

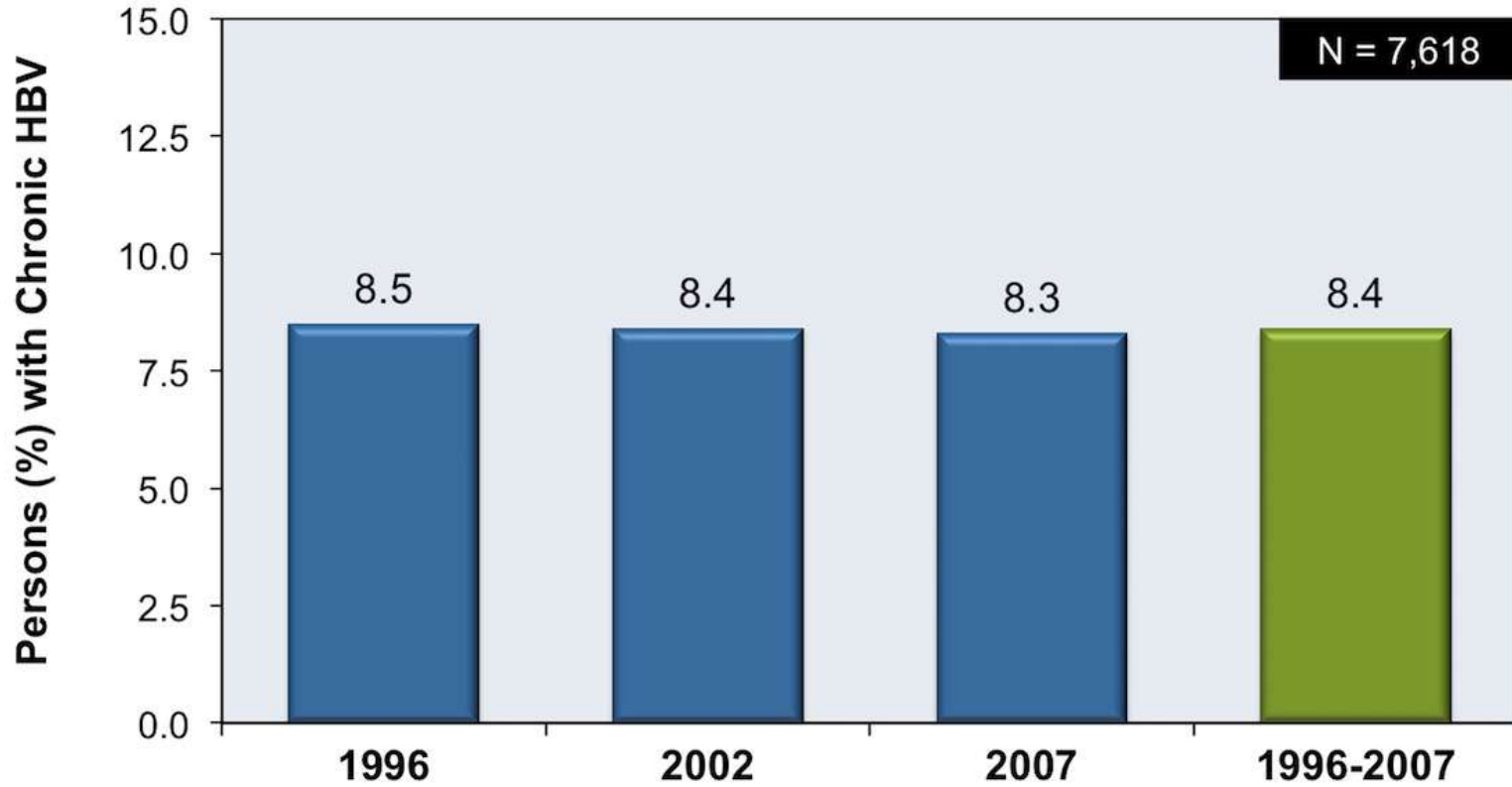
HIV - Hepatit B Koinfeksiyonu

İlhami Çelik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Epidemiyoloji

- Her iki virusta benzer bulaş modellerine sahip
- DSÖ: Dünya çapında yaklaşık **38.5 milyon HIV** ile yaşayan birey var;
 - Ortalama %5-20'si HBV ile enfekte
- DSÖ; dünyada yaklaşık **240 milyon kişi kronik HBV**
- Bunların yaklaşık 4 milyonu HIV ile koinfekte.
- HBV enfeksiyonu prevalansının düşük olduğu bölgelerde bu oran %5 ila %14
- HBV enfeksiyonu için yüksek prevalansın olduğu alanlarda %5–73 arasında değişmektedir.



Chronic HBV Infection = HBsAg+ or detectable HBV DNA

1996-2007 yılları arasında yapılan HIV Outpatient Study (HOPS), araştırmacılar HIV pozitif kişilerin% 8,4'ünde kronik HBV (HBsAg-pozitif veya HBV DNA pozitif) bulunduğunu, bunun **genel popölasyonda % 0.42** olan prevalanstan **20 kat daha yüksek** bir değer olduğunu bulmuşlardır.

Spradling PR, Richardson JT, Buchacz K, Moorman AC, Brooks JT; HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection among patients in the HIV Outpatient Study, 1996-2007. J Viral Hepat. 2010;17:879-86.

Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis

PROSPERO ÇALIŞMASI
(#CRD42019123388)

2002-2018 yılları arası
yayınlar

- HIV pozitif bireylerde genel toplum taraması:
- HBsAg koinfeksiyonu ortalama prevalansı: %7.4'tür (IQR %1,4-15,7).
- En yüksek prevalans, Güney ve Doğu Afrika'da: %16.4
- Bunu sırasıyla %4,4 ve %8,8'lik oranlarla Batı ve Orta Afrika takip etmekte.
- Doğu Asya'da (%0.4, bir çalışma) ve Latin Amerika'da (%0.9) çok düşük prevalans bildirilmiştir.
- Avrupa, Kuzey Amerika veya Asya Pasifik/Avustralya'dan genel nüfus araştırması yapılmamıştır.

Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis

Lucy Platt¹ | Clare E. French² | Catherine R. McGowan^{1,3} | Keith Sabin⁴ | Erin Gower⁵ | Adam Trickey² | Bethan McDonald^{6,7,8} | Jason Ong⁸ | Jack Stone² | Philippa Easterbrook⁹ | Peter Vickerman²

PROSPERO ÇALIŞMASI (#CRD42019123388)

2002-2018 yılları arası yayınlar

- 80/195 (%41.0) ülkeden HIV-HBsAg ko-infeksiyon prevalansına ilişkin 475 çalışma değerlendirilmiştir.
- Küresel olarak HIV-HBsAg koinfeksiyonunun prevalansı PLHIV'de %7,6 (IQR %5,6-12,1) veya 2,7 milyon HIV-HBsAg koinfeksiyonudur (IQR 2.0-4,2).
- Küresel olarak en yüksek HIV-HBsAg koinfeksiyon yükü Sahra altı Afrika'da (vakaların %69'u; 1,9 milyon).
- Küresel olarak, popülasyonlara göre HIV-HBsAg koinfeksiyonu prevalansında çok az fark vardı (yaklaşık %6-7),
 - ancak damar içi uyuşturucu kullanıcıları arasında biraz daha yüksek (%11,8 IQR %6,0-16,9).
- HBsAg enfeksiyonu olasılığı HIV virüsü taşıyanlarda HIV negatif bireylere kıyasla 1,4 kat daha yüksekti.

Platt L, et al. Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. J Viral Hepat. 2020 Mar;27(3):294-315.

TABLE 2 Global estimates of HBsAg infection among People living with in 2017 HIV by global burden of disease region

Region	PLHIV (excluding PWID)			PLHIV PWID			Total PLHIV ^a		Region	
	PLHIV	HBsAg Co-infection		PLHIV	HBsAg Co-infection		PLHIV	HBsAg Co-infection		
	n	Median Prevalence (IQR) ^b	Estimates (IQR)	n	% PWID ^c	Median Prevalence (IQR) ^f	Estimates (IQR)	n		Estimates (range)
Africa (South, West, East, Central)	23 965 000	8.0 (5.9-13.3)	1 905 200 (1 405 400-3 177 800)	41 700	0.2%	13.9 ^e	5800 ^e	24 006 700	1 911 000 (1 411 200-3 183 600)	69%
North Africa and Middle East	182 040	3.4 (2.9-7.6)	6200 (5200-13 800)	37 100	17%	3.6 (2.1-5.1)	1300 (800-1900)	219 140	7500 (6000-15 700)	1%
Europe (West, Central)	839 730	6.0 (4.9-8.8)	50 400 (41 300-73 900)	32 000	4%	5.5 (4.0-12.0)	1800 (1300-3800)	871 730	52 200 (42 600-77 700)	2%
Eastern Europe/ CAR	979 140	6.1 (4.0-9.9) ^d	59 700 (39 200-96 900)	451 000	32%	11.0 ^e	49 600 ^e	1 430 140	109 300 (88 800-146 500)	4%
East Asia	769 500	8.1 (1.9-13.5)	62 400 (14 700-103 700)	162 300	17%	15.4 (11.8-18.9)	25 000 (19 200-30 700)	931 800	87 400 (33 900-134 400)	3%
South and South-East Asia	3 729 800	8.1 (6.7-11.1)	303 300 (251 400-414 000)	322 000	8%	16.3 (12.9-17.6)	52 300 (41 500-56 600)	4 051 800	355 600 (292 900-470 600)	12%
Western Pacific (Asia Pacific, Australasia)	118 500	5.2 (4.9-6.3)	6200 (5900-7500)	1200	1%	11.8 (6.0-16.9) ^d	100 (100-200)	119 700	6300 (6000-7700)	0%
Latin America (South, Central America, Caribbean)	2 108 900	3.2 (2.3-6.1)	67 200 (48 500-128 600)	5000	0.2%	27.3 ^e	1400 ^e	2 113 900	68 600 (49 900-130 000)	6%
North America	1 209 700	4.2 (2.8-5.6)	50 700 (34 300-67 400)	66 300	5%	7.0 ^e	4700 ^e	1 276 000	55 400 (39 000-72 100)	4%
Total	33 902 310	6.1 (4.0-9.9)	2 511 300 (1 845 900-4 083 600)	1 118 600	3%	11.8 (6.0-16.9)	142 000 (124 400-154 700)	35 020 910	2 653 300 (1 970 300-4 238 300)	100%

^aEstimates of persons living with HIV in each country were measured through Spectrum and published by UNAIDS and UNODC.

^bMedian prevalence and IQRs are calculated across the best estimates for all population groups (except PWID estimates) and countries in each region (for regional estimates) or globally (for 'Total' estimates).

^cProportion of HIV cases among PWID.

^dNo regional estimate available, so global median used as a proxy.

^eOnly one country estimate available, therefore no IQR presented.

^fMedian prevalence and IQRs are calculated across the best PWID estimates for each country in each region (for regional estimates) or globally (for 'Total' estimates)

HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment

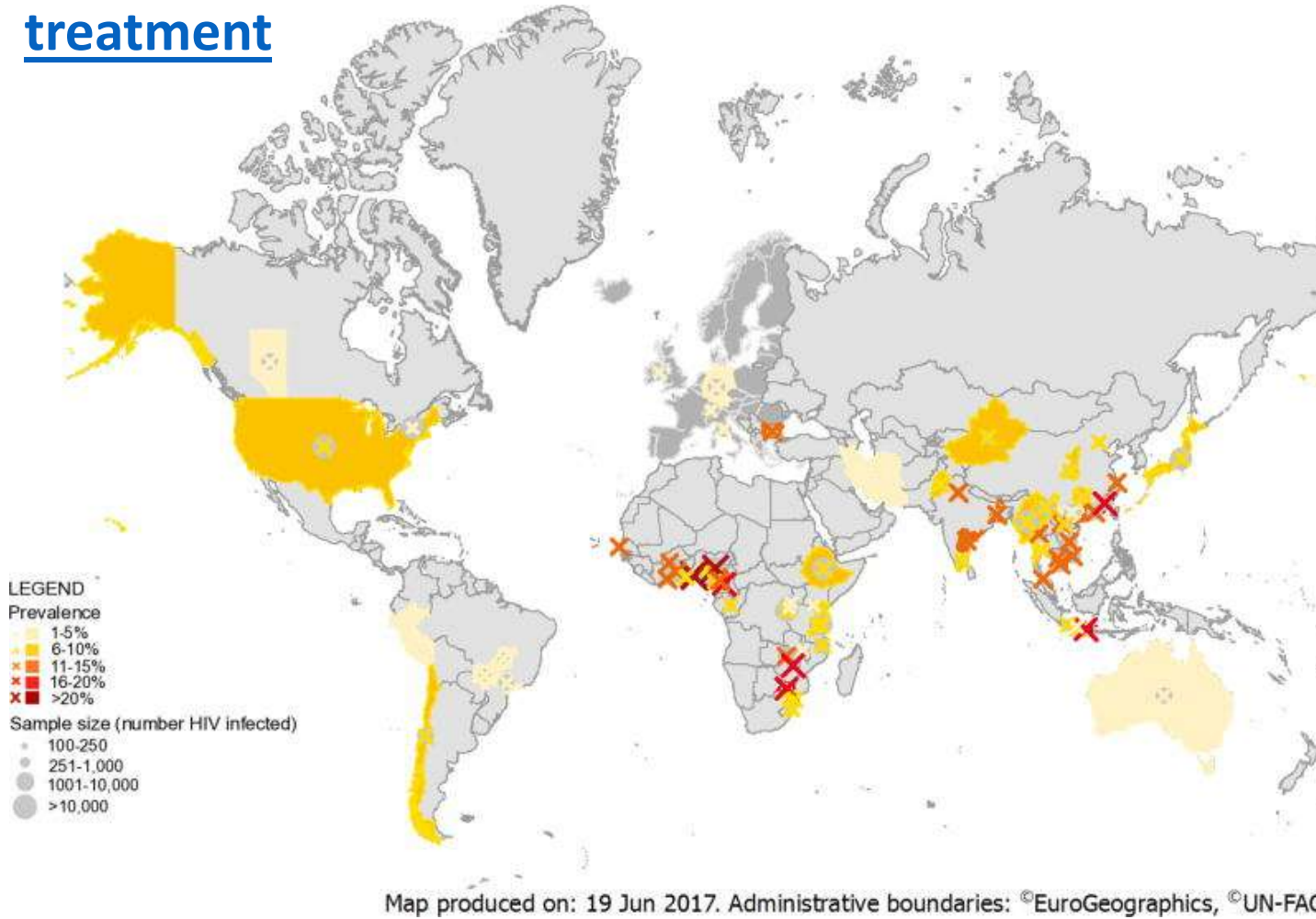
Singh, Kasha P.; Crane, Megan; Audsley, Jennifer; Avihingsanon, Anchalee; Sasadeusz, Joe; Lewin, Sharon R. AIDS31(15):2035-2052, 2017.

Impact of HIV–HBV coinfection in the era of HBV-active ART containing TDF.

Author, year	Location	Number HIV participants	HBsAg, %	Deaths, <i>n</i>	Duration follow-up, years	HBV-active ART, %	HBV-active agents	Outcomes
Weber <i>et al.</i> , HIV Med [7]	Switzerland	9053	11	459	4	68	NR	Increased risk of death (any cause) associated with 'active' HBV (HBsAg+/eAg+ or HBV DNA+) IRR 1.60 (1.12–2.27)
Chun <i>et al.</i> , JAIDS [1]	USA	2352	3	NR	9	93	LMV, TDF or FTC (10% on dual HBV-active ART)	Increased risk of AIDS or death (combined) in chronic HBV
Coffin <i>et al.</i> , J Clin Virol [5]	USA	1400	3	NR	6	94	TDF and FTC/LMV	Significant liver disease in ~11%
Ladep <i>et al.</i> , J AIDS Clin Res. [8]	Nigeria	3833	20	38	4	100	TDF/FTC	HBsAg+ not a predictor of mortality (in the TDF era)
Van Griensven <i>et al.</i> , PLoS One [9]	Cambodia	3089	11	240	4	100	22.6% on TDF after 2 years	In HIV–HBV: Smaller increase CD4 ⁺ cell count at 1, 3, and 5 years in coinfecting 60% higher mortality Increased risk liver toxicity
Morlat <i>et al.</i> , AIDS [6]	France	82 000	13	728	5	73	NR	13% deceased had HIV–HBV compared with 8% nondeceased Liver disease cause of death in 1% HIV only compared with 27% HIV–HBV
Crowell <i>et al.</i> , JAIDS [4]	USA	15 927	13	1282	5	70	TDF, LMV or FTC	Higher hospitalization rates in HIV–HBV than HIV alone
Rajbhandari <i>et al.</i> , J Viral Hep [3]	USA	214 620 discharges; 72 584 HBV monoinfection, 133 880 HIV monoinfection, 8156 HIV–HBV coinfection	6	9983	N/A	N/A	NR	Higher length of stay and total hospitalization rates in HIV–HBV than either HBV or HIV alone Higher in-hospital mortality (11%) associated with HIV/HBV compared with HBV alone (regardless of liver disease severity)
Chen <i>et al.</i> , PLoS One [10]	Asia-Pacific	5656	11	199	3	95	88% on LMV, 7% on ART containing FTC	Risk factors affecting mortality included HCV but not HBV coinfection
Grant, CROI [11]	Nigeria	173	41	0	1.5	99	TDF+FTC/3TC 92.6%	Higher levels of fibrosis at BL and follow up in HIV-HBV
Vinikoor <i>et al.</i> , CID [12]	Zambia	463	13	N/A	1	98	TDF/FTC	Median change in liver stiffness measurement was –0.7kPa (IQR, –1.5 to +0.3) similar with and without HBV

ART, antiretroviral therapy; FTC, emtricitabine; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; LMV, lamivudine; N/A, not applicable; NR, not reported; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

HIV-Hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment



Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS*. 2017;31(15):2035-2052

HIV ile enfekte bireyler arasında kronik hepatit B prevalansı. En az 100 HIV enfekte bireyi içeren çalışmadan son 5 yılda bildirilen prevalans oranları dereceli renklerde gösterilmiştir. Birçok bölge prevalansı resmi olarak değerlendirilememiştir ve bu bölgeler gri renkle gösterilmiştir.



Insights Into the Coinfections of Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis B Virus, Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis C Virus, and Hepatitis B Virus-Hepatitis C Virus: Prevalence, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment

OPEN ACCESS

Edited by:

Linqi Zhang,
Tsinghua University, China

Reviewed by:

Li Ye,
Guangxi Medical University, China
Jieli Hu,
Chongqing Medical University, China

Sagarika Shahriar^{1,2†}, Yusha Araf^{1,3†}, Rasel Ahmad⁴, Pravakar Kattel⁴,
Ganga Sagar Sah⁴, Tanjim Ishraq Rahaman⁵, Rahila Zannat Sadlea⁴, Shahnaj Sultana⁴,
Md. Sayeedul Islam⁶, Chunfu Zheng^{1,7*} and Md. Golzar Hossain^{4*}

HIV-HBV, HIV-HCV, ve HBV-HCV koinfeksiyonlarında Bölgesel Prevalans

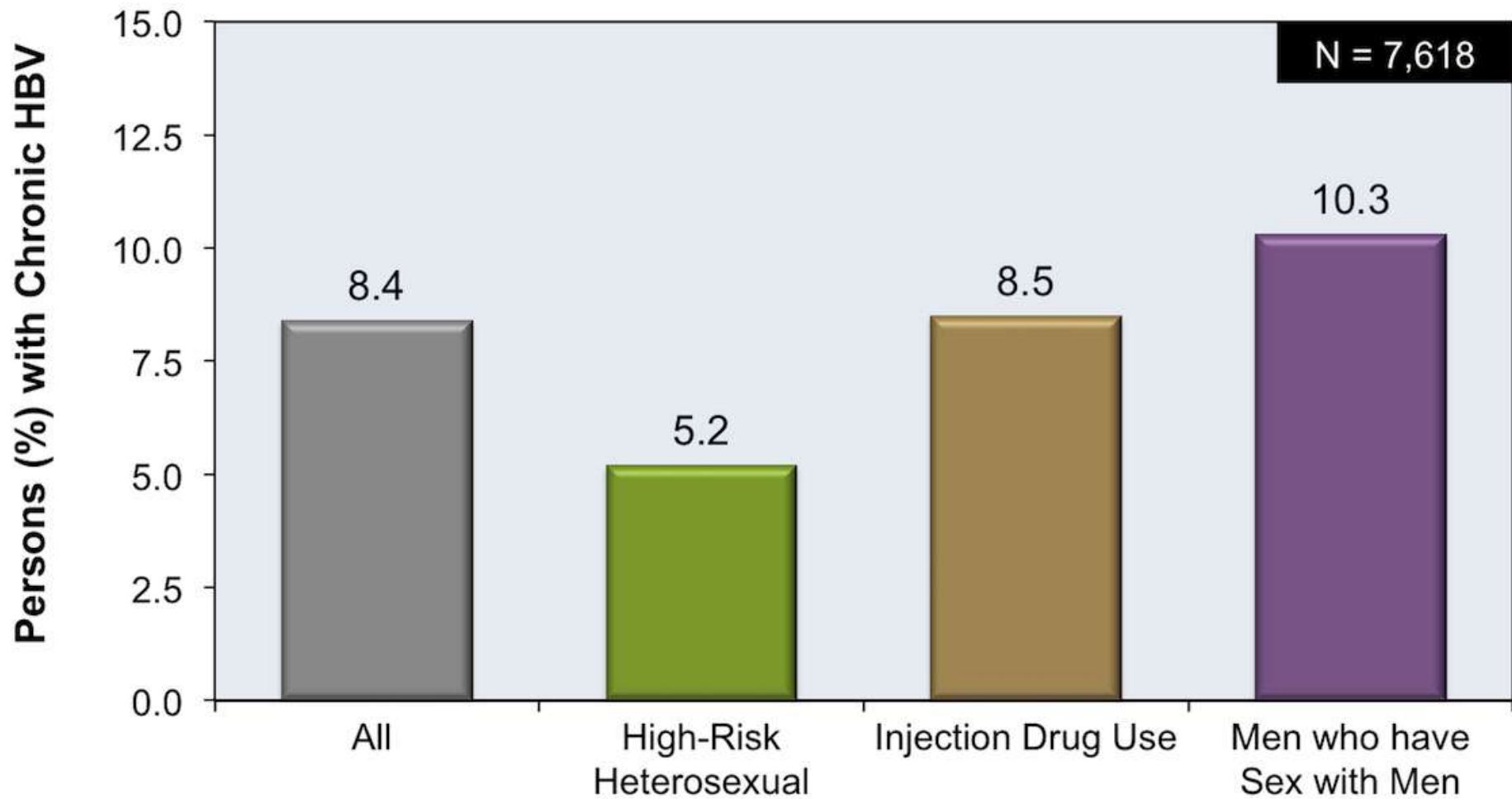
HIV-HBV, HIV-HCV, ve HBV-HCV ko-infeksiyonlarında Bölgesel Prevalans

Coinfection	Region	Prevalence of risk factors among the cases	References
HIV-HBV	Globally	2–4 million people have HBV-HIV coinfection	Alter, 2006
	Western countries	20% coinfection occurs due to drug injection and sexual intercourse	Nyirenda et al., 2008
	Asia and Africa	10–20% coinfection occurs during the perinatal period and early childhood	Lee et al., 2008; Nyirenda et al., 2008
	United States	Half of the HIV infected patients are coinfecting with HBV	Spradling et al., 2010
HIV-HCV	Iran	The prevalence of coinfection is higher in drug users (1.88%) and prisoners (0.13%) than general people	Bagheri Amiri et al., 2016
	Globally	20–30% of 3.5 million HIV patients are infected with HCV The prevalence of HIV-HCV coinfection among intravenous drug users is estimated to be around 90%	Hernandez and Sherman, 2011 Sherman et al., 2002
HBV-HCV	Globally	10–15% of patients with chronic HBV infection are infected with HCV 2–10% of anti-HCV-positive patients are HBsAg positive	Crespo et al., 1994; Ohkawa et al., 1994; Senturk et al., 2008
	India	The prevalence of HBV-HCV dual infection is 16%	Chakravarti et al., 2005
	Egypt	The prevalence of coinfection is 0.7%	Mekky et al., 2013
	United States	The prevalence of coinfection is 1.4%	Semnani et al., 2007

Shahriar S, et al. Insights Into the Coinfections of Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis B Virus, Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis C Virus, and Hepatitis B Virus-Hepatitis C Virus: Prevalence, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Front Microbiol.* 2022 3;12:780887.

HIV/HBV Ko-infeksiyonu için Risk Faktörleri

- HIV pozitif bireylerde HBV ile ko-infeksiyon için risk faktörleri;
 - Hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, cinsiyet, coğrafi konum, mevcut ART rejimi ve süresi, bulunduğu popülasyon kategorisi, HIV viral yükü, evlilik durumu ve CD4+ T hücre sayısı dahil olmak üzere çeşitli yönlerden değişebilir.
- Nepal'de HBV-HIV koenfekte olmuş kişilerle ilgili bir epidemiyolojik profil çalışması,
 - göçmen bir işçinin eşi, erkek veya kadın seks işçisi, damardan uyuşturucu kullanıcısı olmak veya HCV pozitif statüsüne sahip olmak gibi bazı risk faktörlerini ortaya koymuştur.

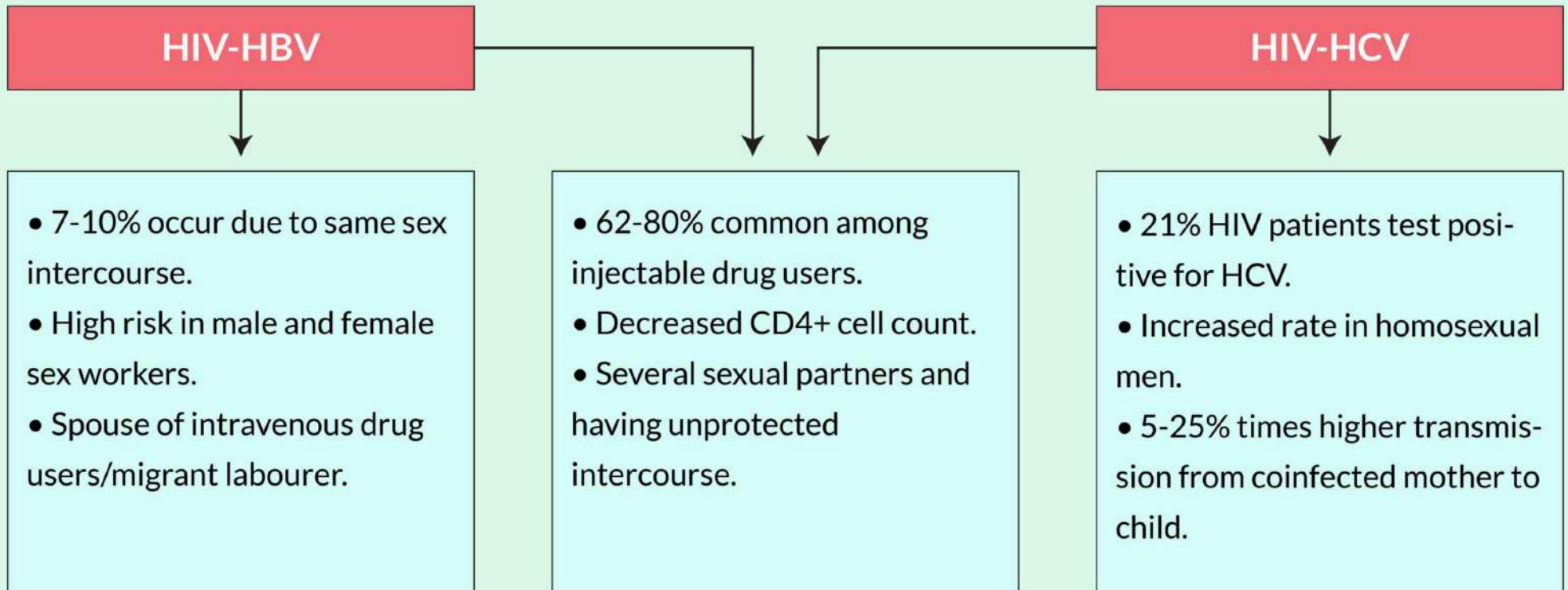


Chronic HBV Infection = HBsAg+ or detectable HBV DNA

Prevalence of Chronic Hepatitis B in Persons with HIV—HIV Outpatient Study, by HIV Risk Groups, 1996-2007

Spradling PR, Richardson JT, Buchacz K, Moorman AC, Brooks JT; HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection among patients in the HIV Outpatient Study, 1996-2007. *J Viral Hepat.* 2010;17:879-86.

HIV, HBV ve HCV ko-infeksiyonu için başlıca risk faktörleri



Shahriar S, Araf Y, Ahmad R, Kattel P, Sah GS, Rahaman TI, Sadiea RZ, Sultana S, Islam MS, Zheng C, Hossain MG. Insights Into the Coinfections of Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis B Virus, Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis C Virus, and Hepatitis B Virus-Hepatitis C Virus: Prevalence, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Front Microbiol.* 2022 Feb 3;12:780887.

HIV/HBV Koinfeksiyonu Olası Sonuçlar

- HIV ve HBV enfeksiyonlarının kronik ve bazen asemptomatik doğası nedeniyle, yaş ve ilişkili bağışıklık sistemi işlev bozukluğunun birleşik etkileri göz önüne alındığında,

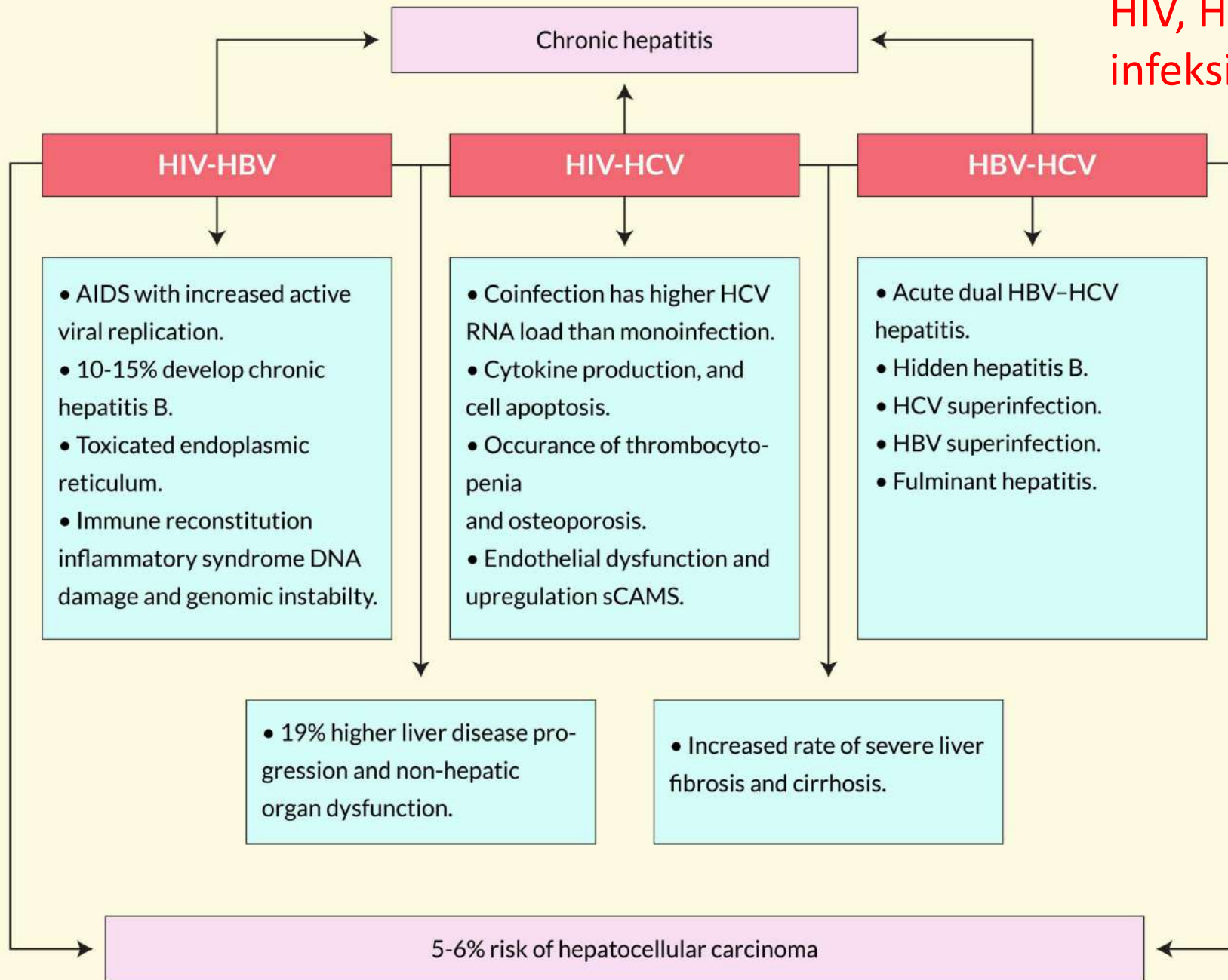
bireyler muhtemelen daha yüksek kronik progresyon riski altındadır.

- HIV pozitif bireylerin, muhtemelen ortak risk faktörleri nedeniyle, HIV negatif bireylere göre hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olma olasılığının daha yüksek olduğu varsayılmaktadır.

HIV/HBV Koinfeksiyonu Olası Sonuçlar

- Ek olarak, HIV enfeksiyonunun neden olduğu immünsüpresyon, daha önce HBV pozitif olan kişilerde reaktivasyona veya yeniden enfeksiyona neden olabilir.
- Ko-infeksiyon prevalansının
 - başta eşcinsel erkekler olmak üzere erkekler arasında,
 - esmer ırkta (İspanyol ırkı) ve
 - 35-44 yaş arası hastalarda genç veya daha yaşlı hastalardan daha yüksek olduğunu gösterilmiştir

HIV, HBV ve HCV ko- infeksiyonu sonuçları.



HBV/HIV co-infection is associated with poorer outcomes in hospitalized patients with HBV or HIV

Ruma Rajbhandari^{1,2,3}, Tomi Jun², Hamed Khalili^{1,2,3}, Raymond T. Chung^{1,2,3,*}, and Ashwin N Ananthkrishnan^{1,2,3,*}

¹ Gastroenterology Division, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

² Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

³ Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

- Çalışmaya HBV mono enfekte 72.584 taburcu, HIV mono enfekte 133.880 taburcu ve HBV/HIV koinfeksiyonlu 8.156 taburcu dahil edildi.
- HBV/HIV koinfeksiyonu, HBV mono enfeksiyonuna kıyasla (OR 1.67, %95 CI 1.30-2.15) daha yüksek mortalite ile ilişkiliydi,
- Ancak HIV mono-enfeksiyonu ile karşılaştırıldığında (OR 1.22, %95 CI 0.96-1.54) mortalite çok farklı değildi.

HBV/HIV koinfekte hastalar ile HBV monoinfekte hastalar arasında hastane içi mortalitenin karşılaştırılması

Subgroup	% among HBV/HIV co-infection	% among HBV mono-infection	Univariate Odds Ratio	95% CI	Multivariate Odds Ratio *	95% CI
All patients	4.7	3.2	1.50	1.18-1.91	1.67	1.30-2.15
Liver-related admissions	10.2	6.9	1.53	1.08-2.17	1.83	1.27-2.62
Primary infectious admissions	5.9	5.7	1.03	0.75-1.42	1.13	0.81-1.57

Tek değişkenli analizde anlamlı olan yaş, cinsiyet, sağlık sigortası, Elixhauser komorbidite yükü ve hastane bölgesine göre düzeltme yapılmıştır

Rajbhandari R, Jun T, Khalili H, Chung RT, Ananthakrishnan AN. HBV/HIV coinfection is associated with poorer outcomes in hospitalized patients with HBV or HIV. J Viral Hepat. 2016 Oct;23(10):820-9.

HBV/HIV koenfekte hastalar ile HBV monoenfekte hastalar arasında hastane içi mortalitenin karşılaştırılması

- Bununla birlikte, siroz veya portal hipertansiyon ile birlikte HBV'nin varlığı, HIV'li hastalarda, bu komplikasyonları olmayanlara kıyasla **3 kat daha fazla hastane içi mortalite** ile ilişkilendirildi (OR 3.00, %95 CI 1.80-5.02).
- HBV/HIV koinfekte grupta kalış süresi ve toplam hastanede yatış ücretleri, HBV mono-enfeksiyon grubuna (+1,53 gün, $p<0,001$; \$17595, $p<0,001$) ve HIV monoenfeksiyon grubuna (+ 0,62 gün, $p=0,034$; 8840\$, $p=0,005$).

Rajbhandari R, Jun T, Khalili H, Chung RT, Ananthakrishnan AN. HBV/HIV coinfection is associated with poorer outcomes in hospitalized patients with HBV or HIV. J Viral Hepat. 2016 Oct;23(10):820-9.

All-Cause and Liver-Related Mortality in EUROSida Cohort, 1997-2004 (N=9,802)

Event	HBsAg-positive	HBsAg-negative	P Value
All-Cause Mortality			
Rate/100 Person-Years (95% CI)	3.7	2.6	
Incidence Rate Ratio (IRR)	1.53	1.0	0.001
Liver-Related Mortality			
Rate/100 Person-Years (95% CI)	0.7	0.2	
Incidence Rate Ratio (IRR)	3.58	1.0	< 0.001

*The multivariate model was adjusted for latest CD4 cell count and starting highly active antiretroviral therapy as time-updated variables, risk group, gender, ethnic origin, region of Europe, date of enrollment, age, hepatitis C and diagnosis of AIDS. Not adjusted for viral load.

Impact of Chronic HBV on Mortality in Persons with HIV

Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19:593-601.

Okült Hepatit B

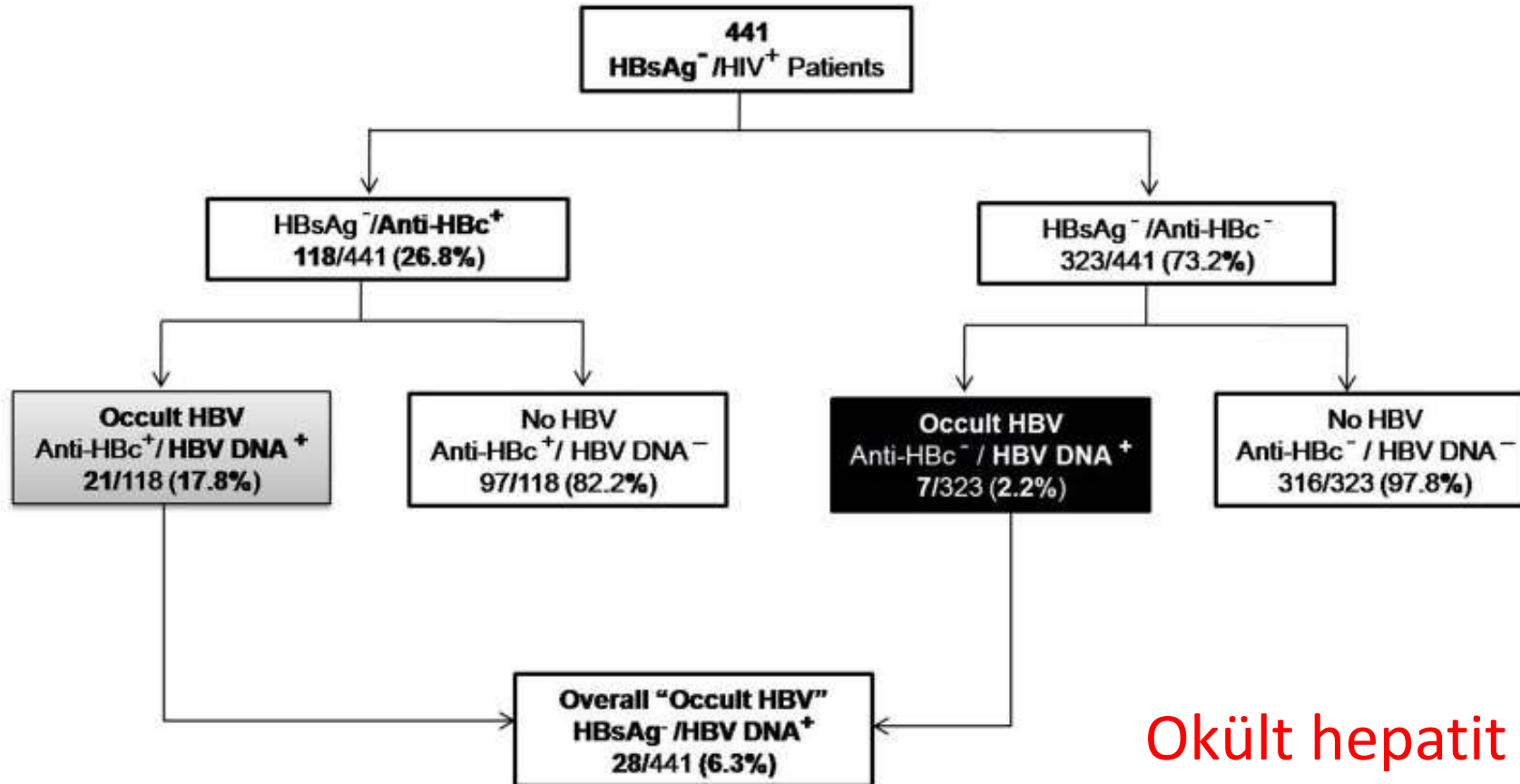
- İmmunsupresyona neden olan durumların okült hepatit ile ilişkilendirilebileceği görülmüş olup, HIV enfekte hastalarda da bu oranın daha yüksek olduğu belirtilmektedir.
- Bu durumun HIV enfeksiyonuna bağlı immunsupresyon sonucunda gelişen HBsAg kaybı nedeniyle olabileceği düşünülmektedir.
- Amerika Birleşik Devletleri gibi batı ülkelerinde ve genel popülasyonda hepatit B prevalansının %5 civarında olduğu bölgelerde okült hepatit sıklığı %0.1-2.4 olarak saptanmıştır.
- Hepatit B'nin endemik olduğu (%70-90) bölgelerde ise %6 civarında okült hepatite rastlanmaktadır

Occult hepatitis B virus infection in HIV positive patients at a tertiary healthcare unit in eastern India

Debraj Saha¹, Ananya Pal¹, Neelakshi Sarkar¹, Dipanwita Das¹, Jason T. Blackard², Subhasish Kamal Guha³, Bibhuti Saha³, Runu Chakravarty^{1*}

¹ ICMR Virus Unit, Kolkata, ID & BG Hospital Campus, Kolkata, West Bengal, India, ² Division of Digestive Diseases, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, United States of America, ³ Calcutta School of Tropical Medicine, Kolkata, West Bengal, India


Doğu Hindistan'dan HIV ile enfekte hastaların %11.3'ü kronik olarak HBV ile enfekte bulunmuş.



Okült hepatit B: %6,3

Saha D, Pal A, Sarkar N, Das D, Blackard JT, Guha SK, Saha B, Chakravarty R. Occult hepatitis B virus infection in HIV positive patients at a tertiary healthcare unit in eastern India. PLoS One. 2017 Jun 7;12(6):e0179035.

Prevalence of occult hepatitis B among HIV-positive individuals in Africa: A systematic review and meta-analysis

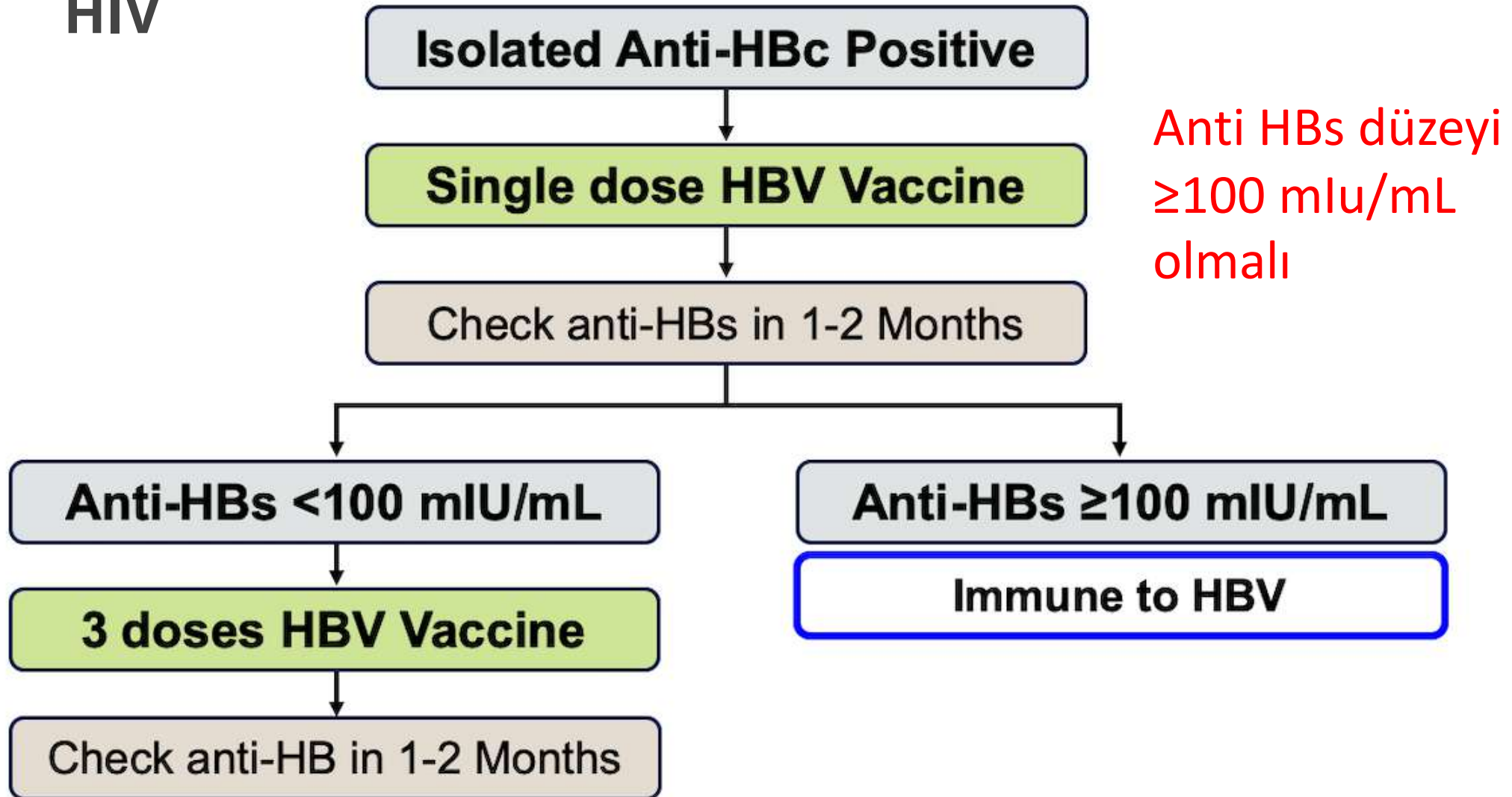
SAGE Open Medicine
Volume 10: 1–7
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/20503121211072748
journals.sagepub.com/home/smo


Study author and publication year	Study country	Study design	OBI (and HIV co-infection) %
Mphahlele et al. (2006)³⁴	South Africa	Case control	29.94
Ryan et al. (2021)³²	Botswana	Retrospective analysis	26.47
Patel et al. (2020)²⁹	Ethiopia	Cross-sectional	19.13
Mudawi et al. (2014)²⁴	Sudan	Cross-sectional	15.08
Opaleye et al. (2014)²⁸	Nigeria	Retrospective analysis	11.17
N'Dri-Yoman et al. (2010)²⁷	Ivory Coast	Cross-sectional	10.3
Ayana et al. (2020)³³	Ethiopia	Cohort	5.98
Gachara et al. (2017)³¹	Cameroon	Cross-sectional retrospective	5.93
Salyani et al. 2021³⁰	Kenya	Cross-sectional	5.29
Abdelaziz et al. (2019)²⁵	Egypt	Cross-sectional	3.55
Attiku et al. (2021)²⁶	Ghana	Longitudinal purposive	3.54

OBI: occult hepatitis B infection.

Approximately 12% of HIV-seropositive patients have OBI. Screening for OBI is necessary as the review reports high rates of disease in Africa. Without screening, OBI may cause transmission of HBV as many settings test for HBsAg only.

Approach to Isolated Anti-HBc in Persons with HIV



<https://www.hiv.uw.edu/go/co-occurring-conditions/hepb-coinfection/core-concept/all>

HBV/HIV koinfeksiyonlu hastaların ana özellikleri

Özellikler	HIV/HBV ko-infeksiyonu prognozu
Düşük CD4 hücre sayısı	Çok düşük CD4 < 100 cell/mm ³ , kombine ART esnasında mortalite artışı ve CD4 hücre sayısında düzelme olmaması
AIDS ve ölüm riski yüksek	HIV hastalarında KHB'ye bağlı karaciğer ilişkili mortaliteyi önemli oranda artmakta
Artmış HBV § replikasyonu	HIV /KHB hastalarının yarısında HBV DNA düzeyleri yüksek
Anti-HBs kaybı artışı	Tedavi öncesi HBsAg düzeyleri düşük ise HIV/HBV infekte bireylerde fonksiyonel kür daha fazla
OBI olasılığı fazla	Okült hepatit B; düşük CD4 hücre sayısı, yüksek ALT düzeyi ile ilişkili olup AIDS daha fazla gözlenir
Artmış karaciğer hastalığı progresyonu	Karaciğer fibrozisinde anti-HBV tedavisinin yararı az . Risk faktörleri; düşük CD4 sayısı ve diyabet
HCC ** için artmış risk	HCC insidansı yılda 1000 kişide 5.9

* cART, combined antiretroviral therapy; ° CHB, chronic HBV infection; § HBV, hepatitis B virus; ^ HIV, human immunodeficiency virus; & anti-HBs, anti antigen S of HBV antibodies, °° OBI, occult HBV infection; ** HCC, hepatocellular carcinoma.

Sarmati, L.; Malagnino, V. HBV Infection in HIV-Driven Immune Suppression. *Viruses* **2019**, *11*, 1077.

Eşzamanlı HIV ve HBV doğal seyri kliniğe yansımaları: HIV'in etkisi:

- CD4+ T hücrelerinin HIV tarafından yok edilmesi bağışıklık sistemini zayıflatır
- HIV ile yaşayan hastalarda HBV enfeksiyonunun doğal seyri değişir.
- HBV bulaşı sonrası kronik hepatit B gelişme riski, HIV ile enfekte kişilerde HIV negatif bireylere oranla 6 kat daha fazladır.
- HIV'in neden olduğu immünsüpresyon, HBV enfeksiyonunun doğal seyri zaman ilişkisini bozmaktadır.
- Akut HBV enfeksiyonundaki doğal süreçte gözlenen serolojik, biyokimyasal, immünolojik ve moleküler faktörler de HIV ile enfekte bireylerde farklıdır

Eşzamanlı HIV ve HBV doğal seyriinin kliniğe yansıması: HIV'in etkisi:

- HBV/HIV koinfeksiyonu, konağın immün yanıtını etkileyerek HBV enfeksiyonunun progresyonunu hızlandırır.
- HIV ile enfekte kişilerde kronik HBV enfeksiyonu riski yüksektir.
- HBV/HIV koenfekte kişilerde daha düşük HBeAg ve/veya HBcAg klirens oranı ve anti-HBe ve anti-HBs serokonversiyonu
- Daha yüksek HBV DNA replikasyon oranları gözlenmiştir
- HIV virolojik başarısızlığı durumunda okült hepatit B enfeksiyonu, kronik HBV enfeksiyonunun re-aktivasyonu (ters serokonversiyon) ve fulminat hepatit gözlenir.
- HIV ve HBV ile kronik olarak enfekte olanlarda, hepatit B e antijeni (HBeAg) klirens oranı, tek başına HBV ile enfekte olmuş bireylere göre **5 kat daha** düşüktür.
- HBV aktif replikasyonu olan hastalarda HBsAg miktarının azalması, immünokromatografik testlerle saptanamamasına bağlı olabilir.

Eşzamanlı HIV ve HBV doğal seyri kliniğe yansımaları

HBV'nin etkisi

- HBV enfeksiyonunun da HIV'in doğal seyri üzerinde olumsuz etkileri vardır.
- Kronik HBV hastalarında bağışıklık sisteminin kalıcı aktivasyonu, HIV viral replikasyonunda artışla sonuçlanacaktır.
- HBV, HIV-1 long terminal repeat (LTR) promotori de dahil olmak üzere birçok heterolog promotori aktive ettiği bilinen X genini (HBx) kodlar.
- HIV-1 gen ekspresyonu, çeşitli transkripsiyon faktörü bağlama bölgelerinden zengin olan LTR promotori tarafından kontrol edilir.
- Genetik alt tip B'nin HIV-1 LTR dizisi, alt tip C'den önemli ölçüde farklıdır
- Bu nedenle HBx'in promotor aktivitesi üzerinde farklı etkileri olabileceğini varsaymak mantıklıdır.

Gupta, et al. X Protein of hepatitis B virus potently activates HIV-1 subtype C long terminal repeat promoter: implications for faster spread of HIV-1 subtype C. AIDS: 2007; (21):11:1491-1492.

Eşzamanlı HIV ve HBV doğal seyri kliniğe yansımaları

HBV'nin etkisi

- HBV enfeksiyonunun da HIV'in doğal seyri üzerinde olumsuz etkileri vardır.
- Kronik HBV hastalarında bağışıklık sisteminin kalıcı aktivasyonu, HIV viral replikasyonunun artışıyla sonuçlanacaktır.
- Diğer çalışmalar, HBV X geni ekspresyonunun hücre üzerindeki Kappa β hücre arttırıcı ve T hücre aktivatörleri ile sinerji içindeki etkisinden dolayı HBV'nin HIV'in sürekli replikasyonunu indükleyebileceğini göstermiştir.

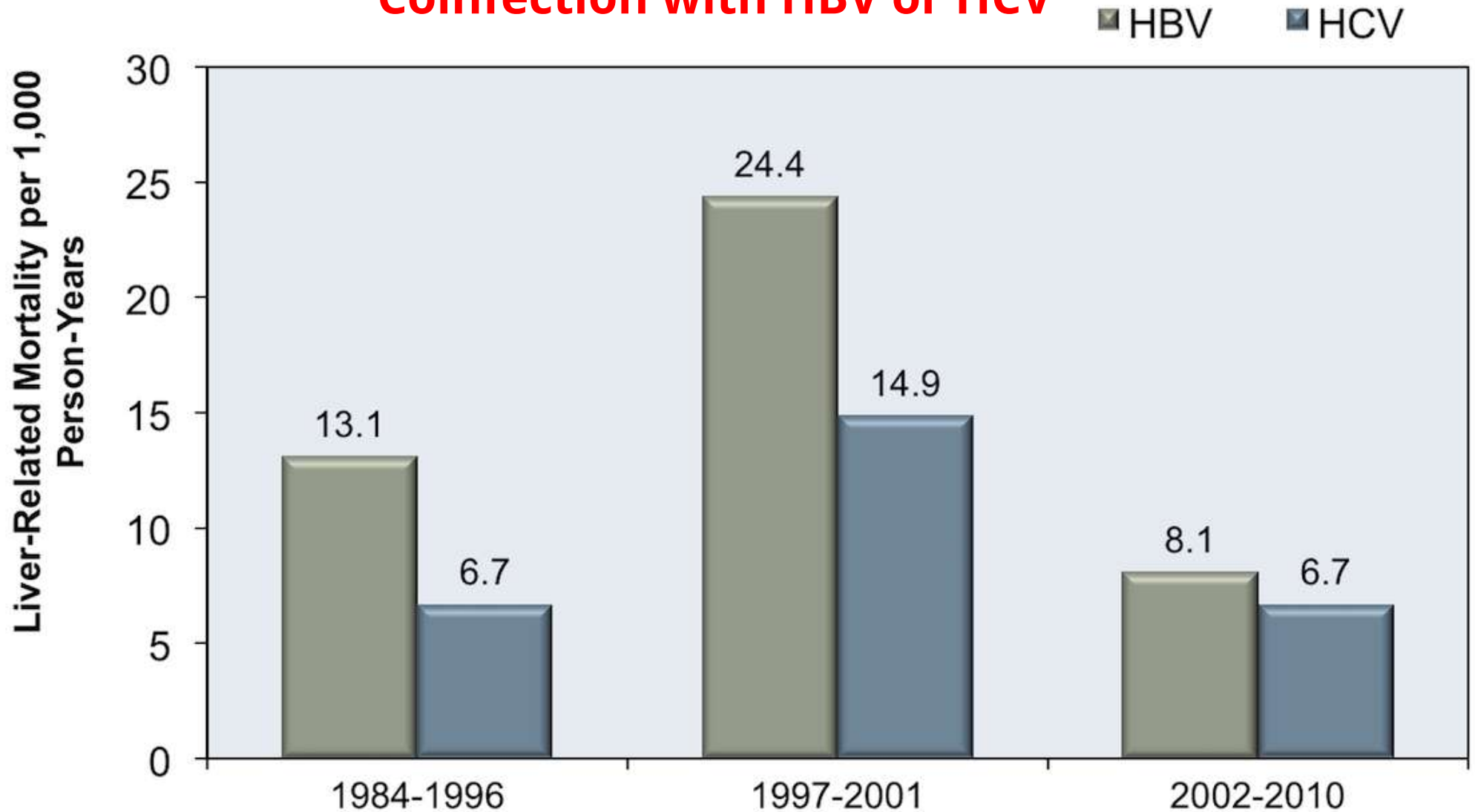
Gupta, et al. X Protein of hepatitis B virus potently activates HIV-1 subtype C long terminal repeat promoter: implications for faster spread of HIV-1 subtype C. AIDS: 2007; (21):11:1491-1492.

Eşzamanlı HIV ve HBV doğal seyriinin kliniğe yansıması HBV'nin etkisi

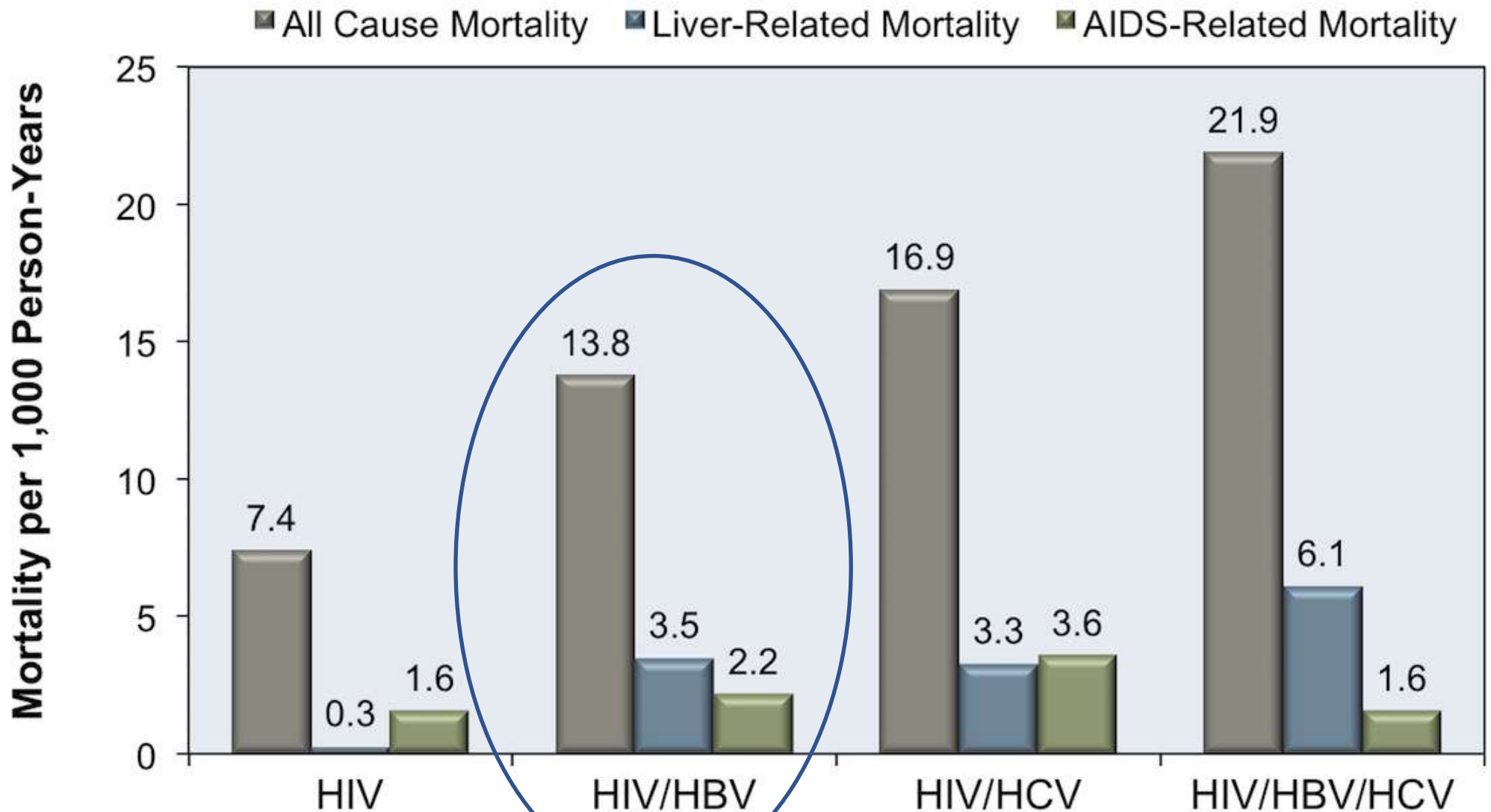
- Mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte, HBV ayrıca CD4+T hücre düzeylerini de düşürmektedir.
- Özetle, çalışmalar AIDS'e ilerleme ve/veya ölüm riskinin koinfeksiyonda (HIV-HBV) HIV mono-enfeksiyonuna göre **3.6-6.8 kat daha yüksek olduğunu** göstermektedir
- Son olarak HBV, vücuttaki toksinlerin düzenleyicisi olan hepatositleri yok ederek antiretroviral toksisite riskini artırır.

Gupta, et al. X Protein of hepatitis B virus potently activates HIV-1 subtype C long terminal repeat promoter: implications for faster spread of HIV-1 subtype C. AIDS: 2007; (21):11:1491-1492.

Liver Mortality in Persons with HIV: Comparison Based on Coinfection with HBV or HCV



Falade-Nwulia O, Seaberg EC, Rinaldo CR, Badri S, Witt M, Thio CL. Comparative risk of liver-related mortality from chronic hepatitis B versus chronic hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2012;55:507-13.



Mortality in Persons with HIV Based on HBV and HCV Coinfection Status, 2004–2012

These data are from 25,486 individuals enrolled in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) study during the years 2004-2012. This graph shows higher all-cause and liver-related mortality among coinfecting individuals than among those with HIV monoinfection. The highest risk was among those triple-infected with HIV, HBV, and HCV. Thornton AC, Jose S, Bhagani S, et al. Hepatitis B, hepatitis C, and mortality among HIV-positive individuals. *AIDS*. 2017;31:2525-32.

HIV-HBV Ko-infeksiyonunda Patogenez

- HIV'in karaciğerle ilgili hasarı kolaylaştırdığı mekanizma tam olarak tanımlanamamıştır.
- HIV kaynaklı immün yetmezlik, immün yanıtın aracılık ettiği HBV ile ilişkili hepatotoksisiteyi arttırıyor görünmektedir.
- HIV enfeksiyonu;
 - CD4+T hücrelerinin tükenmesi,
 - karaciğerde yerleşik makrofajların (Kupffer hücreleri) antijen sunumunda bozulma,
 - lenfositlerin sitokin salgılanmasında baskılanma neticesi konak bağışıklığında baskılanmaya yol açmaktadır.

HIV-HBV Ko-infeksiyonunda Patogenez

- Konak immün yanıtının inhibisyonu HBV replikasyonunda artışla sonuçlanır;
- Bu da; ciddi karaciğer hasarının erken zamanda ve daha kısa sürede oluşmasına yol açar.
- HBV/HIV koinfeksiyonu olan kişilerde fibrozan kolestatik hepatit görülür (HBV sitopatik etkili olmamasına rağmen)

HIV-HBV Ko-infeksiyonunda Patogenez

- HIV/HBV koinfeksiyonu hepatik çevrede sitokin miktarlarında değişikliklere neden olur.
- HIV glikoproteinlerinin, hepatosit apoptozunu indüklemek için **TNF- α ilişkili apoptozu indükleyen ligandı** (TNF-related apoptosis-inducing ligand: TRAIL) eksprese etmesi ile hepatositleri uyardığı bildirilmiştir.
- HIV zarf proteini, Huh7 (human hepatoma derived) hücrelerinde kaspazdan bağımsız apoptozu aktive eder.

HIV-HBV Ko-infeksiyonunda Patogenez

- HIV enfeksiyonu, makrofajlar veya hepatik stellat hücreler tarafından fagosit edilerek hepatosit apoptozunu indükler;
- Karaciğerin inflamasyonu ve fibrozisine katkıda bulunur
- HBV/HIV koenfekte hastalarda, HBV mono-enfekte hastalara kıyasla hepatosit apoptozunda artış gözlenmiştir.

HIV-HBV Ko-infeksiyonunda Patogenez

- HIV gp120'nin, IL-8'in hepatik ekspresyonunu uyararak hepatik inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir.
- HBV yükünün artması, X proteininin (HBx) düzeyini artırır.
- HBx proteini NF- κ B ve C/EBP benzeri cis-elementleri aracılığı ile IL-8' ekspresyonuna neden olur.
- Lökosit kemotaktik moleküllerden biri olan IL-8, hepatik inflamatuvar ortamın korunmasında ve HCC gelişiminde çok önemli bir rol oynar.
- Ayrıca, IL-8 düzeyi, karaciğer hasarının derecesi ile pozitif korelasyon gösterir.

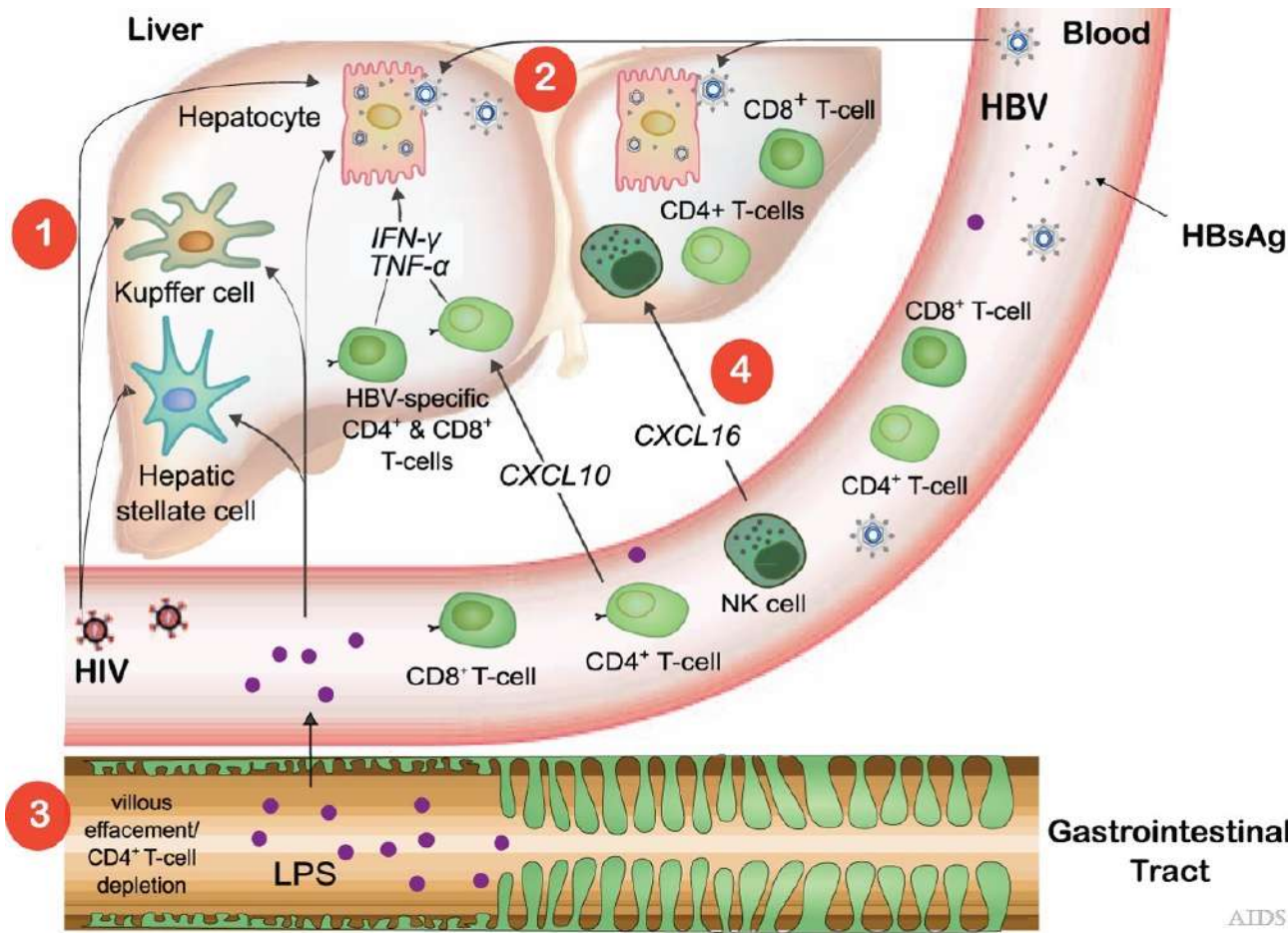
HIV-HBV Ko-infeksiyonunda Patogenez

- HBx karaciğer sirozunda aşırı salgılanan siklooksijenaz-2'nin (COX-2) ekspresyonunu da uyarabilir.
- Ayrıca, COX-2 ekspresyonu IL-8 ile birlikte CREB (cAMP response element-binding protein) ve C/EBP [CCAAT(([cytosine](#)-cytosine-[adenosine](#)-adenosine-[thymidine](#)))/enhancer binding protein] yoluyla aktive edilebilir.
- Elde edilen veriler, HBV proteinlerinin hepatik inflamatuvar ortamı korumak için IL-8 ve COX-2'yi aktive ettiğini göstermektedir.

HIV-HBV Ko-infeksiyonunda Patogenez

- Koinfekte hastalarda, karaciğer hastalıklarının patogenetik mekanizmalarının bir başka hipotezinde,
 - gastrointestinal sistemdeki tükenmiş CD4+ T hücrelerinin, mikrobiyal translokasyondaki artışa katkıda bulunduğu ve
 - dolaşımdaki lipopolisakkaritlerin (LPS) düzeylerini arttırdığı belirtilmektedir.
- LPS, Toll like reseptör 4'e bağlandığında ve NF- κ B veya diğer yolları uyardığında, proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasını indükler

- Mikrobiyal translokasyon ile karaciğer sirozu arasındaki ilişkinin net olmadığı bildirilse de,
- Dolaşımdaki LPS ile karaciğer sirozu arasındaki doğrudan ilişki de dahil olmak üzere, HBV/HIV koenfekte hastalarda benzer bir kanıt hiçbir zaman bulunmamıştır
- Bununla birlikte, maymun immün yetmezlik virüsü ile enfekte rhesus makakları üzerinde yapılan çalışmalar,
 - mikrobiyal yükün kemokinlerin salgılanmasını tetikleyebildiğini,
 - CXCR6+ ile aktive olan NK hücrelerinin infiltrasyonunu artırabildiğini ve
 - böylece karaciğer fibrozisine yol açtığını göstermiştir.
- Bu teoriyi doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

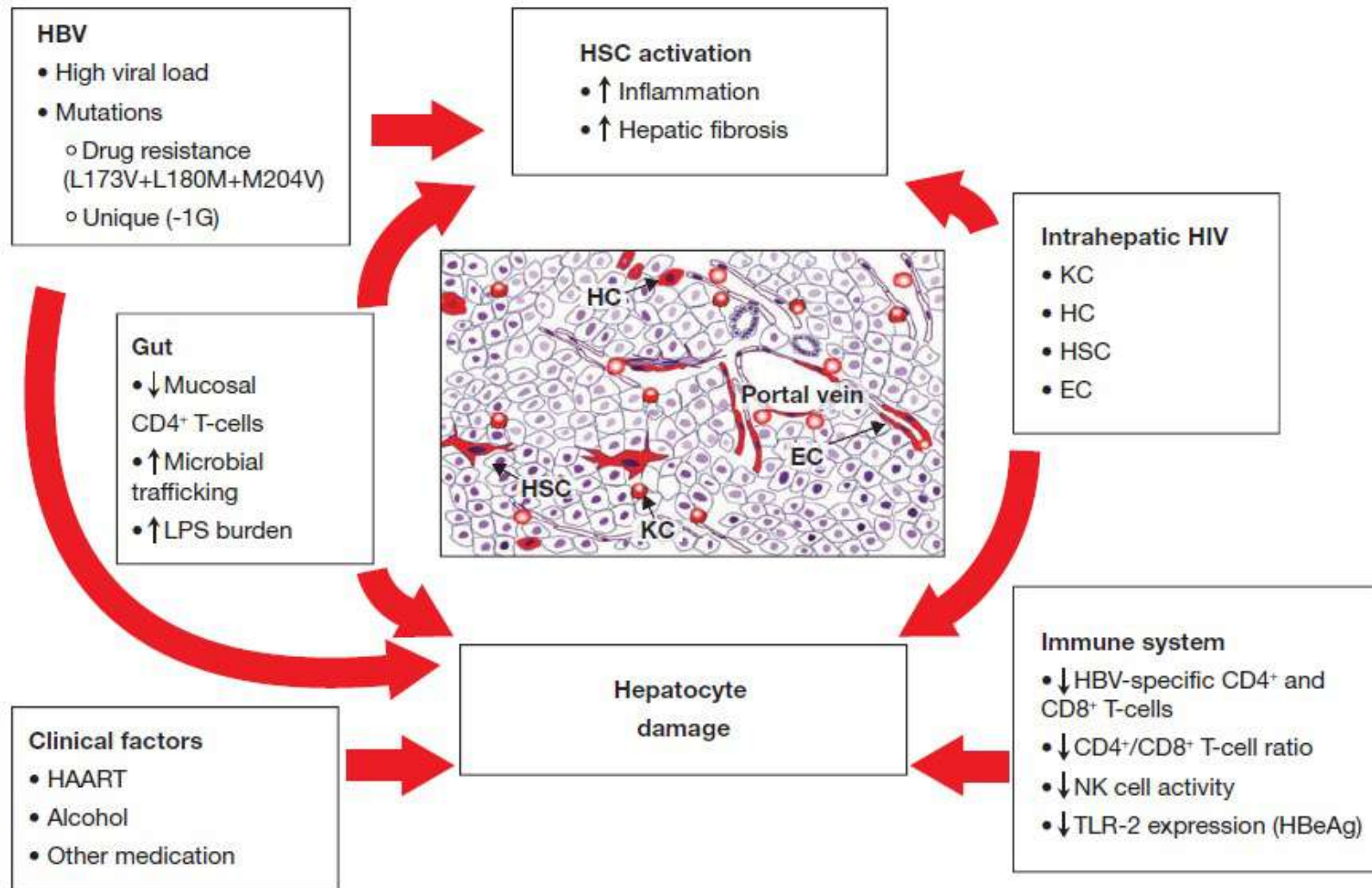


Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS*. 2017;31(15):2035-2052.

Potansiyel faktörler arasında HIV ve HBV'nin hepatosit gibi hedef hücrelerde doğrudan etkileşimi, karaciğerdeki birçok hücrenin HIV ile doğrudan enfeksiyonu, artmış mikrobiyal translokasyon, kupffer hücresi ve hepatik stellat hücreleri aktive eden lipopolisakkarit (LPS) düzeylerinin portal istem ve sistemik dolaşımda artması ve HBV'ye özgü T hücrelerinin tükenmesi yer alır.

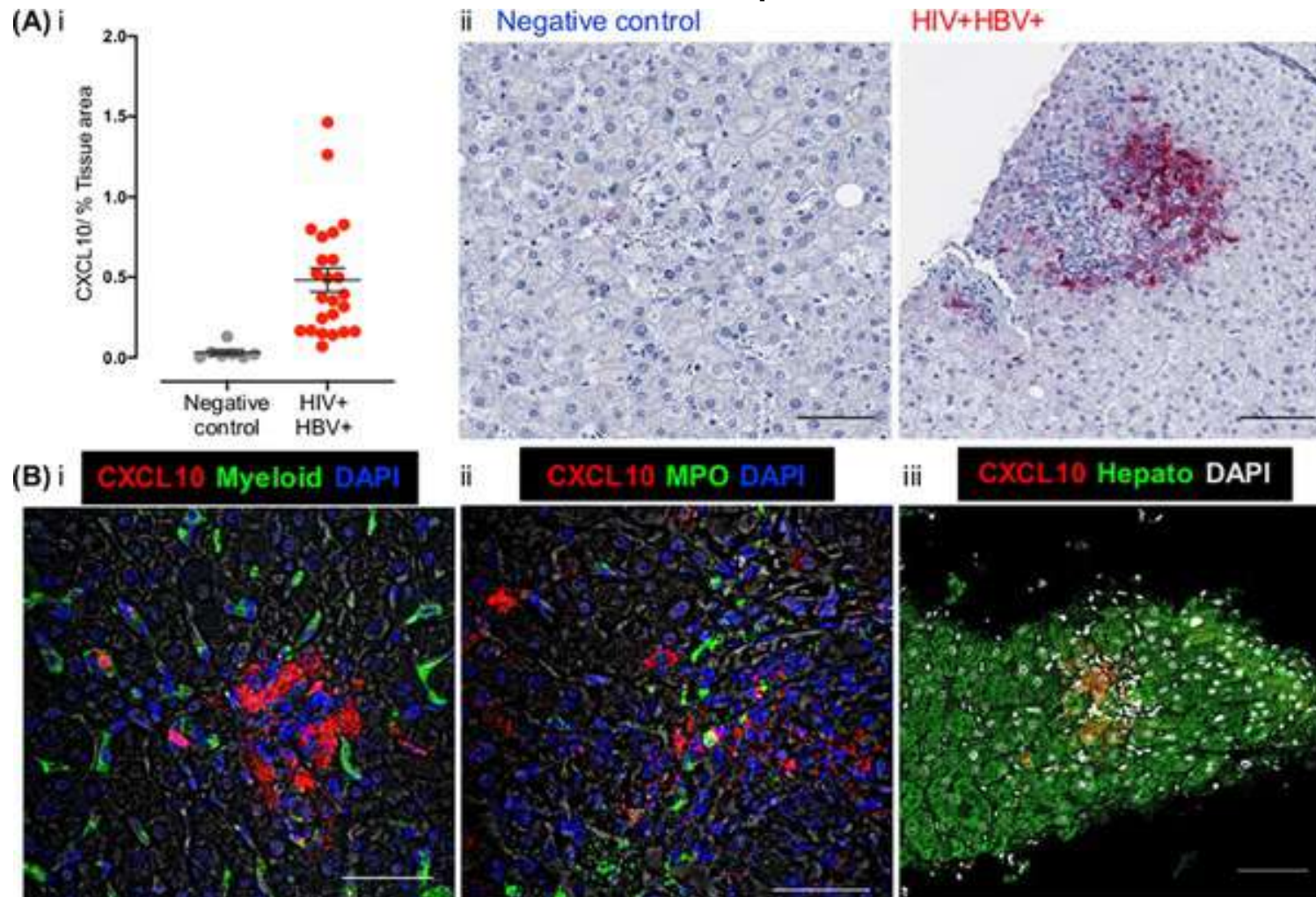
HIV ve HBV'nin karaciğer ve dolaşımdaki HBV'ye özgü bağışıklık hücreleri üzerindeki etkileri. HIV'in hepatositleri, hepatik stellat hücreleri (HSC) veya Kupffer hücrelerini doğrudan enfekte ettiği gösterilmiştir, oysa 2. HBV sadece hepatositleri enfekte eder. 3. HIV ayrıca, gastrointestinal sistemin bütünlüğünü önemli ölçüde bozarak yüksek düzeyde LPS artışına yol açar. LPS, Kupffer hücrelerini ve HSC'leri doğrudan aktive edebilir, intrahepatik inflamasyon ve fibroziste artışa yol açabilir. 4. HBV enfeksiyonunda, karaciğer hastalığına kandan HBV'ye özgü ve HBV'ye özgü olmayan T hücrelerinin karaciğere göçü de aracılık edilebilir. kemokin (C-X-C motifi) 6 ve NK hücreleri [kemokin (C-X-C ile (C-X-C) Motif) ligand (CXCL) 10 ve CXCL16] ve monositler [C-C motif ligandı (CCL) 2]. HBV, hepatit B; IFN-γ, interferon γ; LPS, lipopolisakkarit; NK, doğal öldürücü hücre.

Figure 1. Pathogenesis of liver disease in HIV-HBV coinfection

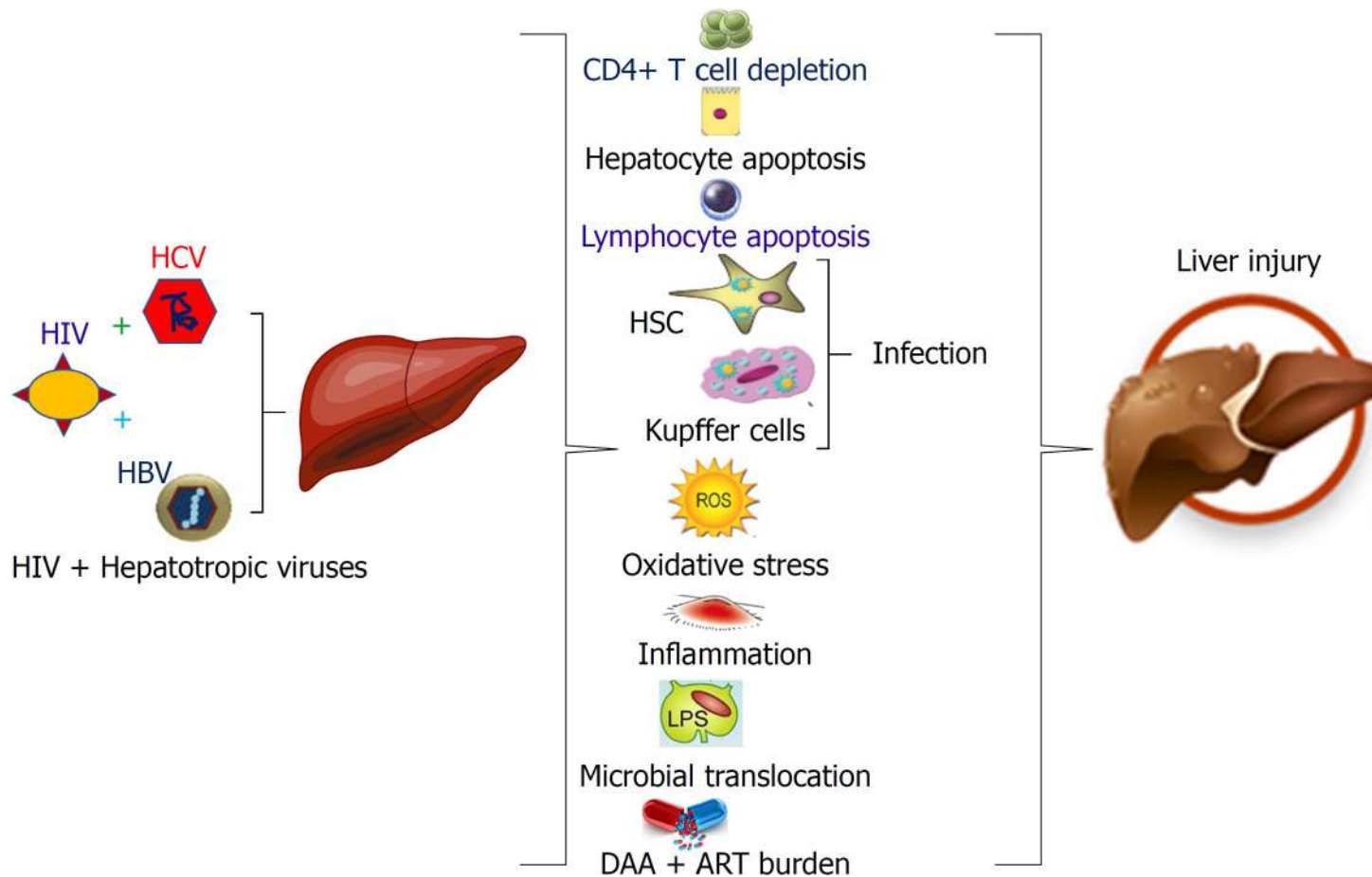


Potential factors leading to the progression of liver disease in HIV-hepatitis B virus (HBV) coinfection. HIV-infected cells are indicated in red. EC, endothelial cells; HAART, highly-active antiretroviral therapy; HBeAg, hepatitis B e antigen; HC, hepatocytes; HSC, hepatic stellate cells; KC, Kupffer cells; LPS, lipopolysaccharide (from bacterial cell walls); NK, natural killer; TLR, Toll-like receptor.

Fig 3. Intrahepatic CXCL10 staining is localised in hepatocytes and increased in HIV-HBV co-infected liver biopsies.



Singh KP, Zerbato JM, Zhao W, Braat S, Deleage C, et al. (2020) Intrahepatic CXCL10 is strongly associated with liver fibrosis in HIV-Hepatitis B co-infection. *PLoS Pathogens* 16(9): e1008744. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008744>
<https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008744>



Mechanisms of human immunodeficiency virus/hepatitis C virus and human immunodeficiency virus/hepatitis B virus co-infection induced liver injury. HIV: Human immunodeficiency virus; HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; DAA: Direct acting antiviral; ART: Antiretroviral therapy.

Ganesan M, Poluektova LY, Kharbanda KK, Osna NA. Human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses co-morbidities as the inducers of liver injury progression. *World J Gastroenterol* 2019; 25(4): 398-410 [PMID: [30700937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700937/) DOI: [10.3748/wjg.v25.i4.398](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i4.398)]



Teşekkür ediyorum



HIV Infection Predisposes to Increased Chances of HBV Infection: Current Understanding of the Mechanisms Favoring HBV Infection at Each Clinical Stage of HIV Infection

Silvere D. Zaongo^{1,2†}, Jing Ouyang^{2†}, Yaling Chen², Yan-Mei Jiao³, Hao Wu⁴ and Yaokai Chen^{1,2*}

OPEN ACCESS

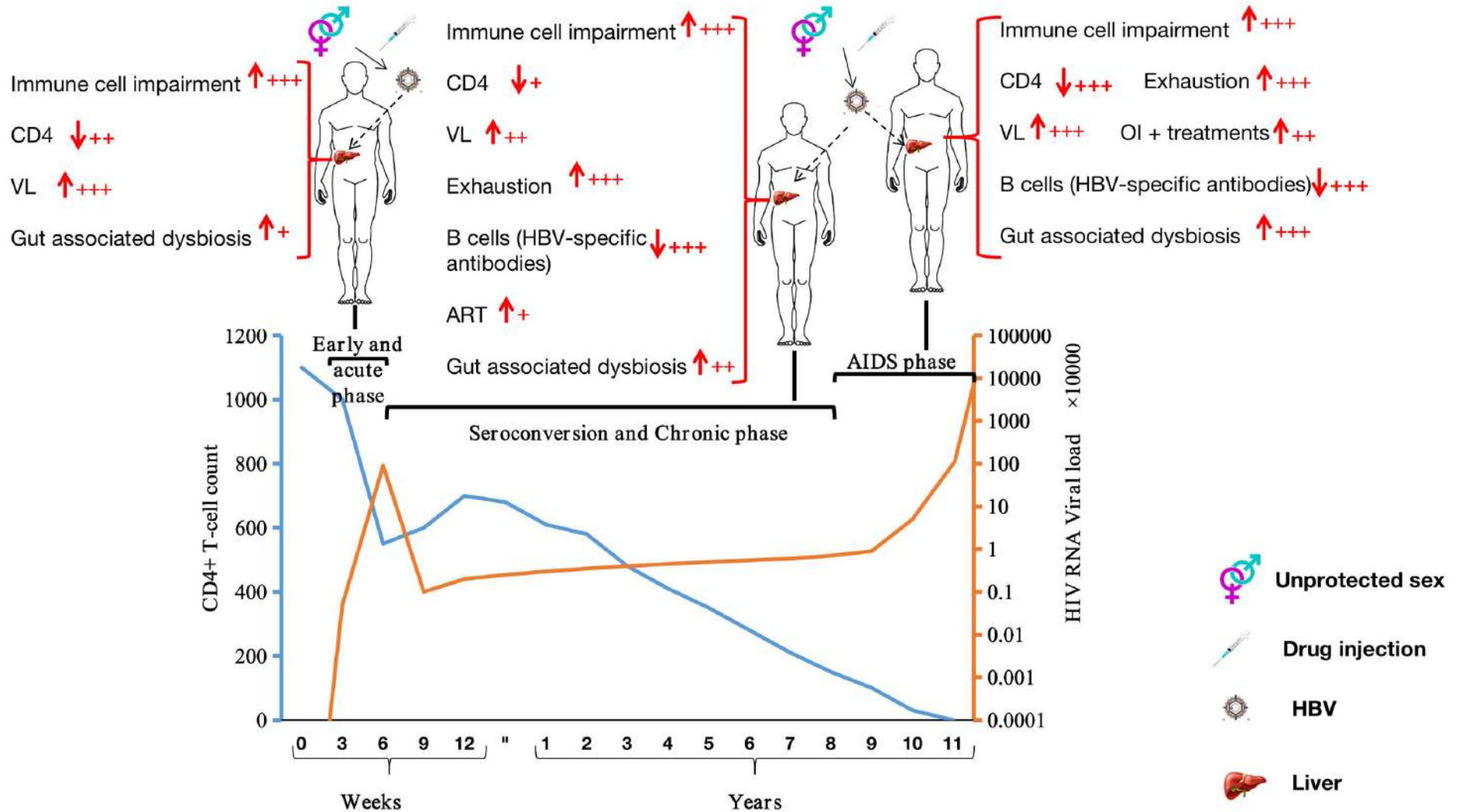
Edited by:

Vijayakumar Velu,
Emory University, United States

¹ Division of Infectious Diseases, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing, China, ² Clinical Research Center, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing, China, ³ Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing, China, ⁴ Department of Infectious Diseases, You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

Mechanism	Contribution	Details	References
Oxidative stress	Moderate	This is a process whereby free reactive oxygen species (ROS) provoke increased activation of Kupffer cells in the liver. In turn, these activated immune cells promote stellate cell activation <i>via</i> nuclear factor kappa-beta (NF- κ B) and activator protein 1, leading to increased production of proinflammatory and profibrotic cytokines, resulting in liver damage, fibrosis, and cirrhosis. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) such as didanosine can cause oxidative stress and mitochondrial toxicity.	(21)
Mitochondrial injury	Moderate	As the primary source of energy in the hepatocyte, any process that impairs mitochondrial function may lead to hepatic injury. During HIV, mitochondrial injury can occur through increased stress on the endoplasmic reticulum (ER), initiated by activation of the IRE1/TRAF 2 (Inositol Requiring 1/TNF receptor-associated factor 2) pathway. NRTIs and protease inhibitors (PIs) can directly cause mitochondrial toxicity.	(21, 72, 73)
Immune-mediated injury	Moderate	HIV can interact with hepatic stellate cells (HSCs) <i>via</i> gp120, producing inappropriate activation and increased HSC production of collagen and monocyte chemoattractant protein (MCP-1) (a macrophage chemoattractant). HIV decreases the number of Kupffer cells in the liver, decreasing the ability of the liver to clear products of microbial translocation.	(21, 74, 75)
Cytotoxicity	Mild	HIV provokes alterations in cytokine profiles resulting from imbalance between CD4+ and CD8+ T-cells	(76)
Systematic inflammation	Significant	HIV triggers apoptosis <i>via</i> the HIV gp120 protein-receptor signaling pathway. The systematic inflammation resulting from HIV infection may induce fibrosis <i>via</i> a number of mechanisms, including oxidative stress and mitochondrial dysfunction as a result of ER stress. CD4/CD8 imbalances seen in HIV can lead to underexpression of IFN-gamma (an antifibrotic cytokine), thus favoring induction of apoptosis of activated HSCs, and hepatic progression into a profibrotic state.	(21, 77, 78)
Gut microbial translocation	Significant	This leads to hepatic injury primarily <i>via</i> increased hepatic levels of bacterial lipopolysaccharides (LPS), causing hepatic inflammation. More specifically, hepatic inflammation may result from (i) recruitment and activation of inflammatory cells (Kupffer cells and HSCs), (ii) systemic immune responses promoting hepatocyte cell death, or (iii) production of proinflammatory cytokines and acute phase reactants such as transforming growth factor beta 1 (TGFB1), IL-6, and IL-10	(79–81)
Nodular regenerative hyperplasia	Significant	This is a rare condition in which diffuse transformation of the liver parenchyma into micronodules without intervening fibrosis leads to non-cirrhotic portal hypertension in patients with HIV. Pathophysiologically, it is thought that gut bacterial translocation may be responsible for vascular endothelial disruption, vascular and peri-vascular fibrosis and stenosis, and portal hypertension. The epithelial damage observed in the liver isare thought to either be immune-mediated or possibly related to direct viral damage by HIV.	(82–84)

HIV Infection Predisposes to Increased Chances of HBV Infection: Current Understanding of the Mechanisms Favoring HBV Infection at Each Clinical Stage of HIV Infection. Front Immunol. 2022 Apr 1;13:853346.



Stages of HIV infection and factors potentially favoring HBV infection at each clinical stage of HIV infection. ↓: depletion; ↑: augmentation; VL, viral RNA load; OI, opportunistic infection; +: Mild; ++: Moderate; +++: Severe.

Diagnosis of Coinfection Human Immunodeficiency Virus- Hepatitis B Virus

HIV-HBV coinfection markers

Genomic level	↑ HBV DNA
T-cell count	↓ CD4 count (<200/mm ³)
Antigen/Antibody	↑ HBsAb ↑ Anti-HBc
Related infection	Occult infection: ↑HBV DNA ↓HBsAg
Enzyme markers	↑ alpha-fetoprotein
