

Prevalence of Occult HBV Infection in Dialysis Patients Referred to Sari Dialysis Center

Lotfollah Davoodi¹,
Hossein Jalali²,
Roya Poormojib³,
Mohammad Abedi Samakoosh⁴,
Tahoora Mousavi⁵

¹ Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Thalassemia Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Medical Student, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Assistant Professor, Molecular and Cell Biology Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 1, 2023 ; Accepted August 15, 2023)

Abstract

Background and purpose: One of the possible factors for the continuation of hepatitis B infection in hemodialysis adults is the presence of hidden hepatitis B. Considering the risk of occult hepatitis B infection in people with immunodeficiency disorders, especially hemodialysis patients, the aim of this study was to investigate the frequency of occult hepatitis B among dialysis patients in Sari.

Materials and methods: This cross-sectional descriptive research was conducted in Sari, 2018. Blood samples were taken from dialysis patients before dialysis. Then, HBV serology tests (HBs-Ag, HBs-Ab, HBV PCR, and HBc-Ab) were performed using ELISA method. Data analysis was done using SPSS V20. Chi-square test was used to find correlation between qualitative variables. Also, the differences were compared using independent t-test, and $P < 0.05$ was considered significant.

Results: A total of 279 dialysis patients were investigated in this study. The chi-square test showed that there was no significant difference between the two groups in terms of gender ($P > 0.05$), but significantly, the majority of the studied patients had a previous history of diabetes and high blood pressure ($P < 0.05$). The findings revealed that there was no significant relationship between latent hepatitis B and demographic information ($P > 0.05$). Independent t-test showed that the average age of people with latent hepatitis B was significantly higher than the rest of dialysis patients. ($P = 0.030$). Of the patients, nine (3.23%) had positive HBs-Ag, of whom seven were under treatment and two did not need any treatment. Despite two complete series of vaccination against hepatitis B, six patients (2%) with negative HBs-Ag and HBs-Ab were reported to have positive HBc-Ab. Two cases of them (0.71%) were PCR positive, which were real latent hepatitis, and four others were recorded as old recovered hepatitis.

Conclusion: The findings suggested that HBs-Ag was a necessary but not sufficient factor in patients with End-Stage Renal Disease (ESRD); therefore, it was recommended to evaluate HBc-Ab and to test PCR for positive cases.

Keywords: dialysis, occult hepatitis, liver fibrosis, immunodeficiency

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (225): 155-161 (Persian).

Corresponding Author: Tahoora Mousavi - Molecular and Cell Biology Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: stm.jmums@gmail.com)

شیوع هپاتیت B مخفی در بیماران دیالیزی مراجعه کننده به مرکز دیالیز شهرستان ساری

لطف اله داودی^۱
حسین جلالی^۲
رویا پورمجیب^۳
محمد عابدی سماکوش^۴
طهورا موسوی^۵

چکیده

سابقه و هدف: یکی از عوامل احتمالی ادامه عفونت هپاتیت B در بالغین همودیالیزی وجود هپاتیت B مخفی است. با توجه به این که احتمال وجود عفونت مخفی هپاتیت B در بین بیماران نقص ایمنی به ویژه همودیالیزی وجود دارد، هدف از این مطالعه بررسی میزان فراوانی هپاتیت B مخفی در بیماران دیالیزی شهرستان ساری بوده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه توصیفی- مقطعی که در سال ۱۳۹۸ در شهر ساری انجام شد. خون گیری در بیماران دیالیزی، قبل از دیالیز انجام شد و سپس تست های سرولوژی با استفاده از کیت های مخصوص با روش الیزا از نظر HBs-Ag, HBs-Ab, HBc-Ab و HBV PCR انجام شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS انجام شد. برای ارتباط بین متغیرهای کیفی از آزمون Chi-Square استفاده شد. هم چنین برای مقایسه بین دو گروه از آزمون تی مستقل استفاده شد و مقدار $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها: تعداد افراد مورد بررسی در این مطالعه ۲۷۹ نفر بودند. آزمون مجذور کای نشان داد که تفاوت معنی داری بین دو گروه از لحاظ جنس وجود نداشت ($P > 0.05$) ولی به طور معنی داری اکثر بیماران مورد مطالعه سابقه قبلی دیابت و فشارخون بالا داشتند ($P < 0.05$). هم چنین نشان داده شد که رابطه معنی داری بین هپاتیت B مخفی و اطلاعات دموگرافیک مورد بررسی وجود ندارد ($P > 0.05$). آزمون تی مستقل نشان داد که به طور معنی داری میانگین سنی افراد با هپاتیت B مخفی بالاتر از باقی بیماران دیالیزی است ($P = 0.030$). از بین افراد بیمار، ۹ نفر (۳/۲۳ درصد) HBs Ag مثبت داشتند، که ۷ نفر تحت درمان بودند و دوفنر نیاز به درمان نداشتند. با وجود دو دوره کامل واکسیناسیون ۶ بیمار ۲ درصد (با HBs Ag و HBs Ab منفی گزارش شد که HBc Ab مثبت داشتند (۷/۱ درصد) ۲ مورد از آن ها PCR مثبت بوده که به عنوان هپاتیت نهفته واقعی معرفی شدند و ۴ نفر دیگر به عنوان هپاتیت بهبود یافته قدیمی ثبت شدند.

استنتاج: طبق ارزیابی ها می توان دریافت که در افراد ESRD (End-Stage Renal Disease) بررسی فاکتور HBs Ag به تنهایی کافی نیست و حتما باید HBc Ab نیز بررسی شود و در صورت مثبت بودن نمونه های بیماران توسط PCR ارزیابی شوند.

واژه های کلیدی: همو-دیالیز، هپاتیت B مخفی، فیبروز کبدی، نقص ایمنی

مقدمه

ویروس هپاتیت B یک ویروس کوچک DNA دار و متعلق به خانواده هپادنا ویریده است. این ویروس از راه پوست و مخاطات، تماس با مایعات آلوده بدن مانند خون، تماس جنسی و مادر به فرزند قابل انتقال است (۱).

E-mail: stm.jmums@gmail.com

مؤلف مسئول: طهورا موسوی- ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی مولکولی

۱. دانشیار، گروه عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. استادیار، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی مولکولی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۱۲/۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۵/۲۴

در اوایل دهه ۱۹۸۰، شکل جدیدی از عفونت بالینی ویروس هپاتیت B (HBV) توصیف شد که ویژگی آن وجود DNA HBV در کبد و یا سرم بیمارانی است که آنتی ژن HBs (Ag) در آن‌ها با تست‌های سرولوژی غیرقابل تشخیص است و تحت عنوان هپاتیت B مخفی (OBI) نام گذاری شد (۲). بر اساس مشخصات آنتی‌بادی HBV بیماری OBI را می‌توان به seropositive-OBI (ضد HBc و/یا ضد HBs مثبت) و seronegative-OBI (ضد HBc و ضد HBs منفی) تشخیص داد (۳). OBI در افراد مختلفی از جمله بیماران همودیالیزی، بیماران با پاسخ ویروسی پایدار، افراد دارای نقص ایمنی، بیماران با عملکرد غیرطبیعی کبد و افراد ظاهراً سالم مشاهده شده است که این شکل مخفی هپاتیت B می‌تواند منجر به بحران‌های کبدی از جمله عفونت مزمن کبد و سیروز کبدی شود. هم‌چنین مشخص شده است که OBI در ایجاد کارسینوم سلولی کبدی نقش دارد (۴). بیش‌ترین شیوع OBI در کشورهای، از جمله آفریقا و با شیوع ۳۵/۶ درصد در اوگاندا مشاهده شده است (۵). هم‌چنین بررسی انجام شده در مورد شیوع OBI در بیماران همودیالیزی نشان داد که خاورمیانه، بحرین، ایران و کویت مناطقی هستند که اندمیک آن کم است. عراق و امارات متحده عربی مناطقی با شیوع متوسط، اردن، عمان، فلسطین، یمن و عربستان سعودی شیوع بالایی دارند (۶). به دلیل اثرات نارسایی کلیه بر روی سیستم ایمنی، عفونت هپاتیت B در بیماران دیالیزی یک معضل مهم بالینی است. با توجه به این که بررسی سیر هپاتیت B در بیماران دیالیزی در استان مازندران انجام نشده است. بنابراین در این مطالعه به بررسی میزان فراوانی هپاتیت B مخفی در بیماران دیالیزی پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی (cross-sectional) می‌باشد که با هدف بررسی فراوانی هپاتیت B مخفی در

۲۷۹ بیمار دیالیزی که به روش سرشماری انتخاب شدند در مرکز دیالیز شهروند ساری در سال ۱۳۹۸ انجام شد. معیار ورود این مطالعه شامل بیمارانی بوده‌اند که بیش از ۳ ماه و حداقل هفته‌ای دو نوبت تحت همودیالیز قرار گرفتند و رضایت جهت نمونه‌گیری را داشته‌اند. تمام بیماران در سه ماهه اخیر تست HBsAg منفی داشتند و تحت واکسیناسیون کامل علیه HBV قرار گرفته بودند و معیار خروج شامل بیمارانی بوده است که عدم رضایت جهت نمونه‌گیری را داشته‌اند. از تمامی بیماران رضایت کتبی گرفته شد. اطلاعات اولیه از پرونده بایگانی شده بیماران همودیالیزی و تکمیل حضوری پرسشنامه طرح تحقیقاتی شامل موارد سن، جنس، مدت دیالیز، اخذ شد. خون‌گیری (۱۰ سی‌سی) در بیماران دیالیزی، قبل از انجام دیالیز صورت گرفت و پس از سانتریفیوژ، نمونه‌های پلاسما در دمای ۸۵- درجه سانتی‌گراد در آزمایشگاه نگهداری شد. سپس آنتی ژن سطحی و مرکزی هپاتیت B یعنی HBs-Ag و HBs-Ab، HBc-Ab با استفاده از روش الایزا و تست‌های سرولوژی و کیت‌های مخصوص که از شرکت پیش‌تاز طب تهیه شد، طبق پروتوکل موجود در کیت بررسی شدند. از کلیه بیمارانی که تست آنتی ژن مثبت داشتند و یا هر دو تست HBs Ab، Ag منفی داشتند تست PCR انجام شد (۱).

یافته‌ها

در این مطالعه اطلاعات دموگرافیک و بالینی از پرونده بیماران استخراج شد و به همراه سایر نتایج، تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ مورد بررسی قرار گرفت. از فراوانی و درصد برای نشان دادن متغیرهای کیفی و از میانگین و انحراف معیار برای بیان متغیرهای کمی استفاده شد. هم‌چنین برای ارتباط بین متغیرهای کیفی از آزمون Chi-Square استفاده شد و برای مقایسه بین دو گروه از آزمون تی مستقل استفاده شد. مقدار $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

آزمون مجذور کای نشان داد که تفاوت معنی داری بین دو گروه از لحاظ جنس وجود نداشت ($P > 0/05$). در جدول شماره ۱ فراوانی و درصد فراوانی اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل جنس و فشارخون بالا، دیابت و Polycystic kidney disease (PKD) نمایش داده شده است، برای مقایسه بین طبقاتی از آزمون مجذور کای استفاده شد، این آزمون نشان داد که به طور معنی داری اکثر بیماران مورد مطالعه سابقه قبلی دیابت و فشارخون بالا داشتند ($P < 0/05$). هم چنین نشان داده شد که رابطه معنی داری بین هپاتیت B مخفی و اطلاعات دموگرافیک مورد بررسی وجود ندارد ($P > 0/05$).

در جدول شماره ۲ میانگین و انحراف استاندارد سن و مدت زمان دیالیز بیماران به تفکیک مثبت یا منفی بودن HBS Ag گزارش شده است. آزمون تی مستقل نشان که به طور معنی داری میانگین سنی افراد با هپاتیت B مخفی بالاتر از باقی بیماران دیالیزی است ($P = 0/030$). میانگین مدت زمان دیالیز گروه با هپاتیت B مخفی بالاتر از سایر بیماران بوده است اما بر اساس آزمون تی مستقل صورت گرفته این تفاوت معنی دار نبوده است ($P = 0/081$). در جدول شماره ۳ فراوانی و درصد فراوانی نتایج آزمایشگاهی بیماران به طور کلی و به تفکیک مثبت یا منفی بودن HBS Ag گزارش شده است. از ۹

بیمار که HBS Ag مثبت داشتند، دو مورد PCR منفی داشتند و ۷ نفر با سابقه PCR مثبت تحت درمان با تنوفیر قرار داشتند. از بین ۶ بیمار با HBS Ag منفی و HBS Ab مثبت، در ۲ مورد تست PCR مثبت شد که میزان ویروس شناسایی شده در یک مورد ۱۹۰۰ و مورد دیگر ۲۳۰۰ کپی بر میلی لیتر بوده است. لازم به ذکر است که تمامی این بیماران دیابتی بودند. بنابراین علاوه بر ۹ نفری که از قبل آنتی ژن مثبت بودند و جداگانه دیالیز می شدند، ۶ نفر به عنوان عفونت نهفته گزارش شد که دو نفر با مثبت شدن تست PCR نیاز به درمان داشتند و هر ۶ نفر در لیست دستگاه دیالیز ایزوله قرار گرفتند.

بحث

به طور کلی هپاتیت B مخفی در بیماران هپاتیت مزمن C، کارسینوم هپاتو سلولار (HCC)، بیماران همودیالیزی، بیماران کبدی مزمن با علت نامعلوم (کریپتو ژنیسک)، معتدان تزریقی و افرادی که به طور مکرر خون و فرآورده های خونی دریافت می کنند با شیوع بالایی گزارش شده است (۷). مطالعات مختلف شیوع هپاتیت B نهفته را در بیماران همودیالیزی بین ۰ تا ۵۸ درصد متفاوت گزارش کرده اند که این تفاوت می تواند تابعی از نحوه نمونه گیری، حساسیت و اختصاصیت تست ها، میزان

جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران

اطلاعات دموگرافیک بیماران با استفاده از آزمون Chi-Square					
(n= 274)		تعداد (درصد)	سطح معنی داری	تعداد (درصد)	(n= 27۰) HBsAg(-)
				تعداد (درصد)	سطح معنی داری
جنس	زن	۱۴۵ (۵۱/۹۷)	۰/۵۶۴	۶ (۶۶/۶۷)	۱۴۹ (۵۵/۱۹)
	مرد	۱۳۴ (۴۷/۰۲)		۳ (۳۳/۳۳)	۱۲۱ (۴۴/۸۱)
فشارخون بالا	دارد	۱۹۲ (۶۸/۸۲)	<۰/۰۰۱	۷ (۷۷/۷۸)	۱۸۵ (۶۸/۵۲)
	ندارد	۸۷ (۳۱/۱۸)		۲ (۲۲/۲۲)	۸۵ (۳۱/۴۸)
دیابت	دارد	۱۵۷ (۵۶/۲۷)	۰/۰۳۶	۶ (۶۶/۶۷)	۱۵۱ (۵۵/۹۳)
	ندارد	۱۲۲ (۴۳/۷۳)		۳ (۳۳/۳۳)	۱۱۹ (۴۴/۰۷)
PCK کلیه پلی کیستیک	دارد	۸ (۲/۸۷)	۰/۰۰۰	۰ (۰/۰۰)	۸ (۳)
	ندارد	۲۷۱ (۹۷/۱۳)		۹ (۱۰۰)	۲۶۲ (۹۷/۰۳)

جدول شماره ۲: میانگین و انحراف استاندارد سن و مدت زمان

دیالیز بیماران به تفکیک مثبت یا منفی بودن HBS Ag

اطلاعات دموگرافیک بیماران	(n=9) HBS Ag (+)	(n=270) HBS Ag (-)	سطح معنی داری
انحراف معیار $\pm$ میانگین	۶۹/۹۰ $\pm$ ۲۲/۶۴	۵۸/۲۰ $\pm$ ۱۵/۵۲	۰/۰۳۰
سن			
مدت دیالیز	۴۴/۹۸ $\pm$ ۱۵/۶۳	۳۷/۵۲ $\pm$ ۱۲/۴۹	۰/۰۸۱

جدول شماره ۳: نتایج PCR بیماران سروپازیتو و بیماران سرونگاتیو

نتایج افراد سرونگاتیو	نتایج افراد سروپازیتو
HBS Ag +	HBS Ag +
PCR	PCR
۷ تحت درمان	۴ بهبود یافته احتمالی قدیمی
۲ ناقل غیر فعال	۲ هپاتیت نهفته

در مطالعه حاضر از میان ۲۷۹ نفر، ۹ نفر (۳/۲۳ درصد) HBs Ag مثبت گزارش شد. از بین ۹ نفر، ۷ نفر PCR مثبت و تحت درمان بودند و دو نفر ناقل مزمن غیر فعال بودند. از بین ۶ مورد از بیماران که دارای Ab و HBs Ag منفی و HBc Ab مثبت بودند پس از تست PCR دومورد عفونت نهفته هپاتیت B شناسایی شد. تفاوت در شیوع عفونت نهفته HBV در بیماران همودیالیزی می تواند به دلیل شیوع متفاوت عفونت HBV در کشورهای مختلف باشد هم چنین تفاوت در حساسیت روش های به کار برده شده و تعداد و مشخصات دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه نیز از دیگر عوامل ایجاد این اختلاف در گزارش های مختلف می باشد. در مطالعه انجام شده در کرمان که روی ۹۰ بیمار همودیالیزی انجام شد، حتی ۱ مورد نیز HBV-DNA و HbsAg مثبت در بیماران HCV-RNA مثبت و منفی یافت نشد (۱۷). شاید بتوان گفت که یکی از مهم ترین علل تفاوت در نتایج شیوع هپاتیت B نهفته واکسیناسیون و یا عدم واکسیناسیون قبلی در افراد تحت همودیالیز باشد (۹). عفونت هپاتیت B مخفی در بیماران همودیالیزی که بر علیه ویروس هپاتیت B واکسینه شده اند کم تر دیده می شود (۱۸). در مطالعه انجام شده توسط Siagris و همکاران نشان دادند که در ۲۰/۴ درصد افرادی که واکسیناسیون کامل را دریافت نکرده و تیتراژ مناسب آنتی بادی های سرمی علیه آنتی ژن سطحی در آنها مشاهده نشده بود، HBV-DNA وجود داشت که می تواند تاکید بر نقش موثر واکسیناسیون کامل باشد (۱۸). در مطالعه حاضر از بیمارانی که HBs Ag منفی و HBs Ab منفی داشتند، ۳ بیمار با وجود این که تحت دو دوره واکسیناسیون قرار گرفتند اما بدون پاسخ (Non responsive) بودند.

طبق ارزیابی های انجام شده در این مطالعه و مقایسه با مطالعات گذشته می توان دریافت که در افراد ESRD بررسی فاکتور HBs Ag به تنهایی کافی نیست و حتما باید HBc Ab نیز ارزیابی شود و در صورت مثبت بودن، PCR نمونه های بیماران مورد بررسی قرار گیرند.

واکسیناسیون، مراقبت بهداشتی و هم چنین استفاده از دستگاه همودیالیز اختصاصی برای بیماران باشد (۸). تفاوت در شیوع عفونت هپاتیت B مخفی را در مطالعات مختلف می توان به عوامل مختلفی از جمله حساسیت در روش شناسایی ژنوم و ویروس نسبت داد (۹). با توجه به این که حساسیت روش Real time PCR نسبت به روش های معمولی PCR بیش تر می باشد و بیش تر مطالعات نیز نشان داده اند که هپاتیت B مخفی معمولاً با میزان کم DNA و ویروس هپاتیت B مرتبط است، بنابراین نتایج متفاوتی در استفاده از این تکنیک گزارش شده است (۱۰). به طوری که بررسی انجام شده به روش Real-Time PCR در ترکیه بر روی بیماران همودیالیزی HBsAg منفی، HBV DNA را به میزان ۴/۱۲ درصد گزارش کردند (۱۱). در حالی که در مطالعه Gwak با روش Real Time PCR شیوع هپاتیت B نهفته صفر گزارش شد (۱۲). هم چنین در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۶ توسط Yakaryilmaz و همکاران بر روی ۱۸۸ بیمار همودیالیزی انجام شد Anti-HBc ایزوله در ۶/۴ درصد بیماران و HBV-DNA در ۲/۷ درصد آنها گزارش شد (۱۳). Cabrerizo و همکاران (۱۴) شیوع ویرمی HBV در بیماران همودیالیزی را ۵۸ درصد و Joller-Jemelka و همکاران این میزان را ۴۰ درصد گزارش نمودند (۱۵). از طرفی در مطالعه انجام شده در ایران که توسط عباسی و همکاران صورت گرفت هیچ موردی از هپاتیت B مخفی در افراد مورد بررسی که تحت همودیالیز بوده و علیه هپاتیت B واکسینه شده بودند یافت نشد. تمامی ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه HBsAg منفی بوده و نتایج PCR نیز در آنان منفی گزارش شد و در تمامی افراد HBsAg منفی، HBV-DNA یافت نشد و میزان هپاتیت B نهفته در بین این بیماران که تحت همودیالیز قرار گرفتند ۰ درصد گزارش شد (۱۶). در مطالعه انجام شده در کرمان نیز که روی ۹۰ بیمار همودیالیزی انجام شد، حتی ۱ مورد نیز HBV-DNA و HbsAg مثبت در بیماران HCV-RNA مثبت و منفی یافت نشده است (۱۷).

سپاسگزاری

مطالعه حاضر حاصل طرح مصوب با کد اخلاق IR.MAZUMS..REC.1398.3151 بوده و نویسندگان این مطالعه بر خود لازم می دانند از همه بزرگوارانی که در اجرایی شدن این طرح یاری نمودند، به ویژه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران صمیمانه تشکر و قدردانی نمایند.

از محدودیت مطالعه حاضر حجم نمونه نسبتاً کوچک آن بود. بنابراین، نتایج این مطالعه قابل تعمیم به تمامی مراکز دیالیز نیست و نیاز به مطالعات بیش تری در این زمینه است. با این حال، انجام شرایط فوق در کلیه مراکز دیالیز برای کاهش میزان عفونت مخفی HBV در بیماران دیالیزی پیشنهاد می شود.

References

1. Mousavi T, Ziabakhsh-Tabary S, Ghaemiyan A, Haghshenas MR. Prevalence and genotypes of hepatitis B virus infection in patients underwent coronary angiography and coronary artery bypass grafting in mazandaran heart center, sari, iran. *Med Arch* 2014; 68(5): 320-324.
2. Ondigui JLN, Kenmoe S, Kengne-Ndé C, Ebogo-Belobo JT, Takuissu GR, Kenfack-Momo R, et al. Epidemiology of occult hepatitis B and C in Africa: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health* 2022; 15(12): 1436-1445.
3. Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Occult hepatitis b virus infection: An update. *Viruses* 2022; 14(7): 1504.
4. Gholizadeh O, Akbarzadeh S, Moein M, Yasamineh S, Hosseini P, Afkhami H, et al. The role of non-coding RNAs in the diagnosis of different stages (HCC, CHB, OBI) of hepatitis B infection. *Microb Pathog* 2023: 105995.
5. Ji DZ, Pang XY, Shen DT, Liu SN, Goyal H, Xu HG. Global prevalence of occult hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2022; 29(5): 317-329.
6. Aghakhani A, Banifazl M, Velayati AA, Eslamifar A, Ramezani A. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients: a concept for consideration. *Ther Apher Dial* 2012; 16(4): 328-333.
7. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, Levrero M, Zoulim F, Lok AS, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2019; 71(2): 397-408.
8. Hollinger F, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat* 2010; 17(1): 1-15.
9. Ismail H, Soliman M, Ismail N. Occult hepatitis B virus infection in Egyptian hemodialysis patients with or without hepatitis C virus infection. *Pathology and Laboratory Medicine International* 2010; 2: 113-120.
10. Fu L, Fu X, Mo J, Li X, Li R, Peng S. miR-146a-5p enhances hepatitis B virus replication through autophagy to promote aggravation of chronic hepatitis B. *IUBMB life* 2019; 71(9): 1336-1346.
11. Altındış M, Uslan I, Cetinkaya Z, Yüksel S, Ciftci IH, Demirtürk N, et al. Investigation of hemodialysis patients in terms of the presence of occult hepatitis B. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41(2): 227-233.
12. Gwak G-Y, Huh W, Lee DH, Min B-H, Koh KC, Kim JJ, et al. Occult hepatitis B virus infection in chronic hemodialysis patients in

- Korea. Hepato-gastroenterology 2008; 55(86-87): 1721-1724.
13. Yakaryilmaz F, Alp Gurbuz O, Guliter S, Mert A, Songur Y, Karakan T, et al. Prevalence of occult hepatitis B and hepatitis C virus infections in Turkish hemodialysis patients. Ren Fail 2006; 28(8): 729-735.
14. Cabrerizo M, Bartolomé J, De Sequera P, Caramelo C, Carreno V. Hepatitis B virus DNA in serum and blood cells of hepatitis B surface antigen-negative hemodialysis patients and staff. J Am Soc Nephrol 1997; 8(9): 1443-1447.
15. Joller-Jemelka HI, Wicki AN, Grob PJ. Detection of HBs antigen in "anti-HBc alone" positive sera. J Hepatol 1994; 21(2): 269-272.
16. Abbasi A, Tajbakhsh R, Kabotari M, Zhand S, Tabarraei A. Occult hepatitis B virus infection in chronic hemodialysis patients in Panje-Azar Hospital, Gorgan. MLJGOUMS 2012; 6(1): 7-12 (Persian).
17. Arababadi MK, Hassanshahi G, Yousefi H, Zarandi ER, Moradi M, Mahmoodi M. No detected hepatitis B virus-DNA in thalassemic patients infected by hepatitis C virus in Kerman province of Iran. Pak J Biol Sci 2008; 11(13): 1738-1741.
18. Siagris D, Christofidou M, Triga K, Pagoni N, Theocharis GJ, Goumenos D, et al. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients with chronic HCV infection. J Nephrol 2006; 19(3): 327-333.