

HCV-HBV KOİNFEKSİYONLU OLGULARDA VİRAL REPLİKASYON DURUMUNUN KESİTSEL DEĞERLENDİRMESİ VE KOİNFEKSİYONLU OLGULARLA KRONİK HBV İNFEKSİYONLU OLGULARIN HBV REPLİKASYONU AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Bahadır Ceylan,¹ Dr. Muzaffer Fincancı,¹ Dr. Cüneyt Müderrisoğlu,² Dr. Zeki Boztaş,¹
Dr. Ferda Soysal¹

¹ SB. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul

² SB. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, İstanbul

ÖZET

• **Amaç:** HCV-HBV koinfeksiyonlu olgularda viral replikasyon durumunun kesitsel değerlendirmesi ve koinfeksiyonlu olgularla kronik HBV enfeksiyonlu olguların HBV replikasyonu açısından karşılaştırılması.

• **Materyal ve Metod:** Bu çalışmada HBV-HCV koinfeksiyonlu olgularla kronik HBV enfeksiyonlu olguların verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların ilk başvuru yaşı, cinsiyet, boy, kilo, alkol kullanımı, karaciğer biyopsisinde histopatolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibroz skoru, serum HCV RNA düzeyi, serum HBV DNA düzeyi, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ve HBeAg durumu ile ilgili bilgiler dosyalarından kaydedildi. HCV-HBV koinfeksiyonlu olgularda HCV RNA ve HBV DNA pozitifliği oranları bulundu. Kronik HBV enfeksiyonlu olgularla HBV-HCV koinfeksiyonlu olguların HBV DNA pozitifliği ve bu çalışmada değerlendirilmeye alınan diğer değişkenler açısından karşılaştırıldı.

• **Bulgular:** Değerlendirmeye alınan olgulardan 13'ü

HCV-HBV koinfeksiyonlu ve 86'sı kronik HBV enfeksiyonlu idi. Koinfeksiyonlu 13 olgunun tümünde HCV RNA pozitifliği vardı. Koinfeksiyonlularda kronik HBV monoinfeksiyonuna göre HBV DNA pozitifliğinin daha az olduğunu gösterir şekilde koinfeksiyonlu 13 olgunun 2'sinde (%15,4) ve kronik HBV enfeksiyonlu 86 olgunun 42'sinde (%48,8) HBV DNA pozitifliği (p=0,024). HCV-HBV koinfeksiyonlu olgular kronik HBV enfeksiyonlu olgulara göre daha yaşlıydı (yaş sırasıyla 55,5 ve 38, p=0,001). Serum ALT düzeyleri koinfeksiyonlu olgularda kronik HBV enfeksiyonlu olgulardan daha yüksekti (ALT sırasıyla 68,5 IU/L ve 32 IU/L, p=0,009).

• **Sonuç:** Bulgularımız HBV-HCV koinfeksiyonunda HCV replikasyonunun HBV replikasyonuna baskın olduğunu ve HCV enfeksiyonunun HBV replikasyonunu baskıladığını düşündürür şekilde koinfeksiyonlu olgularda kronik HBV enfeksiyonlu olgulara göre HBV DNA pozitifliğinin daha az sıklıkta görüldüğünü göstermektedir.

• **Anahtar Kelimeler:** HCV-HBV koinfeksiyonu, viral interferans Nobel Med 2010; 6(3): 34-38

CROSS-SECTIONAL DETERMINATION THE VIRAL REPLICATION STATUS IN CASES WITH HBV-HCV COINFECTION AND TO COMPARE HBV REPLICATION LEVELS IN PATIENTS WITH HBV/HCV DUAL INFECTION WITH THOSE IN PATIENTS WITH HBV MONOINFECTION

ABSTRACT

• **Objective:** To determine the replication status of hepatitis B and C viruses in patients with HBV-HCV coinfection in cross sectional design, and to compare HBV replication levels in patients with HBV/HCV dual infection with those in patients with HBV mono-infection.

• **Material and Method:** In this study, the reports of chronic HBV-HCV coinfecting patients and chronic HBV mono-infected patients were evaluated retrospectively. The data of the patients in terms of age, gender, body weight, height, alcohol use, histopathological activity indices and fibrosis scores by liver biopsy, serum HCV RNA and HBV DNA levels, alanine aminotransferase (ALT) levels and HBeAg status were obtained from patient data files. HBV DNA and HCV RNA positivity rates were found out in HBV-HCV coinfecting patients. Chronic HBV mono-infected patients and HBV-HCV coinfecting patients were compared in term

of HBV DNA levels and other variables that were evaluated in this study.

• **Results:** Thirteen of the patients who were included in this study were HBV-HCV coinfecting and 86 were chronic HBV mono-infected. HCV RNA were positive in all of 13 coinfecting patients. HBV DNA was positive in two patients in 13 coinfecting patients (15.4%) and in 42 of 86 HBV mono-infected patients (48.8%), indicating that HBV DNA was detected less frequently in patients with dual infection than in patients with HBV mono-infection ($p=0.024$).

HBV/HCV co-infected patients were significantly older than HBV mono-infected patients (age=55.5 and 38 respectively, $p=0.001$). Serum ALT levels were higher in dual infection than those in HBV mono-infection (68.5 IU/L and 32 IU/L respectively, $p=0.009$).

• **Conclusion:** Our results indicate that in HBV/HCV coinfection HCV replication dominates HBV replication, and HBV DNA is less frequently positive in dually infected patients than HBV mono-infected ones, implying HCV infection might suppress HBV replication.

• **Key Words:** HBV-HCV coinfection, viral interference. *Nobel Med 2010; 6(3): 34-38*

GİRİŞ

Kronik HBV ve HCV infeksiyonları önemli birer toplumsal sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Bu virüslerin parenteral benzer bulaşma yolu nedeniyle bir olgunun iki virüsle birden karşılaşmış olması seyrek rastlanan bir olay değildir. Koinfeksiyonlu olgularda HBV ve HCV arasında viral interferans olduğu ve karaciğer hastalığının daha ciddi seyrettiği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı HCV-HBV koinfeksiyonlu olgularda ilk başvuru sırasında kesitsel olarak viral replikasyon durumunun değerlendirilmesi ve koinfeksiyonlu olgularla kronik HBV infeksiyonlu olguların HBV replikasyonu açısından karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOD

En az altı aydır devam eden HBsAg pozitifliği ile birlikte anti-HCV pozitifliği HCV-HBV koinfeksiyonu olarak kabul edildi. En az altı aydır devam eden HBsAg pozitifliği kronik HBV infeksiyonu olarak kabul edildi. Kronik Hepatit Polikliniğimizde Ocak 2001-2008 tarihleri arasında kronik HCV-HBV koinfeksiyonu ve kronik HBV infeksiyonu nedeniyle takip edilen olgular retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri akut viral hepatit, HIV

infeksiyonu, veya hepatit D virus infeksiyonu, malignite, karaciğer transplantasyonu, otoimmün hepatit, hemokromatoz, saptama alt sınırı çok farklı olan yöntemlerle HBV DNA ölçümü yapılan olgular olarak belirlendi. Değerlendirmeye alınan parametreler olarak olguların ilk başvurudaki yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, alkol kullanımı varlığı, HCV RNA ve HBV DNA düzeyleri, HBeAg durumu, serum ALT düzeyi, karaciğer biyopsisinde histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibroz skoru değerleri dosya bilgilerinden kaydedildi. Olguların vücut-kütle indeksi (VKİ) değerleri kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Koinfeksiyonlu olgularda HBV DNA ve HCV RNA pozitifliği oranları hesaplandı. HBV-HCV koinfeksiyonlu olgularla kronik HBV infeksiyonu olan olgular HBV DNA pozitifliği ve değerlendirmeye alınan diğer değişkenler açısından karşılaştırıldı.

HCV-RNA ölçümü için bDNA (branched DNA) sinyal güçlendirme (Versant HCV RNA 3.0 Assay, Bayer Corporation Diagnostics, USA, saptama aralığı 615-7690000 Ü/ml) veya 'gerçek zamanlı PCR' (polymerase chain reaction, Cobas TaqMan HCV test v 2.0, saptama aralığı 25-391000000 Ü/ml) kullanıldı. Olgularda tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi bDNA sinyal güçlendirme (Versant HBV DNA 3.0 Assay, Bayer Corp. Diagnostics, USA, saptama aralığı 2000-100 000 000 →

HCV-HBV KOİNFEKSİYONLU OLGULARDA
VİRAL REPLİKASYON DURUMUNUN
KESİTSEL DEĞERLENDİRMESİ VE
KOİNFEKSİYONLU OLGULARLA KRONİK
HBV İNFEKSİYONLU OLGULARIN HBV
REPLİKASYONU AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo: HCV/HBV koinfeksiyonlu ve kronik HBV enfeksiyonlu olguların ilk başvuruındaki parametreler açısından karşılaştırılması.				
		HCV/HBV koinfeksiyonlu olgular (n=13)	Kronik HBV enfeksiyonlu olgular (n=86)	p
Cinsiyet	Erkek (n, %)	5 (38,5)	60 (69,8)	0,056
	Kadın (n, %)	8 (61,5)	26 (30,2)	
Yaş (yıl)		55,5 (23-66)	38 (15-66)	0,001*
Vücut-kitle indeksi		25,5 ± 5	26,69 ± 4,36	0,412
Karaciğer biyopsisinde Knodell skoru		9 (5-17)	8 (3-14)	0,216
Karaciğer biyopsisinde fibroz skoru		3 (1-4)	1,5 (0-4)	0,144
Alkol kullanımı	Yok	8 (61,5)	73 (84,9)	0,057
	Var	5 (38,5)	13 (15,1)	
HBV DNA pozitifliği	Yok	11 (84,6)	44 (51,2)	0,024*
	Var	2 (15,4)	42 (48,8)	
HBV DNA düzeyi (x10 ³) (İÜ/ml)		0 (0-6880000)	0 (0-2070000)	0,046*
Başlangıç serum ALT düzeyi (İÜ/l)		68,5 (24-525)	32 (6-304)	0,009
HBeAg durumu	Negatif	8 (88,9)	66 (89,2)	1
	Pozitif	1 (11,1)	8 (10,8)	
Serum ALT	>35 İÜ/l	3 (25)	47 (54,7)	0,054
	≤35 İÜ/l	9 (75)	39 (45,3)	

* p<0,05

kopya/ml) veya gerçek zamanlı PCR (1-Cobas TaqMan HBV test, Roche Diagnostics, France, saptama aralığı 30-110 000 000 İÜ/ml; 2-BioRad iCycler iQ sistemi, Quiagen DNA izolasyon kiti, Almanya, saptama sınırı 20 İÜ/ml) yöntemleriyle ölçüldü.

Serum ALT düzeyi normal sınırın üst hududunu (> 35 İÜ/l) geçen olgular yüksek ALT düzeyli olgular olarak kabul edildi. Karaciğer biyopsi örnekleri modifiye Knodell Skorlama Sistemi kullanılarak değerlendirildi. Bu skorlama sisteminde histolojik aktivite indeksi (HAİ) 0 ile 16 arasında ve fibroz evresi 0 ile 4 arasında derecelendirilmişti. Olguların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildiğinden etik kurul onayı alınmamıştır.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS-13 (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken karaciğer biyopsisinde Knodell ve fibroz skoru, serum HBV DNA, HCV RNA ve ALT düzeyleri ve yaş değerleri ortanca değer ile en alt ve en üst sınır; VKİ ortalama ve standart sapma; cinsiyet, alkol kullanımı, HBV DNA pozitifliği, ALT yüksekliği ve HBeAg durumu ise olgu sayıları ve

yüzde değer olarak ifade edildi. Kronik HBV enfeksiyonlu olgularla HCV-HBV koinfeksiyonlu olguların karşılaştırılmasında kategorik değişkenlerde χ^2 testi, normal dağılan sürekli değişkenlerde student t testi ve normal dağılmayan sürekli değişkenlerde Mann-Whitney-U testi kullanıldı. p< 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistik testler iki yönlü olarak uygulandı.

BULGULAR

Bu çalışmada kronik HBV enfeksiyonlu 86 olgu ile HCV-HBV koinfeksiyonlu 13 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Koinfeksiyonlu 13 olgunun 10'unda ve kronik HBV enfeksiyonlu 86 olgunun 28'inde karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Koinfeksiyonlu 13 olgunun tümünde (%100) HCV RNA pozitif iken sadece 2 (%15,4) olguda HBV DNA pozitifliği vardı.

HCV-HBV koinfeksiyonlu olgularda HCV RNA düzeyi 2.380 (x10³) İÜ/ml (alt ve üst sınır sırasıyla 249 ve 17300 (x10³) İÜ/ml) bulundu. HCV-HBV koinfeksiyonlu olgular kronik HBV enfeksiyonlu olgulara göre daha yaşlıydı (yaş sırasıyla 55,5 ve 38, p= 0,001) ve serum ALT düzeyleri daha yüksekti (ALT sırasıyla 68,5 IU/L ve 32 IU/L, p= 0,009). Koinfeksiyonlu olguların ikisinde (%15,4) HBV DNA pozitif ve 11'inde (%84,6) negatifken kronik HBV enfeksiyonlu 86 olgunun 42'sinde (%48,8) HBV DNA pozitif ve 44'ünde (%51,2) negatif (p= 0,024). HBV-HCV koinfeksiyonlu olgular ile kronik HBV enfeksiyonlu olgulara ilişkin verilerin karşılaştırılması ile ilgili bilgiler Tablo'da özetlenmiştir.

TARTIŞMA

HBV-HCV koinfeksiyonu siroz ve hepatoselüler karsinoma ilerleme olasılığı yüksek olan kötü prognozlu bir karaciğer hastalığıdır.¹ Bu koinfeksiyonda viral interferans ve hastalığın takip ve tedavisinde izlenmesi gereken yol konusunda tam bir fikir birliğine varılmamıştır. Bu nedenle de günümüzde tedavi yaklaşımı hastanın kendi virolojik profiline göre oluşturulmaktadır. Bundan dolayı HCV-HBV koinfeksiyonlu olgularda virolojik profil ve her iki virus arasındaki interferans önem kazanmaktadır.

Yapılan bir çalışmada anti-HCV ve HBsAg pozitifliği olan olgularda PCR ile HCV RNA pozitifliği %41,4 bulunmuş ve bu oran sadece anti-HCV pozitifliği olan olgulardaki %88,9'luk orandan daha düşük bulunmuştur.² Anti-HCV ve HBsAg pozitifliği olan olgulardaki PCR ile HBV DNA pozitifliği ile yalnız HBsAg pozitifliği olan olgulardaki HBV DNA pozitifliği arasında ise fark bulunmamıştır. Bu çalışmada karaciğer hastalığının patolojik şiddeti arttıkça HCV RNA pozitifliği olan →

olguların sayısının arttığı, HBV DNA pozitifliği görülen olguların ise azaldığı görülmüş ve bu durum tek başına olan HBV enfeksiyonlarının doğal seyrinde olduğu gibi karaciğer hasarı ilerledikçe yıllar içinde HBV DNA titrelerinin düşmesine bağlanmıştır. Sonuç olarak HBV-HCV koinfeksiyonlu olgularda HCV replikasyonunun HBV tarafından baskılandığı; HCV enfeksiyonunun ise HBV replikasyonunu etkilemediği düşünülmüştür. Bir diğer çalışmada da HBsAg ve anti-HCV pozitifliği olan olgularda sadece HBsAg pozitifliği olan olgulara göre HBV DNA pozitifliğinin ve sadece anti-HCV pozitifliği olan olgulara göre HCV RNA pozitifliğinin daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir ve sonuç olarak her iki virusun birbirinin replikasyonunu inhibe ettiği öne sürülmüştür.³ Bir başka çalışmada HBsAg ve anti-HCV pozitifliği olan olgularda sadece anti-HCV pozitifliği olan olgulara göre HCV RNA pozitifliğinin daha az görüldüğü ve koinfeksiyonlu olgulardan HBV DNA pozitifliği olan olgularda HBV DNA negatif olgulara göre HCV RNA pozitifliğinin daha az görüldüğü bildirilmiştir.⁴ Bu çalışmada HBV enfeksiyonunun HCV enfeksiyonunu baskıladığı öne sürülmüş ancak HCV enfeksiyonunun HBV replikasyonu üzerindeki etkisine değinilmemiştir. Bir diğer çalışmada da HBsAg ve anti-HCV pozitifliği olan olgularla sadece anti-HCV pozitifliği olan olgular arasında HCV RNA pozitifliği açısından fark bulunamamış ancak koinfeksiyonlu olgulardan HBV DNA'sı pozitif olan olgularda HBV DNA'sı negatif olan olgulara göre HCV RNA titrelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir.¹

Literatürdeki çalışmalardan bazılarında HCV enfeksiyonunun HBV replikasyonunu baskıladığı, bazılarında HBV enfeksiyonunun HCV replikasyonunu baskıladığı ve bazılarında da iki virusun karşılıklı olarak birbirinin replikasyonunu inhibe ettiği öne sürülmüştür.¹⁻¹²

Bizim çalışmamızda HCV-HBV koinfeksiyonlu olgularla kronik HBV enfeksiyonlu olgular karşılaştırılmış ve koinfeksiyonlu olgularda HBV DNA pozitifliğinin daha az görüldüğü bulunmuştur. Literatürde HCV-HBV koinfeksiyonlu olgularda viral replikasyon ve interferansla ilgili olarak görülen farklı sonuçlar çalışmaların uzak doğu veya batı ülkeleri gibi enfeksiyon sıklığının farklı olduğu ülkelerde yapılmasına bağlanmaya çalışılmıştır. Uzak doğu ülkeleri gibi enfeksiyon sıklığının fazla olduğu ülkelerde HBV enfeksiyonunun doğumda veya çocukluk yaşlarında edinildiği ve HCV enfeksiyonunun süperenfeksiyon şeklinde sonradan kazanıldığı; batı ülkelerinde ise HCV ve HBV enfeksiyonunun kan transfüzyonu ve intravenöz uyuşturucu alışkanlığı yoluyla aynı anda bulaştığı öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalardaki farklı sonuçlar enfeksiyonun bulaştığı farklı yaşlarda immün yapının da farklı olması ve virusların bulaşma sırasının farklı olması ile açıklanmaya çalışılmıştır.⁴ Ancak bir çalışmada çocukluk yaşlarında

HBV ile enfekte olup daha sonra HCV ile enfekte olan olgularla HBV ve HCV ile aynı anda enfekte olan olgular arasında viremi açısından fark bulunamaması bu hipotezin karşısındadır.¹ Bizim çalışmamızın eksik yönü enfeksiyon etkenlerinin bulaşma yolunu ve sırasını belirleyemememizdir.

Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçların ülkemizin enfeksiyon sıklığının fazla olduğu ülkelerden biri olması nedeniyle kronik HBV enfeksiyonunun çocukluk çağında edinilmesi ve HCV enfeksiyonunun ileri yaşlarda buna eklenmesine ve bu nedenle HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde olduğu gibi HBV DNA düzeylerinin ilerleyen yıllarda düşmesine bağlı olabileceği düşüncesindeyiz. Koinfeksiyonlu olgularda yaşın kronik HBV enfeksiyonlu olgulara göre daha fazla olması bu görüşü destekler niteliktedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da 51 HBsAg ve anti-HCV pozitif olgu değerlendirilmiş ve bu olgulardan 3'ünde HBV DNA ve HCV RNA pozitifliği, 36'sında sadece HCV RNA pozitifliği, 6'sında sadece HBV DNA pozitifliği bulunmuş ve 6 olguda da HCV RNA ve HBV DNA'nın negatif olduğu görülmüştür.¹³ Bu çalışmada olguların 3/4'ünde baskın olan enfeksiyonun HCV enfeksiyonu olduğu ortaya çıkmış olup bu sonuç bizim çalışmamızda ortaya çıkan sonuçla uyumludur. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak serum ALT düzeyleri koinfeksiyonlu olgularda kronik HBV enfeksiyonlu olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada da HBsAg ve anti-HCV pozitifliği olan olgular değerlendirilmiş ve bunların 49'unda sadece HCV RNA pozitifliği, 15'inde sadece HBV DNA pozitifliği ve 24'ünde HBV DNA ve HCV RNA pozitifliği bulunmuş; 15 olguda ise hem HCV RNA hem de HBV DNA'nın negatif olduğu görülmüştür.¹⁴ Bu olguların bir yıllık takibinde ise %31 olguda her iki virusun da viremi seviyelerinin sınır değerinin üzerine ve altına dalgalanmalar gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada her iki virusun da birbirinden bağımsız olarak aktivasyon ve baskılanma dönemleri gösterdiği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızın eksik yönlerinden biride olguların sadece ilk başvuru HBV DNA ve HCV RNA düzeylerini gözönüne almamız ve bu nedenle hastaların takibinde oluşabilecek replikasyon değişikliklerini değerlendirmemiş olmamızdır.

SONUÇ

Bulgularımız olgular ilk başvuru tarihinde kesitsel olarak değerlendirildiğinde HBV-HCV koinfeksiyonunda HCV replikasyonunun HBV replikasyonuna baskın olduğunu ve HCV enfeksiyonunun HBV replikasyonunu baskıladığını düşündürür şekilde koinfeksiyonlu olgularda sadece kronik HBV enfeksiyonu olan olgulara göre HBV DNA pozitifliğinin daha az sıklıkta görüldüğünü göstermektedir.


HCV-HBV KOİNFEKSİYONLU OLGULARDA
VİRAL REPLİKASYON DURUMUNUN
KESİTSEL DEĞERLENDİRİLMESİ VE
KOİNFEKSİYONLU OLGULARLA KRONİK
HBV İNFEKSİYONLU OLGULARIN HBV
REPLİKASYONU AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI

KAYNAKLAR

- 1 Zarski JP, Bohn B, Bastie A, et al. Characteristic of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998; 28: 27-33.
- 2 Wang YM, NG WC, Lo SK. Suppression of hepatitis C virus by hepatitis B virus in coinfecting patients at the National University Hospital of Singapore. *J Gastroenterol* 1999; 34: 481-485.
- 3 Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, et al. Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *J Hepatology* 2000; 32: 1106-1110.
- 4 Mathurin P, Thibault V, Kadidja K, et al. Replication status and histological features of patients with triple (B, C, D) and dual (B, C) hepatic infections. *J Viral Hepat* 2000; 7: 15-22.
- 5 Sato S, Fujiyama S, Tanaka M, et al. Coinfection of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1994; 21: 159-166.
- 6 Tsai SL, Liaw YF, Yeh CT, et al. Cellular immune responses in patients with dual infection of hepatitis B and C virus: dominant role of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 21: 908-912.
- 7 Shih CM, Lo SJ, Miyamura T, et al. Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells. *J Virol* 1993; 67: 5823-5832.
- 8 Sheen IS, Liaw YF, Chu CM, et al. Role of hepatitis C virus infection in spontaneous hepatitis B surface antigen clearance during chronic hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 1992; 15: 831-834.
- 9 Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich Chemello L, et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology* 1993; 105: 1529-1533.
- 10 Alberti A, Pontisso P, Chemello L, et al. The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease. *J Hepatol* 1995; 22: 38-41.
- 11 Crespo J, Lozano JL, De Carte B, et al. Viral replication in patients with concomitant hepatitis B and C virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 445-451.
- 12 Ohkawa K, Hayashi N, Yuki N, et al. Long-term follow-up of hepatitis B virus and hepatitis C virus replicative levels in chronic hepatitis patients coinfecting with both viruses. *J Med Virol* 1995; 46: 258-264.
- 13 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 infection. *Ann Hepatol* 2008; 7: 52-58.
- 14 Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Hepatology* 2006; 43: 100-107.