



HIV Pozitif Kişilerde Gizli (Okult) HBV İnfeksiyonu

TÜRK AIDS
HIV DERGİSİ
2006; 9(1)

Arş. Gör. Akif Altınbaş¹

Prof. Dr. Serhat Ünal²

¹Hacettepe Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Hacettepe Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

Özet

Hepatit B virüsü (HBV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV), başlica parenteral, cinsel ve vertikal olmak üzere benzer buluş yollarına sahiptirler. Akut HBV oranları, kronik HBV infeksiyonu gelişme oranları, HIV pozitif kişilerde HIV negatif kişilere oranla daha fazla olmaktadır. Yine HIV/HBV birlaklılığı durumunda tedaviye yanıt oranları da azalmaktadır. HBs antijen negatif kişilerin serum veya karaciğer doku örneklerinde HBV DNA'nın tespit edilmesi, yeni bir sorunu gündeme getirmiştir; "Gizli (okult) HBV infeksiyonu". Gizli HBV, HIV pozitif hastalarda HIV negatif olanlara göre daha yüksek prevalansa sahip olsa da gizli HBV'nin klinik önemi henüz anlaşılmamış değildir. Bu nedenle HIV pozitif kişilerde gizli HBV infeksiyonunun önemi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: HIV, Gizli HBV infeksiyonu, HIV-HBV ko-infeksiyonu.

Summary

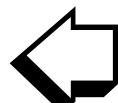
HBV and HIV share common routes of transmission, mainly sexual, parenteral, and vertical. Acute HBV infection, and the risk of developing chronic HBV infection is higher in HIV positive compared to HIV negative patients. In addition, HIV/HBV coinfection results in poor outcome of the treatment. Occult HBV infection is defined by the presence of HBV DNA in the serum or liver in absence of HBs Ag. Despite the higher prevalence of occult HBV in HIV positive patients than that of non-HIV infected groups, the clinical significance of occult HBV infection has not been established yet. On the basis of this opinion, occult HBV infection in HIV positive patients was reviewed.

Key Words: HIV, Occult HBV infection, HIV-HBV co-infection.

Hepatit B virüsü (HBV), dünya genelinde bir halk sağlığı sorunudur. Asya, Pasifikler ve Afrika gibi geri kalmış bölgelerde endemik olan HBV'nin 2000'li yılların başlangıcında dünya genelinde 2 milyar kişiyi infekte ettiği, yaklaşık 350 milyon kişide ise kronik hepatit B hastalığı olduğu tahmin edilmektedir (1). İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), tahminlere göre 30 milyonun üzerinde insanın ölümüne neden olmuş ve dünya genelinde yaklaşık 34-46 milyon kişiyi enfekte etmiştir (2).

Bulaş yolları açısından benzerlik gösteren bu infeksiyonların birlaklılığı, dünya genelinde homoseksüel erkeklerde ve intravenöz ilaç kullanıcılardan daha sıkıktır (2).

HIV ve HBV, birbirlerinin insan vücudundaki olumsuz etkilerini de artırmaktadırlar. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nde erişkin toplumda HBV seroprevalansı %5.5, kronik HBV infeksiyonu %0.4 iken HIV ile infekte hastalarda bu oranlar dramatik olarak artmaktadır (akut HBV oranları HIV pozitif grupta negatif olana göre 370 kat, kronik HBV infeksiyon oranı ise 19 kat) (3). Akut HBV infeksiyonunun kronikleşme oranı ise HIV negatif grupta %5 iken, HIV pozitif grupta %7'ye yükselmektedir (3). HBV ve HIV birlaklığının bu olumsuz tablosu, tedavi yanıtına ve dolayısı ile mortaliteye de yansımaktadır (4).



Akut HBV infeksiyonunun kronikleşme oranı HIV negatif grupta %5 iken, HIV pozitif grupta %7'dir.

**Gizli HBV'nin
HIV pozitif bir
kişide
oynadığı rol,
immün sistemi
sağlam
kişilerdeki
durumdan
farklı
olmaktadır.**



HIV-HBV ko-infeksiyonunun her aşamada sorun oluşturması nedeni ile HIV pozitif kişilerde HBV gelişiminin önlenmesi ön plana çıkmaktadır. HIV pozitif kişilerde HBV aşısının etkinliği istenilen düzeylerde olmasa da immünenin durumuna bakılmaksızın bütün HIV pozitif kişilere HBV aşısı önerilmektedir (5). CD4 düzeyinin düşük olması, aşya karşı oluşan immünizasyon başarısızlığında önemli bir faktör iken, aşı şeması sonrası anti HBs düzeyi 10 IU/L'nin altında olan kişilerin yeniden aşılanması tavsiye edilmektedir. Risk grupları ise meslekleri nedeni ile kesici-delici yaralanmalar ile karşı karşıya kalabilecek sağlık çalışanları, davranışları sebebi ile cinsel veya perkütan yol ile virus teması olabilecek uyuşturucu bağımlıları, homoseksüel kişiler, seks işçileri ve bunlar ile korunmasız cinsel ilişkide bulunan kişilerdir (5).

Her ne kadar akut HBV infeksiyonu sonrası HBs Ag negatifleşse, hatta anti-HBs ve anti-HBc total pozitifleşse de bu kişilerin bazlarının serumlarında ve karaciğer doku örneklerinde HBV DNA izole edilebilmektedir. Bu durum "Gizli (Okult) HBV İnfeksiyonu" olarak adlandırılmakta ve bu tablonun ne derece önemli olduğu halen bilinmemektedir (6). Kan bankacılığı pratığında gizli HBV olan kişiler dünyanın genelinde gözden kaçırılmakta ve belki de HBV DNA pozitif kanlar hastalar için kullanılmaktadır (7). Yüksek doz steroid tedavisi alacak HBs ag pozitif kişilere preemptif olarak anti-viral tedavi başlanması kılavuzlarda yer almaktadır (8). Ancak gizli HBV infeksiyonu olan kişiler gözden kaçmaktadır.

Bu soruların gündeme gelmesiyle birlikte HIV pozitif kişilerde gizli HBV oranları incelenmeye başlanmıştır. Gizli HBV'nin HIV pozitif bir kişide oynadığı rol, tahminen immün sistemi sağlam kişilerdeki durumdan farklı olacaktır. HIV ile infekte olgularda HBV infeksiyonunun serolojik göstergelerinin beklenenden farklı olabileceği, bu olgularda anti HBc IgG'nin kronik hepatit B infeksiyonunun tek göstergesi olabileceği, izole anti HBc-IgG varlığına HIV pozitif olgularda HIV negatif olgulara göre daha sık saptandığı, anti-HBs gelişen olgularda özellikle CD4 hücre sayısı azaldığında reaktivasyon meydana gelebildiği bilinmektedir (1).

HIV infekte olgularda HBV infeksiyonunun serolojik göstergelerinde atipik sonuçlar gösterdiği, bu olgularda anti HBc IgG'nin kronik hepatit B infeksiyonunun tek göstergesi olabileceği, izole anti HBc IgG varlığı HIV pozitif olgularda HIV negatif olgulara göre daha sık saptandığı, anti HBs gelişen olgularda, özellikle CD4 hücre sayısı azaldığı durumlararda reaktivasyon meydana gelebildiği literatürde yerini almıştır.

HIV pozitif hasta gruplarındaki gizli HBV oranlarını inceleyen çalışmalarla %0 ile %89 arasında geniş bir dağılım aralığı dikkat çekenmektedir (Tablo 1). Bu kadar farklı sonuçların elde edilmesinde, kullanılan PCR teknığının duyarlılığı önemli rol oynamaktadır. Çünkü gizli HBV enfeksiyonlu olgularda Hbs ag pozitif olan gruba göre HBV DNA oranları daha düşüktür (10^{4-7} kopya/ml/ 10^{2-5} kopya/ml). Hasta seçiminin yaş, cinsiyet, HBV infeksiyon

TABLO 1 HIV Pozitif Hasta Gruplarında Gizli HBV İnfeksiyon Oranları

Çalışma	Ülke	Prevelans (%)
Shire ve ark.(1)	A.B.D.	15.8
Nunez ve ark. (9)	İspanya	0.0
Neau ve ark. (10)	Fransa	0.6
Hofer ve ark. (11)	İsviçre	89.0
Pogany ve ark. (12)	Hollanda	4.0
Torres-Baranda ve ark. (13)	Meksika	7.0
Santos ve ark. (14)	Brezilya	20.0
Filippini ve ark. (15)	İtalya	15.0

riskleri ve immünizasyon durumu açısından farklı olması, bazlarının lamivudin veya tenofir içeren HAART tedavisi alıyor olması da HIV pozitif hastalar üzerine yapılan çalışmalar daki bu denli farklı gizli HBV oranlarının doğmasına yol açmaktadır.

En kapsamlı izlem çalışması ise Filippini ve arkadaşlarında İtalya'dan bildirilmiş, 115 HIV pozitif hastanın 86'sında HBs ag negatif bulunmuş ve bu 86 kişinin 13'ünde tanı esnasında, 4'ünde ise izlem esnasında HBV DNA pozitif olarak tespit edilmiştir (15). Daha önce hiç tedavi almamış olan bu hasta grubunun hepsine lamivudin içeren HAART protokolü uygulanmış ve başlangıçta HBV DNA pozitif olan 13 HBs ag negatif olgunun 11'inde tedavi sırasında HBV DNA'nın negatifleştiği görülmüştür. Diğer ikisinde ise tedavi sırasında hepatit alevlenmesi gerçekleşmiştir. İzlem sırasında hepatit alevlenmesi gerçekleşen toplam 28 hasta incelendiği zaman HBV DNA pozitif hastaların %64.7'sinin, negatif olan gruptaki hastaların %24.5'inin hepatik alevlenme ile karşı karşıya kaldıkları dikkat çekenmiştir. Bu veri ışığında, gizli HBV pozitifliği saptanan HIV pozitif kişilerde anti-retroviral tedavi endikasyonu var ise lamivudin içeren bir şema uygulanmasının daha uygun olacağı öngörülebilir.

Sonuç olarak; ortak bulaş yolları nedeni ile ve birbirlerinin olumsuz etkilerini artırdıkları için HBV-HIV ko-enfeksiyonu hali hızırda sorun olmaya devam etmektedir. Gizli HBV ve HIV üzerine yapılacak çalışmaların artması ile de gizli HBV'nin HIV pozitif kişilerdeki önemi, tedavi endikasyonları veya izlem yöntemleri daha iyi anlaşılacaktır. Bu konuda nitelik ve nicelik bakımından daha ileri çalışmalarla ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Shire NJ., Rouster SD., Rajacic N., Sherman KE. Occult Hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36 (3): 869-875
- Rockstroh JK. Management of Hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J AIDS* 2003; 34: 59-65
- Kellerman SE., Hanson DL., McNaghten AD. et al. Prevalence of chronic Hepatitis B and incidence of acute Hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis.* 2003; 188: 571-577
- Ockenga JL., Tillmann HL., Trautwein C. et al. Hepatitis B and C in HIV infected patients prevalence and prognostic value. *Journal of Hepatology* 1991; 27: 18-24
- Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *The American Journal of Medicine* 2005; 118 (10A): 75S-83S
- Torbenzon M., Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 479-86
- Kleinman SH., Kuhns MC., Deborah ST. et al. Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-Hbc: Implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion*. 2003; 43: 696-704
- Leaw SJ., Yen CJ., Huang WT. Preemptive use of interferon or lamivudine for Hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Ann Hematol* 2004; 83:270-275
- Núñez M., Ríos P., Pérez-Olmeda M., Soriano V. Lack of 'Occult' Hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998; 17: 6-13
- Neau D., Winnock M., Jouvencel AC. et al. Occult Hepatitis B virus infection in HIV-infected patients with isolated antibodies to hepatitis B core antigen: Aquitaine Cohort, 2002-2003. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:750-3
- Hofer M., JJ HI., Grob PJ., Luthy R., Opravil M. Frequent chronic HBV infection in HIV infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998; 17(1): 6-13
- Pogany K., Zaaijer HL., Prins JM. et al. Occult hepatitis B virus infection before and 1 year after start of HAART in HIV type1- positive patients. *AIDS Research And Human Retroviruses* 2005; 21(11): 922-926
- Torres-Baranda R., Bastidas-Ramirez BE., Maldonado-Gonzalez M. et al. Occult hepatitis B in Mexican patients with HIV, an analysis using nested polymerase chain reaction. *Ann Hepatol* 2006; 5(1): 34-40
- Santos EA., Yoshida CFT., Rolla VC. et al. Frequent occult hepatitis B virus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 92-98
- Filippini P., Coppola N., Pisapia R. et al. Impact of occult hepatitis B Virus infection in HIV patients naive for antiretroviral therapy. *AIDS* 2006, 20:1253-1260.