

Hemodiyaliz hastalarında okült hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu sıklığı*

Frequency of occult hepatitis B and C infections in hemodialysis patients*

Neziha Yılmaz¹, Aydın Çifci², Mehmet Balcı³, Salih Cesur⁴, Seda Sabah Özcan⁵, S. Süha Şen⁶, Reyhan Öztürk⁷, Çiğdem Kader¹, Hasan Irmak⁸, Mehmet İbiş⁹, Laser Sanal¹⁰

¹Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

³Bolu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bolu, Türkiye

⁴Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

⁶Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁷Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁸Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, Türkiye

⁹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹⁰Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 30.06.2017

Kabul tarihi: 21.08.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.324840

* Bu çalışma Bozok Üniversitesi BAP tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2014TF/A45)

Öz

Amaç: Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV) diyaliz ünitelerinde sıklıkla bulaşabilen virüslere aittir. Okült HBV veya HCV enfeksiyonu serumda HBsAg veya anti-HCV saptanamayan kişilerdeki HBV veya HCV enfeksiyonunun varlığının kan veya karaciğer dokusunda moleküler yöntemlerle (HBV-DNA, HCV-RNA ile) gösterilmesidir. Bu çalışmada hemodiyalize giren, HBV ve HCV seronegatif hemodiyaliz hastalarına ait plazma örneklerinde HBV-DNA ve HCV-RNA tayini ile okült HBV ya da HCV enfeksiyonu sıklığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya hemodiyalize giren, HBV ve HCV göstergeleri (HBsAg, HBeIgG ve IgM , Anti-HCV) negatif olan 121 erişkin hasta dahil edildi. Hastalar hemodiyaliz süresi, kan transfüzyonu öyküsü, ailede hepatit B ve C enfeksiyonu varlığı açısından sorgulandı. Hastalardan alınan plazma örneklerinde HBV-DNA ve HCV-RNA varlığı COBAS® TaqMan® 48 Analyzer (for automated real-time PCR amplification and detection) kullanılarak COBAS Taqman kitleri (Cobas Taqman HBV v.2 ve HCV v.2 Roche, US) kiti ile kantitatif olarak araştırıldı. .

Bulgular: Toplam 121 hemodiyaliz hastasının 1'inde (%0.82) HCV-RNA pozitifliği saptanırken (138.000 IU/ml), 10(%8.2)'unda HBV-DNA saptanabilir düzeyde idi. HBV-DNA saptanan 10 plazma örneğinin 7 (%70)'sinde HBV-DNA düzeyi < 6IU/ml iken 3 (%30)'ünde HBV-DNA düzeyi > 6IU/ml olarak bulundu. HBV-DNA düzeyi > 6 IU/ml olan 3 hastaya ait HBV-DNA miktarları 108 IU/ml, 157.000.000 IU/ml ve 72.5 IU/ml olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda Hepatit B ve C yönünden serolojik göstergeleri negatif olan hemodiyaliz hastalarında okült hepatit B enfeksiyonu sıklığı okült hepatit C enfeksiyonundan yaklaşık 10 kat daha fazla oranda saptandı. Serumda, veya karaciğerde HBV-DNA veya HCV-RNA pozitifliği hemodiyaliz ünitelerinde potansiyel bulaş kaynağıdır. Hemodiyaliz hastalarında HBV veya HCV'ye bağlı okült hepatit varlığı diğer hastalara ve sağlık personeline bulaş olasılığı ve böbrek naklinden sonra hastalarda özellikle hepatit reaktivasyonu veya kronik karaciğer hastalığı gelişmesi açısından önemlidir. Bu nedenle özellikle transplantasyon planlanan hemodiyaliz hastalarında okült hepatit varlığı moleküler yöntemlerle araştırılmasının yararlı olacağı görüşünderiz.

Anahtar Kelimeler: Okült hepatit, hepatit B, hepatit C, real time PCR, hemodiyaliz hastaları

Abstract

Aim: Hepatitis B (HBV) virus and Hepatitis C virus (HCV) are commonly transmitted viruses in dialysis units. Occult HBV or HCV infections are HBV or HCV infections in patients when HBs Ag or anti-HCV is not detected in serum. In this study, it was aimed to detect HBV-DNA and HCV-RNA in plasma samples belonging to hemodialysis patients who are seronegative for HBV and HCV and to investigate frequency of occult HBV or HCV infections.

Material and Method: 121 adult patients who are receiving hemodialysis and whose HBV and HCV indicators (HBsAg, HBcIgG and IgM, Anti-HCV) are negative were included in the study. Presence of HBV-DNA and HCV-RNA in plasma samples of patients was investigated by using COBAS® TaqMan® 48 Analyzer (for automated real-time PCR amplification and detection) in a quantitative fashion with COBAS Taqman kits (Cobas Taqman HBV v.2 and HCV v.2 Roche, USA)

Results: In 1 out of 121 hemodialysis patients (0.82%), HCV-RNA level was detected as 138.000 IU/ml, in 10 out of 121 hemodialysis patients (8.2%) HBV-DNA was at detectable level. While in 7 of 10 plasma samples (70%) in which HBV-DNA was detected, HBV-DNA level was < 6IU/ml, in 3 of 10 plasma samples (30%) HBV-DNA level was found as > 6IU/ml. HBV-DNA amounts belonging to 3 patients whose HBV-DNA level was > 6 IU/ml were found as 108 IU/ml, 157.000.000 IU/ml and 72.5 IU/ml.

Conclusion: It was found out that in hemodialysis patients whose serologic indicators for Hepatitis B and C are negative, occult Hepatitis B infection is seen 10 times more frequently than Hepatitis C infection. Positive demonstration of HBV DNA or HCV RNA in serum or liver is potentially seen in hemodialysis units. Incidence of occult hepatitis due to HBV or HCV in hemodialysis patients is of significant importance in terms of the probability of its transmission to other patients and healthcare staff and development of especially hepatitis reactivation or chronic liver disease in patients after kidney transplant.

For this reason, we believe it would be particularly useful to investigate the presence of occult hepatitis by molecular methods in hemodialysis patients especially scheduled for transplantation.

Keywords: Occult hepatitis, hepatitis B, hepatitis C, real-time PCR, hemodialysis patients.

Giriş

Okült hepatit B enfeksiyonu HBs Ag'si negatif olan bireylerde, kan ya da dokularda HBV-DNA'nın pozitif olması durumudur. Bu kişilerde anti-HBc ya da anti-HBs pozitif ya da negatif olabilir [1,2]. Serum HBV-DNA seviyeleri genellikle 104 copy/mL nin altındadır ve okült HBV enfeksiyonunun tanısı için hassas HBV-DNA PCR ölçümlerine gereksinim vardır [3].

Okült HCV enfeksiyonu, serumda anti-HCV ya da HCV-RNA saptanamazken, karaciğerde ya da periferik kan mononükleer hücrelerinde HCV-RNA'nın saptanmasıdır [4].

HBV ve HCV enfeksiyonlarının bulaş yolu benzer olduğundan bu iki virüsün koenfeksiyonu da sıktır. HCV enfeksiyonu olan bireylerde okült HBV enfeksiyonunun daha sık görülmesi, beklenmedik bir durum değildir. Diyaliz hastaları, yüksek düzeydeki kan transfüzyonları ve invaziv girişimlerin yanı sıra immünsüpresif olmaları nedeniyle de parenteral bulaşı olan enfeksiyonlar için

yüksek risk taşırlar [2].

Bu çalışmanın amacı, hemodiyalize giren, HBV ve HCV yönünden serolojik markerları negatif olan hastalarda plazma örneklerinde HBV-DNA ve HCV-RNA tayini ile okült HBV yada HCV enfeksiyonu sıklığının belirlenmesiydi.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Yozgat Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan BAP Proje onayı sonrası hastalardan gönüllü onam formu alınarak başlandı. Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi'nde hemodiyaliz tedavisi alan HBV ve HCV göstergeleri (HBsAg, HBcIgG ve IgM, Anti-HCV) negatif olan 121 erişkin hasta dahil edildi. Hastalar hemodiyaliz süresi, kan transfüzyonu öyküsü, ailede hepatit B ve C enfeksiyonu varlığı açısından sorgulandı. Hastalardan alınan plazma örneklerinde HBV-DNA ve HCV-RNA varlığı COBAS® TaqMan® 48 Analyzer (for automated real-time PCR amplification and

detection) cihazı kullanılarak COBAS Taqman kitleri (Cobas Taqman HBV v.2 ve HCV v.2 Roche, US) kiti ile kantitatif olarak araştırıldı. Hastalardan rutin olarak alınan tahlillerden ALT ve AST düzeyleri bakıldı.

Hastalardan alınan plazma örneklerinde high pure system viral nücleic acid kiti kullanılarak RNA ve DNA ekstraksiyonu manuel olarak yapıldı. HBV-DNA/HCV-RNA amplifikasyonu ve deteksiyonu için COBAS TaqMan HBV /HCV test v.2 ile gerçek zamanlı PCR cihazı (Cobas TaqMan Analyzer; Roche Molecular Systems, ABD) kullanıldı. Üretici firma önerilerine uygun olarak amplifiye edilen HBV-DNA ve HCV-RNA varlığı COBAS® TaqMan® 48 Analyzer (for automated real-time PCR amplification and detection) ile kantitatif olarak araştırıldı. Testin analitik duyarlılığı HBV için 6 IU/mL HCV için 25 IU/ml olup ve lineer aralık HBV'de 29-1.1 x10⁸ IU/mL iken HCV-RNA için 25-3.91x10⁸ IU/mL idi.

Bulgular

Toplam 121 hemodiyaliz hastasının dahil edildiği çalışmamızda hastaların tamamında ALT ve AST değerleri normal idi. Hastaların 1'inde (%0.82) HCV-RNA düzeyi (138.000 IU/ml olarak saptandı. On hastada (%8.2) HBV-DNA saptanabilir düzeyde idi. HBV-DNA saptanan 10 plazma örneğinin 7 (%70) 'sinde HBV-DNA düzeyi < 6IU/ml iken 3 (%30)'ünde HBV-DNA düzeyi > 6IU/ml olarak bulundu. HBV-DNA düzeyi > 6 IU/ml olan 3 hastaya ait HBV-DNA miktarları 108 IU/ml, 157.000.000 IU/ml ve 72.5 IU/ml olarak saptandı.

Tartışma

Okült HBV enfeksiyonu, kan transfüzyonu, organ transplantasyonu ya da hemodiyaliz sırasında bulaş riski taşır, kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenmelerine hatta fulminan hepatite neden olabilir [3]. Böbrek naklinden sonra hastalarda hepatit reaktivasyonu ya da karaciğer hastalığı gelişimi riski taşıdığı için de oldukça önemlidir [1]. İmmünesupresif hastalarda reaktivasyona ya da aktif hepatite neden olabilir, hepatit C de dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda hepatik fibrozisin progresyonunu arttırabilir. Sonuç olarak okült HBV enfeksiyonu hem direkt protoonkojenik etkisi ile hem de hepatik inflamasyon ve fibrosise neden olarak indirekt etkiyle hepatoselüler karsinom için bir risk faktörüdür [5]. Okült HBV enfeksiyonunun kan transfüzyonu, organ transplantasyonu ya da hemodiyaliz ile bulaşabileceği

bilinmekle birlikte ortak kullanım alanlarındaki temas ile bulaşabilmesine dair veriler sınırlıdır. Hu ve ark. yaptıkları çalışmada anne ya da babasında okült hepatiti olan çocuklarda enfeksiyon olabileceğini ve okült hepatitin kapalı temasla da bulaşabileceğini göstermişler [6].

Çalışmamızda anti-HCV'si negatif olan 121 hemodiyaliz hastasının bir tanesinde HCV- RNA pozitif saptandı (%0.82) ve HCV-RNA düzeyi 138.000 IU/ml idi. İran'da 70 anti- HCV'si negatif olan hemodiyaliz hastasında yapılan çalışmada, serum HCV-RNA ve karaciğer enzimleri ölçülmüş. Sırasıyla ALT ve AST seviyeleri hastaların %32.8 ve %1.4'ünde yüksek saptanmış. Hastaların %7.14'ünde hem ALT hem AST seviyesi yüksek saptanmış. HCV-RNA tüm anti-HCV negatif hemodiyaliz hastalarında negatif olarak bildirilmiştir. Anti-HCV ve HCV-RNA'sı negatif olan hastaların hiçbirinde periferik kan mononükleer hücrelerinde genomik HCV-RNA saptanmamıştır. Yükselmiş karaciğer enzimlerine rağmen hiçbir hastada HCV-RNA pozitif saptanmaması nedeniyle hemodiyaliz hastalarında okült hepatit sıklığının araştırılması için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir [7].

Barril ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada anormal karaciğer enzimyüksekliği olan 109 hemodiyaliz hastası incelenmiştir. Bu çalışmada real-time PCR ya da insitu hibridizasyon testleri kullanılarak genomik ya da antigenomik HCV-RNA ölçümleri yapılmış. Genomik HCV-RNA ölçümleri ile hastaların %45'inde okült hepatit C saptanmış ve bu hastaların %53'ünde HCV replikasyonunun devam ettiği antigenomik HCV-RNA ölçümü ile gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastalarda karaciğer enzimleri normaldi ve okült HCV insidansı %0.82 idi, bu çalışmada ise karaciğer enzim yüksekliği olan hastalardaki okült HCV insidansı çok daha yüksek saptanmış ve nedeni bilinmeyen karaciğer enzim yüksekliği olan hemodiyaliz hastalarında okült HCV enfeksiyonu insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir [4].

Grabarczyk ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kan bağışı yapılan örneklerde HCV-RNA 1/119235 seronegatif hastada pozitif saptanırken HBV-DNA 1/61,047 oranında pozitif bulunmuştur. Bu sonucun belki de HBV-DNA ölçümlerinin daha sensitif olmasından dolayı olabileceği rapor edilmiştir [8]. Bizim çalışmamızda da okült HBV enfeksiyonu sıklığı, okült HCV enfeksiyonu sıklığından on kat daha fazla saptandı.

Okült HBV enfeksiyonu sıklığı, HBV enfeksiyon sıklığındaki endemik farklılıklar ve kullanılan yöntemlerin sensitivite ve spesifitesine bağlı olarak farklılıklar gösterir [5].

Çalışmamızda okült HBV enfeksiyonu sıklığını %8.2 olarak saptadık. Sav ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sürekli ayaktan peritoneal diyaliz uygulanan hastalardaki okült HBV sıklığı %9.8 olarak bildirilmiştir [9].

Helaly ve ark.'nın Mısır'da yaptıkları bir çalışmada son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyalize giren ve HBsAg negatif olan 100 hasta incelenmiştir. HBV-DNA düzeyi PCR yöntemiyle hastaların %32'sinde ölçülebilir düzeylerde saptanırken, AST ve ALT düzeyleri hastaların %21'inde yüksek saptanmış [10].

Mısır'da Mandour ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hemodiyaliz tedavisi alan ya da kronik HCV enfeksiyonu olan hastalar okült hepatit B enfeksiyonu sıklığı açısından karşılaştırılmışlar. Bunun için 165 hemodiyaliz hastası ve 210 kronik HCV enfeksiyonu olan hasta incelenmiştir. HBs antijeni tüm hastalarda negatif iken hemodiyaliz hastalarının %49.1'inde ve kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların %25.2'sinde anti-HBc pozitif saptanmıştır. Sonuçta kronik HCV enfeksiyonu olan hastalardaki okült HBV enfeksiyonu sıklığı %8.5, hemodiyaliz hastalarındaki okült hepatit B sıklığı ise %1.8 olarak bildirilmiştir [11].

Japonya'da 1860 hemodiyaliz hastasının incelenip HBV insidansı ve okült HBV insidansının araştırıldığı bir çalışmada, 1812 HBsAg negatif hastanın sadece iki tanesinde HBV-DNA saptanabilmiş. Bunlardan bir tanesinde anti-HBc ve anti-HBs negatif iken diğerinde sadece anti-HBc pozitif imiş ve okült hepatit B enfeksiyonu prevalansı %0.11 olarak belirtilmiştir [12].

Afrika'da bir şehir hastanesinde yapılan çalışmada 314 hastada rutin serolojik testler ile birlikte HBV-DNA testi PCR ile çalışılmış. Hastaların %16'sında kronik HBV enfeksiyonu saptanırken, 94 hastada (%30) HBs antijeni negatif olduğu halde HBV-DNA saptanmıştır. Ortalama viral yük kronik HBV enfeksiyonu olanlarda okült enfeksiyonu olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Okült HBV hastalarında viral yük relatif olarak düşük bulunduğu halde 19 okült HBV hastasında (%20) viral yük 104 IU/ml'den yüksek bildirilmiştir [13].

Yüksek okült HBV insidansı, dünya genelinde yüksek endemik alanlar ile ve kan transfüzyonu güvenliği ile ilgilidir. Bu nedenle endemik bölgelerde transfüzyon öncesinde kan örneklerinin nükleik asit testlerinin ve

/veya anti-HBc ölçümlerinin HBV enfeksiyon bulaş riskini azaltmak amacıyla test edilmesi önerilmektedir. Nijerya'da yapılan bir çalışmada 429 kan donörü arasında yapılan bir çalışmada 72 hasta DNA taraması ile okült HBV enfeksiyonu olarak tanımlanmış, 72 okült HBV hastasının 48 tanesinde (%67) anti-HBc pozitifliği, 25 tanesinde (%35) anti-HBs pozitifliği ve 2 tanesinde (%3) HBe antijen pozitifliği saptanmıştır. Okült HBV olan 72 olguların 31'inde (%43) anti-HBc, anti-HBs ya da HBeAg biri pozitif iken, 21'inde (%30) anti-HBc ve anti-HBs ikisi de pozitif saptanmıştır. Hiçbirinde bu üç serolojik testin üçü birden pozitif değilmiş ve viral yük 50 kopya/mL'in altında ölçülmüştür [14].

Çalışmalar HBsAg negatif olan hepatit B vakalarında serum HBV-DNA seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Kantitatif PCR ölçümlerindeki gelişmeler daha düşük HBV-DNA seviyelerinin tespit edilmesine fayda sağlamıştır. HBV-DNA seviyeleri, HBsAg negatif olan vakalarda mililitrede 103 genomun altında, ortalama mililitrede 102 olarak saptanırken HBsAg pozitif, HBeAg pozitif olanlarda 104 ve HBsAg pozitif ve HBeAg pozitif olan vakalarda 108 olarak saptanmış [15]. Bizim çalışmamızda hastaların HBsAg negatif idi ve HBV-DNA saptanan 10 plasma örneğinin 7 (%70)'ünde HBV-DNA düzeyi < 6IU/ml iken 3 (%30)'ünde HBV-DNA düzeyi > 6IU/ml olarak bulundu. HBV-DNA düzeyi > 6 IU/ml olan 3 hastaya ait HBV-DNA miktarları 108 IU/ml, 157.000.000 IU/ml ve 72.5 IU/ml olarak saptandı.

Sonuç

Serumda, veya karaciğerde HBV-DNA veya HCV-RNA pozitifliği hemodiyaliz ünitelerinde potansiyel bulaş kaynağıdır. Çalışmalarda okült hepatit B ve C prevalansı oranları çeşitli faktörlere bağlı olarak farklılık gösterir. Bizim çalışmamızda hepatit B ve C yönünden serolojik göstergeleri negatif olan hemodiyaliz hastalarında okült hepatit B enfeksiyonu sıklığı hepatit C enfeksiyonundan yaklaşık 10 kat daha fazla oranda saptandı. Hemodiyaliz hastalarında HBV veya HCV'ye bağlı okült hepatit varlığı diğer hastalara ve sağlık personeline bulaş olasılığı ve böbrek naklinden sonra hastalarda özellikle hepatit reaktivasyonu veya kronik karaciğer hastalığı gelişmesi açısından önemlidir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Kasapoğlu B, Türkay C. Okült (OCCULT) Hepatit B Enfeksiyonu. *Güncel Gastroenterol Haziran 2007*;11;51-6.
2. Gutierrez-Garcia ML, Conrado M Rodriguez F, Navarro JL, Garcia IB. Prevalence of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol 2011*;28:1538-42.
3. Hu KQ Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hep 2002*; 9: 243-57.
4. Barril G, Castillo I, Arenas MD, et al. Occult hepatitis C virus infection among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol 2008*;19:2288-92.
5. Kwak MS, Kim YJ. Occult hepatitis B virus infection. *World j Hepatol 2014*; 27;6:860-9.
6. Hu LP, Liu DP, Chen QY, et al. Occult HBV infection may be transmitted through close contact and manifest as an overt infection. *PLoS One 2015*;12;10:1371-83.
7. Eslamifar A, Ramezani A, Ehteram H, et al. Occult hepatitis C virus infection in Iranian hemodialysis patients. *J Nephropathol 2015*;4:116-20.
8. Grabarczyk P, Kopacz A, Sulkowska E, et al. Blood donors screening for blood born viruses in Poland. *Przeql Epidemiol 2015*;69:473-7.
9. Sav T, Gursoy S, Torun E, et al. Occult HBV infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Ren Fail 2010*;32:74-7.
10. Helaly GF, El Ghazzawi EF, Shawky SM, Farag FM. Occult hepatitis B virus infection among chronic hemodialysis patients in Alexandria, Egypt. *J Infect Public Health 2015*;8:562-9.
11. Mandour M, Nemr N, Shehata A, Kishk R, Badran D, Hawass N.A. Occult HBV infection status among chronic hepatitis C and hemodialysis patients in Northeastern Egypt: regional and national overview. *Rev soc Bras Med Trop 2015* ;48:258-64.
12. Katayama K, Sato T, Do SH, et al. Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients in Japan: Prevalence, incidence and occult hepatitis B virus infection. *Hepatol Res 2015*.
13. Apica BS, Seremba E, Rule J, Yuan HJ, Lee WM. High prevalence of occult hepatitis B infection in an African urban population. *cJ Med Virol 2015*.
14. Oluyinka OO, Tong HV, Bui Tien S, et al. Occult hepatitis B virus infection in Nigerian blood donors and hepatitis B virus transmission risks. *PLoS One 2015*;6;10.
15. 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.

Sorumlu Yazar: Aydın Çifci, Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenışehir,
Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye
E-posta: dr.aydin.71@hotmail.com