

Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Hastalarda İzole Hepatit B Kor Antikoru (Anti-Hbc IgG) Seropozitifliğinin Araştırılması

Evaluation of Isolated Hepatitis B Core Antibody (Anti-Hbc IgG) Seropositivity in Chronic Hepatitis C Infected Patients

Alper TAHMAZ¹, Sevil ALKAN ÇEVİKER², Özgür GÜNAL³, Süleyman Sırrı KILIÇ⁴

¹ Uzman Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, SAMSUN

² Uzman Dr. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, KÜTAHYA

³ Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, SAMSUN

⁴ Prof. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, SAMSUN

Öz

Giriş: Kronik Hepatit C (HCV) enfeksiyonu, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) etyolojisinde rol alan etkenlerden olup, son yıllarda tedavide direkt etkili antiviral (DEA) ilaç kombinasyonları sayesinde oldukça iyi tedavi başarıları mevcut olup, son yayınlar kalıcı viral yanıt oranlarının %97-99 seviyelerinde olduğunu bildirmektedir. Kronik HCV enfeksiyonunda tedavinin amacı; HCV eradikasyonu, siroz, HCC ve ekstrahepatik komplikasyon (esansiyel mikrokriyoglobulinemi, HCV-immun kompleks ilişkili nefropati, B hücreli Non Hodgkin Lenfoma) gelişiminin engellenmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır. Tedavi öncesi tüm hastaların; Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit Avirüsü (HAV) ve (Human Immunodeficiency Virus) HIV açısından tetkik edilmesi önerilmektedir. HCV tanısı ile DEA ilaç tedavisi alan ve izole hepatit B kor antikoru (anti-HBc IgG) pozitif olan hastalarda şiddetli hepatit B reaktivasyonu olabileceği unutulmamalıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada; Ocak 2016 ile Aralık 2018 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran kronik HCV tanılı hastalardaki, HBV koenfeksiyonu ve izole hepatit B kor antikoru seropozitifliği araştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubunu oluşturan toplam 313 hastanın, 135'i (% 43.1) kadın, 178'i (%56.9) erkekti, yaş ortalaması 48.2±11.5 idi. 19 (%6) hastada eşlik eden HBsAg pozitifliği, 8 (%2.5) hastada HBV-DNA pozitifliği ve 39 (%12.5) hastada izole Anti-HBc IgG seropozitifliği saptandı. Kronik HCV tanılı hastalarda izole Anti-HBc IgG seropozitifliği; 20-29 yaş aralığında %5.3, 30-39 yaş aralığında %8.7, 40-49 yaş aralığında %9.7, 50-59 yaş aralığında %15.6, >60 yaş %29 ve tüm yaş gruplarında %12.5 olarak tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda saptanan izole Anti-HBc IgG seropozitiflik oranı ülkemizde yapılan çalışmalara benzer bulunmuştur. Kronik HCV tanılı hastaların HBV serolojisi açısından taranması, seronegatif kişilerin HBV koenfeksiyonu gelişmesini engellemek amaçlı aşılama gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit C, Hepatit B koenfeksiyonu, izole Anti-HBc IgG seropozitifliği, HCV.

Abstract

Objective: Chronic Hepatitis C (HCV) infection plays a role in the etiology cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). In recent years, there have been very good treatment successes thanks to direct-acting antiviral (DAA) drug combinations in treatment, and recent publications have reported that the rates of persistent viral response are 97-99%. The purpose of treatment in chronic HCV infection; HCV eradication, prevention of cirrhosis, HCC and extrahepatic complications (essential microcryoglobulinemia, HCV-immune complex-associated nephropathy, B cell NHL), and reduction of mortality and morbidity. It is recommended that, all patients had to be examined for Hepatitis B virus (HBV), Hepatitis Avirus (HAV) and HIV (Human Immunodeficiency Virus). It should be kept in mind that severe hepatitis B reactivation may be seen in patients who have been diagnosed with HCV and treated with DAA and have positive hepatitis B antibody (anti-HBc IgG).

Material and Methods: In this study; Between January 2016 and December 2018, HBV coinfection and isolated hepatitis B core antibody seropositivity were investigated in patients with chronic HCV admitted to our outpatient clinic.

Results: Of the 313 patients, 135(43.1%) were female and 178 (56.9%) were male. The mean age was 48.2±11.5 years. 19 (6%) patients had coexisting HBsAg positivity, 8 (2.5%) had HBV-DNA positivity and 39 (12.5%) had isolated Anti-HBc IgG seropositivity. Isolated Anti-HBc IgG seropositivity in patients with chronic HCV; was detected as 5.3% in the 20-29 age group, 8.7% in the 30-39 age group, 9.7% in the 40-49 age group, 15.6% in the 50-59 age group, 29% in the age of >60 years and 12.5% in all age groups.

Conclusion: In our study, isolated Anti-HBc IgG seropositivity rate was found similar to the studies performed in our country. Screening of patients with chronic HCV for HBV serology, seronegative people should be vaccinated in order to prevent development of HBV co-infection.

Key Words: Chronic hepatitis C, hepatitis B coinfection, isolated Anti-HBc IgG seropositivity, HCV.

Bu çalışma Güney Anadolu Enfeksiyon Kongresinde (GÜNİDER) poster bildiri olarak sunulmuştur. 1-5 Mayıs 2019, DİYARBAKIR

İletişim: Dr. Sevil Alkan Çeviker, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kütahya

DOI: 10.17517/ksutfd.566272

Tel : 0 506 6873768

E-Posta : s-ewil@hotmail.com

Geliş Tarihi : 16.05.2019

Kabul Tarihi : 08.08.2019

GİRİŞ

Kronik Hepatit C (HCV) enfeksiyonu, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) etyolojisinde rol ayan etkenlerden olup, son yıllarda tedavi de direk direkt etkili antiviral (DEA) ilaç kombinasyonları sayesinde oldukça iyi tedavi başarıları mevcut olup, son yayınlar kalıcı viral yanıt oranlarının %97-99 seviyelerinde olduğunu bildirmektedir. Kronik HCV enfeksiyonunda tedavinin amacı; HCV eradikasyonu, siroz, HCC ve ekstrahepatik komplikasyon (esansiyel mikrokriyoglobulinemi, HCV-immun kompleks ilişkili nefropati, B hücreli NHL) gelişiminin engellenmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır. Tedavi öncesi tüm hastaların; Hepatit B virüs (HBV), Hepatit Avirüs (HAV) ve (Human Immunodeficiency Virus) HIV açısından tetkik edilmesi önerilmektedir. HCV tanısı ile DEA ilaç tedavisi alan ve izole hepatit B kor antikor (anti-HBc IgG) pozitif olan hastalarda şiddetli hepatit B reaktivasyonu olabileceği unutulmamalıdır (1-3).

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonunda, diğer serolojik göstergeler olmadan sadece anti-HBc pozitifliğinin olmasına izole anti-HBc pozitifliği denilmektedir (4). HBsAg yokluğunda, izole Anti-HBc IgG'nin varlığı genellikle kendi kendini sınırlayan HBV enfeksiyonunun göstergesidir (5). İzole Anti-HBc IgG pozitifliği için literatürde; HCC ve kronik HCV enfeksiyonu olanlar, kriptojenik siroz/fibrozis olguları, hemodiyaliz hastaları gibi bazı risk grupları bildirilmiştir (6). İzole Anti-HBc IgG pozitifliğinin HCC'li ya da kronik hepatit hastalarında özellikle kronik HCV enfeksiyonunda hastalık progresyonuna ve tedavi yanıtızlığına neden olabileceği bildirilmektedir (6,7).

İzole Anti-HBc IgG olan hastalar HBV reaktivasyonu açısından HCV tedavisi sırasında ve sonrasında takip edilmeli, ALT yüksekliği gelişmesi durumunda hemen HBV reaktivasyonu açısından test edilmelidir (2).

Bu çalışmada; polikliniğimize başvuran kronik HCV tanılı hastalardaki, HBV koenfeksiyonu ve izole hepatit B kor antikor seropozitifliği araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Ocak 2016 ve Aralık 2018 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğimize başvuran kronik HCV tanılı hastalardan çalışılan HBsAg, HBV-DNA, anti-HBs, Anti-HBc IgG test sonuçlarının ile olgulara ait demografik veriler (cinsiyet ve yaş) retrospektif olarak hastanemiz otomasyon sistemi kayıtlarından incelendi. Aynı hastadan gönderilen birden fazla izole anti-HBc pozitifliğinden sadece birisi çalışmaya dahil edildi. Kantitatif HBV- DNA tespiti, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT PCR) (COBAS TaqMan High Pure HBV sistem, Roche Diagnostic, Almanya), HBsAg, anti-HBs, Anti-HBc IgG tetkikleri ise ELİSA yöntemi ile Arcitect I 2000 system (Abbott Laboratories Abbott Park, IL, USA) ile mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. On sekiz yaş altı hastalar, eşlik Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) ve Delta Hepatiti Virüsü (HDV) enfeksiyonu olan hastalar ile

verilerine ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik HCV enfeksiyonu, en az altı aydır olan anti HCV ve HCV-RNA pozitifliği olarak tanımlandı. Anti HCV pozitifliği olan ancak HCV-RNA negatif saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 Windows programı kullanıldı. Kategorik karşılaştırmalar iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve ki-kare esas alınarak yapıldı.

Çalışmanın yapılabilmesi için hastanemiz etik kurulundan 18.12.2018 tarihinde TUEK 191-2018 GOKAEK/13-97 nolu kararla etik kurul onayı alındı.

BULGULAR

Çalışma döneminde 405 hastada anti HCV pozitifliği saptandı, ancak HCV-RNA değeri negatif olan 92 hasta çalışmaya dahil edilmedi. : Çalışma grubunu oluşturan toplam 313 hastanın, 135'i (% 43.1) kadın, 178'i (%56.9) erkekti, yaş ortalaması 48.2±11.5 yıl idi. 19 (%6) hastada eşlik eden HBsAg pozitifliği, 8 (%2.5) hastada HBV-DNA pozitifliği ve 39 (%12.5) hastada izole Anti-HBc IgG seropozitifliği saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Kronik HCV tanılı hastalardaki HBV serolojik belirteçlerinin incelenmesi.

Serolojik belirteç	Pozitif (n,%)	Negatif (n,%)
HBsAg	19 (6)	294 (94)
Anti-HBs	188 (60)	125 (40)
HBV-DNA	8 (2.5)	305 (97.5)
İzole Anti-HBc IgG seropozitifliği	39 (12.5)	274 (87.5)
İzole Anti-HBc IgG seropozitifliği olanlarda HBV-DNA pozitifliği (>2000 IU/ml)	3 (0.9)	310 (99.1)

İzole Anti-HBc IgG seropozitifliği olan olguların 26'sı erkek, 13'ü kadın idi. İzole Anti-HBc IgG seropozitifliği olan olgularda HBV-DNA pozitifliği (>2000 IU/ml) toplam üç (%7.7) hastada tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2. Kronik HCV tanılı hastalarda izole Anti-HBc IgG seropozitifliği olanların HBV-DNA pozitifliği ve cinsiyet yönünden incelenmesi.

	Erkek(n=26) Sayı (%)	Kadın(n=13) Sayı (%)	Toplam(n=39) Sayı (%)
HBV-DNA pozitifliği (>2000 IU/ml)	2 (5.1)	1 (2.6)	3 (7.7)

Kronik HCV olgularında izole Anti-HBc IgG seropozitifliğinin yaşa göre dağılımı incelendiğinde, izole Anti-HBc IgG seropozitifliği oranlarının yaş ilerledikçe arttığı tespit edildi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Hepatotrop virüs olan Hepatit B ve C virüsleri, biyolojik açıdan farklı iki virüs olmalarına rağmen,

Tablo 3. Kronik HCV olgularında izole Anti-HBc IgG seropozitifliği olanların yaş dağılımı.

Yaş grubu (yıl)	Hasta (n)	İzole Anti-HBc IgG seropozitifliği (n,%)
20-29	57	3 (5.3)
30-39	69	6 (8.7)
40-49	72	7 (9.7)
50-59	77	12 (15.6)
>60	38	11 (29)
Tüm yaş grupları	313	39 (12.5)

yaptıkları hastalıklar ve bulaş yolları benzerdir. Anti HCV pozitif kişilerde aynı bulaş yoluyla geçiş olması nedeniyle HBsAg pozitifliğine % 2-10 oranında rastlanabilmektedir (8). Litetatürde bir çalışmada HBV ile karşılaşan hastalarda HCV ile karşılaşma oranı düşük bildirilirken, kronik HCV olgularında ise HBV ile karşılaşma oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (9). Aygen ve ark. (10) çok merkezli bir çalışmalarında HBV/HCV koenfeksiyon oranını İç Anadolu Bölgesi'nde % 34.3, Güneydoğu Bölgesi'nde % 31.3, Karadeniz Bölgesi'nde % 19.2, Ege Bölgesi'nde % 10.1 ve Marmara Bölgesi'nde % 5.1 olarak bildirmişlerdir.

Hepatit B enfeksiyonunda diğer serolojik göstergelerin pozitifliği olmadan anti-HBc pozitifliğinin olmasına izole anti-HBc pozitifliği denilmektedir. Ancak izole anti-HBc pozitifliğinin çapraz reaksiyon nedeniyle mi ya da virüsle karşılaşmaya mı bağlı olduğunun ayırt edilmesi, özellikle HBV enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelerde önem taşımaktadır (11). Hepatit B enfeksiyonunun diğer hepatotrop virüs enfeksiyonlarıyla bir arada görülmesi (HCV, HIV vb.) durumunda HBV replikasyonunun azaldığı ve bu durumda da izole anti-HBc IgG pozitifliğinin görüldüğü bildirilmektedir (12). Ülkemizde izole anti-HBc pozitifliği oranı yaklaşık %3-5 olarak bildirilmektedir (11).

İzole anti-HBc pozitifliği, özellikle HCV koenfeksiyonu olan kişilerde daha sık görülmektedir (11,12). Stroffolini ve ark. (13) kronik HCV hastalarında HBV serolojilerini araştırdıkları çalışmalarında; HBsAg, izole anti-HBc ve anti-HBc/anti-HBs pozitifliğini sırasıyla % 2.9, % 8.1 ve % 14.7 oranında bildirmişlerdir. da Silva ve ark.(14) kronik HCV hastalarında HBsAg, izole anti-HBc ve anti HBs pozitifliğini sırasıyla % 0.8, % 8.5 ve % 16 oranında bildirmişlerdir. Ancak, kronik HCV hastalarında izole anti-HBc pozitifliğinin % 22- % 49.2 gibi daha yüksek oranlarda olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar da mevcuttur (15-17). Ülkemizde ise Demirtürk ve ark. (18) kronik HCV hastalarında, hepatit B virüsü ile karşılaşma oranını % 45, Şentürk ve ark. (19) anti HCV pozitifliği olan olguların % 2.6'sında HBsAg pozitifliği, Akça ve ark. (20) anti HCV pozitif olgularda izole anti-HBc pozitifliğini % 17 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda ise kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda eşlik eden HBsAg pozitifliği 19 (% 6) ve izole anti-HBc pozitifliği 39 (% 12.5) hastada tespit edildi.

Yılmaz -Karadağ (21) çalışmasında kronik HCV hastalarının hiçbirisinde HBV immünizasyonu olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda kronik HCV hastalarının HBV

immünizasyonu yönünden değerlendirilmesinde, 125 (% 40) hastada anti HBs negatif olduğu ve immunizasyonun olmadığı tespit edildi. Bu durum çalışmamızdaki kronik HCV hastalarının % 40'ının HBV yönünden aşılmasını gerektiğini göstermektedir.

Kucharska ve ark.(22) antiHCV pozitif 71 hemofili hastasının 7 (% 9.9)'sinde HBsAg pozitifliği ve bu hastaların 3'ünde HBV-DNA pozitifliği olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda 8 (% 2.5) hastada HBV-DNA pozitifliği saptanmış olup, bu oranın düşüklüğü çalışmamızın genel popülasyonda yapılmış olmasına bağlanabilir. Litetatürde, inflamatuvar hepatit, hemodiyaliz veya transplant hastaları, intravenöz uyuşturucu kullanıcıları gibi hasta gruplarında izole anti-HBc pozitifliğine % 40 oranında HBV-DNA pozitifliğinin eşlik ettiği bildirilmektedir (23, 24). Çalışmamızda, izole Anti-HBc IgG pozitifliği olanlarda HBV-DNA pozitifliği (>2000 IU/ml) 3 (% 0.9) hastada tespit edildi. Bu durum HBV ile süperinfekte kronik HCV'li hastalarda, HCV ve HBV'nin aynı hepatositi enfekte etmesi sonrası, HCV yapısal ve fonksiyonel proteinlerinin direkt olarak HBV replikasyonunu ve HBsAg ekspresyonu ve viremiyi azaltabileceği, konak immün yanıtın HBsAg kaybına neden olabileceği görüşü ile açıklanabilir (25). Ancak ülkemizden Beşişik ve ark. (26) tarafından yapılmış bir çalışmada ise, HBsAg negatif, HCV-RNA pozitif kronik hepatit C'si olan kronik hemodiyaliz hastalarında serum HBV-DNA varlığı % 36.4 oranında saptanmıştır. Göral ve ark. (27) ise hemodiyaliz hastalarını dahil ettikleri çalışmalarında, izole antiHbc IgG pozitifliğini, anti HCV pozitif HCV-RNA pozitif grupta % 13.6 ve HCV-RNA negatif grupta % 3.5 olarak bildirmiştir. Aynı çalışmada hiçbir hastada HBV-DNA pozitifliğine rastlanmamıştır (27).

da Silva ve ark. (14) çalışmalarında, kronik HCV olgularında izole Anti-HBc IgG seropozitifliğini % 24.4, yaşlara göre dağılımı ise; 20-29 yaş aralığında % 4.4, 30-39 yaş aralığında % 17, 40-49 yaş aralığında % 21, 50-59 yaş aralığında % 24, >60 yaş % 28 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde izole Anti-HBc IgG seropozitifliğinin artan yaş ile doğru olarak artmış olarak saptanması, HBV virüsü ile temas sıklığının yaşla orantılı olarak artışına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Hepatit C virüs enfeksiyonu tedavisinde, DEA ilaç tedavisi alan ve izole anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalarda şiddetli hepatit B reaktivasyonu ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) Olumsuz Olay Raporlama Sistemi'ne en az 29 vaka bildirilmiştir (28). Çin'de yapılan başka bir çalışmada 327 kronik HCV enfeksiyonu tedavisi alan hasta incelenmiş ve izole anti-HBc IgG pozitifliği 124 hastanın üçünde HBV reaktivasyonu kaydedilmiştir (29). Başka bir çalışmada 62,920 DEA tedavisi alan kronik HCV hastası incelenmiş, izole anti-HBc IgG pozitifliği olan hastaların dokuzunda HBV reaktivasyonu saptanmıştır. Ancak bu hastalarda HBV virus reaktivasyonu mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır (29-31).

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörler, değerlendirilen olguların bölgesel verileri içermesi, retrospektif olması, nedeniyle hastalara ait risk faktörlerinin değerlendirilememesi ve hastalara verilen tedavilerin incelenmemiş olmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda, kronik HCV hastalarının HBV serolojisi açısından taranması, özellikle DEA tedavisi planlanan HBV virüs açısından seronegatif kişilerin HBV koenfeksiyon gelişmesini engellemek amaçlı aşılınması ve izole anti-HBc IgG pozitifliği saptanan hastaların HBV reaktivasyonu açısından yakın klinik takibinin önemi vurgulanmaya çalışılmıştır. Ayrıca; ülkemizde yeni uygulanmaya başlayan bu etkin tedavinin HBV reaktivasyonuna yol açma mekanizması konusunda ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyan: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001> 3-AASLD.
2. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.02>
3. Ende AR, Kim NH, Yeh MM, Harper J, Landis CS. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. Journal of Medical Case Reports. 2015; 9: 164.
4. Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H. Erzurum'da 6-17 yaş grubu çocuklarda HBV enfeksiyonu prevalansı çalışması sırasında saptanan atipik serolojik profiller. Viral Hepatit Derg. 2003; 8: 60-3.
5. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2007; 46: 160-70.
6. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. Lancet Infect Dis 2002; 2: 479-86.
7. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. Vox Sang. 2004; 86: 83-91.
8. Liu Z, Hou J. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. Int Med Sci. 2006; 3: 57-62.
9. Gltysen, JR Kramer, Z Duan, JA Davila. Prevalence and predictors of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. Hepatology. 2013; 58: 538 - 45.
10. Aygen B, Çelen MK, Köksal İ, Tosun S, Karabay O, Yamazhan T, et al. The prevalence and epidemiological characteristics of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection in Turkey. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2013; 33: 1245-9.
11. Çetinkol Y, Yıldırım AA, Çalgın MK, Altındış M. Atipik hepatit B serolojileri; retrospektif bir değerlendirme. Turk J Clin Lab. 2015; 6: 112-115.
12. Mert A, Şentürk H, Süve İ, Tabak F, Akdoğan M, Kurtoğlu E, ve ark. HBsAg, anti-HBs negatif, anti-HBc pozitif olguların çeşitli yönlerden incelenmesi. Viral Hepatit Derg. 1996; 2: 92-5.
13. Stroffolini T, Sagnelli E, Sagnelli C, Smedile A, Fur- lan C, Morisco F, et al. The burden of HBV infection in HCV patients in Italy and the risk of reactivation under DAA therapy. Dig Liver Dis 2019; 51: 434-7.
14. da Silva EF, Mazo DF, Oliveira CP, Medeiros RP, Carrilho FJ, Pessôa MG. HAV and HBV seroprevalence in 1,000 patients with chronic HCV infection in a Tertiary Care Center in São Paulo, Brazil. Ann Hepatol. 2016;15: 691-5.
15. Greub G, Frei PC. Isolated antibody to hepatitis B core is associated with hepatitis C virus co-infection. Clin Microbiol Infec 2000;6: 629.
16. Chlabicz S, Grzeszczuk A. Prevalence of hepatitis B markers in patients with hepatitis C infection in Northeastern Poland. Risk factors and vaccine use. Eur J Epidemiol. 2001; 17: 267-70.
17. Jilg W, Sieger E, Zachoal R, Schatzl 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: 14-20.
18. Demirtürk N, Demirdal T, Altındış M, Aşçı Z. Hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda hepatit A ve hepatit B virüs serolojileri. Ege Tıp Derg. 2007; 46: 97-100.
19. Senturk H, Tahan V, Canbakan B, Dane F, Ulger Y, Ozaras Y, et al. Clinicopathologic features of dual chronic hepatitis B and C infection: a comparison with single hepatitis B, C and delta infections. Ann Hepatol. 2008; 7: 52-8.
20. Akça F, Demir Akca AS, Aydemir S, Aktunç E. Kronik Hepatit C hastalarında Hepatit B enfeksiyonu ile karşılaşma sıklığı: Geriye dönük bir çalışma. Türk Aile Hek Derg. 2012; 16: 3-7.
21. Yılmaz-Karadağ F. Hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda Hepatit B seroprevalansının araştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg. 2017; 74: 287 - 92.
22. Kucharska M, Ingot M, Szymczak A, Rymer W, Zalewska M, Malyszczak K, et al. Co-infection of the hepatitis C virus with other blood-borne and hepatotropic viruses among hemophilia patients in Poland. Hepat Mon. 2016; 16: e35658.
23. Joller-Jamelka HI, Wicki AN, Grob PJ. Detection of HBs antigen in "anti-HBc alone" positive sera. J Hepatol. 1994; 21: 269-72.
24. Sanchez-Quijano A, Jauregui JI, Leal M, Pineda JA, Castilla A, Abad MA, et al. Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. J Hepatol 1993; 17: 288-93.
25. Yang WT, Wu LW, Tseng TC, Chen CL, Yang HC, Su TH et al. Hepatitis B surface antigen loss and hepatocellular carcinoma development in patients with dual hepatitis B and C infection. Medicine (Baltimore). 2016; 95: e2995.
26. Besisik F, Karaca C, Akyuz 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: 526-8.

27. Göral V, Özkul H, Atmaca S, Şit D, Çelik M. Kronik HCV'li hemodiyaliz hastalarında occult HBV enfeksiyonu sıklığı. The Prevalence of Occult HBV Infection in Hemodialysis Patients with Chronic HCV Infection. Akademik Gastroenteroloji Derg. 2005; 4: 106-11.
28. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Ann Intern Med. 2017;166: 792-8.
29. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15: 132-6.
30. Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. Hepatology. 2017; 66: 27-36.
31. Kawagishi N, Suda G, Onozawa M, Kimura M, Mahara O, Ohara M, et al. Comparing the risk of hepatitis B virus reactivation between direct-acting antiviral therapies and interferon-based therapies for hepatitis C. J Viral Hepat. 2017; 24: 1098-106.