

Koinfekte Hastalarda Hepatit B Virusu ve Hepatit C Virusu Etkileşimi

Interaction Between Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus in Coinfected Patients

Sayın Editör,

Hepatit B virusu (HBV) ve hepatit C virusu (HCV) kronik karaciğer hastalıklarının önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Koinfekte bireylerde, HBV ve HCV arasındaki etkileşim karmaşıktır ve viral interferansın olduğu düşünülmektedir. Biyolojik olarak birbirinden farklı olmakla birlikte bu iki virus, difüzyon, bulaşma ve tropizm bakımından benzerlikler göstermektedir (1,2). Bu yazıda HBV/HCV koinfeksiyonu olan yedi hasta değerlendirilmiş ve gözlenen viral dinamikler eşliğinde HBV ve HCV etkileşimi gözden geçirilmiştir.

Hastaların yaş ve cinsiyetlerinin yanı sıra aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), α -fetoprotein (AFP), HBV DNA ve HCV RNA düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir. Tüm olgularda, risk faktörleri arasında diş tedavisi ve cerrahi girişim öyküsü saptanmıştır. Beş olguda HBV DNA ve HCV RNA negatifliği gözlenmiş ve aralıklı olarak kontrole çağrılarak izlenmesi öngörülmüştür. HCV RNA pozitifliği saptanan bir olguda (Olgu 1) 10 yıl içerisinde üç kez interferon + ribavirin uygulanmasına rağmen tedavi yanıtı alınamamış, HBV DNA ise yapılan kontrollerinde negatif olarak seyretmiştir. Hem HBV hem de HCV pozitifliği olan bir olgu (Olgu 2) siroz nedeniyle Gastroenteroloji Kliniğince takibe alınmıştır. Buna göre HCV'nin baskın olduğu iki olgumuzdan birinde HBV DNA negatifliği gözlenirken, diğerinde yüksek titrede pozitiflik gözlenmiştir. İki virusun etkileşiminde, çoğunlukla HCV'nin baskın olması, HBV replikasyonunun inhibisyonuna yol açmaktaysa da uzun süreli izlemde koinfekte olguların virolojik dinamikleri farklılık da gösterebilmektedir (3).

Eyre ve arkadaşları (4)'nin yaptığı çalışmada interferans olmaksızın her iki virusun aynı hepatosit içinde replike olabildikleri gösterilmiştir. Bu nedenle koinfekte hastalarda *in vivo* gözlenen direkt antiviral etkileşim, büyük bir olasılıkla konağın kazanılmış ve/veya doğal immün cevabının indirekt mekanizmalarına bağlan-

mıştır (5,6). Aygen ve arkadaşları (7)'nin çalışmasında hemodiyaliz hastalarında HCV'nin belirgin bir biçimde baskın olduğu vurgulanmıştır. Benzer şekilde, Lee ve arkadaşları (8) da hemodiyaliz hastalarında HCV infeksiyonunun HBV replikasyonunu baskıladığını bildirmiştir. Bizim olgularımız arasında diyaliz hastası bulunmamaktadır. Kronik HCV infeksiyonunun varlığında akut HBV infeksiyonu gelişen bir olgunun sunulduğu bir bildiri ise HBV'nin genel ve/veya virus-spesifik hücrel immün yanıtla HCV replikasyonunu güçlü şekilde baskıladığı bildirilmiştir (9).

İnfeksiyon oluşumunda her iki virus ortak yolları kullanmaktadır ve tedaviyi baskın virus yönlendirmektedir (1). Olgularımızın beşinde HBV DNA ve HCV RNA'nın her ikisinin negatifliği, birinde HCV RNA pozitifliği ve düşük titrede HBV DNA pozitifliği, birinde ise HBV DNA ve HCV RNA'nın her ikisinin de pozitifliği tespit edilmiştir. Koinfekte olguların viral profilleri ve klinik seyirleri değişmekte olup, her olgunun ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir.

Koinfeksiyon varlığında önemli bir nokta progresyonla ilişkilidir. Karaciğer sirozu ve hepatik dekompanzasyon prevalansının monoinfeksiyona göre yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (10,11). Bizim çalışmamızda da bir olguda siroz saptanmıştır. Bir olguda ise tedavi yanıtı sızlığı gözlenmiş olup, sık kontrollerle takip edilmiştir. Diğer önemli nokta ise HCV infeksiyonunun tedavisinde HCV RNA süpresyonunu başarılı bir şekilde sağlayan direkt etkili antivirallerin kullanımı esnasında HBV reaktivasyonu gelişebileceğidir. Bu şekilde karaciğer yetmezliği ve ölümlü sonuçlanan olgular bildirilmiştir (12,13).

Deneyisel çalışmalar viruslar arasındaki etkileşimi açıklayacak kesinlikte değildir. Olası karşılıklı etkileşimler, dinamik süreçlerdir. HBV/HCV koinfeksiyonunun immünolojisinin araştırılmasında T lenfosit cevabının incelendiği çalışmalar mevcuttur (14,15).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Yeşim Alpay, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
E-posta/E-mail: yesim.alpay@hotmail.com

(Geliş / Received: 29 Haziran / June 2017; Kabul / Accepted: 31 Temmuz / July 2017)

DOI: 10.5152/kd.2017.25



Tablo 1. HBV/HCV Koinfeksiyonu Olan Olguların Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

Olgu No.	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	HBV DNA (İÜ/ml)	HCV RNA (İÜ/ml)	AST (Ü/lt)	ALT (Ü/lt)	AFP (ng/ml)
1	46	Kadın	Negatif	17 978 929	78	94	7.5
2	71	Kadın	6 000 000	13 000	100	56	8.6
3	56	Kadın	32	Negatif	26	32	3.02
4	30	Erkek	Negatif	Negatif	23	36	1.6
5	66	Erkek	Negatif	Negatif	23	24	2.2
6	61	Kadın	Negatif	Negatif	19	12	0.9
7	65	Kadın	Negatif	Negatif	20	15	1.7

Normal değerler: AST 0-40 Ü/lt, ALT 0-55 Ü/lt, AFP 0-6.6 ng/ml.

Sonuç olarak, HBV/HCV koinfeksiyonu, bulaşma yolu, karşılaşma yaşı, konak immün yanıtı, virusa ait faktörler gibi nedenlerle, karşımıza farklı klinik tablolarla çıkabilmektedir. HBV/HCV birlikteliği, viral baskılanma nedeniyle her zaman aktif seyretmeyebilir; bununla birlikte ciddi karaciğer hasarına ve komplikasyonlara neden olabileme potansiyeline sahiptir ve monoinfeksiyondan daha fazla risk taşımaktadır. Hastaların siroz ve hepatoselüler karsinom gelişimi açısından her biri dikkatle izlenmelidir. Yine kronik HCV infeksiyonu tedavisinde direkt etkili antivirallerin kullanımı esnasında HBV reaktivasyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Göz önünde bulundurulması gereken bir diğer önemli nokta ise her iki virusun da viremi seviyelerinin sınır değerlerinde dalgalanmalar gösterdiği, birbirinden bağımsız olarak aktivasyon ve baskılanma meydana gelebileceğidir.

Yeşim Alpay

Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Balıkesir, Türkiye

Kaynaklar

- Crockett SD, Keeffe EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2005; 4:13. [CrossRef]
- Perumalswami PV, Bini EJ. Epidemiology, natural history, and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006; 52(2):145-55.
- Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology.* 2006; 43(1): 100-7. [CrossRef]
- Eyre NS, Phillips RJ, Bowden S, et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus interaction in Huh-7 cells. *J Hepatol.* 2009; 51(3): 446-57. [CrossRef]
- Bölükbaş F, Bölükbaş C, Aslan M, Dolgun E, Ulukanlıgil M. Şanlıurfa'da kronik C hepatitinde hepatit B virüs infeksiyonu ile karşılaşma sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2007; 6 (1): 10-3.
- Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology.* 2009; 50(1): 46-55. [CrossRef]
- Aygen B, Çelen MK, Köksal İ, et al. The prevalence and epidemiological characteristics of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection in Turkey. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2013; 33(5): 1245-9. [CrossRef]
- Lee CC, Li IJ, Chen YC, et al. Comparable ten-year outcome in hemodialysis patients with hepatitis C virus and hepatitis B virus coinfection and single hepatitis B virus infection. *Blood Purif.* 2011; 32(2): 89-95. [CrossRef]
- Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, Lee SS, Michalak TI, Swain MG. Profound suppression of chronic hepatitis C following superinfection with hepatitis B virus. *Liver Int.* 2007; 27(5): 722-6. [CrossRef]
- Mohamed Ael S, al Karawi MA, Mesa GA. Dual infection with hepatitis C and B viruses: clinical and histological study in Saudi patients. *Hepatogastroenterology.* 1997; 44(17): 1404-6.
- Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 1998; 75(3): 347-54. [CrossRef]
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67(2): 370-98. [CrossRef]
- Gish RG. HBV/HCV coinfection and possible reactivation of HBV following DAA use. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017; 13(5): 292-5.
- Urbani S, Boni C, Amadei B, et al. Acute phase HBV-specific T cell responses associated with HBV persistence after HBV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2005; 41(4): 826-31. [CrossRef]
- Boni C, Amadei B, Urbani S, et al. Antiviral CD8-mediated responses in chronic HCV carriers with HBV superinfection. *Hepatology.* 2004; 40(2): 289-99. [CrossRef]