



**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA OKÜLT HEPATİT B  
ENFEKSİYONU PREVALANSI VE ANTİVİRAL  
TEDAVİ YANITINA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tayibe BAL**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN**

**HATAY – 2016**

**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA OKÜLT HEPATİT B  
ENFEKSİYONU PREVALANSI VE ANTİVİRAL  
TEDAVİ YANITINA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tayibe BAL**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN**

**Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uzmanlık Grubu tarafından  
12624proje numarası ile desteklenmiştir.**

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM  
DALI

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA OKÜLT HEPATİT B  
ENFEKSİYONU PREVALANSI VE ANTİVİRAL  
TEDAVİ YANITINA ETKİSİ**

Dr. Tayibe BAL

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ**

1. Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN.....

2. Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU.....

3. Prof. Dr. Sabahattin OCAK.....

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	1
TABLO LİSTESİ.....	3
ŞEKİL LİSTESİ.....	4
KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ.....	5
İTHAF.....	7
TEŞEKKÜR.....	8
ÖZET.....	9
ABSTRACT.....	10
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	11
2. GENEL BİLGİLER .....	13
2.1 Hepatit C Virüs (HCV) Enfeksiyonu .....	13
2.1.2 Epidemiyolojisi .....	15
2.1.3 HCV enfeksiyonunun klinik özellikleri .....	17
2.1.3.1 Akut HCV enfeksiyonu.....	17
2.1.3.2 Kronik HCV enfeksiyonu .....	17
2.1.4 Antiviral Tedavi .....	18
2.1.4.1 Pegile İnterferon $\alpha$ (Peg-IFN $\alpha$ ).....	20
2.1.4.2 Ribavirin.....	20
2.1.4.3 Direkt etkili antiviraller (DEA).....	20
2.2 Hepatit B Virüs (HBV) Enfeksiyonu .....	21
2.2.1 Hepatit B Virüsünün Yapısı .....	21
2.2.2 HBV Genomu .....	22
2.2.3 Viral Replikasyon.....	24
2.2.4 HBV İmmunopatogenezi .....	27
2.2.5 Epidemiyolojisi .....	27
2.2.6 Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri.....	28
2.2.6.1 Akut HBV Enfeksiyonu .....	29
2.3 Okült Hepatit B (OHB) Enfeksiyonu.....	32
2.3.1 Tanımı .....	32
2.3.2 Epidemiyoloji.....	33
2.3.3 OHB Enfeksiyonunun Olası Moleküler Mekanizmaları.....	33
2.3.3.1 Konak Faktörleri .....	34
2.3.3.2 Viral Faktörler.....	34

2.3.3.3 Koenfeksiyon .....	35
2.3.4. Tanı ve Tanı Yöntemleri .....	36
2.3.5 Klinik Önemi.....	37
2.3.5.1 OHB Bulaşı .....	37
2.3.5.3 Reaktivasyon .....	38
2.3.5.4 HCC Oluşumu .....	39
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	41
3.1. Araştırma Yöntemi:.....	41
3.2. Yapılacak ölçümler ve izlenecek parametreler: .....	41
3.3. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR .....	43
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri.....	43
4.2 Hepatit B Virüs Serolojik Göstergeleri .....	44
4.3 Real Time PCR Sonuçları .....	46
5. TARTIŞMA .....	47
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	53
7. KAYNAKLAR .....	54
8. ÖZGEÇMİŞ .....	71

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda tipik serolojik profiller.....	18
<b>Tablo 2.</b> Yanıtlı ve yanıtız hastaların demografik özellikleri ile transaminaz düzeylerinin karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 3.</b> Yanıtlı ve yanıtız hastaların HBV enfeksiyonu serolojik belirteçlerinin karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 4.</b> Anti-HBc IgG pozitif ve negatif hastaların demografik özelliklerinin ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	34



## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Hepatit C virüsü (HCV): virüs yapısı ve genom organizasyonu.....	4
<b>Şekil 2.</b> HCV enfeksiyonunun küresel dağılımı.....	5
<b>Şekil 3.</b> HCV genotiplerinin küresel dağılımı.....	6
<b>Şekil 4.</b> Standart HCV tedavisinin gelişim süreci.....	9
<b>Şekil 5.</b> Hepatit B virüsü (Dane partikülü) ve hepatit B yüzey antijen (HBsAg) partikülleri.....	12
<b>Şekil 6.</b> HBV genomu. (A) Genom organizasyonu (B) Viral transkriptler ve proteinler.....	13
<b>Şekil 7.</b> HBV replikasyon döngüsü.....	15
<b>Şekil 8.</b> Hepatit B yüzey antijenemisinin küresel dağılımı.....	17
<b>Şekil 9.</b> Yanıtlı ve yanıtız gruplar arasında ALT ve AST düzeylerinin karşılaştırılması.....	33
<b>Şekil 10.</b> Anti-HBc IgG pozitifliği saptanan olgularda izole anti-HBc IgG pozitifliği oranı .....	33

## KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ

HBV:	Hepatit B virüs
OHB:	Okült (gizli) hepatit B
HCV:	Hepatit C virüs
WHV:	Dağ sıçanı hepatit virüsü
HIV:	İnsan immün yetmezlik virüsü
HBsAg:	Hepatit B yüzey antijeni
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
HCC:	Hepatoselüler karsinom
AST:	Aspartat amino transferaz
ALT:	Alanin amino transferaz
IFN :	İnterferon
IFN $\alpha$ :	İnterferon alfa
IFN $\beta$ :	İnterferon beta
IFN $\gamma$ :	İnterferon gamma
Peg-IFN $\alpha$ :	Pegile interferon alfa
TGF-1:	Transforming growth faktör beta 1
TNF- $\alpha$ :	Tümör nekrozis faktör alfa
RNA:	Ribonükleik asit
DNA:	Deoksiribonükleik asit
HBcAg:	Hepatit B kor antijeni
HBeAg:	Hepatit B “e” antijeni
HBsAg:	Hepatit B yüzey antijeni
Anti-HBc:	Hepatit B kor antijenine karşı gelişen antikor
Anti-HBe:	Hepatit B “e” antijenine karşı gelişen antikor
Anti-HBs:	Hepatit B yüzey antijenine (s antijeni) karşı gelişen antikor
cccDNA:	Kovelant bağlı kapalı sirküler DNA
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
NK:	Natural killer (doğal öldürücü) hücreler



DH:	Dendritik hücre
HBIG:	Hepatit B immünglobulin
OKT:	Ortotopik karaciğer transplantasyonu
KHC:	Kronik hepatit C
KVY:	Kalıcı virolojik yanıt
TSY:	Tedavi sonu yanıt
DEA:	Direkt etkili antiviral
mRNA:	Messenger RNA
ORF:	Açık okuma bölgesi
pgRNA:	Pregenomik RNA
RC-DNA:	Gevşek sirküler DNA
PKMH:	Periferik kan mononükleer hücreler
IU:	International Unit
HBx:	Hepatit B x proteini
ER:	Endoplazmik retikulum

**İTHAF**

Fizik öğretmenim Üzeyir Kırver nezdinde tüm  
lise öğretmenlerime ve canım anneme...

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca sundukları bilimsel, destekleyici ve verimli ortam için Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN'e

Bilimsel ve mesleki deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Sabahattin OCAK, Doç. Dr. Ömer EVİRGEN ve Doç. Dr. Vicdan KÖKSALDI MOTOR'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Selma İlkay ŞAHİN başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve çalışanlarına;

Tezimin laboratuvar çalışmalarında bana gösterdikleri destek ve sevecenlik için MKÜ Merkez Laboratuvarı PCR Birimi'ndeki teknisyen dostlarıma;

Zorlu eğitim ve meslek yaşamımda bana gösterdikleri sevgi, destek ve anlayış ile her zaman yanımda olan sevgili annem ve babam, Meryem ve Mahmut MUTLU'ya, canım kardeşim Ümmügül MUTLU KÖROĞLU'na, sevgili eşim Dr. Muhsin BAL'a, oğullarım Edebalı ve Timur Taha BAL'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

**Dr. Tayibe BAL**

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Okült hepatit B (OHB) enfeksiyonu HBsAg'nin yokluğunda, karaciğer dokusunda ve/veya serumda HBV DNA varlığı ile tanımlanır. KHC (kronik hepatit C) hastalarında prevalansının yüksek olmasının yanı sıra karaciğer hastalığının progresyonuna ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca interferon (IFN) bazlı rejimlerde tedavi yanıtını olumsuz etkilediği de öne sürülmektedir. OHB enfeksiyonunun KHC hastalarındaki klinik önemine rağmen, ülkemizde KHC hastalarındaki prevalansının irdelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma ile ülkemizdeki KHC hastalarında OHB prevalansının belirlenmesi ve OHB varlığının antiviral tedavi yanıtına etkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif çalışmaya, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran HBsAg negatif, KHC enfeksiyonu nedeniyle daha önce IFN  $\alpha$ /Peg-IFN  $\alpha$ 'yı içeren ikili veya üçlü antiviral tedavi almış toplam 100 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar tedavi yanıtına göre 2 gruba ayrıldı. Antiviral tedaviye yanıt alınamamış (tam yanıt/sırsız/kısmi yanıt/nüks) 50 hasta yanıt/sırsız (KVY elde edilememiş) hasta grubunu oluştururken, antiviral tedaviye yanıt alınmış 50 hasta da yanıtlı (KVY elde edilmiş) hasta grubunu oluşturmakta idi. Her iki hasta grubunda serum örneklerinde HBV DNA varlığı ile eş zamanlı anti-HBc IgG, anti-HBs, ALT ve AST tayini yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 100 hastanın 53'ünde (%53) anti-HBc IgG pozitifliği saptanırken, sadece 1 olguda (%1) HBV DNA pozitifliği saptandı. HBV DNA pozitif saptanan olguda anti-HBc IgG pozitif, anti-HBs negatif, ALT ve AST normal düzeylerde idi. Çalışmamızda yanıt/sırsız grupta HBV DNA ve anti-HBc IgG pozitifliği oranları yanıtlı gruba göre daha yüksek bulunmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla  $p=0.31$  ve  $p=0.07$ ). ALT ve AST değerlerinin her ikisi de yanıt/sırsız grupta, yanıtlı gruba göre anlamlı oranda daha yüksekti ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada elde edilen verilere dayanarak, ülkemizde KHC hastalarındaki OHB prevalansının beklenenden düşük olduğu ve antiviral tedavi yanıtının OHB varlığından etkilenmediği söylenebilir. Ancak Türkiye'deki gerçek prevalansının ve antiviral tedavi yanıtına etkisinin belirlenebilmesi için daha geniş hasta serileri ile yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. OHB gelişiminin önlenmesi ve OHB varlığının komplikasyonlar gelişmeden önce tespit edilebilmesi için, KHC'li olgular antiviral tedavi öncesinde OHB açısından taranmalıdır. Ancak bunun maliyet etkinliği bilinmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** okült hepatit B, kronik hepatit C, interferon alfa, pegile interferon alfa, kalıcı virolojik yanıt

## ABSTRACT

### **Prevalance of Occult Hepatitis B Infection in Chronic Hepatitis C Patients and Its Effect on The Response to Antiviral Therapy**

**Background and Aim:** Occult hepatitis B infection (OBI) is defined by the presence of HBV DNA in liver tissue and/or serum without detectable HBsAg. OBI is highly prevalent among HCV infected patients. It also contributes to the development of hepatocellular carcinoma (HCC), the progression of liver disease and may negatively affects the response to interferon (IFN) based antiviral therapy. Although the clinical significance of OBI in CHC (chronic hepatitis C) patients, to the best of our knowledge, there is no study that has investigated its prevalance in patients with CHC in our country. This study aimed to investigate the prevalence of OBI in patients with CHC in our country and its effect on the response to antiviral therapy.

**Patients and Methods:** This prospective study conducted in Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology with HBsAg negative 100 patients who received double or triple antiviral therapy including IFN $\alpha$ /Peg-IFN $\alpha$  for CHC. Patients were classified into two groups according to antiviral treatment response. SVR (sustained virological response) group which included 50 patients who achieved SVR and non-SVR (null responders/partial responders/relapsers) group that included 50 patients who failed to achieve SVR. One hundred serum samples which were obtained from patients were tested for HBV DNA, anti-HBc IgG, anti-HBs, ALT and AST.

**Results:** In this study 53% of patients were positive for anti-HBc IgG while only one (1%) patient was positive for HBV DNA. The patient who detected positive for HBV DNA was anti-HBc positive, anti-HBs negative and ALT/AST levels were normal. In our study HBV DNA and anti-HBc IgG pozitivity rates were higher in the non-SVR group than the SVR group, but this difference was not statistically significant ( $p=0.31$  and  $p=0.07$  respectively). ALT and AST levels were significantly higher in the non-SVR group than the SVR group ( $p< 0.05$ ).

**Conclusion:** According to the results of this study, the prevalance of OBI is lower than expected among CHC patients in our country and the response to antiviral therapy is not affected by the presence of OBI. However, multicenter studies with larger patient series should be conducted to determine the actual prevalance of OBI and its effect on response to antiviral therapy in Turkey. CHC patients should be screened for OBI before antiviral therapy to prevent occurrence of OBI and to detect the presence of OBI before the development of its complications. However, its cost effectiveness is unknown.

**Keywords:** occult hepatitis B, chronic hepatitis C, interferon alpha, pegylated interferon alpha, sustained virological response

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomu (HCC) içeren kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedenlerindedir. Dünya genelinde 350 milyon kişinin HBV ile karşılaşmış olabileceği ve yaklaşık 185 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (1-3). Her iki virüsün de bulaş yollarının ortak olması nedeniyle HBV/HCV koenfeksiyonu endemik bölgelerde ve parenteral enfeksiyon riski yüksek olan bireyler arasında hiç de nadir değildir (4).

HBV enfeksiyonunun teşhisi genellikle hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) saptanmasına dayanmakta ve bu antijenin kaybolması HBV klirensini işaret etmektedir (2). Bununla birlikte HBsAg negatif kan ürünlerinden de HBV bulaşı olabileceğinin gözlenmesi ve HBsAg negatif bazı hastaların serum ve doku örneklerinde HBV DNA varlığının gösterilmesi ile yeni bir klinik durum ortaya konmuş ve bu durum okült (gizli) hepatit B virüs enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır (5).

Okült hepatit B (OHB) prevalansı coğrafi bölge ve etnik kökenlere göre farklılık göstermekle birlikte genel HBV prevalansını yansıtır (6). Türkiye’de farklı hasta gruplarının değerlendirildiği çalışmalarda OHB prevalansı %0-36.4 olarak bildirilmiştir. OHB enfeksiyonu için tanımlanmış farklı risk grupları bulunmakla birlikte en yüksek prevalans kronik hepatit C (KHC) hastalarında saptanmış olup, bu oran Fransa’da yapılmış bir çalışmada %20’lere, Japonya’da yapılmış bir diğer çalışmada ise % 80’lere ulaşmaktadır (7-9). Ancak OHB’nin ülkemiz KHC hastalarındaki prevalansı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

KHC hastalarında OHB koenfeksiyonu varlığının karaciğer hastalığının seyrini olumsuz yönde etkilediği, hepatosellüler karsinom gelişme riskini arttırdığı ve interferon (IFN) bazlı rejimlerde tedavi yanıtını olumsuz etkilediği düşünülmektedir (10). KHC hastalarında OHB varlığı ile tedavi yanıtının azalması, mortalite ve morbiditede artışa neden olabilir. Öte yandan, OHB ile koenfekte KHC olgularında

antiviral tedavi ile kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde edilmiş olsa dahi ilerleyen süreçte siroz ve HCC gelişebileceği de bildirilmiştir (11). Bu nedenle, bu gizli enfeksiyonun KHC hastalarında erken tanısı ve tedavisi önem kazanmaktadır. Ancak literatürde antiviral tedavi almış KHC hastalarında OHB enfeksiyonunun rutin taranmasının yararlı olup olmayacağı konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Çalışmamızda ülkemiz KHC hastalarındaki OHB prevalansının belirlenmesi ve OHB enfeksiyonunun tedavi duyarlılığında azalmaya neden olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışmanın interferon alfa/pegile interferon alfa (IFN $\alpha$ /Peg-IFN $\alpha$ ) bazlı antiviral tedavi almış KHC hastalarında OHB enfeksiyonunun araştırılmasının gerekli olup olmadığı konusunda literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Hepatit C Virüs (HCV) Enfeksiyonu

#### 2.1.1 Hepatit C virüsü (HCV)

HCV ilk kez 1978 yılında Harvey Alter tarafından tanımlanmış ve non-A, non-B hepatit olarak adlandırılmıştır (12). Uzun yıllar süren araştırmalardan sonra 1989'da Michael Houghton ve arkadaşları kan transfüzyonunu izleyen hepatitin başlıca nedeni olduğu düşünülen viral ajanı izole etmiş ve bu patojeni HCV olarak tanımlamışlardır (13). Daha sonra non-A non-B transfüzyon sonrası hepatit olgularının neredeyse tamamının HCV enfeksiyonuna atfedilebileceği gösterilmiştir (14).

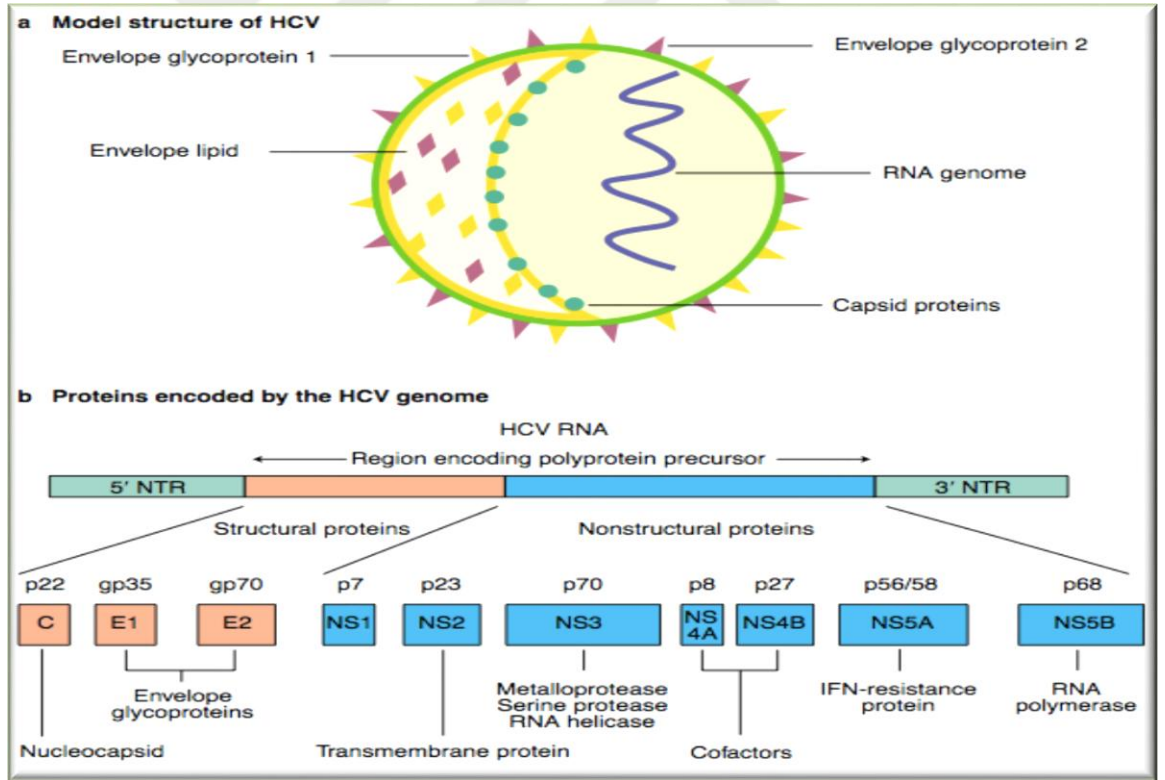
HCV, flaviviridae ailesinde yer almaktadır ve Hepacivirüs cinsinin tek üyesidir (15). Viral parçacık pozitif polariteli tek iplikçikli bir RNA (ribonükleik asit) genomunu içeren nükleokapsid ile bunu çevreleyen ve konak hücre membranından köken alan bir zarfı oluşturur (16). RNA genomu yaklaşık 9600 nükleotid uzunluğundadır ve hem 3' hem de 5' uçlarında protein kodlamayan iyi korunmuş bölgeler ile çevrili tek bir açık okuma çerçevesi bulundurmaktadır. Translasyon yaklaşık 3000 aminoasitlik bir öncü polipeptidin üretimi ile sonuçlanır. Hücresel ve viral proteazlar bu büyük proteini üç yapısal protein (kor proteini, E1 ve E2 zarf proteinleri), bir iyon kanalı (p7) ve altı yapısal olmayan protein (NS2, NS3A, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) olmak üzere daha küçük 10 viral gen ürününe bölerler (şekil 1).

Kor proteini nükleokapsidin ana bileşenidir (16, 17). E1 ve E2 glikoproteinleri hedef konakçı hücreye bağlanmadan ve viral girişten sorumludurlar. P7 proteini viral montaj için önemli olmakla birlikte, diğer yapısal olmayan proteinlerin aksine HCV RNA replikasyonu için elzem görünmemektedir (18, 19). NS3'den NS5B'ye uzanan poliprotein bölgesindeki yapısal olmayan proteinler ise,



RNA replikasyonu için gereklidir ve enfekte hücrelerin sitoplazması içinde membran-bağlantılı bir replikaz kompleksi içine monte edilmektedirler (15).

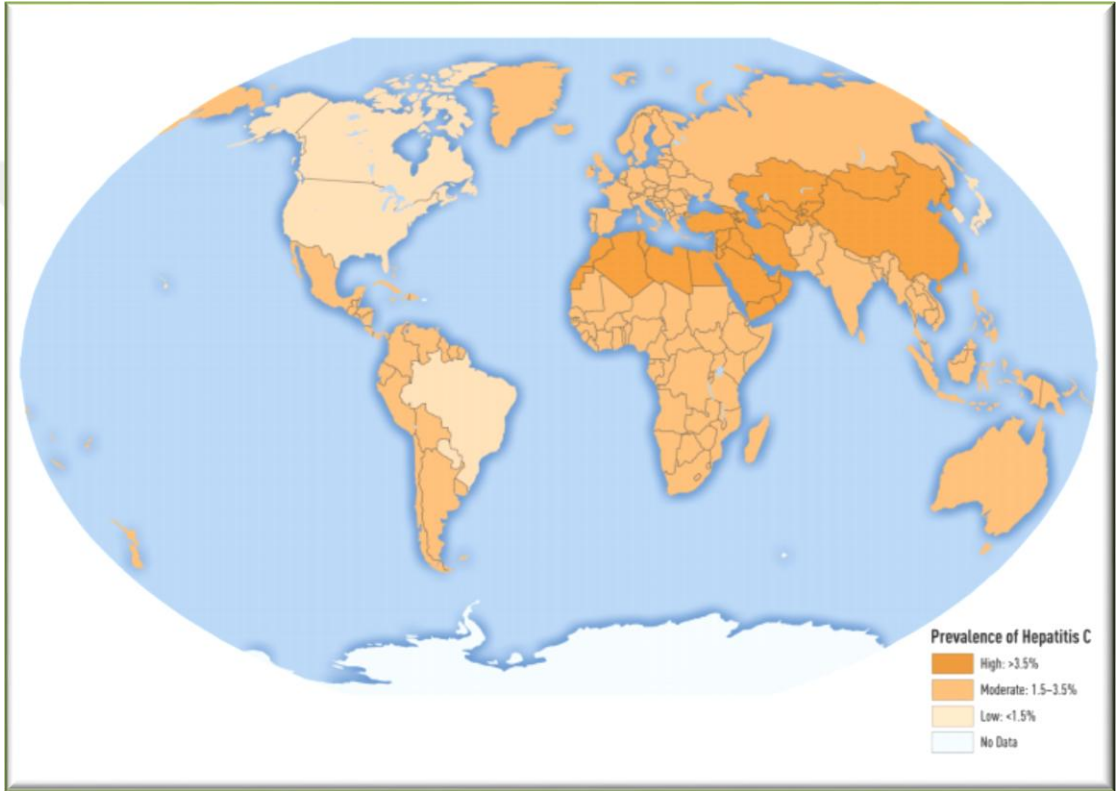
HCV, RNA bağımlı RNA polimerazda hata düzeltme özelliğinin olmayışı ve yüksek viral turnoverı (günde yaklaşık  $10^{12}$  virion üretildiği tahmin edilmektedir) nedeniyle genomda hatırı sayılır bir heterojenite ile sonuçlanan yüksek mutasyon hızına sahiptir (20). HCV, nükleotid dizilerindeki <%70 benzerlik (sekanslar arasındaki farklılık en fazla %34) temel alınarak genotiplere ayrılmıştır. Bazı genotiplerin içindeki daha yakın ilişkili HCV türleri (%75-80 sekans benzerliği) ise subtipleri oluşturmaktadır. Genotipler keşif sıralarına göre numaralandırılırken, subtipler içinde küçük harfler belirlenmiştir (21). HCV genomları arasındaki (ortalama %0.9) sekans varyasyonları ise HCV ile enfekte hastalarda türümsülerin (quasispecies) varlığına işaret etmektedir (22). Türümsü oluşumu konağın immün cevabından kaçış ve kronikleşme ile ilişkili görünmektedir (23).



Şekil 1. Hepatitis C virüsü (HCV): virüs yapısı ve genom organizasyonu (24).

### 2.1.2 Epidemiyolojisi

Dünya genelinde 185 milyondan fazla kişinin (dünya nüfusunun % 2.8'i) HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (15, 25). Dünyanın birçok yerinde endemik olmakla birlikte, bazı Afrika ve Asya ülkelerinde (%15'lere ulaşan) HCV enfeksiyonu prevalansı, Amerika (%1.7) ve Avrupa'ya (%1.03) kıyasla çok daha yüksektir (26, 27) (şekil 2).

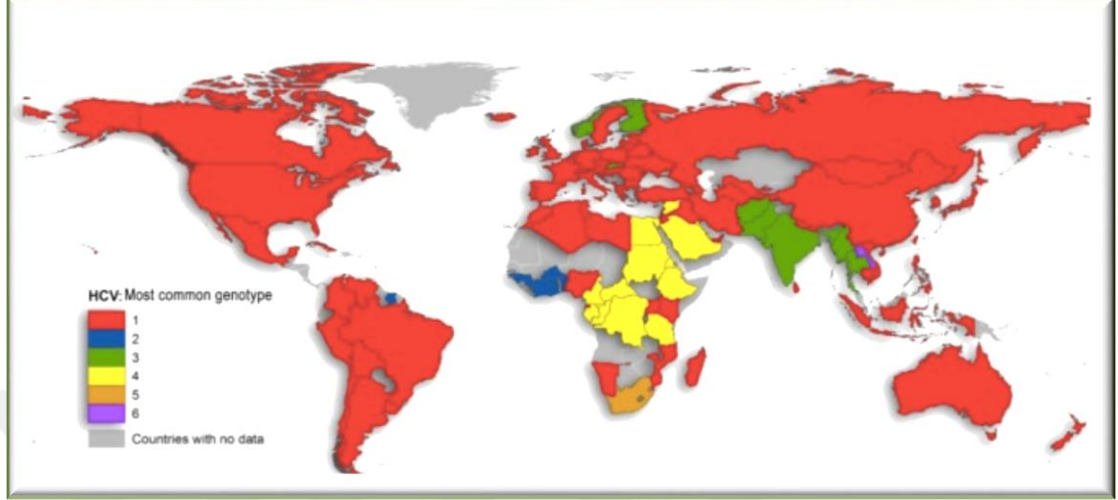


Şekil 2. HCV enfeksiyonunun küresel dağılımı (25).

Günümüzde nükleik asit dizi heterojenitelerine göre tanımlanmış 7 HCV genotipi ve 67 subgenotipi bulunmaktadır (28, 29). Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı (%46) genotip 1 (G1) ile enfektedir. Diğer genotiplerin yaygınlığı ise sırasıyla şöyledir; G3 (%22), G2 (%13), G4 (%13), G6 (%2) ve G5 (%1). Genotip 1b en sık görülen subtip olup tüm enfeksiyonların %22'sinden sorumludur (30).

HCV genotip 1, 2 ve 3 Batılı ülkelerde ve Uzakdoğu'da, genotip 4 Orta Afrika'da ve Orta Doğu'da, genotip 5 Güney Afrika'da ve genotip 6 Güneydoğu

Asya’da endemiktir. Bugüne kadar sadece bir HCV genotip 7 enfeksiyonu bildirilmiş olup, Kanada’da bir Orta Afrika göçmeninden izole edilmiştir (31, 32) (Şekil 3).



Şekil 3. HCV genotiplerinin küresel dağılımı (31).

Gower ve arkadaşlarının 2014’de yayınlanan HCV enfeksiyonun global prevalansı ve genotip dağılımının incelendiği çalışmalarında ülkemizdeki yetişkin anti-HCV prevalansı %1.0 (%0.6-%2.1) olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmanın verilerine göre ülkemizdeki HCV enfeksiyonlarının %83.7’sinin genotip 1b’ye bağlı geliştiği bildirilmiştir. Genotip 1a %8.1, genotip 3 %4.9, genotip 2 %2.2, genotip 4 ise %1.1 oranında görülmüştür (30).

Klinik seyir ve antiviral tedavilerin (mevcut ve yeni antiviraller) etkinliği genotiplere göre farklılık gösterdiğinden kişinin hangi HCV genotipi ile enfekte olduğunun bilinmesi önemlidir. Pan-genomik tedaviler pazara ulaşınca kadar KVV, tedavi süresi ve tedavinin maliyeti genotip dağılımından etkilenmeye devam edecek gibi görünmektedir (30).

### **2.1.3 HCV enfeksiyonunun klinik özellikleri**

#### **2.1.3.1 Akut HCV enfeksiyonu**

Akut olarak enfekte olan hastaların çoğunluğu (%70-80'i) asemptomatik olduğundan, akut HCV enfeksiyonu seyrek olarak teşhis edilebilmektedir (33). Akut HCV enfeksiyonu olan yetişkinlerin %20-30'unda ise kırıklık, halsizlik, iştahsızlık ve sarılık gibi semptomlar maruziyetten 3-12 hafta sonra gelişebilmektedir (34, 35).

Hepatosellüler hasarı gösteren serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri maruziyetten 2-8 hafta sonra yükselmeye başlar ve sıklıkla normalin üst sınırının 10 katına kadar ulaşabilir. HCV RNA ise maruziyetten 1-2 hafta sonra serumda tespit edilebilir (35, 36). HCV RNA ilk haftalarda hızla yükselir ve serum aminotransferaz düzeylerinin en yüksek değerlerine ulaşmasından ve semptomların başlamasından kısa bir süre önce pik yapar. Akut HCV enfeksiyonu ciddi seyirli olabilir, ancak fulminan karaciğer yetmezliği nadirdir (37).

#### **2.1.3.2 Kronik HCV enfeksiyonu**

Kronik HCV enfeksiyonu akut enfeksiyonun başlangıcı sonrasında en az 6 ay süreyle kanda HCV RNA'nın persiste etmesi ile tanımlanır. HCV, hastaların sadece %15-25'inde kendini sınırlayabilir. Enfekte hastaların yaklaşık %75-85'inde ilk 6 ay içerisinde viral klirens gerçekleşmemekte ve kronik hepatit gelişmektedir. Kronik HCV enfeksiyonu gelişme olasılığı enfeksiyon sırasındaki yaş, cinsiyet, etnik köken ve akut enfeksiyon sırasında sarılık gelişimini içeren bir çok faktörden etkilenmektedir (38).

Hastalar kronik evrede on yıllar boyunca semptomsuz olarak kalabilirlerse de, hepatik steatoz, progresif fibrozis, kompanse ve sonrasında dekompanse siroz ile en sonunda da HCC gelişebilmektedir (39). Karaciğer enzim (ALT) seviyesi ve viral yük genellikle karaciğer hasarı miktarı ile ilişkili değildir (20). Kronik olarak enfekte hastaların yaklaşık %20'sinde 20 yıl içerisinde siroz gelişmektedir. HCV ilişkili siroz gelişen hastalarda yıllık HCC insidansı ise %1-4'tür (40). Karaciğer fibrozunun ilerleme oranları oldukça değişken olup, alkol tüketimi, HCV enfeksiyonu başlangıcındaki yaş, karaciğer biyopsisindeki inflamasyon ve fibrozis derecesi, insan

immün yetmezlik virüsü (HIV) veya HBV koenfeksiyonu ve eşlik eden komorbid durumlardan etkilenir (38).

#### 2.1.4 Antiviral Tedavi

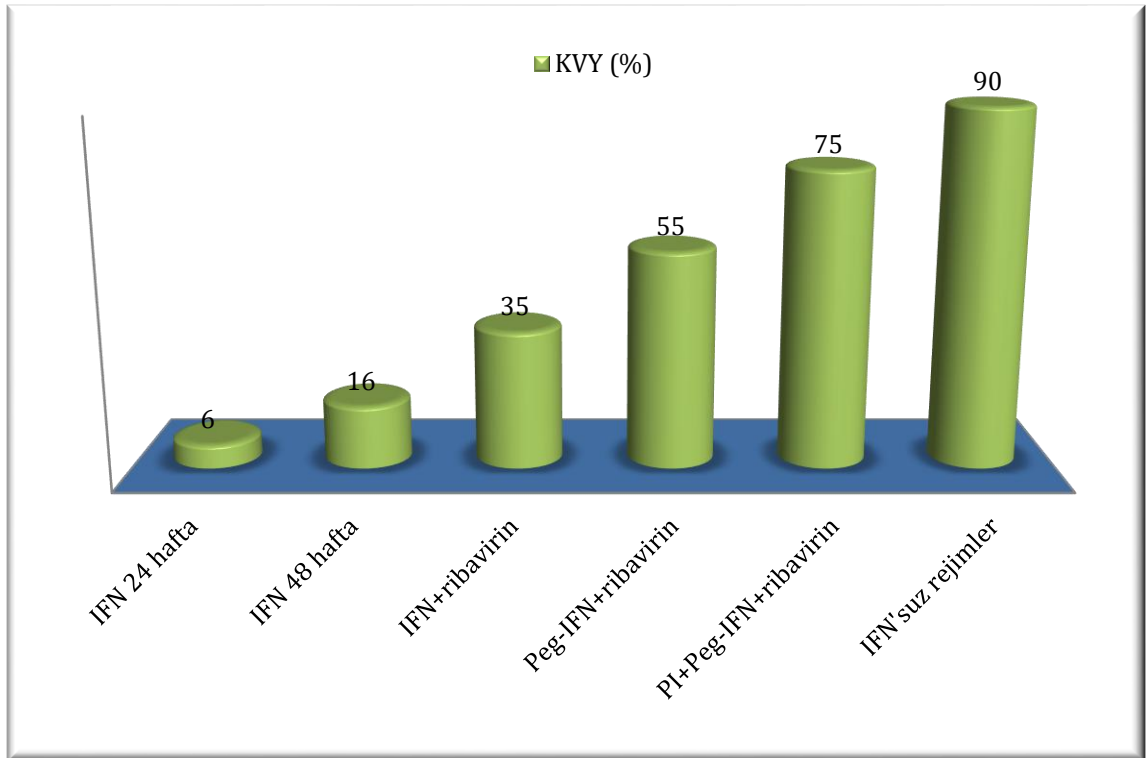
Tedavinin temel amacı enfeksiyonun eradikasyonu (kalıcı virolojik yanıtı ulaşılması) ile kronik hepatit C komplikasyonlarının önlenmesidir (41-43). IFN bazlı tedavilerden beri kullanıla gelen bir terim olan KVY, tedavi sona erdikten 12 hafta (KVY12) (SVR12) veya 24 hafta sonrasında (KVY24) (SVR24) HCV RNA'nın  $\leq 15$  IU/ml olması ile tanımlanmaktadır (41, 44). Tedavi bitiminde HCV RNA'nın saptanamaması tedavi sonu yanıt (TSY) olarak tanımlanırken, HCV RNA'nın TSY elde edilen bir kişide tekrar tespit edilmesi ise relaps olarak tanımlanır. HCV RNA'nın 24. haftada 2 log'dan daha az düştüğü kişiler tam yanıtsız olarak kabul edilirken, HCV RNA'sı azalmış ancak hiç negatifleşmemiş kişiler kısmi yanıtı olarak kabul edilirler (15).

Son 30 yılda kronik HCV tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. 1990'ların başında 6 aylık IFN- $\alpha$  monoterapisi kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde onay almış ilk tedavi olmuş ve bu tedavi ile %6-12 KVY oranları elde edilmiştir. Tedavi süresinin 12 aya uzatılması ile %16-20 ve IFN- $\alpha$  tedavisine ribavirinin de eklenmesi ile %35-40 KVY oranlarına ulaşılmıştır. Sonrasında IFN- $\alpha$ 'nın pegile formunun ribavirin ile kombine edilmesi ile KVY oranları %55-56'ya kadar yükseltilmiştir (45, 46). Peg-IFN $\alpha$  ve ribavirin tedavisine dayalı klinik araştırmalar ile genotip 2 ve 3'ün genotip 1 ile karşılaştırıldığında daha yüksek kür oranları ile ilişkili olduğu, genotip 2 ve 3 ile enfekte olgularda 48 hafta yerine 24 haftalık tedavi süresinin yeterli olduğu ortaya konmuştur (47-49).

HCV için bir hücre kültürü sisteminin geliştirilmesi ve sonrasında HCV yaşam döngüsünün detaylı karakterizasyonu, HCV replikasyon döngüsündeki basamakları direkt olarak hedefleyen yeni tedaviler olan direkt etkili antivirallerin (DEA) geliştirilmesine olanak sağlamıştır (50, 51). 2008 yılında ilk DEA'ler olan NS3/4A proteaz inhibitörleri tanımlanmış ve test edilmiştir (52, 53). 2011'de DEA'ler (telaprevir veya boceprevir) peg-IFN $\alpha$  ve ribavirin ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere HCV genotip 1 tedavisi için onay almış ve bu ajanlarla KVY oranları %75'lere ulaşmıştır (53-55). Ancak bu ajanların ciddi yan etkiler ve ilaç-ilâç

etkileşimleri ile ilişkili olmaları, karmaşık tedavi rejimlerine sahip olmaları ve sirotik hastalar ile önceki tedavisi başarısız hastalardaki KVY oranlarının daha düşük olması kullanımlarını kısıtlamıştır (53). 2011'den sonra daha az yan etki ile %90'lara ulaşan KVY oranları elde edilebilen yeni DEA'lerin geliştirilmesi ile interferonsuz rejimler gündeme gelmiş ve 2012'de NS3/4A proteaz inhibitörü Asunaprevir ve NS5A inhibitörü Daclatasvir'in birlikte kullanıldığı bir çalışma ile bu yoldaki ilk adım atılmıştır (56-58). Günümüzde peg-IFN $\alpha$  ile ribavirini içermeyen ve sadece oral antivirallerden oluşan kombine rejimler olan Ledipasvir (NS5A inhibitörü) ile Sofosbuvir (NS5B inhibitörü) ve 3'lü Paritaprevir-Ombitasvir-Ritonavir (sırasıyla NS3/4A-NS5A-NS5A inhibitörü) ile Dasabuvir (NS5B inhibitörü) kombinasyon tedavilerinin kullanımı ile %90'ların üzerinde KVY oranlarına ulaşabilmektedir (59, 60).

Yeni DEA'ler ile tedavi edilen hastaların çoğunda kür sağlanabilse de, bu yeni tedaviler re-enfeksiyonlara karşı koruma sağlayamayacaktır. Buna ek olarak yüksek maliyet ve ilaca dirençli varyantların gelişme riski yeni DEA'lerin kullanımını kısıtlayabilir (61). Bu nedenle düşük gelirli ülkelerde bulunan hastaların tedavi edilebilmesi için daha düşük maliyetli tedavilere ihtiyaç sürmektedir.



Şekil 4. Standart HCV tedavisinin gelişim süreci

#### **2.1.4.1 Pegile İnterferon $\alpha$ (Peg-IFN $\alpha$ )**

Peg-IFN $\alpha$ , güçlü antiviral özelliklere sahiptir. 2',5' – oligoadenilat sentetazı, çift sarmallı RNA tarafından aktive edilen protein kinaz ve miksovirus proteinleri gibi antiviral efektör proteinlerin ekspresyonunu indükleyerek işlev gören nonspesifik antiviral bir ajandır. Direkt antiviral özelliklerine ek olarak peg-IFN $\alpha$ , konak antiviral cevabındaki hücre ve molekülleri aktive ederek antiviral etkinliğine katkıda bulunabilecek immunomodülatör özelliklere de sahiptir. Ayrıca NK (doğal öldürücü hücreler) hücrelerinin, sitotoksik T lenfositlerin ve makrofajların fonksiyonlarını dolaylı olarak arttırabilir (43, 62).

#### **2.1.4.2 Ribavirin**

Ribavirin çeşitli RNA ve DNA (deoksiribonükleik asit) virüslerine karşı geniş antiviral etkiye sahip oral bir guanozin analogudur (63). Ribavirin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda immun yanıtın modüle edilmesi, inosin monofosfat dehidrogenazın inhibisyonu, HCV NS5B'nin doğrudan inhibisyonu ve mutagenезin indüklenmesi ribavirin olası etki mekanizmaları olarak bildirilmiştir (46).

#### **2.1.4.3 Direkt etkili antiviraller (DEA)**

**NS3/4A Proteaz inhibitörleri;** HCV'nin NS3/4A serin proteazını hedeflerler. Tedavi olarak onaylanmış ilk DEA'ler olan Telaprevir ve Boceprevir'in her ikisi de proteaz inhibitörüdür (54, 55). Simeprevir, peg-IFN $\alpha$  ve ribavirin ile kombine tedavide kullanılmak üzere onay almış 3. proteaz inhibitörüdür (64). Simeprevir, sofosbuvir ile birlikte interferonsuz bir tedavi rejiminde de test edilmiştir (65). Paritaprevir de, Ombitasvir, Ritonavir ve Dasabuvir ile kombine tedavide kullanılmak üzere onay almış bir başka proteaz inhibitörüdür (66, 67).

**Nükleoz(t)id NS5B inhibitörleri;** Bir RNA bağımlı RNA polimeraz olan NS5B proteinini inhibe ederler. Dirence karşı yüksek genetik bariyere sahip, pangenotipik aktivitede, bildirilmiş az sayıda ilaç-ilaç etkileşimi olan ve günde tek

doz kullanım kolaylığı sunan ajanlardır. Günümüze kadar bu grubun pazara ulaşabilmiş tek üyesi Sofosbuvir'dir. Bir dizi nükleoz(t)id inhibitörünün geliştirilmesi toksisite nedeniyle sonlandırılmıştır. Ancak umut verici bir dizi nükleoz(t)id inhibitörünün de faz II/III çalışmaları devam etmektedir (51). Sofosbuvirin interferonsuz rejimlerde Ledipasvir veya Simeprevir ile kombine kullanımının yüksek kür oranları (%93-99 arasında değişen) sağladığı gösterilmiştir (68).

**Non-nükleoz(t)id NS5B inhibitörleri;** Bu ajanlar NS5B polimerazın farklı allosterik bölgelerine bağlanarak, şekilsel değişikliklere neden olurlar ve polimerazı etkisiz hale getirirler (51). Bu gruptaki ajanlar daha az potent, sadece HCV genotip 1'e karşı spesifik etkili, dirence karşı düşük-orta genetik bariyere ve değişken toksisite profillerine sahiptirler (69). Sonuç olarak, bu ajanlar daha potent ve yüksek genetik bariyerli ajanlarla kombine olarak kullanılmalıdır. Bu grupta yer alan Dasabuvir, Paritavir ve Ombitavir ile tamamı oral antivirallerden oluşan bir kombinasyon tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (66, 67).

**NS5A inhibitörleri;** NS5A proteini viral replikasyonda ve enfeksiyöz virüs partikülünün toplanmasında rol oynar. Daclatasvir, Ledipasvir ve Ombitasvir HCV-1 için lisans almış üç NS5A inhibitörüdür. Daclatasvir daha geniş genotipik aktiviteye sahip olup, genotip 3 için lisans almış tek NS5A inhibitörüdür (51). Bu ajanların diğer DEA'lerle ribavirini içeren veya içermeyen kombine kullanımlarında genotip 1 enfeksiyonu olan hastalarda %89-100 arasında değişen KVV oranları bildirilmiştir (70, 71).

## **2.2 Hepatit B Virüs (HBV) Enfeksiyonu**

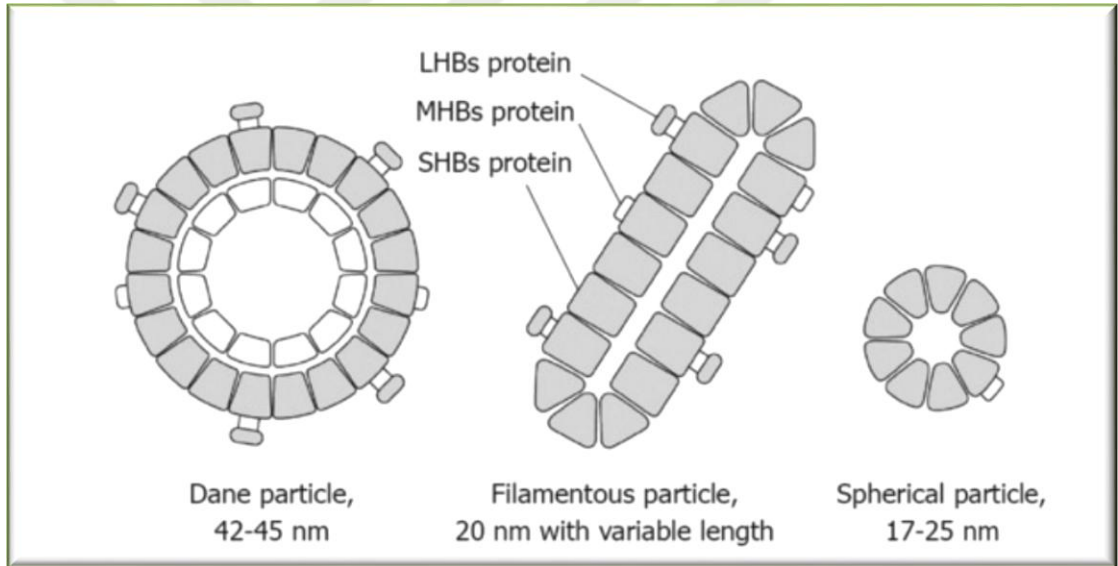
### **2.2.1 Hepatit B Virüsünün Yapısı**

HBV Hepadnaviridae ailesine ait reverse transkriptaz enzimine sahip kısmen çift iplikli bir DNA virüsüdür (40). Hepadnavirüsler primer olarak karaciğeri enfekte etmekte, ancak küçük miktarlarda hepadnaviral DNA böbrek, pankreas ve mononükleer hücrelerde de bulunabilmektedir (72, 73). HBV morfolojisi, genetik materyali, genom organizasyonu, genom replikasyonu ve genetik kontrolündeki farklı yönleriyle benzersiz bir virüsdür. Diğer virüslerin aksine, HBV üç farklı türde



virüs ilişkili partikül üretir. HBV ile enfekte kişilerden hazırlanan preparatlar elektron mikroskopunda incelendiğinde bunlar; 42-47 nm çapında sferik çift kabuklu partiküller, 20 nm çapında sferik partiküller ve 20 nm çapında değişken uzunluktaki filamanlardır (74) (Şekil 4).

42-47 nm çapındaki çift kabuklu partiküller Dane partikülleri olarak da bilinen gerçek enfeksiyöz partiküllerdir. Dane partikülleri viral nükleik asit içeren 25-27 nm ikozahedral simetrik nükleokapsidler, viral polimeraz ve ilgili proteinleri içermektedir. 20 nm çapındaki sferik ve filamentöz partiküller esas olarak yüksek oranda immünojenik viral yüzey proteini, HBsAg'den oluşurlar, ancak nükleokapsid ile viral nükleik asitten ve polimeraz aktivitesinden yoksun olduklarından nonenfeksiyözdürler (74). Aşı üretiminde bu partiküller kullanılmaktadır (72).



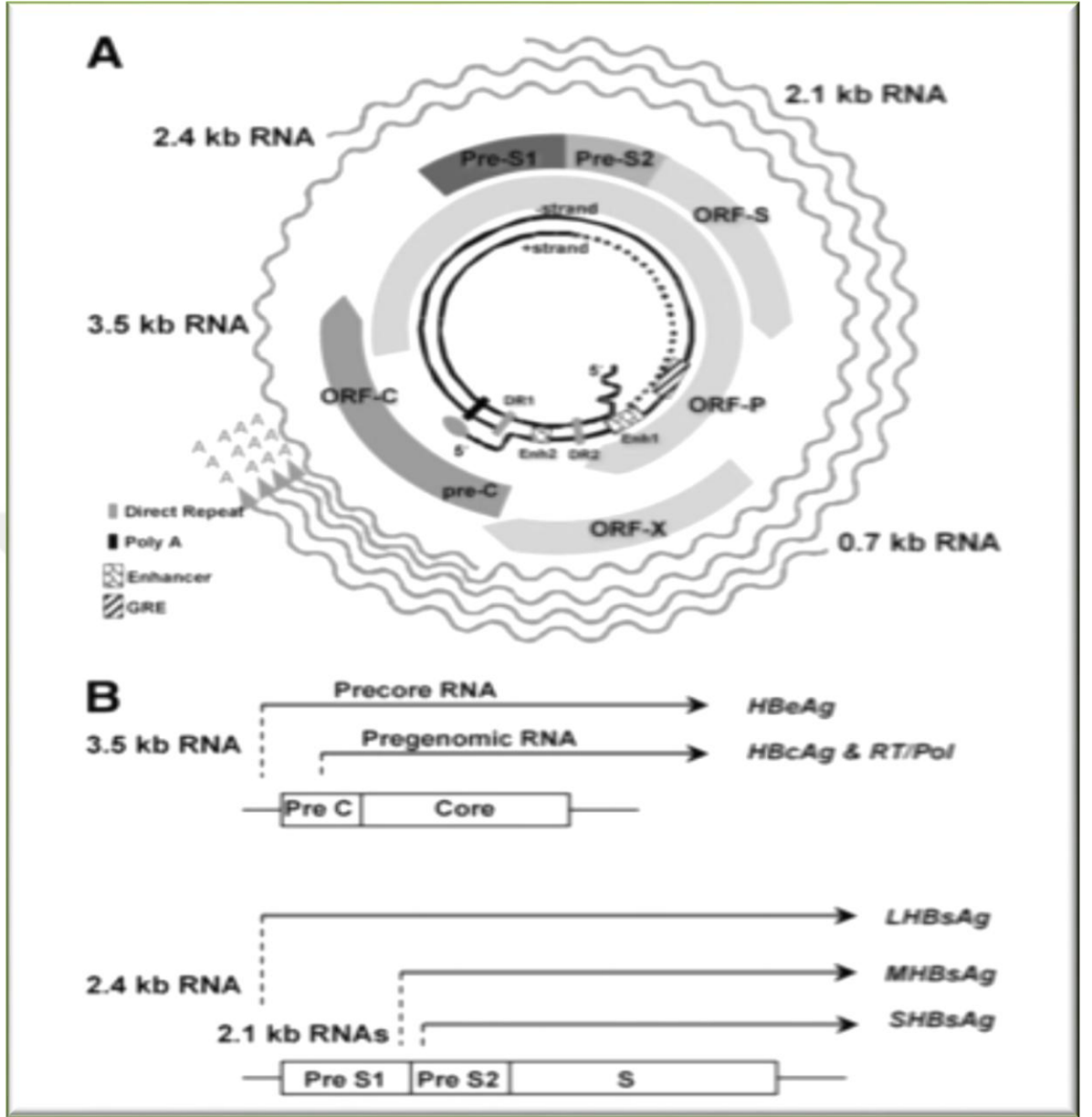
Şekil 5. Hepatit B virüsü (Dane partikülü) ve hepatit B yüzey antijen (HBsAg) partikülleri (75).

### 2.2.2 HBV Genomu

HBV genomu kısmen sirküler, çift sarmallı yapıda olup 3.2 kb uzunluğundadır ve dört adet açık okuma bölgesi (open reading frame=ORF) bulundurmaktadır. Genomun pre S-S (presurface-surface) bölgesi üç ayrı başlangıç kodunu aracılığıyla büyük yüzey proteini (L-Large), orta yüzey proteini (M-Medium) ve küçük yüzey proteini (S-Small) olmak üzere üç viral yüzey

glikoproteinini kodlar. L proteininin virionun konak hücreye bağlanmasında ve hücreden ayrılmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Pre C-C (precore-core) bölgesi, kapsid proteinleri olan hepatit B kor antijenini (HBcAg) ve hepatit B “e” antijenini (HBeAg) kodlar. P kodlama bölgesi aynı zamanda reverse transkriptaz fonksiyonu da gören DNA polimeraz için spesifiktir. X açık okuma bölgesi konak-hücre sinyal iletimini modüle eden ve konak ile viral gen ekspresyonunu doğrudan ve dolaylı olarak etkileyebilen viral X proteinini (HBx) kodlar. X protein aktivitesi in vivo replikasyon ve virüs yayılımı için mutlaka gereklidir. Ayrıca X proteinin karaciğer kanserinde rol oynadığı düşünülmektedir (73, 76, 77) (şekil 6).





Şekil 6. HBV genomu. (A) Genom organizasyonu (B) Viral transkriptler ve proteinler (78).

### 2.2.3 Viral Replikasyon

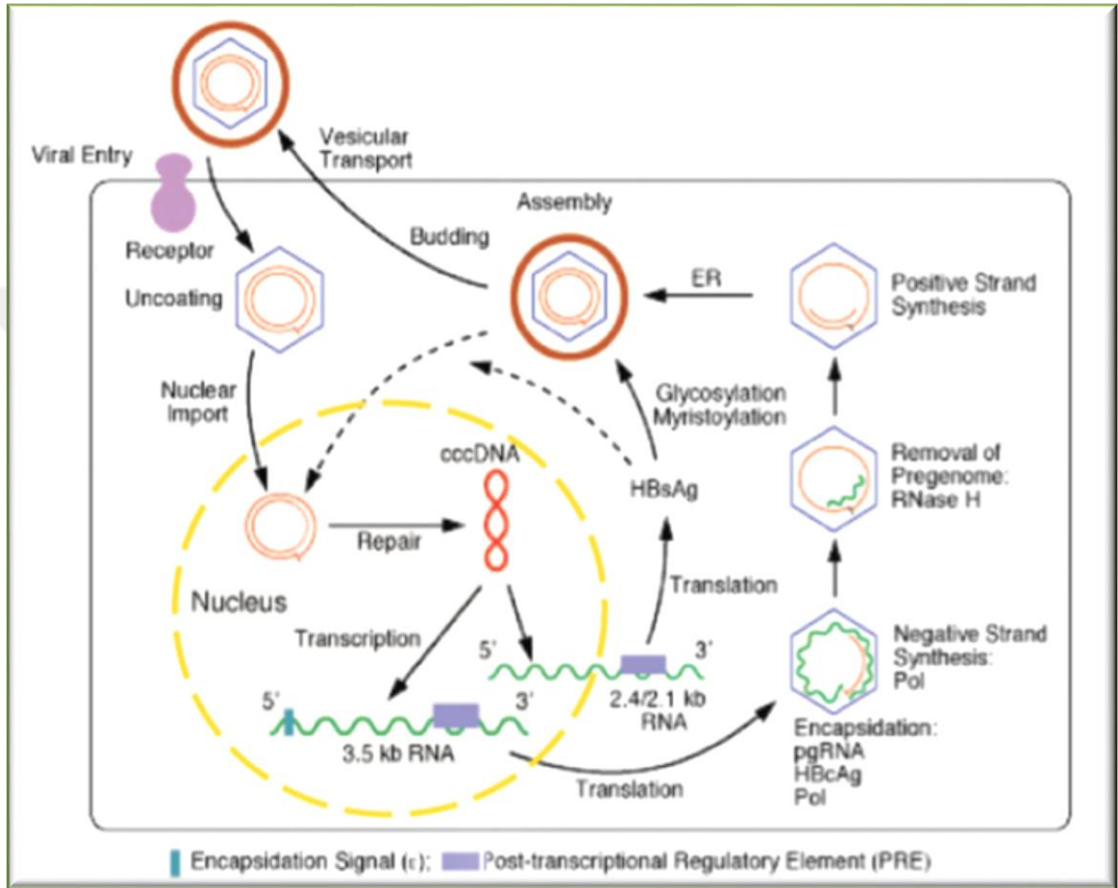
HBsAg'nin dış zarfta bulunan 3 formu (LHBsAg, MHBsAg, SHBsAg) insan karaciğeri hücrelerinin %80'inden fazlasını oluşturan hepatositlerin hücre membranına bağlanma yeteneğine sahiptirler. IgA reseptörü ve asialoglikoprotein reseptörleri de HBV'nin hepatositlere bağlanmasında görev alan reseptörler arasında yer almaktadır (79). LHBsAg ve MHBsAg reseptör bağlanmasından sorumlu olmalarının yanısıra virion hedef hücreye endositoz aracılığıyla girdiğinde hedef

hücresinin plazma membranını ile viral zarfın füzyonundan sorumludurlar. Membran füzyonu dış zarfın konak hücresinin sitoplazması içine salınan kordan ayrılmasını tetikler. Enfeksiyöz bir virionun içinde bulunan ve pozitif ipliğinde bir çentik ile negatif ipliğinde bir boşluğu içeren HBV genomu, kor bölgesinden gevşek sirküler DNA formunda (Relaxed Circular DNA, RC-DNA) salınır ve konak hücre çekirdeğine transloke olur. Transkripsiyon için gerekli olan kovalent bağlı kapalı sirküler DNA (cccDNA)'yı oluşturabilmek için çentik ve boşluk bölgeleri çekirdekte konak hücre polimeraz ve ligazı kullanılarak tamir edilmelidir. Çekirdek içerisindeki herhangi bir evrede cccDNA'nın herhangi bir segmenti konak hücre genomu içine rastgele entegre olabilir. Hücresel RNA polimeraz II, cccDNA'dan 4 farklı HBV messenger RNA (mRNA) sentezlenmesinden sorumludur: 1) pregenomik RNA (pgRNA), 2) PreS1 mRNA, 3) PreS2/S mRNA, ve 4) X mRNA. HBx, virionların içerisine paketlenmez ancak etkili bir HBV replikasyonunu sağlamada viral ve hücresel süreçleri etkileyen potansiyel işlevlere sahiptir (80).

pgRNA'dan virüse ait birkaç protein sentezlenir. Bunlar 1) HBeAg; HBV replikasyonunun arttığı dönemlerde hepatositlerden salgılanan çözünebilir bir antijen 2) yapısal kor proteini; yeni oluşan virionların kapsidleri için kullanılır ve 3) viral polimerazdır. pgRNA'nın bir kopyası, viral polimerazın bir kopyası ile birlikte yeni kapsidlerin içine paketlenir. Daha sonra reverse transkriptaz etkinliğine sahip viral polimeraz pgRNA'yı enfeksiyöz virionlar için gerekli form olan RC-DNA'ya çevirir. RC-DNA kapsid birleştirildikten sonra zarf ile kaplanmak üzere endoplazmik retikulum (ER) içine hareket edebilir veya ihtiyaç fazlası ise geri dönüştürülebilir ve RC-DNA genomu ilave cccDNA oluşturmak üzere tekrar çekirdeğe transloke edilebilir (80) (şekil 7).

Kapsid ER'a ulaştıktan sonra, virionun dış zarfını oluşturmak için HBsAg'nin tüm formları ile çevrelenir. Zarflı virionlar daha sonra başka hepatositleri enfekte etmek için konak hücreden tomurcuklanabilirler. Virionun tomurcuklanmasına ek olarak enfekte hepatositlerden iki tip HBsAg içeren subviral partikül de (sferik ve filamanlar) salınır. 22 nm'lik sferik partiküller sadece MHBsAg ve SHBsAg içerirken, uzun oval şekilli 22 nm çaplı filamanlar bunlara ek olarak küçük miktarlarda LHBsAg de içermektedir. Bu subviral partiküller akut ve kronik HBV ile enfekte hastaların kanında 1 viriona 100-1000 oranında tespit edilebilirler. Subviral

partiküller immunojenik SHBsAg' ye karşı immün cevabı uyarırlar. Ancak bu partiküller aynı zamanda immün sistemi şaşırtarak enfeksiyöz virionların immün sistemden kaçma ve HBV'nin yaşam döngüsünü devam ettirebilme şanslarını arttırlar (80).



Şekil 7. HBV replikasyon döngüsü (78).

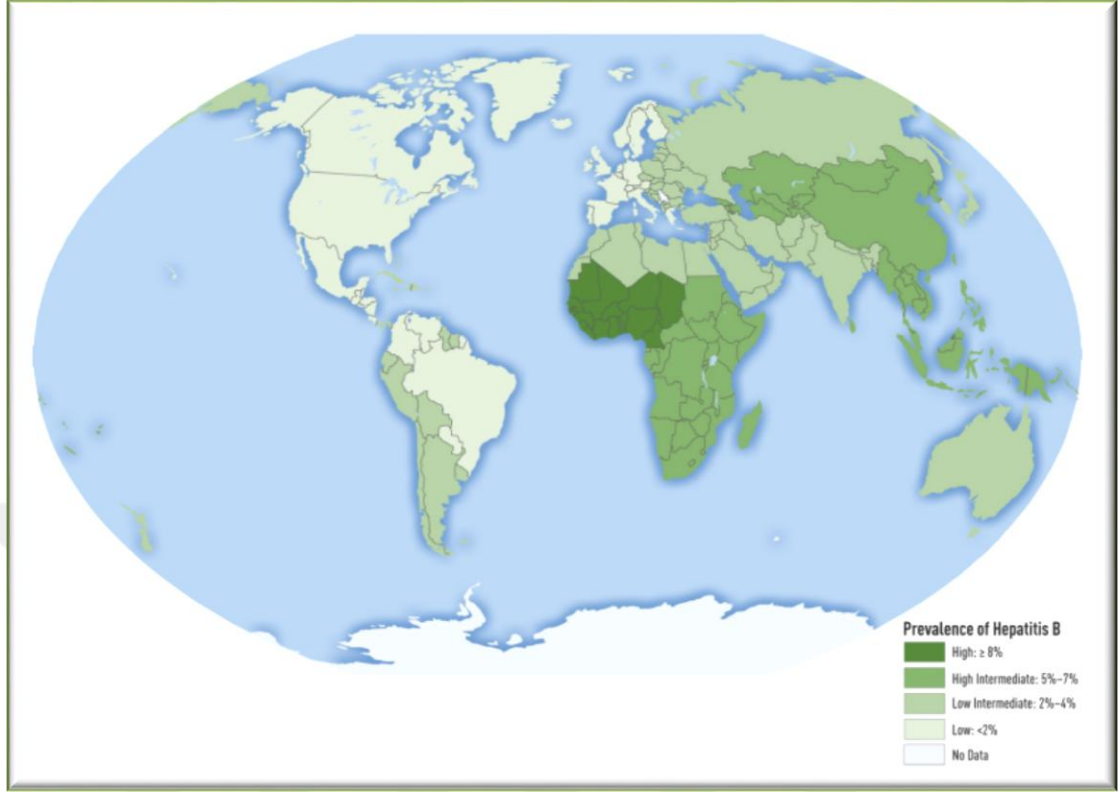
Hepatosit HBV ile enfekte olan primer hücre tipi olsa da ekstrahepatik hücre tiplerinin enfeksiyonu da bildirilmiştir (81). Periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH), kemik iliği hücreleri ve çeşitli ek hücrelerin HBV transkripti içerdiği rapor edilmiş olsa da tüm bu hücrelerde etkin bir HBV replikasyonunun meydana geldiği kuşkuludur (82).

#### 2.2.4 HBV İmmunopatogenezi

HBV, viral enfeksiyonun kendisinin enfekte hücelere zarar vermediği, nonsitopatik bir viral enfeksiyona neden olur (83). Konağın HBV'ye karşı olan immün yanıtı antiviral aktivitenin indüklediği hücre hasarı ve hücre ölümünden, klirensten veya enfeksiyonun persiste etmesinden sorumludur (84). Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBV DNA klirensi tümör nekrozis faktör alfa (TNF $\alpha$ ), interferon alfa/beta (IFN  $\alpha/\beta$ ) ve interferon gamma (IFN  $\gamma$ ) düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterir (85). Bu antiviral sitokinler CD4 T hücreleri tarafından üretilirler ve hem Kupffer hücrelerinin hem de dendritik hücrelerin (DH) aktivitelerine aracılık ederler (86). Sonrasında Kupffer hücreleri ve dendritik hücreler HBV spesifik T hücrelerinin olgunlaşmasına katılırlar (87). HBV ile enfekte hepatositlerin hasarı ve apoptozisi sitotoksik CD8 T hücreleri aracılığıyla gerçekleşmektedir (88). HBV persistansında ve kronik HBV enfeksiyonu gelişiminde CD4 ve CD8 T hücre yanıtlarının azalması, IFN üretiminde azalma ve DH fonksiyon defektleri gibi çeşitli faktörler rol oynamaktadır (83, 89, 90). Transforming growth faktör beta 1 (TGF-1) fibrotik sürecin önemli bir düzenleyicisi olduğundan HBV'ye karşı oluşan immün yanıt aynı zamanda karaciğer fibrozu gelişiminde de rol oynar (91, 92). Öte yandan HBV enfeksiyonu klirensinin mümkün olduğu kişilerde, B hücreleri HBV ile reenfeksiyona karşı uzun süreli koruma sağlayabilen koruyucu antikorları (anti HBs) üretirler (93).

#### 2.2.5 Epidemiyolojisi

Dünya nüfusunun yaklaşık %5'i (350 milyon kişi) HBV ile kronik olarak enfektedir ve her yıl HBV'ye bağlı 600,000'den fazla ölüm meydana gelmektedir (2). Kronik HBV enfeksiyonunun prevalansı dünya genelinde coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. DSÖ tarafından HBV enfeksiyonu prevalansına göre yüksek (>%8), orta (%2-7) ve düşük (<%2) endemite bölgeleri tanımlanmıştır (94) (şekil 8). Yüksek ve orta endemik bölgelerde HBV enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu okul öncesi dönemde vertikal ve horizontal yolla kazanılmaktadır (94, 95). Buna karşılık, düşük endemik bölgelerde bu enfeksiyon adolesan veya erişkinler tarafından ağırlıklı olarak parenteral veya cinsel yollardan kazanılmaktadır (96).



**Şekil 8.** Hepatit B yüzey antiijenemisinin küresel dağılımı (97).

Türkiye yaklaşık %4'lük HBsAg pozitifliği ile orta endemik bir ülke olarak kabul edilmektedir. HBsAg pozitifliği oranları ülkemiz içerisinde de bölgelere göre değişkenlik gösterir. Seroepidemiolojik çalışmalar tüm yaş gruplarında güneydoğudan batıya azalan bir yönelim göstermektedir (98). 1999-2009 yılları arasında yapılmış çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde Toy ve arkadaşları batı, orta ve doğu bölgelerinde HBsAg pozitifliği prevalansını sırasıyla %3.5, %4.9 ve %6.8 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada en düşük prevalansın 15 yaşından küçük çocuklarda (%2.8), en yüksek prevalansın ise 25-34 yaş grubunda (%6.4) gözlemlendiği bildirilmiştir (99).

### **2.2.6 Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri**

Hepatit B aşısının varlığına rağmen, HBV enfeksiyonu halen küresel bir halk sağlığı sorunudur. Primer HBV enfeksiyonu duyarlı kişilerde semptomatik veya

asemptomatik olabilir ve özellikle genç bireylerde akut faz boyunca nadiren fulminan hepatit gelişebilir. Primer enfeksiyonların çoğu virüsün klirensi ve bağışıklığın gelişimi ile kendini sınırlar. Ancak yetişkinlerin yaklaşık %3-5'inde ve çocukların %95'inde kronik enfeksiyon gelişir. Uzun süreli enfeksiyonlarda ise siroz ve HCC gelişme riski artar (100). Persistan enfeksiyonlar kendi serolojik profillerine göre üç farklı klinik antiteye ayrılabilir; kronik HBV, inaktif veya asemptomatik taşıyıcılar ve OHB (88) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda tipik serolojik profiller (83 nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

Serolojik testler	HBV immünizasyonu	Akut HBV	HBV'den iyileşme	Kronik HBV	Sağlıklı/inaktif taşıyıcı	OHB
Anti-HBs	+	-	+	-	-	-/+
Anti-HBc IgG	-	+	+	+	+	-/+
Anti-HBe	-	-	+	-	+	-/+
HBsAg	-	+	-	+	+	-
HBeAg	-	+	-	+	-	-/+
HBV DNA	-	+	-	+, >10 <sup>5</sup> kopya	+, <10 <sup>5</sup> kopya	+, <10 <sup>3</sup> kopya

### 2.2.6.1 Akut HBV Enfeksiyonu

Akut HBV enfeksiyonu ortalama inkübasyon süresi 90 gün (60-150 gün) olan ve HBV maruziyetinin ilk altı ayı içinde meydana gelen karaciğer hasarının ani klinik, biyokimyasal ve/veya histopatolojik yansıması olarak tanımlanabilir. Semptomların başlamasından sonraki altı ay içinde vakaların %90'ından fazlasında kendiliğinden iyileşir (101-103). Akut hepatit B diğer akut hepatitlerle benzer şekilde sıklıkla halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ alt kadranda hassasiyetten oluşan grip benzeri bir sendromdur. Fizik muayene bulguları sarılık ve hepatomegalidir. Sarılık gelişme olasılığı yaş ile ters orantılıdır. Semptomatik hepatit 5 yaşın altındaki çocukların %10'unda, yetişkinlerin %30-80'inde gelişir (2, 104). Semptomlar ve sarılık genellikle 1-3 ay sonra kaybolur, ancak bazı hastalarda serum aminotransferaz düzeylerinin normalleşmesi sonrasında bile uzamış yorgunluk görülebilir (105). Akut HBV enfeksiyonunda ALT ve AST (aspartat amino transferaz) düzeyleri 1000-2000 IU/L'e kadar yükselmektedir ve tipik olarak ALT düzeyleri AST düzeylerine göre daha yüksek olmaktadır. Serum bilirubin düzeyleri



anikterik hepatitli hastalarda normal olabilir. Serum aminotransferaz normalleşmesi genellikle 1 ila 4 ay içinde oluşmaktadır. Altı aydan daha uzun süren persistan serum ALT yüksekliği kronik hepatite ilerleme göstergesidir (104). Akut HBV enfeksiyonu, hepatit B kor antijenine karşı gelişen IgM antikor (anti-HBcIgM)'nun gelişimini takiben hepatit B kor antijenine karşı gelişen IgG antikor (anti-HBcIgG)'nun gelişimi ile karakterizedir. Serum HBsAg ve HBV-DNA gibi viral replikasyon markırları anti-HBc IgG ile aynı anda saptanabilir. HBV DNA, HBeAg, HBsAg ve anti-HBc IgM kaybı ile hepatit B “e” antijenine karşı gelişen antikor (anti-HBe) ve hepatit B yüzey antijenine karşı gelişen antikor (anti-HBs) gelişimi immunitenin göstergeleridir. Akut hepatit B'den iyileşen hastalarda muhtemelen gerçekte kür elde edilememekte, çünkü klinik iyileşmeden uzun yıllar sonra hastaların önemli bir kısmında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HBV DNA saptanabilmektedir (2, 106).

Fulminan hepatit akut hepatit B'nin şiddetli bir formudur (101). Hastalar tipik olarak semptomların başlangıcının ilk bir ayında koagülopati, ensefalopati ve serebral ödem gibi karaciğer yetmezliği bulgularının eşlik ettiği hızlı ilerleyen akut hepatit ile prezente olmaktadır. Fulminan HBV enfeksiyonunda mortalite oranları %0,4-53 aralığında değişmektedir (107, 108). Fulminan hepatitteki karaciğer hasarının şiddeti konağın şiddetli immün cevabının göstergesi olup, hızlı viral klirens ile ilişkilidir (34). Laboratuvar testlerinde erken klirens nedeniyle HBsAg saptanamaz iken, anti-HBc IgM ve HBV DNA pozitif olacaktır (2).

Yetişkinlerde fulminan hepatit gelişme olasılığı %1'den az, kronik HBV enfeksiyonuna ilerleme olasılığı ise %5'den az olduğundan akut HBV enfeksiyonlarında antiviral tedavi genellikle önerilmez. Akut HBV'nin tedavisi hastaların çoğunluğunda esasen destekleyicidir. Ciddi ve uzamış seyirli enfeksiyonlarda, diğer hepatit virüsleri ile ko-enfekte olan veya altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda, immünsüpresyonu olan hastalarda, karaciğer transplantasyonuna gidilebilecek fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarda HBV polimeraz inhibitörleri ile antiviral tedavi önerilebilir (109, 110).

### 2.2.6.2 Kronik HBV Enfeksiyonu

Kronik HBV enfeksiyonu, enfekte bir hastanın serumunda 6 aydan daha uzun süreli HBsAg varlığı veya anti-HBc IgM negatif bir hastada HBsAg varlığı olarak tanımlanabilir (103). Kronik olarak enfekte hastaların çoğu ilk enfeksiyondan 10-30 yıl kadar sonra HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu ile prezente olmaktadır (111).

Kronik enfeksiyonun doğal seyri virüs–konak etkileşimine dayanan dört fazı içerir; immün tolerans, immün klirens (HBeAg pozitif), düşük veya nonreplikatif faz (inaktif hepatit B fazı) (HBeAg negatif) ve reaktivasyon fazı (2, 112, 113).

İlk faz olan immün tolerans fazı, HBeAg varlığı, oldukça yüksek serum HBV DNA düzeyleri, normal veya minimal yüksek aminotransferaz düzeyleri ve normal karaciğer histolojisi veya minimal histolojik aktivite ile karakterizedir. İmmün tolerans faz perinatal enfekte kişilerde 10-30 yıl boyunca persiste edebilir, ancak genellikle çocukluk ya da erişkin dönemde kazanılmış HBV enfeksiyonunda kısa ömürlüdür yada yoktur.

İkinci faz (immün klirens fazı) virüse immün toleransın sona erdiği ve immün cevabın enfekte hepatositleri öldürmeye başladığı fazdır. Bu faz dalgalı ancak progresif olarak azalan HBV DNA, yüksek ALT seviyeleri ve hepatik nekroinflamasyon ile karakterizedir (114). HBeAg'nin Anti HBe'ye serokonversiyonunun görüldüğü fazdır (113).

Üçüncü faz olan düşük veya nonreplikatif faz (inaktif hepatit B fazı) virüse karşı immün kontrolün daha iyi olduğu fazdır (2, 115). Bu fazda HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, HBV DNA düzeyleri < 2000 IU/mL ( $10^4$  kopya/mL), ALT normal veya normalin üst sınırında ve karaciğer histolojisi normaldir.

Kronik olarak enfekte olan hastaların yaklaşık % 15-24'ünde inaktif taşıyıcılık fazından HBV replikasyonunun reaktif olduğu enfeksiyonun dördüncü fazına ilerleme görülebilir. Bu fazda serumda HBsAg, anti-HBe ve HBV DNA saptanabilirken, HBeAg saptanamaz, ALT düzeyleri artmış olup, karaciğer dokusunda nekroinflamasyon görülür (113, 116, 117).

Yıllık siroz insidansı HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda %8-10, HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda ise %2-6

olarak tahmin edilmektedir. HCC'nin yıllık insidansının sirotik olmayan taşıyıcılar için %1 ve sirozlu hastalar için %2-3 olduğu tahmin edilmektedir (113).

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde nadiren HBsAg klirensi görülebilir. Yıllık HBsAg klirensi Batılı hastalarda %2'nin altında iken bu oranın Asya kökenli hastalarda daha düşük (%0.1-0.8) olduğu tahmin edilmektedir. HBsAg seroklirensinden önceki 3 yıl boyunca HBsAg seviyelerinde hızlı bir azalma görülebilir (118-120). HBsAg kaybı olursa, prognozun iyi olacağı kabul edilir. Ancak bazı hastalarda HBsAg klirensine rağmen siroz ve HCC gelişebilir. Bu fenomenin HBsAg'nin kaybına rağmen HBV DNA'nın hepatositlerde varlığını sürdürmeye devam etme gerçeğine bağlı olduğu düşünülmektedir (121).

## **2.3 Okült Hepatit B (OHB) Enfeksiyonu**

### **2.3.1 Tanımı**

OHB enfeksiyonu serumda HBsAg negatif iken, karaciğer dokusunda ve/veya serumda duyarlı tanı testleri ile düşük seviyeli HBV DNA (<200 IU/mL) tespiti olarak tanımlanır. Aşık hepatitis B enfeksiyonu olan olgular ile kıyaslanabilir düzeylerde HBV DNA titreleri saptanan olgularda yanlış (false) OHB akılda tutulmalıdır. Yanlış (false) OHB genellikle rutin tanı testleri ile tespit edilemeyen modifiye bir HBsAg üreten S gen kaçış mutantları ile gelişmiş enfeksiyonlarda görülmektedir (122-124).

HBV antikor profiline dayanarak OHB; seropozitif (anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitif) ve seronegatif (anti-HBc ve anti-HBs negatif) olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Seropozitif bireyler, anti-HBs saptanan veya saptanamayan anti-HBc pozitif olgular olmak üzere iki alt gruba daha ayrılabilirler. HBV DNA saptanma oranları anti-HBc pozitif ancak anti-HBs negatif olgularda en yüksek olup, bu kişilerin daha enfeksiyöz olması muhtemeldir. Seronegatif bireylerde ise HBV DNA düzeyleri orta seviyelerdedir (88, 122, 125).

Seropozitif OHB olgularında, serum HBsAg akut hepatitis B nin iyileşmesini takiben veya kronik HBsAg pozitif enfeksiyonda yıllar içerisinde negatifleşmiş olabilir. Seronegatif OHB olguları ise hepatitis B spesifik antikorlarını zaman içerisinde progresif olarak kaybetmiş olabilirler veya hepadnavirüs enfeksiyonlarının

dağ sıçanı hepatit virüsü (WHV) ile oluşturulan dağ sıçanı modelinde gözleendiği gibi olgular enfeksiyonun başlangıcından itibaren seronegatif olabilirler (122, 126).

### **2.3.2 Epidemiyoloji**

Dünya genelinde OHB prevalansının %1 ile %95 arasında değiştii görülmektedir (88, 123, 127, 128). Dünyanın farklı bölgelerinde ve farklı hasta kategorilerinde OHB prevalansını belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen laboratuvar tekniklerindeki standardizasyon eksikliği ve hastaların çalışmaya alınma kriterlerinin birbirinden farklı olması anlamlı bir karşılaştırma yapılmasına izin vermemektedir (122).

Ancak yapılmış bireysel çalışmaların verileri göz önüne alındığında Asya'da OHB prevalansı yüksek gibi görünmektedir. HBV enfeksiyonu için risk altında olan toplumlarda yapılan çalışmalarda daha yüksek OHB oranları beklenirken, bu oran immünesüpresif toplumlarda (HIV ile enfekte hastalar gibi) çok daha yüksek olabilir.

Buna ek olarak kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde de (özellikle kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda) OHB'nin oldukça yaygın görüldüğünü işaret eden önemli kanıtlar vardır. HCV ile enfekte hastaların OHB prevalansının en yüksek olduğu hasta grubu olduğu kabul edilmektedir. Özellikle Akdeniz havzasındaki HCV ile enfekte hastaların yaklaşık üçte birinde HBV DNA saptanabilirken bu oran Uzakdoğu Asya ülkelerinde daha da yüksektir. Kriptojenik (nedeni bilinmeyen) karaciğer hastalığı olan ve özellikle sirozu olan hastalarda da OHB sıklığı artmaktadır. Ancak bunun aksine kan donörleri gibi kontrol popülasyonlarında OHB nadiren tespit edilmektedir (7, 88).

### **2.3.3 OHB Enfeksiyonunun Olası Moleküler Mekanizmaları**

Bazı araştırmacılar HBsAg tespiti için kullanılan enzim immünoassay testinin, HBV DNA tespiti için kullanılan polimeraz zincir reaksiyonuna göre daha az duyarlı bir tetkik olmasının, OHB kliniğini açıklayabileceğini savunmaktadırlar. Ancak tetkik duyarlılıklarındaki bu fark, OHB'de gözlenen karakteristik düşük replikasyon oranlarını açıklayamaz (88, 123). OHB enfeksiyonu gelişimi viral ve

konak faktörleri arasındaki etkileşim ile ilişkili görünmekte olup farklı mekanizmaları içerebilir (129).

### **2.3.3.1 Konak Faktörleri**

Replikasyon defekti olan virüsler ile enfeksiyon; OHB kliniğini teorik olarak açıklayabilirse de hastaların büyük bir kısmında cccDNA, RNA transkriptleri ve pregenomik replikatif RNA ara ürünlerinin saptanması, okült enfeksiyonların çoğunun wild tip virüsün düşük seviyeli replikasyonuna bağlı geliştiğini düşündürmektedir (130, 131). Bu da OHB gelişiminde viral faktörlerden çok konak ilişkili faktörlerin sorumlu olduğunu akla getirmektedir (132).

Uzun yıllardır yapılan çalışmalarla görünüşte HBV klirensi gelişmiş olguların karaciğerinde düşük, ancak saptanabilir düzeylerde HBV DNA varlığının sürdüğü bildirilmiştir (133). Bunu destekler şekilde birçok klinik gözlemlerde immünsüpresif koşullarda OHB reaktivasyonunun gerçekleşebileceği gösterilmiştir (134). Bu durum okült enfeksiyon sırasında oluşan immün sistem fonksiyonundaki değişiklikler nedeniyle konak immün sistemi ile virüs arasındaki dengede kırılma ile açıklanabilir ve OHB reaktivasyonu ile sonuçlanabilir. Bu bulgular OHB gelişiminde konağın immün sisteminin önemli bir rol oynadığı hipotezini kuvvetle desteklemektedir (123).

Yapılmış diğer in vitro çalışmalarda akut HBV enfeksiyonunda klinik iyileşme olduktan birkaç yıl sonrasında bile güçlü antiviral T hücre yanıtı gösterilmiştir (131). Bellek T hücre immün reaksiyonuna ek olarak TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi sitokinlerin de OHB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (135, 136).

### **2.3.3.2 Viral Faktörler**

OHB enfeksiyonu olan donörlerden karaciğer nakli ve kan ürünü transfüzyonu aracılığı ile akut HBV'nin bulaşabilirliği defektif virüslerin varlığını desteklemektedir (137-139). HBV'nin X bölgesindeki mutasyonlar, X proteininin viral replikasyon için gerekli konak hücresel proteinlerin transaktivasyonunu sağlama yeteneğini azaltarak replikasyonun ve HBV DNA ekspresyonunun

baskılanmasına neden olabilir (140). HBsAg kodlama veya transkripsiyon kontrol bölgelerindeki mutasyonlar da antijeniteyi ve ekspresyon seviyelerini değiştirerek OHB gelişimine neden olabilirler (141-143).

Çalışmalar okült HBV genomunda çok sayıda farklı delesyonların ve mutasyonların var olduğunu göstermiştir. Bu tür bir çalışmada Vivekanandan ve arkadaşları beş okült HBV enfeksiyonu vakasının yanısıra HBsAg pozitif kontrol vakalarında HBV DNA sekans analizi yapmışlardır. Belirlenen mutasyonların gen içerisinde buldukları lokalizasyonlar okült ve nonokült HBV örnekleri arasında benzer bulunurken, okült şuslarda bulunan ancak HBsAg pozitif şuslarda bulunmayan herhangi bir mutasyon tespit edilememiştir. Bununla birlikte metilasyon paterninde okült ve nonokült örnekler arasında bazı farklılıklar bulunması, bu gibi epigenetik değişikliklerin okült HBV patogenezinde bir rol oynayabileceği düşüncesini akla getirmiştir (144, 145).

### **2.3.3.3 Koenfeksiyon**

Koenfeksiyonu olan olgularda HBV'nin etkinliği diğer infeksiyöz ajanlar tarafından zayıflatılmış olabilir (134). Örneğin, şempanze modelleri ve insanlar üzerinde yapılmış çalışmalarda kronik HBV ve HCV ile koenfekte bireylerin ve şempanzelerin daha düşük HBV DNA düzeylerine ve belirgin olarak daha yüksek HBsAg klirens oranlarına sahip oldukları gözlemlenmiştir. Bu durum HBV replikasyonu ve gen ekspresyonunun OHB'de nasıl etkilendiğini açıklamaya yardımcı olabilir (129, 145, 146)

Shih ve arkadaşları HCV yapısal genleri ile transfekte edilmiş klonlanmış HBV DNA içeren bir insan hepatositinde in vitro çalışmalar gerçekleştirmişlerdir. HCV yapısal genlerinin varlığı ile HBV spesifik majör transkriptlerinin ve HBV antijenlerinin 2-4 kat, HBV viral partiküllerinin salgılanmasının da 20 kat kadar azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu baskılanmanın HCV'nin kor proteini aracılığı ile gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir (147).

Aslında bir dizi in vitro çalışma ile de HCV “kor” proteininin HBV replikasyonunu güçlü bir şekilde baskıladığı açıkça ortaya konmuş ve en yüksek OHB prevalansı HCV ile infekte hastalarda gösterilmiştir (7, 88, 148). Bununla

birlikte yapılmış daha yeni çalışmalar HBV ve HCV arasındaki etkileşimle ilgili şüphelere neden olmuş, tam uzunluktaki HBV genomları ve HCV replikonları (böylece çalışma tek bir HCV proteini ile sınırlandırılmamakta) ile gerçekleştirilmiş in vitro ko-transfeksiyon deneylerinde iki virüs arasında bir interferans gösterilememiştir (149).

Özetle mevcut veriler ile HCV'nin OHB oluşumunu uyarmadaki rolüne ilişkin kesin bir sonuca varılamamaktadır. Benzer şekilde HIV pozitif bireylerde okült veya aşikar HBV koenfeksiyonu sık görülmekle birlikte, HIV'in HBV üzerindeki olası doğrudan etkileri için bir kanıt bulunmamaktadır (134).

#### **2.3.4. Tanı ve Tanı Yöntemleri**

HBsAg ve HBV DNA ölçümünde en uygun metodolojiyi belirlemek önemlidir (88, 125). HBsAg ticari testlerinin çoğu vahşi tip virüsün tüm genotiplerini ve subtiplerini tespit edebilir ancak bazıları S bölgesindeki mutasyonları kaçırabilirler. Klinisyenler bunu akılda tutmalıdır, çünkü bazı hastalar sadece HBsAg'lerinin saptanamamasına yol açan bir mutasyon nedeniyle OHB (false OHB) tanısı alabilirler (150).

Karaciğer dokusundaki HBV DNA'nın serumda HBV DNA yokluğunda da tespit edilebilmesi ve cccDNA'nın hepatositlerde persiste etmesi nedeniyle OHB tanısında altın standart, karaciğer dokusundan DNA ekstraksiyonuyla HBV DNA'nın" tespit edilmesidir. Ancak karaciğer numuneleri vakaların sadece bir kısmında elde edilebildiğinden, serum örneklerinin analizi OHB vakalarının tespitinde daha yaygın kullanılmaktadır (122, 123).

OHB çoğunlukla düşük HBV DNA düzeyleri ile ilişkili olduğundan HBV DNA'yı saptamada çok hassas ve spesifik kitlerin kullanılması çok önemlidir (134). DNA ekstreleri, farklı HBV genomik bölgelerine spesifik oligonükleotid primerler kullanılarak ve 10 kopyadan daha az miktardaki HBV DNA'yı tespit edebilen yüksek duyarlılığa sahip nested PCR veya real-time PCR yöntemleri ile amplifiye edilmelidir. Buna ek olarak, OHB enfeksiyonunda aralıklı viremi görülebildiğinden özellikle OHB için yüksek riskli hastalarda HBV DNA'nın periyodik olarak test edilmesi OHB enfeksiyonu tespitini arttıracaktır. DNA, numunelerden en verimli

prosedür kullanılarak ekstrakte edilmeli ve bir kan numunesi kullanıldığında testin hassasiyetini arttırmak için en az 1 mL serum toplanmalıdır (122, 123, 151).

Kan, doku ya da organ bağışı durumunda ve immünsüpresif tedavi kullanımı gerektiğinde, eğer yüksek duyarlılıktaki HBV DNA'nın test edilmesi mümkün değilse Anti-HBc'nin olası seropozitif bireylerin belirlenmesinde ideal olmamakla birlikte bir ön tarama testi olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (122, 134).

Başkalarına bulaşma riski nedeniyle kan ve solid organ donörleri olası OHB enfeksiyonu açısından taranmalıdır (125). Geçirilmiş HBV enfeksiyonunun serolojik göstergeleri bulunan ve immünsüpresif tedavi gören hastalarda tedavi sonrası reaktivasyon riski nedeniyle OHB araştırılmalı ve izlemi yapılmalıdır (152).

Öte yandan, HCC gelişen kronik HCV'li hastalar ve kriptojenik karaciğer hastalığı olan hastalar da; OHB'nin bu hastalıkların gelişimi üzerindeki olası etkisi nedeniyle OHB için araştırılmalıdır (125).

### **2.3.5 Klinik Önemi**

OHB'nin 4 ana klinik etkisi vardır;

#### **2.3.5.1 OHB Bulaşı**

HBV DNA içeren HBsAg negatif kan bağışı enfeksiyöz kabul edilir ve alıcıda tipik B tipi hepatit gelişimine neden olabilir (153). Günümüzde posttransfüzyonel hepatit B'nin başlıca nedeni OHB'dir (154). Anti-HBs'den yoksun kan ile bulaş riski daha yüksek olmakla birlikte hiçbir zaman %100'e ulaşmamaktadır (155). Kanda anti-HBs varlığında ise (anti-HBc durumundan bağımsız olarak) bulaş riskinin önemsiz olduğu kabul edilmektedir (156).

OHB enfeksiyonu organ transplantasyonu aracılığıyla da ortaya çıkabilir ve hepatositlerin viral şusların rezervuarı olmasının belirgin bir sonucu olarak özellikle ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT) olgularında görülebilir (7). Böbrek, kalp ve kemik iliği nakli sonrasında ise OHB bulaş riski oldukça düşüktür (155). HBsAg negatif/anti-HBc pozitif donörden bağışlanan karaciğer greftlerinin %17-%94'ü HBV bulaş riski taşır (7). Bu yüksek risk nedeniyle hepatit B immünglobulini



(HBIG) ve lamivudin kombinasyonu veya en azından tek başına HBIG ile profilaksi önerilmektedir (157).

### **2.3.5.2 Kronik Karaciğer Hastalığının Progresyonu**

HBV genomunun akut HBV enfeksiyonundan iyileşmiş olguların karaciğerinde herhangi bir klinik ve biyokimyasal anormalliğe neden olmadan uzun yıllar persiste ettiği gösterilmiştir (134). Ancak görünüşte sağlıklı olan bu bireylerde histolojik değerlendirmenin yapıldığı tüm çalışmalarda akut hepatitten iyileşme sonrasında, hafif bir nekroinflamasyonun uzun yıllar devam ettiği ortaya konmuştur (158, 159). Virüsün karaciğerde uzun süre persiste etmesi, hafif ancak devamlı bir nekroinflamasyonu uyarak kronik karaciğer hasarının zamanla siroza ilerlemesine katkıda bulunuyor olabilir (6).

İmmünkompetan hastalarda OHB enfeksiyonunun kendisi ağır karaciğer hastalığına neden olmamakla birlikte, diğer ciddi karaciğer hasarı nedenlerinin (HCV enfeksiyonu, aşırı alkol kullanımı vb.) varlığında okült virusa karşı immün cevabın oluşturduğu minimal lezyonlar karaciğer hastalığının seyri zamanla kötüleşmesine katkıda bulunuyor olabilir (160).

HBV ve HCV'nin aynı bulaş yolunu paylaşıyor olmaları nedeniyle OHB, HCV ile ilişkili kronik hepatitli hastalarda oldukça sık görülmektedir (161). Cacciola ve arkadaşları okült HBV enfeksiyonunun HCV ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda daha yüksek oranlarda görüldüğünü ve aynı zamanda sirozun OHB enfeksiyonunun eşlik ettiği kronik HCV hastaları arasında monoinfekte hastalara oranla daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (161).

### **2.3.5.3 Reaktivasyon**

HBV reaktivasyonu immünsüpresif tedavi altındaki OHB'li hastalarda, aşık enfeksiyonu olanlara oranla daha az sıklıkta meydana gelmekle birlikte, hatırı sayılır bir klinik öneme sahiptir (162, 163). OHB reaktivasyonu klinik olarak sessiz

olabileceği gibi bazı durumlarda ciddi, hatta fulminan seyirli olabilen akut hepatite neden olabilir veya hızlı ilerleyen kronik hepatit gelişebilir (164).

Kemoterapinin indüklediği immünsüpresyon durumunun immünolojik kontrol kaybına neden olarak hızlı viral replikasyonu tetiklemesinin, reaktivasyonun altında yatan mekanizma olduğu düşünülmektedir. İmmün sistem rekonstrüksiyonundan sonra sitotoksik T-hücre-aracılı hepatosit hasarı oluşabilir ve hepatik inflamasyon ile hepatik nekroz gelişimine yol açabilir (123).

İmmünsüpresif tedavi almakta olan HBsAg pozitif hastalarda reaktivasyonun önlenmesi için profilaktik antiviral tedavilerin kullanımı netleşmiş olmakla birlikte, OHB'li olgularda kullanımı tartışmalıdır (134, 165). Yüksek endemik bölgelerde, kanser hastalarının %20'sinden fazlasının HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, tüm OHB hastaları için profilaktik antiviral kullanımının maliyet-etkin olması mümkün görünmemektedir (166, 167). Öte yandan gecikmiş antiviral tedavi fatal seyirli olabilmekte ve bazen OHB hastalarının reaktivasyon açısından sık takibi zor olabilmektedir. Bu nedenle, antiviral kullanımı HBV DNA varlığına bakılmaksızın reaktivasyon için yüksek riskli OHB hastalarında ve rutin uygulamada HBV DNA izleminin mümkün olmadığı durumlarda önerilmiştir (123, 163).

Hematolojik maligniteler, hematopoetik kök hücre nakli, anti-HBc pozitif donörlerden karaciğer nakli, anti-CD20 (rituksimab) tedavisi OHB reaktivasyonu için yüksek risk ile ilişkili faktörler olarak bildirilmiştir (123, 165).

#### **2.3.5.4 HCC Oluşumu**

HBsAg pozitifliği ile HCC arasında güçlü bir ilişki olmakla birlikte HBsAg negatif OHB hastalarında da HCC ve siroz gelişebildiği gözlemlenmiştir (88). Yapılan çalışmalarda HBsAg negatif HCC hastalarının tümörlü karaciğer dokusunda HBV DNA tespiti %30 ile %80'e kadar değişen oranlarda bildirilmiştir (168, 169).

Japonya'da yapılmış yeni bir çalışmada non-B, non-C sirozlu hastalardan oluşan bir kohort grubunda OHB'deki serum HBV DNA varlığının yüksek HCC riskinin bir göstergesi olduğu doğrulanmıştır. HBsAg negatif, anti-HCV negatif ve sirozu olan 82 Japon hasta ortalama 5.8 yıl gözlemlenmiştir. HBV DNA pozitif ve

negatif gruptaki hastalarda karsinogenez oranları 5. yılın sonunda sırasıyla %27 ve %11.8, 10. yılın sonunda ise sırasıyla %100 ve %17.6 olarak saptanmıştır (170).

Genel olarak HBV'nin aşağıdaki immunopatojenik mekanizmalardan birini veya daha fazlasını kullanarak HCC gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalardan ilki, OHB'li hastalarda gözlemlenen inflamasyonun hepatosit proliferasyonu ve turnoverını artırarak fibrozis, siroz ve mutajenik çevrenin oluşumuna katkıda bulunmasının, tekrarlanan hücre ölümü ve rejenerasyonu döngülerine öncülük etmesidir (171, 172). İkincisi, HBV genomu konakçı DNA'sına entegre olabilir ve hücre sinyali, proliferasyonu ve apoptozun kontrolü için kritik önemi olan proteinleri kodlayan genlerde değişikliğe neden olabilir (168, 173). HBV DNA entegrasyonu aynı zamanda konağın kromozomal instabilitesini artırabilir ki bu da büyük duplikasyonlara, delesyonlara ve kromozomal translokasyonlara neden olabilir (174). Buna ek olarak HBV DNA'nın entegrasyonu pro-onkogenleri uyarabilir veya büyüme düzenleyici genleri baskılayabilir (175). Üçüncü olarak, bazı HBV proteinlerinin ekspresyonu malign dönüşümü teşvik edebilir (176, 177). Örneğin, HBx'nin tümör supresör gen p53'e bağlanması onkogenetik süreç sırasında p53 inaktivasyonu ile sonuçlanır. HBx ayrıca kaspaz-3 ve anti-Fas antikoru bağımlı apoptozisi inhibe ederek DNA tamir mekanizmalarına engel olur (178). Buna ek olarak, HCC hastalarındaki bazı OHB enfeksiyonları pro-onkogenik aktiviteye sahip olabilen preS2-defektif ve/veya kor promotör mutantlarını içeren HBV varyantları ile ilişkili bulunmuştur (132).

### **3. MATERYAL ve YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırma Yöntemi:**

Bu prospektif çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran, KHC enfeksiyonu nedeniyle daha önce ikili veya üçlü antiviral tedavi (IFN, pegile IFN, ribavirin, telaprevir veya boceprevir) almış HBsAg negatif 100 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar tedavi yanıtlarına göre 2 gruba ayrıldı. Antiviral tedaviye yanıt alınmamış (tam yanıtsız/kısmi yanıtlu/nüks) 50 hasta yanıtsız hasta grubunu oluştururken, antiviral tedaviye yanıt alınmış (kalıcı viroloji yanıt elde edilmiş) 50 hasta da yanıtlu hasta grubunu oluşturmaktaydı.

Daha önce geçirilmiş HBV enfeksiyonu öyküsü olan ve son 6 ay içerisinde IFN bazlı antiviral tedavi almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Olgulardan kan örnekleri sabah aç karnına 5 ml jelli biyokimya tüpüne alındı ve 2000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilerek serumları tam kandan ayrıldı. Serum örnekleri steril eppendorf tüplerine aktarıldıktan sonra hedeflenen sayıya ulaşıncaya kadar -70 °C'de saklandı.

Bu çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Tüm hastalara çalışmanın amacı ile ilgili bilgi verilerek onayları alındı.

#### **3.2. Yapılacak ölçümler ve izlenecek parametreler:**

Her iki hasta grubunda kantitatif olarak serumda HBV DNA varlığı araştırıldı. Bu hastalarda eş zamanlı serum anti-HBc IgG, anti-HBs, AST ve ALT tayini yapıldı. Alınan kan örneklerinden viral DNA, High Pure Viral Nucleic Acid Kiti (Roche, Almanya) kullanılarak izole edildi. DNA ekstraksiyonunu takiben Real time PCR yöntemi ile (COBAS® TaqMan® High Pure HBV sistem, Roche,

Almanya) HBV DNA kantitasyonu belirlendi. Bu çalışmada Real time PCR'ın tespit limiti 20 IU/ml idi. Çalışmada serum anti-HBc IgG tetkiki Mikropartikül Enzim Immunoassay, serum anti-HBs ise kemiluminesans (Architect, Abbott, Almanya) yöntemiyle çalışıldı. Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal değerleri de (AST, ALT) biyokimya otoanalizöründe (Roche/Hitachi, Japonya) kolorimetrik metotla çalışıldı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri), analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi ve tanımlayıcı analizler yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken çeşitli gruplar arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney testi kullanıldı. Tüm istatistiksel veriler için  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Hastaların Demografik Özellikleri

KHC enfeksiyonu nedeniyle tedavi almış, HBsAg negatif toplam 100 olgunun dahil edildiği çalışmada tüm hastaların yaş ortalaması 58,2 ( $\pm 10,1$ ) idi. Hastaların 29'u erkek, 71'i kadındı.

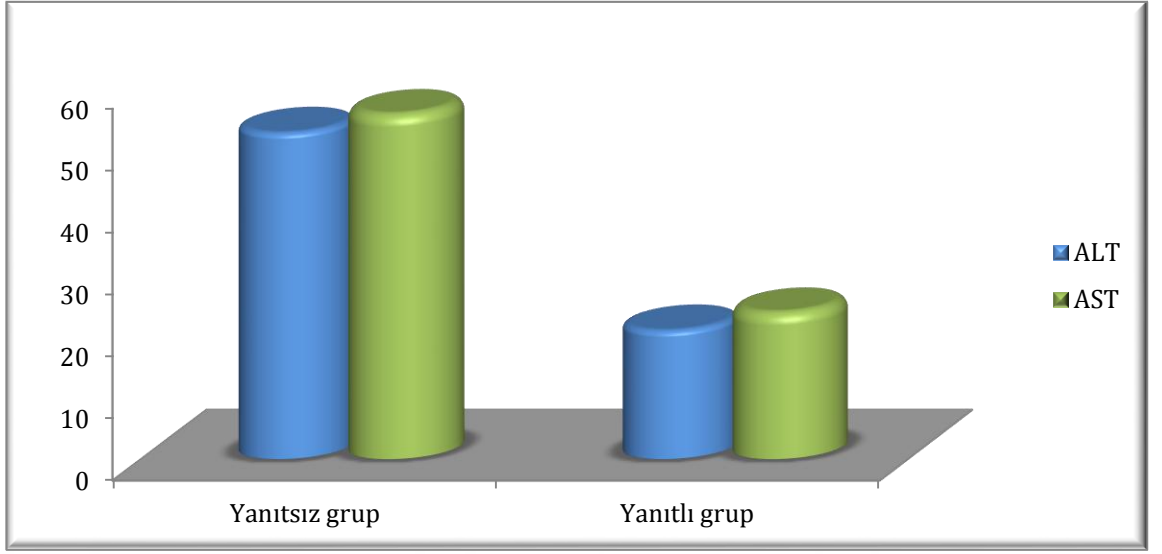
Yanıtsız grup, kronik HCV enfeksiyonu tedavisine yanıt alınamamış 50 hastayı içermekteydi. Bu hastalar 25-75 yaş aralığında olup yaş ortalamaları 59.8 yıldır. Hastaların 18'i (%36'sı) erkek, 32'si (%64'ü) kadındı. Yanıtlı grup ise antiviral tedavi ile KVV elde edilmiş 50 hastayı içermekte idi. Hastalar 27-73 yaş aralığında olup yaş ortalamaları 55.6 yıldır. Hastaların 11'i (%22'si) erkek, 39'u (%78'i) kadındı. Çalışma grupları arasında cinsiyet açısından belirgin fark gözlenmezken, yanıtlı gruptaki hastaların yaş ortalaması yanıtsız gruptaki hastalardan anlamlı oranda daha düşük idi ( $p < 0.05$ ) (tablo 2).

ALT değerleri yanıtsız grupta 6-297 arasında değişmekte olup ortalama 52,72 iken, yanıtlı grupta 8-79 arasında değişmekteydi ve ortalama 20,82 idi. AST değerleri yanıtsız grupta 8-411,8 arasında değişmekte olup ortalama 55,79 iken yanıtlı grupta 16-161 arasında değişmekteydi ve ortalama 23,73 idi. ALT ve AST değerlerinin her ikisi de yanıtsız grupta, yanıtlı gruba göre anlamlı oranda daha yüksekti ( $p < 0.05$ ) (şekil 9).

**Tablo 2.** Yanıtlı ve yanıtsız hastaların demografik özellikleri ile transaminaz düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50) Yanıtsız hastalar	Grup 2 (n=50) Yanıtlı hastalar	P değeri
Yaş (yıl), ortalama (aralık)	59,8 $\pm$ 10,5	55,6 $\pm$ 9,6	< 0,05
Cinsiyet (n,%)			AD (0,28)
erkek	18 (%36)	11 (%22)	
kadın	32 (%64)	39 (%78)	
ALT (IU/L), mean $\pm$ SD	52,7 $\pm$ 46,4	20,8 $\pm$ 11,9	< 0,05
AST (IU/L), mean $\pm$ SD	55,7 $\pm$ 63,9	23,7 $\pm$ 20,8	< 0,05

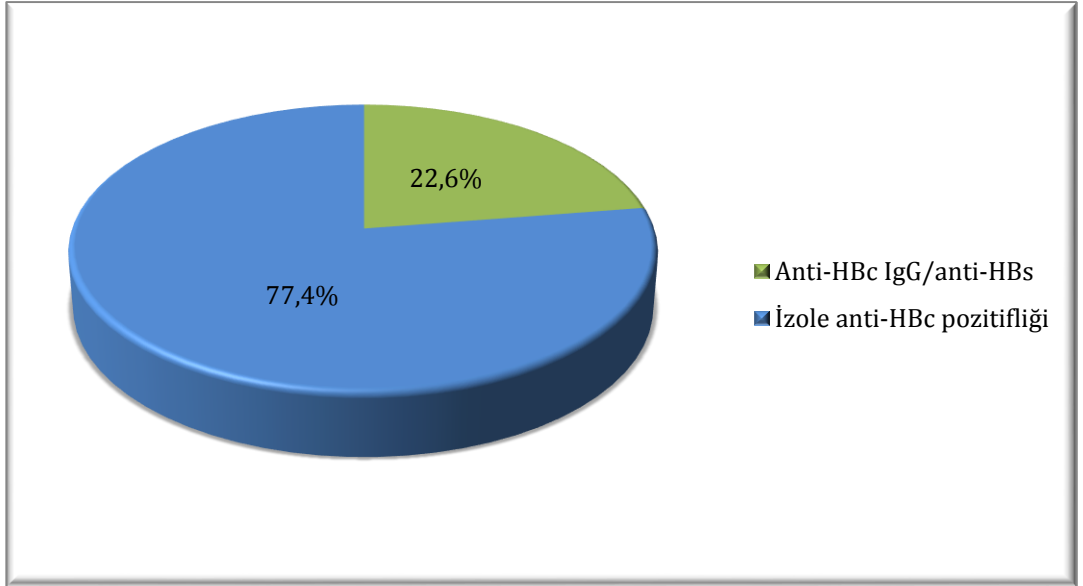
**Kısaltmalar:** AD, anlamlı değil.



**Şekil 9.** Yanıtlı ve yanıtsız gruplar arasında ALT ve AST düzeylerinin karşılaştırılması

#### 4.2 Hepatit B Virüs Serolojik Göstergeleri

Çalışmaya alınan HBsAg negatif 100 KHC hastasının 53'ünde anti-HBc IgG pozitifliği ve 21'inde anti-HBs pozitifliği saptandı. Anti-HBc IgG pozitifliği saptanan 53 olgunun 12'sinde (%22,6) anti-HBs de pozitif iken, bu olguların 41'inde (%77,4) izole anti-HBc IgG pozitifliği mevcuttu (şekil 10).



**Şekil 10.** Anti-HBc IgG pozitifliği saptanan olgularda izole anti-HBc IgG pozitifliği oranı

Anti-HBc IgG pozitifliği oranı yanıtız grupta yanıtılı gruba oranla daha yüksek bulundu (sırasıyla %62 ve %44), ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.07$ ). Anti-HBs pozitifliği oranı, yanıtılı ve yanıtız gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Tablo 3).

**Tablo 3.** Yanıtılı ve yanıtız hastaların HBV enfeksiyonu serolojik belirteçlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50) Yanıtız hastalar	Grup 2 (n=50) Yanıtılı hastalar	P değeri
Anti-HBc IgG pozitifliği (n,%)	31 (%62)	22 (%44)	AD (0,07)
İzole anti-HBc IgG pozitifliği (n,%)	25 (%50)	16 (%32)	AD (0,52)
Anti HBs pozitifliği (n,%)	9 (%18)	12 (%24)	AD (0,46)
HBV DNA pozitifliği (n,%)	1 (%2)	0 (%0)	AD (0,31)

**Kısaltmalar:** AD, anlamlı değil.

Anti-HBc IgG pozitif ve negatif gruplar istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet dağılımları benzer bulundu (sırasıyla  $p=0.69$  ve  $p=0.8$ ). Anti-HBc IgG pozitif hasta grubunda hem ALT, hem de AST değerleri anti-HBc IgG negatif grup ile karşılaştırıldığında daha yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla  $p=0.32$  ve  $p=0.41$ ) (tablo 4).

**Tablo 4.** Anti-HBc IgG pozitif ve negatif hastaların demografik özelliklerinin ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Anti-HBc IgG pozitif Hastalar (n=53)	Anti-HBc IgG negative hastalar (n=47)	P değeri
Yaş (yıl), ortalama	60,7	55,1	AD (0,69)
Cinsiyet (n,%)			AD (0,8)
erkek	17 (%32)	12 (%25.5)	
kadın	36 (%68)	35 (%74.5)	
ALT (IU/L), ortalama	63.5	31.8	AD (0,32)
AST (IU/L), ortalama	44.9	33.4	AD (0,41)
Anti HBs pozitifliği (n,%)	12 (%23)	9 (%19.1)	AD (0,67)
HBV DNA pozitifliği (n,%)	1 (%1.8)	0 (%0)	AD (0,34)

**Kısaltmalar:** AD, anlamlı değil.



### 4.3 Real Time PCR Sonuçları

HBV DNA olguların sadece %1'inde pozitif saptandı. HBV DNA pozitifliği saptanan olguda, HBV DNA düzeyi 53 IU/ml, anti-HBc IgG pozitif, anti-HBs negatif, ALT ve AST normal düzeylerde idi.

Yanıtsız grupta sadece bir olguda (%2) HBV DNA pozitifliği saptanırken, yanıtli gruptaki olguların tamamında HBV DNA negatif saptandı. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,31$ ) (tablo 3).

Hem anti-HBc IgG hem de anti-HBs'nin pozitif olduğu toplam 12 hastanın hiçbirinde HBV DNA pozitifliği saptanmaz iken, izole anti-HBc IgG pozitifliği olan 41 hastadan birinde (%2.4) HBV DNA pozitifliği saptandı.

## 5. TARTIŞMA

Hepatit B virüsünün 1970'li yıllarda tanımlanmasından bu yana virüsün yaşam döngüsü, patogenezi ve konak immün yanıtının daha iyi anlaşılması ile birlikte HBV tanısı, tedavisi ve aşılama konusunda önemli gelişmeler olmuştur. OHB enfeksiyonu ile ilgili araştırmalar ise HBV enfeksiyonuna göre daha yenidir. Günümüze kadar dünya genelinde farklı toplumlarda farklı yöntemlerin kullanıldığı çok sayıda prevalans çalışması yapılmış olmasına rağmen OHB enfeksiyonunun biyolojisi, patogenezi ve klinik önemi hakkında bilinenler HBV enfeksiyonuna kıyasla oldukça sınırlıdır.

KHC hastaları OHB prevalansının en yüksek olduğu hasta grubudur (179). Bunun sonucu olarak literatürde OHB enfeksiyonunun bu yüksek risk grubundaki klinik önemine ve IFN bazlı rejimlerde tedavi yanıtına etkisine ilişkin yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır (124,161,180,181). Ancak ülkemizde KHC hastalarında OHB prevalansı ve klinik önemi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışma ile ülkemizde KHC hastalarındaki OHB prevalansının belirlenmesi ve OHB varlığının tedavi yanıtına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Literatürde HCV pozitif hasta gruplarındaki OHB prevalansının incelendiği çalışmalarda %0'dan %52'lere kadar değişebilen geniş bir dağılım aralığı dikkati çekmektedir (182-184). HCV pozitif hastalarda OHB prevalansındaki bu farklılık çalışmalara alınan hastaların yaş, cinsiyet, etnik köken, parenteral bulaş riskleri, kullanılan PCR teknikleri ve kullanılan materyaller (serum ve/veya karaciğer dokusu) açısından farklı olmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda KHC hastalarındaki OHB prevalansı %1 olarak bulunmuştur. Bu oran ülkemiz gibi HBV ve HCV'nin orta endemik olduğu bir bölgede beklenenden daha düşük olmakla birlikte bunun birkaç olası nedeni olabilir. Bu olası nedenlerden ilki OHB'nin kesin tanısının karaciğer dokusunda HBV DNA çalışılması ile konulabileceği gerçeğidir. Sadece serumda HBV DNA bakılmasının, OHB vakalarının %40'ının atlanmasına neden olabileceği öngörülmektedir (185).

Ancak tüm olgulara invaziv bir işlemin uygulanması mümkün görünmemektedir. Bir diğer olası nedeni OHB’de HBV DNA düzeyinin dalgalanmalar göstermesi (aralıklı viremi görülmesi) olabilir. Bu nedenle OHB enfeksiyonunun tespitinin arttırılabilmesi için farklı zamanlarda alınmış birden fazla serum örneğinde HBV DNA çalışılması önerilmektedir (123). Ancak bizim çalışmamızda diğer pek çok çalışmada da olduğu gibi tek bir serum örneği alınabilmiştir. Bir diğer olası nedeni ise, HCV enfeksiyonunun HBV replikasyonunu baskılıyor olabileceği ve OHB ile koenfekte KHC hastalarında HBV DNA düzeylerinin çok daha düşük ve tespit edilmesinin çok daha zor olabileceğidir (146).

OHB enfeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda HBV DNA düzeylerinin genellikle 200 IU/ml’nin altında olduğu görülmektedir (122). Bizim çalışmamızda da OHB enfeksiyonu saptanan olgumuzda mevcut verileri destekler şekilde, HBV DNA düzeyi 53 IU/ml olarak belirlenmiştir.

OHB koenfeksiyonu varlığı KHC olgularında siroza gidiş ve HCC gelişimi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (186). HBsAg negatif toplam 94 KHC olgusunun ortalama 11 yıl süre ile izlendiği bir çalışmada OHB pozitif olguların OHB negatif olgulara oranla anlamlı derecede daha kısa kümülatif sağ kalım oranlarına sahip oldukları gözlemlenmiştir. Yine karaciğer ilişkili mortalitenin de OHB pozitif olgularda OHB negatif olgulara oranla daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (187). Miura ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada IFN bazlı tedavilerle HCV eradikasyonu sağlanamamış hastalarda OHB koenfeksiyonu varlığının HCC gelişimi için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (188). Tamori ve arkadaşları ise IFN tedavisiyle HCV eradikasyonu sağlanmış nonsirotik KHC hastalarında da, OHB varlığının HCC gelişimi için bir risk oluşturabileceğini ortaya koymuşlardır (189). Bu verilere dayanarak, KVY elde edilmiş hastalarda dahi mortalite ve morbiditede artışa neden olabilen OHB’nin antiviral tedavi almış KHC hastalarındaki prevalansının bilinmesi, OHB saptanan olguların antiviral tedavi sonrasında da HCC ve siroz gelişimi açısından yakın izleminin devamı önemli görünmektedir.

Liu ve arkadaşları HBV ve HCV ile koenfekte olguların tedavisinde Pegile-IFN ve ribavirin kombinasyonu ile HCV-KVY, HBsAg kaybı ve HBV DNA negatifleşmesinde başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada başlangıç HBV DNA’sı negatif hastalarda ise tedavi ile yüksek HBV reaktivasyon

oranları (%37) görülmüştür (190). OHB ile koenfekte olgularda da benzer şekilde tedavi sonrasında yüksek HBV reaktivasyon oranları bildirilmiştir. Buna örnek olarak, Hasegawa ve arkadaşları KHC tedavisi öncesinde OHB saptanmış 11 olguda IFN bazlı antiviral tedavinin bitiminde ve tedavi bitiminin 6. ayında HBV DNA düzeylerini negatif saptamışlar, ancak olguların uzun süreli izlemlerinde 10 olguda HBV DNA'nın tekrar pozitifleştiğini bildirmişlerdir (11). Sonuç olarak IFN bazlı rejimler tam bir OHB eradikasyonu sağlayamıyor olsalar da KHC'li hastalarda kısa süreli de olsa OHB'nin kontrolünü sağlıyor ve tedavi sürecinde gelişebilecek OHB reaktivasyonunu önüyor gibi görünmektedirler. Öte yandan IFN bazlı rejimlerle KVV sağlanamamış olgularda da aktif HCV replikasyonunun devamı, iki virüs arasındaki viral interferansın etkisi ile OHB replikasyonunu baskılıyor olabilir (148). Yakın bir gelecekte daha etkin ve daha hızlı HCV baskılanması sağlayan IFN'suz tedavi rejimlerinin kullanımının yaygınlaşacağı, dahası geçmişte IFN tedavisinin kontrendike olduğu ve OHB prevalansının yüksek olduğu immünsüpresif, sirotik veya HCC'li hastaların da tedavi edilebileceği düşünüldüğünde OHB'nin klinik öneminin artması muhtemeldir. Nitekim, Collins ve arkadaşları tedavi öncesinde OHB enfeksiyonu saptanmış bir KHC olgusunun izleminde sofosbuvir/simeprevir tedavisinin 4. haftasında HBV reaktivasyonu geliştiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca bu olguda mevcut DEA tedavisine tenofovir tedavisinin eklenmesiyle, HBV replikasyonunun kontrol altına alındığını da bildirilmiştir (191).

OHB varlığının IFN bazlı rejimlerde, tedavi yanıtını olumsuz etkilediği de düşünülmektedir (10). Mrani ve arkadaşlarının yapmış olduğu, KHC enfeksiyonu bulunan HBV-DNA pozitif ve negatif hastalarda KVV oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, OHB enfeksiyonu birlikteliğinin antiviral tedavi başarısında azalmaya neden olabileceği bildirilmiştir (180). Bir diğer çalışmada ise alfa IFN monoterapisi sonrasında gelişen kalıcı virolojik yanıt oranları OHB birlikteliğinde daha düşük bulunmuştur (161). Khattab ve arkadaşları HBsAg negatif, IFN + ribavirin tedavisi almakta olan KHC hastalarının % 7.5'inde HBV-DNA pozitifliği saptamışlar ve HBV-DNA pozitif saptanan tüm olguların da tedaviye yanıtı olmadığını bildirilmişlerdir (192). Bununla birlikte, OHB varlığının IFN bazlı antiviral tedavilere alınan yanıt üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını savunan yayınlar da bulunmaktadır (11).

Çalışmamızda yanıtı gruptaki olguların hiçbirinde HBV DNA pozitifliği izlenmez iken, yanıtız gruptaki olguların %2'sinde HBV DNA pozitifliği saptanmıştır. Ancak bu iki grubun HBV DNA pozitifliği oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.31$ ). Bu durum antiviral tedavi yanıtının OHB varlığından etkilenmediği şeklinde yorumlanmıştır. Ancak çalışmamızda OHB saptanan olgu sayısının yetersiz olması nedeniyle bu etkileşimin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha geniş hasta serileriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

OHB tanısında HBV DNA altın standart test olsa da anti-HBc tanıda kullanılabilecek bir diğer parametredir. Anti-HBc, HBV enfeksiyonunda ilk ortaya çıkan antikordur ve virüsle karşılaşmayı gösteren en duyarlı parametre olduğu kabul edilmektedir (193, 194). OHB tanısında ideal bir markır olmasa da, HBV DNA'nın bakılmadığı durumlarda bir ön tarama testi olarak kullanılabilir (122). Bununla birlikte, OHB'de görülen intermittant viremi nedeniyle HBV DNA serumda her zaman saptanamayabilir. Bu nedenle bazı araştırmacılar HBV DNA bakılabilen olgularda dahi HBV DNA'ya ek olarak serumda anti-HBc IgG bakılmasının OHB tanısının konulmasında yararlı olacağı görüşünü ileri sürmüşlerdir (152). Klinik pratikte de anti-HBc IgG, hızlı sonuç alınabilen, kolay erişilebilir, maliyeti düşük bir test olması yönüyle OHB tanısında HBV DNA'ya oranla daha yaygın kullanılmaktadır.

Öte yandan OHB ile koenfekte olan tüm hastalarda anti-HBc IgG pozitifliği saptanamayabilir. Torbenson ve arkadaşlarının sundukları bir derlemede OHB ile koenfekte KHC olgularının sadece %42'sinde anti-HBc IgG pozitifliği saptandığı bildirilmiştir (88). Dolayısıyla seronegatif hastaların atlanmasına neden olabileceğinden OHB tanısında anti-HBc IgG bakılması kıymetli olsa da, tanıda tek başına kullanımı yeterli görünmemektedir.

Anti-HBc IgG pozitifliğinin olası bir OHB enfeksiyonunun göstergesi olabileceğini destekleyen verilerden biri de anti-HBc IgG pozitif olgularda HBV DNA pozitifliği oranlarının anti-HBc IgG negatif olgulara göre daha yüksek saptanmış olmasıdır (183, 195). Ancak bizim çalışmamızda anti-HBc IgG pozitif ve negatif gruplar arasında HBV DNA pozitifliği oranları (sırasıyla %2 ve %0) benzer bulunmuştur ( $p=0.34$ ).

Ülkemizde HBsAg negatif sağlıklı kan donörlerinde yapılan bir çalışmada olguların %16,4'ünde anti-HBc IgG pozitifliği saptandığı bildirilmiştir (196). Çoban ve arkadaşları tarafından KHC hastalarında yapılmış benzer bir çalışmada ise bu oran çok daha yüksek olup %66 olarak bildirilmiştir (197). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler şekilde KHC hastalarında anti-HBc IgG pozitifliği oranı %53 olarak saptanmıştır.

Mısır'da Mahmoud ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, HBsAg negatif, anti-HCV ve HCV RNA pozitif 100 KHC olgusunun %58'inde anti-HBc IgG pozitifliği saptanırken, olguların %18'inde HBV DNA pozitifliği saptandığı bildirilmiştir (198). Bizim çalışmamızda ise anti-HBc IgG prevalansının bu çalışma ile benzer bulunmasına rağmen sadece bir olguda OHB saptanmış olmasının, hastaların öncesinde IFN bazlı antiviral tedavi almış olmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

HBsAg ve anti-HBs negatifliğinde görülen anti-HBc IgG pozitifliği "izole anti-HBc IgG pozitifliği" olarak tanımlanmaktadır. İzole anti-HBc IgG pozitifliği, OHB enfeksiyonu ile ilişkilendirilebilen serolojik durumlardan biridir (5). Ramia ve arkadaşları HBV DNA pozitifliği oranını tüm KHC olgularında %16.3, izole anti-HBc IgG pozitifliği olan KHC hastalarında ise %41 olarak bildirmişlerdir (199). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer şekilde anti-HBc IgG pozitifliğine eşlik eden anti-HBs pozitifliği olan toplam 12 hastanın hiçbirinde HBV DNA pozitifliği saptanmaz iken, izole anti-HBc IgG pozitifliği olan 41 hastadan 1'inde (%2.4) HBV DNA pozitifliği saptanmıştır. Bu verilere dayanarak antiviral tedavi öncesinde yapılan tetkiklerinde izole anti-HBc IgG pozitifliği saptanan olguların OHB açısından taranması, tüm olguların taranmasına göre daha yararlı görünmektedir.

Anti-HBc IgG pozitifliğinin düşük antiviral tedavi yanıtıyla ilişkili olabileceği de bildirilmiştir (200). Bizim çalışmamızda ise anti-HBc IgG pozitifliği ile antiviral tedavi başarısızlığı arasında bir ilişki saptanmış olsa da, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.07$ ).

Sebebi açıklanamayan persistan aminotransferaz yüksekliği durumunda da OHB akla gelmelidir (201). OHB ile koenfekte KHC hastalarında serum ALT seviyelerinin KHC ile monoenfekte hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu bildirilmiştir (183). Ancak KHC hastalarında

aminotransferaz alevlenmeleri ile OHB varlığı arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (180, 202). Bizim çalışmamızda ise sadece 1 olguda OHB saptanmış olması nedeniyle bu konuda OHB pozitif ve negatif hastalar arasında bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır. Bu verilere göre KHC hastalarında OHB replikasyonunun ve reaktivasyonunun öngörülmesinde aminotransferaz düzeylerinin takibi faydalı olmaktan uzaktır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı HBV DNA pozitifliği saptanan hasta sayısının azlığıdır. Çalışmamızın ikinci bir kısıtlılığı ise hastaların tedavi öncesindeki OHB durumlarının bilinmiyor olmasıdır. Bu ilişkinin daha iyi değerlendirilebilmesi için IFN tedavisi öncesinde OHB tanısı karaciğer biyopsisi ile doğrulanmış bireylerin dahil edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma, bildiğimiz kadarıyla ülkemizde KHC hastalarındaki OHB prevalansının ve antiviral tedavi yanıtına etkisinin araştırıldığı ilk çalışma olması yönüyle önem arz etmektedir.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızda yanıtız grupta yanıtılı gruba göre HBV DNA ve anti-HBc IgG pozitifliğı oranları daha yüksek saptanmış olsa da, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması OHB varlığının IFN $\alpha$ /Peg-IFN $\alpha$  bazlı rejimlerde tedavi yanıtı ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Ancak bu ilişkinin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha geniş hasta serileri ile yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KHC ile enfekte olgular OHB prevalansının en yüksek olduğu hasta grubu olarak tanımlandıklarından, toplumdaki siroz ve HCC prevalansına katkıda bulunabilecek bir antite olan OHB gelişiminin önlenmesi ve OHB varlığının komplikasyonlar gelişmeden önce tespit edilebilmesi için, KHC'li olgular antiviral tedavi öncesinde OHB açısından taranmalıdır. Ancak bu taramanın maliyet etkin olup olmadığının değerlendirilmesi için yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KHC hastalarının antiviral tedavi öncesinde OHB açısından HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG serolojik markırları ile taranması, seronegatif hastaların aşılınması ve izole anti-HBc IgG pozitifliğı saptanan hastalarda tedavi öncesinde HBV DNA bakılması ileride gelişebilecek HBV reaktivasyonu, siroz ve HCC gibi komplikasyonların önlenmesinde faydalı olabilir.

Çalışmamızda IFN $\alpha$ /Peg-IFN $\alpha$  bazlı antiviral tedavi almış KHC hastalarında OHB prevalansı %1 olarak saptanmıştır. Bu göreceli düşük prevalansa rağmen OHB saptanan KHC olgularının, KVV elde edilmiş de olsalar OHB'nin klinik önemi konusu aydınlatılana kadar siroz, HCC ve OHB reaktivasyonu açısından yakın izlemi uygun olabilir.



## 7. KAYNAKLAR

1. European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50(2):227-42.
2. Thio CL HC. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In: Mandell GL BJ, Dolin R, editor. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8 th. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 1815-39.
3. Ray SC TD. Hepatitis C. In: Mandell GL BJ, Dolin R, editor. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 1904-27.
4. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):221-8.
5. Said ZN. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2011;17(15):1927-38.
6. Raimondo G, Pollicino T, Romano L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol (Paris).* 2010;58(4):254-7.
7. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2007;46(1):160-70.
8. Afyon M. AIY, Olçay A., Diktaş H. Occult hepatitis B virüs enfeksiyonu. *J Clin Anal Med* 2013;4(5):435-9.
9. Chemin I, Trepo C. Clinical impact of occult HBV infections. *J Clin Virol.* 2005;34 Suppl 1:S15-21.
10. Fernandez-Rodriguez CM, Gutierrez ML, Lledo JL, Casas ML. Influence of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C outcomes. *World J Gastroenterol.* 2011;17(12):1558-62.
11. Hasegawa I, Orito E, Tanaka Y, Hirashima N, Sakakibara K, Sakurai M, et al. Impact of occult hepatitis B virus infection on efficacy and prognosis of interferon-alpha therapy for patients with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2005;25(2):247-53.
12. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet.* 1978;1(8062):459-63.

13. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62.
14. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor PE, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med*. 1991;325(19):1325-9.
15. Ray SC TD. Hepatitis C. In: Mandell GL BJ, Dolin R, editor. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8 th Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 1904-27.
16. Yasui K, Wakita T, Tsukiyama-Kohara K, Funahashi SI, Ichikawa M, Kajita T, et al. The native form and maturation process of hepatitis C virus core protein. *J Virol*. 1998;72(7):6048-55.
17. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(6):453-63.
18. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol*. 2000;81(Pt 7):1631-48.
19. Atoom AM, Taylor NG, Russell RS. The elusive function of the hepatitis C virus p7 protein. *Virology*. 2014;462-463:377-87.
20. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science*. 1998;282(5386):103-7.
21. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42(4):962-73.
22. Martell M, Esteban JI, Quer J, Genesca J, Weiner A, Esteban R, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol*. 1992;66(5):3225-9.
23. Lloyd AR, Jagger E, Post JJ, Crooks LA, Rawlinson WD, Hahn YS, et al. Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection. *Immunol Cell Biol*. 2007;85(1):24-32.
24. Anzola M, Burgos JJ. Hepatocellular carcinoma: molecular interactions between hepatitis C virus and p53 in hepatocarcinogenesis. *Expert Rev Mol Med*. 2003;5(28):1-16.

25. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.
26. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis*. 2010;14(1):1-21, vii.
27. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(8):448-58.
28. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27.
29. Nakano T, Lau GM, Lau GM, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver Int*. 2012;32(2):339-45.
30. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S45-57.
31. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87.
32. McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol*. 1994;32(4):884-92.
33. McCaughan GW, McGuinness PH, Bishop GA, Painter DM, Lien AS, Tulloch R, et al. Clinical assessment and incidence of hepatitis C RNA in 50 consecutive RIBA-positive volunteer blood donors. *Med J Aust*. 1992;157(4):231-3.
34. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis*. 2000;20(1):17-35.
35. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med*. 2001;194(10):1395-406.
36. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*. 1991;325(2):98-104.

37. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med.* 1996;335(9):631-4.
38. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006;3(2):47-52.
39. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825-32.
40. Dienstag JL DA. Viral hepatitis. In: Mandell GL BJ, Dolin R, editors. , editor. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8 th. Philadelphia, PA.: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 1439-68.
41. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):889-900.
42. Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(11):923-30.
43. Zeuzem S. Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5(11):610-22.
44. European Association for Study of L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63(1):199-236.
45. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S121-7.
46. Te HS, Randall G, Jensen DM. Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2007;3(3):218-25.
47. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9286):958-65.
48. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347(13):975-82.
49. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140(5):346-55.

50. Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science*. 1999;285(5424):110-3.
51. Holmes JA, Thompson AJ. Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights. *Hepat Med*. 2015;7:51-70.
52. Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, Beaulieu P, Bolger G, Bonneau P, et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature*. 2003;426(6963):186-9.
53. Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(1):19-34.
54. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-16.
55. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-206.
56. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med*. 2012;366(3):216-24.
57. Mohamed AA ET, El-Serafy M, El-Toukhy N, Ahmed W, El Din ZA. Hepatitis C virus: A global view. *World J Hepatol*. 2015;7(26):2676-80.
58. Shah N, Pierce T, Kowdley KV. Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(9):1107-21.
59. Liang TJ, Ghany MG. Therapy of hepatitis C--back to the future. *N Engl J Med*. 2014;370(21):2043-7.
60. Waheed Y. Ledipasvir and sofosbuvir: Interferon free therapy for hepatitis C virus genotype 1 infection. *World J Virol*. 2015;4(1):33-5.
61. Thomas DL. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nat Med*. 2013;19(7):850-8.
62. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Interferon-based therapy of hepatitis C. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(12):1222-41.

63. Feeney ER, Chung RT. Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ*. 2014;348:g3308.
64. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9941):403-13.
65. Lawitz E SM, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson M. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384:1756-65.
66. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1983-92.
67. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1973-82.
68. McQuaid T, Savini C, Seyedkazemi S. Sofosbuvir, a Significant Paradigm Change in HCV Treatment. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):27-35.
69. Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(1):78-88.
70. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1879-88.
71. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211-21.
72. Murray PR RK, Pfaller MA. Hepatitis Viruses. In: Patrick RM KS, Michael AP, editor. *Murray: Medical Microbiology*. Philadelphia PA: Saunders, an imprint of Elsevier Inc; 2013. p. 583-97.
73. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1118-29.

74. Datta S, Chatterjee S, Veer V, Chakravarty R. Molecular biology of the hepatitis B virus for clinicians. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2(4):353-65.
75. Lee JM, Ahn SH. Quantification of HBsAg: basic virology for clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2011;17(3):283-9.
76. Azam F, Koulaouzidis A. Hepatitis B virus and hepatocarcinogenesis. *Ann Hepatol*. 2008;7(2):125-9.
77. Zoulim F SJ, Seeger C. . Wood- chuck hepatitis virus X protein is required for viral infection in vivo. *J Virol* 1994;68:2026-30.
78. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S13-21.
79. Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J Gastroenterol*. 2007;13(1):22-38.
80. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 1:3-10.
81. Mason A, Wick M, White H, Perrillo R. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1993;18(4):781-9.
82. Mazet-Wagner AA, Baclet MC, Loustaud-Ratti V, Denis F, Alain S. Real-time PCR quantitation of hepatitis B virus total DNA and covalently closed circular DNA in peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B virus-infected patients. *J Virol Methods*. 2006;138(1-2):70-9.
83. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol*. 2007;85(1):16-23.
84. Isogawa M, Furuichi Y, Chisari FV. Oscillating CD8(+) T cell effector functions after antigen recognition in the liver. *Immunity*. 2005;23(1):53-63.
85. Guidotti LG, Chisari FV. Cytokine-mediated control of viral infections. *Virology*. 2000;273(2):221-7.
86. Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Reimann KA, Purcell RH, et al. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol*. 2003;77(1):68-76.
87. Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *J Immunol*. 2002;169(9):5188-95.

88. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(8):479-86.
89. Beckebaum S, Cicinnati VR, Zhang X, Ferencik S, Frilling A, Grosse-Wilde H, et al. Hepatitis B virus-induced defect of monocyte-derived dendritic cells leads to impaired T helper type 1 response in vitro: mechanisms for viral immune escape. *Immunology.* 2003;109(4):487-95.
90. van der Molen RG, Sprengers D, Binda RS, de Jong EC, Niesters HG, Kusters JG, et al. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2004;40(3):738-46.
91. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem.* 2000;275(4):2247-50.
92. Matsuzaki K, Date M, Furukawa F, Tahashi Y, Matsushita M, Sakitani K, et al. Autocrine stimulatory mechanism by transforming growth factor beta in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2000;60(5):1394-402.
93. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 1995;13:29-60.
94. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):97-107.
95. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337(24):1733-45.
96. Gust ID. Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia. *Gut.* 1996;38 Suppl 2:S18-23.
97. F A. Infectious Disease Related to Travel: Hepatitis B. In: Brunette GW, editor. *Centers for Disease Control and Prevention CDC Health Information For International Travel.* New York: Oxford University Press; 2012.
98. Ay P, Torunoglu MA, Com S, Cipil Z, Mollahaliloglu S, Erkoç Y, et al. Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. *Euro Surveill.* 2013;18(47).
99. Toy M ÖF, Wörmann T, Bozdağı AM, Schalm SW, Borsboom GJ, Rosmalen JV, Richardus H, Yurdaydin C. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2011;11:337.
100. Pan CQ, Zhang JX. Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci.* 2005;2(1):36-40.
101. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September,



- 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol.* 2003;39 Suppl 1:S3-25.
- 102.Raimondo G, Pollicino T, Squadrito G. Clinical virology of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2003;39 Suppl 1:S26-30.
- 103.Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev.* 2006;28:112-25.
- 104.McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis.* 1985;151(4):599-603.
- 105.WM L. Medical progress: hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337:1733-45.
- 106.Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med.* 1996;2(10):1104-8.
- 107.Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Masaki N, Matsuda S. Acute hepatitis B in Japan: Incidence, clinical practices and health policy. *Hepatol Res.* 2011;41(1):39-45.
- 108.Arteaga-Rodriguez A, Carrasco-Garrido P, Lopez de Andres A, Santos J, Gil de Miguel A, Jimenez-Garcia R. Trends of acute hepatitis B hospitalizations, comorbidities, fatality rate, and costs associated with the hospitalization in Spain (2001-2006). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(8):961-6.
- 109.Kondili LA, Osman H, Mutimer D. The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases). *J Viral Hepat.* 2004;11(5):427-31.
- 110.Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat.* 2006;13(4):256-63.
- 111.Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39 Suppl 1:S50-8.
- 112.Rocio AF ML, Javier GS, Conrado FR, Jose LL, Gregorio C. Pathogenesis of occult chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011;17(12):1543-8.
- 113.Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S173-81.

114. Yang PL, Althage A, Chung J, Chisari FV. Hydrodynamic injection of viral DNA: a mouse model of acute hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(21):13825-30.
115. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology*. 2001;120(4):1009-22.
116. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol*. 2005;34 Suppl 1:S139-42.
117. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48(2):335-52.
118. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology*. 1991;13(4):627-31.
119. Chen YC, Jeng WJ, Chu CM, Liaw YF. Decreasing levels of HBsAg predict HBsAg seroclearance in patients with inactive chronic hepatitis B virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):297-302.
120. Lange C SC. Hepatitis C: New Drugs In: Mauss S BT, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H editor. *Hepatology A Clinical Textbook*. 6th. Germany: Flying; 2015. p. 287-307.
121. Mohr R BC, Wasmuth JC. Hepatitis B In: Mauss S BT, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editor. *Hepatology A Clinical Textbook*. 6th. Germany: Flying 2015. p. 36-49.
122. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008;49(4):652-7.
123. Kwak MS, Kim YJ. Occult hepatitis B virus infection. *World J Hepatol*. 2014;6(12):860-9.
124. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology*. 2001;34(1):194-203.
125. Hollinger FB, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat*. 2010;17(1):1-15.

126. Michalak TI, Mulrooney PM, Coffin CS. Low doses of hepadnavirus induce infection of the lymphatic system that does not engage the liver. *J Virol.* 2004;78(4):1730-8.
127. Koike K KM, Gondo M, Hayashi I, Osuga T, Takada S. Hepatitis B virus DNA is frequently found in liver biopsy samples from hepatitis C virus- infected chronic hepatitis patients. *J Med Virol* 1998;54:249-55.
128. Porchon C, Kremsdorf D, Pol S, Lunel-Fabianni F, Driss F, Opolon P, et al. Serum hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in non-A, non-B post-transfusional and sporadic chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1992;16(1-2):184-9.
129. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat.* 2002;9(4):243-57.
130. Marusawa H US, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, Chiba T Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core anti- gen. *Hepatology.* 2000;31:488-95.
131. Mason AL, Xu L, Guo L, Kuhns M, Perrillo RP. Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Hepatology.* 1998;27(6):1736-42.
132. Pollicino T, Raffa G, Costantino L, Lisa A, Campello C, Squadrito G, et al. Molecular and functional analysis of occult hepatitis B virus isolates from patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2007;45(2):277-85.
133. Blum HE, Liang TJ, Galun E, Wands JR. Persistence of hepatitis B viral DNA after serological recovery from hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 1991;14(1):56-63.
134. Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol.* 2013;35(1):39-52.
135. Martin CM, Welge JA, Shire NJ, Shata MT, Sherman KE, Blackard JT. Cytokine expression during chronic versus occult hepatitis B virus infection in HIV co-infected individuals. *Cytokine.* 2009;47(3):194-8.
136. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:65-91.
137. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sang.* 2004;86(2):83-91.
138. Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Epidemiology of HBV infection in Asian blood donors: emphasis on occult HBV infection and the role of NAT. *J Clin Virol.* 2006;36 Suppl 1:S33-44.

139. Liu CJ, Lo SC, Kao JH, Tseng PT, Lai MY, Ni YH, et al. Transmission of occult hepatitis B virus by transfusion to adult and pediatric recipients in Taiwan. *J Hepatol*. 2006;44(1):39-46.
140. Uchida T, Saitoh T, Shinzawa H. Mutations of the X region of hepatitis B virus and their clinical implications. *Pathol Int*. 1997;47(4):183-93.
141. Chaudhuri V, Tayal R, Nayak B, Acharya SK, Panda SK. Occult hepatitis B virus infection in chronic liver disease: full-length genome and analysis of mutant surface promoter. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1356-71.
142. Hou J, Wang Z, Cheng J, Lin Y, Lau GK, Sun J, et al. Prevalence of naturally occurring surface gene variants of hepatitis B virus in nonimmunized surface antigen-negative Chinese carriers. *Hepatology*. 2001;34(5):1027-34.
143. Jeantet D, Chemin I, Mandrand B, Tran A, Zoulim F, Merle P, et al. Cloning and expression of surface antigens from occult chronic hepatitis B virus infections and their recognition by commercial detection assays. *J Med Virol*. 2004;73(4):508-15.
144. Vivekanandan P, Kannangai R, Ray SC, Thomas DL, Torbenson M. Comprehensive genetic and epigenetic analysis of occult hepatitis B from liver tissue samples. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1227-36.
145. Schmeltzer P, Sherman KE. Occult hepatitis B: clinical implications and treatment decisions. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3328-35.
146. Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology*. 1995;22(4 Pt 1):1101-8.
147. Shih CM, Lo SJ, Miyamura T, Chen SY, Lee YH. Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells. *J Virol*. 1993;67(10):5823-32.
148. Raimondo G, Cacciamo G, Saitta C. Hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection: additive players in chronic liver disease? *Ann Hepatol*. 2005;4(2):100-6.
149. Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, Brass V, Koutsoudakis G, Blum HE, et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology*. 2009;50(1):46-55.
150. Gerlich WH, Glebe D, Schuttler CG. Deficiencies in the standardization and sensitivity of diagnostic tests for hepatitis B virus. *J Viral Hepat*. 2007;14 Suppl 1:16-21.
151. Samal J, Kandpal M, Vivekanandan P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(1):142-63.

152. Ocana S, Casas ML, Buhigas I, Lledo JL. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2011;17(12):1553-7.
153. Larsen J, Hetland G, Skaug K. Posttransfusion hepatitis B transmitted by blood from a hepatitis B surface antigen-negative hepatitis B virus carrier. *Transfusion*. 1990;30(5):431-2.
154. Regan FA, Hewitt P, Barbara JA, Contreras M. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20 000 units of blood. TTI Study Group. *BMJ*. 2000;320(7232):403-6.
155. Lledo JL, Fernandez C, Gutierrez ML, Ocana S. Management of occult hepatitis B virus infection: an update for the clinician. *World J Gastroenterol*. 2011;17(12):1563-8.
156. Candotti D, Allain JP. Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2009;51(4):798-809.
157. Mas A. Liver transplantation for hepatitis B virus. Pre-emptive and peri-operative prophylaxis. *Dig Liver Dis*. 2009;41 Suppl 2:S191-4.
158. Blackberg J, Kidd-Ljunggren K. Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without sequence variation. *J Hepatol*. 2000;33(6):992-7.
159. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology*. 2003;37(5):1172-9.
160. Raimondo G, Pollicino T, Squadrito G. What is the clinical impact of occult hepatitis B virus infection? *Lancet*. 2005;365(9460):638-40.
161. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenza G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med*. 1999;341(1):22-6.
162. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis*. 2013;33(2):167-77.
163. Raimondo G, Filomia R, Maimone S. Therapy of occult hepatitis B virus infection and prevention of reactivation. *Intervirology*. 2014;57(3-4):189-95.
164. Wursthorn K, Wedemeyer H, Manns MP. Managing HBV in patients with impaired immunity. *Gut*. 2010;59(10):1430-45.

165. Squadrito G, Spinella R, Raimondo G. The clinical significance of occult HBV infection. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(1):15-9.
166. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006;43(2):209-20.
167. Liang RH, Lok AS, Lai CL, Chan TK, Todd D, Chiu EK. Hepatitis B infection in patients with lymphomas. *Hematol Oncol*. 1990;8(5):261-70.
168. Pollicino T, Squadrito G, Cerenza G, Cacciola I, Raffa G, Craxi A, et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology*. 2004;126(1):102-10.
169. Paterlini P, Driss F, Nalpas B, Pisi E, Franco D, Berthelot P, et al. Persistence of hepatitis B and hepatitis C viral genomes in primary liver cancers from HBsAg-negative patients: a study of a low-endemic area. *Hepatology*. 1993;17(1):20-9.
170. Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N, et al. Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study. *J Viral Hepat*. 2009;16(6):437-43.
171. De Mitri MS, Cassini R, Bernardi M. Hepatitis B virus-related hepatocarcinogenesis: molecular oncogenic potential of clear or occult infections. *Eur J Cancer*. 2010;46(12):2178-86.
172. Matsuoka S, Nirei K, Tamura A, Nakamura H, Matsumura H, Oshiro S, et al. Influence of occult hepatitis B virus coinfection on the incidence of fibrosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Intervirology*. 2008;51(5):352-61.
173. Murakami Y, Saigo K, Takashima H, Minami M, Okanoue T, Brechot C, et al. Large scaled analysis of hepatitis B virus (HBV) DNA integration in HBV related hepatocellular carcinomas. *Gut*. 2005;54(8):1162-8.
174. Tamori A, Yamanishi Y, Kawashima S, Kanehisa M, Enomoto M, Tanaka H, et al. Alteration of gene expression in human hepatocellular carcinoma with integrated hepatitis B virus DNA. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5821-6.
175. Matsubara K, Tokino T. Integration of hepatitis B virus DNA and its implications for hepatocarcinogenesis. *Mol Biol Med*. 1990;7(3):243-60.
176. Schirmacher P, Rogler CE, Dienes HP. Current pathogenetic and molecular concepts in viral liver carcinogenesis. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1993;63(2):71-89.

177. Utsunomiya T, Shimada M. Molecular characteristics of non-cancerous liver tissue in non-B non-C hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2011;41(8):711-21.
178. Huang X, Hollinger FB. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *J Viral Hepat.* 2014;21(3):153-62.
179. Carreno V, Bartolome J, Castillo I, Quiroga JA. Occult hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *Rev Med Virol.* 2008;18(3):139-57.
180. Mrani S, Chemin I, Menouar K, Guillaud O, Pradat P, Borghi G, et al. Occult HBV infection may represent a major risk factor of non-response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Med Virol.* 2007;79(8):1075-81.
181. Zoulim F. Does occult HBV infection have an impact on the evolution of chronic hepatitis C? *J Hepatol.* 2013;59(4):646-7.
182. Honarkar Z, Alavian SM, Samiee S, Saeedfar K, Zali MR. Occult hepatitis B among chronic liver disease patients. *Saudi Med J.* 2005;26(4):601-6.
183. Fukuda R, Ishimura N, Niigaki M, Hamamoto S, Satoh S, Tanaka S, et al. Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease: clinical and virological significance. *J Med Virol.* 1999;58(3):201-7.
184. Goral V, Ozkul H, Tekes S, Sit D, Kadiroglu AK. Prevalence of occult HBV infection in haemodialysis patients with chronic HCV. *World J Gastroenterol.* 2006;12(21):3420-4.
185. Gibney KB, Torresi J, Lemoh C, Biggs BA. Isolated core antibody hepatitis B in sub-Saharan African immigrants. *J Med Virol.* 2008;80(9):1565-9.
186. Habibollahi P, Safari S, Daryani NE, Alavian SM. Occult hepatitis B infection and its possible impact on chronic hepatitis C virus infection. *Saudi J Gastroenterol.* 2009;15(4):220-4.
187. Squadrito G, Cacciola I, Alibrandi A, Pollicino T, Raimondo G. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59(4):696-700.
188. Miura Y, Shibuya A, Adachi S, Takeuchi A, Tsuchihashi T, Nakazawa T, et al. Occult hepatitis B virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C in whom viral eradication fails. *Hepatol Res.* 2008;38(6):546-56.
189. Tamori A, Hayashi T, Shinzaki M, Kobayashi S, Iwai S, Enomoto M, et al. Frequent detection of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma of

- patients with sustained virologic response for hepatitis C virus. *J Med Virol.* 2009;81(6):1009-14.
190. Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Tsai HB, Hung PH, Hsu SJ, et al. Pegylated interferon alpha-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *Gut.* 2009;58(2):314-6.
  191. Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):1304-6.
  192. Khattab E, Chemin I, Vuillermoz I, Vieux C, Mrani S, Guillaud O, et al. Analysis of HCV co-infection with occult hepatitis B virus in patients undergoing IFN therapy. *J Clin Virol.* 2005;33(2):150-7.
  193. Villar LM, Cruz HM, Barbosa JR, Bezerra CS, Portilho MM, Scalioni Lde P. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World J Virol.* 2015;4(4):323-42.
  194. Almeida Neto C, Strauss E, Sabino EC, Sucupira MC, Chamone DA. Significance of isolated hepatitis B core antibody in blood donors from Sao Paulo. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2001;43(4):203-8.
  195. Jilg W, Sieger E, Zachoval R, Schatzl H. Individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. *J Hepatol.* 1995;23(1):14-20.
  196. Tas T, Kaya S, Onal S, Kucukbayrak A. The detection of HBV DNA with polymerase chain reaction in blood donors with isolated hepatitis B core antibody. *Med Glas (Zenica).* 2012;9(2):227-30.
  197. Çoban SB, O.; Ertugrul, I.; Kiyici, H.; Köklü, S. Kronik Hepatit C'li Olgularda Geçirilmiş HBV Enfeksiyonunun Biyokimyasal ve Histolojik Etkileri. *Yeni Tip Dergisi* 2007;24(2):90-3.
  198. Mahmoud OAEKG, A. A. E. R.; Metwally, D. E. S.; Shamseya, M. M.; Hamdallah, H. M. . Detection of occult hepatitis B virus among chronic hepatitis C patients. *Alexandria Journal of Medicine.* 2016;52:115-23.
  199. Ramia S, Sharara AI, El-Zaatari M, Ramlawi F, Mahfoud Z. Occult hepatitis B virus infection in Lebanese patients with chronic hepatitis C liver disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(3):217-21.
  200. Emara MH, El-Gammal NE, Mohamed LA, Bahgat MM. Occult hepatitis B infection in egyptian chronic hepatitis C patients: prevalence, impact on pegylated interferon/ribavirin therapy. *Virol J.* 2010;7:324.



201. Berasain C, Betes M, Panizo A, Ruiz J, Herrero JJ, Civeira MP, et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown aetiology. *Gut*. 2000;47(3):429-35.
202. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Occult hepatitis B virus infection and clinical outcomes of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Microbiol*. 2002;40(11):4068-71.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

Tayibe BAL, 1983’de Sofya’da doğdu. 2001’de İzmit Süper Lise’sini ve 2008 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi’ni bitirdi. Mezuniyet sonrasında Kastamonu İli 1 nolu Sağlık Ocağı ve Devrekani Devlet Hastanesi’nde toplam 4 ay pratisyen hekimlik yaptı. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği’nde Şubat 2009 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında araştırma görevlisi olarak görev yaptı. Aralık 2009’da Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. Bu klinikte 18 ay görev yaptı. Aralık 2011’de Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. Halen aynı klinikte görev yapmaktadır. Evli ve iki çocuk annesidir.