

## فراوانی anti-HBc ایزوله در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HIV و HCV

آمیتیس رضانی<sup>۱\*</sup>، آرزو آقاخانی<sup>۲</sup>، محمد بنی فضل<sup>۳</sup>، علی اسلامی فر<sup>۴</sup> و مینو محرز<sup>۴</sup>

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار انستیتو پاستور ایران

۲. پاتولوژیست، استادیار انستیتو پاستور ایران

۳. متخصص اطفال، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور

۴. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات ایدز

\*نشانی برای مکاتبه: تهران، خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران، گروه تحقیقات بالینی، تلفن: ۰۲۱۶۶۹۶۸۸۵۲، نمابر ۰۲۱۶۶۴۶۵۱۴۷،

iiccom@iiccom.com

پذیرش برای چاپ: فروردین هشتاد و هفت

دریافت مقاله: دی هشتاد و هفت

### چکیده

**سابقه و هدف:** همراهی بین آنتی بادی کور هپاتیت B (*anti-HBc*) ایزوله و عفونت هپاتیت C (*HCV*) در بیماران الوده به ویروس نقص ایمنی انسانی (*HIV*) مشاهده شده است. ولی ارزش این الگوی سرولوژیک نا مشخص است. این مطالعه به بررسی فراوانی *anti-HBc* ایزوله و ارزش احتمالی آن در یافتن *HBV-DNA* در بیماران *HIV* مثبت دارای عفونت همزمان با *HCV* می پردازد. **روش کار:** ۹۲ بیمار *HIV* مثبت در این مطالعه وارد شدند. در کلیه بیماران تعداد سلول های *CD4*، *anti-HBs*، *HBsAg*، *anti-HCV*، *anti-HBc*، *ALT* و *HIV viral load* اندازه گیری شد. سپس ۶۳ بیمار دارای عفونت همزمان *HIV* و *HCV* با ۲۹ بیمار دارای عفونت *HIV* به تنهایی از نظر فراوانی *anti-HBc* ایزوله بررسی شدند. *HBV-DNA* در سرم بیماران دارای *anti-HBc* ایزوله به روش *Real time PCR* مورد بررسی قرار گرفت.

**نتایج:** از ۶۳ بیمار دارای عفونت همزمان *HIV* و *HCV*، ۱۸ بیمار (۲۸/۶٪) و از ۲۹ بیمار دارای عفونت *HIV* به تنهایی، ۵ بیمار (۱۷/۲٪) دارای *anti-HBc* ایزوله بودند. *HBV-DNA* در ۳ بیمار از ۱۸ بیمار *HCV* مثبت (۱۶/۷٪) دارای *anti-HBc* ایزوله شناسایی شد ولی در هیچ یک از افراد *HCV* منفی *anti-HBc* ایزوله مشاهده نگردید.

**نتیجه گیری:** بیماران دارای عفونت همزمان *HIV* و *HCV* بیشتر از بیماران مبتلا به عفونت *HIV* به تنهایی دارای *anti-HBc* ایزوله هستند. حضور *anti-HBc* ایزوله در بیماران دارای عفونت همزمان *HIV* و *HCV* می تواند نشانگر عفونت نهفته *HBV* در این بیماران باشد.

**واژگان کلیدی:** ویروس نقص ایمنی انسانی (*HIV*)، ویروس هپاتیت C (*HCV*)، آنتی بادی کور هپاتیت B (*anti-HBc*)

### ایزوله

#### مقدمه

عامل بالقوه انتقال *HBV* از طریق انتقال خون، همودیالیز ویا پیوند اعضا باشد (۷-۴).

عفونت نهفته ویروس هپاتیت B (Occult *HBV* infection) به موارد عفونت *HBV* با *HBsAg* غیر قابل شناسایی (undetectable) در خون اطلاق می شود (۸). شیوع Occult *HBV* infection بستگی به اپیدمیولوژی، ترکیب جمعیت مورد مطالعه و میزان حساسیت روش مورد استفاده برای بررسی *HBV-DNA* دارد (۹-۱۱).

مطالعات نشان می دهد که عفونت همزمان ویروس هپاتیت C (*HCV*) و *HBV* موجب کاهش تکثیر هر دو ویروس به ویژه *HBV* می گردد. پروتئین کور *HCV* به *HBV-DNA* متصل شده و بیان ژن و تکثیر *HBV* را سرکوب می کند (۱۲).

عفونت با ویروس هپاتیت B (*HBV*) به طور کلاسیک با حضور *HBsAg* (Hepatitis B surface antigen) و آنتی بادی کور هپاتیت B (*Anti-HBc*) تعریف می گردد. *Anti-HBc* در فاز اولیه عفونت ظاهر شده و به صورت نامحدود بعد از پاک شدن آنتی ژن باقی می ماند. به نظر می رسد جایگزینی نوکلئوتیدها در ژن سطحی *HBV* می تواند آنتی ژنسیته *HBsAg* را به گونه ای تغییر دهد که در سرم قابل شناسایی نباشد (۱۰ و ۲). بنابراین گاهی الگوی سرولوژیک *Anti-HBc* ایزوله (بدون حضور *HBsAg* و *Anti-HBs*) به عنوان تنها نشانگر عفونت مزمن *HBV* مطرح می گردد (۳). در تعدادی از افراد دارای این وضعیت سرولوژیک، *HBV-DNA* در سرم یافت می شود که می تواند

(Corbett Rotor-Gene 3000 real-time thermal cycler Analytical Research, Sydney, Australia) به صورت کمی تعیین شد. detection limit این کیت (۰/۱۱۲ copies/μL) (۰/۲ IU/μL) بود. نتایج به صورت copy/ml بیان شد. HBV DNA کمتر از (۲۸۰ copies/ml) کمتر از ۰/۰۵ IU/μL به صورت کمتر از ۲۸۰ copies/ml ذکر گردید. یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۳ و آزمونهای اماری t و chi-square تست دقیق فیشر) تجزیه و تحلیل شد و مرز معنی داری اختلافات روی P < ۰/۰۵ قرار داده شد. داده ها به صورت means ± standard deviations و در صورت لزوم عدد مطلق یا در صد گزارش شدند. حدود اطمینان (CI) نیز محاسبه گردید.

### یافته ها

۹۲ بیمار HIV مثبت با میانگین سنی ۳۶/۷ ± ۹/۹ سال در این مطالعه وارد شدند. ۷۱/۷٪ بیماران مرد و ۲۸/۳٪ آنها زن بودند. میانگین سلول های CD4 بیماران (۲-۹۴۰) ۳۵۵ ± ۱۸۲/۴ cells/mm<sup>3</sup> بود. میزان عفونت همزمان HIV با ویروس هیاتیت B ۴/۳٪ بود. میانگین HIV Viral load log<sub>10</sub> بیماران ۱/۸۷ ± ۲/۰۱ و میانگین انزیم کبدی ALT, IU/l ۲۹/۸ ± ۳۶/۱ بود. راه احتمالی انتقال HIV در بیماران تزریق مواد مخدر ۴۹٪، انتقال از همسر الوده ۲۸٪، هتروسکسوال ۳/۳٪، خون و محصولات آن ۲/۴٪، از مادر الوده ۴/۳٪، خالکوبی ۱/۱٪، تزریق مواد مخدر و هتروسکسوال ۷/۶٪ و ناشناخته ۴/۳٪ تعیین گردید. از ۹۲ بیمار HIV مثبت ۶۳ بیمار (۶۸/۵٪) HCV مثبت و ۲۹ نفر (۳۱/۵٪) HCV منفی بودند. مشخصات بیماران HIV مثبت با و بدون عفونت همزمان HCV در جدول ۱ خلاصه شده است. از ۶۳ بیمار دارای عفونت همزمان HCV و HCV، ۱۸ بیمار (۲۸/۶٪)، ۲۲/۶-۳۴/۶ (۹۵٪ CI) و از ۲۹ بیمار دارای عفونت HIV به تنهایی، ۵ بیمار (۱۷/۲٪)، ۱۱/۵-۲۲/۹ (۹۵٪ CI) دارای anti-HBc ایزوله بودند. HBV-DNA در ۳ بیمار از ۱۸ بیمار HCV مثبت (۱۶/۷٪)، ۲۳/۷-۹/۷ (۹۵٪ CI) دارای anti-HBc ایزوله شناسایی شد ولی در هیچ یک از افراد HCV منفی anti-HBc ایزوله مشاهده نگردید. بین بیماران HIV مثبت با و بدون عفونت همزمان HCV از نظر anti-HBc ایزوله و عفونت نهفته HBV اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

در مطالعات مختلف همراهی بین anti-HBc ایزوله و عفونت هیاتیت C در بیماران الوده به ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) مشاهده شده است (۱۵-۱۳). چندین تئوری در مورد این همراهی مانند اختلال در پاسخ انتی بادی به HBsAg توسط عفونت HCV (۱۶)، نتایج مثبت کاذب anti-HBc یا منفی کاذب HBsAg در اثر حضور HCV (۱۷-۱۸) مطرح شده است. ارزش این الگوی سرولوژیک نا مشخص است. این مطالعه به بررسی فراوانی anti-HBc ایزوله و ارزش احتمالی آن در یافتن HBV-DNA در بیماران HIV مثبت دارای عفونت همزمان با HCV می پردازد.

### روش کار

این مطالعه به صورت مقطعی بر روی ۹۲ بیمار HIV مثبت تحت پوشش مرکز تحقیقات ایدز دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. پس از اخذ رضایت نامه و تکمیل فرم اطلاعاتی شامل مشخصات دموگرافیک از بیماران، نمونه خون گرفته شد. عفونت HIV با نتیجه ۲ تست مثبت الایزا (MP Biomedicals, Illkirch, France) و یک وسترن بلات (Diaplus, San Francisco, USA) مثبت تایید شد. HBsAg و Anti-HBs (Hepatitis B surface antibody) توسط روش الایزا با استفاده از کیت (Hepanostika bioMerieux, Boxtel, Netherlands) و Anti-HCV (Hepatitis C virus antibody) و Anti-HBc (Biorad, Segrate, Italy) به ترتیب با استفاده از کیت های الایزا (Dia-Pro Diagnostic, Milano, Italy) بررسی شدند. شمارش CD4 توسط فلوسیتومتری انجام گرفت. ALT بیماران نیز اندازه گیری شد. استخراج HIV-RNA با استفاده از کیت High pure viral RNA kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) انجام شد. HIV viral load نمونه ها با روش real time PCR با استفاده از کیت Quantification of HIV (Primer Design Ltd, Millbrook Technology campus, Southampton, UK) تعیین شد. HBV-DNA با استفاده از کیت High Pure Viral Nucleic Acid kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) از نمونه ها استخراج گردید و سپس توسط real time PCR با استفاده از کیت artus HBV RG PCR kit (QIAGEN, Hamburg, Germany) و دستگاه

جدول ۱: مشخصات بیماران HIV مثبت با و بدون عفونت همزمان HCV

P value	Anti-HCV(-) (n=29)	Anti-HCV(+) (n=63)	بیماران HIV مثبت
	۱۸/۱۱	۸/۵۵	جنس (مذکر/مونث)
P<0.001	۳۲/۳ ± ۱۱/۸	۳۸/۷ ± ۸/۲	سن (سال)
P<0.001	(۳/۶)۱	(۷/۰۵)۴۳	منبع عفونت
	(۳/۶)۱	(۳/۳)۲	- معنادار تزریقی
	(۶/۴/۳)۱۸	(۱/۱/۵)۷	- هتروسکسوال
	(۱/۴/۳)۴	(۰)۰	- همسر الوده
	(۰)۰	(۹/۸)۶	- از مادر
	(۰)۰	(۳/۳)۲	- معنادار تزریقی و هتروسکسوال
	(۰)۰	(۰)۰	تزریق خون
	(۳/۶) ۱	(۰)۰	خالکوبی
	(۱/۰/۷)۳	(۱/۱/۶)۱	نامشخص
NS	۱/۸ ± ۱/۹	۱/۹ ± ۲/۱	log <sub>10</sub> HIV Viral load
NS	۳۶۵/۹ ± ۱۴۷/۸	۳۵۰ ± ۱۹۷/۴	CD4 count (cells/mm <sup>3</sup> )
NS	(۱/۱۷/۲)۵	(۲/۲۸/۶)۱۸	Isolated anti-HBc
NS	(۰)۰	(۶/۶)۴	HBsAg مثبت
P<0.001	(۲/۰/۷)۶	(۵/۰)۳۰	Anti-HBs
NS	۳۱ ± ۲۵/۱	۳۸/۵ ± ۳۱/۶	ALT (IU/l)

NS= non significant

## بحث

مطالعه اخیر فراوانی anti-HBc ایزوله و نقش آن به عنوان یک نشانگر سرولوژیک در تشخیص عفونت نهفته HBV را در نمونه های سرمی بیماران HIV مثبت با و بدون عفونت همزمان HCV نشان می دهد. افراد مبتلا به عفونت همزمان HCV بیش از بیماران HIV مثبت فاقد عفونت HCV ، anti-HBc ایزوله و عفونت نهفته HBV دارند. چندین تئوری در مورد مکانیسم احتمالی ایجاد anti-HBc ایزوله ذکر شده است که شامل ۱- عفونت گذشته با HBV که anti-HBs ایجاد نشده یا به سطوح غیر قابل اندازه گیری کاهش یافته ( ۱۹ ) ۲- مرحله window phase عفونت حاد HBV ۳- عفونت مزمن نهفته HBV با سطوح پایین HBsAg (۱۷، ۳) است. ارزش این الگوی سرولوژیک نا مشخص است. ارتباط بین سرولوژی مثبت HCV و anti-HBc ایزوله در مطالعات انجام شده در اروپا بر روی بیماران HIV مثبت و منفی مشاهده شده است (۲۰۳). بررسی بر روی بیماران HIV مثبت تایلندی نشان داد که عوامل خطر برای anti-HBc ایزوله سرولوژی مثبت HCV و تزریق وریدی مواد مخدر می باشد (۲۱). مطالعه Gandhi و همکاران نشان داد که سرولوژی مثبت HCV و سابقه تزریق وریدی مواد مخدر با یافتن anti-HBc در بیماران HIV مثبت قویا مرتبط می باشد. در این مطالعه رابطه قوی بین سرولوژی مثبت HCV و anti-HBc ایزوله ثابت شد به گونه ای که ۸۰٪ بیماران HIV و HCV مثبت دارای anti-HBc ایزوله بودند در حالیکه تنها ۱۶٪ افراد دارای HIV به تنهایی این آنتی بادی را نشان دادند (۱۷). مطالعه ای دیگر در ایالت متحده فراوانی anti-HBc ایزوله را مشابه بررسی Gandhi و همکاران گزارش کرد (۲۲). نتایج ما نیز نشان داد anti-HBc ایزوله در بیماران HIV و HCV مثبت شایعتر است که با نتایج این مطالعات تطبیق می کند (۲۱ و ۲۲).

مطالعات بر روی ارتباط بین عفونت HCV و عفونت نهفته HBV در بیماران HIV مثبت نتایج متناقضی را نشان می دهد (۲۵-۲۳). در یک بررسی عفونت نهفته HBV در ۳۳٪ افراد مبتلا به بیماری مزمن کبدی ناشی از HCV گزارش شد و در کسانی که دارای anti-HBc ایزوله بودند فراوانی بیشتری را نشان داد (۲۶). Laquano و همکاران دریافتند که عفونت نهفته HBV در ۶/۳٪ بیماران HIV و HCV مثبت و در بیش از ۱۶٪ افرادی که anti-HBc دارند مشاهده می گردد (۲۷). با وجود بررسی های متعددی که ارتباط قوی عفونت HCV و عفونت نهفته HBV را نشان داده است (۲۸ و ۲۹) Vitale و همکاران شیوع عفونت نهفته HBV را در بیماران دارای عفونت همزمان HCV ، ۲/۳٪ و در بیماران فاقد عفونت HCV ۶/۳٪ گزارش کردند (۳۰). بررسی ما نشان داد که عفونت نهفته HBV در بیماران HIV و HCV مثبت با anti-HBc ایزوله شایع تر از بیماران HIV مثبت فاقد عفونت HCV می باشد. به هر حال با توجه به محدود بودن تعداد بیماران ، اخذ نتیجه قوی آماری در مورد ارتباط عفونت HCV و عفونت نهفته HBV مشکل می باشد.

## نتیجه گیری

بیماران دارای عفونت همزمان HIV و HCV بیشتر از بیماران مبتلا به عفونت HIV به تنهایی دارای anti-HBc ایزوله هستند. حضور anti-HBc ایزوله در بیماران دارای عفونت همزمان HIV و HCV می تواند نشانگر عفونت نهفته HBV در این بیماران باشد. مطالعات بعدی بر روی میزان عفونت زائی و عواقب بالینی افراد HIV-HCV مثبت دارای الگوی سرولوژی و مولکولی عفونت HBV پیشنهاد می گردد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از انستیتو پاستور ایران به جهت حمایت مالی از طرح فوق قدردانی می نمایند.

## REFERENCES

1. Seddigh-Tonekaboni S, Waters JA, Jeffers S, Gehrke R, Ofenloch B, Horsch A, et al. Effect of variation in the common "a" determinant on the antigenicity of hepatitis B surface antigen. *J Med Virol* 2000; 60:113-121.
2. Weinberger KM, Bauer T, Bohm S, Jilg W. High genetic variability of the group-specific a-determinant of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum. *J Gen Virol* 2000; 81:1165-1174.
3. Grob P, Jilg W, Bornhak H, Gerken G, Gerlich W, Gunther S, et al. Serological pattern "anti-HBc alone" Report on a workshop. *J Med Virol* 2000; 62:450-455.
4. Zhang YY, Nordenfelt E, Hansson BG. Increasing heterogeneity of the 'a' determinant of HBsAg found in the presumed late phase of chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 9-15
5. Liang TJ, Baruch Y, Ben-Porath E, Enat R, Bassan L, Brown NV, et al. Hepatitis B virus infection in patients with idiopathic liver disease. *Hepatology* 1991; 13: 1044-1051

6. Chung HT, Lai CL, Lok AS. Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 25-29
7. Paterlini P, Gerken G, Nakajima E, Terre S, D'Errico A, Grigioni W, et al. Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1990; 323: 80-85
8. Hu K. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implication. *J Viral Hepat.* 2002; 9(4):243-57
9. Allain JP, Candotti D, Soldan K, Sarkodie F, Phelps B, Giachetti C, et al. The risk of hepatitis B virus infection by transfusion in Kumasi, Ghana. *Blood* 2003;101:2419-25
10. Zervou EK, Dalekos GN, Boumba DS, Tsianos EV. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion* 2001; 41:652-8.
11. Ren F, Li H, Zhao H. Studies on hepatitis B virus infection in blood donors with positive anti-HBc and negative HBsAg. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1998; 32: 7-9
12. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Costa X, Cotrina M, Galimany R, et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology* 2001;34:404-10
13. Neau D, Winnock M, Jouvencel AC, Faure M, Castera L, Legrand E, et al. Isolated antibodies against the core antigen of hepatitis B virus in HIV-infected patients. *HIV Med* 2004; 5:171-3.
14. Wedemeyer H, Cornberg M, Tegtmeyer B, Frank H, Tillman HL, Manns MP. Isolated anti-HBV core phenotype in anti-HCV positive patients is associated with hepatitis C virus replication. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:70-2.
15. Jilg W, Sieger E, Zachoval R, Schatzl H. Individual with antibodies against hepatitis B core antigen: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. *J Hepatol* 1995; 23:14-20.
16. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Costa X, Cotrina M, Galimany R, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 31:230-4.
17. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1602-5.
18. French AL, Operskalski E, Peters M, Strickler HD, Tien PC, Sharp GB, et al. Isolated hepatitis B core antibody is associated with HIV and ongoing but not resolved hepatitis C virus infection in a cohort of US women. *J Infect Dis.* 2007;195(10):1437-42
19. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988; 8:766-70
20. Weber B, Melchior W, Gehrke R, Doerr HW, Berger A, Rabenau H. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol* 2001; 64:312-9
21. Jongjirawisan Y, Ungulkraiwit P, Sungkanuparph S. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in HIV-1 infected patients and a pilot study of vaccination to determine the anamnestic response. *J Med Assoc Thai.* 2006; 89(12):2028-34.

22. Davaro RE, Cheeseman SH, Keroack MA, Ellison RT. The significance of isolated antibody to hepatitis B core antigen seropositivity in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 23:189–90.
23. Nunez M, Rios P, Perez-Olmeda M, Soriano V. Lack of ‘occult’ hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2002; 16:2099–2101.
24. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Luthy R, Opravil M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:6–13.
25. Santos EA, Yoshida CF, Rolla VC, Mendes JM, Vieira IF, Arabe J, 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(2):92-8
26. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999; 341:22–6.
27. Laguno M, Larrousse M, Blanco JL, Leon A, Milinkovic A, Martínez-Rebozler M, et al. Prevalence and clinical relevance of occult hepatitis B in the fibrosis progression and antiviral response to INF therapy in HIV-HCV-coinfected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24(4):547-53.
28. Squadrito G, Pollicino T, Cacciola I, Caccamo G, Villari D, La Masa T, et al. Occult hepatitis B virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 2006; 106:1326–1330
29. Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, Nakamura T, Kitajima N, Yamashita Y, et al. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: A prospective study. *Ann Intern Med*. 2007; 146:649–656.
30. Vitale F, Tramuto F, Orlando A, Vizzini G, Meli V, Cerame G, et al. Can the serological status of anti-HBc alone be considered a sentinel marker for detection of occult HBV infection? *J Med Virol*. 2008; 80(4):577-82