

## Şanlıurfa'da kronik C hepatitinde hepatit B virüs enfeksiyonu ile karşılaşma sıklığı

The rate of hepatitis B virus exposure in subjects with chronic hepatitis C infection in Şanlıurfa

Fusun F. BÖLÜKBAŞ<sup>1</sup>, Cengiz BÖLÜKBAŞ<sup>1</sup>, Mehmet ASLAN<sup>2</sup>, Esen DOLGUN<sup>2</sup>, Mustafa ULUKANLIGİL<sup>3</sup>

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>2</sup>, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı<sup>3</sup>, Şanlıurfa

**Giriş ve amaç:** İmmünpresen kronik hepatit C'lilerde artmış okkült HBV enfeksiyon bildirimleri mevcuttur. Bu çalışmada, immünpresen olmayan ve antiviral tedavi başlanmamış kronik hepatit C'lilerde hepatit B virüsü ile karşılaşma sıklığı araştırıldı. **Gereç ve yöntem:** Hepatit C virüs antikor ve hepatit C virüs RNA pozitifliği ile kronik hepatit C tanısı almış 22 olgu (9 kadın/13 erkek, yaş ortalaması: 52±9.7 yıl) bu çalışmaya alındı. Tüm olgularda hepatit profili mikropartikül enzim immün assay, hepatit B virüs DNA'sı ve hepatit C virüs RNA'sı ise real-time polimerase chain reaksiyonu yöntemiyle bakıldı. **Bulgular:** Hepatit C virüsüne bağlı kronik hepatitlilerin %68.2'sinin anti-HBc antikor pozitifliği ile hepatit B virüs enfeksiyonu ile karşılaştığı, %31.8'inin ise hepatit B virüsü ile karşılaşmamış olduğu saptandı. Hepatit C virüsüne bağlı kronik hepatitli 22 olgudan sadece 2 olguda (%9.1) hepatit B yüzey antijenin pozitif olduğu ve buna göre hepatit B virüsü ile karşılaşmış olan 15 olgunun 3'ünde (%20) hepatit B virüs DNA'sının pozitifliği ile birlikte hepatit B virüsünün kalıcılığı belirlendi. **Sonuç:** Bizim sonuçlarımıza göre, kronik C hepatitlilerde hepatit B virüsü ile karşılaşma sık ve enfeksiyon kalıcılığı genel popülasyondan daha yüksektir. Hastalığın ciddiyeti ve prognozuna katkısı olabileceğinden, özellikle de hepatit B açısından endemik bölgelerde sensitif yöntemler ile okkült hepatit B virüs enfeksiyonu araştırılmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Okkült hepatit B, hepatit C virüsü, hepatit B virüsü, ko-enfeksiyon

**Background/aims:** We aimed to investigate the rate of hepatitis B virus exposure in subjects with chronic hepatitis C infection who were immunocompetent and not treated with antiviral agent. **Materials and methods:** Twenty-two patients with chronic hepatitis C (9 female, 13 male, mean age: 52±9.7) were enrolled into this study. Hepatitis B profile was investigated by EIA and hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA by real time PCR. **Results:** AntiHBc antibody positivity, which suggested exposure to hepatitis B virus, was 68.2% in chronic hepatitis C patients. Four patients (18.2%) in the study group were seronegative and 3 patients (13.6%) were vaccinated against hepatitis B virus infection. Only 2 (9.1%) of 22 patients were HBsAg positive, and taking into account hepatitis B virus DNA positivity, 3 patients (20%) had replicative hepatitis B virus infection of 15 patients who were exposed to hepatitis B virus. **Conclusions:** According to our results, the rate of hepatitis B virus exposure and permanency of hepatitis B virus infection are higher in chronic hepatitis C patients than in the general population. Especially in regions endemic for hepatitis B virus, the occult hepatitis B virus infection, which can increase the severity or deteriorate the prognosis of the disease, should be investigated by sensitive PCR technique in patients with chronic hepatitis C virus infection.

**Key words:** Occult hepatitis B, hepatitis C virus, hepatitis B virus, co-infection

### GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonları kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın sebepleri arasındadır. Dünyada yaklaşık 350 milyon HBV'lü ve 170 milyon HCV'li olduğu bildirilmektedir (1). HBV ve HCV benzer geçiş yollarıyla bulaştığından ko-enfeksiyonun sık olabileceği düşünülmektedir. Prevalans ülkeden ülkeye değişmekle birlikte kronik HBV olgularının %10-%15 kadarında HCV ko-enfeksiyonu mevcuttur (2-4). Bazı çalışmalar aksini gösterse de, birçok araştırma HBV ve HCV ko-enfeksiyonunun fulminan hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) riskini artırdığını bildirmektedir (3, 5-11).

Aksine çalışmalar olsa da (12), HCV'lilerde okkült HBV enfeksiyonunun daha ciddi karaciğer hastalığı, interferon tedavisine cevap azlığı ve hepatoselüler karsinom gelişmesi ile de ilişkili olabileceği bildirilmektedir (13-17). Hepatit B yüzey antijenini (HBsAg) negatifliği ile birlikte HBV enfeksiyonu varlığı ile tanımlanan okkült HBV'lü olgularda serum HBV-DNA düzeyi genellikle  $10^4$  kopya/ml'den düşüktür (18). Ancak bu kadar düşük miktarlarda HBV-DNA varlığının progressif karaciğer hastalığına sebep olup olamayacağı da sorgulanmalı ve bu konuda ileri çalışmalar yapılmalıdır (19).

Bu çalışmada, HBV açısından orta derecede endemik olan bölgemizde, hastalığın ciddiyetine katkısı ve prognostik önemi olabileceğinden yola çıkarak HCV'ne bağlı kronik hepatitlerde HBV enfeksiyonunun sıklığını araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kronik HCV'lü, 9'u kadın (yaş ortalaması 53±11 yıl) ve 13'ü erkek (yaş ortalaması 51±8 yıl) toplam 22 olgu (yaş ortalaması 52±9 yıl) çalışmaya alındı. Hemodiyaliz, immünsüpresyon, kanser, eşlik eden başka bir karaciğer hastalığı ve interferon gibi antiviral ilaç kullanımı dışlama kriterleri idi. Kronik HCV hepatiti tanısı için son 6 aydır serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin normalden 1.5 kat yüksek olması, anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği arandı.

Anti-HCV, HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc total mikropartikül enzim immün assay (MEİA) (Abbott axsym system, IL USA) ile HCV-RNA ve HBV-DNA real time polymerase chain reaksiyonu (PCR) yöntemi (Fluorion HCV QNP 2.1 HCV-RNA ve HBV QNP 2.0 HBV-DNA kantitasyon kitleri) ile bakıldı. Real time PCR'da HBV-DNA için alt ve üst sınır sırasıyla  $2 \times 10^2$  ve  $2 \times 10^7$  kopya/ml ve HCV-RNA için ise bu değerler  $10^2$  ve  $10^7$  kopya/ml idi. Serum ALT, aspartat aminotransferaz (AST), total bilirubin gibi biyokimyasal testler standart otoanalizör ile yapıldı.

Bu çalışmaya giren her bir olgu bilgilendirildi ve onayları alındı.

Tüm veriler ortalama±SD şeklinde gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmaları için chi-square testi uygulanmıştır.

## BULGULAR

Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. 22 olgudan 2'sinde (%9.1) HBsAg pozitifliği vardı. Bunlardan 1 olguda HBV-DNA düzeyi  $>10^3$  kopya/ml üzerinde ve diğerinde ise  $<10^3$  kopya/ml altında titre edilebilir durumda idi. HBsAg negatif 20 kronik HCV'li olgunun sadece 1'inde (%5) HBV-DNA düzeyi 310 kopya/ml okkült HBV tanımına uyar şekilde titre edilebilir durumda idi. Aşısız anti-HBs pozitifliği %50, aşı 3 olgu ile birlikte anti-HBs pozitifliği %63.6, anti-HBc total pozitifliği %68.2 ve anti-HBe pozitifliği ise %63.4 idi. Hiçbir olguda HBeAg pozitif değildi. Olguların %50'inde hem anti-HBc total hem de anti-HBs antikor pozitif idi. Sadece 3 olgu

**Tablo 1.** Kronik HCV'lilerde HBV enfeksiyon sıklığına ait klinik ve demografik özellikler

	Grup	%
<b>Olgu sayısı (n)</b>	22	
<b>Cinsiyet (Kadın / Erkek)</b>	9/13	
<b>Yaş (ort. ± SD), yıl</b>	52±9	
<b>ALT (ort. ± SD U/L)</b>	84±16	
<b>Serolojik markırlar</b>		
Anti-HCV +	22	100
HCV-RNA +	22	100
HBsAg +	2	9
HBsAb + (3 olgu aşı)	14	63.4
HBcAb +	15	68.2
HBeAb +	14	63.4
HBV açısından seronegatif	4	18.1
HBVDNA $>10^3$ kopya/ml	1	4.5
HBVDNA $<10^3$ $>2 \times 10^2$ kopya/ml	2	9

(%13.6) aşılanmış ve anti-HBs antikor pozitifleşmişti. HBV ile karşılaşmamış, (anti-HBc ve anti-HBs negatif) sadece 4 olgu (%18.4) tespit edildi.

Cinsiyet göz önüne alındığında HBV ile karşılaşma sıklığı farklı değildi ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

HCV ve HBV benzer bulaş yollarına sahip olduğu için ko-enfeksiyonun sık olabileceğini düşündürmektedir (20). HCV ko-enfeksiyonu HBV'ye bağlı kronik hepatitlerin %10-15'inde bildirilmektedir (2-4). Bizim çalışmamızda %9 oranında ko-enfeksiyon bulmamız literatüre göre düşüktür. Üstelik HBV açısından seroprevalansın yüksek olduğu Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde, bulaş yolları benzer bu virüslerin ko-enfeksiyon oranını daha yüksek bekliyorduk. Bazı klinik çalışmalar HCV'nin HBV enfeksiyonunu inhibe ettiğini hatta bu durumda kronik hepatitin major sebebi olarak gözüktüğünü bildirmektedir (21-24).

Okkült HBV enfeksiyonu HBsAg'nin negatif olduğu anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliği ile birlikte HBV enfeksiyonunun varlığı ile karakterizedir. Tanı sensitif PCR yöntemlerine göre HBV-DNA tayini ile doğrulanır (25-27). Bu durumda HBV-DNA düzeyi genellikle  $10^4$  kopya/ml'den azdır (18, 33). Rutin PCR teknikleri ile belirlenmesi zordur. HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalarında okkült HBV enfeksiyonu sık, hatta bazı çalışmalarda bu oranın %50-%87 oranında değiştiği bildirilmektedir (13, 15-19, 29, 30). Kao ve arkadaşlarının (12) yaptığı bir çalışmada bu oran %14.8 idi. Ülkemizde kronik hemodiyaliz hastalarında okkült HBV sıklığı %36 oranında bulunmuştur (31).

HCV'li hastalarda daha ciddi karaciğer hasarı, interferon tedavisine yanıtızsızlık ve hepatosellüler karsinoma gidiş ile ilişkili olabileceğinden okkült HBV enfeksiyonunun belirlenmesi önem taşımaktadır (13, 15, 32).

HBsAg pozitifliği ile aşık ko-enfeksiyon saptadığımız 2 olgu, HBV açısından seronegatif 4 olgu ve aşı 3 olgu dışında anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitif olgular okkült HBV için aday olarak düşünüldüğünde (16, 33) bizim olgularımız arasında 13 olgu bu özellikleri gösteriyordu. Çok nadir de olsa seronegatiflerde ve sadece antiHBs pozitiflerde okkült HBV enfeksiyonu bildirildiğinden, bu olgular da HBV-DNA düzeyi açısından tarandı (11, 16). Bunun yanı sıra kronik HCV'li olgularımızda anti-HBc total ve aşılama yapılmamışlarda anti-HBs oranlarının sırasıyla %68.2, %50 olarak yüksek çıkması HBV ile karşılaşmanın yöremizde yüksek olduğunu göstermektedir. Türkiye genelinde anti-HBs oranı %31 ve Güneydoğu Anadolu'da ise %46 düzeyindedir (34). Ülkemizde HBV ile temasın bir göstergesi olan HBsAg ve

Anti-HBs pozitifliği oranları genel popülasyonda %25-60 olarak bildirilmiştir (35).

Her ne kadar aksine çalışmalar bildirilse de (20) bir çok çalışma HCV'nin HBV replikasyonunu inhibe edeceğini göstermektedir (21-24). Ko-enfeksiyon saptadıklarımızdaki replikatifliğin düşüklüğü ve okkült HBV enfeksiyonuna aday olgular arasından sadece 1 olguda HBV-DNA düzeyini titre edilebilir durumda bulmamız düşünüldüğünde HCV'lilerde HBV enfeksiyonunun replikatifliğinin baskılandığı ve diğer sonuçlar ile birlikte HBV yönünden orta derecede endemik (%8.8) (36) olan bölgemizde HCV'lilerde HBV ile karşılaşmanın çok yüksek oranda olduğu söylenebilir.

Bizim sonuçlarımıza göre, kronik HCV'lilerde HBV enfeksiyon etkeni ile karşılaşma sık ve enfeksiyon kalıcılığı genel popülasyondan daha yüksektir. Hastalığın ciddiyetini, interferon tedavisine cevabı ve prognozu belirleyebileceğinden belirli olgularda sensitif yöntemler ile okkült HBV enfeksiyon varlığı araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Kao JH, and Chen DS. Overview of hepatitis B and C viruses. In: Goedert JJ, Editor. Infectious causes of cancer: targets for intervention. Totowa, NJ. Humana Press Inc 2000; 313-30.
2. Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995; 22: 1101-8.
3. Crespo J, Lozano JL, de la Cruz F, et al. Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1147-51.
4. Rodriguez M, Navascues CA, Martinez A, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in chronic HBsAg carriers. *Arch Virol Suppl* 1992; 4: 327-8.
5. Ishikawa T, Ichida T, Yamagiwa S, et al. High viral loads, serum alanine aminotransferase and gender are predictive factors for the development of hepatocellular carcinoma from viral compensated liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1274-81.
6. Chiamonte M, Stroffolini T, Vian A, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999; 85: 2132-7.
7. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, et al. HCV genotype and "silent" HBV coinfection: two main risk factors for a more severe liver disease. *J Med Virol* 2001; 64: 350-5.
8. Lee DS, Huh K, Lee EH, et al. HCV and HBV coexist in HBsAg negative patients with HCV viraemia: possibility of coinfection in these patients must be considered in HBV high endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 855-61.
9. Colombari R, Dhillo AP, Piazzola E, et al. Chronic hepatitis in multiple virus infection: histopathological evaluation *Histopathology* 1993; 22: 319-25.
10. Shiratori Y, Shiina S, Zhang PY, et al. Does dual infection by hepatitis B and C viruses play an important role in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma in Japan? *Cancer* 1997; 80: 2060-7.
11. Ruiz J, Sangro B, Cuende JJ, et al. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 637-41.
12. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Occult hepatitis B virus infection and clinical outcomes of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4068-71.
13. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 22-6.
14. Sheu JC, Huang GT, Shih LN, et al. Hepatitis C and B viruses in hepatitis B surface antigen negative hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1992; 103: 1322-7.
15. Yotsuyanagi H, Shintani Y, Moriya K, et al. Virologic analysis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: frequent involvement of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2000; 181: 1920-8.
16. Fukuda R, Ishimura N, Niigaki M, 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: 201-7.
17. Zignego AL, Fontana R, Puliti S, et al. Relevance of inapparent coinfection by hepatitis B virus in alpha interferon treated patients with hepatitis C virus chronic hepatitis. *J Med Virol* 1997; 51: 313-8.
18. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002; 9: 243-57.
19. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology* 2001; 34: 194-203.
20. Fan CL, Wei L, Jiang D, et al. Spontaneous viral clearance after 6.21 years of hepatitis B and C viruses coinfection in high HBV endemic area. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2012-6.
21. Liaw YF, Tsai SL, Chang JJ, et al. Displacement of hepatitis B virus by hepatitis C virus as the cause of continuing chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1048-53.
22. Crespo J, Lozano JL, Carte B, et al. Viral replication in patients with concomitant hepatitis B and C virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 445-51.

## Kronik Hepatit C'de HBV ile karşılaşma

23. Pontisso P, Gerotto M, Ruvoletto MG, et al. Hepatitis C genotypes in patients with dual hepatitis B and C virus infection. *J Med Virol* 1996; 48: 157-60.
24. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology* 1993; 105: 1529-33.
25. Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, et al. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 495-503.
26. Boom R, Sol CJ, Heijink R, et al. Rapid purification of hepatitis B virus DNA from serum. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1804-11.
27. Weinberger KM, Bauer T, Bohm S, et al. High genetic variability of the group-specific a-determinant of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum. *J Gen Virol* 2000; 81: 1165-74.
28. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology* 2001; 34: 204-6.
29. Chan HL, Tsang SW, Leung NW, et al. Occult HBV infection in cryptogenic liver cirrhosis in an area with high prevalence of HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1211-5.
30. Uchida T, Kaneita Y, Gotoh K, et al. Hepatitis C virus is frequently coinfecting with serum marker negative hepatitis B virus: probable replication promotion of the former by the latter as demonstrated by in vitro cotransfection. *J Med Virol* 1997; 52: 399-405.
31. Besisik F, Karaca C, Akyuz F, et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Hepatol* 2003; 38: 506-10.
32. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. GB virus-C/hepatitis G virus infection in an area endemic for viral hepatitis, chronic liver disease, and liver cancer. *Gastroenterology* 1997; 112: 1265-70.
33. Michalak TI, Pardoe IU, Coffin CS, et al. Occult lifelong persistence of infectious hepadnavirus and residual liver inflammation in woodchucks convalescent from acute viral hepatitis. *Hepatology* 1999; 29: 928-38.
34. Değertekin H. Türkiye'de HBV epidemiyoloji ve bulaşım yolları. In: Çakaloğlu Y, Ökten A, Editors. *Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri*. 1. baskı. İstanbul. İstanbul Medikal Yayıncılık 2003; 99-109.
35. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. In: Tekeli E, Balık İ, Editors. *Viral Hepatit 2003*. 1. baskı. Ankara. Viral Hepatit Savaşım Derneği 2003; 121-8.
36. Değertekin H. Türkiye'de kronik viral hepatitlerin seroprevalansı (1980-2003). III. Doğu-Güneydoğu Anadolu Hepato-Gastroenteroloji Sempozyumu, Erzurum 2003; 38-44.