

Okült (OCCULT) Hepatit B Enfeksiyonu

Benan KASAPOĞLU¹, Cansel TÜRKAY²

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Hepatit B enfeksiyonu, akut ve kronik karaciğer hastalığının tüm dünyada görülen en sık sebebidir (1). Bu nedenle dünyada ciddi bir sağlık problemi olmayı sürdürmektedir. Kronik Hepatit B enfeksiyonun seyri, hafif, remisyonla seyreden karaciğer hastalığından aktif karaciğer hastalığına kadar uzanır (2, 3). Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin (2 milyar insan) bu virüsle karşılaştığı düşünülmektedir. Ülkemizde de yaklaşık 3-4 milyon insanın bu virüsü taşıdığı bilinmektedir (4).

Okült hepatit B enfeksiyonu HBs Ag'si (-) olan bireylerde, kan ya da dokularda HBV DNA'nın (+) olması durumu olarak tanımlanmıştır. Bu kişilerde anti HBc ya da anti HBs (+) ya da (-) olabilir (5-7).

Yüksek sensitiviteye sahip moleküler tekniklerin geliştirilmesi ile HBV DNA'nın, HBs Ag (-) bireylerde gösterilme şansı artmıştır. Bu durum ilk kez 1980'lerde hepatoselüler karsinom(HCC) ya da kronik hepatiti olan fakat anti HCV (-) ve altta yatan herhangi bir neden gösterilememiş hastalarda tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda, okült hepatit B enfeksiyonunun herhangi bir karaciğer hastalığı olmayan, karaciğer fonksiyon testleri tamamen normal bireylerde de görülebileceği ortaya çıkmıştır. Halen, okült hepatit B enfeksiyonunun klinik ve biyolojik spektrumu tam olarak bilinmemektedir.

HBs Ag (-) bireylerde, HBV DNA pozitifliğinin görülme sıklığı, o ülkedeki hepatit B enfeksiyonunun prevalansı ile yakından ilişkilidir. Okült hepatit B enfeksiyonu, kan bağıışı yapan gönüllü kişiler arasında yapılan bir çalışmada, hepatit B enfeksiyonunun endemik olduğu, populasyonun %70-90'ının HBV'ye maruz kaldığı bölgelerde, %7-19 oranında rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, ABD gibi populasyonun sadece %5'inin HBV'ye maruz kaldığı batı ülkelerinde bu oran %0-9 olarak rapor edilmiştir (8, 9).

Okült hepatit B enfeksiyonunun prevalansını etkileyen bir diğer faktör, bireylerde karaciğer hastalığı olup olmamasıdır. Şöyle ki; herhangi bir karaciğer hastalığı olmayanlarda %0-10 oranında görülürken, kronik hepatitlilerde %11-19, HCC hastalarında %12-61 ve HCV (+) hastalarda %1-95 oranlarında görülmektedir.

Prevalansla ilgili bir diğer etmen ise anti HBc pozitifliğidir. Bazı çalışmalarda okült hepatit B enfeksiyonunun anti HBc (+) hastalarda, anti HBc (-) olanlara göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (10, 11). Minuk ve arkadaşlarının, Kanada'da genel toplum üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 487 kişi arasından, HBs Ag ve anti HBc (-) bireylerde saptanan HBV DNA pozitifliği %8 iken; HBs Ag (-) fakat anti HBc

(+) bireylerde bu oran %18 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada okült hepatit B enfeksiyonu olan kişiler ile diğer kişiler arasında yaş, cinsiyet, karaciğer fonksiyon testleri açısından bir fark bulunmamıştır. Okült enfeksiyonların büyük bir kısmının da yaşlılarda daha sık görülen S varyantı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (12).

Kan transfüzyonu ve organ transplantasyonlarının artması ile genel toplumdaki gerçek okült hepatit B enfeksiyonunun prevalansının belirlenmesi son derece önemli hale gelmiştir. Çünkü vericiler arasında okült hepatit B enfeksiyonlu hastalar bulunabilir. Bu durumda okült hepatit B'nin bulaşıcılığı da önem kazanmaktadır. HBV'nin endemik olduğu bazı bölgelerde anti HBc pozitifliği okült hepatit B enfeksiyonu için belirteç olarak kabul edilmiştir. HBV'nin endemik olduğu bölgelerde yapılan çalışmalarda HBc (+) hastaların HBV enfeksiyonunu %33-78 oranında taşıdığı ve bulaştırabileceği gösterilmiştir (13-15).

Okült hepatit B bazı farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Bunlardan ilki, anti HBs pozitifliği ile belirlenen akut enfeksiyonun iyileşme dönemi olarak tanımlanmıştır. Bazı bireylerde, HBs Ag'yi nötralize etmek üzere Anti HBs üretimi olmasına rağmen, HBV DNA replikasyonu düşük düzeylerde de olsa devam etmektedir. Bu HBV DNA, kan ya da dokularda yıllarca pozitif kalabilir (16-18). Bu durum, viral replikasyonda azalmaya ya da özellikle T lenfositler olmak üzere konak savunmasında baskılanmaya yol açabilecek bazı mutasyonlar sonucunda gelişebilir (19).

Tanımlanmış ikinci klinik durum ise, kaçak mutantlara bağlı gelişen kronik hepatittir. Bu mutant virüsler herhangi bir antikor tarafından tanınamazlar. HBV'nin farklı bölgelerindeki mutasyonlar uzun yıllardır bilinmektedir. Konağın bu mutantlara verdiği bağışık yanıt da farklı olmaktadır. Bu mutasyonlar, bağışık yanıtın baskısı sonucunda, doğal varyantların seçilmesiyle oluşmaktadır (20).

Okült hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili iki farklı klinik durum daha görülebilmektedir. Bunlardan birisi sadece anti HBc'nin (+) olduğu kronik hepatit, diğeri ise bütün serolojik belirteçlerin (-) olduğu kronik

hepatit durumudur. Önemli bir nokta; bu her iki durumda da bireylerin asemptomatik olmalarıdır.

Literatürdeki tüm çalışmalarda okült hepatit B enfeksiyonlu olgularda HBV DNA düzeylerinin düşük (<1000 kopya/mililitre) olduğu gözlenmiştir. (9, 21, 22). Bu bulgu okült hepatit B enfeksiyonunun mutant HBV'lerin varlığından çok düşük konsantrasyondaki HBsAg'nin ölçüm defektine bağlı gelişebileceğini de akla getirmektedir. Bu hastalarda HBV DNA düzeyleri de çok düşük olduğu için okült hepatit B enfeksiyonunun tanısında seçilen testin sensitivitesi çok önemli olmaktadır.

Okült hepatit B'nin klinik önemi halen tam olarak bilinmemektedir. İlk kez HCC'li ya da kronik hepatitli hastalarda tanımlanmış olması karaciğer hastalıkları etyolojisinde yeri olabileceğini düşündürmektedir. Fakat daha çok kabul edilen görüş, okült hepatit B taşıyıcılarının asemptomatik olduğu ve sadece tarama programları ile belirlenebilecekleridir.

Bir çalışmada okült hepatit B saptanan 19 hastanın serum ALT ve AST değerleri normal olarak bulunmuştur (23). Yapılan bir diğer çalışmada ise serum ALT yüksekliği nedeni ile araştırılan 1000 hastanın 19'unda okült hepatit B tespit edilmiştir (24).

Pek çok vakanın asemptomatik olması, okült hepatit B'nin enfeksiyona yol açıp açmayacağı sorusunu gündeme getirmektedir. Diğer viral hastalıklar gibi HBV'nin enfeksiyon yapıcılığı da iki ana faktöre bağlıdır: Vücuda giren doz ve konağın immün cevabı. Teorik olarak eğer transfüze edilen kan komponentinde ya da transplante edilen herhangi bir organda HBV DNA (+) ise enfeksiyon gelişebilir. Literatürde bu konuda yapılmış çok fazla çalışma yoktur. Mosley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Anti HBs düzeyi ile enfeksiyon gelişimi arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada Anti HBs düzeyi düşük olan kan komponentlerinin bile sadece %10'unda bulaş görülmüştür (25).

Hui ve arkadaşlarının kök hücre vericileri üzerinde yaptığı bir başka çalışmada ise, HBsAg (-) olan katılımcıların %75.8'inde anti HBc (+) olmasına rağmen sadece %17'sinde PCR ile gösterilebilen okült hepatit B enfeksiyonunun mevcut olduğu bulunmuştur

(26). Dolayısıyla anti HBc (+) olgulardan kan ya da organ bağıışı yapılmasının engellenmesi konusunda hala şüpheler vardır. Bu uygulamanın özellikle HBV'nin endemik olduğu bölgelerde bağıış yapan insan sayısını çok azaltabileceğı düşünölmektedir.

Silva ve arkadaşlarının Brezilya'da, anti HBc (+) kan vericilerinde yaptığı bir çalışmada okölt hepatit B enfeksiyonunun prevalansı %3.3 bulunmuştur (27). Bu oran Brezilya gibi HBV prevalansının düşük olduğu Almanya, ABD ve Venezöella gibi ölkelerden bildirilen oranlara yakındır (% 0-7.7). Bu çalışmada HBV DNA pozitifliğı ile anti HBs(+) arasındaki ilişkiye de bakılmıştır. Anti HBs(+) olan 86 hastanın 3'ünde ve (-) olan 64 hastanın 2'sinde HBV DNA pozitifliğı görölmüştür. İki grup arasında anlamlı fark yoktur.

Hoofnagle ve ark. HBsAg ve anti HBs negatif, anti HBc pozitif kan transfüzyonu sonrasında HBV enfeksiyonu geliştiğini bildirmişlerdir (28). İzole anti HBc pozitif olan hastaların büyük bir çoğunluğunda HBV DNA pozitifliğı saptanması, bu tip hastaların HBV enfeksiyonunu bulaştırma riskinin olduğunu düşündürmektedir (29). Sonuç olarak okölt viral B hepatit enfeksiyonu bulaşma riski taşımaktadır. Bir çalışmada anti HBs ve anti HBc pozitifliğı birlikte olan hastalarda kan ürünlerinin bulaş riski taşımadığı gösterilmiştir (25). Ayrıca sadece antiHBc pozitif olan kan ürünleri ile bulaş riskinin %4-17 arasında olduğu tespit edilmiştir (7, 30).

Yapılan çalışmalarda okölt hepatit B enfeksiyonunun bazı hasta gruplarında daha sık olduğu bulunmuştur (5, 6, 31). Bu gruplar; kriptojenik sirozu olanlar, HCC'li hastalar, immünsüpresif hastalar, hemodiyaliz programında olan hastalar, intravenöz ilaç kullanan hastalar ve kronik hepatit C'li hastalar şeklinde sınıflandırılabilir.

Okölt hepatit B'nin maksimum prevalansı hepatit C ile enfekte hastalarda bildirilmiştir (10, 32). HCV'ye bağılı kronik karaciğer hastalarında okölt hepatit B prevalansı %21-87 olarak rapor edilmiştir. Bu büyük ihtimalle ortak bulaş yolları ya da ortak risk faktörleri ile ilgili bir durumdur. HCV pozitif hastalarda okölt hepatit B varlığının kliniğı ya da tedaviyi nasıl

etkilediğı de önemli bir konudur. İntrahepatik HBV DNA varlığının siroza gidişi hızlandırabileceğı bilinmektedir. Okölt hepatit B enfeksiyonu, konak genomuna entegre olarak ya da proonkojenik protein sentezleyerek HCC gelişimine katkıda bulunabilir (5, 33). Bazı çalışmalarda HCV pozitif hastalarda okölt hepatit B enfeksiyonunun siroza ya da HCC'ye gidişi hızlandırdığı gösterilse de (7, 10, 33, 34), bazı çalışmalarda da HCV'nin klinik seyrini etkilemediğı bildirilmiştir (35-38).

Khattap ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik hepatit C oldukları karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış 52 hasta incelenmiş ve bu hastalardaki okölt hepatit B enfeksiyonu prevalansı ve okölt hepatit B enfeksiyonunun IFN tedavisine yanıtı olan etkisine bakılmıştır. Bu grupta okölt hepatit B enfeksiyonu prevalansı %7.5 bulunmuştur. Bu oran literatürdeki diğer oranlara göre küçük olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan ko-enfekte hastaların hiçbiri IFN-ribavirin tedavisine yanıt vermemişir. Bu şekilde yapılan birkaç çalışmada da HCV enfeksiyonunun okölt hepatit B enfeksiyonu ile birlikteliğinde IFN tedavisine yanıtızlık görölmüştür (39-42). İlginç olarak, bu çalışmada okölt hepatit B'li tüm olgularda S geninin a determinantında mutasyonlar görölmüştür. Bu durumun da HBs Ag negatifliğini açıklayabileceğı düşünölmektedir.

Literatürde pek çok çalışmada immünsüpresif durumlarda okölt hepatit B enfeksiyonunun prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu bize hepatit B enfeksiyonunun okölt formunun gelişiminde HBV'ye karşı baskılanmış immün yanıtın rolü olduğunu düşündürmektedir (5, 7, 42, 43). İmmünsüpresif hastalarda okölt HBV enfeksiyonunun reaktive olduğu ve karaciğer hasarına hatta karaciğer yetmezliğine neden olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (44, 45).

Yapılan çalışmalarda, HIV (+) hastalarda okölt hepatit B enfeksiyonunun prevalansının gittikçe arttığı görölmektedir. Bazı çalışmalarda HIV (+) HBs Ag (-) hastalarda HBV DNA (+)'liğı %85'lere yaklaşmaktadır. Mphahlele ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, HBV'nin endemik olduğu Güney Afri-

ka'da HIV (+) hastalarda okült hepatit B enfeksiyonunun prevalansı %22.1 iken HIV (-) hastalarda bu oran %2.4'tür (46).

Literatürde, hemodiyaliz hastalarında yapılmış bazı çalışmalarda okült HBV enfeksiyonu sıklığı %0 ile 50 arasında bildirilmiştir(47,48). Beşışık ve arkadaşlarının çalışmasında HCV pozitif, hemodiyaliz programındaki 33 hastanın 12'sinde (%36.4) okült viral B hepatit saptanmıştır. Kanbay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise okült hepatit B enfeksiyonu sıklığı (%15.2) hemodiyaliz hastalarında daha önce yapılmış olan çalışmalara oranla (%20-36) daha düşük bulunmuştur (13, 48, 49).

Okült hepatit B enfeksiyonu ve HCC arasındaki ilişkiyi göstermek için de bazı çalışmalar yapılmıştır. Policino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HBs Ag (-), sirozu ve HCC'si olan 107 hastadan 68'inde HBV DNA (+) bulunmuştur (32). Kontrol grubu olarak seçilen sirozlu HBs Ag (-) olan 192 hastanın ise 63'ünde HBV DNA (+) bulunmuştur. Bu çalışmada sirozlu hastalarda okült hepatit B enfeksiyonu ve HCC arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu durum HCC gelişimindeki okült hepatit B enfeksiyonunun rolünü desteklemektedir. Fakat bu hastaların hepsinde HCC'ye yol açabilecek altta yatan başka bir hastalık mevcuttur. Bu da okült hepatit B enfeksiyonunun HCC gelişiminde esas faktör mü yoksa sadece kofaktör mü olduğu sorusunu akla getirmektedir.

Bir başka çalışmada da Huo ve arkadaşları kronik karaciğer hastalığı olan okült hepatit B enfeksiyonlu

hastalarda yüksek HCC insidansını göstermiştir. Yirmi üç aylık izlemde HBs Ag (-) olan 55 hastanın 17'sinde siroz 21'inde de HCC gelişmiştir (50). Ahn ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise 49 okült hepatit B enfeksiyonlu hastanın 5'inde (%10.2) HCC gelişmiştir. Bu durum bize uzun dönem HBV (+)'liğine bağlı gelişmiş karaciğer hasarının ya da viral genomun karaciğer hücrelerine entegre olmasının karsinogenezi başlatabileceğini düşündürmektedir. Karsinogenezin başlangıcı HBs Ag'nin negatifleşmesinden önce ya da sonra olabilir. Okült hepatit B enfeksiyonunun, tek başına HCC'ye yol açıp açamayacağı hala bilinmemektedir. Fakat HBV DNA düzeylerindeki yüksekliğin HCC gelişimi için risk faktörü olduğu kesindir (51).

Sonuç olarak; Okült hepatit B enfeksiyonunun etyopatogenezi ve klinik önemi hakkında halen cevaplanmamış sorular vardır. Bu soruları yanıtlamak için daha pekçok prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Hbs Ag, hepatit B enfeksiyonunu tespit etmek için yeterli bir serolojik tetkik değildir. Okült viral B hepatit düşünülen hastalarda mutlaka PCR yöntemi ile HBV DNA bakılmalıdır. Klinikte okült hepatit B enfeksiyonu ile ilgili en önemli konu ise kan ya da organ bağıışı öncesi donörlerde taranıp taranmamasının gerekliliğidir. Bu konuda da donörlerde anti HBc taranması mantıklı bir çözüm yolu gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000; 61: 326-62.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41.
3. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1682-3.
4. Ökten A, Demir K, Çakaloglu Y, et al. Kronik Asemptomatik HBs Ag taşıyıcılığı (372 vakanın değerlendirilmesi). *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1996; 7: 178-182.
5. 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.
6. Hu KQ Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hep* 2002; 9: 243-57.
7. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2003; 2: 479-86.
8. Matsumoto C, Nishioka K, Oguchi T, et al. Detection and quantitation of HBV DNA by semi-nested PCR in donated blood: comparison with HBV serological markers. *J Virol Meth* 1997; 66: 61-9.
9. Weinberger KM, Bauer T, Bohm S, et al. High genetic variability of the group-specific-a-determinant of hepatitis B virus surface antigen and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus lacking detectable HbsAg in serum. *J Gen Virol* 2000; 81: 1165-74.
10. Cacciola I, Pollicino T, Squandrito 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: 22-6.

11. Fukuda R, Ishimura N, Niigaki M, et al. Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease: clinical and virological significance. *J Med Virol* 1999; 58: 201-7.
12. Minuk GY, Sun D, Uhanova J, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J Hepatol* 2005; 42: 480-5.
13. Douglas DD, Rakela J, Wright TL, et al. The clinical course of transplantation-associated de novo hepatitis B infection in the liver transplant recipient. *J Hepatol* 1997; 26: 517-26.
14. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg (-), HBcAb (+), HBIgM (-) organ donors. *Transplantation* 1995; 59: 230-4.
15. Dodson SF, Issa S, Arayava V, Gayowski T, Pinna A, Eghtesad B, et al. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation* 1997; 64:1582-1584
16. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000; 31: 488-95.
17. Hennig H, Puchta I, Luhm J, et al. Frequency and load of hepatitis B virus DNA in first-time blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen. *Blood* 2002; 100: 2637-41.
18. Zhang YY, Hansson BG, Kuo LS, et al. 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: 538-44.
19. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T lymphocyte response. *Nat Med* 1996; 2: 1104-8.
20. Carman WF. Molecular variants of hepatitis B virus. *Clin Lab Med* 1996; 16: 407-28
21. Alhababi F, Sallam TA, Tong CY. The significance of 'anti-HBc only' in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol* 2003; 27: 162-9.
22. Noborg U, Gusdal A, Horal P, et al. Levels of viraemia in subjects with serological marker softpast or chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 249-52.
23. Yotsunayanagi H, Yasuda K, Iino S, et al. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology* 1998; 27: 1377-82.
24. Berasain C, Betes M, Panizo A, et al. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of un Known etiology. *Gut* 2000; 47: 429-35.
25. Mosley JW, Stevens CE, Aach RD, et al. Donor screening for antibody to Hepatitis B core antigen and Hepatitis B virus infection in transfusion recipients. *Transfusion* 1995; 35: 5-12.
26. Hui C, Lau E, Wu H et al. Fibrosis progression in chronic hepatitis C patients with occult hepatitis B coinfection. *J Clin Virol* 35: 185-92.
27. Silva CM, Costi C, Costa C, et al. Low rate of occult hepatitis B virus infection among anti-HBc positive blood donors living in a low prevalence region in Brazil. *J Infect* 2005; 51(1): 24-9.
28. Hoofnagle JH, Seef LB, Bales ZB, et al. The type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1978; 298:1379-83.
29. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sanguinis* 2004; 86: 83-91.
30. Allain JP, Hewitt PE, Tedder RS, et al. Evidence that anti HBc but not HBV DNA testing may prevent some HBV transmission by transfusion. *Br J Haematol* 1999; 107: 186-95.
31. Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, et al. The significance of hepatitis B virus DNA detected in hepatocellular carcinoma of patients with hepatitis C. *Cancer* 2000; 88: 2478-86.
32. Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, et al. Hepatitis B virus maintains its 343: 142-46. pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 102-10.
33. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, et al. HCV genotype and "silent" HBV co-infection: two main risk factors for a more severe liver disease. *J Med Virol* 2001; 64: 350-5.
34. Stransky J, Malina L, Cieslarova B, et al. Overt and hidden co-infection with hepatitis B and C viruses in chronic liver disease and porphyria cutanea tarda. *Acta Virol* 2000; 44: 23-8.
35. Fabris P, Brown D, Tositti G, et al. Occult hepatitis B infection does not affect liver histology or response to therapy with interferon alpha and ribavirin in intravenous drug users with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2004; 29: 160-6.
36. Georgiadou SP, Zachou K, Rigopoulou E, et al. Occult hepatitis B virus infection in Greek patients with chronic hepatitis C and in patients with diverse nonviral hepatic diseases. *J Viral Hepatol* 2004; 11: 358-65.
37. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Occult hepatitis B virus infection and clinical outcomes of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4068-71.
38. Nirei K, Kaneko M, Moriyama M, et al. The clinical features of chronic hepatitis C are not affected by coexistence of hepatitis B virus DNA in patients negative for hepatitis B surface antigen. *Intervirology* 2000; 43: 95-101.
39. Khattaba E, Chemina I, Vuillermoza I, et al. Analysis of HCV co-infection with occult hepatitis B virus in patients undergoing IFN therapy. *Journal of Clinical Virology* 2005; 33: 150-7.
40. Koike K, Kobayashi M, Gondo M, et al. 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.
41. Pontisso P, Gerotto M, Benvegno L, Chemello L, Alberti A. Coinfection by hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Antivir Ther* 1998; 3 (Suppl 3): 137-42.
42. Waite J, Gilson RJC, Weller IVD, et al. Hepatitis B virus reactivation or reinfection associated with HIV-1 infection. *AIDS* 1988; 2: 4 Wieland SF, Spangenberg HC, Thimme R, Purcell RH, Chisari FV. 443-8.
43. Grumayer ER, Panzer S, Ferenci P, et al. Recurrence of hepatitis B in children with serologic evidence of past hepatitis B virus infection undergoing antileukemic chemotherapy. *J Hepatol* 1989; 5 Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, et al. Persistence of cccDN 8: 232-5.
44. Brind A, Jiang J, Samuel D, et al. Evidence of selection of hepatitis B mutants after liver transplantation through peripheral blood mononuclear cell infection. *J Hepatol* 1997; 26: 228-35.
45. 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: 185-91.

-
46. Mphahlele MJ, Lukhwareni A, Burnett RJ, et al. High risk of occult hepatitis B virus infection in HIV-positive patients from South Africa. *J Clin Virol.* 2006; 35(1): 14-20.
 47. Cabrerizo M, Bartome J, De Sequera P, et al. Hepatitis B virus DNA in serum and blood cells of hepatitis B surface antigen-negative hemodialysis patients and staff. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1443-7.
 48. Beşışık F, Karaca C, Akyüz F, et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Hepatol* 2003; 38: 506-10.
 49. Kanbay M, Gur G, Akcay A, 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.
 50. Huo J, Wang Z, Cheng J, et al. Prevalence of naturally occurring surface gene variants of hepatitis B virus in nonimmunized surface antigen-negative Chinese carriers. *Hepatology* 2001; 34: 1027-34.
 51. Ohkuho K, Kato Y, Ichikawa T, et al. Viral load is a significant prognostic factor for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2663-8.