

DOI: 10.4274/mjima.2016.5

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2016;5:5

Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2016.5>

# Gaziantep Üniversitesi'ndeki HIV/AIDS Hastalarında Hepatit B ve Hepatit C Virüs Seroprevalansı

Seroprevalence of Hepatitis B and Hepatitis C Virus in HIV/AIDS Patients at Gaziantep University

Ahmet ŞAHİN, Sema Tekin ŞAHİN, Mustafa NAMIDURU, İlkey KARAOĞLAN, Vuslat BOŞNAK

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

## Öz

**Giriş:** İnsan immün yetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus-HIV) ya da AIDS (Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu-Acquired immune deficiency syndrome), hepatit B (HBV) ve C virüs (HCV) enfeksiyonu ile ilişkili morbidite ve mortalite üzerine majör bir etkiye sahiptir. İnsan immün yetmezlik virüsü/ HBV ve HIV/HCV ko-enfekte hastalarda fibroziste progresyon, siroz riskinde artış, son dönem karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom sadece HBV veya HCV ile enfekte hastalara göre daha yüksek oranda görülmektedir. Hepatosellüler karsinom aynı zamanda HIV (+) hastalarda HIV (-) hastalara göre daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda ortak bulaş yolları nedeni ile HIV/AIDS hastalarında HBV ve HCV'nin seroprevalansını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 2011-2016 arasında takipli 113 HIV/AIDS hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, HIV bulaş yolları, hepatit B'nin yüzey antijeni (HBsAg), anti-HBsAg, anti-HBcAg immünoglobulin (Ig) total ve anti-HCV seroloji sonuçları ve serum HBV DNA ile HCV RNA düzeyleri hasta dosyalarından elde edildi.

**Bulgular:** Toplam 113 HIV/AIDS hastasının 94'ü (%83,2) erkek, 19'u (%16,8) kadın idi. Yaş ortalaması 40,22 (±11,41) idi. Hastaların sekizinde (%7) HBsAg (+), 31'inde (%27,4) anti-HBcAg total Ig (+), altısında (%5) izole anti-HBcAg total Ig (+), 47'sinde (%41,5) anti-HBsAg ve üçünde (%2,6) anti-HCV (+) şaptandı. Hepatit B virüs ile enfekte hastaların hepsi heteroseksüel idi. Hepatit C virüs ile enfekte üç hastanın ikisi ise (%66,6) intravenöz ilaç kullanıcısıydı. İnsan immün yetmezlik virüsü/HBV ko-enfekte hastalarda siroz bulguları yoktu, ancak HIV/HCV ko-enfekte bir hastada karaciğer siroz bulguları mevcuttu.

**Sonuç:** Hepatit B virüs, HCV ve HIV'in ortak bulaş yollarından dolayı hepatitlerin serolojik ve virolojik belirteçleri, ko-enfeksiyonların tanı ve tedavisinde gereklidir. Ko-enfeksiyon kronik hepatiti progrese etmektedir. Bu durum, hastalarda siroz gibi olası komplikasyonları önlemek açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle HIV ile enfekte tüm hastalar HBV ve HCV açısından takip edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** HIV, hepatit B virüs, hepatit C virüs, seroprevalans, koenfeksiyon

## Abstract

**Introduction:** Human immunodeficiency virus (HIV) or acquired immune deficiency syndrome (AIDS) have major effect on the morbidity and mortality related with hepatitis B (HBV) and C virus (HCV) infections. Several observational studies suggest that HIV/HBV and HIV/HCV coinfecting patients may have higher rates of fibrosis progression and an increased risk of cirrhosis, end-stage liver disease, and hepatocellular carcinoma than patients with HBV and HCV infection alone. Hepatocellular carcinoma also occurs at an earlier age among HIV-infected patients compared to HIV-seronegative patients. In our study, we aimed to investigate the seroprevalence of HBV and HCV co-infections because of common transmission route in patients with HIV/AIDS.

**Materials and Methods:** We retrospectively evaluated 113 HIV/AIDS patients followed by the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic at Gaziantep University Şahinbey Training and Application Hospital between 2011 and 2016. Demographic data of patients, HIV transmission routes, enzyme-linked immunosorbent assay results of HBV surface antigen (HBsAg), anti-HBsAg, anti-HBcAg immunoglobulin (Ig) total and anti-HCV serology, and real-time polymerase chain reaction results of serum HBV DNA and HCV RNA levels were obtained from patient records.

**Results:** Ninety-four (83.2%) of 113 HIV/AIDS patients were male and 19 (16.8%) were female. The average age of the patients was 40.22±11.41 years. Eight patients (7%) were positive for HBsAg, 31 (27-4%) for anti-HBcAg total Ig, six (5%) for isolated anti-HBcAg Ig total 47 (41.5%) for anti-HBsAg and three (2.6%) subjects were positive for anti-HCV. All patients who were exposed to HBV were heterosexual. Of the three patients exposed to HCV, two (66.6%) were intravenous drug user. Symptoms of cirrhosis were not observed in HIV/HBV co-infected patients, while one HIV/HCV co-infected patient but one HIV/HCV co-infected patient.

**Conclusion:** Because of the common transmission routes of HBV, HCV and HIV, serologic and virologic markers of hepatitis are necessary for both diagnosis and treatment of co-infections. Co-infection affects chronic hepatitis progression. This is important to avoid possible complications such as cirrhosis. Therefore, all patients with HIV infection should be followed for HBV and HCV.

**Keywords:** HIV, hepatitis B virus, hepatitis C virus, seroprevalence, co-infection



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ahmet Şahin,

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Kliniği, Gaziantep, Türkiye E-posta: [ahmet27sahin@hotmail.com](mailto:ahmet27sahin@hotmail.com)

Geliş Tarihi/Received: 26.04.2016 Kabul Tarihi/Accepted: 04.08.2016

©Telif Hakkı, 2016 Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Published: 15 August 2016

## Giriş

İnsan immün yetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus-HIV) ve edinsel immün yetmezlik sendromu (Acquired immune deficiency syndrome-AIDS) hastalarında hepatit B (HBV) ve C virüs (HCV) ko-enfeksiyonu nedeniyle gelişen karaciğer yetmezliği mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biridir. Bulaş yollarının ortak olması nedeniyle HIV/AIDS enfeksiyonu ile HBV ve HCV enfeksiyonlarının birlikteliği sık görülmektedir<sup>[1]</sup>. İnsan immün yetmezlik virüsü/HBV ve HIV/HCV ko-enfeksiyonları, hem karaciğer yetmezliğinin ilerlemesine hem de HIV enfeksiyonunun ilerlemesine ve antiretroviral tedaviye (ART) bağlı karaciğer toksisite riskinde artışa yol açabileceğinden her iki enfeksiyon birlikte değerlendirilmeli ve uygun tedavi seçenekleri belirlenmelidir<sup>[2]</sup>. Okült HBV enfeksiyonu hepatit B'nin virüsün yüzey antijeni (HBsAg) (-) bir olguda HBV DNA'nın pozitif saptanması durumudur<sup>[3]</sup>.

Çalışmamızda HIV/AIDS olgularında HBV ve HCV enfeksiyonlarının birlikteliği ve bulaş yollarına göre ko-enfeksiyonların seroprevalansını tespit etmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 2011-2016 yılları arasında takipli toplam 113 HIV/AIDS tanılı hasta alındı. Olgularda HBV enfeksiyonu HBsAg, anti-HBsAg ve anti-HBcAg immünoglobulin (Ig) total; HCV enfeksiyonu anti-HCV serolojik göstergeleri "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) ile, HCV RNA ve HBV DNA ise gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi ile tarandı. Hastalarda HBsAg, anti-HBsAg ve anti-HCV antikorlarının saptanması için ticari ELISA testleri (Abbott Diagnostics, Architect System, ABD) üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygulandı. Hepatit B virüs ve HCV viral yükünün tespiti için, gerçek zamanlı PZR sistemleri (COBAS AmpliPrep, COBAS TaqMan HBV gerçek zamanlı PZR, COBAS TaqMan HIV-1 gerçek zamanlı PZR, ABD) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Hastaların laboratuvar sonuçları dosyalar ve elektronik arşivden elde edildi. Etik kurul onayı alındı (2016/109). Takipli tüm hastalar demografik veriler, başlangıç ve son CD4+ lenfosit düzeyleri, bulaş yolları ve eşlik eden viral hepatit açısından retrospektif olarak incelendi.

## Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 40,22 ( $\pm 11,41$ ) idi. Toplamda 94 (%83,2) erkek, 19 (%16,8) kadın hasta mevcuttu. Yüz altı olgu (%93,8) Türk vatandaşı iken, altı olgu (%5,3) Suriye, bir olgu (%0,8) ise Ukrayna vatandaşı idi. Ortalama tanı süresi 3,84 ( $\pm 3,19$ ) yıl idi. Hastaların 102'sinde (%90,2) heteroseksüel ilişki öyküsü mevcut

iken 11'inde (%9,8) ise homoseksüel ilişki öyküsü mevcuttu. Hiçbir hastada cerrahi bulaş yolu olarak saptanmamıştır. Beş yıllık takip süresinde dokuz (%7,9) hasta AIDS'e sekonder enfeksiyonlar nedeni ile hayatını kaybederken, 16 hasta çeşitli nedenlerle takibimizden çıktı, 88 hasta ise kontrollere gelmeye devam etmektedir.

Hepatit B ve HCV açısından serolojik olarak negatif olan hastalarda viral yük saptanmadığından hastaların hiçbirinde okült HBV ve HCV enfeksiyonu saptanmadı. Tüm olgularda HBV DNA çalışıldı. Toplam 113 olgunun sekizinde (%7) HBsAg (+), 31'inde (%27,4) anti-HBcAg total Ig (+), altısında (%5) izole anti-HBcAg total Ig (+) ve 47'sinde (%41,5) anti-HBsAg (+) saptandı (Tablo 1). İzole anti-HBcAg total Ig (+) olan hastalara HBV reaktivasyonu açısından altı ayda bir HBV DNA takibi yapıldı. Sekiz (%7) HBsAg (+) hastanın biri lamivudin bazlı, altısı tenofovir bazlı, biri ise entekavir bazlı tedavi alıyordu. Tamamında heteroseksüel cinsel ilişki öyküsü varken hiçbirinde intravenöz ilaç kullanımı yoktu. Tedaviye rağmen iki hastada HBV DNA pozitif. Hepatit B virüs/HIV ko-enfeksiyonu olan hastaların hiçbirinde karaciğer sirozu bulguları saptanmadı. Hepatit B açısından duyarlı olan hastalara HBV aşısı önerildi.

Üç (%2,6) hastada anti-HCV (+) saptandı. Bu hastaların ikisinde intravenöz ilaç kullanımı ve heteroseksüel ilişki öyküsü vardı. Tüm olgularda bir kez HCV RNA çalışıldı. Sadece birinde HCV RNA pozitif idi. Hepatit C virüs RNA'sı pozitif olan hastanın tanı anında CD4+ lenfosit düzeyi <200 hücre/mm<sup>3</sup> olduğundan ART'yi müteakiben bir ay sonra kronik HCV tedavisi başlandı. Hepatit C virüs/HIV ko-enfeksiyonu olan bir hastada (%33) kompanse karaciğer siroz bulguları vardı.

Çalışmamızda HIV/HBV ko-enfeksiyonlu hastalarda ART sonrasında HBV DNA düzeyi geriledi, CD4+ lenfosit düzeyleri ise yükseldi. Tanı anında HIV/HBV ko-enfeksiyonlu hastalarda CD4+ lenfosit düzeyi ortalaması 210 hücre/mm<sup>3</sup> iken, tedavi ile beraber bu değer 455 hücre/mm<sup>3</sup> saptandı.

## Tartışma

Ülkemizde yeni edinilen HIV/AIDS olgu sayısındaki artışlar ve viral hepatitlerle ortak bulaş yolları nedeniyle ko-enfekte

**Tablo 1. İnsan immün yetmezlik virüsü/edinsel immün yetmezlik sendromu olgularında hepatit B ve hepatit C virüs serolojisi**

Seroloji	Pozitif n (%)
HBsAg	8 (%7)
Anti-HBsAg	47 (%41,5)
Anti-HBcAg IgA total	31 (%27,4)
İzole anti-HBcAg Ig total	6 (%5)
Anti-HCV	3 (%2,6)
HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, Ig: İmmünoglobulin, HCV: Hepatit C virüs	

**Tablo 2. İnsan immün yetmezlik virüsü/edinsel immün yetmezlik sendromu ko-enfekte hastaların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması**

Hasta no	Tedavi öncesi HBV DNA IU/ml	Tedavi sonrası HBV DNA IU/ml	Tedavi öncesi CD4 hücre/mm <sup>3</sup>	Tedavi sonrası CD4 hücre/mm <sup>3</sup>
1	1500	0	42	255
2	40	0	70	127
3	4470	0	180	540
4	0	0	144	600
5	372 000	0	450	820
6	135	0	324	794
7	170 000 000	1000	441	460
8	1810	0	29	44

HBV: Hepatitis B virüs

olgular da artış gösterebilmektedir. İnsan immün yetmezlik virüsü/HBV veya HIV/HCV ko-enfeksiyonlu hastalarda sadece HBV veya HCV ile enfekte hastalara göre fibroziste progresyon, siroz ve hepatosellüler karsinom riskinde artış ve morbidite ve mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>[4-6]</sup>. Thio ve ark.'nın<sup>[7]</sup> çalışmasında HIV (+) olgulara bakıldığında HBsAg (+) olanlarda karaciğer hastalığı ile ilişkili mortalite 14,2/1000 hasta yılı, HBsAg (-) olanların ise 1,7/1000 hasta yılı olarak bildirilmiştir. Kirk ve ark.'nın<sup>[8]</sup> çalışmasında HIV/HCV ko-enfekte hastalardaki karaciğer fibrozisindeki progresyon HIV monoenfekte hastalara göre daha yüksek oranda bulunmuştur.

Dünya genelinde HIV ile enfekte olguların yaklaşık %10'unda kronik HBV görülmektedir<sup>[9,10]</sup>. ABD'de yapılan bir çalışmada 16,248 HIV/AIDS hastasında %8 oranında kronik HBV tespit edilirken, başka bir çalışmada HIV/AIDS hastalarının %33'ünde kronik HCV enfeksiyonu tespit edilmiştir<sup>[11,12]</sup>. Çalışmamızda HIV ile enfekte bireylerin %27,4'ünün HBV ile karşılaştığı, %7'sinde ise kronik HBV enfeksiyonu saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada HIV ile enfekte bireylerin %40'ının HBV ile karşılaştığı, %4'ünde ise kronik HBV enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir<sup>[13]</sup>.

Çalışmamızda HIV/HBV ko-enfeksiyonlu hastaların biri lamivudin bazlı, altısı tenofovir bazlı, biri ise entekavir bazlı tedavi alıyordu. Hastaların hiçbirinde daha önceden kronik HBV tedavi öyküsü yoktu. Karaciğer biyopsisi yapılmadan başlanan ART ile olgularımızın HBV DNA düzeyleri geriledi, CD4+ lenfosit düzeyleri ise yükseldi. Tanı anında HIV/HBV ko-enfeksiyonlu hastalarda CD4+ lenfosit düzeyi ortalaması 210 hücre/mm<sup>3</sup> iken, tedavi ile beraber bu değer 455 hücre/mm<sup>3</sup> saptandı (Tablo 2). Hastaların hiçbirinde karaciğer siroz bulguları yoktu. Matthews ve ark.'nın<sup>[14]</sup> yapmış olduğu çalışmada ko-enfekte hastalarda tanı anındaki CD4+ lenfosit sayısı ortalaması 36 hücre/mm<sup>3</sup> iken 24. haftada 133 hücre/mm<sup>3</sup>, 48. haftada ise 202 hücre/mm<sup>3</sup> düzeyine yükseldiği saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların HBV DNA seviyeleri de gerilemiştir. Kosi ve ark.'nın<sup>[15]</sup> çalışmasında ise 110 HIV/HBV ko-enfeksiyonlu olgunun %53'üne lamivudin, %38'ine tenofovir, %44'üne ise tenofovir + emtrisitabin bazlı tedavi verilmiş ve bu

olgularda HBV DNA seviyelerinde düşüş, CD4+ lenfosit sayılarında ise artış görülmüştür.

Çalışmamızda HIV/HBV ko-enfeksiyonlu hastaların tamamında bulaş yolunun cinsel temas olduğunu saptadık. Hepatit B virüs ile karşılaşan olgularımızın hiçbirinde intravenöz ilaç kullanım öyküsü yoktu. Olguların hepsinde heteroseksüel temas vardı. Konuyla ilgili bir çalışmada olguların %54'ünde heteroseksüel, %46'sında homoseksüel temas öyküsü bildirilmiştir<sup>[13]</sup>.

Çalışmamızda HIV/HCV ko-enfeksiyonu %2,6 saptandı. Başka bir çalışmada ko-enfeksiyon oranı %6 bulunmuştur<sup>[7]</sup>. ABD ve Avrupa'da bu oran %15-30 arasındadır<sup>[16,17]</sup>. Bu durum bulaş yoluna göre değişmektedir. İntravenöz ilaç kullanımı olan HIV/AIDS hastalarında HCV ko-enfeksiyonu %50-95 arasında görülmüştür<sup>[18]</sup>. Bununla birlikte HCV cinsel yolla nadir bulaşmasına rağmen bazı çalışmalar HIV ile enfekte homoseksüellerde cinsel yolla bulaş riskinin yüksek olduğunu vurgulamışlardır<sup>[19-21]</sup>. Çalışmamızdaki üç hastanın ikisinde (%66) intravenöz ilaç kullanımı ve heteroseksüel ilişki öyküsü vardı.

Çalışmamızda HIV/HCV ko-enfeksiyonlu üç hastanın birinde (%33) kompanse karaciğer siroz bulguları vardı. İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu HCV enfeksiyonunun seyrini olumsuz yönde etkilemekte ve karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalite oranları ko-enfekte hastalarda daha yüksek bildirilmektedir<sup>[5,22]</sup>. Ko-enfekte hastalarda, HIV (-) kronik hepatit C'lilere göre HCV'nin viral yükü daha yüksek, viral klirens daha düşük ve dekompanseasyona gidiş daha hızlıdır<sup>[23]</sup>. Ko-enfekte hastalarda ART ile aminotransferaz enzimlerinde yükselme görülebilmektedir, ancak uzun dönemde ART'nin kronik HCV kliniğini iyileştirdiği gösterilmiştir<sup>[24,25]</sup>. CD4 T-lenfosit düzeyi <200 hücre/mm<sup>3</sup> olan hastalarda öncelikle ART'nin başlanması ve CD4 T-lenfosit düzeyi yükseldikten sonra kronik HCV enfeksiyonu tedavisinin başlanması önerilmektedir<sup>[26,27]</sup>. Hepatit C virüs RNA'sı (+) olan kompanse sirotik olguya tanı anındaki CD4 T-lenfosit sayısı 150 hücre/mm<sup>3</sup> olduğundan önce ART başlandı, CD4 T-lenfosit düzeyi arttıktan sonra karaciğer

biyopsisi yapılmadan kronik HCV tedavisi planlandı. Genotip 3 HCV ile enfekte olan hastanın başlangıç HCV RNA düzeyi 1,7 milyon IU/ml iken, altı aylık pegile interferon alfa 2b ve ribavirin tedavisi sonrasında negatifleşti. Hepatit C virüs RNA'sı (-) ve CD4 T-lenfosit sayısı yüksek olan iki olguya ise kronik HCV tedavisi verilmedi.

Bu olguya sadece bir kez HCV RNA düzeyi bakmak çalışmamızın kısıtlılıklarındandı. Naggie ve ark.'nın<sup>[28]</sup> genotip 1 ve 4 HCV ko-enfekte, direkt etkili antivirallerin kullanıldığı 322 hastadan oluşan çalışmasında kalıcı virolojik yanıt oranı %96 bulunmuştur.

## Sonuç

Sonuç olarak HIV/AIDS hastaları HBV ve HCV yönünden taranmalıdır. İnsan immün yetmezlik virüsü viral hepatitlerin prognozunu olumsuz yönde etkilemekte olup ko-enfekte olgular günümüzde halen sorun olmaya devam etmektedir. Bu durum hastalardaki siroz gibi olası komplikasyonları önlemek açısından önem taşımaktadır. Ko-enfeksiyonların uygun zamanda uygun tedavi kararı hem tedavi yanıtının arttırılması hem de olası yan etkilerin azaltılabilmesi nedeniyle önem taşımaktadır.

## Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Protokol no: 2016/109), Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Medikal ve/veya Cerrahi ve/veya Tanısal Uygulama: Ahmet Şahin, Mustafa Namıdur, Vuslat Boşnak, Konsept: Ahmet Şahin, Mustafa Namıdur, Vuslat Boşnak, Dizayn: Ahmet Şahin, Mustafa Namıdur, Vuslat Boşnak, Veri Toplama veya İşleme: Ahmet Şahin, İlkay Karaoğlu, Vuslat Boşnak, Analiz veya Yorumlama: Ahmet Şahin, Sema Tekin Şahin, Vuslat Boşnak, Literatür Arama: Ahmet Şahin, Yazan: Ahmet Şahin, Vuslat Boşnak.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med*. 2007;356:1445-54.
2. Feld JJ, Ocamo P, Ronald A. The liver in HIV in Africa. *Antivir Ther*. 2005;10:953-65.

3. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2007;46:160-70.
4. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, Zilmer K, Vella S, Kirk O, Lundgren JD, Euro SG. 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.
5. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, Dabis F, Law MG, Pradier C, De Wit S, Akerlund B, Calvo G, Monforte A, Rickenbach M, Ledergerber B, Phillips AN, Lundgren JD. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1632-41.
6. Thio CL, Smeaton L, Saulynas M, Hwang H, Saravanan S, Kulkarni S, Hakim J, Nyirenda M, Iqbal HS, Laloo UG, Mehta AS, Hollabaugh K, Campbell TB, Lockman S, Currier JS. Characterization of HIV-HBV coinfection in a multinational HIV-infected cohort. *AIDS*. 2013;27:191-201.
7. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas DL, Multicenter ACS. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360:1921-6.
8. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, Balagopal A, Thomas DL. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:658-66.
9. Puoti M, Airolidi M, Bruno R, Zanini B, Spinetti A, Pezzoli C, Patroni A, Castelli F, Sacchi P, Filice G, Carosi G. Hepatitis B virus co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Rev*. 2002;4:27-35.
10. Patassi A, Benaboud S, Landoh DE, Salou M, Dagnra AC, Saka B, Krivine A, Meritet JF, Pitche P, Salmon-Ceron D. Hepatitis B infection in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Lome, Togo: Prevalence and molecular consequences. *S Afr Med J*. 2016;106:634-9.
11. Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*. 2003;188:571-7.
12. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol*. 2008;48:353-67.
13. Karaosmanoglu HK, Aydın OA, İnce ER, Nazlıcan Ö. Seroprevalence of Hepatitis B and Hepatitis C in Patients with HIV/AIDS. *Viral Hepatit Dergisi*. 2009;14:53-6.
14. Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, Amin J, Rerknimitr R, Petcharapirart P, Marks P, Sasadeusz J, Cooper DA, Bowden S, Locarnini S, Ruxrungtham K, Dore GJ. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/ HBV coinfecting antiretroviral naive individuals in Thailand. *Hepatology*. 2008;48:1062-9.
15. Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A, Peck-Radosavljevic M. Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-, tenofovir- and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfecting patients. *J Viral Hepat*. 2012;19:801-10.
16. Sherman KE, Rousster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2002;34:831-7.
17. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, Reiss P, Thiebaut R, Weiland O, Yazdanpanah Y, Zeuzem S, European Consensus Conference Jury. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol*. 2005;42:615-24.
18. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med*. 2003;138:197-207.
19. Cotte L, Chevallier Queyron P, Schlienger I, Traubad MA, Brochier C, Andre P, Zoulim F. Sexually transmitted HCV infection and reinfection in HIV-infected homosexual men. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33:977-80.

20. Ghosn J, Thibault V, Delaugerre C, Fontaine H, Lortholary O, Rouzioux C, Pol S, Chaix ML. Sexually transmitted hepatitis C virus superinfection in HIV/hepatitis C virus co-infected men who have sex with men. *AIDS*. 2008;22:658-61.
21. van de Laar TJ, van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, Ruys TA, van der Meer JT, de Vries HJ, Mulder JW, van Agtmael M, Jurriaans S, Wolthers KC, Coutinho RA. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis*. 2007;196:230-8.
22. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32:492-7.
23. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyendecker O, Boitnott J, Wilson LE, Vlahov D. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000;284:450-6.
24. Shafran SD. Early initiation of antiretroviral therapy: the current best way to reduce liver-related deaths in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:551-6.
25. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, Jurriaans S, Lange JM. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis*. 2002;186:23-31.
26. Avidan NU, Goldstein D, Rozenberg L, McLaughlin M, Ferenci P, Masur H, Buti M, Fauci AS, Polis MA, Kottlil S. Hepatitis C viral kinetics during treatment with peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV coinfecting patients as a function of baseline CD4+ T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:452-8.
27. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Brau N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*. 2007;21:1073-89.
28. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, Marks K, Luetkemeyer A, Baden RP, Sax PE, Gane E, Santana-Bagur J, Stamm LM, Yang JC, German P, Dvory-Sobol H, Ni L, Pang PS, McHutchison JG, Stedman CA, Morales-Ramirez JO, Brau N, Jayaweera D, Colson AE, Tebas P, Wong DK, Dieterich D, Sulkowski M, Investigators ION. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373:705-13.