

# Gizli Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

## Occult Hepatitis B Virus Infection

Dr. Mehmet DEMİR,<sup>a</sup>  
Dr. Hüseyin Savaş GÖKTÜRK,<sup>b</sup>  
Dr. Ender SERİN<sup>c</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları Bölümü,  
Erzurum Numune Hastanesi,  
Erzurum

<sup>b</sup>İç Hastalıkları Bölümü,  
Başkent Üniversitesi,  
Konya Araştırma ve  
Uygulama Merkezi, Konya

<sup>c</sup>İç Hastalıkları Bölümü,  
Başkent Üniversitesi,  
Yüreğir Hastanesi, Adana

Geliş Tarihi/Received: 03.04.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.08.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Mehmet DEMİR  
Erzurum Numune Hastanesi,  
İç Hastalıkları Bölümü, Erzurum,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drmehtemdemir@yahoo.com

**ÖZET** Gizli Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu HBsAg (-) kişilerde HBV genomunun karaciğer ve/veya serumda tespit edilmesi olarak tanımlanmıştır. Gizli HBV enfeksiyonuna sahip hastaların büyük bir çoğunluğu asemptomatik olup genellikle tarama sırasında tespit edilirler. Bazı olgular da HBsAg'nin üretilmediği mutant enfeksiyonu ile ama sıklıkla virüs replikasyonunun baskılanması ile ilişkilidir. Gizli HBV enfeksiyonu tüm dünyada görülen klinik bir durumdur. Coğrafik değişkenlik ve çalışmalarda kullanılan PCR yöntemlerinin duyarlılığının ve özgülüğünün farklı olması nedeniyle, değişik risk gruplarında ve sağlıklı kişilerde çok farklı sıklıkta bildirilmiştir. Gizli HBV enfeksiyonun kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu ile geçmesi, immünoşüpresif hastalarda HBV'nün reaktivasyonuna neden olması klinik önemini artırmaktadır. Hepatosellüler kanser (HSK) gelişimine yatkınlık sağladığına yönelik güçlü veriler mevcuttur. Gizli HBV enfeksiyonu ile nedeni bilinmeyen kronik karaciğer hastalığında fibrozisin ilerleyişinde artış, siroz gelişimi ve hepatosellüler kanser ile ilişkili olabileceğine yönelik çalışmalar bildirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B virus; gizli; sıklık; bulaşma; karaciğer hastalıkları

**ABSTRACT** Occult Hepatitis B virus (HBV) infection can be defined as the presence of HBV-DNA in liver and/or blood in the absence of detectable serum hepatitis B surface antigen (HBsAg). The great majority of the patients with occult hepatitis B are asymptomatic and usually detected during screening. Occult HBV status is associated in some cases with mutant viruses undetectable by HBsAg assays, but more frequently it is due to a strong suppression of viral replication. Occult HBV infection is an entity with world-wide diffusion, although the available data of prevalence in various categories of individuals are often contrasting because of the different sensitivity and specificity of the methods used for its detection in many studies. The clinical significance of occult HBV infection is the transmission of HBV via blood transfusion or organ transplantation and its acute reactivation when an immunosuppressive status occurs. Several reports indicate that occult HBV infection is associated with the progression of liver fibrosis, cirrhosis development also in patients with cryptogenic liver disease and hepatocellular carcinoma.

**Key Words:** Hepatitis B virus; occultism; prevalence; transmission; liver diseases

**Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2009;16(1):11-20**

**H**epatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılık, akut hepatit, kronik hepatit, fulminan hepatit, siroz ve hepatosellüler kanser (HSK)'e neden olan önemli halk sağlığı problemlerinden biridir.<sup>1</sup> HBV'nün dünya üzerindeki sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilgili özellikler göstermektedir. Kıtalar, ülkeler ve hatta bölgeler arasında farklılıklar vardır.<sup>1,2</sup> Dünyada, enfeksiyon alınma yaşı ve sık görülen bulaş yoluna göre yüksek (sıklığı %8-15 arası olan toplumlar), orta (sıklığı %3-7 arası olan toplumlar) ve düşük (%2'den az olan toplumlar) derecede olmak

üzere 3 farklı endemisite bölgesi bulunmaktadır. Ülkemiz Güney Avrupa, İtalya, Yunanistan gibi orta derecede endemisite bölgesi (sıklığı %3-7 arası olan toplumlar) içerisinde ve yaklaşık olarak 3-4 milyon kişinin hepatit B virüsünü taşıdığı tahmin edilmektedir.<sup>3</sup> Hepatit B virüs enfeksiyonu perinatal ve çocukluk döneminde subklinik veya aniklinik bir seyir gösterir ve oldukça yüksek oranda kronikleşme riski taşır. Kronikleşme oranı %70-90 arasında değişmektedir. Erişkinlerde ise bu risk oldukça düşük olup, yaklaşık %5 civarındadır.<sup>1,2</sup> Kronik HBV hepatitinin doğal seyrinde üç klinik tablo söz konusudur.<sup>1</sup>

1. HBeAg(+) kronik hepatit; klinik ve histopatolojik kronik hepatit bulguları ile birlikte serolojik olarak HBsAg(+)’liği, HBeAg(+)’liği ve genellikle serum HBV DNA düzeylerinin 100.000 kopya/ml’den fazla olması

2. HBeAg(-) kronik hepatit; klinik ve histopatolojik kronik hepatit bulguları ile birlikte serolojik olarak HBsAg(+)’liği, HBeAg(-)’liği ve genellikle serum HBV DNA düzeylerinin 100.000 kopya/ml’nin altında olması

3. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı; klinik ve histopatolojik bulguların normal olmasına rağmen, HBsAg’nin 6 aydan fazla, devamlı pozitif olması ile karakterizedir. HBeAg(-) ve Anti-HBe(+) olup, HBV DNA PCR yöntemi ile negatif veya çok düşük düzeylerde saptanır.

Bunların dışında son dönemlerde özellikle HBV enfeksiyonu için riske sahip kişilerde klinik ve histopatolojik bulguların normal, HBsAg(-) olmasına rağmen, serum ve/veya karaciğer dokusunda HBV DNA(+)'liği ile karakterize klinik bir tablo olarak 'gizli HBV enfeksiyonu' tanımlanmıştır. Günümüzde gizli HBV enfeksiyonunun, HBV enfeksiyon spekturumundaki gerçek yeri çok iyi bilinmemektedir. HBV enfeksiyonu ile ilgili uzun dönem çalışmalar HBsAg'nin uzun süre serumda tespit edilememesine rağmen, HBV DNA'nın uzun yıllar serumda (%28) ya da karaciğer dokusunda (%94) tespit edilebilir düzeyde devam ettiğini göstermiştir.<sup>4,5</sup> Gizli HBV enfeksiyonu karaciğer hastalığı olmayanlarda, örneğin kan vericileri gibi, karaciğer enzim düzeylerinin normal olduğu kişilerde ve genel popülasyonda da gözlenmiştir.<sup>6-9</sup>

## GİZLİ HBV ENFEKSİYONUN TANIMI

Gizli HBV enfeksiyonu HBsAg(-) kişilerin serum örnekleri veya karaciğer dokusunda HBV DNA'nın tespit edilmesi olarak tanımlanır.<sup>10</sup> Duyarlılıkları hibridizasyon yöntemine göre daha yüksek olan polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR) geliştirilmesi, gizli HBV enfeksiyonunun tanımlanmasını sağlamıştır. Daha önceleri HBsAg(-) hastalar HBV ile hiç karşılaşmamış veya HBV enfeksiyonu geçirmiş veya iyileşmiş olarak değerlendirilirdi. Konakçının immün cevabı yeterince güçlü ise virüsün çoğalmasını baskılayarak tespit edilemeyecek seviyelere indirebilmektedir. Ancak konakçının immün cevabı yeterince güçlü değil ise hibridizasyon yöntemleri ile tespit edilemeyecek fakat PCR yöntemi ile ölçülebilecek düzeyde HBV DNA kalmakta ve gizli hepatit B adını almaktadır.<sup>10</sup> Çoğunluğunda HBV DNA düzeyleri 10<sup>4</sup> kopya /ml altında (tipik 10<sup>1</sup>-10<sup>3</sup> kopya /ml arasında)'dır.<sup>11</sup> Ayrıca bununla ilişkili olarak, daha önce iyileşmiş ama sonrasında immünsüprese olanlarda tekrarlayan (rekürren) HBV enfeksiyonu tanımlanmıştır.<sup>12</sup>

## GİZLİ HBV ENFEKSİYONU VE HBV DNA TAYİNİ

Tanım gereği gizli HBV enfeksiyon tanısının konulması için HBV DNA'nın karaciğer ya da serumda tespit edilmesi zorunludur. Serum HBV DNA'sı (+) olanlarda mutlaka karaciğer dokusunda DNA görülmekte iken, karaciğerde HBV DNA yok ise, serumda tespit edilememektedir.<sup>13</sup> HBV DNA'nın konsantrasyonu seruma göre karaciğerde daha yüksek olmaktadır. Serumdaki HBV DNA, sadece sitop-lazmik veya entegre DNA'nın normal hepatosit döngüsü sırasında salınmasından kaynaklanmamaktadır. Çünkü karaciğer ve serumdaki DNA moleküllerinin yapısı farklıdır. Karaciğerde gösterilen DNA kapalı sirküler tarzda iken, serumdaki tipik enfeksiyöz virondakine benzer kesilmiş halka şeklindedir.<sup>14</sup> Bu nedenlerden dolayı gizli HBV enfeksiyonunun tespiti için karaciğer örneklerinde DNA saptanması en doğru yöntem olacaktır. Bununla beraber, KC doku örneğinin elde edilmesi birçok hastada uygulanamayan KC iğne biyopsisi ile olabilmektedir. Bu yüzden, halen gizli HBV tanısı için kullanılan altın standart testler PCR tekniği ile HBV genom yapısına spesifik en az 3 fark-

lı oligonükleotid primerleri kullanılarak yapılmaktadırlar. Bu yaklaşımla, en az 2 farklı primer ile HBV DNA'nın saptanması halinde gizli HBV enfeksiyonu için pozitiflik düşünülebilir. Verilerin standardizasyonu yokluğundan dolayı HBV DNA tespitinde kullanılan yöntemlerin direkt karşılaştırılması mümkün değildir. Gizli HBV enfeksiyonlu kişilerin serum DNA titresi sıklıkla birçok kantitatif yöntemlerle tespit edilebilir düzeyin altındadır. Nested PCR, Real time PCR, nükleik asit amplifikasyon (NAT) testi en çok kullanılan, duyarlılıkları diğer yöntemlere göre daha fazla olan yöntemlerdir.<sup>10</sup> Duyarlı PCR yöntemlerinde, non-HBV DNA hedeflerinin çoğaltılması veya kontaminasyon nedeniyle yanlış pozitiflik riski bulunabilmektedir. Birden fazla genomik (S,X geni) segmentin çoğaltılması, işaretlenmiş DNA probleminin hibridizasyonu veya amplikonların dizilimi ile spesifite artırılabilir, kontaminasyon engellenmiş olur.<sup>15</sup> S gen mutasyonu olan hastalarda olmayanlara göre serum HBV DNA titreleri daha yüksek bulunmuştur.<sup>16</sup> Periferik kan hücrelerinde olduğu gibi, ekstrahepatik dokularda da düşük düzeyde HBV çoğalması olabilmektedir.<sup>17</sup>

## GİZLİ HBV ENFEKSİYON SIKLIĞI

Tüm dünyada görülen klinik bir durumdur. İlk yapılan çok uluslu bir çalışmada çeşitli nedenlerle (al-

kolik hepatit, kronik idiyopatik hepatit, HSK gibi) karaciğer biyopsisi yapılmış HBsAg(-) hastaların parafin blokları incelenmiş olup, bunların karaciğer dokusunda nested PCR yöntemiyle gizli hepatit B prevalansı İtalya'da %11, Hong Kong'ta %6.9, İngiltere'de %0 bulunmuştur.<sup>18</sup> Bizim merkezimizde serum HBsAg(-), AntiHBc(+), HBV DNA(-) 12 karaciğer transplantasyon donöründen sadece birinin (%8.3) karaciğer dokusunda nested PCR ile HBV DNA tespit edilmiştir.<sup>19</sup>

Gizli HBV enfeksiyon sıklığını sağlıklı kişilerde araştıran birçok çalışma mevcuttur (Tablo 1). İlk topluma dayalı çalışma Kuzey Amerika'dan Kanada'da yapılmıştır. Daha önce hepatit B geçirenlerde gizli hepatit B prevalansı %18 iken, seronegatif (tüm HBV belirteçleri negatif) olanlarda %8.1 olarak bulunmuştur.<sup>15</sup> Yaş, cinsiyet ve karaciğer biyokimyasal testlerinin gizli HBV enfeksiyonunu tespit etmede yetersiz olduğu gösterilmiştir. Hindistan'da 30 853 kan vericisini içeren çalışmada antiHBs ve antiHBc (+)'liği olanlarda %27.2, izole antiHBc (+)'liği olanlarda ise %20.8 oranında HBV DNA(+)'liği tespit edilmiştir.<sup>20</sup> Yine Hindistanda HBsAg, anti HCV, HIV-1 ve diğer risk faktörlerini içermeyen 100 kan vericinin hiçbirinde gizli HBV enfeksiyonu saptanmamıştır.<sup>21</sup> Meksikada yapılmış bir çalışmada 11.240 kan vericisi taranmış olup, izole antiHBc pozitifliği

**TABLO 1:** Sağlıklı kişilerde gizli Hepatit B enfeksiyon sıklığı.

Kaynak	Ülke	Popülasyon	Taranan kişi sayısı	Anti-HBc + HbsAg -	Anti-HBs + Anti-HBc + (HBV DNA+)	İzole Anti-HBc (HBV DNA+)
Minuk <sup>15</sup>	Kanada	Genel	616		80 *(%18)	
Chaudhuri <sup>20</sup>	Hindistan	Kan vericisi	30.853		230 *(%27.2)	147 *(%20.8)
Duseja <sup>21</sup>	Hindistan	Kan vericisi			100 *(%0)	
Garcia-Montalvo <sup>22</sup>	Meksika	Kan vericisi	11.240			158*(%8.23)
Hennig <sup>9</sup>	Almanya	İlk kez kan vericisi	14.251	200	180	20 *(%15)
Jilg <sup>33</sup>	Almanya	Genel	5.305	544	432	81 *(%7.7)
Tseliou <sup>24</sup>	Yunanistan	Kan vericisi	10.629	2.050	1543	507 *(%0)
Zervou <sup>25</sup>	Yunanistan	Kan vericisi	6.696	282	177	105 *(%0)
Bart <sup>26</sup>	İsviçre	Kadınlar	9.006	571	467	104 *(% 0)
Kleinman <sup>32</sup>	ABD	Kan vericisi		1.231	844	387 *(%3.7)
Almeida-Neto <sup>27</sup>	Brezilya	Kan vericisi				112 *(%0)
Ren <sup>29</sup>	Çin	Kan vericisi				297 *(%0.3)
Sato <sup>30</sup>	Japonya	Kan vericisi	540.161	14.963		1103 *(%1.1)
Bervil <sup>31</sup>	Suudi Arabistan	İlk kez kan vericisi	6.035			125 *(%3.2)
Allain <sup>28</sup>	İngiltere	Kan vericisi	103.869	586	515	69 *(%0)

\* Gruplardaki gizli HBV sıklığı

saptanan kan vericilerinde %8.23 gizli hepatit B enfeksiyonu tespit edilmiştir.<sup>22</sup> İzole antiHBc durumu, diğer HBV belirteçleri bulunmayıp sadece antiHBc(+)’liği olarak tanımlanır. Daha önceleri gizli HBV enfeksiyonun önemli göstergesi olarak düşünülmüş, hatta bazı çalışmalarda izole antiHBc’nin varlığı HBV DNA(-) olsa bile gizli hepatit B’nin göstergesi olarak kullanılmıştır.<sup>23</sup> Fakat son dönemlerde yapılan büyük bir çalışma, izole anti-HBc’li kişilerde görülen gizli HBV sıklığının, anti-HBs kişilerden farklı olmadığını düşündürmüştür.<sup>20</sup> Yunanistan’dan bildirilen çok geniş çaplı 2 çalışmada, ayrıca Brezilya, İngiltere ve İsviçre’den bildirilen çalışmalarda izole antiHBc(+)’liğine sahip kişilerde gizli HBV enfeksiyonu saptanmamıştır.<sup>24-28</sup> Bunlara karşın izole antiHBc(+)’liğine sahip kan vericilerinde gizli HBV sıklığı Çin’de %0.3 oranında, Japonya, Suudi Arabistan ve ABD’de %1-3 ve Almanya’da %8-15 oranları arasında bildirilmiştir.<sup>29-33</sup> Bizim merkezimizde ise HBsAg(-), antiHBc(+) (antiHBs pozitif veya negatif) kan vericilerinde (çalışmada kontrol grubu) gizli HBV enfeksiyonunu %3 olarak saptadık. Gizli HBV enfeksiyon sıklığını, antiHBs, antiHBc, antiHBe pozitif olup olmaması da etkilemektedir. Yalnızca AntiHBc(+) olanlarda, negatif olanlara göre gizli hepatit B sıklığı daha yüksek saptanmıştır.<sup>14,34</sup> Gizli hepatit B’si olanların %35’inde antiHBs(+), %42’sinde antiHBc(+), %22’sinde hem antiHBs hem de antiHBc(-) bulunmuştur. Gizli hepatit B’si olanlarda olmayanlara göre antiHBs, antiHBc, antiHBe antikör titrelerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.<sup>34</sup>

Gizli hepatit B görülme oranı, hepatit B’nin risk faktörlerine bağımlı olarak özel gruplarda değişik sıklıkta bildirilmiştir (Tablo 2). Nedeni viral kökenli olmayan kronik karaciğer hastalığına sahip kişilerin karaciğer dokusunda %13-71, serumda %5-55 oranında rastlanmıştır.<sup>34-36</sup> Nedeni bilinmeyen karaciğer hastalıklarında ise %10,8-%30 oranları arasında saptanmıştır.<sup>37</sup> HSK’li hastalarda ise %5-56 oranında bildirilmiştir.<sup>38,39</sup> HCV enfeksiyonu olmayan hemodiyaliz hastalarında %0-3.8, HCV enfeksiyonuna sahip hemodiyaliz hastalarında %0-36, HCV-RNA (+) intravenöz ilaç kullananlarda %45, hemofili hastalarında %53, immün sistemi baskılanmış HBsAg(-) kanserli hastalarda %11, HIV(+) hastalarda %0-51, HbsAg taşıyıcıların aile bireylerinde %10 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca

**TABLO 2:** Gizli hepatit B için riskli gruplar.

Klinik gruplar	Gizli HBV enfeksiyon sıklığı
Hepatosellüler kanser	%5-56
Viral etyolojiye sahip olmayan kronik karaciğer hastaları	%13-71
Kriptojenik siroz	%10-30
Intravenöz uyuşturucu kullanıcıları	
(HCV-RNA+)	%45
İmmünoşüpresif hastalar	%11
HBsAg taşıyıcıların aile bireyleri	%10
HIV (+) hastalar	%20
Hemofili hastaları	%53
Hemodiyaliz hastaları (HCV-RNA+)	%36
Hemodiyaliz hastaları (HCV-RNA-)	%2,7
Diabetes mellitus	%11

yaptığımız çalışmada tip 2 diabetes mellituslu hastalarda gizli HBV enfeksiyon sıklığını, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptadık (%11 karşın %3).<sup>37-51</sup>

Gerek genel toplumda, gerekse riskli gruplarda gizli HBV enfeksiyon sıklığı çok geniş aralıklarda bildirilmiştir. Bu farklılıktan coğrafik değişiklik ve kullanılan PCR yöntemlerinin duyarlılığı, özgüllüğü ve çalışmaya alınan kişilerin seçiminin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.<sup>52,53</sup>

## GİZLİ HBV ENFEKSİYONUN OLUŞUM MEKANİZMASI

Gizli HBV enfeksiyonu oluşum mekanizması tartışmalıdır.<sup>54</sup> Bu konuda birçok açıklama öne sürülmüştür;

**S Bölgesinde mutasyon:** Pre S/S bölgelerindeki herhangi bir mutasyon HBsAg antijenitesini veya üretimini etkileyebilir. Bazı gizli HBV enfeksiyonlu hastalarda belli pre S/S mutasyonları (aminoasid [aa] 124-147, aa 98-156) gösterilmiştir.<sup>55,56</sup> Tek bir mutasyon tanımlanmamasına rağmen, aynı bölgedeki mutasyonların sıklığının artması en azından bazı hastalarda patogenezden sorumlu olabilir.<sup>56</sup>

**Genoma integrasyon:** Gizli HBV enfeksiyonu tespit edilen hastalarda genoma entegre veya serbest epizomal HBV DNA molekülleri gösterilmiştir.<sup>57</sup> HBV DNA entegrasyonu virüs DNA zincirinin yeniden düzenlenmesine neden olabilir. Sonuç olarak HBsAg ekspresyonu azalabilir veya durabilir. Gizli HBV enfeksiyonu olan HSK’lilerde HBV entegrasyon sıklığı fazla bulunmuştur.<sup>58</sup>

Periferik kandaki mononükleer hücrelerde (PKMH) HBV enfeksiyonu: Akut ve kronik HBV enfeksiyonu sırasında PKMH'de HBV DNA sıktır.<sup>58</sup> HBV'ye bağlı karaciğer hastalığı nedeni ile karaciğer nakli olan hastalarda yüksek doz hiperimmünglobulin verilmesi serumda HBsAg'nin ve karaciğerde HBV DNA'nın negatif kalmasını sağlar, bununla birlikte bu hastalarda PKMH'de HBV DNA varlığı gösterilmiştir.<sup>59</sup> Bu durum karaciğer nakli sonrasında nüks HBV enfeksiyonlarından sorumlu olabilir.

HBV içeren immün kompleksler: Akut HBV enfeksiyonu ardından antiHBs oluşsa bile, kanda immünglobulin ile kompleks halinde HBV partiküllerinin varlığı devam edebilir.<sup>60</sup> HBV içeren immün komplekslerin nasıl devamlılığını sürdürdüğü belli değildir. Kronik HBV enfeksiyonu sonrasında HBsAg negatifleşip HBV DNA PCR ile pozitif saptanan gizli HBV enfeksiyonlu hastaların serumlarında ise HBV içeren immün kompleksler bulunmamıştır.<sup>60</sup>

Konak immün cevabı: HBV enfeksiyonunun seyri, konak immün cevabı ile viral replikasyon oranının dengesine bağlıdır. Virus eliminasyonunda hem hücresel, hemde hümmoral faktörler rol oynar. HBV proteinlerine karşı gelişen multispesifik yeterli T hücre cevabı ile virüs klirensi sağlanırken, yetersiz immün cevap, virüsün kalıcı olmasına neden olur.<sup>43</sup> Teorik olarak konak immün cevabın azalması gizli HBV enfeksiyonu gelişimini kolaylaştırır. Karaciğer nakli sonrasında immüsupresyon ile HBV enfeksiyonunun nüks etmesi buna bir örnektir.

Koenfeksiyon: Kronik C hepatitli hastalarda gizli HBV enfeksiyonu sıktır. Kronik HBV ve HCV koenfeksiyonunda HBV DNA düzeyi düşük olma eğilimindedir ve önemli oranda HBsAg klirensi gerçekleşir.<sup>31</sup> Çalışmalar HCV 'core' proteininin HBV replikasyonunu engellediğini göstermiştir.<sup>31</sup>

Diğer olası mekanizmalar: Nükleotid dizi analizlerine göre HBV'nün A'dan F'ye kadar 6 farklı genotipi tespit edilmiştir.<sup>43</sup> Genotip hastalık aktivitesini, prognozunu ve tedaviye cevabı etkilemektedir. Gizli HBV enfeksiyonlu hastaların %61'i genotip D'dir. Buna karşılık HBsAg (+) hastaların %53'ü genotip A'dır.<sup>55</sup> Bu sonuçlar da gizli HBV enfeksiyonu gelişiminde genotipin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Türkiye'deki HBV virus genotipi D'dir, diğer tipler nadir olarak görülmektedir.<sup>54</sup>

## GİZLİ HBV ENFEKSİYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ

HBV'nün organ ve kan transfüzyonu ile bulaşma neden olması, immünsüpresyonlu kişilerde HBV enfeksiyonunun reaktivasyonuna neden olması klinik önemini arttırmaktadır. HSK gelişimine yatkınlık sağladığına yönelik güçlü veriler mevcuttur. Bunlara ek olarak, nedeni bilinmeyen kronik karaciğer hastalığında fibrozisin ilerleyişinde artış ve siroz gelişimi ile ilişkili olabileceğine yönelik birçok çalışma bildirilmiştir (Tablo 3).

Gizli HBV enfeksiyonuna sahip hastaların büyük bir çoğunluğu asemptomatik olup genellikle tarama sırasında tespit edilirler. AntiHBs(+) gizli HBV enfeksiyonlu hastaların hepsinin normal serum ALT ve AST düzeyine sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.<sup>61</sup> Yapılan bir çalışmada antiHBs ve antiHBc(+)'liği olan gizli viral B hepatitli kan vericisi 20 hastada yapılan tetkikler sonucu, biyolojik ve histopatolojik olarak karaciğer hastalığı saptanmamıştır.<sup>62</sup> Başka bir çalışmada gizli hepatitli 19 hastanın serum ALT ve AST değerleri normal olarak bulunmuştur.<sup>63</sup> Yapılan bir diğer çalışmada serum ALT yüksekliği nedeni ile araştırılan 1000 hastanın 19'unda gizli hepatit B tespit edilmiştir.<sup>64</sup>

## GİZLİ HBV ENFEKSİYONUN BULAŞTIRICILIĞI

Günümüzde gizli HBV enfeksiyonunun toplum sağlığı açısından belki de en önemli özelliği HBV'nün bulaşına neden olmasıdır. Gizli hepatit B'nin bulaştırıcılığı diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi, 2 ana faktöre bağlıdır; enfeksiyöz doz ve konakçının immün sistemi. Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonla verildiği göz önüne alındığında herhangi bir miktarda HBV DNA'nın varlığı kişiyi enfekte edebilir. Rutin yapılan HBsAg taramaları ile HBV enfeksiyonu bulaşma riski 1/63.000'dir.<sup>65</sup> Gizli HBV enfeksiyonunun buna katkısı olduğu düşünülmektedir. Bazı ülkelerde HBV prevalansı düşük oldu-

**TABLO 3:** Gizli hepatit B enfeksiyonunun klinik önemi.

Klinik gruplar
HBV'nün bulaşına neden olması (transfüzyon, organ nakli)
İmmünsüpresif hastalarda HBV enfeksiyonunun reaktivasyonu
HSK gelişimine yatkınlık sağlaması
Kronik karaciğer hastalığında fibrozisin progresyonu, antiviral tedaviye kötü yanıt

ğundan, istatistiksel başarı sağlamak için çok geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu da maliyeti çok yükseltmektedir. İngilterede 20.000 kan ünitesinde, alıcı verici prospektif olarak izlenmiş, hiçbirinde HBV bulaşı görülmemiştir.<sup>66</sup>

Gelişmekte olan ülkelerde, HBV sıklığı yüksek, dolayısı ile transfüzyon sonrası hepatit daha sık görülmektedir. Hindistan'da yapılmış bir çalışmada, kardiyak cerrahi nedeniyle 3-9 ünite kan alan hastalarda %10 oranında HBV enfeksiyonu olduğu gösterilmiş, HBsAg(-) olmasına karşın 24 ünitenin 11'inin HBV DNA taşıdığı rapor edilmiştir.<sup>56</sup> Yüksek sıklıkta HBV DNA'ya karşın rölatif olarak düşük oranda transfüzyon sonrası hepatit gelişimi, tüm HBV DNA taşıyan ünitelerin enfeksiyöz olmadığını göstermektedir. Buna karşın viral yük ve enfektivite arasındaki ilişkiyle ilgili sistematik çalışma bulunmamaktadır. Şempazelerde en düşük enfeksiyöz dozun 10-100 virüs partikülü olduğu gösterilmiştir.<sup>67</sup> AntiHBc ile antiHBs bulunduran kan ürünlerinde HBV bulaşı görülmemektedir.<sup>5</sup> Fakat izole antiHBc(+) kan ürünleri ve organların HBV'nü bulaştırdığı tanımlanmıştır. Bir çalışmada izole antiHBc(+) organ alan alıcılarda %94 oranında HBV enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir.<sup>68</sup> İmmün yetmezliği olan veya immünsup- rese alıcılarda antiHBc(+) kan ürünlerinin enfektivitesi çalışılmamıştır. Kısmen karaciğer transplantasyonu organ vericilerinden elde edilmiş bilgiler bulunmaktadır.<sup>69,70</sup> Bir çalışmada antiHBc(+) vericilerden 14 organ nakli yapılmış, bunlar arasından 3 karaciğer, 1 böbrek nakli yapılan hastaya HBV'nin bulaştığı gösterilmiştir.<sup>71</sup> Geniş kapsamlı olmasa da, bu veriler çok düşük titrede olması nedeniyle HBV DNA tespit edilemez ise de, izole antiHBc (+) vericilerin immün yetmezliği olanlar için bulaştırıcı olabileceğini düşündürmektedir.

Yakın zamanlarda ise organ nakilleri sırasında, vericideki gizli HBV enfeksiyonu, alıcıya HBV'nü bulaştırdığı gösterilmiştir.<sup>71,72</sup> Gizli HBV enfeksiyonlu vericilerden HBV'nü alma riski %25-94 arasında değişmektedir.<sup>67,73,74</sup> Nakil öncesinde gizli HBV enfeksiyonu olan alıcılarda nakil sonrası enfeksiyonun tekrarlama riski bilinmemektedir. Yine de bunların yaşam süreleri gizli HBV enfeksiyonu olan vericiden HBV enfeksiyonu alanlara göre daha kısadır.<sup>72</sup> Nakil öncesinde alıcı ve vericide gizli HBV enfeksiyonunun aranması, sonraki değerlendirmeler ve tedavi yaklaşımları için önemlidir.

## GİZLİ HBV ENFEKSİYONUNUN KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ

Gizli HBV enfeksiyonunun nedeni bilinmeyen kronik karaciğer hastalığında fibrozisin ilerleyişinde artış ve siroz gelişimi ile ilişkili olabileceğine yönelik birçok çalışma bildirilmiştir.<sup>37,64,75-80</sup> Gizli HBV enfeksiyonu ile koenfekte HCV hastalarında klinik ve histolojik takip bilgileri sınırlı olsa da, birçok çalışmada HBV replikasyon miktarında artış ve çok sayıda alanin aminotransferaz (ALT) alevlenmesi olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda ALT düzeyleri hafif yüksek ve düzeyleri 38-158 IU/ml arasında rapor edilmiştir.<sup>81</sup> Genellikle hafif yüksek olan ALT düzeyleri biyopsideki inflamatuvar aktivite ile ilişkilidir.<sup>37</sup> İki yüz yirmi hasta ile yapılan bir çalışmada gizli HBV enfeksiyonu saptanan HCV ile enfekte kişilerin %33'ünde, olmayanların %19'unda siroz bulunmuştur.<sup>37</sup> Ayrıca bazı çalışmalar kronik HCV enfeksiyonunda, gizli HBV enfeksiyon varlığının ilerlemiş fibrozis, siroz ve antiviral tedavisine kötü yanıt ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.<sup>16,37,60,82</sup> Multivaryant analiz yapıldığında diğer faktörlerden bağımsız olarak, hepatit B ile karşılaşmak, interferon  $\alpha$ 'ya cevap oranını azaltmaktadır.<sup>60</sup> Genotip 1b HCV'de gizli hepatit B prevalansı daha yüksek bulunmuştur.<sup>83</sup> Bu bulgu interferon  $\alpha$ 'ya cevabın kötü olmasından sorumlu olabileceğini düşündürmektedir, fakat yapılan çalışmalarda sadece HCV'nin genotipi ile açıklanamayacağı yönündedir.<sup>52,60,82</sup> Buna karşın, İnterferon  $\alpha$ 'ya yanıtı azaltan mekanizma net bilinmese de, gizli HBV enfeksiyonunda interferon reseptörünün mRNA'sının ve proteinin intrahepatik üretiminin azaldığı gösterilmiştir.<sup>83</sup> Antiviral etkinliğin karmaşık ve çok faktörlü olmasından dolayı gizli HBV enfeksiyonunun antiviral tedaviye cevabı etkilemesiyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. HCV RNA düzeyi ile gizli HBV enfeksiyonu arasındaki ilişki net değildir. Bazı çalışmalar yüksek derken bazıları fark bulamamıştır.<sup>16,37,52</sup> Mevcut literatür verilerine göre, kronik karaciğer hastalığı ile gizli HBV enfeksiyonunu arasında ilişki olduğuna yönelik birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu konudaki bilgiler henüz tam net olmayıp daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## GİZLİ HBV ENFEKSİYONUNUN HSK İLE İLİŞKİSİ

Gizli HBV enfeksiyonu ile HSK arasında ilişki olabileceğini düşündüren epidemiyolojik ve moleküler ça-

lışmalar ilk kez 1980'li yıllarda yapılmıştır. Daha sonra duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek tekniklerle yapılmış geniş çaplı araştırmaların sonuçları bu düşüncüyü destekler niteliktedir.<sup>23,38,84-86</sup> Son dönemlerde kohort yöntemi ile yapılan bir çalışmada gizli HBV enfeksiyonuna sahip HbsAg(-) kronik hepatitlerde sıklıkla HSK geliştiği bildirilmiştir.<sup>84</sup> Yapılan çalışmalarda gizli hepatit B prevalansı HSK'li hastalarda %5-56 arasında bulunmuştur.<sup>23,38</sup> Kronik HBV enfeksiyonunun HSK gelişimini HBeAg(+) ve yüksek düzeyde HBV DNA varlığında yaklaşık 60 kat arttırdığı bilinmektedir. Fakat gizli HBV enfeksiyonu için henüz net bir bilgi mevcut değildir. AntiHBs(+) hastalarda bile HSK riski olduğu bildirilmiştir.<sup>85</sup> Epidemiyolojik çalışmalarda kronik HCV'lü, HBV ile koenfekte hastalarda HSK gelişimi arasında güçlü ilişkiler ortaya konmuştur. Bu ilişki HBV enfeksiyonu geçirilmiş olsa da devam etmektedir.<sup>86,87</sup> Bu ilişkiyi destekleyen bir çalışmada, HCV ile enfekte HSK gelişen hastaların neoplastik ve komşu nonneoplastik karaciğer hücrelerinde gösterilebilir düzeyde HBV DNA ve proteinlerinin varlığı kanıtlanmıştır.<sup>88,89</sup> HSK'li olan, HBsAg (-) kronik HCV'li hastaların %32'sinin serumunda HBV DNA bulunmaktadır.<sup>90</sup> HBV'nün tümör gelişimi ile ilişkisinde birçok mekanizma söz konusudur. Bunlar hücre sinyal yollarının, DNA tamir mekanizmalarının ve apoptotik yolların bozulmasıdır.<sup>91</sup> Fibrojen ve neoplastik ilişkili TGF- $\beta$  sinyal yolunun bozulması bunlara sadece bir örnektir.<sup>92</sup> HSK gelişiminde rol oynayan birçok sinyal yolunu HBV X gen ürünleri güçlü olarak aktive etmektedir.<sup>93</sup> Gerçekte gizli hepatit B gelişen tüm vakalarda olmasa da, bazılarında klonal HBV DNA'nın entegre olduğu ve sıklıkla viral X gen ürettiği gösterilmiştir.<sup>94</sup>

### ■ GİZLİ HBV ENFEKSİYONUNUN HBV REAKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ

Gizli HBV enfeksiyonu için tipik olan viral replikasyon ve gen ekspresyondaki baskılanma durumu, immün sistemdeki bir baskılanma sonucu sıklıkla tipik hepatit B tablosuna neden olabilir, hatta bazen fulminan bir klinik gidiş gösterebilir.<sup>95-105</sup> İmmün sistem ile ilişkili bir hastalık sonucu veya immüno-supresif tedavi sonucu gelişen immün sistemdeki zayıflama viral replikasyona neden olabilir. İmmün sistemin tekrar iyileşmesi, sitotoksik T hücreli immün yanıtla karaciğer hasarı ve hepatit gelişmesi ile sonuçlanabilir. Gizli HBV enfeksiyonuna bağlı virolojik ve klinik

reaktivasyon, hematolojik maligniteler, kemik iliği transplantasyonu ve organ transplantasyonu gibi birkaç klinik durumda gözlenmiş ve rapor edilmiştir (Tablo 4). Bu bağlamda, ortotopik KC Tx yapılan gizli HBV enfeksiyonu olan hastalarda yeni karaciğerin reenfeksiyonu olabilir ve ara sıra bu olayı virolojik ve klinik reaktivasyon takip eder.<sup>106,107</sup> Son dönemlerde bazı hastalıkların tedavisinde kullanımına giren anti-CD20, anti-CD52 ve anti-TNF monoklonal antikorlar gibi güçlü immüno-supresif ilaçlarla tedavi sırasında gizli enfeksiyonu olan kişilerde, HBV reaktivasyonu için artmış risk olduğu ve ciddi klinik bir tablo ile sonuçlanabileceği rapor edilmiştir.<sup>108-112</sup>

Günümüzde gizli HBV enfeksiyonunun ne sıklıkta HBV reaktivasyonuna neden olduğu net olarak bilinmemektedir. Onozawa ve ark.nın yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, 14 anti-HBs/anti-HBc pozitif allojenik hemopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmış hastanın takibinde, 12'sinde anti-HBs kaybolmuş, 7'sinde HbsAg rese-rokonversiyon gelişmiş, 7 hastanın 1'inde hastaneye yatış gerektiren akut hepatit B tablosu görülmüştür.<sup>112</sup> Bu makalede her ne kadar 1 hastada akut HBV enfeksiyonu gelişmiş olduğu bildirilmiş olsa da, immün sistemi baskılı hastaların büyük bir çoğunluğunda (12'sinde anti-HBs kaybolmuş, 7'sinde HbsAg rese-rokonversiyonu) gizli HBV enfeksiyonunun, HBV reaktivasyonuna oldukça sık neden olduğu vurgulanmıştır. Tüm bu veriler göstermektedir ki, immün sistemi baskılayan tedavi alan tüm hastalar HBV serolojisi ve/veya viremişi açısından, özellikle de viral antijenlere karşı antikorları pozitif olanlar düzenli taranmalı ve hatta tedavi bitiminden 6 hatta yıllar sonraya kadar bu taramaya devam edilmelidir. Aslında, virolojik reaktivasyonun erkenden saptanması spesifik antiviral tedaviye erken başlanmasını ve böylece de bu hastalar için çok tehlikeli olan HBV enfeksiyonunun önlenmesini sağlayabilir.

### ■ GİZLİ HBV ENFEKSİYONUNDA TARAMA

The Food and Drug Administration (FDA) tarafından nested PCR onaylanmadığından, gizli hepatit B taraması sadece geniş olarak araştırma bazında yapılmaktadır. Kimlerin gizli hepatit B için taranması gerektiğine dair kılavuz bulunmamaktadır. Bazıları tedavi ile HCV RNA'sı temiz-

**TABLO 4:** Gizli HBV enfeksiyonu olanlarda, HBV reaktivasyonuna yol açan klinik durumlar.

Klinik gruplar
Hematolojik maligniteler
HIV enfeksiyonu
Kemik iliği transplantasyonu
Karaciğer transplantasyonu
Böbrek transplantasyonu
Kemoterapi
Anti CD-20 (Rituximab) ile tedavi
Anti-CD52 (Alemtuzumab) ile tedavi
Anti-TNF (Infliximab) ile tedavi

lenmiş HCV ile enfekte hastaların taranmasını önermektedir. Birçok otorün hemfikir olduğu; gizli HBV enfeksiyon taramasının önerildiği durumlar şunlardır:

Kanser nedeniyle kemoterapi alan veya başka bir nedenle immünsüprese, HBV enfeksiyonu için risk faktörü taşıyan hastalar taranmalıdır. Çünkü bu durumlarda gizli hepatit B alevlenmesi tanımlanmış ve antiviral profilaksi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmişlerdir.

Yağlı karaciğer, ilaçlar, toksinler gibi diğer hepatik nedenlerle açıklanamayan ALT yüksekliği veya kriptojenik sirozu olan hastalar taranmalıdır.

Solid organ donörü veya HBV aşılması yapılacaklar gibi klinik kararı etkileyebileceği düşünülen izole antiHBc(+) olanlar da gizli hepatit B yönünden taranmalıdır.

Sonuç olarak, gizli hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) negatif bireylerde hassas tekniklerle kan veya dokuda HBV DNA'nın bulunması olarak tanımlanmaktadır. Gizli

hepatit B enfeksiyonunun, HBV'nün organ ve kan transfüzyonu ile geçişine neden olması, immünsüpresyonlu kişilerde HBV enfeksiyonunun reaktivasyonuna neden olması, HSK gelişimine yatkınlık oluşturması, kronik karaciğer hastalığında fibrozisin ilerleyişinde artış ve siroz gelişimi ile ilişkili olması klinik önemini arttırmaktadır. İmmünsüpresif tedavi alan tüm hastaların HBV serolojisi ve/veya viremi yönünden, özellikle de viral antijenlere karşı antikörleri pozitif olanların gizli HBV açısından taranması spesifik antiviral tedaviye erken başlanmasını sağlayabilir. Gizli HBV enfeksiyonu halk sağlığı açısından HBV geçişine yol açması nedeni ile önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. HBsAg taramaları ile enfeksiyöz kan vericilerinin elimine edilmesine rağmen HBV geçişi kan transfüzyonu sonrası olabilmektedir. Bu vakaların en azından bir kısmından gizli HBV enfeksiyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de kan vericileri HBV enfeksiyonu açısından sadece HBsAg ile taranmaktadır. HBsAg (-)'ler HBV'ünü bulaştırma açısından güvenilir görünse de, bu durum serum HBV DNA negatifliği açısından yeterli değildir. Donörlerden alınan kanların, eritrosit süspansiyonu, plazma, trombosit, kryopresipitat gibi ürünlere ayrıştırıldığı düşünülür ve her bir ürünün farklı kişilere verildiği göz önüne alınır ise, tek bir donörün enfekte olmasından kaç kişiye enfeksiyonun bulaşabileceği dikkate alınmalıdır. HBV DNA'nın tarama amaçlı kullanılması, maliyetinden dolayı imkansız durumdur. En azından gizli HBV enfeksiyonu için risk gruplarının belirlenerek kan vericileri olarak kabul edilmemesi HBV geçiş riskini azaltabilir. Günümüzde gizli HBV enfeksiyonunu geniş halk kitlesinde taramak için ucuz, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, yeterince duyarlı ve özgül yöntemlere ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337(24):1733-45.
- Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23(1):39-46.
- Erden S, Büyükoztürk S, Calangu S, Yilmaz G, Palanduz S. A study of serological markers of hepatitis B and C viruses in İstanbul, Turkey. *Med Princ Pract* 2003;12:184-8.
- Feitelson M, Lega L, Guo J, Resti M, Rossi ME, Azari C, et al. Pathogenesis of posttransfusion viral hepatitis in children with beta-thalassemia. *Hepatology* 1994;19(3):558-68.
- Mosley JW, Stevens CE, Aach RD, Hollinger FB, Mimms LT, Solomon LR, et al. Donor screening for antibody to hepatitis B core antigen and hepatitis B virus infection in transfusion recipients. *Transfusion* 1995;35(1):5-12.
- Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000;31(2):488-95.
- Wang JT, Wang TH, Sheu JC, Shih LN, Lin JT, Chen DS. Detection of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in plasma of volunteer blood donors negative for hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis* 1991;163(2):397-9.
- Shih LN, Sheu JC, Wang JT, Huang GT, Yang PM, Lee HS, et al. Serum hepatitis B virus DNA in healthy HBsAg-negative Chinese adults evaluated by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1990;32(4):257-60.
- Hennig H, Puchta I, Luhm J, Schlenke P, Goerg S, Kirchner H. Frequency and load of hepatitis B virus DNA in first-time blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen. *Blood* 2002;100(7):2637-41.

10. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46(1):160-70.
11. Pawlotsky JM, Bastie A, Hézode C, Lonjon I, Darthuy F, Rémiré J, et al. Routine detection and quantification of hepatitis B virus DNA in clinical laboratories: performance of three commercial assays. *J Virol Methods* 2000;85(1-2):11-21.
12. Xunrong L, Yan AW, Liang R, Lau GK Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy--pathogenesis and management. *Rev Med Virol* 2001;11(5):287-99.
13. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341(1):22-6.
14. Koike K, Kobayashi M, Gondo M, Hayashi I, Osuga T, Takada S. Hepatitis B virus DNA is frequently found in liver biopsy samples from hepatitis C virus-infected chronic hepatitis patients. *J Med Virol* 1998;54(4):249-55.
15. 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(4):480-5.
16. Hou J, Wang Z, Cheng J, Lin Y, Lau GK, Sun J, et al. Prevalence of naturally occurring surface gene variants of hepatitis B virus in nonimmunized surface antigen-negative Chinese carriers. *Hepatology* 2001;34(5):1027-34.
17. Stoll-Becker S, Repp R, Glebe D, Schaefer S, Kreuder J, Kann M, et al. Transcription of hepatitis B virus in peripheral blood mononuclear cells from persistently infected patients. *J Virol* 1997;71(7):5399-407.
18. Lo YM, Lo ES, Mehal WZ, Sampietro M, Fiorelli G, Ronchi G, et al. Geographical variation in prevalence of hepatitis B virus DNA in HBsAg negative patients. *J Clin Pathol.* 1993;46(4):304-8.
19. Boyacıoğlu S, Arslan H, Demirhan B, Gür G, Turan M, Haberal M. Is there risk of transmitting hepatitis B virus in accepting hepatitis B core antibody-positive donors for living related liver transplantation? *Transplant Proc* 2001;33(5):2802-3.
20. Chaudhuri V, Nanu A, Panda SK, Chand P. Evaluation of serologic screening of blood donors in India reveals a lack of correlation between anti-HBc titer and PCR-amplified HBV DNA. *Transfusion* 2003; 43(10):1442-8.
21. Duseja A, Sharma S, Subramanian PG, Agnihotri SK, Chakraborti A, Chawla Y. Occult hepatitis B virus (HBV) infection in healthy blood donors. *Indian J Pathol Microbiol* 2003;46(4):690-2.
22. García-Montalvo BM, Farfán-Ale JA, Acosta-Viana KY, Puerto-Manzano FI. Hepatitis B virus DNA in blood donors with anti-HBc as a possible indicator of active hepatitis B virus infection in Yucatan, Mexico. *Transfus Med* 2005;15(5):371-8.
23. Yang HJ, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347(3):168-74.
24. Tseliöu P, Spiliotakara A, Dimitracopoulos GO, Christofidou M. Detection of hepatitis B virus DNA in blood units with anti-HBc as the only positive serological marker. *Haematologia (Budap)* 2000;30(3): 159-65.
25. Zervou EK, Dalekos GN, Boumba DS, Tsianos EV. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion* 2001;41(5):652-8.
26. Bart PA, Jacquier P, Zuber PL, Lavanchy D, Frei PC. Seroprevalence of HBV (anti-HBc, HBsAg and anti-HBs) and HDV infections among 9006 women at delivery. *Liver.* 1996;16(2):110-6.
27. Almeida Neto C, Strauss E, Sabino EC, Sucupira MC, Chamone DA. Significance of isolated hepatitis B core antibody in blood donors from São Paulo. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2001;43(4):203-8.
28. Allain JP, Candotti D, Soldan K, Sarkodie F, Phelps B, Giachetti C, et al. The risk of hepatitis B virus infection by transfusion in Kumasi, Ghana. *Blood.* 2003;101(6):2419-25.
29. Ren F, Li H, Zhao H. [Studies on hepatitis B virus infection in blood donors with positive anti-HBc and negative HBsAg] *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 1998;32(1):7-9.
30. Sato S, Ohnashi W, Ihara H, Sakaya S, Kato T, Ikeda H. Comparison of the sensitivity of NAT using pooled donor samples for HBV and that of a serologic HBsAg assay. *Transfusion* 2001;41(9):1107-13.
31. Bernvil SS, Andrews V, Kuhns MC, McNamara AL. Hepatitis B core antigen antibody as an indicator of a low grade carrier state for hepatitis B virus in a Saudi Arabian blood donor population. *Transfus Sci.* 1997;18(1):49-53.
32. Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, Glynn SA, McNamara A, DiMarco A, et al. Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion.* 2003;43(6):696-704.
33. Jilg W, Hottenträger B, Weinberger K, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, et al. Prevalence of markers of hepatitis B in the adult German population. *J Med Virol.* 2001;63(2):96-102.
34. Brechot C, Thiers V, Kremersdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely 'occult'? *Hepatology* 2001;34:194-203
35. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat.* 2002;9(4):243-57.
36. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(8):479-86.
37. Chemin I, Zoulim F, Merle P, Arkhis A, Chevallier M, Kay A, et al. High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol.* 2001;34(3):447-54.
38. Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Takayama T, et al. The significance of hepatitis B virus DNA detected in hepatocellular carcinoma of patients with hepatitis C. *Cancer.* 2000;88(11):2478-86.
39. Yakanyılmaz F, Gurbuz OA, Gulter S, Mert A, Songur Y, Karakan T, et al. Prevalence of occult hepatitis B and hepatitis C virus infections in Turkish hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2006;28(8):729-35.
40. 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(5): 1072-7.
41. 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(11):1341-7.
42. Kanbay M, Gur G, Akcay A, Selcuk H, Yilmaz U, Arslan H, et al. Is hepatitis C virus positivity a contributing factor to occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients? *Dig Dis Sci* 2006;51(11): 1962-6.
43. Besisik F, Karaca C, Akyüz F, Horosanli S, Onel D, Badur S, et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Hepatol* 2003;38(4):506-10.
44. Goral V, Ozkul H, Tekes S, Sit D, Kadiroglu AK. Prevalence of occult HBV infection in haemodialysis patients with chronic HCV. *World J Gastroenterol* 2006;12(21):3420-4.
45. 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(1):51-7.
46. 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(2):195-9.
47. Pao CC, Yang WL, Wu SY, Lai GM, Shih LY, Sun CF, et al. Presence of hepatitis B virus DNA in serum of surface-antigen-seronegative immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1987;25(2):449-51.
48. Núñez M, Ríos P, Pérez-Olmeda M, Soriano V. Lack of 'occult' hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *AIDS.* 2002;16(15):2099-101.
49. Hofer M, Joller-Jemelka H, 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(1):6-13.
50. Shire NJ, Rouster SD, Rajcic N, Sherman KE. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36(3):869-75.
51. Datta S, Banerjee A, Chandra PK, Chowdhury A, Chakravarty R. Genotype, phylogenetic analysis, and transmission pattern of occult hepatitis B virus (HBV) infection in families of asymptomatic HBsAg carriers. *J Med Virol.* 2006;78(1):53-9.
52. Nirei K, Kaneko M, Moriyama M, Arakawa Y. The clinical features of chronic hepatitis C are not affected by the coexistence of hepatitis B virus DNA in patients negative for hepatitis B surface antigen. *Intervirol.* 2000;43(2):95-101.
53. Saraswat S, Banerjee K, Chaudhury N, Mahant T, Khandekar P, Gupta RK, et al. Post-transfusion hepatitis type B following multiple transfusions of HBsAg-negative blood. *J Hepatol.* 1996;25(5):639-43.
54. Besişik F, Akyüz F. Okult HBV enfeksiyonu. In: Cakaloğlu Y, Ökten A. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi 2003, s.77-89.
55. Weinberger KM, Bauer T, Böhm S, Jilg W. 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(Pt 5):1165-74.
56. Carman WF. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J Viral Hepat.* 1997;4 Suppl 1:11-20.
57. Bréchet C, Thiers V, Kremersdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology.* 2001;34(1):194-203.
58. Bouffard P, Lamelin JP, Zoulim F, Pichoud C, Trepo C. Different forms of hepatitis B virus DNA and expression of HBV antigens in peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis B. *J Med Virol.* 1990;31(4):312-7.
59. Féray C, Zignego AL, Samuel D, Bismuth A, Reynes M, Tiollais P, et al. Persistent hepatitis B virus infection of mononuclear blood cells without concomitant liver infection. The liver transplantation model. *Transplantation.* 1990;49(6):1155-8.
60. De Maria N, Colantoni A, Friedlander L, Leandro G, Idلمان R, Harig J, et al. The impact of previous HBV infection on the course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3529-36.
61. Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, Chisari FV. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest.* 1994;93(1):230-9.
62. 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(5):1172-9.

63. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, et al. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology*. 1998;27(5):1377-82.
64. Berasain C, Betés M, Panizo A, Ruiz J, Herrero JL, Civeira MP, et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown aetiology. *Gut* 2000;47(3):429-35.
65. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1685-90.
66. Regan FA, Hewitt P, Barbara JA, Contreras M. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20 000 units of blood. TTI Study Group. *BMJ*. 2000;320(7232):403-6.
67. Tabor E, Purcell RH, Gerety RJ. Primate animal models and titered inocula for the study of human hepatitis A, hepatitis B, and non-A, non-B hepatitis. *J Med Primatol*. 1983;12(6):305-18.
68. Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, Inomata Y, Asonuma K, Egawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation*. 1998;65(4):494-9.
69. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBeAb(+), HBIGM(-) organ donors. *Transplantation*. 1995;59(2):230-4.
70. Lowell JA, Howard TK, White HM, Shenoy S, Huetner PC, Brennan DC, et al. Serological evidence of past hepatitis B infection in liver donor and hepatitis B infection in liver allograft. *Lancet*. 1995;345(8957):1084-5.
71. Sugg U. [Antibodies to hepatitis B core antigen in blood donors and hepatitis non-A, non-B in blood recipients] *Beitr Infusionsther*. 1988;21:177-81.
72. Chazouillères O, Mamish D, Kim M, Carey K, Ferrell L, Roberts JP, et al. "Occult" hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients. *Lancet*. 1994;343(8890):142-6.
73. Brind A, Jiang J, Samuel D, Gigou M, Feray C, Bréchet C, et al. Evidence for selection of hepatitis B mutants after liver transplantation through peripheral blood mononuclear cell infection. *J Hepatol* 1997; 26(2):228-35.
74. Chung RT, Feng S, Delmonico FL. Approach to the management of allograft recipients following the detection of hepatitis B virus in the prospective organ donor. *Am J Transplant*. 2001;1(2):185-91.
75. Chemin I, Trépo C. Clinical impact of occult HBV infections. *J Clin Virol*. 2005;34 Suppl 1:15-21.
76. Liang TJ, Baruch Y, Ben-Porath E, Enat R, Bassan L, Brown NV, et al. Hepatitis B virus infection in patients with idiopathic liver disease. *Hepatology*. 1991;13(6):1044-51.
77. Zhang YY, Hansson BG, Kuo LS, Widell A, Nordenfelt E. Hepatitis B virus DNA in serum and liver is commonly found in Chinese patients with chronic liver disease despite the presence of antibodies to HBsAg. *Hepatology*. 1993;17(4):538-44.
78. Jilg W, Sieger E, Zachoval R, Schätzl H. Individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. *J Hepatol*. 1995;23(1):14-20.
79. 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(4):1084-9.
80. Fukuda R, Ishimura N, Kushiya Y, Moriyama N, Ishihara S, Chowdhury A, et al. Hepatitis B virus with X gene mutation is associated with the majority of serologically "silent" non-b, non-c chronic hepatitis. *Microbiol Immunol*. 1996;40(7):481-8.
81. Kazemi-Shirazi L, Petermann D, Müller C. Hepatitis B virus DNA in sera and liver tissue of HBsAg negative patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2000;33(5):785-90.
82. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, Mogavero AR, Filippini P, Piccinino F. HCV genotype and "silent" HBV coinfection: two main risk factors for a more severe liver disease. *J Med Virol*. 2001;64(3):350-5.
83. Fukuda R, Ishimura N, Hamamoto S, Moritani M, Uchida Y, Ishihara S, et al. Co-infection by serologically-silent hepatitis B virus may contribute to poor interferon response in patients with chronic hepatitis C by down-regulation of type-I interferon receptor gene expression in the liver. *J Med Virol*. 2001; 63(3):220-7.
84. Squadrito G, Pollicino T, Cacciola I, Caccamo G, Villari D, La Masa T, et al. Occult hepatitis B virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 2006;106(6):1326-30.
85. 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(1):226-8.
86. 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(4):1322-7.
87. Bréchet C, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde K, et al. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of a European concerted action. *J Hepatol*. 1998;29(2):173-83.
88. Takeuchi M, Fujimoto J, Niwamoto H, Yamamoto Y, Okamoto E. Frequent detection of hepatitis B virus X-gene DNA in hepatocellular carcinoma and adjacent liver tissue in hepatitis B surface antigen-negative patients. *Dig Dis Sci*. 1997;42(11):2264-9.
89. Kubo S, Tamori A, Ohba K, Shuto T, Yamamoto T, Tanaka H, et al. Previous or occult hepatitis B virus infection in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma without hepatic fibrosis. *Dig Dis Sci*. 2001;46(11):2408-14.
90. Lee DS, Huh K, Lee EH, Lee DH, Hong KS, Sung YC. 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(12):855-61.
91. Koike K, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Kyoji M. Molecular mechanism of viral hepatocarcinogenesis. *Oncology* 2002;62( Suppl 1):29-37.
92. Shirota Y, Kaneko S, Honda M, Kawai HF, Kobayashi K. Identification of differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma with cDNA microarrays. *Hepatology* 2001;33(4):832-40.
93. Arbuthnot P, Capovilla A, Kew M. Putative role of hepatitis B virus X protein in hepatocarcinogenesis: effects on apoptosis, DNA repair, mitogen-activated protein kinase and JAK/STAT pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(4):357-68.
94. Poussin K, Dienes H, Sirma H, Urban S, Beaugrand M, Franco D, et al. Expression of mutated hepatitis B virus X genes in human hepatocellular carcinomas. *Int J Cancer*. 1999;80(4):497-505.
95. Degos F, Lugassy C, Degott C, Debure A, Carnot F, Theirs V, et al. Hepatitis B virus and hepatitis B-related viral infection in renal transplant recipients. A prospective study of 90 patients. *Gastroenterology* 1988;94(1):151-6.
96. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, Jones EA, Micetich KC, Young RC, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1982;96(4):447-9.
97. Waite J, Gilson RJ, Weller IV, Lacey CJ, Hambling MH, Hawkins A, et al. Hepatitis B virus reactivation or reinfection associated with HIV-1 infection. *AIDS* 1988;2(6):443-8.
98. Grümayer ER, Panzer S, Ferenci P, Gadner H. Recurrence of hepatitis B in children with serologic evidence of past hepatitis B virus infection undergoing antileukemic chemotherapy. *J Hepatol* 1989;8(2):232-5.
99. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100(1):182-8.
100. Kawatani T, Suou T, Tajima F, Ishiga K, Omura H, Endo A, et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2001;67(1):45-50.
101. Dhédin N, Douvin C, Kuentz M, Saint Marc MF, Reman O, Rieux C, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998;66(5):616-9.
102. Webster A, Brenner MK, Prentice HG, Griffiths PD. Fatal hepatitis B reactivation after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989;4(2):207-8.
103. Altfeld M, Rockstroh JK, Addo M, Kupfer B, Pult I, Will H, et al. Reactivation of hepatitis B in a long-term anti-HBs-positive patient with AIDS following lamivudine withdrawal. *J Hepatol* 1998;29(2):306-9.
104. Vento S, di Perri G, Luzzati R, Cruciani M, Garofano T, Mengoli C, et al. Clinical reactivation of hepatitis B in anti-HBs-positive patients with AIDS. *Lancet* 1989;1(8633):332-3.
105. Larghi A, Leffler D, Frucht H, Rubin M, Semrad CE, Lefkowitz JH, et al. Hepatitis B virus reactivation after kidney transplantation and new onset lymphoma. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(3):276-80.
106. Abdelmalek MF, Pasha TM, Zein NN, Persing DH, Wiesner RH, Douglas DD. Subclinical reactivation of hepatitis B virus in liver transplant recipients with past exposure. *Liver Transpl* 2003;9(12):1253-7.
107. Zöllner B, Feucht HH, Sterneck M, Schäfer H, Rogiers X, Fischer L, et al. Clinical reactivation after liver transplantation with an unusual minor strain of hepatitis B virus in an occult carrier. *Liver Transpl* 2006;12(8):1283-9.
108. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittl A, Stoffler-Meilicke M, Schafer JH, Zidek W, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003;102(5):1930.
109. Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001; 344(1):68-9.
110. Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, Korishi I, Matsuura K, Tokumoto Y, et al. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Intern Med* 2006;45(11):721-4.
111. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, Mulè A, Ammatuna E, Di Trapani R, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol* 2005;74(3):254-8.
112. 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(5):616-9.