

Kronik HCV'li hemodiyaliz hastalarında occult HBV enfeksiyonu sıklığı

The prevalence of occult HBV infection in hemodialysis patients with chronic HCV infection

Vedat GÖRAL¹, Hamza ÖZKUL², Selahattin ATMACA³, Dede ŞİT², Murat ÇELİK²

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, İç Hastalıkları Bilim Dalı², Biyokimya Bilim Dalı³, Diyarbakır

Giriş ve amaç: Occult HBV enfeksiyonu, HBsAg'nin tespit edilemediği HBV enfeksiyonunun varlığı ile tanımlanır. Kronik hepatit C, HCC ve hemodiyaliz hastalarında, kriptojenik karaciğer hastalığı olanlarda, ilaç injeksiyon kullanıcıları ve HIV'lilerde, ayrıca sık kan transfüzyonu yapılanlar ve kan donörlerinde occult HBV enfeksiyonunun prevalansının yüksek olduğu belirtilmektedir. Biz bu çalışmada, kronik HCV'li hemodiyaliz hastalarındaki occult HBV enfeksiyonunun prevalansını ve klinik etkilerini araştırmayı hedefledik. **Gereç ve yöntem:** HBsAg'si negatif, anti-HCV'si pozitif olan 50 kronik hemodiyaliz hastası çalışmaya alındı. Bu hastalar HCV-RNA PCR sonuçlarına göre HCV-RNA pozitif ve HCV-RNA negatif olarak iki gruba ayrıldı. Her iki hasta grubunda HBV-DNA duyarlı PCR yöntemi ile araştırıldı. **Bulgular:** HCV-RNA pozitif 22 hasta ve HCV-RNA negatif 28 hasta gruplarının hiçbirinde serumda PCR yöntemi ile HBV-DNA tespit edilemedi. Hastaların ortalama yaşları HCV-RNA pozitif grupta 47.2±17 ve HCV-RNA negatif grupta 39.6±15.6 idi. **Sonuç:** Bölgenizde, kronik HCV'li hemodiyaliz hastalarında occult HBV enfeksiyonu prevalansı yüksek değildir. Çalışmamızdaki bu sonucu, bölgemizdeki HBsAg pozitiflik oranı (%8-10) ile HBV mutantlarının görülme sıklığının etkileşimini dikkate alarak değerlendirmek gerekir. Ayrıca, halen standardize edilmemiş HBV-DNA PCR yöntemlerinin sensitivite ve spesifitelerini de gözden geçirmenin ve buna göre ortak bir tanı yöntemi tanımlamanın gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Anahtar sözcükler: Kronik HCV, hemodiyaliz, occult HBV enfeksiyonu

Background/aim: Occult hepatitis B virus (HBV) infection is defined by the existence of HBV infection in which HbsAg cannot be determined. It is reported that the prevalence of occult HBV infection is high in chronic hepatitis C, HCC and hemodialysis patients, in patients having cryptogenic liver disease, in drug-injection users and those with HIV, as well as in those patients with blood transfusion and in blood donors. In this study, we aimed to investigate the prevalence of occult HBV infection in hemodialysis patients with chronic HCV and to establish its clinical effects. **Materials and methods:** A total of 50 chronic hemodialysis patients whose HbsAg was negative and anti-HCV positive were included in the study. According to the results of HCV-RNA polymerase chain reaction (PCR), these patients were divided into two groups: HCV-RNA positive and HCV-RNA negative. In both groups, HBV-DNA was investigated by sensitive PCR method. **Results:** HBV-DNA could not be determined by PCR method in any of 22 patients in the HCV-RNA positive group and of 28 patients in the HCV-RNA negative group. The mean age of patients was 47.2±17 in the HCV-RNA positive group and 39.6±15.6 in the HCV-RNA negative group. **Conclusion:** The prevalence of occult HBV infection in hemodialysis patients with chronic HCV was determined not to be high in our area. This result in our study should be further evaluated by taking into account the interaction of HbsAg positivity rate (8-10%) with the prevalence of HBV mutants in the region. In addition, it is necessary to revise the sensitivity and specificity of still non-standardized HBV-DNA PCR methods and determine a common diagnosis method accordingly.

Key words: Chronic HCV, hemodialysis, occult HBV infection

GİRİŞ VE AMAÇ

Occult HBV enfeksiyonu, HBsAg'nin tespit edilemediği HBV enfeksiyonunun varlığı ile tanımlanır. HBsAg negatifken HBV enfeksiyonunun göstergesi, serum veya karaciğerde HBV-DNA'nın tespit edilebilmesidir. Occult HBV enfeksiyonu tanısında sensitif HBV-DNA PCR yöntemi kullanılır. Bu hastalarda serum HBV-DNA seviyesi genellikle 10⁴ kopya/ml'den düşüktür (1). Kronik hepatit C, HCC ve hemodiyaliz hastalarında, kriptojenik karaciğer hastalığı olanlarda, ilaç injeksiyon kullanıcıları ve HIV'lilerde ayrıca sık kan transfüzyonu yapılanlar (hemofili hastaları) ve kan donörlerinde occult HBV enfeksiyonunun prevalansının yük-

sek olduğu belirtilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında kesin prevalans bilinmemesine rağmen, occult HBV enfeksiyonu kronik hepatit C'li hastalarda sıktır. Biz bu çalışmada, kronik HCV'li hemodiyaliz hastalarındaki occult HBV enfeksiyonunun prevalansını ve klinik etkilerini araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

2004 yılı içinde Diyarbakır Özel Diyaliz Merkezi ve Diyarbakır Devlet Hastanesi Diyaliz Bölümü hastalarından, ayrıca Dicle Üniversitesi Tıp Fa-

kültesi Dahiliye Polikliniği'ne başvuran hastalardan, HBsAg'si negatif ve en az 6 aydır anti-HCV'si pozitif olup da hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezlikli toplam 50 hasta seçilip bu çalışmaya kabul edildi. Bu hastalar HCV-RNA pozitif (22 hasta) ve HCV-RNA negatif (28 hasta) olarak iki gruba ayrıldı. Ortalama hemodiyaliz periyotları HCV-RNA pozitif grupta 4.9 ± 2.3 (1-9) yıl ve HCV-RNA negatif grupta 4.6 ± 2.1 (1-8) yıl idi. HCV-RNA pozitif grupta 13 erkek, 9 bayan vardı ve ortalama yaş 47.2 ± 17 (18-24) idi. HCV-RNA negatif grupta 17 erkek, 11 bayan vardı ve ortalama yaş 39.6 ± 15.6 (13-76) idi. Hastalarda siroz varlığı, klinik ve laboratuvar olarak dışlandı.

Tüm hastalardan 15 cc kan alındı, 2500 rpm'de 5 dakika süreyle santrifüj edildi ve serum örnekleri ayrılarak -25°C 'de depolandı. Hepatit paneli (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG), "Makro Enzim Immün Assay (Makro EIA) yöntemi ile Elecsy 2010 (Roche) cihazında ve aynı marka kitler" ile; anti-HCV ise, Cobas Core II Immunochemistry system (Roche) ile çalışıldı. HCV-RNA, "Robo Gene (Roboscreen, Leipzig, Germany) kitleriyle ABI PRISM 5700 (Applied Biosystems) cihazında Real Time PCR" yöntemiyle çalışıldı. Çalışmaya alınan vakaların HBV-DNA'ları PCR yöntemi ile kalitatif olarak değerlendirilmiştir. HBV-DNA PCR amplifikasyonu için "Techne Cylogene Thermal Cycler (Techne Cambridge Ltd) Duxford-Cambridge U.K. cihazı kullanılmıştır. PCR amplifikasyonu için viral DNA 100 µl serumdan 1 mg/ml Proteinaz K

içeren inkübasyon tamponunda 37°C de 3 saatlik inkübasyonu izleyen fenol-kloroform ekstraksiyonu ve etanol presipitasyonu ile izole edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar HCV-RNA pozitif ve HCV-RNA negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. 50 hastanın 30 (%60)'u erkek, 20 (%40)'si bayan olup, yaş aralığı 13-84, yaş ortalaması 42.9 ± 16.5 'dir.

HCV-RNA PCR inceleme sonuçları 22 (%44) hastada pozitif, 28 (%56) hastada negatifti. HCV-RNA pozitif ve negatif her iki hasta grubunun hiçbirinde serumda duyarlı PCR araştırması ile HBV-DNA tespit edilemedi (%0). Buna göre çalışmamızdaki 50 hastanın hiçbirinde occult HBV infeksiyonu saptanamadı.

Anti-HCV pozitif ve HCV-RNA pozitif gruptaki (22 hasta) sonuçlar şöyledir:

1. Yaş aralığı 18-24, yaş ortalaması 47.2 ± 17
2. 13'ü (%59.1) erkek, 9'u (%40.9) bayan hasta
3. Hemodiyaliz aralığı 1-9 yıl, ortalama hemodiyaliz süresi 4.9 ± 2.3 yıl
4. ALT aralığı 4-186 IU/ml, ortalama ALT düzeyleri 52.9 ± 52.8 IU/ml
5. İzole anti-HBs seropozitifliği 7 hastada (%31.8) mevcuttu
6. İzole anti-HBc IgG seropozitifliği 3 hastada (%13.6) mevcuttu
7. İzole anti-HBs ve antiHBc IgG seropozitifliği 10 hastada (%45.4) mevcuttu
8. İzole anti-HBs ve antiHBc IgG seronegatifliği 2 hastada (%9.1) mevcuttu
9. HBV-DNA PCR pozitifliği hiçbir hastada tespit edilemedi.

Anti-HCV pozitif ve HCV-RNA negatif gruptaki (28 hasta) sonuçlar şöyledir:

1. Yaş aralığı 13-76, yaş ortalaması 39.6 ± 15.6
2. 17'si (%60.7) erkek, 11'i (%39.3) bayan
3. Hemodiyaliz aralığı 1-8 yıl, ortalama hemodiyaliz süresi 4.6 ± 2.1 yıl
4. ALT aralığı 2-88 IU/ml, ortalama ALT düzeyleri 29.3 ± 20.9 IU/ml
5. İzole anti-HBs seropozitifliği 14 hastada (%50) mevcuttu

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	HCV-RNA Pozitif (n=22)	HCV-RNA Negatif (n=28)	Toplam (n=50)
Ortalama yaş (yıl) (yaş aralığı)	47.2 ± 17 (18-24)	39.6 ± 15.6 (13-76)	42.9 ± 16.5 (13-84)
Cins			
Erkek	13 (%59.1)	17 (%60.7)	30 (%60)
Bayan	9 (%40.9)	11 (%39.3)	20 (%40)
Ortalama hemodiyaliz periyodu (yıl) (hemodiyaliz aralığı)	4.9 ± 2.3 (1-9)	4.6 ± 2.1 (1-8)	4.8 ± 2.2 (1-9)
ALT (IU/ml)	52.9 ± 52.8 (4-186)	29.3 ± 20.9 (2-88)	39.7 ± 39.7 (2-186)
İzole anti-HBs Seropozitifliği	7 (%31.8)	14 (%50)	21 (%42)
İzole anti-HBc IgG Seropozitifliği	3 (%13.6)	1 (%3.5)	4 (%8)
Anti-HBs ve anti-HBc IgG seropozitifliği	10 (%45.4)	6 (%21.4)	16 (%32)
Anti-HBs ve anti-HBc IgG seronegatifliği	2 (%9.1)	7 (%25)	9 (%18)
HBV-DNA (PCR) Pozitifliği	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)

6. İzole anti-HBc IgG seropozitifliği 1 hastada (%3.5) mevcuttu
7. İzole anti-HBs ve aniHBc IgG seropozitifliği 6 hastada (%21.4) mevcuttu
8. İzole anti-HBs ve aniHBc IgG seronegatifliği 7 hastada (%25) mevcuttu
9. HBV-DNA PCR pozitifliği hiçbir hastada tespit edilemedi.

Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde, toplam 50 hastada bazı sonuçlar şöyledir:

1. 50 hastadan yalnızca biri 13 yaşında olup, diğerleri 18 ve üzeri idi.
2. Serum ALT düzeyleri 50 hastanın 12 (%24)'sinde normalin üstünde olup, bunların altı aylık izlemlerinde 8 hastada persistan ve anlamlı bir ALT yüksekliği vardı. HCV-RNA bu 8 hastaların 7'sinde pozitif, 1'inde negatif olarak saptandı.
3. Hemodiyaliz süreleri açısından bakıldığında, 50 hastanın sadece 6'sı 3 yıldan daha kısa bir süredir hemodiyalize girmekteyken geriye kalan 44 hasta 3 yıl ve daha uzun bir süredir hemodiyalize girmekteydi. Hemodiyaliz süresi en az 1 yıl idi.
4. Her iki grupta toplam 21 izole anti-HBs seropozitifli hastanın 12 (%57.1)'sinde geçmişlerinde HBV aşılama vardı.

TARTIŞMA

Çoğu durumda occult HBV enfeksiyonu, HBsAg'nin yokluğunda HBV enfeksiyonunun düşük düzeyde mevcudiyeti ile tanımlanır. Bu hastalarda serum HBV-DNA seviyesi genellikle 10^4 kopya/ml'den düşüktür. Kronik hepatit C, HCC ve hemodiyaliz hastalarında, kriptonenik karaciğer hastalığı olanlarda, ilaç enjeksiyonu kullanıcıları ve HIV'lilerde, ayrıca sık kan transfüzyonu yapılanlar (hemofili hastalığı olanlar v.s) ve kan donörlerinde, occult HBV enfeksiyonunun prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir (1-8).

Benzer transmisyon modelleri olması sebebi ile HBV ve HCV ko-enfeksiyonu yaygın bir klinik prezentasyondur. Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda bildirilen anti-HBc prevalansı %50-55'dir (1, 2, 9). Bizim çalışmamızda bu oran yakın değerde, %59 (13/22)'dir. Çalışmaların çoğunda gösterilmiştir ki, HBsAg negatif ve HCV-RNA pozitif hastalarda HBV-DNA genom varlığı %22-87 dir (10, 11). Anti-HBc pozitiflerde HBV-DNA %46 oranında görülürken, anti-HBc negatiflerde bu oran %20'dir (11). Kronik HCV ilişkili karaciğer hasta-

lığında, HCV ilişkisiz karaciğer hastalığına göre tespit edilebilir. HBV-DNA sıklığı bariz olarak daha yüksektir (11). Yine de HBV-DNA PCR takibinde occult HBV enfeksiyonunun değişken prevalansı görülmektedir (12). Bu da occult HBV enfeksiyonu esnasında HBV viremisinin fluktuasyonlar gösterdiğini düşündürmektedir.

HCV ve occult HBV enfeksiyonunun klinik etkileşimi hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalar tek başına HCV enfeksiyonu olana göre HCV ve occult HBV ko-enfeksiyonu olanlarda sirozun daha sık görüldüğünü rapor etmektedir (11). Ancak bunu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (13). Buna paralel olarak non-sirotik kronik hepatitlerde, HCV ve occult HBV ko-enfeksiyonunun daha düşük insidanda görüldüğü rapor edilmiştir (14). Occult HBV ko-enfeksiyonu daha yüksek ALT seviyeleri ve histolojik aktivite ile ilişkilidir. Buna rağmen diğer çalışmalar göstermiştir ki, karaciğer ile ilgili komplikasyon insidansı bu hastalarda tek başına HCV enfeksiyonu olanlarla karşılaştırılabilir düzeydedir (9, 13). Aktif HBV ve HCV ko-enfeksiyonlu hastalar interferon tedavisine cevap vermeme eğilimindedirler. Böyle düşük interferon cevabı, HCV ve occult HBV ko-enfeksiyonlular da olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (14-16). Ancak diğer çalışmalar, HCV enfeksiyonunun interferon cevabı üzerine occult HBV ko-enfeksiyonunun etkisinin olmadığını ortaya koymaktadır. HCV ve occult HBV ko-enfeksiyonlu hastalarda interferon tedavisi HCV klirensini hızlandırabilir ama HBV-DNA tespit edilebilir düzeyde kalır. HCV-RNA düzeyi, tek başına HCV enfeksiyonlulara göre occult HBV ko-enfeksiyonlular da bariz olarak daha yüksektir. Bütün bunlara rağmen son zamanlarda yapılmış üç çalışmada, kronik HCV ve occult HBV ko-enfeksiyonunun daha düşük prevalansını ve bu hastalarda occult HBV enfeksiyonunun kronik HCV enfeksiyonuna olan etkilerinin zayıf kaldığını göstermektedir (17-19). Bunlardan birinde kronik HCV enfeksiyonlular da occult HBV ko-enfeksiyonu prevalansı %6.7 oranında bildirilirken, öncesinde HBV enfeksiyonuna ait markırı olanlarla olmayanlar arasında occult HBV enfeksiyonu görülme sıklığı yönünden bir fark bulunamamıştır (18). Diğer çalışmada; kronik HCV enfeksiyonu kombine tedavisi erken faz cevabı üzerine occult HBV enfeksiyonunun etkisinin olmadığı bulunmuştur (17). Son çalışmada ise kronik hepatit C'li hastalarda HCV viral titre, karaciğer enzimleri, histolojik parametreler ve HCV'nin interferon- α ve ribavirin ile tedavi ceva-

bı üzerine occult HBV infeksiyonun önemli bir etkisinin olmadığı belirtilmektedir (19).

Kronik hemodiyaliz hastaları ile ilgili yapılmış bir çalışmada, 67 hastada PCR ile serum ve PBMC'de HBV-DNA çalışılmıştır. Bu hastaların hepsinde serum HBsAg ve HBV-DNA negatif saptanırken, PBMC'de HBV-DNA 5 hastada (%7.5) pozitif olarak bulunmuştur (6).

Yapılmış bir çalışmada, HCC'li ve sirotik HBsAg'si negatif 107 hasta ile kontrol grubu olarak kronik hepatitli HBsAg'si negatif 192 hastada, hastalık etyolojisi araştırılmıştır. HCC'li grupta; 73 (%68) hastada HCV, 29 (%27) hastada kriptojenik karaciğer hastalığı ve 5 (%5) hastada alkol etyolojik faktör olarak suçlanmıştır. Kronik hepatitli gruptaki hastaların 153 (%80)'ünde HCV, 32 (%17)'sinde kriptojenik karaciğer hastalığı ve 7 (%4)'sinde alkol sorumlu tutulmuştur (2). Bu hastalarda HBV-DNA PCR çalışılmış; HCC'li grupta 68 hastada (%64), kronik hepatitli grupta 63 hastada (%33) sonuç pozitif çıkmıştır. HBV-DNA pozitif HCC'li hastalarda anti-HBc pozitifliği anti-HBc negatiflik oranından daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %64 ve %56). Occult HBV infeksiyon sıklığı HCC'li hastalarda değişkenlik göstermektedir. Anti-HBc/Anti-HBs prevalansı bu hastalarda %43 iken, HBV-DNA prevalansı %5-80 arasında değişmektedir (2, 20).

Her ne kadar occult HBV infeksiyonu ile HCC arasındaki ilişkiye yönelik güçlü kanıtlar sağlanmış olsa da, bu olaylar dizisinde HBV'nin rolü ve yeri halen açık değildir. O sessiz bir seyirci mi?, kofaktör mü?, yoksa tek başına suçlu mu? Kronik HBV infeksiyonu ile HCC arasındaki etyolojik ilişkiye yönelik güçlü kanıtlar vardır. Buna göre occult HBV infeksiyonu, HCC'li hastalarda sessiz seyirci olması olası değildir. HCC'li hastalardaki occult HBV infeksiyonun yüksek prevalansı siroz veya kronik hepatitli hastalardaki sonuçlar ile karşılaştırıldığında occult HBV infeksiyonun HCC gelişiminde rolünü desteklemektedir. Occult HBV infeksiyonu HCC gelişiminde kofaktör olarak rol oynaması oldukça olasıdır. İki virus daha şiddetli inflamasyona ve hızlı siroza ilerleyişe neden olarak karşılıklı olarak etkileşebilir. Alternatif olarak iki virusun direkt onkojenik etkisi additif veya sinerjistik olabilir (2). Bu durum, occult HBV ko-infeksiyonlu hastalarda merak konusu olmuştur. HCV ile ilişkili HCC'li hastalarda occult HBV infeksiyonuna ait kanıtlar giderek daha sık görülmektedir (1, 2, 4). İspanya'da yapılmış bir çalışmada, anti-HCV negatif ve HBsAg negatif etyolo-

jisi bilinmeyen artmış karaciğer enzimleri olan 109 hastada, %19 oranında serumda HBV-DNA tespit edilebilmiştir (21). Yine başka bir çalışmada, 50 kriptojenik kronik hepatitli hastada 15/50 (%30) oranında saptanabilir düzeyde HBV-DNA vardır (36). Bu 15 hastanın %66'sında artmış karaciğer enzimleri ve %53'ünde şiddetli fibrozis ve siroz mevcuttu. Takip sırasında tekrarlanan karaciğer biyopsilerinde 2/11'inde (%18.2) kronik hepatitten siroza ilerleme görülmüştür. Genel olarak konuya bakıldığında, gecikmiş HBsAg klirensinden sonra occult HBV infeksiyonuna ait klinik sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Bu sonuçlar altta yatan karaciğer hastalığı, aktif HBV infeksiyonun süresi ve HBsAg klirensi öncesi karaciğer hasarının derecesine bağlıdır (1, 2).

İmmün baskın hastalarda occult HBV infeksiyonun artmış sıklığı rapor edilmiştir (1). Occult HBV infeksiyonlu hastalarda lenfoma, aplastik anemi veya lösemi için sitotoksik tedavi, allojenik veya otolog kemik iliği transplantasyonu uygulaması kronik hepatit B'nin reaktivasyonuna veya fulminant hepatik yetmezlik gelişmesine neden olabileceği rapor edilmiştir (22, 23). Bununla birlikte tedavi öncesi occult HBV infeksiyonu olanlarda, tedavi öncesi HBsAg pozitif kronik hepatit B'li hastalara göre tedavinin indüklediği kronik hepatit B reaktivasyonu daha az sıklıkta ve şiddettedir (1). İmmünespresif ajanın uygulanması ile viral infeksiyon progresyon kazanır, bu ajanın kesilmesi ile immünitinin geri kazanılması sonrası HBV ile infekte hepatositlerde immün aracılı destrüksiyon başlamış olur.

Fulminant hepatik yetmezlikli hastalarda, occult HBV infeksiyonun patogenetik rolü çok iyi tanımlanmamıştır. Bu hastalarda serum HBV-DNA pozitiflik oranı %0-47 arasında değişmektedir (24-26). Fulminan hepatik yetmezlik nedeniyle yapılan karaciğer transplantasyonu sonrası HBV infeksiyonun rekurrensi, bu hastalarda muhtemel HBV replikasyonunu göstermektedir (24, 25). Bununla birlikte, fulminan hepatik yetmezlikli hastalarda occult HBV infeksiyonun patogenetik rolü şüpheli ve zayıftır. ABD'de yapılmış çok merkezli bir çalışmada occult HBV infeksiyonun akut karaciğer yetmezliği ile ilişkili olmadığını göstermektedir (26).

Baltimur'da ilaç injeksiyon kullanıcılarında occult HBV infeksiyonu 81/180 (%45) oranında bulunmuştur (7). Bir çalışmada HIV'li hastalarda %10 oranında occult HBV infeksiyonu tespit edilmiştir (8). Japonya'da 43 hemofili hastasının

22'sinde (%51.2) occult HBV enfeksiyonu saptanmıştır (5). Değişik bir çok ülkede yapılmış geniş sayıda popülasyonu kapsayan birçok çalışmada, kan donörlerinde occult HBV enfeksiyonu insidansının %0-15 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmektedir (3).

Bütün bu verilerden sonra konu ile ilgili yazarların çoğu occult HBV enfeksiyonunun prevalansının yüksek görüldüğü durumlarda meydana gelen ve aşikar HBV enfeksiyonunun patogenetik rolünün iyi bilindiği hastalıkların patogenezinde occult HBV enfeksiyonunun sorumluluğu ve etkisi nedir?, sorusuna çoğunlukla tam olarak cevap verememektedirler ve hala çoğu şeye şüpheyile bakmaktadırlar. Buna rağmen konu ile ilgili olarak kafalarda hala sorular bulursa da, occult HBV enfeksiyonunun patogenetik rolü en iyi HCC'de kabul görmektedir.

Occult HBV enfeksiyonu prevalansının, aşikar HBV enfeksiyonunun o bölgedeki prevalansı ile paralel gittiği belirtilmektedir (1, 2). Örneğin, popülasyonunun %70-90'ının HBV'ye maruz kaldığı endemik bölgelerdeki kan donörleri arasında occult HBV enfeksiyonu prevalansı %7-19 arasında bildirilmiştir (2). Batı ülkelerinde (örneğin ABD popülasyonunun %5'inde önceden bildirilmiş HBV maruziyeti mevcut iken) occult HBV enfeksiyonu sıklığı %0-9 arasında bildirilmiştir (2). Occult HBV enfeksiyonu prevalansı ayrıca HBV-DNA PCR yönteminin sensitivite ve spesifitesine göre yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlardan da etkilenmektedir. Bu nedenle yöntemin spesifitesi doğrulanmalı ve çapraz kontaminasyon önlenmelidir. Ayrıca HBV-DNA PCR yönteminde sonucu pozitif olarak değerlendirmek için HBV genom kopyasının farklı alanlarından en az iki primerinin gösterilmesi gerekir. Şimdiye kadar yapılmış çalışmaların çoğu örnek toplama usulünden çok az söz ettiler (1, 2, 4). Özellikle geçmişte kullanılan kan örneklerinin toplandığı retrospektif çalışmalarda çapraz kontaminasyon meydana gelebilir.

Beşışık ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada HBsAg negatif, HCV-RNA pozitif kronik hepatit C'li ve aynı zamanda kronik hemodiyalizli 33 hastada serum HBV-DNA PCR araştırması 12 hastada (%36.4) pozitif sonuç vermiştir. Bu 12 hastanın 6'sında (%50) YMDD mutasyonu tespit edilmiştir (27). Bu çalışmaya göre kronik hemodiyalize giren kronik hepatit C'li hastalarda artmış occult HBV enfeksiyonu insidansı vardır ve bunların önemli bir kısmında YMDD mutasyonu sorumlu ağıdır. Bizim çalışmamızda HBsAg'si negatif, anti-HCV'si pozitif 50 kronik hemodiyaliz hastası HCV-RNA durumuna göre HCV-RNA pozitif (22 hasta) ve HCV-RNA negatif (28 hasta) olarak iki gruba ayrıldı. Her iki hasta grubunun hiç birinde, HCV-RNA pozitif grupta ayrı zamanlarda iki kez çalışılmış olmasına rağmen, PCR yöntemi ile serumda HBV-DNA tespit edilemedi (%0). Buna göre yukarıdaki benzer çalışmanın aksine bölgemizde kronik hepatit C'li kronik hemodiyaliz hastalarında occult HBV enfeksiyonunun artmış insidansı yoktur. Çalışmamızda izole anti-HBc IgG seropozitifliği, HCV-RNA pozitif grupta 3 hastada (%13.6), HCV-RNA negatif grupta 1 hastada (%3.5) ve toplamda anti-HCV'si pozitif her iki hasta grubunun 4'ünde (%8) mevcuttur. Geçmiş HBV enfeksiyonuna ait markırlardan en az birine sahip olma oranı ise; HCV-RNA pozitif grupta %89.9 (20 hasta) ve HCV-RNA negatif grupta %75 (21 hasta)'dır. Bununla birlikte çalışmamızda occult HBV enfeksiyonu insidansında artış saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki bu sonucu, Diyarbakır bölgesi için HBsAg pozitiflik oranı (%8-10) ile bu bölgedeki HBV mutantlarının görülme sıklığının etkileşimini dikkatte alarak değerlendirmek gerekir. Ayrıca halen standardize edilmemiş HBV-DNA PCR yöntemlerinin sensitivite ve spesifitelerini de gözden geçirmenin ve buna göre ortak bir tanı yöntemi tanımlamanın gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002; 9(4): 243-257.
2. Marrero JA, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection in patients with hepatocellular carcinoma: Innocent bystander, cofactor or culprit? *Gastroenterology* 2004; 126(1): 347-350.
3. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sang* 2004; 86(2): 83-91.
4. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection. *Transfus Clin Biol* 2004; 11(1): 18-25.
5. Toyoda H, Hayashi K, Murakami Y et al. Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan. *J Med Virol* 2004; 73(2): 195-199.
6. 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(6): 1967-1971.
7. Torberson M, Kannangani R, Astemorski J, et al. High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. *Hepatology* 2004; 39(1): 51-57.

8. Shire NJ, Rouster SD, Rajicic N, et al. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 36(3): 869-875.
9. Khan MH, Farrell GC, Byth K, et al. Which patients with hepatitis C develop liver complication? *Hepatology* 2000; 31: 513-520.
10. Fukuda R, Ishmiraa 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: 201-207.
11. 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: 22-26.
12. Gaeta GB, Rapicetta M, Sardaro C, et al. Prevalence of anti-HCV antibodies in patients with chronic liver disease and its relationship to HBV and HDV infections. *Infection* 1990; 18: 277-279.
13. Kazemi-Shirazi L, Peterman D, Muller C. Hepatitis B virus DNA in sera and liver tissue of HbsAg negative patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 33: 785-790.
14. Villa E, Crottola A, Buttafoco P, et al. Evidence for hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C with and without serological markers of hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 1995; 40: 8-13.
15. 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.
16. Zignego AL, Fontana R, Puliti S, et al. Impaired response to alpha interferon in patients with an inapparent hepatitis B and hepatitis C virus coinfection. *Arch Virol* 1997; 142: 535-544.
17. Ferraro D, Bonura C, Giglio M, et al. Occult HBV infection and suppression of HCV replication in the early phase of combination therapy for chronic hepatitis C. *J Biol Regul Homeost Agents* 2003; 17(2): 172-175.
18. Giannini E, Ceppa P, Botta F, et al. Previous hepatitis B virus infection is associated with worse disease stage and occult hepatitis B virus infection has low prevalence and pathogenicity in hepatitis C virus-positive patients. *Liver Int* 2003; 23(1): 12-18.
19. Fabris P, Brown D, Tositti G, et al. Occult hepatitis B virus infection does not affect liver histology or response to therapy with interferon alpha and ribavirin in intravenous drug users with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2004; 29(3): 160-166.
20. Paterlini P, Gerken G, Nakajima E, et al. Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1990; 323: 80-85.
21. Barasin C, Betes M, Panizo A, et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasemia of unknown aetiology. *Gut* 2000; 47: 429-435.
22. Lau GK, Wu PC, Liang R, et al. Persistence of hepatitis B virus after serological clearance of HbsAg with autologous peripheral stem cell transplantation. *J Clin Pathol* 1997; 50: 706-708.
23. Iwai K, Tashima M, Itoh M, et al. Fulminant hepatitis B following bone marrow transplantation in an HbsAg-negative, HbsAb-positive recipient; reactivation of dormant virus during the immunosuppressive period. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 105-108.
24. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1992; 339: 952-955.
25. Hytioglou P, Dash S, Haruna Y, et al. Detection of hepatitis B and hepatitis C viral sequences in fulminant hepatic failure of unknown etiology. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 588-593.
26. Teo E-K, Ostapowicz G, Hussain M, et al. Hepatitis B infection in patients with acute liver failure in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 972-976.
27. 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(4): 526-528.