

Okült Hepatit B Virüs İnfeksiyonu

Aslı Gamze ŞENER*

* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu en önemli infeksiyon hastalıklarından ve halk sağlığı sorunlarından biridir. Günümüzde tüm dünyada 350 milyon kronik hepatit B (KHB) virüs taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir^[1]. HBV infeksiyonu tanısı, genellikle hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)'nin serumda saptanması ile konur. Ancak birçok araştırmacı anti-HBs ya da anti-HBc gibi serolojik göstergelerin pozitifliği ile birlikte veya tek başına HBsAg negatifliği ile seyreden bir HBV infeksiyonunun görülebileceğini bildirmektedir^[2-6]. Okült, sessiz veya gizli HBV infeksiyonu olarak adlandırılan bu tabloda viral genomun varlığı genellikle, duyarlı moleküler biyolojik yöntemlerle gösterilebilmekte ve viral replikasyon ve gen ekspresyonunun güçlü bir biçimde baskılandığı bildirilmektedir^[7].

TARİHÇE

HBsAg negatif hastalarda görülen HBV infeksiyonu 1980'li yılların sonunda tanımlanmış ve varyant virüslerle ilişkili olduğu düşünülmüştür^[8]. Ancak yapılan geniş çaplı çalışmalar sonucunda viral aktiviteyi etkileyebilecek düzeyde bir mutasyon saptanmamıştır^[9]. Ayrıca, yalnız anti-HBc pozitif veya HBV'ye bağışıklığın standart göstergesi olan anti-

HBs pozitif, HBsAg negatif hastalarda HBV-DNA'nın saptanabildiğinden söz edilmektedir^[10,11]. HBsAg negatif, HBV-DNA pozitif örneklerin şempanzelere inokülasyonunun akut hepatit tablosunu oluşturduğu ve hem verici insan hem de alıcı şempanzede HBV-DNA sekanslarının polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve klonlama ile gösterilebildiği bildirilmektedir^[12].

OKÜLT HEPATİTLE İLİŞKİLİ KLİNİK TABLOLAR

Okült HBV infeksiyonu farklı klinik tablolarda görülebilir. HBV infeksiyonunda HBsAg'nin serumdan temizlenmesi anti-HBc'nin yanı sıra anti-HBs antikorlarının gelişmesi ile gerçekleşir. Ancak anti-HBs saptanamıyorsa anti-HBc antikorları, geçirilmiş HBV infeksiyonunun tek göstergesi olarak saptanır^[13,14]. İşte okült HBV infeksiyonu en sık bu grupta, yalnız anti-HBc antikorları pozitif olan hastalarda görülmektedir^[15]. Ancak tek başına anti-HBs pozitifliği bulunan ya da herhangi bir HBV serolojik göstergesi saptanmayan olgularda da okült hepatit bildirilmektedir^[10,11,15]. Spontan olarak ya da antiviral tedavi sonrası HBsAg'nin serumdan temizlenmesine sekonder olarak okült HBV infeksiyonu görülebilir^[16]. Ayrıca, hepatoselüler karsinomlu (HSK) hastalarda da yüksek sıklıkta görülen bir tablo olduğu bildirilmektedir^[17,18]. Gizli HBV infeksiyonunun sık rastlandığı bir başka tablo, kronik hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonudur^[9]. Okült hepatit B infeksiyo-

Occult Hepatitis B Virus Infection

Key Words: Hepatitis B, Chronic, Diagnosis

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, Kronik, Tanı

nunun bu hastalarda kronik karaciğer hasarı ve HSK gelişimine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır^[19-21].

OKÜLT HEPATİTLE İLİŞKİLİ OLASILIKLAR

S Bölgesindeki Mutasyonlar

Pre S/S bölgesindeki herhangi bir mutasyon, HBsAg'nin antijenitesinde değişikliğe ve anti-HBs üretiminin inhibisyonuna yol açabilir. Bu hipotezin en azından bazı hastalarda okült HBV enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir^[22]. Mutasyon sıklığındaki artışın immün sistemden kaçan mutanlara ve okült HBV enfeksiyonuna yol açacağı düşünülse de çoğu olguda vahşi tip virüsün etken olduğu bildirilmektedir^[23,24]. HBV aktivitesinin inhibisyonundaki sorumlu mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte immün sistemin anahtar rol oynadığını gösteren bulgular vardır. Bunlardan ilki akut HBV enfeksiyonunun klinik olarak iyileşmesinden yıllarca sonra bile bulunan güçlü bir T-hücre yanıtıdır. Bu etkin antiviral T-hücre yanıtı, okült HBV enfeksiyonunda çok küçük miktardaki viral antijene karşı devam etmektedir^[25,26]. İkincisi ise; immünsüpresif tedavinin okült HBV enfeksiyonunun reaktivasyonuna neden olduğudur^[27,28]. Bununla birlikte HBV replikasyon ve ekspresyonunu azaltan ek faktörler de unutulmamalıdır. Öncelikle diğer virüslerin varlığı üzerinde durmak gerekmektedir. Yapılan çalışmalar HCV koinfeksiyonunda HBV antijenitesinin baskılanabildiğini göstermektedir^[29,30]. *Schistosoma mansoni* enfeksiyonunun da transgenik farelerde HBV replikasyonunu baskıladığı bildirilmektedir^[31]. Hayvan modelleriyle ilgili olarak yapılan çalışmalarda okült HBV enfeksiyonunun, insan HBV ile ilgili olan "woodchuck" hepatit virüsü ile infekte kemiricilerde de gösterildiğinden söz edilmektedir^[32,33]. Ayrıca, HBV içeren plazma inokülasyonu yapılan bir maymun türünde (makaka mullatto) gecikmiş bir HBV-DNA temizlenmesi bildirilmektedir^[34].

OKÜLT HBV İNFEKSİYONUNUN MOLEKÜLER ANALİZİ

HBsAg negatif hastalarda, PCR yöntemi kullanılarak karaciğer, periferik kan mononükleer hücreleri ve serumda HBV-DNA saptandığı bildirilmektedir^[24,35,36]. Ancak viral DNA yükü okült hepatitli hastalarda genellikle 10^4 genom/mL'den azdır ve bu değer HBsAg pozitif HBV enfeksiyonlu hastalardaki değerlerden belirgin olarak daha düşüktür^[23,35,36]. HBV-PCR yöntemiyle yapılan seri ça-

lışmalarda okült HBV enfeksiyonlu hastalardaki HBV-DNA düzeyinin düzensiz bir değişim gösterdiği bildirilmektedir^[37]. Okült hepatitli hastalarda da intrahepatik HBV-DNA'nın saptanması serum HBV-DNA'ya göre daha siktir^[35,36]. Bununla beraber intrahepatik HBV-DNA negatif, serum HBV-DNA pozitif okült HBV enfeksiyonu da saptanabilir^[16].

Süregelen, aktif HBV replikasyon ve transkripsiyonunun en iyi göstergeleri HBV-cccDNA (tümüyle çift sarmallı, süper kıvrımlı, sirküler yapıdaki HBV-DNA) ve HBV-RNA'dır. Okült HBV enfeksiyonlu hastalarda PCR yöntemleri kullanılarak, hem HBV-cccDNA hem de HBV-RNA transkriptlerinin, karaciğer ve mononükleer hücrelerde gösterildiği bildirilmektedir^[35,38]. İntrahepatik HBV-DNA ya da RNA'sı pozitif hastalarda HBV-cccDNA saptanmasındaki başarısızlığın yöntemin yetersizliğine ya da okült HBV enfeksiyonundaki düşük replikasyon hızına bağlı olabileceği düşünülmektedir^[38].

Okült HBV enfeksiyonunda araştırılan bir konu da S gen bölgesindeki mutasyonlardır. Pre S/S gen bölgesindeki herhangi bir mutasyon HBsAg'nin antijenitesinde değişikliğe yol açarak anti-HBs üretiminin baskılanmasına neden olabilir. Bu bölgedeki mutasyonların bazı tiplerinin en azından bazı hastalarda okült HBV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu söylenebilir. Pre S/S bölgesine tek aminoasit katılması sonucu anti-HBs ile nötralize olmayan suşların oluşacağı ve okült HBV enfeksiyonuna neden olabileceği bildirilmektedir^[39,40].

Ayrıca, HBV kor promoter/distal x bölgesinden 8 nükleotid delesyonu da HCV ve okült HBV koinfeksiyonlu hastalarda saptanmıştır^[9,41].

Bilindiği gibi HBV-DNA sekansı akut ve kronik HBV enfeksiyonunda kromozomal DNA'ya entegre olabilir^[42]. Okült HBV enfeksiyonlu hastalarda hem epizomal hem de entegre olmuş HBV-DNA molekülleri tanımlanmıştır^[42]. HBV-DNA entegrasyonunun, viral DNA sekansının yeniden düzenlenmesine, böylece HBsAg ekspresyonunun değişerek HBsAg negatif HBV enfeksiyonuna yol açabileceği bildirilmektedir^[42]. Okült HBV enfeksiyonlu, özellikle de HSK'lı hastalarda HBV entegrasyonu saptanmıştır^[42]. Ancak bu hasta grubundaki genetik yatkınlık, p53 gen mutasyonu ve telomeraz aktivitesinin de tabloya etkisinin araştırılması gerektiği bildirilmektedir^[43].

Araştırmalarda periferik kan mononükleer hücrelerinde, akut ve kronik HBV enfeksiyonu sırasında HBV-DNA'nın saptandığı vurgulanmaktadır^[44]. HBsAg negatif hastalarda HBV ile infekte mono-

nükleer hücrelerin bulunması bu hastalardaki HBV persistansını sağlayanın bu hücreler olduğu hipotezini desteklemektedir.^[45]

Tüm olası patojenik mekanizmaların yanı sıra HBV enfeksiyonunda konakçı immün yanıtı ve viral replikasyon arasındaki denge, enfeksiyonun prognozunu belirleyen en önemli basamaktır. Azalmış konakçı immün yanıtının okült HBV enfeksiyonunun gelişiminde etken olduğu düşünülmektedir.^[22]

OKÜLT HEPATİT ARAŞTIRMALARI ve SONUÇ

Yapılmış olan kapsamlı çalışmalar, okült HBV enfeksiyonunun, HBV enfeksiyonunun özel bir formu olduğunu göstermektedir.^[22] Bu klinik tablonun en önemli yönü, HBV'nin transfüzyon, organ transplantasyonu ve perinatal yol ile bulaşma riskidir. Kan donörlerinin incelendiği bir çalışmada, çalışma grubunun %42.7'sinde yalnız anti-HBc pozitifliğinin, %1.3'ünde anti-HBc IgM, %53.3'ünde anti-HBe pozitifliğinin ve %3.3'ünde HBV-DNA (< 1000 genom/mL) pozitifliğinin saptandığı bildirilmektedir.^[46] Araştırmacılar inceledikleri donör grubunda HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olgularda okült HBV enfeksiyonunun düşük oranda olduğunu bildirmektedir. Transfüzyon yolu ile bulaşta insan immün yetmezlik virüsü ve HCV'den daha yüksek oranda risk taşıyan HBV için prevalans dışında hem HBsAg hem de HBV-DNA testlerinin duyarlılığı da önemlidir.^[6] Asıl sorun, okült HBV enfeksiyonunun transfüzyon yoluyla bulaşıp bulaşmadığıdır. Kemik iliği ve organ transplantasyonu yapılan immünsüpresif bireylerde tüm formların infeksiyöz olduğu gösterilmiştir.^[6] Bağışıklığı sağlam bireylerde yalnız anti-HBc pozitifliğinin de infektivite yönünden önemli olabileceği bildirilmektedir.^[6]

Araştırılan diğer bir hasta grubu ise HCV ile koinfekte okült HBV enfeksiyonlu hastalardır. Bu tablonun ileri derecede fibrozis ve interferon-alfaya azalmış yanıt ile birlikte olduğu bildirilmektedir.^[47] Georgiadou ve arkadaşları ise kronik HCV enfeksiyonlu 540 hastayı inceledikleri çalışmada okült HBV enfeksiyonu oranını %26.2 olarak bulmuş ve kronik karaciğer hasarının ilerlemesi yönünden bu hastalarda anlamlı bir fark göremediklerini belirtmişlerdir.^[4] Ancak aynı çalışmada HCV ile koinfekte okült HBV enfeksiyonu ile ilgili, daha uzun vadeli gözlemlere dayanan çalışmaların gerektiği vurgulanmaktadır. Cacciola ve arkadaşları, 200 olguyu inceledikleri çalışma sonucunda HBV enfeksiyonunun HCV ile infekte hastalarda karaciğer sirozu gelişimine belirgin bir katkısı olduğunu bildirmektedir.^[9] Siroz ise HSK ge-

leşiminde en önemli risk faktörüdür. Bu nedenle, doğrudan onkogenik özelliklerinin yanı sıra okült HBV enfeksiyonunun, HCV ile infekte hastalarda neoplastik transformasyona katkıda bulunabileceği bildirilmektedir.^[9]

Beşışık ve arkadaşları, HCV-RNA pozitif HBsAg negatif 33 hemodiyaliz hastası ile yaptıkları çalışmada, 12 (%36.4) olguda okült HBV enfeksiyonu saptadıklarını ve tümünde HBV-DNA düzeyinin < 10⁴ genom/mL olduğunu bildirmektedir.^[48] Ayrıca, 12 hastadan altısında YMDD (tirozin-metionin-aspartat-aspartat) varyantları gösterilmiştir. Okült HBV enfeksiyonlu hastalarda bu varyantların klinik önemi henüz tam bilinmemekle birlikte lamivudin tedavisine direnç yönünden incelenmektedir. Sonuç olarak immünsüpresif ya da sitotoksik tedavi sırasında okült HBV enfeksiyonunun ekzaserasyonu gösterilmesine karşın bu komplikasyonun sıklığı bilinmemektedir.^[22] Okült HBV enfeksiyonunun kesin patojenik etki ve klinik özelliklerini anlayabilmek için konunun epidemiyolojisinin daha iyi tanımlanması gerekmektedir.^[22] Ayrıca, okült HBV enfeksiyonu tanısı da standardize edilmiş ve duyarlı HBV-DNA tetkiklerine dayandırılmalıdır.^[22] En duyarlı tekniklerle HBV-DNA'yı saptayarak bu hastalardaki yalancı pozitifliğin yok edilmesi amaçlanmalıdır. Bunlara ek olarak HBV-RNA, HBV-cccDNA, HBV entegrasyonu ve HBV genotiplendirmesi için geliştirilmiş tekniklerin HBsAg negatif HBV enfeksiyonunun moleküler mekanizmasının açıklanmasında uygun yaklaşım olduğu bildirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hou J, Liv Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci* 2005;2:50-7.
2. 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;17:538-44.
3. Ohba K, Kubo S, Tamori A, et al. Previous or occult hepatitis B surface antigen-negative and antihepatitis C-negative patients with hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2004;34:842-8.
4. 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 Hepat* 2004;11:358-65.
5. Toyoda H, Hayashi K, Murakami Y, et al. Prevalance and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan. *J Med Viral* 2004;73:195-9.

6. Alain JP. Occult hepatitis B virus infection: Implications in transfusion. *Vox Sag* 2004;86:83-91.
7. Raimondo G, Balsano C, Craxi A, et al. Occult hepatitis B virus infection. *Digest Liver Dis* 2000;32:822-6.
8. Wands JR, Fujita YK, Isselbacher KJ, et al. Identification and transmission of hepatitis B virus-related variant. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:6608-12.
9. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22-6.
10. Nalpas B, Berthelot P, Thiers V, et al. Hepatitis B virus multiplication in the absence of viral serological markers. A study of 146 chronic alcoholics. *J Hepatol* 1985;1:89-97.
11. Tanaka Y, Esumi M, Shikata T. Persistence of hepatitis B virus DNA after serological clearance of hepatitis B virus. *Liver* 1990;10:6-10.
12. Thiers V, Nakajima E, Kremersdorf D, et al. Transmission of hepatitis B-seronegative subjects. *Lancet* 1988;2:1273-6.
13. Hoofnagle JH, Di Bisceglie S. Serologic diagnosis of acute and chronic hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:73-83.
14. Hu KQ, Vierling JM. Molecular diagnosis for the viral hepatitis infections. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:479-98.
15. Chemin I, Zovlim F, Merle P, et al. High incidence of hepatitis B infection among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol* 2001;34:447-54.
16. Lorient MA, Marcellin P, Bismuth E, et al. Demonstration of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spontaneous or therapeutically induced HbcAg to antiHBe or HBsAg to anti HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1992;15:32-6.
17. Paterlini P, Gerken G, Nakajima E, et al. Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1990;323:80-5.
18. Gordon SC. Occult viral hepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1754-7.
19. Sheu JC, Huang GT, Shih LN, et al. Hepatitis C and B viruses in hepatitis B surface antigen-negative hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1992;103:1322-7.
20. 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;54:249-55.
21. Huo TI, Wu JC, Lee PC, et al. Seroclearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998;28:231-6.
22. Ke-Qin Hu. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002;9:243-57.
23. Weinberger KM, Bauer T, Bahm S, Jilg W. High genetic variability of the group-specific adeterminant 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 General Virol* 2000;81:1165-74.
24. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individual with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000;31:488-95.
25. Penna A, Artini M, Cavalli A, et al. Long-lasting memory T-cell responses following self-limited acute hepatitis B. *J Elin Invest* 1996;98:1185-94.
26. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. 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;10:1104-8.
27. Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. *Gastroenterology* 1991;100:182-8.
28. Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peig M, et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. *Gastroenterology* 1991;100:1432-4.
29. Crespo J, Lozcuo JL, dela Cruz FG, et al. Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1147-51.
30. Shih C-11, Chen C-11, Chien SY, Lee YHW. Modulation of the trans-suppression activity of hepatitis C virus core protein by phosphorylation. *J Viral* 1995;69:1160-71.
31. McClary H, Koch R, Chisari FV, Guidotti LG. Inhibition of hepatitis B virus replication during *Schistosoma mansoni* infection in transgenic mice. *J Exp Med* 2000;192:189-4.
32. Michalak TI, Pardoe IV, Coffin CS, et al. Occult lifelong persistence of infectious hepatitis B virus and residual liver inflammation in woodchucks convalescent from acute viral hepatitis. *Hepatology* 1999;29:928-38.
33. Coffin CS, Michalak TI. Persistence of infectious hepatitis B virus in the offspring of woodchuck mothers recovered from viral hepatitis. *J Clin Invest* 1999;104:203-12.
34. Lazizi Y, Pillot J. Delayed clearance of HBV DNA detected by PCR in the absence of viral replication. *J Med Virol* 1993;39:208-13.
35. Cabreziza M, Bartolome J, Caramelo C, Barril G, Carreno V. Molecular analysis of hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B surface antigen-negative cases. *Hepatology* 2000;32:116-23.
36. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Quantification of intrahepatic hepatitis B virus (HBV) infection. *Hepatology* 2000;31:507-12.
37. 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;17:538-44.
38. Mason AL, Xu L, Guo L, Kuhns M, Perrillo R. Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 1998;27:1736-42.
39. Carman WF. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J Viral Hepatol* 1997;4 (Suppl 1):11-20.

40. Hou J, Karayiannis P, Walters J, Luo K, Li C, Thomas HC. A unique insertion in the S gene of surface antigen-negative hepatitis B virus Chinese carriers. *Hepatology* 1995;21:273-8.
41. 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.
42. Lai MY, Chen PJ, Yang PM, Shev JC, Sung JL, Chen DS. Identification and characterisation of intrahepatic hepatitis B virus DNA in HBsAg-seronegative patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Hepatology* 1990;12:575-81.
43. Matsuzaki Y, Sato M, Saito Y, et al. The role of previous infection of hepatitis B virus in HBs antigen negative and anti HCV negative Japanese patients with hepatocellular carcinoma: Etiological and molecular biological study. *S Exp Clin Cancer Res* 1999;18:379-89 .
44. 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. *V Med Virol* 1990;31:312-7.
45. Pasquinelli G, Laure F, Chatenoud L, et al. Hepatitis B virus DNA in mononuclear blood cells. A frequent event in hepatitis B surface antigen-positive negative patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology* 1986;3:95-103.
46. 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;51:24-9.
47. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002;2:479-86.
48. Beşışık F, Karaca Ç, Akyüz F, et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Hepatology* 2003;38:506-10.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Aslı Gamze ŞENER

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Yeşilyurt-İZMİR

e-mail: asgam@mynet.com

Makalenin Geliş Tarihi: 31.01.2006

Kabul Tarihi: 06.06.2006