

Hepatit B Serolojisinin Yorumlanması: Anti-HBc IgG'nin Önemi ve “İnaktif Taşıyıcılık” Kavramı

Interpretation of Hepatitis B Serology: The Relevance of Anti-HBc IgG and the Concept of “Inactive Carrier”

Ahmet Tarık EMİNLER

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sakarya

Özet • Hepatit B'nin doğal seyri boyunca oluşan virüse ve konağa ait değişikliklerin iyi bilinmesi ve buna göre hareket edilmesi hepatit B'ye bağlı sorunların kontrol altına alınması için önemli bir aşamadır. Akut ve kronik hepatit B'nin çeşitli aşamalarını anlamamıza yardımcı olacak hepatit B virüsü enfeksiyonunun çeşitli serolojik belirteçleri tanımlanmış olup bu belirteçler sayesinde virüsü almış kişilerin hastalığın hangi aşamasında oldukları ve buna göre takip ve tedavi protokollerinin ne olması gerektiği konusunda fikir sahibi olunmaktadır. Hepatit B serolojik panelinin uygun değerlendirilmesi kişinin bu virüs ile ilgili ne gibi bir yol alması konusunda son derece önemlidir. Bunlardan birincisi kişinin hepatit B virüsü ile karşılaşmış mı, karşılaşmamış mı, bununla beraber aşılanma programına alınması ile ilgili kararın verilmesi amacıyla yapılan tarama testleri sonuçlarıdır. Bu konuda özellikle izole hepatit B çekirdek antikorunu immünglobulin G pozitif kişiler ile ilgili yaklaşım halen net olmayıp aşılanma programına alınması gereken hasta grubu konusu tartışmalıdır. “İnaktif taşıyıcı” fazı, tipik olarak düşük hepatit B virüs DNA seviyeleri, normal alanin aminotransferaz seviyeleri ve fibrozu olmayan veya minimal fibrozisi olan hastaları içeren tarihsel bir terim olup görünürde karaciğer hastalığı olmaksızın iyi huylu olarak kabul edilmiştir. Ortaya çıkan kanıtların ışığında, “inaktif taşıyıcı” terimi hasta yönetimi açısından sıkıntı yaratan bir durum haline gelmekte olup “inaktiflik” kavramı hastalar üzerinde yanlış bir güvenlik duygusuna yol açmakta ve bazı durumlarda hastaların klinik takipten çıkmalarına neden olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B virüsü, izole anti-Hbc IgG pozitifliği, inaktif taşıyıcı

Abstract • Having a comprehensive understanding of the viral and host alterations that occur throughout the natural course of hepatitis B and taking appropriate precautions is an essential step in managing complications caused by hepatitis B. Several serological markers have been established for use in recognizing the different phases of acute and chronic hepatitis B infection. These markers facilitate the determination of the disease stage in infected individuals, allowing the implementation of proper follow-up and treatment protocols. A precise evaluation of the hepatitis B serological panel is of the utmost importance in determining the appropriate course of action for individuals affected by this virus. One of the initial steps involves administering screening tests to determine an individual's exposure to the hepatitis B virus, which determines whether to include them in a vaccination program. The approach towards individuals who test positive for isolated hepatitis B core antibody immunoglobuline G remains unclear, and there is ongoing debate surrounding which patient groups should be included in the vaccination program. The phase commonly referred to as the “inactive carrier” stage is a term with historical significance. It typically encompasses individuals with low levels of hepatitis B virus DNA, normal levels of alanine aminotransferase, and minimal or no fibrosis. This phase has been regarded as benign, with no evident liver disease. Given the emerging evidence, the use of the term “inactive carrier” has become problematic for patient management. The term “inactivity” may generate a misleading sense of security in patients, potentially resulting in patients dropping clinical follow-up.

Key words: Hepatitis B virus, isolated anti-Hbc IgG positivity, inactive carrier

İletişim: Ahmet Tarık EMİNLER • Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Korucuk Kampüsü, Adapazarı/Sakarya • E-mail: eminler77@gmail.com • *Interpretation of Hepatitis B Serology: The Relevance of Anti-HbcIgG and the Concept of “Inactive Carrier”* • *The Turkish Journal of Current Gastroenterology* 2023;25:48-52.

GİRİŞ

2016 yılı verilerine göre tahminen tüm Dünya'da 292 milyon kişi kronik hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olmuştur, bu da %3.9 (%3.4-%4.6) prevalansa karşılık gelmektedir. Tüm HBV enfeksiyonlarının sadece %3.5'i yüksek gelirli ülkelerde, geri kalanı düşük ve orta gelirli ülkelerdedir. Bununla birlikte hepatit B, yirminci yüzyılın sonlarında küresel halk sağlığı sistemlerinin en büyük başarısızlığı olmaya devam etmekte olup keşfedilen yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin bu hastalıkla baş etme konusunda halen yeterli olmadığı bilinmektedir (1,2).

Bilindiği gibi hepatit B, özellikle perinatal geçiş sonrası, %90 oranında kronikleşmekte ve tedavisiz olguların önemli bir kısmı son dönem karaciğer yetmezliğine ilerlemekte olup, %5-10'lık bir kısmında karaciğer sirozu olmadan hepatosellüler kanser (HSK) gelişebilmektedir. Dolayısıyla hepatit B'nin doğal seyri boyunca oluşan virüse ve konakçıya ait değişikliklerin iyi bilinmesi ve buna göre hareket edilmesi hepatit B'ye bağlı sorunların kontrol altına alınması için önemli bir aşamadır (3).

HEPATİT B VİRÜS YAPISI ve YAŞAM SIKLUSU

Hepatit B virion, bir dış lipoprotein zarfından ve viral genomu barındıran bir iç nükleokapsid çekirdeğinden oluşan küçük bir zarflı DNA virüsüdür. Viral genom, replikasyon için gereken tüm viral proteinleri kodlar: hepatit B virüsü (HBV) yüzey antijeni (HBsAg; 3 farklı boy: küçük, orta, büyük), HBV çekirdek antijeni (HBcAg), HBV zarf antijeni (HBeAg), X proteini ve HBV polimeraz. Virüs, hepatositlerin yüzeyindeki sodyum taurokolat ko-taşıyıcı polipeptit (NTCP) reseptörüne bağlanır ve endositozlanır, DNA içeren nükleokapsidini sitoplazmaya bırakır ve buradan çekirdeğe taşınır. Çekirdekte, gevşek dairesel formundaki viral DNA onarılır ve kapalı kovalent dairesel DNA'ya (cccDNA) dönüştürülür. HBV-DNA'nın konakçı genomuna entegrasyonu gerçekleşir. cccDNA, viral RNA'nın transkripsiyonu için bir minikromozom ve şablon olarak işlev görür. Hepatositlerin uzun yarı ömrü nedeniyle, cccDNA konakçı hepatosit çekirdeği içinde süresiz olarak kalır ve böylece viral replikasyonun yeniden aktivasyonu için bir rezervuar görevi görür (4).

HEPATİT B ENFEKSİYONU DOĞAL SEYRİ

HBV enfeksiyonunun doğal seyri, klinik olarak iyi ortaya konulmuş ancak patogenetik mekanizmalar açısından çok iyi

anlaşılmamış bir süreçtir. Bilindiği gibi akut B hepatitinden sonra hastaların bir kısmında tam şifa görülürken, bir grup hastada ise hastalık kronikleşmektedir. Akut B hepatitinden sonra neden değişik sonuçların ortaya çıktığı tam olarak bilinmemekle beraber araştırmalar, vücudun immün sisteminin maturasyonunun, immün cevabın şiddetinin ve virüsün özelliklerinin bu süreçte önemli rol oynadığını göstermiştir (5). Hepatit B virüsü sitotoksik bir virüs değildir, yani virüsün kendisi hepatositte herhangi bir yaralanmaya veya zarara neden olmaz. Enfekte kişinin hastalanmasına öncelikle konakçının bağışıklık sistemi aracılık eder. Virüsü temizleme girişiminde, konakçının bağışıklık hücreleri ve sitokinleri hepatositi öldürür. Bu nedenle, enfekte bir kişide karaciğer hasarı aslında kendi kendine (bağışıklık sistemi tarafından) yapılan bir yaralanmadır. Konakçının bağışıklık sistemi virüse karşı toleranslı ise (çocuklarda immüntolerans evresi), yüksek viral yüke rağmen konakçıda herhangi bir yaralanma olmaz. Buna karşılık, konakçı bağışıklık sistemi virüse karşı savaşırsa, viral yük daha düşük olmasına rağmen konakçının karaciğer hasarı olacaktır. Hücre hasarı sonrası iyileşme süreci öncelikle hücresel rejenerasyon ve fibrozis şeklindedir. Tekrarlanan yaralanma, iyileşme ve fibrozis döngüleri sonuçta karaciğer sirozu ile sonuçlanır (6).

HEPATİT B SEROLOJİSİ – Anti-HBc IgG POZİTİFLİĞİ

Akut ve kronik hepatit B'nin çeşitli aşamalarını anlamamıza yardımcı olacak HBV enfeksiyonunun çeşitli serolojik belirteçleri tanımlanmış olup bu belirteçler sayesinde virüsü almış kişilerin hastalığın hangi aşamasında oldukları ve buna göre takip ve tedavi protokollerinin ne olması gerektiği konusunda fikir sahibi olunmaktadır (Tablo 1) (6).

Tablo 1. Hepatit B'de kullanılan serolojik belirteçler (Kaynak 6'dan uyarlanmıştır)

Antijen	Antikor	Nükleik Asid
HBsAg	Anti-HBs	HBV-DNA
HBcAg (Rutin olarak testlerde kullanılmaz)	Anti-HBc IgM	
	Anti-HBc IgG	
HBeAg	Anti-HBe	

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni; Anti-HBs: Hepatit B yüzey antikor; HBcAg: Hepatit B çekirdek antijeni; Anti-HBc IgM: Hepatit B çekirdek antikor; Anti-HBc IgG: Hepatit B çekirdek antikor; HBV-DNA: Hepatit B virüs deoksiribonükleik asit; HBeAg: Hepatit B zarf antijeni; Anti-HBe: Hepatit B zarf antikor.

Hepatit B serolojik panelinin uygun değerlendirilmesi kişinin bu virüs ile ilgili ne gibi bir yol alması konusunda son derece önemlidir. Bunlardan birincisi kişinin hepatit B virüsü ile karşılaşmış karşılaşmadığı, bununla beraber aşılama programına alınması ile ilgili kararın verilmesi amacıyla yapılan tarama testleri sonuçlarıdır. Bu konu ile ilgili özet bilgi Tablo 2'de yer almakta olup, hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) (-), hepatit B yüzey antikoru (anti-Hbs) (-) kişilerin aşı programına alınması ve böylece bağışıklığın sağlanması hedeflenmelidir. Rutin tarama programı içerisinde yer almamakla beraber özellikle insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) pozitif hastalar, hepatit C virüs (HCV) tedavisi alması planlanan hastalar, immünsüpresif veya anti-kanser ilaç kullanacaklar, diyaliz hastaları ve kan/organ bağışında bulunan kişilerin hepatit B çekirdek antikoru (anti-Hbc) immünglobulin G (IgG) antikor testinin yapılması önerilmektedir. İzole anti-Hbc IgG pozitif kişiler ile ilgili olası senaryolar şunlardır; (i) Orta ila yüksek riskli popülasyonlar arasında en yaygın neden, daha önce HBV enfeksiyonuna maruz kalmaktır; bu kişilerin çoğunluğu akut HBV enfeksiyonundan hayatlarının erken dönemlerinde iyileşmiştir, ancak anti-HBs titreleri zamanla tespit edilemeyen seviyelere düşmüştür. Bazılarında ise HbsAg yeteri kadar temizlenmemiş ve yeterli antikor yanıtı oluşmamış ve dolayısıyla yıllardır kronik olarak HBV ile enfekte olmuştur. İlk durumda, HBV'ye atfedilen HSK veya siroz riski minimumdur. İkinci durumda, bu kişiler, tespit edilemeyen HBV-DNA seviyelerine sahip inaktif kronik HBV'ye benzer görünen bir insidans oranı ile hala HSK geliştirme riski altındadır. Bu iki durumu ayırmada bize HBV-DNA testi yardımcı olabilmektedir. (ii) Özellikle düşük prevalansı olan yerlerde daha spesifik ölçüm metodları kullanımı sonrası yanlış ölçüm olabilmektedir. (iii) Nadiren de olsa HbsAg mutasyonları yanlış-negatif HbsAg sonucuna yol açmaktadır. Bu kişilerde aşı programına

alınma ile ilgili kanıtlar halen yetersiz olmakla beraber hepatit B zarf antikoru (anti-Hbe) ve HBV-DNA ölçümleri ve doğrulama için yapılan tekrar anti-Hbc IgG testi sonuçları dikkate alınarak özellikle orta-yüksek endemik bölge dışındaki yüksek riskli hasta gruplarında aşılamanın faydalı olabileceği söylenebilir (7).

HEPATİT B SEROLOJİSİ – KRONİK HEPATİT B FAZLARI

Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri 4 faza ayrılabilir. Klasik olarak alanin aminotransferaz (ALT), HbeAg durumu, HBV-DNA düzeyine göre kişinin hangi fazda olduğu belirlenir. Fazda geriye doğru bir kayma ve hastalığın immün klirens fazından yeniden aktivasyonu gibi kompleks durumların varlığı bu sürecin anlaşılabilmesini zorlaştıran durumlardır. Tüm bu dört fazın sırası, tipik olarak, perinatal bulaşma yoluyla enfekte olan çocuklarda görülür ve doğumdan itibaren düzenli aralıklarla izlenir. Yetişkinler arasında, HBV enfeksiyonunun ilk tespitinde, enfekte kişi dört aşamadan herhangi birinde olabilir. Öncelikli görev, kişinin hangi aşamada olduğunu belirlemek için kişiyi 6-12 ay boyunca değerlendirmek ve takip etmek olacaktır (6). 2020 yılında Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL-European Association for the Study of the Liver) klasik eski terminolojilerin yerine yeni tanımlamalar yaparak fazları daha kolay tanımlanabilir hale getirmiştir (Tablo 3) (8).

HbsAg pozitif olan bireylerin burada yer alan fazlardan hangisinde yer aldığı tanımlanması iki açıdan önem arz etmektedir.

1. Hangi hastada antiviral tedaviyi düşünmeliyim ?
2. Hastayı nasıl yönetmeliyim ?

Tablo 2. Hepatit B tarama testlerinin yorumlaması (Kaynak 7'den uyarlanmıştır)

HbsAg	Anti-HBc	Anti-HBs	Yorum	Yönetim	Aşılama
+	+	-	Kronik hepatit B	İleri inceleme	Hayır
-	+	+	Geçirilmiş HBV, iyileşmiş	İmmünsüpresif tedavide dikkat	Hayır
-	+	-	Geçirilmiş HBV, iyileşmiş, yanlış sonuç?	HBV-DNA (immünsüpresif hastalar vb)	Evet (Bazı özel hasta gruplarında)
-	-	+	Aşı ile bağışıklanmış	İleri teste gerek yok	Hayır
-	-	-	Enfekte olmamış ve aşısız	İleri teste gerek yok	Evet

HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni; Anti-HBc: Hepatit B çekirdek antikoru; Anti-HBs: Hepatit B yüzey antikoru; HBV: Hepatit B virüsü; HBV-DNA: Hepatit B virüs deoksiribonükleik asit.

Tablo 3. Kronik hepatit B fazları (Kaynak 8'den uyarlanmıştır)

Parametre	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/Orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV-DNA	> 10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ - 10 ⁷ IU/mL	< 2000 IU/mL	> 2000 IU/mL
ALT	Normal	Artmış	Normal	Artmış
Karaciğer hasarı	Yok/Minimal	Orta/Şiddetli	Yok	Orta/Şiddetli
Hastalık progresyonu	Düşük	Orta-Yüksek	Düşük	Orta-Yüksek
Tedavi	Endikasyon yok	Endike	Endikasyon yok	Endike

HBeAg: Hepatit B zarf antijeni; HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni; HBV-DNA: Hepatit B virüs deoksiribonükleik asit.

Antiviral tedavi başlanması açısından dünyanın çeşitli ülke ya da kıtalarından yayınlanan kılavuzlar birbirine yakın özellikler üzerinde durmaktadır. Genel olarak hastaların HBeAg durumu, ALT ve HBV-DNA düzeyleri göz önüne alınarak hastalarda tedavi kararı alınmaktadır (7-9). Ancak özellikle “inaktif taşıyıcı” fazı başta olmak üzere hastaların yönetimi ile ilgili farklılıklar görülebilmektedir.

“İnaktif Taşıyıcı” Kavramı

“İnaktif taşıyıcı” fazı, tipik olarak düşük HBV-DNA seviyeleri, normal ALT seviyeleri ve fibrozu olmayan veya minimal fibrozisi olan hastaları içeren tarihsel bir terim olup görünürde karaciğer hastalığı olmaksızın iyi huylu olarak kabul edilmiştir. Ancak özellikle HBV-DNA ve ALT düzeylerinde dalgalanmalar olan hastalarda tanı ve takipte bazı zorluklar meydana gelmektedir. Bu aşamada hepatositlerin içindeki ccc-DNA'nın miktarı ve aktivitesi için bir belirteç olarak kabul edilen HBsAg düzeyinin (qHBsAg) HBV-DNA düzeyi ile birlikte gerçek inaktif taşıyıcıların belirlenmesine yardımcı olabileceği düşünülmüştür. HBV-DNA ≤ 2000 IU/mL ve qHBsAg < 1000 IU/mL birlikteliğinin inaktif taşıyıcıları %94.3 teşhis doğruluğuyla tanımladığı gösterilmiş olup, qHBsAg < 100 IU/mL olmasının inaktif taşıyıcıları belirleme özgüllüğünü artırdığı ancak duyarlılığı %35 azalttığı tespit edilmiştir (10).

HBsAg'nin kalıcılığının ve entegre HBV-DNA'nın varlığının bir sonucu olarak, “inaktif taşıyıcı” hastalarda siroz ve HSK gelişim riski göz ardı edilemeyecek ölçüde sık meydana gele-

bilmektedir. Ortaya çıkan kanıtların ışığında, “inaktif taşıyıcı” terimi hasta yönetimi açısından sıkıntı yaratan bir durum haline gelmekte olup “inaktiflik” kavramı hastalar üzerinde yanlış bir güvenlik duygusuna yol açmakta ve bazı durumlarda hastaların klinik takipten çıkmalarına neden olabilmektedir. EASL tarafından önerilen yeni terminoloji, yani “HBeAg-negatif kronik enfeksiyon”, bu hastalık fazının laboratuvar ve histolojik parametrelerini daha doğru bir şekilde yansıtır. Şimdilik sadece viral replikasyon üzerine etkili olan antiviral tedavilerin ileride virüsün kesin eradikasyonunu da içermesi durumunda bu hastaların da potansiyel bir tedavi adayı olabileceği göz önüne alınmalıdır. Ayrıca bu yeni terminoloji sayesinde hastaların bu fazın önemini daha iyi anlayıp ona göre takip konusunda daha duyarlı ve dikkatli olabileceği düşünülmektedir (11).

SONUÇ

Sonuç olarak kronik hepatit B, yaygın aşılama programları ve antiviral tedavi uygulamalarına rağmen halen kontrol altına alınması konusunda yeterli başarı elde edilemeyen hastalıkların başında gelmektedir. Özellikle uygun tarama programlarının daha efektif ve yaygın hale getirilmesi sonucunda bağışıklığın artırılması, “inaktif taşıyıcı” fazının tanımlanmasındaki olası değişiklikler sonucunda farkındalığın artırılması ve var olan antiviral tedavilerden daha etkili ilaçların ortaya çıkması bu hastalık ile baş etme konusunda en etkili yöntemler olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Razavi H. Global Epidemiology of viral hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020;49:179-89.
2. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>)
3. Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ. Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL revealed? *Liver Int* 2012;32:1333-41.
4. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic hepatitis B infection: A review. *JAMA* 2018;319:1802-13.
5. Değertekin B. Hepatit B patogenezi, doğal seyri ve kliniği. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2010;3:45-52.
6. Training Modules on Hepatitis B and C Screening, Diagnosis and Treatment; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789290227472>)
7. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
9. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
10. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483-90.
11. Koffas A, Kumar M, Gill US, et al. Chronic hepatitis B: the demise of the 'inactive carrier' phase. *Hepatol Int* 2021;15:290-300.