

OKÜLT HEPATİT B VİRUS ENFEKSİYONU: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE KLİNİK ÖNEMİ

OCCULT HEPATITIS B VIRUS INFECTION: MOLECULAR MECHANISMS AND CLINICAL SIGNIFICANCE

Bülent ÇAKAL*

ÖZET

Okült Hepatitis B Virüs (HBV) enfeksiyonu (OBİ) serum HBV DNA statüsü dikkate alınmaksızın mevcut serolojik testler ile HBV yüzey antijeni (HBsAg) negatif tespit edilen bireylerin karaciğerin de HBV genomunun uzun süreli persistan varlığı olarak tanımlanır. OBİ virüse ve infekte bireye ait faktörler ile çevresel faktörlerin zemininde gelişen genetik, epigenetik ve immünolojik mekanizmaların karşılıklı etkileşimi ile şekillenen, HBV enfeksiyonunun doğal seyri içerisinde yer alan muhtemel safhalarından biri olarak kabul edilir. OBİ klinik açıdan; okült virüsün kan transfüzyonu, doğum, hemodiyaliz ve ortotopik karaciğer gibi organ nakli yolu ile bulaşımı takiben alıcıda tipik yeni HBV enfeksiyonuna neden olabilmesi, immünsüpresyon koşullarında OBİ reaktivasyonu ve takiben HBV ilişkili (akut ve fulminan hepatit) karaciğer hastalıkları, kronik karaciğer hastalıklarının (KKH) progresyonu üzerine etkisi ile özellikle hepatoselüler karsinoma (HSK) için artan bir risk faktörü olduğu yönünde hipotez uyarınca yoğun bir tartışma ve araştırma konusudur. Buna karşın gerek HBV enfeksiyonunun bu özgün formuna neden olan gerekse ilişkili olduğu karaciğer hastalıklarının patogeneğinde rol alan moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu derlemede OBİ'nin klinik önemi, epidemiyolojik özellikleri ve laboratuvar tanısına yönelik bilimsel literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüs; okült hepatit B virüs enfeksiyonu; bulaş; reaktivasyon; kronik karaciğer hastalığı; hepatoselüler karsinoma.

ABSTRACT

Occult Hepatitis B Virus (HBV) infection (OBI) is defined as the long-lasting persistence of HBV genomes in the hepatocytes of individuals testing negative for HBV surface antigen (HBsAg) by currently available assays and usually for serum HBV DNA. OBI is considered as the possible phase in the natural history of chronic HBV infection that the host's immune surveillance and epigenetic mechanisms are likely involved. Clinical impact of OB is that it can be transmitted (i.e., through blood transfusion, by liver organ transplantation, hemodialysis and parturition) causing classic forms of hepatitis B in newly infected individuals. The development of an immunosuppressive status may induce OBI reactivation and development of acute and often severe hepatitis. OBI can favor the progression of liver fibrosis. Also OBİ infection has been hypothesized to be a significant risk factor contributing to the progression of chronic liver diseases (CLD) with increased risk for hepatocellular carcinoma (HCC) which may lead to an increased progression of liver diseases. Although OBI is considered a phase in the natural history of HBV, the molecular mechanisms leading to its occurrence and its contribution to HCC development are yet poorly understood. In this review, it is aimed to examine clinical importance, epidemiological aspects and laboratory diagnosis of OBI in recent literature.

Keywords: Hepatitis B virüs; occult hepatitis B virus infection; transmission; reactivation; chronic liver disease; hepatocellular carcinoma.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 31.07.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 31.03.2017

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: bulentcakal@yahoo.com)

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); serolojik veriler uyarınca Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin en önemli onkojenik etkenler arasında ilk sıralarda yer alan HBV ile temas ettiğini, 240 milyondan fazla kişinin ise kronik HBV yüzey antijen (HBsAg) taşıyıcısı olduğunu, ayrıca her yıl akut ve kronik Hepatit B (KHB) enfeksiyonu ile ilişkili 780.000'den fazla insanın yaşamını yitirdiğini bildirmektedir (1). Hepatoselüler karsinoma (HSK) küresel ölçekli bir halk sağlığı sorunudur. Karaciğer kanseri erkeklerde en sık rastlanan kanserler arasında beşinci, tüm bireylerde kansere bağlı ölüm oranları arasında ise her yıl yaklaşık 700 bin üzerinde ölüm oranı ile ikinci sırada yer almaktadır (2). KHB prevelansının yüksek olduğu Kuzey Doğu Asya, Çin ve Japonya gibi toplumlarda, KHB prevelansının düşük olduğu Kuzey Amerika ve Batı Avrupa toplumlarına oranla HBV ilişkili HSK prevelansının daha yüksek olması, kronik HBV taşıyıcılarında primer hepatoselüler karsinoma (PHK) rölatif riskinin enfekte olmayan bireylere göre yaklaşık olarak 100 kat daha fazla olması ve küresel ölçekli aşılama kampanyalarının çocukluk çağı HSK insidans oranlarının azalması ile sonuçlandığına dair epidemiyolojik veri ve gözlemler, karaciğer karsinogenezinin etiopatogenezinde HBV'nin rolünü destekler niteliktedir (3-5). Ayrıca her yıl rapor edilen son dönem karaciğer hastalıkları ve HSK vakalarının % 60'nın, karaciğer nakillerinin ise % 5- 10' nun kronik HBV ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir (6).

Kronik B enfeksiyonu dinamik bir süreç olup hastalığın doğal seyrinde, enfekte bireyin bağışıklık düzeyi, genetik faktörler ve viral faktörlere ek olarak özellikle Hepatit C virüs (HCV), Hepatit D virüs (HDV) ve İnsan İmmün Yetmezlik virusu (Human İmmunodeficiency virus; HIV) gibi diğer viral enfeksiyonlar ile alkol tüketimi ve obesiteyi içeren komorbid faktörlerin karşılıklı etkileşimi belirleyici olabilmektedir (7). HBV enfeksiyonunun tanısı genellikle sirkülasyondaki HBsAg'nin serolojik yöntemler ile tespitine dayanır. KHB enfeksiyonunda spontan serum HBsAg kaybı nadir olup daha çok interferon ve/ya nükleoz(t)id analogları ile tedavi edilen hastalarda gözlemlenir (8). Serumda tespit edilebilir düzeylerde süregen HBsAg varlığı KHB enfeksiyonunun temel serolojik özelliği olmasına karşın, HBsAg seroklirensi HBV eradikasyonuna delalet etmeyebilir. Yakın geçmişte daha duyarlı HBV DNA tanı yöntemlerinin uygulanmaya başlaması ile HBsAg negatif HBV enfeksiyonlarının varlığı belirlenmiştir. Bu özel durum okült HBV enfeksiyonu olarak adlandırılmaktadır. OBİ mevcut serolojik testler ile HBsAg negatif saptanan bireylerde serum HBV DNA varlığı dikkate alınmaksızın karaciğer dokusunda (intrahepatik) HBV DNA'nın persistan varlığı olarak tanımlanır (9-12). OBİ vakalarının çoğunda anti HBV antikorları pozitif saptanmasına karşın (Anti-HBs ve Anti-HBc veya salt Anti-HBc) vakaların %20'den fazlasında ise anti HBV antikorları negatif saptanabilmektedir. (9). Dolayısıyla OBİ serolojik açıdan, seropozitif (Anti-HBc ve Anti-HBs pozitif veya salt Anti-HBc pozitif) ve seronegatif (Anti-HBc ve Anti-HBs negatif) olarak

sınıflandırılabilir. Seropozitif OBİ'lerde HBsAg seroklirensi ya akut enfeksiyonun rezüstasyonundan hemen sonra ya da aşıkâr kronik HBV enfeksiyonundan yıllar ya da onyıllar sonrası gözlemlenebilmektedir (10,11). OBİ'li bireylerde serum HBV DNA düzeyleri (<200 IU/ml) HBsAg pozitif KHB'li hastalar ile karşılaştırıldığında oldukça düşük, hatta saptanamaz düzeylerde olmasına karşın karaciğer dokusunda (intrahepatik düzeyde) HBV DNA saptanabilmektedir (13). OBİ, özellikle HBsAg seroprevalansının yüksek olduğu bölgelerde yaşayanlar ile geçirilmiş HBV ve kronik HCV/HIV enfeksiyonlu bireylerde, kriptojenik hepatit, kriptojenik siroz ve HSK'lı hastalarda, Talasemi ve Hemofili gibi hematolojik maligniteli hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında daha yüksek oranda tanımlanabilmektedir (14-16).

OBİ'nin aşıkâr HBV enfeksiyonlarına benzer şekilde protoonkogenik aktivite artışına neden olarak siroz ve/ya HSK gelişimine katkı sağladığı hipotez edilmektedir (10, 17-24). OBİ'nin immünsüpresif ve özellikle immünsüpresyon uygulanan hasta grublarında reaktivasyonlara, uygun preemtif tedavi uygulanmadığı için OBİ pozitif donörden karaciğer nakli yapılan hastalarda tipik hepatit B gelişimine, kan transfüzyonu sonrası ise alıcıda HBV bulaşma riskine de neden olabildiğinden sırasıyla transplantasyon ve tranfüzyon tıbbi açıdan da klinik önemine dair özellikle son yirmi yılda önemli oranda bilimsel veri elde edilmiştir (25-28). OBİ, HBV'nin doğal seyrinde ayrı bir faz olarak değerlendirilmesine karşın, HBV enfeksiyonunun bu özgün formu ile ilişkili olduğu karaciğer hastalıklarının patogenezinde rol alan moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu derlemede OBİ'nin klinik önemi, epidemiyolojik özellikleri, ile laboratuvar tanısını içeren bilimsel literatürün irdelenmesi amaçlanmıştır.

OBİ'de Moleküler Mekanizmalar

Okült enfeksiyonun moleküler temeli; HBV'e özgü viral yaşam siklusu ile kovalent bağlarla bağlı kapalı DNA halkasının (*covalently closed circular DNA*; cccDNA) enfekte hepatositlerin nükleusunda kromatize serbest epizomal formda stabil (kararlı) olarak hepatosit yarılanma ömrü süresince persistan varlığı ile yakından ilişkili olup, bu durum HBsAg serokonversiyonuna rağmen HBV enfeksiyonunun süresiz devamına imkân sağlar (29,30). Nihayetinde cccDNA'nın hepatositlerde persistan varlığı, HBV enfeksiyonunun konak immün sistemi tarafından güçlü bir şekilde kontrol edilse bile yaşam boyu kalıcı olma olasılığına işaret eder (31). OBİ; viral transkripsiyon ve replikasyon aktivitesi konak savunma mekanizmaları tarafından önemli oranda kontrol edilmesine karşın düşük düzeyde de olsa viral biyosentez kapasitesine sahip virüsler ile ilişkilidir (29). Dolayısıyla OBİ'nin; vakaların önemli bir kısmında viral transkripsiyon ve replikasyonu kontrol eden immün denetim mekanizmalarının genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanan aksaklıklar ve yetersizlikler sonucu bu denetimin kesintiye uğraması ile ilişkili olabileceği, ayrıca olası bazı tersinir özel koşulların da viral replikasyonu ve tipik HBsAg pozitif aşıkâr HBV enfeksiyonunu teşvik edebileceği öne sürülmektedir (18,29). OBİ vakaların

bir kısmında ise, viral yüzey ve polimeraz genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu sırasıyla yüzey kaçış mutasyonları ve replikasyon defekti ile karakterizedir (32). Bu derlemenin kapsamı dışında olmakla birlikte özetle OBİ; virüse ait faktörler ile HBV replikasyonu ve biyosentezini kontrol eden bağışıklık sisteminin kontrol mekanizmalarındaki aksaklıklar ve viral biyosentezin regülasyonunda rol alan epigenetik mekanizmalar ve ayrıca diğer viral enfeksiyonları da (HCV, HIV) içeren konakçı faktörleri ile ilişkilendirilmektedir.

Epidemiyoloji

OBİ'nin prevelansı; HBV endemi oranı, karaciğer hastalığı, laboratuvar tanı amacıyla kullanılan yöntemleri de içeren çok sayıda faktöre bağlı olarak farklılık gösterir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler OBİ prevelansının HBV'nin endemik olduğu bölgelerde ve özellikle kronik C hepatitli hastalar arasında yüksek olduğu yönündedir (10). Bu açıdan Doğu Asya gibi HBV'nin endemik olduğu bölgelerde yaşayan ve geçmişinde HBV teması olanlarda OBİ prevelansı % 41-90 gibi yüksek oranda saptanmasına karşın, Kuzey Amerikada bu oranın %5-20 arasında olduğu bildirilmektedir.(33). Genel popülasyondaki OBİ oranına ilişkin veriler az olmakla birlikte bu amaçla yapılan bir çalışmada seropozitif ve seronegatif gruplarda saptanan HBV DNA pozitifliği oranı sırasıyla % 18 ve % 8 oranında; %15.3'ü hematopoietik kök hücre donörü olan HBV/HCV negatif serum transaminaz değerleri normal sağlıklı grup ile yapılan bir diğer çalışmada ise okült HBV DNA saptanma oranı %16; aile geçmişinde kronik HBV enfeksiyonu olan HBsAg negatif bireylerde OBİ prevelansı ise % 8 oranında tespit edilmiştir (34-37). HBsAg negatif, çoğunun HBV antikoru pozitif, karaciğer hastalığı olmayan, abdominal cerrahi sırasında karaciğer iğne biyopsisi veya karaciğer rezeksiyonu yapılan 98 kişiyi kapsayan bir çalışmada, hastaların 16'sında (%16) intrahepatik düzeyde HBV DNA varlığı saptanmıştır (38,39). Kan donörlerinde OBİ prevelansı, HBV endemi oranlarına bağlı olarak gelişmiş ülkelerde %1'in altında buna karşın az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere ise %17 gibi yüksek düzeylere varan oranlarda, anti-HCV pozitif kan donörlerinde %0-15, HIV enfekte bireylerde ise %0-89 oranında rapor edilmektedir (40-48). OBİ prevelansının enfeksiyonun parenteral bulaş riski olan gruplarda daha yüksek olması beklenir, keza bu açıdan yapılan bir çalışmada damar içi uyuşturucu bağımlıları ile hemofili hastalarında OBİ prevelansı sırasıyla %45 ve %51 oranında tespit edilmiştir (49,50). HBsAg negatif kronik C hepatitli hastalarda HBV DNA pozitiflik oranının Akdeniz kuşağını içeren bölgelerde %30, uzak doğu Asya'da ise %50'nin üzerinde olduğu rapor edilmesine karşın, HCV negatif kronik karaciğer hastalarında OBİ varlığı daha az araştırılmakla birlikte kriptonjenik kronik karaciğer hastalarında bildirilen OBİ prevelansı %20-30 arasındadır (10,51). HIV pozitif bireyler için bildirilen OBİ prevelansları ile kombine anti retroviral tedavinin OBİ üzerine etkisi oldukça tartışmalı olmakla birlikte, tek başına HIV enfeksiyonundan ziyade HIV/HCV koenfeksiyonun

daha sıklıkla OBİ reaktivasyonlarına neden olabildiği, prevelansın enfeksiyonun endemisite oranına göre değişmekle birlikte %1-40 arasında olduğu rapor edilmektedir (52). Hemodiyaliz hastalarında OBİ prevelansının % 0-36 arasında olduğu bildirilmektedir (53,54). OBİ prevelansı kriptonjenik karaciğer sirozlu ve HSK'lı hastalarda ise sırasıyla %32 ve %70.4 oranında rapor edilmektedir (14,55). İlginç olarak Amerikada HBV prevelansı çok düşük olmasına karşın, HCV ilişkili siroz nedeniyle karaciğer nakli gerçekleştirilen hastalarda OBİ pozitifliği % 50 gibi yüksek düzeylerde saptanmıştır (56).

OBİ'nin Klinik Önemi

OBİ'nin klinik önemi yoğun bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. OBİ klinik açıdan özetle; 1- okült virüsün kan transfüzyonu, doğum (perinatal bulaş), hemodiyaliz ve ortotopik karaciğer gibi organ nakli yolu ile bulaşını takiben alıcıda tipik yeni HBV enfeksiyonuna neden olabilmesi 2- immünsüpresyon koşullarında OBİ reaktivasyonu ve takiben HBV ilişkili (akut ve fulminan hepatit) karaciğer hastalıkları 3- özellikle kronik C hepatitli hastalarda karaciğer hastalığının progresyonu üzerine etkisi ve 4- hepatokarsinogenez sürecindeki rolü yönüyle önem taşımaktadır (9-11,17-19,22,27,29,49-53).

Bulaşma Riski

Kan transfüzyonu: Son 20 yıldan beri özellikle gelişmiş ülkelerde toplumsal farkındalığın artışı ile duyarlılığı ve özgülüğü yüksek tanı testlerinin kullanımına paralel olarak transfüzyon aracılı HBV bulaş riski önemli oranda azalmasına karşın, enfeksiyonun endemik olduğu az gelişmiş bölgelerde kısmen de olsa devam etmektedir (57). Transfüzyon aracılı HBV bulaşına neden olan koşullar şematik olarak 3 grupta incelenebilir. İlki, OBİ pozitif kan donörlerinin çok az bir kısmını oluşturan donörün pencere dönemi olarak nitelenen HBsAg negatif viremi ile karakterize HBV enfeksiyonunun erken akut dönemidir. İkinci grup donörün replikasyon aktivitesi ve gen ifadesi baskılanmış yabani (wild) tip virüs ile enfekte olduğu tipik OBİ taşıyıcılığının olduğu gruptur. Burada önemli olan nokta, OBİ'nin düşük düzeylerde de olsa geçici vireminin saptanabildiği dönemler ile serumda HBV DNA'nın tespit edilemediği geçici zamansal dalgalanmalar ile karakterize olduğudur (18,57,58). Dolayısıyla OBİ'li bireyler zamansal dalgalanmalar ile seyreden enfektif kan profiline sahip olabilmektedir. Bu açıdan önemli olan OBİ taşıyıcılarında genellikle çok düşük miktarlarda da olsa var olan serum HBV DNA'nın alıcıda akut HBV gelişimine neden olabileceği gerçeğidir (18). OBİ infektivitesi tranfüzyon yapılan plazma hacmi ile anti-HBs ve alıcının immün yanıt düzeyine bağlı olup, bilindiği üzere serolojik markerler (belirteçler) açısından salt anti-HBc'li HBV DNA pozitif donörler (%10-20) salt anti-HBs taşıyıcılarına (<%5) oranla daha infektif kabul edilir (59). Şempanzelere ilişkin hayvan modellerinde HBV'nin minimumum %50 enfeksiyöz dozunun tahminen yaklaşık olarak 10 kopya olduğu belirtilmesine karşın, insanlar için akut enfeksiyon olasılığı; viral yüke, tranfüzyon yapılan plazma miktarına, alıcının immünolojik koşulları ile alıcı ve vericinin anti-HBs ve

anti-HBc düzeylerine bağlı olarak oldukça değişiklik gösterebilmektedir (60). Ayrıca alıcıda akut hepatit tablosunun gelişmemesi, teorik olarak alıcının okült HBV ile enfekte olma olasılığını dışlamaz (18,28). Üçüncü grup ise donörün yüzey kaçış mutantlarını içeren HBV varyantları ile enfekte olduğu grubu içerir. Bu durum kan transfüzyonu aracılı HBV bulaşının en önemli sebebi olarak gözükmektedir. HBsAg kaçak mutantları ile enfekte kan donörlerinin tanımlanması amacıyla birden çok viral yüzey antijen epitopuna karşı anti-HBs antikorları içeren yüksek duyarlılığa sahip serolojik tanı kitlerinin kullanılması önerilmesine karşın yine de bu strateji potansiyel olarak viral genomik farklılıkların daha sık rastlanabildiği, enfeksiyonun endemik olduğu coğrafik bölgelerde transfüzyon aracılı HBV bulaşımı tam olarak sınırlayamamaktadır (9). Nükleik asit testleri (NAT) yüksek tanısal duyarlılığa sahip olmasına karşın, OBİ'li kan donörlerine ait serum örneklerinden HBV DNA'nın tespitine yönelik tanısal duyarlılığı sınırlıdır. Ayrıca NAT testleri ile elde edilen verilerin, gerek test edilen popülasyonun ve enfeksiyon prevalansının gerekse kullanılan yöntemlerin duyarlılıklarının değişkenlik gösterebilmesi nedeniyle karşılaştırılabilirliği zordur. Ek olarak OBİ ve HBV yüzey kaçış mutantları içeren enfeksiyonlar, çoğu anti-HBc pozitif olup bu vakaların da yarısı anti-HBs pozitif örneklerde saptanabilir olmasına karşın, aşılı ve aşısız kan donörlerinde de anti-HBc olmaksızın anti-HBs pozitif serolojik profile sahip vakalara da nadiren de olsa rastlanabilmektedir (61). Bu açıdan yine de özellikle HBV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde tranfüzyon aracılı HBV bulaşımı sınırlamak için tranfüzyon öncesi nükleik asit ve/ya en azından anti-HBc varlığının tespitine yönelik tarama testlerinin yapılması önerilmektedir (57, 62).

Organ Transplantasyonu: Hepatositlerin HBV cccDNA için rezarvaruar teşkil etmesi nedeniyle, OBİ'li donörden gerçekleştirilen özellikle ortotopik karaciğer nakli başta olmak üzere nadiren böbrek, kalp ve kemik iliği nakilleri sonrası HBV bulaşı HBV naif alıcılarda yeni (*de nova*) bir B hepatiti gelişimine neden olabilmektedir (27). Dolayısıyla anti-HBc pozitif donörden organ nakli uygulanan HBsAg negatif alıcılara Hepatit B immünglobülin veya lamivudin monoterapisi ya da kombinasyonlarını içeren anti-HBV profilaksisi, alıcıda hepatit B bulaşımının önlenmesinde genel kabul gören etkili bir strateji olmasına karşın, bu stratejinin tüm vakalarda tekrarlayan HBV enfeksiyonlarının önlenmesinde yetersiz olabileceği de belirtilmektedir (27,63). Belirtmek gerekir ki, HBV seronegatif bireylerden OBİ bulaşı kesin olmadığı gibi tanımlanması da oldukça güçtür. Okült B'li karaciğer ve/ya organ alıcılarında OBİ'li donörden organ nakli sonrası, alıcının yeni karaciğer dokusunda alıcı veya donöre ya da her ikisine ait HBV sekanslarını içeren (ek olarak HBV cccDNA) OBİ varlığı tespit edilebilmekte (64), fakat bu durumun nakil sonrası dönemde HCV pozitif hastalarda progresyon artışına neden olabileceğine dair kısmi verilerin dışında klinik önemi henüz bilinmemektedir. Ayrıca Hepatit B immünglobülin ve lamivudin tedavisi alan nakil sonrası dönemde

HBsAg'si negatifleşen HBsAg pozitif organ alıcılarında da OBİ gelişebildiği rapor edilmektedir (64,65).

OBİ Reaktivasyonları

Viral replikasyonunun kontrolünde rol oynayan bağışıklık sisteminin hastalıkları veya baskılanması, kronik HBsAg taşıyıcılarında meydana gelen HBV reaktivasyonlarına benzer şekilde OBİ hastalarında da reaktivasyonlara neden olabilmektedir. Nihayetinde bu durum OBİ indüksiyonunda immün kontrol mekanizmalarının indirekt rolüne dair yaklaşımları destekler niteliktedir (18). Birçok faktöre bağlı olarak değişmekle birlikte, OBİ reaktivasyonlarının prevalansının %3-45 arasında olduğu rapor edilmektedir (66). OBİ reaktivasyonları; immünsüpresif tedavi alan hematolojik maligniteli hastalarda, hematopoetik kök hücre nakli, romatolojik hastalığı ve solid organ transplantasyonu nedeniyle sırasıyla anti-CD20 (Rituximab), anti-CD52 (Alemtuzumab) monoklonal antikor, anti-tümör nekroz faktör antikor tedavisi ve kemoterapi alanlar ile anti-HIV pozitif olgularda daha sık oluşmakta ve vakaların %20'sinde yaşamı tehdit edebilen karaciğer hasarına neden olabilmektedir (66-68). İmmün aracılı enflamatuvar hastalığı nedeniyle monoklonal anti-TNF- α (tumor necrosis factor alpha) ve yüksek doz steroid tedavisi alan romatoloji hastaları ile solid organ tümörleri nedeniyle kemoterapi/radyoterapi alan hastalarda, aşık HBV reaktivasyonlarına daha sık rastlanılmasına ve anti-HBV profilaksisi uygulanabilmesine karşın, bu hasta gruplarında araştırılan ve/ya rapor edilen OBİ reaktivasyonları sıklığı henüz net olarak bilinmemektedir (66). Ayrıca belirtmek gerekir ki histon deasetilaz inhibitörlerinin OBİ reaktivasyonları ile ilişkili olduğuna dair veriler, HBV reaktivasyonunun kontrolünde viral cccDNA minikromozomunun yapı ve dinamiğini etkileyen epigenetik modifikasyonların rolüne ilişkin indirekt kanıtları oluşturmaktadır. (69). OBİ'li hastalarda viral reaktivasyon sıklığı HBsAg pozitif vakalara oranla oldukça nadir olup, klinik olarak genellikle akut B enfeksiyonu varlığı sonrası tanımlanabilmektedir. İmmün sistemi baskılanmış OBİ'li bireylerin HBV serolojik profili sıklıkla değişim gösterebilmekte, keza allojenik hematopoetik kök hücre nakli nedeniyle immünsüpresif tedavi alan anti-HBs pozitif hastalarda antikor titreleri azalarak kaybolan hastaların bir kısmında tersine serokonversiyon ve sonrası tekrar serokonversiyon gözlemlenebilmekte, buna karşın bu olguların sadece az bir kısmında klinik olarak tipik akut hepatit gelişebilmektedir (70,71). Dolayısıyla OBİ reaktivasyonları özellikle yukarıda belirtilen hasta gruplarında sıklıkla oluşabilmesine karşın, bu durum klinik olarak akut enfeksiyonu takiben nadiren gözlemlenebildiğinden, rutin klinik pratikte vakaların büyük bir kısmında OBİ tanısının atlandığı ileri sürülebilir.

Kemoterapi ve immünsüpresif tedavi alan HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonlarını önlemek için nükleozid/t analoglarını içeren preemtif tedavi oldukça iyi bir şekilde düzenlenebilmesine karşın, OBİ şüpheli hastalarda ise preemtif tedavi (HBsAg negatif, anti-HBc pozitif/negatif, anti-HB pozitif) hala tartışma konusudur. Genel olarak OBİ'li hastalarda nükleozid/t

analoglarını içeren farmakolojik tedaviler hastanın serolojik profili, allta yatan hastalık ve uygulanan immünsüpresif tedavi baz alınarak düzenlenmektedir. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) tarafından yayınlanan kılavuz (2012) uyarınca; kemoterapi ve immünsüpresif tedavi alan, HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastaların, HBV DNA testlerinin yapılarak, serum HBV DNA varlığı tespit edilenlerin HBsAg pozitif hastalara benzer şekilde tedavi edilmesini, buna karşın HBV DNA varlığı tanımlanamayan hastaların ise anti-HBs profili dikkate alınmaksızın, ALT ve HBV DNA testleri yönünden yakın izleme alınarak, ALT yüksekliği öncesi HBV reaktivasyonunun konfirmasyonunu takiben nükleozid/t analogları ile tedavilerinin planlanması ve izlem sıklığının da immünsüpresif tedavinin tipi ve komorbiditelere bağlı olarak 1-3 ay arasında değişebileceği önerilmektedir (72). Kılavuz da ayrıca bazı uzmanlar tarafından, rituximab ve/ya kombine tedavi alan hematolojik malignensili HBsAg negatif, anti-HBc pozitif tüm hastalar için, eğer hastalar anti-HBs negatif ve/ya HBV DNA yönünden yakın izlemi sınırlı ise lamivudin profilaksisi önerildiği belirtilmektedir (72). Nükleoz(t)id profilaksisi ayrıca anti-HBc pozitif, kemik iliği ve kök hücre nakli gerçekleştirilen hastalar için de önerilmekte fakat bu endikasyonlar için optimal tedavi süresi bilinmemekle (72), birlikte HBsAg negatif, anti-HBc pozitif, rituximab ve yüksek doz kortikosteroid ve benzeri immünsüpresyon tedavisi alan hematopoetik kök hücre nakli ve onko-hematoloji hastalarında lamivudin ya da entakavir içeren antiviral profilaksisinin immünsüpresif tedavinin sonlanmasından 1 hafta öncesi ile tedavi sonrası 18 aya kadar uzanan sürelerde rutin olarak uygulanmasına dair öneriler de mevcuttur. (66). Bilindiği üzere EASL; anti-HBc pozitif vericiden HBsAg negatif alıcıya gerçekleştirilen karaciğer naklinde alıcıya lamivudin profilaksisinin süresiz uygulanmasını önermektedir (72).

Kronik Karaciğer Hastalığı Ve OBİ

OBİ'li hastaların serum HBV DNA düzeyleri, viral yükün tespit edilebilir olmasına rağmen çok düşük ya da saptanamayan viremi dalganmaları gösterir. Bu geçici ve kısmi viral reaktivasyonlara serum transaminaz düzeylerinde hafif düzeyde yükselmeler de eşlik edebilmektedir. Farklı çalışmalarda OBİ'nin özellikle HCV gibi kronik hepatitin daha şiddetli formları ile ilişkili olabildiği ve çeşitli nedenlere bağlı gelişen karaciğer fibrozisinin ilerlemesi yönünde etkisinin de olabileceği ileri sürülmektedir (11,18,73-75). Çok sayıda çalışmada çoğu tüm HBV serum markerleri açısından negatif olan HSK'lı hastalarda HBsAg negatif, persistan HBV enfeksiyonunun varlığı gösterilmiştir (76-81). Buna karşın okült HBV'nin karaciğer hasarının indüksiyonu veya progresyonu üzerindeki direkt rolü hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte replikasyon ve transkripsiyon kapasitesine sahip okült virüsün, enfekte hepatositlerde genellikle serbest epizomal formdaki persistan varlığının, hafif şiddette karaciğer nekroenflamasyonunu yaşam boyu indükleyebileceği dolayısıyla OBİ'nin kronik karaciğer hastalığının siroz

yönünde progresyonunun artışına ve nihayetinde HSK gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (15). Bu açıdan karaciğer hasarına dair herhangi bir klinik ve biyokimyasal kanıt olmadan iyileşme ile sonlanmış akut HBV enfeksiyonlu bireylerde on yıllar sonra OBİ persistanlığı ile ilişkili olabilen karaciğerde hafif düzeyde nekroenflamasyona dair histolojik veriler, OBİ'nin kronik karaciğer hastalıklarının patogenezindeki rolünü destekler niteliktedir (82,83). Bu gözlemlerin Woodchuck (WHV) hepatitis virüs ile enfekte woodchuck'larda (dağ sıçanı/kemirgen) akut enfeksiyon sonrası sınırlı düzeyde viral replikasyon ile ilişkili yaşam boyu süren hafif düzeyde nekroenflamasyon ile karakterize persistan enfeksiyona dair hayvan modeli çalışmalarından elde edilen veriler ile uyumlu olduğu belirtilmektedir (84). Buna karşın, OBİ ve KHB'li hastaların intrahepatik HBV DNA düzeyleri (replikatif aktivite) ile karaciğer histolojileri üzerine etkilerini değerlendirilmesine yönelik bir çalışmada; OBİ'li hastalarda gerek intrahepatik HBV DNA düzeyi gerekse nekroenflamasyon (HAİ) ve fibrosis skorunun KHB'li hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük tespit edildiği, dolayısıyla OBİ'nin normal karaciğer histolojisi ile ilişki olabileceği de belirtilmektedir (85)

Son yirmi yıldan beri HBV ve HCV'nin laboratuvar tanısında oldukça duyarlı yöntemlerin kullanılmaya başlanmasıyla, HBsAg negatif, HBV DNA pozitif ve anti-HCV pozitif serolojik profile sahip koenfeksiyonların prevalansının yüksek oranda olduğuna dair veriler bu enfeksiyonlara yönelik yeni bir virolojik yaklaşımın da ortaya çıkmasına neden olmuştur. Özellikle Akdeniz kuşağında, HBsAg negatif kronik C hepatitli bireylerin üçte birinde, uzak doğu Asya ülkelerinde ise vakaların %50'sinden fazlasında OBİ saptanmasına ek olarak, OBİ varlığında kronik C hepatiti ilişkili karaciğer hastalıklarının agresif progresyonuna dair veriler de, OBİ'nin kronik C hepatiti ile ilişkili karaciğer hastalıklarının progresyonunu artırıcı yönde rolü olabileceğini düşündürmektedir (10,18,56,57). OBİ'li Kronik hepatit C hastalarında ALT düzeyleri artışına paralel olarak serum HBV DNA'nın tekrar saptanabilir düzeyde varlığına dair veriler, HBV replikasyonundaki geçici reaktivasyonların karaciğer hücre hasarındaki aktif rolüne işaret edebileceğini belirtilmektedir (86).

Dolayısıyla bu veri ve gözlemlerden hareketle, en azından immün kompetan koşullarda OBİ'nin tek başına zararsız olabildiği, buna karşın kronik HCV enfeksiyonu ve alkol bağımlılığı gibi karaciğer hasarına neden olabilen diğer önemli faktörler ile birarada bulunduğu ise okült virüse karşı oluşan immün yanıtı bağlı olarak gelişen minimal düzeydeki lezyonların zaman içerisinde karaciğer hastalığının klinik seyrinin kötüleşmesine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (18,75,87). Dolayısıyla bu yaklaşım siroz ve karaciğer fibrozisinin progresyonu ile kriptojenik karaciğer hastalıklarının OBİ ile ilişkilendirilmesine yönelik veri ve kanıtların açıklanmasını zorlaşmaktadır. Keza bu vakaların bir kısmı geçmişte aktif bir HBV enfeksiyonu olan progresif olarak serum HBsAg miktarı ve viral

replikasyonun azaldığı bireylerle de olabilir. HBsAg, aşikâr HBV'nin stümüle ettiği şiddetli karaciğer hasarının varlığına rağmen zaman içerisinde kaybolabilir ve/veya zamanla okült enfeksiyona dönüşebilir. Buna karşın yine de nedeni bilinmeyen karaciğer hasarlarında OBİ'nin katkısının dışlanamaz olduğu da göz ardı edilmemelidir(18).

Okült B İnfeksiyonu ve HSK

1980'ler sonrası yapılan birçok epidemiyolojik ve moleküler çalışmanın verileri, aşikâr HBV enfeksiyonuna ek olarak okült enfeksiyon varlığının da, HSK gelişimi için majör risk faktörü olduğunu destekler yöndedir (17,88,89). Çok sayıda çalışmada çoğu tüm HBV serum belirteçleri açısından negatif olan HSK'lı hastalarda, HBsAg negatif persistan HBV enfeksiyonunun varlığı gösterilmiştir (78-81,90). Bu amaçla yapılan çalışmaların verilerine ilişkin meta analiz değerlendirmeleri, OBİ'nin hem HCV enfekte hemde HCV negatif kronik karaciğer hastalarında HSK gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu yönündedir (74). Asya ve Avrupa ülkelerinde yapılan birçok çalışmada; kronik C hepatiti ilişkili HSK'lı hastalarda OBİ prevalansının, HSK gelişmeyen kronik C hepatitli hastalar ile karşılaştırıldığında %60-70 gibi yüksek oranlarda tespitine dair verilerin, OBİ'nin kronik C hepatitli hastalarda HSK gelişimi için önemli bir risk faktörü olabileceği yaklaşımını destekler nitelikte olduğu belirtilmektedir (15,77,90,91). Nedeni bilinmeyen karaciğer hasarı, alkol kullanımı ve etiyolojisinde viral etkenlerin olmadığı karaciğer patolojileri gibi serolojik ve virolojik belirteçler uyarınca HCV negatif hastalar arasında da OBİ'nin protoonkogenik rolünün öne çıktığı anlaşılmaktadır (51). HCV enfeksiyonu haricinde de alkole bağlı gelişen HSK vakalarının çoğunda, OBİ tespit edilebilmesi de KHB'li hastalarda alkolün KHBV enfeksiyonu ile birlikte karaciğer hasarına neden olabilmesine benzer şekilde hepatokarsinogenez riskini artırabildiği yönündeki hipotezi destekler nitelikte olduğu belirtilmektedir (92,93). Ancak Çin'de yapılan bir meta analiz çalışmasının sonuçları uyarınca, OBİ'nin hem HCV enfekte ve hem de HCV dışı nedenlere bağlı gelişen kronik karaciğer hastalarında HSK riskini artırdığı ileri sürülmesine karşın, Kuzey Amerika'da yapılan farklı bir meta analiz çalışmasının sonuçları ise bu korelasyonu desteklememektedir (74,94). Bununla birlikte bir grup araştırmacı, meta analiz sonuçları arasındaki bu farklılığın, her iki çalışmada kullanılan hasta serileri ile özellikle OBİ tanısı amacıyla kullanılan laboratuvar yöntemlerinin farklılıklardan kaynaklanabileceğini öne sürmektedir (11).

OBİ'nin HCV enfeksiyonunun klinik sonuçları üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla hastaların ortalama 11 yıl süre ile izlendiği bir başka çalışmada ise, OBİ pozitif grupta negatif gruba oranla; HSK gelişim oranının istatistiksel olarak ($P < 0.01$) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, dekompanse siroz gelişiminin daha sık, kümülatif sağkalım oranlarının da daha düşük olduğu tespit edilmiştir (75). Bu veriler OBİ'nin tek başına şiddetli karaciğer hasarını indüklemeyebileceği hipotezi ile çelişkili görünmekle birlikte, OBİ'li hastaların HBsAg klerensi ile birlikte

geçerilmiş akut veya KHB sonrası iyileşme saptanan hastalar ile örtüşebileceği göz önüne alındığında, OBİ'nin sonuçları; aktif HBV enfeksiyonun süresine, HBsAg klerensi öncesi karaciğer hasarının çapına ve HBsAg klerensi ile OBİ tanısı arasındaki geçen zamana bağlı olabilmektedir (10,95). Bu açıdan HBV enfeksiyonu ve sonuçlarının tespiti amacıyla, 20 yılı aşan bir süre Tayvanlı doğum yapan kadınların izlendiği populasyon bazlı bir kohort çalışmasında HSK gelişme riskinin, kronik ya da aktif HBV enfeksiyonlu bireylerde en yüksek, persistan enfeksiyonlu ya da izlem süresince HBsAg seroklerensi saptananlarda ise HBV teması olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş; dolayısıyla çalışmanın verileri yukarıdaki yaklaşımı destekler nitelikte olup, çalışmada ayrıca HBV ilişkili HSK gelişme riski erkekler için daha az olduğu bilinen kadınlarda da persistan virüsün protoonkogenik rolünü sürdürdüğü ifade edilmektedir (96). Okült enfeksiyonlu hastaların karaciğer dokusunda düşük de olsa saptanabilir düzeydeki viral transkripsiyon ve replikasyon aktivitesinin HSK gelişimi için yeterli zemin hazırladığı öne süren yaklaşımın (51,97) hepadnavirüslere duyarlı hayvan modellerinde de gözlemlenebildiği, keza Woodchuck (WHV) hepatitis virüs ile enfekte woodchuck (dağ sıçanı/kemirgen) HSK modelinde WHV ile enfekte hayvanların çoğunda HSK gelişmesine karşın, WHV yüzey antijeni serokonversiyonu ve enfeksiyonun kontrolünü işaret eden uygun antikor profili saptandığı, ayrıca hayvanların tümör dokularında saptanan WHV DNA miktarının da insanlarda saptanan viral DNA miktarları gibi aşikâr WHV enfeksiyonlu woodchuck'lardan daha az miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir (98-100). Yine farklı olarak ground squirrels hepatitis B virüs (GSHV) ile enfekte edilen Ground squirrels'ler (Yer Sincapları) viral klerens sonrası bile HSK gelişimi açısından yüksek risk içerirler ve tüm viral belirteçleri seronegatif HSK'lı hayvanlarda GSHV DNA'sı saptanabilmektedir (101). Dolayısıyla Ground squirrels HBV hayvan modelinde saptanan bu verilerin; sirotik olmayan HBsAg negatif HSK'lı hastalarda saptanan viral DNA'da olduğu gibi HBV'in karaciğer kanserindeki direkt rolünü destekler nitelikte olduğu belirtilmektedir. (11). Ayrıca intrahepatik kolanjiokarsinom ve Hodgkin dışı lenfoma gibi malignansiler ile HBV enfeksiyonu arasında ilişkiye dair veriler ve yine bazı koşullarda belirtilen patolojilerde OBİ'nin rolü olduğuna dair yaklaşımlar dikkat çekici olarak yorumlanmaktadır (102,103). Bu açıdan 1- Viral genomun hem infekte bireyin genomuna integrasyonu hemde hepatositlerin nükleusunda kromatize serbest epizomal formda persistan varlığı 2- Virüsün bu süreçte çok düşük düzeylerde de olsa transkripsiyon, replikasyon ve protein sentezini sürdürebilir olması 3- Siroz progresyonunu artırıcı yönde hafif düzeyde olmasına karşın, kronik nekroenflamasyonun kesintisiz devam ediyor olduğu düşünüldüğünde, OBİ'nin aşikâr HBV enfeksiyonunun neden olabileceği HSK gelişimine benzer direkt ve indirekt mekanizmalar aracılığı ile hepatosellüler transformasyona katkıda bulunabileceği hipotez edilmektedir (76,78,82,83,104,105).

OBİ Riski Yüksek Hasta Grupları ve Kontrolü

OBİ ilişkili hastalıkların tanı, tedavi ve kontrolünün sağlanabilmesi amacıyla, OBİ riski taşıyan (aşağıda listelenen) hastalarda RT-PCR gibi yüksek duyarlılığa sahip moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak HBV DNA tespitine yönelik tarama testlerinin gerçekleştirilmesi önerilmektedir (106).

OBİ riski yüksek hasta grupları;

- 1- HBV enfeksiyon geçmişi olan hastalar
- 2- HCV/HIV koenfekte hastalar
- 3- Anti-CD20 kemoterapisi uygulanan hastalar
- 4- Organ nakli alıcıları
- 5- Kan donörleri
- 6- Organ nakli donörleri
- 7- Talasemi ve hemofili hastaları
- 8- Sağlık çalışanları
- 9- Kriptojenik hepatit ve kriptojenik ilişkili karaciğer hastalığı (Siroz ve HSK) olanlar
- 10-Özellikle HBV endemesi yüksek bölgelerde HBV aşılama çağındaki çocuklar
- 11-Hemodiyaliz hastaları
- 12-Lamivudin ve interferon ile tedavi edilen hastalar
- 13-Kemoterapi alan meme kanserli hastalar

LABORATUAR TANISI

Son on yıldır duyarlı nükleik asit amplifikasyon tekniklerinin kullanımı OBİ'nin moleküler ve patobiyolojik yönlerinin anlaşılmasına önemli oranda katkı sağlamıştır. Keza önceki yıllarda DNA hibridizasyon teknikleri kullanılarak gerçekleştirilen moleküler biyolojik çalışmalar OBİ pozitif bireylerin karaciğer dokusunda replikasyon aracısı olarak görev yapan pregenomik RNA (RNA intermediate, pgRNA) ile cccDNA'nın tek bir hücredeki kopya sayısının ölçülmesi için yeterli duyarlılığa sahip değillerdi. Son yıllarda kullanılmaya başlayan moleküler biyolojik teknikler ise OBİ ilişkili HSK'lı hastaların hem tümör hemde tümörlü olmayan dokularından HBV cccDNA ile pregenomik ve subgenomik viral transkriptlerin tanımlanmasına imkan sağlayabilmektedir. Henüz OBİ tanısı amacıyla kullanılan laboratuvar yöntemleri için uluslararası bir standart ve validasyon mevcut değildir (78,90). Buna karşın günümüzde OBİ tanısı için önerilen laboratuvar tanı yöntemi, karaciğer dokusundan elde edilen DNA ekstratlarında virüsün tüm genomunu (4 farklı genomik bölge) temsil edecek şekilde tasarlanmış, ideali 4 ya da en az 3 farklı primer seti kullanılarak yüksek duyarlılığa sahip nested veya RT-PCR gibi moleküler biyolojik tanı yöntemleri aracılığı ile yapılan analizlerde en az iki viral genomik bölgeye ait pozitif amplifikasyon varlığının tespitine dayanır. Dolayısıyla kullanılacak PCR yönteminin duyarlılığı ve özgüllüğünün çok yüksek olmasına, primerlerin ise tüm HBV genotiplerini kapsayacak şekilde tasarlanmış olmasına dikkat edilmelidir (9). Karaciğer iğne biyopsisinin rutin olarak uygulanmasının zor olması ve henüz bu amaçla tam olarak standardize olmaması nedeniyle serum ve plazma örnekleri OBİ vakalarının tespit edilmesi amacıyla kullanılabilir. OBİ'li hastalarda zamansal viremik dalgalanmalar nedeniyle viral DNA ekstrasyonu amacıyla test edilecek serum ve plazma örneklerinin ardaşık ve en az 1 ml olması tercih

edilmelidir. NAT testleri oldukça düşük kopyalardaki HBV DNA'nın tanımlanmasında oldukça duyarlı olmalarına karşın kalite kontrol problemleri nedeniyle potansiyel olarak yalancı pozitiflik riskine sahiptirler. HBV prevalansının yüksek endemik olduğu ülkelerde HBV NAT testlerinin kan donörlerinde kullanımı, OBİ tanısı için değerli olmasına karşın yüksek maliyet nedeniyle belirtilen ülkelerde her zaman uygulanamamaktadır. Bu nedenle eğer yüksek duyarlılığa sahip moleküler yöntemlerin kullanımını sınırlı ise özellikle kan, doku ve organ donörleri ile immünsüpresyon tedavisi alanlarda potansiyel OBİ vakalarının tanımlanması için rutin klinik pratikte diğer serolojik belirteçler (HBsAg/Anti-HBs, negatif) ile birlikte anti-HBc antikorları serolojik bir kılavuz olarak kullanılabilir olmasına karşın, tüm anti-HBc pozitif vakaların HBV DNA pozitif olmadığı ve özellikle anti-HBc prevalansının çok yüksek ve düşük olduğu bölgelerde bu testlerin NAT testleri kadar efektif olmadığı, serokonversiyon öncesi dönemde tanısal yeterliliğinin olmaması ve ayrıca enzimatik ve radyolojik temelli (işaretli) serolojik immün testlerin de yalancı pozitifliğe neden olabileceği de mutlaka dikkate alınmalıdır (9,26). Gerek serolojik gerekse HBV DNA tanısında yalancı pozitif ve negatif test sonucunu en aza indirmek ve test sonuçlarını doğrulamak için özellikle HBV'nin endemik olduğu bölgelerde birden fazla klinik örnek ve testin aynı anda çalışılması yararlı olabilir.

SONUÇ: OBİ gelişimine ilişkin moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Buna karşın mevcut bilimsel veriler, OBİ'de viral faktörlerden ziyade konak faktörlerinin kilit rolünü destekler niteliktedir. Dolayısıyla virüs ve konak arasındaki süpresyona yönelik dengenin immünolojik, epigenetik ve diğer çeşitli çevresel faktörler sebebiyle viral transkripsiyon ve replikasyon lehine bozulmasının, OBİ gelişiminde kritik rol alan mekanizmalar olabileceği görüşü ön plandadır. Nihayetinde intrahepatik düzeyde, uzun süreli, replikatif formda HBV persistansı olarak tanımlanan OBİ'nin, direkt ve indirekt onkogenik mekanizmalar aracılığı ile HSK gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceği de öne sürülmektedir. Bu açıdan klinisyenlerin OBİ'nin kontrolü ve yönetimi için OBİ riski yüksek hasta gruplarında, yüksek duyarlılığa sahip moleküler yöntemler aracılığı ile HBV DNA varlığına yönelik tarama testlerini yaptırması önerilebilir. Günümüzde ve yakın gelecekte duyarlılığı yüksek moleküler tanı yöntemlerinin rutin ve araştırmaya yönelik uygulamalarda daha fazla kullanılmaya başlanması ve özellikle doğal enfeksiyonun tüm aşamalarını (viral biyosentez) yansıtabilen yeni deneysel sistemlerin ve tanı araçlarının geliştirilmesi de OBİ'de viral ve konak faktörleri arasındaki dinamik dengenin moleküler mekanizmaları ile klinik öneminin aydınlatılmasına dair daha fazla verinin elde edilmesine imkân sağlayacaktır. Ayrıca bu çaba ve verilerin günümüzde, özellikle de yaşadığımız coğrafyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmekte olan kronik B hepatitinin, fonksiyonel ve nihai kürüne yönelik antiviral hedeflerin ve terapötiklerin keşfine yönelik çalışmalara da ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> erişim 12 Ocak 2015.
2. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> erişim 12 Ocak 2015.
3. Shi J, Zhu L, Liu S, Xie WF. A Metaanalysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. *Br J Cancer* 2005;92:607-12.
4. Chang MH. Cancer prevention by vaccination against hepatitis B. *Recent Results. Cancer Res* 2009; 181: 85-94.
5. Kew MC. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 2002; 181-182: 35-8.
6. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 62: 2089-94.
7. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350: 1118-29.
8. Fatovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J, Quero C, Mas A, et al. Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 896-900.
9. 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: 652-7.
10. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2: 479-86.
11. Pollicino T, Saitta C. Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20): 5951-61.
12. Samal J, Kandpal M, Vivekanandan P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:142-63.
13. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46:160-70.
14. Fang Y, Shang QL, Liu JY, Li D, Xu WZ, Teng X, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China. *J Infect* 2009; 58: 383-8.
15. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Br_echot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology* 2001;34: 94-203.
16. Ohba K, Kubo S, Tamori A, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, et al. Previous or occult hepatitis B virus infection in hepatitis B surface antigen negative and anti-hepatitis C negative patients with hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2004; 34: 842-8.
17. Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1122-32.
18. Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 9-52.
19. Larrubia JR. Occult hepatitis B virus infection: a complex entity with relevant clinical implications. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1529-30.
20. 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: 1075-81.
21. 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: 2178-86.
22. Chemin I, Trepo C. Clinical impact of occult HBV infections. *J Clin Virol* 2005; 34: 15-21.
23. De la Fuente RA, Gutiérrez ML, Garcia-Samaniego J, Fernández-Rodríguez C, Lledó JL, Castellano G. Pathogenesis of occult chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1543-8.
24. Hassan ZK, Hafez MM, Mansor TM, Zekri AR. Occult HBV infection among Egyptian hepatocellular carcinoma patients. *Virol. J* 2011; 8: 90-5.
25. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136: 699-712.
26. Hollinger FB. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. *Transfusion* 2008; 48: 1001-26.
27. Cheung CK, Lo CM, Man K, Lau GK. Occult hepatitis B virus infection of donor and recipient origin after liver transplantation despite nucleoside analogue prophylaxis. *Liver Transpl* 2010; 16: 1314-23.
28. Allain JP, Cox L. Challenges in hepatitis B detection among blood donors. *Curr Opin Hematol* 2011; 18: 461-6.
29. Teresa Pollicino, Giovanni Raimondo. Occult Hepatitis B Infection. *Journal of Hepatology* 2014. 61:688-9.
30. 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: 1736-42.
31. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005; 42: 302-8.
32. R. A. A. Pondé Molecular mechanisms underlying HBsAg negativity in occult HBV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34: 1709-31.
33. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology* 2001; 34: 204-6.
34. Minuk GY, Sun DF, Uhanova J, Zhang M, Caouette S, Nicolle LE, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J Hepatol* 2005; 42: 480-5.

35. Kim SM, Lee KS, Park CJ, Lee JY, Kim KH, Park JY, et al. Prevalence of occult HBV infection among subjects with normal serum ALT levels in Korea. *J Infect* 2007; 54: 185–91.
36. Hui CK, Sun J, Au WY, Lie AK, Yueng YH, Zhang HY, et al. Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol* 2005; 42: 813–9.
37. Zhang Z, Zhang L, Dai Y, Jin L, Sun B, Su Q, Li X. Occult hepatitis B virus infection among people with a family history of chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 2015; 87(11): 1890–8.
38. Raimondo G, Navarra G, Mondello S, Costantino L, Colloredo G, Cucinotta E, et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol* 2008; 48: 743–6.
39. Stramer SL, Wend U, Candotti D, Foster GA, Hollinger FB, Dodd RY, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* 2011; 364: 236–47.
40. Oluyinka OO, Tong HV, Bui Tien S, Fagbami AH, Adekanle O, Ojurongbe O, et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in Nigerian Blood Donors and Hepatitis B Virus Transmission Risks. *PLOS ONE* 2015; 6;10(7):e0131912.
41. Candotti D, Lin CK, Belkhiri D, Sakuldamrongpanich T, Biswas S, Lin S, et al. Occult hepatitis B infection in blood donors from South East Asia: molecular characterisation and potential mechanisms of occurrence. *Gut* 2012; 61(12): 1744–53.
42. Song EY, Yun YM, Park MH, Seo DH. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in a general adult population in Korea. *Intervirology* 2009; 52: 57–62.
43. Yuen MF, Lee CK, Wong DK, Fung J, Hung I, Hsu A et al. Prevalence of occult hepatitis B infection in a highly endemic area for chronic hepatitis B: a study of a large blood donor population. *Gut* 2010; 59(10): 1389–93.
44. Nna E, Mbamalu C, Ekejindu I (2014) Occult hepatitis B viral infection among blood donors in South- Eastern Nigeria. *Pathog Glob Health* 2014; 108: 223–8
45. Jutavijittum P, Andernach IE, Yousukh A, Samounry B, Samounry K, Thammavong T, et al. Occult hepatitis B infections among blood donors in Lao PDR. *Vox Sang* 2014; 106: 31–37.
46. O'Brien SF, Fearon MA, Yi QL, Fan W, Scalia V, Muntz IR, Vamvakas EC. Hepatitis B virus DNA-positive, hepatitis B surface antigen-negative blood donations intercepted by anti-hepatitis B core antigen testing: the Canadian Blood Services experience. *Transfusion* 2007; 47: 1809–15.
47. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Lüthy R, Opravil M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. *Swiss HIV Cohort Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 6–13.
48. Núñez M, Ríos P, Pérez-Olmeda M, Soriano V. Lack of 'occult' hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2002; 16: 2099–101.
49. Torbenson M, Kannangai R, Astemborski J, Strathdee SA, Vlahov D, Thomas DL. High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. *Hepatology* 2004; 39: 51–7.
50. Toyoda H, Hayashi K, Murakami Y, Honda T, Katano Y, Nakano I, et al. Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan. *J Med Virol* 2004; 73: 195–9.
51. Wong DK, Huang FY, Lai CL, Poon RT, Seto WK, Fung J, et al. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 829–36.
52. Raffa G, Maimone S, Cargnel A, Santantonio T, Antonucci G, Massari M, et al. Analysis of occult hepatitis B virus infection in liver tissue of HIV patients with chronic hepatitis C. *AIDS* 2007; 21: 2171–5.
53. Fabrizi F, Messa PG, Lunghi G, Aucella F, Bisegna S, Mangano S, et al. Occult hepatitis B virus infection in dialysis patients: a multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1341–47.
54. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, Zhang M, Hawkins K, Uhanova J, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004; 40: 1072–77.
55. Chan HL, Tsang SW, Leung NW, Tse CH, Hui Y, Tam JS, et al. Occult HBV infection in cryptogenic liver cirrhosis in an area with high prevalence of HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1211–15.
56. Shetty K, Hussain M, Nei L, Reddy KR, Lok AS. Prevalence and significance of occult hepatitis B in a liver transplant population with chronic hepatitis C. *Liver Transpl* 2008; 14: 534–40.
57. Allain JP, Candotti D. Diagnostic algorithm for HBV safe transfusion. *Blood Transfus* 2009; 7: 174–82.
58. Chemin I, Guillaud O, Queyron PC, Trepo C. Close monitoring of serum HBV DNA levels and liver enzymes levels is most useful in the management of patients with occult HBV infection. *J Hepatol* 2009; 51: 824–5.
59. Allain JP and Laura Cox Challenges in hepatitis B detection among blood donors *Curr Opin Hematol* 2011; 18: 461–6.
60. Komiya Y, Katayama K, Yugi H, Mizui M, Matsukura H, Tomoguri T, et al. Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion* 2008; 48: 286–94.
61. Allain JP, Belkhiri D, Vermeulen M, Crookes R, Cable R, Amiri A, et al. R) Characterization of occult hepatitis B virus strains in South African blood donors. *Hepatology* 2009; 49: 1868–76.

62. Prati D, Gerosa A, Porretti L. Occult HBV infection and blood transfusion. *Journal of Hepatology* 2006; 44: 818.
63. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 52: 272–9.
64. Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, van MG, Roberts JP, Michalak TI, Terrault NA. Hepatitis B virus quasispecies in hepatic and extrahepatic viral reservoirs in liver transplant recipients on prophylactic therapy. *Liver Transpl* 2011; 17: 955–62.
65. Toniutto P, Minisini R, Fabris C, De FT, Marangoni F, Burlone M, et al. Occult hepatitis B virus infection in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: relationship with donor age and fibrosis progression. *Clin Transplant* 2011; 23: 184–90.
66. Sagnelli E, Pisaturo M, Martini S, Filippini P, Sagnelli C, Coppola N. Clinical impact of occult hepatitis B virus infection in immunosuppressed patients. *World J Hepatol* 2014; 6: 384-93.
67. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27: 605–11.
68. Pei SN, Chen CH, Lee CM, Wang MC, Ma MC, Hu TH, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol* 2010; 89: 255–62.
69. Ritchie D, Piekarz RL, Blombery P, Karai LJ, Pittaluga S, Jaffe ES, et al. Reactivation of DNA viruses in association with histone deacetylase inhibitor therapy: a case series report. *Haematologica* 2009; 94: 1618–22.
70. Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, Kahata K, Chuma M, Mori A, et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005; 79: 616–9.
71. Vigano M, Vener C, Lampertico P, Annaloro C, Pichoud C, Zoulim F, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 125–31.
72. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012; 57: 167–185.
73. Covolo L, Pollicino T, Raimondo G, Donato F. Occult hepatitis B virus and risk for chronic liver disease: A meta-analysis. *Dig Liv Dis* 2013; 45: 238–44.
74. Shi Y, Wu YH, Wu W, Zhang WJ, Yang J, Chen Z. Association between occult hepatitis B virus infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int* 2012; 32: 231–40.
75. Squadrito G, Spinella R, Raimondo G. The clinical significance of occult HBV infection *Annals of Gastroenterology* 2014; 27: 15-9.
76. Murakami Y, Saigo K, Takashima H, Minami M, Okanoue T, Bréchet C, Paterlini-Bréchet P. Large scaled analysis of hepatitis B virus (HBV) DNA integration in HBV related hepatocellular carcinomas. *Gut* 2005; 54: 1162–8.
77. Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia 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: 102-10.
78. Wong DK, Yuen MF, Poon RT, Yuen JC, Fung J, Lai CL. Quantification of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006; 45: 553-9.
79. Sheu JC, Huang GT, Shih LN, Lee WC, Chou HC, Wang JT, et al. Hepatitis C and B viruses in hepatitis B surface antigen-negative hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1992; 103: 1322-1327.
80. 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: 20-9.
81. Yu MC, Yuan JM, Ross RK, Govindarajan S. Presence of antibodies to the hepatitis B surface antigen is associated with an excess risk for hepatocellular carcinoma among non-Asians in Los Angeles County, California. *Hepatology* 1997; 25:226-8.
82. Bläckberg J, Kidd-Ljunggren K. Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without sequence variation. *J Hepatol* 2000; 33: 992-7.
83. 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: 1172-9.
84. Mulrooney-Cousins PM, Michalak TI. Persistent occult hepatitis B virus infection: experimental findings and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5682-6.
85. Wong D. K.-H., Fung J., Lee C.-K., Seto W.-K., Leung J., Yuen M.-F et al. Intrahepatic hepatitis B virus replication and liver histology in subjects with occult hepatitis B infection. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 290.
86. Kannangai R, Vivekanandan P, Netski D, Mehta S, Kirk GD, Thomas DL, et al. Liver enzyme flares and occult hepatitis B in persons with chronic hepatitis C infection. *J Clin Virol* 2007; 39: 101–5.
87. Raimondo G, Pollicino T, Squadrito G. What is the clinical impact of occult hepatitis B virus infection? *Lancet* 2005; 365: 638-40.
88. Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004; 127: 56–61.
89. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1942-56.
90. 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: 4068–71.
91. Koike K, Shimotouno K, Okada S, Okamoto H, Hayashi N, Ueda K, et al. Survey of hepatitis B virus coinfection in hepatitis C virus-infected patients suffering from chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 1270-2.
92. Yotsuyanagi H, Hashidume K, Suzuki M, Maeyama S, Takayama T, Uchikoshi T. Role of hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 181-5.
93. Chung HT, Lai CL, Wu PC, Lok AS. Synergism of chronic alcoholism and hepatitis B infection in liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1989; 4: 11-6.
94. Lok AS, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Kim HY, Hussain M, Morgan TR. Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 54: 434-42.
95. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1084-9.
96. Fwu CW, Chien YC, Kirk GD, Nelson KE, You SL, Kuo HS, Feinleib M, Chen CJ. Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma among parous Taiwanese women: nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1019-27.
97. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; 126: 1750-8.
98. Korba BE, Wells FV, Baldwin B, Cote PJ, Tennant BC, Popper H, et al. Hepatocellular carcinoma in woodchuck hepatitis virusinfected woodchucks: presence of viral DNA in tumor tissue from chronic carriers and animals serologically recovered from acute infections. *Hepatology* 1989; 9: 461–70
99. Marion, P.I. In: McLachlan, A. (ed) *Molecular Biology of Hepatitis B Virus*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1991; 39–51.
100. Michalak TI, Pardoe IU, Coffin CS, Churchill ND, Freake DS, Smith P, et al. Occult lifelong persistence of infectious hepadnavirus and residual liver inflammation in woodchucks convalescent from acute viral hepatitis. *Hepatology* 1999; 29: 928-38.
101. Transy C, Fourel G, Robinson WS, Tiollais P, Marion PL, Buendia MA. Frequent amplification of c-myc in ground squirrel liver tumors associated with past or ongoing infection with a hepadnavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 3874-8.
102. Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A, Nakahara T. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a possible role of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2010; 17: 742–8.
103. Perumal V, Wang J, Thuluvath P, Choti M, Torbenson M. Hepatitis C and hepatitis B nucleic acids are present in intrahepatic cholangiocarcinomas from the United States. *Hum Pathol* 2006; 37: 1211–6.
104. Shafritz DA, Shouval D, Sherman HI, Hadziyannis SJ, Kew MC. Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Studies in percutaneous liver biopsies and post-mortem tissue specimens. *N Engl J Med* 1981; 305: 1067–73.
105. Gozuacik D, Murakami Y, Saigo K, Chami M, Mugnier C, Lagorce D, et al. Identification of human cancer-related genes by naturally occurring Hepatitis B Virus DNA tagging. *Oncogene* 2001; 20: 6233-40.
106. Makvandi M. Update on occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2016; 22(39): 8720-87.