

■ Original Article

Hemodiyaliz hastalarında gizli Hepatit B enfeksiyonunun polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılması

Polymerase chain reaction with investigation of occult Hepatitis B infection in hemodialysis patients

Ünsal SAVCI^a, Yunus BULUT

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat-TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Serumda Hepatit B virüsü yüzey antijeninin (HBsAg) negatif olduğu durumlarda, Hepatit B virüs DNA'sının (HBV DNA) düşük titrede varlığı gizli Hepatit B olarak bilinmektedir. Uzun dönem hemodiyaliz uygulanan hastalarda gizli Hepatit B enfeksiyon prevalansı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. HBsAg testi negatifleşen bazı hastaların plazma ve karaciğer dokusunda HBV varlığı devam edebilmektedir. Bu durum tanısız sorunlara neden olmaktadır. Bu klinik tabloya sahip kişilerin HBV bulaştırıcılığı yönünden toplumda, özellikle diyaliz ünitelerinde potansiyel bulaş riski oluşturmaları nedeniyle tespit edilmeleri çok önemlidir. Bu çalışmada diyaliz hastalarda gizli Hepatit B prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmada hemodiyaliz uygulanan, HBsAg negatif 160 hasta ve 28 prediyaliz hastası olmak üzere toplam 188 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 5'er ml venöz kan örneği antikoagülan içermeyen steril vacutainer tüplerine alındı. Serumunu ayırtmak için kanın alındığı tüp 800-1600 x g'de 20 dakika santrifüjlendi. Ayırıştırılan serum polipropilen tüplere alındı ve -20 C° de test prosedürü uygulanana kadar saklandı.

HBV DNA'nın saptanmasında; HBV İzolasyon Cihazı (Magnesia 16 Anatolia Geneworks, Türkiye) ve HBV DNA izolasyon kiti (16 / 201 Viral Nükleik asit izolasyon kiti) kullanıldı ve izole edilen serumlar elüsyon tüpüne alınarak etiketlendi. PCR sürecinde Real-Time PCR Cihazı (Montania 483 Anatolia Geneworks, Türkiye) ve Real-time PCR kiti (Bosphore Quantification Kit V2) kullanıldı. Kullanılan Real-time PCR kiti, insan serum veya plazma örneklerindeki Hepatit B Virüsü DNA'sının A-H arasındaki tüm HBV genotiplerini saptamakta ve miktarını belirlemekteydi. Kitin analitik duyarlılığı 10 IU/ml, lineer aralığı 1x10¹-1x10⁹ IU/ml idi.

Hepatit B virus belirteçleri (HBsAg, anti-HBcAg, anti-HBs) ticari ELISA kitleri (Abbott ARCHITECT Qualitative Reagen Kit) ve ELISA cihazı (Abbott ARCHITECT i2000 SR), CRP (SIEMENS CardioPhase hsCRP) kiti ve SIEMENS BN II cihazı kullanılarak çalışıldı. Aynı şekilde, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), (Aspartate aminotransferase / Alanine aminotransferase Roche Cobas INTEGRA/cobas c system) test kitleri kullanılarak Roche Cobas 501 cihazı ile çalışıldı.

Bulgular: Hemodiyaliz hastalarının %11,3'ünde (18/160) izole HBV DNA pozitifliği (gizli Hepatit B enfeksiyonu) saptandı. Kontrol grubu olarak prediyaliz hastalarında ise HBV DNA pozitifliğine rastlanmadı (0/28). Anti-HBs pozitifliği hemodiyaliz hastalarının 142'sinde (%88,7), prediyaliz hastalarının ise 14'ünde (%50) saptandı (p< 0,05). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Diyaliz merkezleri HBV bulaşı açısından riskli alanlardır. Diyaliz uygulanan tüm hastaların HVB DNA taramaları yapılmalıdır. Ayrıca duyarlı hastaların aşılması, GHB tanısı konulmuş hastaların diyalizörlerinin izole edilmesi, HBV tanısı alan hastaların spesifik bir servise alınması da önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: HBV, gizli Hepatit B, hemodiyaliz

Sorumlu Yazar^a: Uz. Mikrobiyolog Ünsal SAVCI

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat.

E-mail: unsalsavci@gmail.com

Gsm: +90 505 643 19 25

Submitted: 24.02.2015 Accepted: 26.03.2015

ABSTRACT

Aim: It is known as the occult Hepatitis B that Hepatitis B virüs DNA (HBV DNA) exists in serum very little if Hepatitis B virus surface antigen in serum is negative. The studies about occult Hepatitis B infection prevalence are limited in patients who undergo hemodialysis implements for along time. HBV existence is able to continue in plasma and liver tissue of some patients whose HBsAg test is negative. This condition causes many diagnostic problems. It is very crucial the description of people who have this clinical risk of HBV transmission in the community, especially in dialysis units. This study is aimed to determine the prevalence of occult Hepatitis B in dialysis patients.

Material and Methods: 160 HBsAg-negative patients and 28 predialysis total of 188 patients were included in this study. 5 ml venous blood samples taken from the patients into sterile vacutainer tubes contain anticoagulant. Blood tubes to separate serum 800-1600 x g for 20 min. centrifuged. The separated serum was collected into polypropylene tubes and was stored at -20 °C until the applied test procedure.

For the detection of HBV DNA; HBV Isolation Device (Magnesia 16 Geneworks Anatolia, Turkey) and HBV DNA isolation kit (16/201 viral nucleic acid isolation kit) was used and isolated, then serum were tagged on the elution tube. Real-Time PCR Device (Montanide 483 Geneworks Anatolia, Turkey) and Real-time PCR kit (Bosphore Quantification Kit V2) was used in PCR process. Real Time PCR kit, which is used in the study, was detected whole HBV genotypes between A and H of the Hepatit B virus DNA in human serum or plasma sample. Analytical sensitivity of the kit was 10 IU / mL linear range 1x10¹-1x10⁹ IU/ml.

Hepatitis B virus markers (HBsAg, anti-HBcAg, anti-HBs) were studied using commercial ELISA kits (Abbott ARCHITECT Qualitative Reagan Kit) and ELISA device (Abbott ARCHITECT i2000 SR), CRP (SIEMENS cardiophase to hsCRP the kit and SIEMENS BN II device. Likewise, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), (aspartate aminotransferase A / Alanine aminotransferase Roche Cobas INTEGRA / cobas c system) were studied using with test kits Roche Cobas 501 devices.

Results: In 11.3% of hemodialysis patients (18/160) HBV DNA positivity (occult Hepatitis B infection) were detected. Predialysis patients who are in the control group was not observed HBV DNA positivity (0/28). Anti-HBs positivity in 142 hemodialysis patients (88.7%), while 14 predialysis patients (50%) were found ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the other parameters.

Conclusions: Dialysis centers are areas of risk for transmission of HBV. HBV DNA screening of all patients undergoing dialysis must be performed In addition; suggested to vaccination of susceptible patients, GHB has been diagnosed patients isolating dialyzer, the diagnosis of HBV patients receiving a specific service area.

Key Words: HBV, occult Hepatitis B, hemodialysis

Giriş

HBV enfeksiyonu; global bir halk sağlığı problemidir ve dünyada en sık görülen bulaşıcı hastalıklardan birisidir. WHO; dünya popülasyonunun 1/3'ünden daha fazlasının HBV ile enfekte olduğunu tahmin etmektedir [1].

HBV enfeksiyonunun tanısında serolojik göstergeler bazı durumlarda yetersiz kalabilir. Gizli HBV enfeksiyonunda viral replikasyonun gösterilmesi için HBV DNA araştırılmalıdır [2].

Gizli HBV enfeksiyonunun tanısı için, duyarlılığı yüksek HBV DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi gerekir. PCR testleri kullanılarak 10 kopya/ml DNA dahi, çoğaltılarak tespit edilebilir [2,3].

Uzun dönem hemodiyaliz uygulanan hastalarında gizli Hepatit B enfeksiyonu prevalansıya ilgili çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bu çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında gizli Hepatit B enfeksiyon oranı % 0-58 arasındadır [4].

Gizli Hepatit B enfeksiyonunun bulaşıp bulaşmayacağı; diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi HBV enfeksiyonunun seyri de alınan viral yüke ve hastanın immün durumuyla yakından ilişkilidir. Genel olarak benimsenen görüş; alınan kanda HBV DNA varsa enfeksiyon oluşabilir şeklindedir [5].

HBsAg negatif, PCR yöntemiyle HBV DNA pozitif olan hastaların serumları şempanzelerle verilmesi sonucu akut hepatit geliştiği görülmüş, hem

insanlarda hem de şempanzelerde akut hepatit gelişmesinden sonra alınan DNA örnekleri karşılaştırıldığında insana ve şempanzeye ait DNA'larının aynı olduğu görülmüştür [6].

Hemodiyaliz hastalarında; bozulmuş konak immün yanıtı ve çoklu transfüzyon gereksinimlerinden dolayı parenteral olarak viral ajanların bulaşması ile potansiyel olarak enfeksiyon riski artmıştır. Viral hepatitler hemodiyaliz hastalarında önemli bir problem olarak kabul edilir. Çünkü bu popülasyonda görülen ölümlerin %1,9'u viral hepatitlerin sonucudur [7].

Hepatit B virüsü hemodiyaliz hastalarında parenteral yol ile bulaşan enfeksiyonların en önemli nedenlerinden birisidir [7].

Zamanımızdan yaklaşık 35 yıl öncesinde HBV enfeksiyonu diyaliz ünitelerinde çok yaygındı ve çok ciddi bir tehdit olarak algılanıyordu. Bahsedilen bazı diyaliz ünitelerinde HBsAg prevalansı o zamanlarda % 50'nin üzerine çıkmıştı. Amerika Birleşik Devletleri "Hastalıkları Kontrol Merkezi (CDC)" nin uygulamaları olan; HBsAg pozitif hastaların HBsAg negatif olan hastalardan farklı diyaliz cihazlarına alınması, diyaliz ekipmanlarının ve personelin özel olması ve hijyen kurallarına dikkat edilmesi sonucunda hemodiyaliz ünitelerinde HBsAg prevalansında hızlı bir düşüş yaşanmıştır [8].

PCR metotlarının sensitivite ve spesifitelerinin geliştirilmesi ile HBV DNA taşıyan bireylerin HBV DNA için 10 IU/ml limitlerinden daha azını tespit edilebilmesini sağlamıştır [9].

Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile gizli Hepatit B prevelansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya hemodiyaliz uygulanan HBsAg negatif toplam 160 hasta ve kontrol grubu olarak kronik böbrek yetmezliği olan, fakat hemodiyaliz uygulanmayan HBsAg negatif 28 hasta olmak üzere toplam 188 hasta dahil edildi. Hastalardan 5'er ml venöz kan örnekleri antikoagülan içermeyen steril üç farklı tüpe alındı. Alınan kan örnekleri, serumu ayırıştırmak için kanın alındığı tüp 800-1600 g'de 20 dakika santrifüjlendi. Hepatit belirteçleri ticari ELISA kiti (Abbott ARCHITECT Qualitative Reagen Kit) ve ELISA cihazı (Abbott ARCHITECT i2000 SR), CRP kiti (SIEMENS CardioPhase hsCRP) ve SIEMENS BN II cihazı, AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), (Aspartate aminotransferasee/Alanine aminotransferasee Roche Cobas INTEGRA/cobas c system) test kit ve Roche Cobas 501 cihazı kullanılarak çalışıldı. Kalan serumlar polipropilen tüplere alındı ve -20°C'de DNA izolasyonu ve PCR çalışmaları için saklandı.

DNA izolasyonu; HBV İzolasyon Cihazı (Magnesia 16 Anatolia Geneworks, Türkiye) ve HBV DNA izolasyon kiti (16/201 Viral Nükleik asit izolasyon kiti) ile üretici firmanın talimatları uyarınca yapıldı. İzolasyon cihazı çalıştırıldı ve 56 dakika sonra işlem sona erdi. İzole edilen serumlar elüsyon tüpüne alınarak etiketlendi.

İlk denatürasyon 95°C 14,5 dakika, denatürasyon 97°C 0,5 dakika, bağlama ve sentez 54°C 1,5 dakika ve son inkübasyon 22°C 5,0 dakika olarak 50 döngü tamamlandı. 50 döngünün sonunda 22°C'de 5 dakika bekletilerek, 3 saat sonunda PCR tamamlandı.

Bulgular

Hemodiyaliz hastalarının %11,3'ünde (18/160) HBV DNA pozitifliği saptandı ve 18 hasta gizli Hepatit B (GHB) olarak tanımlandı. HBV DNA pozitifliği saptanan hemodiyaliz hasta grubunda HBV DNA düzeyleri 0,6x10¹-2,973x10² kopya/ml aralığında değişiyordu. Kontrol grubu olan 28 prediyaliz hastasında ise HBV DNA pozitifliğine rastlanmadı.

Tablo 1. Hemodiyaliz ve prediyaliz hastalarının Hepatit belirteçlerinin karşılaştırılması

Testler	Diyaliz Grubu Pozitiflik %	Prediyaliz Grubu Pozitiflik %	P
HBV DNA	11,3	0	0,080
Anti HBs	88,7	50,0	0,001
Anti HBc	25,6	25,0	0,999
Anti HCV	8,1	3,6	0,698
İzole Anti HBc	3,1	3,6	0,999

Anti-HBs pozitifliği hemodiyaliz hastalarının 142'sinde (% 88,7), prediyaliz hastalarının ise 14'ünde (%50) saptandı. Hemodiyaliz hastalarında Anti-HBs pozitifliği prediyaliz hastalarından daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (P<0,05). Hemodiyaliz ve prediyaliz hastaları arasında Anti-HBc, anti-HCV ve İzole anti-HBc pozitiflikleri arasında anlamlı bir fark yoktu (P>0,05).

Tablo 2: Gizli HBV pozitif ve negatif hemodiyaliz hastalarının karşılaştırılması

Testler	HBV DNA Pozitif (n=18)	HBV DNA Negatif (n=142)	P
Yaş	60,17±15,05	56,97±16,14	0,424
AST	12,47±5,79	13,95±10,99	0,574
ALT	11,89±6,56	13,55±11,53	0,551
CRP	24,59±47,23	14,73±22,34	0,488
Diyaliz Süresi (Ay)	79,00±57,41	59,02±55,15	0,094

HBV DNA pozitif olan 18 hasta ile HBV DNA negatif 142 hasta karşılaştırıldı. Diyaliz sürelerinde gizli Hepatit B saptanan hastalarda belirgin bir yükseklik olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamadı. (P>0,05). Yaş, AST, ALT ve CRP değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. (P>0,05).

Tablo 3: Gizli HBV pozitif ve negatif hemodiyaliz hastalarının Hepatit belirteçlerinin karşılaştırılması

Testler	HBV DNA Pozitif %	HBV DNA Negatif	P
Anti-HBs	94,4	88,0	0,696
Anti-HBc	22,2	26,1	0,999
Anti-HCV	16,7	7,0	0,166
İzole Anti-HBc	0,0	3,5	0,999

Gizli Hepatit B enfeksiyonu ile Hepatit belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (P>0,05). HCV negatif hastalarda GHB oranı %10,2 (15/147) iken, HCV pozitif hastalarda GHB oranı %23,7 (3/13) olarak saptanmıştır.

Tartışma

Hemodiyaliz uygulanan hastalar potansiyel olarak artan bir HBV ve gizli Hepatit B enfeksiyon riskine sahiptirler. Konağın bozulmuş immün yanıtı, çoklu transfüzyon gereksinimleri, paylaşılan diyaliz ekipmanları, invaziv prosedürler ve HBV aşısının düşük cevabı hemodiyaliz hastalarında gizli Hepatit B bulaşının ana risk faktörlerindendir [10]. Hepatit B aşısı yapılan hemodiyaliz hastalarının yalnızca %50-60'ında koruyucu antikor cevabı gelişmektedir [11].

Akut Hepatit B geçiren hemodiyaliz hastalarının kronik taşıyıcı olma ihtimalleri oldukça fazladır. Kronikleşme ihtimali diyaliz hastası olmayanlar için %10 iken, bu oran diyaliz hastalarında %80 seviyesindedir. Ayrıca, HBV taşıyıcısı olan diyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığı gelişme riski de oldukça yüksektir [12].

Hemodiyaliz hastalarında gizli Hepatit B enfeksiyonu prevelans değerlerinde oldukça farklı raporlar vardır. Böbrek diyalizi hastalarında GHB enfeksiyon prevelansı yayınlanan raporlarda %0-58 arasında değişmektedir [13-16].

Bizim çalışmamızda 160 hemodiyaliz hastasının 18'inde (%11,3) gizli Hepatit B enfeksiyonu tespit edildi. Kontrol grubu olan 28 prediyaliz hastasında ise gizli Hepatit B enfeksiyonuna rastlanmadı.

Gizli Hepatit B'li hastaların serumlarında HBV DNA düzeyi genel olarak 104 kopya/ml'den düşüktür (102-3 kopya/ml serumda, 0,01-0,1 kopya/

karaciğer hücresinde) [17,18]. Çalışmamızda da gizli Hepatit B olgularının serum HBV DNA düzeyleri oldukça düşük titrelerde olmak üzere $0,6 \times 10^1 - 2,973 \times 10^2$ kopya/ml aralığında değişiyordu.

Cabrerizo ve ark. (14)'nin İspanya'da yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında % 57,6 değeriyle en yüksek GHB oranını buldular.

Motta ve ark. [19] Brezilya'da %15 (15/100), Minuk ve ark. (20) Kanada'da %3,8 (9/241), Siagris ve ark. [21] Yunanistan'da %20,4 (10/49), Di Stefano ve ark. [22] İtalya'da %26,6 (34/128), Aghakhani ve ark. [23] İran'da %3,11 (9/289), İsmail ve ark. [24] Mısır'da %3,8 (2/116), Mukarem ve ark. [25] yine Mısır'da %4,1 (6/145) ve Albuquerque ve ark. [26] Brezilya'da %1,5 (3/752) olarak gizli Hepatit B enfeksiyon oranlarını bildirdiler.

Fabrizzi ve ark. [13] İtalya'da 585 hastada, Tereul ve ark. [27] İspanya'da 61 hastada, Joukar ve ark. [28] İran'da 514 hastada gizli Hepatit B enfeksiyonuna rastlamadılar (GHB oranı %0).

Türkiye'de de hemodiyaliz hastalarında gizli Hepatit B enfeksiyonu ile ilgili çalışmalar yapıldı ve bildirilen GHB prevalans değerleri oldukça farklılık gösteriyordu. GHB oranları; Altındış ve ark. [29] %12,4 (19/153), Sav ve ark. [30] %16,9 (12/71) olarak bildirdiler.

Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda oranlar daha düşüktü. GHB prevalansları Yakaryılmaz ve ark. [31] %2,7 (5/188), Ersoy ve ark. [32] %1,25 (1/80) ve Goral ve ark. [33] ise %0 (0/50) değerlerini bildirdiler. Doğukan ve ark. [34] HBsAg negatif olan toplam 174 hasta ile yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarının %2,6'sında, periton diyaliz hastalarının %1,8'inde, prediyalitik hastalarda %0 olarak bildirdiler.

Hemodiyaliz hastaları arasındaki gizli Hepatit B enfeksiyon prevalansındaki bu farklılıkların nedeni; endemisine, HBV DNA testleri için örnek seçim kriterleri, klinik örnekler ve HBV DNA'nın tespiti için kullanılan metodların farklı sensitivite ve spesifiteye sahip olması ve çalışılan popülasyondaki farklılıklardan dolayı bu tutarsızlıklar ve çelişkili sonuçlar olabilir [7].

Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda GHB oranları;(Khattab ve ark. [35] %7,5 (4/53) oranlarında tespit etmişlerdir. Altındış ve ark.[29]'nin yaptığı çalışmada kronik HCV'li hemodiyaliz hastalarında GHB oranı % 27,4 (11/40) olarak bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda HCV negatif hastalarda GHB oranı %10,2 (15/147) iken, HCV pozitif hastalarda GHB oranı %23,7 (3/13) olarak saptanmıştır. Sonuçlarımız kronik HCV'li hastalarda GHB oranının yüksek olabileceğini desteklemektedir.

Ön çalışmalarda GHB ve aminotransferaz seviyeleri arasında bir ilişki öne sürülmüştür (36). Sav ve ark. [30]'nin araştırmasında; AST ve ALT seviyeleri HBV DNA pozitif hastaların tamamında normal olarak bulunmuştur.

Yakaryılmaz ve ark. [31]'nin çalışmalarında AST ve ALT seviyelerinin HBV viremi olan ve olmayan hastalarda benzer olduğunu gösterdiler.

Fabrizzi ve ark. [37]'nin çalışmalarında serumda AST ve ALT aktiviteleri ile HBsAg / HBV DNA'nın saptanabilirliği arasında anlamlı bir ilişki gösterdiler. AST ve ALT düzeyinin diyaliz hastaları sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu bildirdiler. Aghakhani ve ark. [7]'nin çalışmalarında gizli Hepatit B enfeksiyonu ile biyokimyasal karaciğer testleri arasında hiçbir ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda Gizli HBV enfeksiyonu pozitif olan hastaların AST ve ALT değerleri normal sınırlar içindeydi ve gizli Hepatit B pozitif ve negatif hastalarda AST ve ALT düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Bu çalışmalar sonucunda karaciğer fonksiyon testlerinin GHB hastalarının karaciğer hasarının saptanmasında yararlı olabileceğini düşünmemekteyiz.

Diyalize bağımlı olan hastalarda daha belirgin olmakla birlikte kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda çeşitli sebeplere bağlı olarak gelişen mikroiinflamasyonun belirteci olan CRP değerleri ise gizli Hepatit B pozitif ve negatif hastalar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Diyaliz sürelerinde gizli Hepatit B saptanan hastalarda belirgin bir yükseklik olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Anti-HBs varlığında değişen viral yüklerde HBV DNA pozitifliği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda anti-HBs titresi de değişkenlik göstermekle birlikte pek çok çalışmada >100 IU/ml hatta 1000 IU/ml ve üstünde anti-HBs düzeyi varlığında bile HBV DNA pozitifliği olduğu gösterilmiştir [38].

Bizim çalışmamızda GHB tanısı alan 18 hastadan 17'sinde anti-HBs pozitifliği vardı ve anti-HBs titreleri oldukça yüksekti.

Sonuç

GHB enfeksiyonunun tanımlanması için anahtar test HBV DNA 'nın saptanmasıdır. Diyaliz ünitelerinde GHB'li hastaların saptanması gereklidir. Diyaliz uygulanan tüm hastaların HBV DNA taramaları yapılmalıdır. Ayrıca duyarlı hastaların aşılınması, GHB tanısı konulmuş hastaların diyalizörlerinin izole edilmesi, HBV tanısı alan hastaların spesifik bir servise alınması önerilebilir.

Bu hastaların ileri takiplerinin yapılarak; viral yüklerinde artış olup olmadığı, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme düzeyi, karaciğer biyopsisinde histolojik değişiklikler araştırılarak gizli Hepatit B enfeksiyonunun tanımlanmasına katkıda bulunacak ve tedaviye yaklaşımın belirlenmesinde yol gösterici olacaktır. Gelecekte yapılacak çalışmalar da gizli Hepatit B enfeksiyonunun klinik önemi ve patogenezinin aydınlatılması ümit edilmektedir.

Kaynaklar

1. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. Manual of Clinical Microbiology. Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT ve ark. (çeviren). 9. Baskı, İstanbul: Atlas 2007;8:1721-92.
2. Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. J Hepatol 2003;39:31-5.
3. Al-Moslih MI, I Sayed AE, Youssef H, and El Majeed AA. Occult Hepatitis B Virus Infection Among Chronic Liver Disease Patients in the United Arab Emirates. International Journal of Infectious Diseases 2008;12:422-30.
4. Beşşik F, Karaca C, Akyüz F ve ark. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. J Hepatol 2003;38: 506-10.
5. Schreiber GB, Bush MP, Keinan SH, et al The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 1996;334:1685-90.
6. Thiers V, Nakajima E, Kremsdorf D, et al Transmission of Hepatitis B from Hepatitis B seronegative subjects. Lancet 1988;2:1273-6.

7. Aghakhani A, Banifazl M, Velayati AA, et al Occult Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients: a concept for consideration. *Ther Apher Dial* 2012; 16;328-33.
8. Boyacıoğlu S. Hemodiyaliz ve böbrek naklinde Hepatitis B virus enfeksiyonu. Kronik B ve delta hepatiti tanı ve tedavisi 'ulusal uzlaşma toplantısı' III.Ulusal Hepatoloji Kongresi Kitabı 1999;50-8.
9. Hollinger FB, Sood G. Occult Hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat* 2010;17:1-15.
10. Koziel MR, Thio CL. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus, Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. Edition, Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Ed.). USA, Churchill-Livingstone, 2010;2059-87.
11. Doğukan A, Taşkaplan H, Güven M ve ark. Prediyaliz, hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında çift doz Hepatit B aşısına yanıt. *Türk Nefroloji Diyaliz Hipertansiyon ve Transplantasyon Dergisi* 1999;4:192-4.
12. Fabrizi F, Martin P. Hepatitis B virus infection in dialysis patients. *Am J Nephrol* 2000;20:1-11.
13. Fabrizi F, Messa PG, Lunghi G et al Occult Hepatitis B virüs infection in dialysis patients: a multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21: 1341-7.
14. Cabrerizo M, Bartolome J, Caramelo C, et al Molecular analysis of Hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from Hepatitis B surface antigen-negative cases. *Hepatology* 2000;32:116-23.
15. Oesterreicher C, Hammer J, Koch U et al HBV and HCV genome in peripheral blood mononuclear cells in patients undergoing chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1995; 48:1967-71.
16. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R et al Occult Hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004; 40:1072-7.
17. Hu KQ. Occult Hepatitis B Virus Infection and its Clinical Implications. *Journal of Viral Hepatitis* 2002;9:243-57.
18. Weinberger KM, Bauer T, Bohm S, Jilg W. High genetic variability on the group specific a determinant of Hepatitis B virus surface antigen and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum. *J General Virol* 2000;81:1165-74.
19. Motta JS, Mello FC, Lago BV, et al Occult Hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant mutations in isolates from renal patients undergoing hemodialysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:101-6.
20. Minuk GY, Sun DF, Greenber R, et al Occult Hepatitis B virüs infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004; 21:1341-7
21. Siagris D, Christofidou M, Triga K, et al Occult Hepatitis B virüs infection in hemodialysis patient with chronic HCV infection. *J Nephrol* 2006;19:327-33.
22. Di Stefano M, Stallone G, Tartaglia L, et al Ocult HBV infection in hemodialysis setting is marked by presence of isolated antibodies to HBcAg and HCV. *J Nephrol* 2009;22:381-6.
23. Aghakhani A, Banifazl M, Kalantar E, et al Occult Hepatitis B virüs infection in hemodiyalisis patient with isolated Hepatitis B core antibody: a multicenter study. *Ther Apher Dial* 2010;2:113-20.
24. Ismail H, Soliman M, Ismail N. Occult Hepatitis B virüs infection in Egyptian hemodialysis patients with or without hepatitis C virüs infection. *Pathol Lab Med Int* 2010;16:225-31.
25. Abu El Makarem MA, Abdel Hamid M, Abdel Aleem A, et al Prevalence of occult Hepatitis B virüs infection in hemodialysis patients from Egypt with or without hepatitis C virüs infection. *Hepat Mon* 2012;12:253-8.
26. Albuquerque ACC, Coelho MRCD, Lemos MF, et al Occult Hepatitis B virüs infection in hemodialysis patients in Recife, Satate of Pernambuco, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;45:558-62.
27. 109. Tereul JL, Mateos LA, Fernandez L, et al Occult Hepatitis B virüs infection in patients treated with chronic hemodialysis. *Nefrologia* 2005; 23:83-4.
28. Joukar F, Mansour-Ghnael F, Beshraati S, et al Occult Hepatitis B infection in a hemodialysis population in Guilan province, northern Iran. *Hemodial Int* 2012;16:294-7.
29. Altındış M, Uslan İ, Çetinkaya Z. ve ark. Hemodiyaliz Hastalarının Gizli Hepatit B Varlığı Yönünden Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2007;41:227-33.
30. Sav T, Gursoy S, Torun E et al Occult HBV infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Ren Fail* 2010;32:74-7.
31. Yakaryılmaz F, Gurbuz OA, Guliter S, Mert A, .Prevalence of occult Hepatitis B and hepatitis C virüs infection in Turkish hemodialysis patients. *Ren Fail* 2006;28:729-35.
32. Ersoy O, Yılmaz R, Arici M ve ark. Prevalence of occult Hepatitis B infection in hemodialysis patients. *Dialysis Transplant* 2008;362-8.
33. Goral V, Okzul H, Tekes S ve ark. Prevalence of occult HBV infection in hemodialysis patients with chronic HCV. *World J Gastroenterol* 2006;7:3420-4.
34. Doğukan M, Kizirgil A, Doğukan A. The Investigation of Occult Hepatitis B Infection in Hemodialysis, Peritoneal Dialysis, and Predialysis Patients by the Polymerase Chain Reaction Method. *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal* 2009;2:55-61.
35. Khattab E, Chemin I, Vuillermoz I, et al Analysis of HCV co-infection with occult Hepatitis B virus in patients undergoing IFN therapy. *J Clin Virol* 2005;33:150-7.
36. 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;15:220-4.
37. Fabrizi F, Mangano S, Alongi G et al Influence of Hepatitis B virus viremia upon serum aminotransferase activity in dialysis population. *Int J Artif Organs* 2003;26:1048-55.
38. Afyon M, Avcı İY, Ülçay A, et al Replication Occult Hepatitis B Virus Infection *J Clin Anal Med* 2013;4:435-9.