

Kombine Kronik HBV ve HCV Enfeksiyonunun Tek Virus Enfeksiyonlarından Klinik Farklılıkları*

THE DIFFERENCES OF COMBINED HBV AND HCV INFECTION FROM SINGLE VIRUS INFECTIONS

Ulus S.AKARCA*, Galip ERSÖZ**, Ömer TOPALAK***, Yücel BATUR****

* Doç.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

** Uz.Dr.Hge Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

*** Dr.Fge Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

**** Prof.Dr.Hge Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, İZMİR

Özet

Bazı kronik karaciğer hastalarında hepatitis B ve hepatitis C virus enfeksiyonu birlikte bulunabilir. Birden fazla hepatit virusu ile olan enfeksiyonlarda iki virüsün virolojik ve klinik olarak birbirini etkiledikleri bilinmektedir. Bu çalışmada kombine kronik hepatit B ve C enfeksiyonunun tek hepatit B ve C enfeksiyonlarından klinik ve serolojik farklılıkları ele alınmıştır. KHB 71 hastaların %44.3'ünde hepatit C enfeksiyonu tespit edilmiştir. Kombine enfeksiyonlar yaş, erkek-kadın oranı ve operasyon öyküsü yönünden B hepatitlerine benzer davranış göstermektedir. Kombine kronik enfeksiyonla vakaların karaciğer biyopsilerinin histolojik aktivite indeksleri tek enfeksiyonu olan hastalardan yüksek olma eğilimindedir. Müracaatlarında ensefalopatinin, organomegaliinin, asit ve spiderin daha fazla görülmesi klinik tablonun daha ileri dönemlerde olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla ikili enfeksiyonu olanlarda siroza da daha sık rastlanmaktadır. HBV'nin replikasyon göstergelerinde tek ve kombine enfeksiyonu olanlar arasında farklılık bulunmamıştır.

Sonuç olarak kombine hepatit B ve C enfeksiyonunun yalnızca hepatit C enfeksiyonundan daha erken görüldüğü, yaş ve cinsiyet dağılımının tek HBV enfeksiyonuna benzerlik gösterdiği ve hastaların daha ağır ve ileri karaciğer hastalığı ile karşımıza geldiği anlaşılmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu olanlarda anti-HCV sıklığı literatürde bildirilenden daha az bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kombine B ve C hepatiti

T Kilin Gastroenterohepatoloji 1997, 6:25-30

Geliş Tarihi: 20.01.1997

Yazışma Adresi: Dr.Ulus S.AKARCA
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD,
Bornova, İZMİR

*3. Ulusal viral hepatit sempozyumunda sunulmuştur.

T Klin J Gastroenterohepatol 1997, 8

Summary

Hepatitis B virus and hepatitis C virus may coexist in patients with chronic hepatitis. They may affect each other virologically and alter the course of the disease. In this study, clinical and serological differences among patients with combined HBV and HCV infections and those with HBV or HCV infection alone were evaluated. HCV infection was determined in 44.3% of patients with chronic HBV infection. Combined infections are comparable with HBV infection alone in respect of age and sex distribution and presence of operation history. Histologic activity index in liver biopsy tended to be higher in patients with dual infection compared with single viral infection. Encephalopathy, organomegaly, ascites and spiders indicating advanced liver disease were more frequent in patients with combined infection. Thus, liver cirrhosis was diagnosed more in dual infection than in single infection. Thus, liver cirrhosis was diagnosed more in dual infection than in single infection. Replication parameters of HBV was not different in patients with combined infection comparing to those with HBV infection alone.

In conclusion, combined HBV and HCV infection was diagnosed in younger age when compared with HCV infection alone: age and sex distribution of patients with combined infection looked like to that of patients with HBV infection; these patients had more advanced liver disease. Anti-HCV seropositivity was lower in HBsAg positive patients than that was reported in the literature.

Key Words: Combined B and C infection

T Kim J Gastroenterohepatol 1997, 8:25-30

Hepatit B ve hepatit C virus enfeksiyonları kronikleşebilmeleri, siroz ve karaciğer kanseri gelişebilmeleri nedeniyle önemli sağlık sorunlarıdır (1,2). Her iki virüsün de bulaşma yolları birbirine benzemektedir yani parenteral tedavi ve girişimler,

cinsel ilişki ve vücut sekresyonları bulaşa neden olabilmektedir. Bu nedenle bir enfeksiyona sahip olan bir hastanın diğeri için de risk faktörüne sahip olduğu iddia edilebilir. Bunun yanında hastanelerde uzun süre izlenen kronik hastalarda viral hepatitlerin daha sık görüldüğü de bilinmektedir. Bu yönüyle de kronik B veya C hepatitli hastalar diğeri viral hepatit ajanı için ayrıca risk taşımaktadırlar. Nitekim kronik hepatit B virusu (HBV) ve kronik hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonlarının birlikte görülme sıklığının tesadüfle açıklanamayacak kadar fazla olduğu rapor edilmektedir (3). Bazı yayınlarda kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda %10'un üzerinde HCV enfeksiyonu tanımlanmaktadır (3,4). İki hepatotrop virüs enfeksiyonunun bir arada bulunması durumunda virüslerin birbirlerini replikasyon ve antijen ekspresyonu yönünden etkilediği bilinmektedir (5). Delta hepatitinin HBV replikasyonunu azalttığı ve HBV-DNA negatifliğine neden olduğu gibi kronik HCV enfeksiyonunda da HBV replikasyonunda azalma, bazen de HBsAg negatifleşmesi rapor edilmektedir (6,7). Sonradan kazanılmış HBV enfeksiyonunun da mevcut HCV'nun replikasyon özelliklerini değiştirdiği gösterilmiştir (8). Bu virolojik değişiklikler yanında iki kronik hepatit ajanının bir arada bulunmasının klinik sonuçlarının ne olduğu yeterince bilinmemektedir. HCV süperenfeksiyonunun fulminan seyir gösterebileceğinden, daha yavaş klinik seyir göstereceğine kadar farklı görüşler öne sürülmüştür (3). Kendi hasta gruplarımızda homoseksüellik ve ilaç alışkanlığı gibi risk faktörlerinin bulunmaması nedeniyle konuyla ilgili verilerimizin özgün sonuçlar vereceği düşüncesi ile hem HBsAg pozitif olan hem de HCV enfeksiyonuna sahip olan vakaların klinik ve serolojik özellikleri ele alınmış ve yalnızca bir virüsle infekte olan hastalarla kıyaslanmıştır.

Materyel ve Metod

Haziran 1995 ile Haziran 1996 arasında Gastroenteroloji kliniğine başvurmuş olan 382 kronik HBV enfeksiyonlu (KBE), 152 kronik HCV enfeksiyonlu (KCE), 17 kronik B ve C enfeksiyonu (K (B+C)E) olan vaka değerlendirilmiştir. Delta enfeksiyonlu hastalar alkol ve ilaç bağımlılığı öyküsü bulunanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Altı aydan daha uzun HBsAg, antiHBc pozitif olan ve kronik karaciğer hastalığının klinik, labo-

ratuar ve biyopsi bulgularına sahip olan hastalara KBE tanısı konmuştur. Karaciğer biyopsisi normal ya da nonspesifik değişiklikler gösteren vakalar ve klinik olarak asemptomatik taşıyıcı olduğu düşünülüp karaciğer biopsisi yaptırmayan hastalar değerlendirme dışında bırakılmıştır.

İkinci jenerasyon ELISA testi ve radio-immunoblot testi ile anti-HCV'si pozitif olan ve kronik karaciğer hastalığının klinik, laboratuvar ve/veya biyopsi bulgularını taşıyan vakalar KCE olarak kabul edilmiştir. Bu vakaların %92'sinde tanı HCV-RNA ile doğrulanmıştır. Otoantikorlara sahip hastalarda HCV-RNA pozitifliği mutlaka aranmıştır.

Hem KBE için hem de KCE için sayılan tanı kriterlerini taşıyan hastalar ise kronik **B+C** enfeksiyonu olarak tanımlanmışlardır.

HBsAg, HBcAg, anti-HBc IgG, anti-HBc IgM, anti-HBe, anti-HBs, anti-delta IgG ve anti-HCV (2nci kuşak) mikroenzim immünassay yöntemiyle (Abbott, USA axsym kiti ile) çalışılmıştır. Doku antikorları (anti nükleer antikor, anti mitokondriyal antikor ve anti-düz adele antikor) indirek imimin floresan yöntemle bütün hastalarda tetkik edilmiştir. Gerekli görülen hastalarda serum seruloplazmin, bakır, ferritin, alfa-1 antitripsin düzeyleri, idrar bakırı tayin edilmiştir. Konvansiyonel karaciğer fonksiyon testleri autoanalyzer ile tayin edilmiştir.

KBE, KCE ve K (B+C)E'lu hastalar erkek-kadın oram, yaş, hastalık süresi, akut hepatite uyarı öykü, kan transfüzyonu, ameliyat ve gastrointestinal kanama öyküsü yönünden; ensefalopati, hepatomegali, splenomegali, asit, palmar eriteni, spider anjioma gibi fizik muayene bulguları yönünden; eritrosit sedimentasyon hızı, kan şekeri, alanin amino transferaz (ALT), gama glutamil transpeptidaz (GGT), gama globülin, albiimin, bilirimin düzeyleri, hemoglobin, beyaz küre, trombosit, kan grubu, ferritin, seruloplazmin düzeyleri, özofagus varisi varlığı yönünden birbirleriyle kıyaslanmıştır.

Bulgular

KBE'li hastaların 244'i erkek, 138'i kadın, erkek-kadın oranı 1.77, yaş ortalaması 41+14 bulundu. KBH+C'lilerin 11'i erkek, 6'sı kadın, erkek-

kadın oranı 1.83, yaş ortalaması 43 ± 16 , KCH'lilerin ise 86'sı erkek, 66'sı kadın, erkek-kadın oranı 0.77, yaş ortalaması 52 ± 13 bulundu. Hem yaş, hem cinsiyet oranı bakımından KBE ve KCE hastaları arasında farklılık dikkati çekmekteydi ($p < 0.05$). K (B+C)E'lu hastalar yaş bakımından KCE'kılardan genç ve KBE'lularla benzer yaşlarda bulunmuştur. Erkek-kadın oranı bakımından K (B+C)E grubu KBE'ye benzer olmasına rağmen KCE'den istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 1 'de görünüşte gruplar arasında farklılık sezilen bazı parametreler sunulmuştur. Kombine enfeksiyonu olan hasta sayısının azlığı nedeniyle görünüşte farklılık gösteren parametrelerin çoğu yönünden gruplar arasında istatistiksel bakımdan farklılık saptanmamıştır. Farklılık tesbit edilenler Tablo 1 üzerinde işaretlenmiştir.

Beklendiği şekilde kombine enfeksiyonu olan hastalarda geçirilmiş akut hepatit öyküsü ve transfüzyon öyküsü sadece kronik HBV enfeksiyonu olan hastalardan yüksek görünmektedir. Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda sıklıkla karşılaştığımız geçirilmiş operasyon öyküsü K (B+C)E'lu hastalarda fazla dikkat çekici bulunmamıştır. İstatistik! testlerde farklı bulunmayan ensefalopati, splenomegali, hepatomegali, asit, spider gibi fizik muayene bulguları kombine enfeksiyonlu hastalarda daha sık rastlanma eğilimindedir. Dolayısıyla bu grup hastalarda klinik ve histopatolojik ve/veya laparoskopik olarak karaciğer sirozu tanısı daha fazla konmuştur.

Ferritin düzeyi dışındaki laboratuvar değişiklikleri bakımından gruplar arasında farklılık tesbit edilme-miştir.

Kombine B+C enfeksiyonlu vakalarda HBeAg ve ehemiluminescence metodu ile HBV DNA pozitifliği KHB'Tilerden farklı bulunmamıştır (Tablo 2).

Tartışma

Türkiye'de HBV, kronik karaciğer hastalığının en büyük sebebidir (9). Son yaptığımız bir araştırmada Gastroenteroloji Polikliniğinde takip edilen 834 kronik karaciğer hastalığı vakasının 360'undan (%43.2) HBV enfeksiyonunun sorumlu olduğu gösterilmiştir (10). Türkiye'de kan donörlerinde anti HCV pozitifliği %0.31, HBsAg (+)'liği %4.1

bulunmuştur (11,12). HBV enfeksiyonlu vakalar, gerek bulaş yollarının birbirine benzemesi, gerekse hastalıkları nedeniyle sık olarak parenteral uygulamalara maruz kalmaları nedeniyle HCV enfeksiyonu riski altındadırlar. Nitekim KBETu hastalar dikkate alındığında vakaların %4.3'ünde HCV enfeksiyonunun varolduğu görülmektedir. Bu oran toplumumuzda bildirilen %1 civarındaki orandan çok yüksektir. Ohkawa ve arkadaşlarının %15'lik değeri yanında Türkiye'den yapılan yayınlarında Özyılkan ve ark. KBITularda %7 oranında anti HCV (T)'liği bulmuşlardır (13). Bu çalışmada bütün testlerin doğrulanmadığı ifade edilmektedir. Gene Türkiye'den yapılan bir diğer yayında KBHTi çocuklarda anti HCV pozitifliği sağlıklı kan donörlerinden farklı olmayan bir oranda (%1) bulunmuştur (14). Çalışmamızda kronik HBV enfeksiyonu olanlardaki HCV enfeksiyonu oranının diğer çalışmalara göre düşük bulunmasının nedeni muhtemelen her hastanın mutlaka anti-HCV yanında diğer metodlarla kesin tanısının konulması olabilir. Özellikle Batı kaynaklı yayınlardan en önemli farklılık ise vaka grubumuzda ilaç bağımlılarının, homoseksüellerin, diyaliz hastalarının, hemofili ve diğer sık kan transfüzyonu gerektiren kan hastalarının bulunmamasıdır. Bu gerçek de KBE hastalarında anti-HCV bulunma oranının daha düşük olmasını izah edebilir. Muhtemel virolojik faktörlerin rolü hakkında birşey söylemek mümkün görünmemektedir.

HCV enfeksiyonunun varlığının HBV'nun replikasyonunu azalttığı görüşüne ve bazı verilere dayanarak kombine enfeksiyonu olanlarda HBeAg ve HBV-DNA pozitifliğinin daha az rastlanabileceği düşünülebilir. Ya da diğer bir deyişle HBeAg (-) hastalarda kombine enfeksiyonun daha sık rastlanması beklenebilir. Flem bizim çalışmamızda hem de Özyılkan ve arkadaşlarının çalışmasında böyle bir ilişki tesbit edilmemiştir. Akdeniz civarı ülkelerde mutant HBV'larının yüksek oranda bulunmasının ikili enfeksiyonlardaki virolojik etkileşimde rolü olup olmadığını bilmemekteyiz.

Hastalardaki klinik bulgulara gelince kombine enfeksiyonu olan hastaların tek virus enfeksiyonu olanlara nazaran daha fazla klinik bulgu verdiği ve genel değerlendirmede sirozun daha sık rastlanma eğiliminde olduğu dikkati çekmektedir. Gene vaka

Tablo 1. Kronik HBV, HCV ve kombine HBV+HCV enfeksiyonu olan hastaların bazı klinik ve laboratuvar parametreleri

	B+C	B	C
Sayı	17	382	152
E/K	1.83	1.77	0.77
Yaş	43±16*	41 + 14	52±13*
	%		0'
Hcpatil öyküsü	43.8	29.6	35.2
Transtüzyon öyküsü	26.7	13.8	22.1
Ameliyat öyküsü	31.3	31.5	57.8
Ensefalopati	5.9	1.9	2
Splenomegali	25	17.4	18.1
Hepatomegali	25	1 13	20
Asit	25	12	10.7
Spider	18.8	8.9	9.9
ALT, median (alt-iist)	37 (10-153)	33.5 (2-1347)	52.5 (6-311)
Albumin	3.7±0.8	4.1±0.7	4.1±0.7
Hemoglobin	13.51-2.2	13.5*2.0	13.3±2.0
Lökosit	6.9±3.3	6.3±2.2	6.1±2.2
Trombosit	162±79	176±81	170±95
Total bilirubin, median (alt-iist)	0.8 (0.3-7.4)	0.6 (0.2-18)	0.7 (0.2-8.2)
Scruoplazmin, median (alt-iist)	42 (2-247)	30 (3-72)	42.5 (3-132)
Ferritin, median (alt-üst)	48 (3-110)'	56 (2-793)	99 (6-1250)'
Siroz, n/N (%)	7/17(41)	105/382 (27)	41/152 (27)
HAE	13±4	1 1±4	1 1±4

B+C hastalarının bulguları 15-17 hasta arasında elde edilmiştir.

*: p=0.029 (X²)

' p=0.0371 (MW-LJ)

B ve C arasındaki farklılıklar diğer bir çalışmada bahsedildiği için vurgulanmadı.

sayısının azlığı sağlıklı bir istatistiksel değerlendirmeye olanak vermemekle beraber hem klinik, hem histopatolojik bulguların bu eğilimi desteklemesi anlamlıdır. Villa ve ark. da miks enfeksiyonlu hastalarda siroza daha sık rastlandığını bildirmişlerdir (15). İki enfeksiyonun karaciğerde birbirlerinin yaptıkları hasan artırıcı etkileri olması beklenebilir. HBsAg ve anti-HCV seropozitif olan

kişilerde yalnız HBsAg pozitif olanlara nazaran daha ağır histoloji ve klinik bulguların varlığı başka yayınlarda da bildirilmiştir (16-18).

Bir bakıma beklenen bir özellik olan kan transfüzyonu gibi risk faktörlerinin ikili enfeksiyonlarda daha fazla bulunduğu Fuiano ve arkadaşlarının çalışmasında da gösterilmiştir (19).

Tablo 2. Kronik HBV ve HBV+HCV enfeksiyon olan hastaların HBeAg ve HBV-DNA durumları

	B+C	B
HBeAg+	2/17 (11.8)*	74/371 (19.9)*
HBV-DNA+	6/14 (42.9)*	124/315 (39.4)*

B+C: Kombine kronik HBV ve HCV enfeksiyonu olan hastalar

B. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar

*Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hasta grubumuzda kronik HCV enfeksiyonu olanlarda operasyon öyküsü belirgin olarak kronik HBV enfeksiyonu olanlardan fazla bulunmaktadır. Bu durumu ikili enfeksiyonlularda görmemizin nedeni hesap edilemeyen diğer bazı risk faktörlerinin bu hastalarda daha fazla rol oynaması olabilir.

İkili enfeksiyonlu vakaların birer kronik HBV enfeksiyonu vakası olması dolayısıyla cinsiyet dağılımının KBE grubuna benzemesi doğaldır. Ancak kombine enfeksiyonu olan hastaların sadece HCV enfeksiyonu olanlara göre daha genç yaşta görülmesi ve sadece HBV enfeksiyonu bulunduranlarla benzerlik göstermesi dikkati çekicidir. Bu yaş özelliği ekili enfeksiyonun erken belirti vermesi ve hastaların kliniklere bu nedenle erken başvurusu izah edilebilir. İkinci bir izah şekli ise vertikal geçişli bir kronik HBV enfeksiyonu üzerine binmiş bir HCV enfeksiyonu olasılığıdır. Eğer bir koenfeksiyon veya benzer kaynaklardan alınmış enfeksiyon söz konusu olsa idi (ilaç bağımlıları, homoseksüellerde, çoklu kan transfüzyonu yapılanlarda olduğu gibi) hastaların yaşlarının yalnızca HCV enfeksiyonu olanlara benzerlik göstemesi beklenebilirdi.

ALT değerlerinin miks enfeksiyonlu vakalarda daha düşük olması hastalığın inaktif dönemde olduğunu düşündürmektedir. Knodell skoru ile hesaplanmış histolojik aktivite indeksinin bu grupta yüksek olması düşük ALT ile çelişir gibi görün-

mesine rağmen Knodell skorunun sadece nekrozu değil özellikle fibrozisi de içine aldığı unutulmamalıdır. Ferritin değerleri KCHTi vakalarda daha yüksek bulunmuştur. Başka araştırmacılar da KCHTi vakalarda ferritin değerlerini yüksek bulmuşlardır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir (20). Bu özelliği ile de kombine enfeksiyonlu hastalar KBHTilere benzemektedirler.

Saptamış olduğumuz K (B+C)Eİu hastalar gerçek kombine enfeksiyonlu vaka sayısını aksettirmiyor olabilir. Sardo ve arkadaşları özellikle HBV antikoru po-zitif olan kronik HCV enfeksiyonlu hastaların yarıya yakınında HBsAg negatif olduğu halde karaciğerde HBV-DNA'ya rastlamışlardır (21). Bizim kronik HCV'li hastalarımızın %60'a yakınının HBV antikoru bulundurduğu dikkate alınırsa gerçekte ikili enfeksiyon oranının saptanandan daha yüksek olması beklenebilir. Ancak şu da bildirilmiştir ki bu şekilde sadece karaciğerde HBV-DNA saptanan HBsAg negatif vakaların klinik seyrinde HBV varlığının ciddi bir rolü olmamaktadır. Bu nedenle bizim bu saptayamadığımız vakaların klinik etkilerinin önemi olmasa gerekir. Gene de bu konuyu daha kapsamlı çalışmalarla aydınlatmak gerekmektedir.

Sonuç olarak KBHTi hastalar HCV enfeksiyonu için risk grubunu oluşturmaktadırlar. Kombine HBV ve HCV enfeksiyonlu hastalar KBE gibi daha çok erkeklerde görülmekte, KBE'lulara benzer yaşta hastalık ortaya çıkmakta, benzer ferritin değerleri göstermektedir. Ancak daha sık transfüzyon, sarılık öyküsü vermekteler ve daha ileri düzeyde karaciğer hastalığı ile karşımıza gelmektedirler. Vakalarımızın henüz uzun süre takip sonuçları olmadığı için kendi verilerimizde kombine enfeksiyonun hastaların yaşam süresini nasıl etkilediğini, hepatosellüler kanser gelişmesinde nasıl rol oynadıklarım bize önümüzdeki yıllar gösterecektir. Ülkemizde diğer yayınlar da dikkate alındığında HBsAg pozitif kişilerde anti-HCV sıklığı çoğu dış yaymdakinden daha az bulunmaktadır. Bunda HBV mutantlarımızın veya ülkemizde daha sık rastlanan HCV genotiplerinin veya hangi faktörlerin rol oynadığı bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Hoofhagle JH. Hepatitis B. In: Haubrich WS, Schaffner F, eds. Bockus Gastroenterology. London: WB Saunders Co, 1995:2062-81.
2. Davis GL, Lau JYN. Hepatitis C. In: Haubrich WS, Schaffner F, eds. Bockus Gastroenterology. London: WB Saunders Co, 1995:2082-14.
3. Yun-Fan L. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. Hepatology 1995; 22:1101-8.
4. Ohkawa K, Hayashi N, Yuki N, Hagiwara H, Kato M, Yamamoto K, Fguchi H, Fusainoto H, Masuzawa M, Kamada T. Hepatitis C virus antibody and hepatitis C virus replication in chronic hepatitis B patients. J Hepatol 1994; 21:509-14.
5. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A, Alberti A. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. Gastroenterology 1993; 105:1529-33.
6. Rizzetto M, Bonino F, Verme G. Hepatitis D (Delta). In: Haubrich WS, Schaffner F, eds. Bockus Gastroenterology. London: WB Saunders Co, 1995:2115-28.
7. Liaw YF, Lin SM, Sheen IS, Chu CM. Acute hepatitis C virus superinfection followed by spontaneous HBeAg seroconversion and HBsAg elimination. Infection 1991; 19:250-1.
8. Koike K, Yasuda K, Yotzuyanagi H, Moriya K, Hino K, Kurokawa K, Iino DS. Dominant replication of either virus in dual infection with hepatitis viruses B and C. J Med Virol 1995;45:236-9.
9. Özyılkan E, Köseoğlu T, Tatar G, Kayhan B, Telatar FI. Cholelithiasis in cirrhotic patients from Turkey. Am J Gastroenterol 1993; 88:155-6.
10. Ersöz G, Topalak Ö, Akarca US, Batur Y, Ege ÜTF. Gastroenteroloji Bilim Dalı Hepatoloji özel polikliniğinin ilk 10 aylık uygulaması. III. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu 1996; Abst.No:P60.
11. Yenen OS, Badur S. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in blood donors and risk groups in Istanbul, Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10:93-4.
12. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. Türkiye'de hepatit B virüsü enfeksiyonu seroepidemiolojisi (Taşıyıcılık-seropozitiflik prevalansı). Turkish J Gastroenterohepatol 1990; 1:49-53.
13. Özyılkan E, Arslan M. Antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 1995; 23:630-1.
14. Özen H, Koçak N, Yüce A, Giirakan F. Low prevalence of hepatitis C virus antibody in Turkish children with chronic hepatitis B infection. J Hepatol 1995; 23:480.
15. Villa E, Grottola A, Buttafoeo P, Trande P, Merighi A, Fratti N, Seium Y, Cioni G, Manenti F. Evidence for hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C with and without serological markers of hepatitis B. Dig Dis Ci 1995; 40:8-13.
16. Crispo J, Lozano JL, de la Cruz F, Rodrigo L, Rodriguez M, San Miguel G, Artinano E. Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis. B Am J Gastroenterol 1994; 89:1147-51.
17. Fong TL, DiBisceglie AM, Waggoner JG, Banks SM, Hoofhagle JH. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 1991; 13:64-7.
18. Tsai JF, Jeng IE, Ho MS, Chang WY, Lin ZY, Tsai JH. Independent and additive effect modification of hepatitis C and B viruses infection on the development of chronic hepatitis. J Hepatol 1996; 24:271-6.
19. Fuiano B, Pannullo A, Annovazzi G, D'Anna C, Materazzetti D, Nestola G, Puoti C. Risk factors and association with HBV infection in chronic C hepatitis. Ital J Gastroenterol 1992;24:409-11.
20. Arber N, Konikoff FM, Moshkowitz M, Baratz M, Hallak A, Santo M, Halpem Z, Weiss H, Gilat T. Increased serum iron and iron saturation without liver iron accumulation distinguish chronic hepatitis C from other chronic liver diseases. Dig Dis Ci 1994; 39:2656-9.
21. Sardo MA, Rodino G, Brancatelli S, Pernice M, Campo S, Squadrito G, Russo F, Raimondo G. Inapparent "wild type" and "e minus variant" HBV infection in patients with HCV related chronic hepatitis. Liver 1994; 14:241-4.