

Anti-HCV-Pozitif Örneklerde HBV/HCV Koinfeksiyonu Yaygınlığının Belirlenmesi

Detection of the Prevalence of HBV/HCV Coinfection in Anti-HCV-Positive Samples

Işıl Fidan¹, Tuğba Çuhadar¹, Zeynep Koç¹, Resul Karakuş²

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Kronik hepatit, hepatit B virusu (HBV) ve hepatit C virusu (HCV) gibi hepatotrop virüslerin neden olduğu karaciğere bağlı mortalitenin sık nedenlerindedir. HBV ve HCV koinfeksiyonu, daha ciddi karaciğer hastalığına ve hepatoselüler karsinom riskinde artışa neden olabilir. Ayrıca, HBV/HCV ile koinfekte hastalarda kronik hepatit C tedavisi sonrası HBV reaktivasyonu bildirilmiştir. Çalışmamızda, anti-HCV-pozitif örneklerde retrospektif olarak HBV/HCV koinfeksiyonu yaygınlığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Anti-HCV pozitif 800 örnek, çalışma kapsamına alınmıştır. HBsAg ve anti-HCV, elektrokemiluminesans enzim immünoesseye; HCV RNA ve HBV DNA, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle araştırılmıştır.

Bulgular: Anti-HCV-pozitif olan 800 örneğin 19 (%2.4)'unda kişinin HBV ile infekte olduğunu gösteren HBsAg, pozitif olarak bulunmuştur. Bunların 9 (%47)'unda HBV DNA ve HCV RNA aynı anda pozitif olarak belirlenmiştir.

Sonuçlar: HBV ve HCV'nin geçiş yolu benzer olduğundan koinfeksiyon görülebilmektedir. Çalışmamızın sonuçları, anti-HCV-pozitif örneklerde HBV/HCV koinfeksiyonu sıklığının az olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle, HCV ile infekte hastalarda prognozun belirlenmesi ve antiviral tedavi sırasında HBV reaktivasyonunun önlenmesi için kronik HCV infeksiyonu olan hastalarda HBV infeksiyonu yönünden tarama yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. *Klinik Dergisi 2018; 31(1): 16-9.*

Anahtar Sözcükler: Hepatit C antikorları, hepatit B yüzey antijeni, koinfeksiyon.

Abstract

Objective: Chronic hepatitis is a common cause of liver-related morbidity due to hepatotropic viruses, such as hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV). HBV/HCV coinfection leads to more severe liver diseases and increased risk of hepatocellular carcinoma. In addition, hepatitis B virus reactivation has been reported after treatment for chronic hepatitis C in patients with HBV/HCV coinfection. In our study, we aimed to detect the prevalence of HBV/HCV coinfection in anti-HCV-positive samples, retrospectively.

Methods: A total of 800 anti-HCV-positive samples were included in the study. Electrochemiluminescence immunoassay for anti-HCV and HBsAg, and quantitative real-time polymerase chain reaction for HBV DNA and HCV RNA were used.

Results: HBsAg, which indicates HBV infection, was found to be positive in 19 (2.4%) of 800 anti-HCV-positive samples. Out of 19 HBsAg-positive samples, 9 (47%) were simultaneously positive for both HBV DNA and HCV RNA.

Conclusions: As HBV and HCV share common routes of transmission, coinfections can be encountered. Our results suggest that the prevalence of HBV/HCV coinfection was not uncommon in anti-HCV-positive samples. Thus, we suggest that patients with chronic HCV infection should also be screened for HBV infection to determine the prognosis and prevent HBV reactivation during antiviral therapy. *Klinik Dergisi 2018; 31(1): 16-9.*

Key Words: Hepatitis C antibodies, hepatitis B surface antigen, coinfection.

Giriş

Kronik hepatit C virusu (HCV) infeksiyonu, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom gibi önemli karaciğer sorunlarına neden olabilen bir hastalıktır. Dünyada 180

milyondan fazla kişi HCV ile kronik olarak infektidir ve her yıl 350 000'den fazla kişi hepatit C ile ilişkili karaciğer hastalıkları nedeniyle ölmektedir (1). Birden fazla virüsle infeksiyon, morbidite ve mortalite oranlarında

Cite this article as: Fidan I, Çuhadar T, Koç Z, Karakuş R. [Detection of the prevalence of HBV/HCV coinfection in anti-HCV-positive samples]. *Klinik Derg.* 2018; 31(1): 16-9. Turkish.

XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (16-20 Kasım 2016, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Presented at the XXXVIIth Turkish Congress of Microbiology (16-20 November 2016, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Işıl Fidan, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta/E-mail: isilfidan@yahoo.com

(Geliş / Received: 10 Mayıs / May 2017; Kabul / Accepted: 6 Temmuz / July 2017)

DOI: 10.5152/kd.2018.06



artışa neden olabilen önemli bir sorundur. HCV'nin diğer hepatotrop viruslarla, özellikle hepatit B virusu (HBV) gibi viruslarla birlikteliği karaciğerde fibroz gelişimi, dekompanse karaciğer hastalığı, siroz, hepatoselüler karsinom ve ölüm insidansını artıran ve prognozu olumsuz yönde etkileyen önemli bir risk faktörüdür (2-6). HBV ve HCV benzer geçiş yollarıyla bulaştığı için bu iki virusun koinfeksiyon veya süperinfeksiyon oluşturması beklenen bir durumdur (7,8). Özellikle HBV ve HCV infeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde ve intravenöz ilaç bağımlılığı olan kişilerde HBV ve HCV birlikteliği sık görülmektedir (9).

Çalışmamızda, anti-HCV'si pozitif örneklerde retrospektif olarak HBsAg pozitiflik oranlarının belirlenmesi, HCV RNA ve HBV DNA varlığının tespiti ve böylece HBV ve HCV koinfeksiyonu sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Hasta Grubu: Çalışmamızda, hastalara ait örnekler koinfeksiyon sıklığını belirlemek için retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Anti-HCV-pozitif olarak bulunmuş 800 örnek, HBV koinfeksiyonu açısından analiz edilmiştir. HCV infeksiyonu varlığı, anti-HCV antikoru pozitifliği; HBV infeksiyonu varlığı HBsAg pozitifliği olarak belirlenmiştir.

Anti-HCV-pozitif örneklerin %57'si kadın, %43'ü erkek hastaya ait örnekler olarak belirlenmiş; yaş ortalaması 57.9±15.7 yıl olarak tespit edilmiştir.

Anti-HCV ve HBsAg Varlığı: Serum örneklerinde anti-HCV ve HBsAg, elektrokemiluminesans enzim immünoessey (EIA) yöntemi (Elecsys® Anti-HCV II, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak araştırılmıştır. Örnekler ait sonuçlar "cut off-index" ("signal sample/cut off") olarak belirlenmiştir.

HBV DNA ve HCV RNA Varlığı: Plazma örneklerinde HBV DNA ve HCV RNA, kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ("real-time" PCR) ile tespit edilmiştir. Bunun için sırasıyla COBAS® Ampliprep/COBAS® TaqMan® HBV Test, v2.0 ve COBAS® Ampliprep/COBAS® TaqMan® HCV Test, v2.0 (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, ABD) kullanılmıştır. Örnek hazırlanmasında COBAS® Ampliprep sistemi, sonuçların analizi aşamasında COBAS® TaqMan® 48 Analyzer kullanılarak, çalışmalar üretici firmanın doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyon varlığı, farklı floresan boylarla işaretlenmiş spesifik oligonükleotid problemleri kullanılarak yapılmıştır ve floresan sinyalindeki artışla PCR ürünlerinin varlığı belirlenmiştir. HBV DNA için testin kantitasyon alt limiti 20 İÜ/ml, lineer aralık 20-1.7×10⁸ İÜ/ml; HCV RNA için testin kantitasyon alt limiti 15 İÜ/ml, lineer aralık 15- 1×10⁸ İÜ/ml'dir.

İstatistiksel Analiz: Anti-HCV ve HBsAg'si birlikte pozitif olan hasta örneklerinde HCV viral yük miktarlarını HBV viral yük miktarlarıyla karşılaştırmak için Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak p<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

EIA yöntemiyle anti-HCV-pozitif bulunan 800 örneğin 19 (%2.4)'unda HBV infeksiyonunu gösteren HBsAg pozitifliği tespit edilmiştir. Anti-HCV ve HBsAg birlikte pozitif olan 19

örneğin %53'ü erkek, %47'si kadın hastaya ait olarak belirlenmiştir. Bu örneklerin alındığı hastaların yaş ortalaması 57.8±10.7 yıl olarak tespit edilmiştir.

"Real-time" PCR yöntemi kullanılarak, anti-HCV ve HBsAg'nin birlikte pozitif olduğu 19 hasta örneğinden 13 (%68)'ünde HBV DNA pozitifliği, 14 (%74)'ünde HCV RNA pozitifliği tespit edilmiştir.

Anti-HCV ve HBsAg'nin pozitif olduğu 19 örnekten 9 (%47)'unda HBV DNA ve HCV RNA birlikte pozitif olarak belirlenmiştir. Dört örnekte sadece HBV DNA pozitif, 5 örnekte ise sadece HCV RNA pozitif olarak tespit edilmiştir. Bir örnekte hem HBV DNA hem de HCV RNA negatif olarak bulunmuştur.

Anti-HCV ve HBsAg'nin birlikte pozitif olduğu 19 hasta örneğine ait "real-time" PCR ile belirlenen HCV RNA ve HBV DNA viral yük miktarları Tablo 1'de gösterilmiştir. Anti-HCV ve HBsAg'nin birlikte pozitif olduğu 19 hasta örneğinin 13 (%68)'ünde HCV viral yük miktarlarının HBV viral yük miktarlarından daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Anti-HCV ve HBsAg'nin birlikte pozitif olduğu hasta örneklerinde HBV DNA ve HCV RNA viral yük miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05).

İrdeleme

HBV/HCV koinfeksiyonu farklı şekillerde görülebilir. Akut HBV/HCV koinfeksiyonu nadir görülen bir durumdur. Kronik HBV infeksiyonu bulunan kişilerde HCV süperinfeksiyonu en sık görülen tablo iken, kronik HCV infeksiyonu bulunan kişilerde HBV süperinfeksiyonuna daha az sıklıkta rastlanır (9). Kronik HCV infeksiyonunda HBV ile koinfeksiyonun, tek başı-

Tablo 1. Anti-HCV ve HBsAg'nin Birlikte Pozitif Olduğu Örneklerde HBV ve HCV Viral Yükleri

Örnek No.	HCV RNA (İÜ/ml)	HBV DNA (İÜ/ml)
1	399 000	300
2	1 400 000	120
3	8 800 000	18000
4	13 000 000	63
5	1 700 000	20
6	2 300 000	26
7	330	10 000
8	47 000	4500
9	100 000	71
10	50 000	-
11	-	20
12	-	10 000
13	-	145
14	10 000 000	-
15	100 000	-
16	-	4900
17	3500	-
18	1 700 000	-
19	-	-

na HCV varlığına kıyasla daha fazla karaciğer fibrozu ve siroz oluşturduğu ve hepatoselüler kanser riskini artırdığı belirtilmiştir (8,10).

HBV/HCV koinfeksiyonunda kompleks viral etkileşim söz konusudur. HBV/HCV ile koinfekte hastalarda karaciğer hastalık aktivitesi ve fibroz ilerlemesi genellikle çok daha ciddi bir sorun olmasına rağmen, bazı koinfekte hastalarda virus replikasyonu ters ilişkinin bildirilmiş olması direkt veya indirekt viral etkileşimi düşündürmektedir (11). Çeşitli çalışmalarda HCV'nin HBV replikasyonunu baskıladığı öne sürülmüştür (12). Kronik HBV infeksiyonlu hastalarda akut HCV infeksiyonu sonrası HBV ve HCV arasındaki etkileşimin HBV replikasyonunu inhibe ettiği hastalar bildirilmiştir. Benzer şekilde HBV ile süperinfekte kronik HCV'li hastalarda HCV replikasyonunun inhibe olduğu da gözlenmiştir (11). Ancak, pek çok olguda HBV ve HCV arasında dinamik bir viral etkileşim vardır ve viral düzeyler uzun süreli takipte değişkenlik gösterebilmektedir (13). Bu nedenle, HCV koinfeksiyonunun, HBsAg kaybına neden olmadığı ve koinfeksiyonun HBV replikasyonuna etkisinin çok açık olmadığı belirtilmektedir. Ancak, karaciğer hasarını gösteren yüksek alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri bulunan koinfeksiyonlu hastalarda konak immün yanıtın HBsAg kaybına neden olabileceği ama bunu yaparken aynı zamanda karaciğer hasarının arttığı da düşünülmektedir (14).

Koinfekte hastalar farklı viral replikasyon paternleri ve immün profiller sergileyebilir (3). Bu nedenle, HBV ile koinfekte olan kronik HCV infeksiyonlu hastaların erken tanısı ve tedavisi daha da büyük önem taşımaktadır. HBV/HCV koinfeksiyonu, HCV infeksiyonu seyriyi değiştirmesi yanında, tedaviye yanıtı da etkileyen önemli bir faktördür (15). HBV/HCV koinfeksiyonu olan hastalarda interferon tedavisine yanıtta azalma olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (9). HCV infeksiyonu tedavisi için son yıllarda uygulanan doğrudan etkili antiviral (DEA) ilaç tedavisinin, inaktif HBV olan HBV/HCV koinfeksiyonlu hastalarda reaktivasyona neden olabileceği belirtilmiştir (5,16,17).

Çalışmamızda serum örneklerinde HBV ve HCV birlikteliğinin sıklığı araştırılmıştır. Anti-HCV-pozitif olarak bulunan 800 hasta örneğinin 19 (%2.4)'unda aynı zamanda HBsAg pozitifliği de tespit edilmiştir. HBV/HCV koinfeksiyonu olan 19 hasta örneğinde HBV DNA pozitifliği 13 (%68), HCV RNA pozitifliği 14 (%74) örnekte belirlenmiştir. Bu örneklerde HBV DNA ve HCV RNA'nın birlikte pozitif olduğu örnek sayısı 9 (%47) olarak tespit edilmiştir. Anti-HCV ve HBsAg'nin birlikte pozitif olduğu örneklerde HCV viral yükünün HBV viral yükünden istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksek olduğu belirlenmiştir.

Demirtürk ve arkadaşları (18), HCV ile infekte 51 hastanın 1 (%1.9)'inde aynı zamanda HBsAg pozitifliği tespit etmişlerdir. Şentürk ve arkadaşları (1), 1950 hastanın 51 (%2.6)'inde HBsAg ve anti-HCV pozitifliği belirlemişler, 51 hastanın sadece 3'ünde PCR ile HBV DNA ve HCV RNA pozitifliği bulunduğunu bildirmişlerdir. Riaz ve arkadaşları (7), Pakistan'da yaptıkları çalışmada, HCV ile infekte 501 hasta örneğinin 31 (%6.2)'inde HBV, 5 (%1) örnekte HBV ve HDV ile koinfeksiyon varlığını tespit etmişlerdir. Riaz ve arkadaşları (7)'nin yaptıkları çalışmada HBV/HCV koinfeksiyonu sıklığını çalışmamızdan

daha yüksek oranda belirlemeleri, çalışma yaptıkları coğrafi bölgeyle ilişkili olabilir. Araştırmacılar da çalışmalarının oranlarının yüksekliğinin viral hepatit farkındalığında yetersizliğe, hijyen koşullarının yeterince sağlanamamasına, tek kullanımlık atık materyallerin kullanımındaki yetersizliğe bağlı bir durum olabileceğini belirtmişlerdir. Al-Mughales (19), HCV'li hastalarda HBV koinfeksiyonunun %1.4 sıklıkta görüldüğünü bildirmiştir. da Silva ve arkadaşları (8), kronik HCV infeksiyonu olan hastalarda %0.8 oranında HBsAg pozitifliği tespit etmişlerdir.

Kucharska ve arkadaşları (6), Polonya'da yaptıkları çalışmada, anti-HCV'si pozitif 71 hemofili hastasının 7 (%9.9)'sinde HBsAg pozitifliği tespit etmişler ve bunların 3'ünde HBV DNA pozitifliği olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki koinfeksiyon sıklığının fazla olması, bizim çalışmamızın genel popülasyonda yapılmış olmasına rağmen, araştırmacıların hemofili hasta grubunu çalışmaya dahil etmesine bağlı olabilir.

Dağlar ve arkadaşları (20), hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada, HBV/HCV koinfeksiyonu sıklığını %12 olarak belirlemişlerdir. Bu yüksek oranın araştırmacıların çalışmada seçtiği hasta grubuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda koinfeksiyon bulunan örneklerde, HBV viral yük miktarları HCV viral yük miktarlarından daha düşük olarak bulunmuştur. Bu durum, bu örneklerin alındığı hastalarda HBV infeksiyonu varlığında bir HCV süperinfeksiyonu gelişmesiyle ilişkili olabilir. Yu ve arkadaşları (11) da yaptıkları çalışmada, HBV/HCV koinfekte hastalarda tek başına HBV ile infekte hastalara kıyasla HBV DNA düzeylerinde anlamlı azalma tespit etmişlerdir. HCV ve HBV'nin aynı hepatositi infekte etmesi sonrası, HCV yapısal ve fonksiyonel proteinlerinin direkt olarak HBV replikasyonunu ve HBsAg ekspresyonunu etkileyebileceği belirtilmiştir. HBV/HCV ile koinfekte hastalarda HBsAg ekspresyonunun ve vireminin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu durum, çalışmamızda HCV viral yükünün HBV'den daha fazla olması sonucuyla uyumludur.

HBV/HCV koinfeksiyonu sırasında uygulanan tedavilerde HBV reaktivasyonu riski olması ve HBV reaktivasyonunun özellikle karaciğer sirozu bulunan hastalarda yaşamı tehdit eden önemli bir faktör olması nedeniyle, HBV reaktivasyonunun erken dönemde tanısının konularak nükleozid analogu tedavisinin başlatılması ciddi karaciğer yetmezliğini önlemek adına önem taşımaktadır (16,17). Yu ve arkadaşları (4) kronik HBV/HCV koinfeksiyonu bulunan hastalarda peginterferon α -2a ve ribavirin kombine tedavisinin HBsAg temizlenmesinde etkili olduğunu ama %36.3 oranında HBV DNA reaktivasyonu gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Madonia ve arkadaşları (21), kronik HCV infeksiyonu olan bir hastada DEA tedavisiyle HCV temizlenmesinden sonra HBV reaktivasyonu olduğunu bildirmişler ve özellikle HCV infeksiyonu için DEA tedavisi olan hastalarda HBV reaktivasyonu konusunda daha fazla çalışılma yapılması gerekliliğini bildirmişlerdir. Bu nedenlerden dolayı, kronik HCV infeksiyonlu hastalarda HBV koinfeksiyonu varlığında uygulanacak tedavilerin tek başına HCV infeksiyonu varlığından farklı olabileceği, özellikle HBsAg-pozitif hastalarda HBV reaktivasyonunun takip edilmesinin hastalık prognozu ve tedavi etkinliği açısından büyük önem taşıdığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda, HBV/HCV koinfeksiyonu sıklığının %2.4 gibi hiç de azımsanmayacak oranlarda görüldüğü tespit edilmiştir. Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı noktası, serum örneklerinin alındığı hastalara ait yeterli klinik bilginin bulunmamasıdır.

Sonuç olarak, HCV ile infekte hastalarda diğer viruslarla koinfeksiyon varlığının klinik olarak önemli etkiler yapabileceği, karaciğer fibrozunun ilerlemesi ve hepatoselüler karsinom gelişme riski için önemli bir faktör olabileceği göz önünde bulundurulurken, bu hasta gruplarında başta HBV olmak üzere diğer hepatotrop virus infeksiyonlarının tanı ve tedavisinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Özellikle kan ürünleri alan veya kanla bulaşan infeksiyonlar için risk altında olan kişilerin kan kaynaklı infeksiyon ajanları yönünden taramalarının yapılması önemlidir. Ayrıca, HBV/HCV koinfeksiyonunda özellikle HCV tedavisi sonrası HBV infeksiyonunun reaktivasyon gösterebileceği düşünülerek, tedavide seçilecek antiviral ajanlar konusunda dikkatli olunması ve HBV infeksiyonu ve viremi yönünden hastaların tarama ve takiplerinin yapılması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Senturk H, Tahan V, Canbakan B, 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(1): 52-8.
- Fernández-Montero JV, Soriano V. Management of hepatitis C in HIV and/or HBV co-infected patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(4): 517-30. [\[CrossRef\]](#)
- Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol.* 2015; 28(2): 221-8.
- Yu ML, Lee CM, Chuang WL, et al. HBsAg profiles in patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *J Infect Dis.* 2010; 202(1): 86-92. [\[CrossRef\]](#)
- Takayama H, Sato T, Ikeda F, Fujiki S. Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection. *Hepatol Res.* 2016; 46(5): 489-91. [\[CrossRef\]](#)
- Kucharska M, Inglot M, Szymczak A, 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(9): e35658. [\[CrossRef\]](#)
- Riaz MN, Faheem M, Anwar MA, et al. PCR-based molecular diagnosis of hepatitis virus (HBV and HDV) in HCV infected patients and their biochemical study. *J Pathog.* 2016; 2016: 3219793. [\[CrossRef\]](#)
- 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(5): 691-5.
- Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23(4): 512-20. [\[CrossRef\]](#)
- Giannini E, Ceppa P, Botta F, et al. Previous hepatitis B virus infection is associated with worse disease stage and occult hepatitis B virus infection has low prevalence and pathogenicity in hepatitis C virus-positive patients. *Liver Int.* 2003; 23(1): 12-8. [\[CrossRef\]](#)
- Yu G, Chi X, Wu R, et al. Replication inhibition of hepatitis B virus and hepatitis C virus in co-infected patients in Chinese population. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0139015. [\[CrossRef\]](#)
- Ceylan B, Fincancı M, Müderrisoğlu C, Eren G, Soysal F. Kronik HCV infeksiyonlu olgularla HBV/HCV koinfeksiyonlu olguların pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedaviye erken virolojik yanıt açısından karşılaştırılması. *Klimik Derg.* 2008; 21(3): 97-100.
- Wahle RC, Perez RM, Pereira PF, et al. Hepatitis B virus reactivation after treatment for hepatitis C in hemodialysis patients with HBV/HCV coinfection. *Braz J Infect Dis.* 2015; 19(5): 533-7. [\[CrossRef\]](#)
- Yang WT, Wu LW, Tseng TC, et al. Hepatitis B surface antigen loss and hepatocellular carcinoma development in patients with dual hepatitis B and C infection. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(10): e2995. [\[CrossRef\]](#)
- Bréchet C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Bréchet P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology.* 2001; 34(1): 194-203. [\[CrossRef\]](#)
- De Monte A, Courjon J, Anty R, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol.* 2016; 78: 27-30. [\[CrossRef\]](#)
- Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, et al. A case of acute hepatitis B in a chronic hepatitis C patient after daclatasvir and asunaprevir combination therapy: hepatitis B virus reactivation or acute self-limited hepatitis? *Clin J Gastroenterol.* 2016; 9(4): 252-6. [\[CrossRef\]](#)
- Demirtürk N, Demirdal T, Altındış A, Aşçı Z. Hepatit C virüsü ile infekte hastalarda hepatit A ve hepatit B virus serolojileri. *Ege Tıp Derg.* 2007; 46(2): 97-100.
- Al-Mughales JA. Co-infection assessment in HBV, HCV, and HIV patients in Western Saudi Arabia. *J Med Virol.* 2016; 88(9): 1545-51. [\[CrossRef\]](#)
- Dağlar D, Ergani A, Demirbakan H, et al. Hemodiyaliz hastalarında hepatit B ve hepatit C virus enfeksiyonlarının serolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması. *Mikrobiyol Bül.* 2014; 48(1): 143-50.
- Madonia S, Orlando E, Madonia G, Cannizzaro M. HBV/HCV coinfection: the dark side of DAAs treatment? *Liver Int.* 2017; 37(7): 1086-7. [\[CrossRef\]](#)