği gibi preanalitik veya analitik süreçlerde yapılan hatalar, mutant suşlar, çapraz reaksiyonlar, koinfeksiyon varlığı gibi birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilir. Atipik serolojik profiller ile karşılaşıldığında ilk olarak laboratuvar kaynaklı teknik hata olasılığının dışlanması için örneklerin tekrar test edilmesi, mümkünse yeni bir örnekte testlerin tekrarı, imkanlar dahilinde farklı bir ticari kitle değerlendirilmesi ve sonrasında aynı sonuçlar elde edildiğinde hastanın immün durumu, yaşı, koinfeksiyon veya komorbid hastalık varlığı gibi faktörler göz önünde bulundularak karaciğer fonksiyon testleri, histopatolojik inceleme, PZR, mutasyon analizi gibi ek test istemlerinin yapılması önemlidir. Özellikle izole anti-HBc pozitif, HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitif ve HBeAg ve anti-HBe birlikte pozitif olguların potansiyel infeksiyöz olma olasılıkları göz ardı edilmemeli ve hastalar dikkatli ve sık aralıklarla takip edilmelidir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır (Karar no: 17/334, Tarih: 29.12.2023).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: MCS

Analiz/Yorum: Tüm yazarlar

Veri Sağlama: Tüm yazarlar

Yazım: MCS

Gözden Geçirme ve Düzeltme: EŞÇ, GB

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

- Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014;384:2053-63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8)
- Easterbrook PJ, Luhmann N, Bajis S, Min MS, Newman M, Lesi O, et al. WHO 2024 hepatitis B guidelines: An opportunity to transform care. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9:493-5. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00089-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00089-X)
- Demirtürk N, Köse A, Ural O, Asan A, Barut Ş, Sümer Ş ve ark. Kronik hepatit B enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu uzlaşısı raporu-2023 Güncellemesi. *Klinik Derg* 2023;36:1-22.
- Aydın N, Kırdar S, Uzun N, Eyigör M, Sayan M. Hepatit B enfeksiyonunda atipik serolojik profiller: HBsAg ve anti-HBs birlikte pozitif olgularda S geni mutasyonlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2016;50:535-43. <https://doi.org/10.5578/mb.32197>
- Sheena BS, Hiebert L, Han H, Ippolito H, Abbasi-Kangevari M, Abbasi-Kangevari Z, et al. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:796-829. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00124-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00124-8)
- Pondé RA. Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:461-76. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1781-9>
- Pondé RA. The underlying mechanisms for the "simultaneous HBsAg and anti-HBs serological profile". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1325-40. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1240-z>
- Liu Y, He S, Yin S, Zhong Q, Zhong J, Zhang X, et al. Prevalence of dual-positivity for both hepatitis B e antigen and hepatitis B e antibody among hospitalized patients with chronic hepatitis B virus infection. *Int J Gen Med* 2021;14:5759-70. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S328714>
- Osasona OG, Oguntoye T, Eromon P, Abdulkareem L, Arowosaye AO, Ariyo OE, et al. Atypical serologic profiles of hepatitis B virus infection across clinical cohorts of patients in Southwestern Nigeria. *J Immunoassay Immunochem* 2023;44:176-91. <https://doi.org/10.1080/15321819.2023.2168556>
- Pondé RA. The underlying mechanisms for the "isolated positivity for the hepatitis B surface antigen (HBsAg)" serological profile. *Med Microbiol Immunol* 2011;200:13-22. <https://doi.org/10.1007/s00430-010-0160-3>
- Pondé RA. Unusual serological profile in hepatitis B virus (HBV) infection associated with a probable clinical case of acute exacerbation of pre-existing chronic HBV infection. *Mol Biol Rep* 2023;50:6435-43. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08546-7>
- Wang C, Li X, Zhang C, Xiao L, Xian J. Prevalence and influential factors of isolated hepatitis B core antibody positivity in a Chinese adult population. *Sci Rep* 2024;14:693. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50907-6>
- Kang SY, Kim MH, Lee WI. The prevalence of "anti-HBc alone" and HBV DNA detection among anti-HBc alone in Korea. *J Med Virol* 2010;82:1508-14. <https://doi.org/10.1002/jmv.21862>
- Moretto F, Catherine FX, Esteve C, Blot M, Piroth L. Isolated anti-HBc: Significance and management. *J Clin Med* 2020;9:202. <https://doi.org/10.3390/jcm9010202>
- Ayaz ÇM, Başpınar B, Güner R. Clinical and laboratory characteristics of patients with hepatitis B patients with atypical serologic profiles. *Viral Hepat J* 2022;28:94-9. <https://doi.org/10.4274/vhd.galenos.2022.2022-6-2>
- Akkuş S, Cihan M, Akçin R, Özbey D, Dinç HÖ, Ziver T ve ark. Farklı klinik yakınmalı hastalarda izole hepatit B kor antikor (İzole Anti-HBc) pozitifliğinin retrospektif değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2021;51:263-70.
- Yılmaz S, Yazıcı M, Eldemir S, Güngör MN, Şafak Yılmaz E, Eker İ ve ark. Anti-HBc testinin bağışçı seçimindeki rolü, güncel algoritmaya katkısı; Gülhane deneyimi Türkiye için örnek model olur mu? *Mikrobiyol Bul* 2022;56:288-303. <https://doi.org/10.5578/mb.20229808>
- Kaya S, Kesbiç H, Alanoğlu G, Cicioğlu Arıdoğan B, Sesli Çetin E, Taş T ve ark. Kan donörlerinde izole hepatit B virus core antikorlarının araştırılması. *Nobel Med* 2009;5:17-21.
- Meşe S, Özekinci T, Yılmaz Ş, Atmaca S, Arıkan E. Salt anti-HBc pozitif örneklerde otoantikör, anti-HCV ve anti-HIV seropozitifliğinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2006;40:269-74.
- Kang SY, Kim MH, Lee WI. Occult hepatitis B virus infection in Korean patients with isolated anti-HBc. *Arch Virol* 2014;159:227-33. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1810-8>
- Bozdemir T, Türkeş AZ, Sertöz R, Altıoğlu İ. Ege Üniversitesi Hastanesine başvuran hastalarda saptanan izole anti-HBc pozitifliğinin değerlendirilmesi. *Ege Tıp Derg* 2016;55:180-3. <https://doi.org/10.19161/etd.344222>
- Connors EE, Panagiotakopoulos L, Hofmeister MG, Spradling PR, Hagan LM, Harris AM, et al. Screening and testing for hepatitis B virus infection: CDC recommendations - United States, 2023. *MMWR Recomm Rep* 2023;72:1-25. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7201a1>
- Yıldırım M, Yavuz MT, Özdemir D, Behçet M, Şencan İ. İzole anti-HBc pozitif hastalarda saptanan yüksek hepatit B virusu DNA oranı. *Mikrobiyol Bul* 2008;42:535-6.
- Bal SH, Heper Y, Kumaş LT, Mıstık R, Töre O. İzole anti-HBc pozitif olgularda HBV-DNA varlığının araştırılması ve bu olguların kan bankacılığı açısından önemi. *Mikrobiyol Bul* 2009;43:243-50.
- Çetinkol Y, Yıldırım AA, Çalgın M, Altındiş M. Atipik hepatit B serolojileri; retrospektif bir değerlendirme. *Türk J Clin Lab* 2015;6:112-5. <https://doi.org/10.18663/tjcl.04885>
- Knöll A, Hartmann A, Hamoshi H, Weislaier K, Jilg W. Serological pattern "anti-HBc alone": Characterization of 552 individuals and clinical significance. *World J Gastroenterol* 2006;12:1255-60. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i8.1255>

27. Sohn W, Chang Y, Cho YK, Hong YS, Ryu S. Isolated hepatitis B core antibody positivity and long-term liver-related mortality in Korea: A cohort study. *Am J Gastroenterol* 2023;118:95-104. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001994>
28. Şener AG, Aydın N, Ceylan C, Kırdar S. Kronik hepatit B hastalarında antinükleer antikorların araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2018;52:425-30. <https://doi.org/10.5578/mb.67262>
29. Maslennikov R, Ivashkin V, Efremova I, Shirokova E. Immune disorders and rheumatologic manifestations of viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2021;27:2073-89. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i18.2073>
30. Shim CN, Hwang JW, Lee J, Koh EM, Cha HS, Ahn JK. Prevalence of rheumatoid factor and parameters associated with rheumatoid factor positivity in Korean health screening subjects and subjects with hepatitis B surface antigen. *Mod Rheumatol* 2012;22:885-91. <https://doi.org/10.3109/s10165-012-0603-3>
31. Choi ST, Lee HW, Song JS, Lee SK, Park YB. Analysis of rheumatoid factor according to various hepatitis B virus infectious statuses. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:168-73.
32. Lu J, Lv Y, Dai E, Liu Y, Gao H, Tsuji NM, et al. Profile and clinical relevance of autoantibodies in patients with chronic hepatitis B infection. *Int J Clin Exp Med* 2017;10:3568-74.
33. Li BA, Liu J, Hou J, Tang J, Zhang J, Xu J, et al. Autoantibodies in Chinese patients with chronic hepatitis B: Prevalence and clinical associations. *World J Gastroenterol* 2015;21:283-91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.283>
34. Şanlıdağ T, Akçalı S, Aşkın S, Sezgin C, Özbakkaloğlu B. Prevalence of isolated anti-HBc in Manisa and relation to nonspecific reactions. *Viral Hepat J* 2003;8:16-9.
35. Pondé RA. Dynamic profile of the HBeAg-anti-HBe system in acute and chronic hepatitis B virus infection: A clinical-laboratory approach. *Mol Biol Rep* 2021;48:843-54. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06056-4>
36. Wang J, Zhou B, Lai Q, Wang Y, Shen G, Wang Z, et al. Clinical and virological characteristics of chronic hepatitis B with concurrent hepatitis B E antigen and antibody detection. *J Viral Hepat* 2011;18:646-52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01345.x>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mümtaz Cem ŞİRİN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Isparta, Türkiye

E-posta: drmcemsirin@yahoo.com