

# Akut HBV enfeksiyonunda delta virus koinfeksiyon insidensi

Dr. Can Polat EYİĞÜN, Dr. Dr. Saim DAYAN, Aziz HACİBEKTAŞOĞLU

GATA, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde Ocak 1991-Kasım 1991 tarihleri arasında yatarak tedavi gören Akut Hepatitis B Virus (HBV) enfeksiyonlu 80 olguda Hepatitis Delta Virus (HDV) koinfeksiyon insidensi araştırıldı. Bilinen risk gruplarına dahil olmayan olguların 74'ü erkek, 6'sı kadın, yaş ortalaması ise 23,3 (16-67) idi. 3 olguda (%3,75) serolojik olarak Akut HBV/HDV Koinfeksiyon tanısı konuldu. Çalışmamızda Türkiye'deki Akut HBV/HDV Koinfeksiyon prevalansının araştırıldığı çalışmalar ile benzer sonuçlar bulundu. Ancak Türkiye'deki gerçek prevalansın gösterilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız, HBV enfeksiyonu geçirmekte olan tüm olgularda veya bu mümkün değilse Fulminant Hepatit ve Bifazik Hepatitli hasta gruplarında HDV markerlerinin araştırılması gerektiğini ve HBV/HDV profilaksisinin önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: **HBV, HDV, koinfeksiyon**

**H**DV ilk kez 1977 yılında Rizzetto ve ark. tarafından Torino'da kronik HBV enfeksiyonlu bir olgunun hepatosit çekirdeklerinde, yeni bir viral antijenin varlığını tesbit etmeleri sonucu ortaya çıkarılmıştır (1,2,3). HDV defektif bir RNA virusu olup, 36 nm. çapında Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ile çevrili Hepatit Delta Antijeni (HD Ag) olarak bilinen nükleokapsid proteini ve tek zincirli bir RNA molekülünden oluşur. HDV klinik tablosunu oluşturabilmesi ve dolayısıyla replike olabilmesi için HBsAg'ye ihtiyaç göstermektedir (2). HD Ag 24-27/27-29 kilodalton (KD) ağırlığında ve farklı aminoasit dizilimlerine sahip iki farklı proteinden oluşmaktadır (4). Hastalığın inkübasyon ya da akut faz döneminde serumda var olmasına karşın HBsAg ile kaplı olduğundan gösterilemeyebilir. Bu dönemde infekte hepatositlerin nükleusunda saptanabilir (5-7). HDV deterjanlara, konsantre sükröz ile dondurma-çözündürme işlemlerine ve yüksek pH değerlerine duyarlıdır (5,7). HDV enfeksiyonu; Koinfeksiyon, Süperenfeksiyon ve Kronik enfeksiyon olmak üzere üç farklı klinik seyir gösterir.

## SUMMARY: The incidence of acute HBV/HDV co-infection

The incidence of acute HBV/HDV co-infection was investigated in 80 patients with HBV infection who have been hospitalized and treated in GATA Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department. None were in known risky groups. Of all the cases, 74 were male and 6 female. The average age of the cases were 23.3 (16-67). Of all the cases, 3 (3.75%) were diagnosed as acute HBV/HDV co-infection by using serological method. In our study, the results were similar to the results of the other studies in which prevalence of HBV/HDV co-infection in Turkey were investigated. But more widespread studies are necessary to determine the exact prevalence in Turkey. Our study signifies the importance of HBV/HDV prophylaxies and the importance of investigation of HDV markers in all patients suffering from acute HBV infection. If this is not possible, they should be investigated at least in patient with fulminant hepatitis and/or biphase hepatitis.

Key words: **HBV, HDV, Co-infection**

Akut Koinfeksiyon; hem HBV, hem de HDV'nin kişiyi aynı anda infekte etmesiyle ortaya çıkan klinik tablodur. Inkübasyon dönemi 4-20 hafta arasında değişir (8). Bu klinik formun kendine özgü bir transaminaz (ALT) profili vardır. Bu profile oluşan ilk ALT piki HBV enfeksiyonuna, ikinci pik ise HDV enfeksiyonuna aittir (9). Klinik seyir diğer tip hepatitlerden biraz daha ağır seyreder, ancak büyük oranda spontan bir düzelme gösterir. Olguların ancak %2-5'i kronik forma dönüşür (4,10). Serolojik olarak akut koinfeksiyonda serum anti Hepatit Delta Ig M (Anti HD-Ig M) pozitifliğine rastlanır. Bu pozitiflik geçicidir ve hemen her zaman anti HBc Ig M pozitifliği ile birlikte bulunur. Anti HD Ig M oluşmadan önce serumda HD Ag ve HDV-RNA'yı saptamak mümkündür (2,3,11). 4-10 haftalık bir süre içerisinde anti HD Ig M düzeyinin kaybolmadığı buna karşılık giderek artan düzeylerde seyrettiği olgularda enfeksiyon kronikleşme eğilimindedir (4,7,12).

Akut HDV süperenfeksiyonu ise; hastanın daha önce aldığı ve yeteri kadar HBsAg üreten bir HBV enfeksiyonu esnasında alınan HDV ile ortaya çıkan klinik bir tablodur. Genellikle mevcut HBV'nin klinik tablosunu bozarak ve ilerlemesini

hızlandırarak kendini gösterir. Olguların %70-90'ında kronikleşme eğilimi söz konusudur (9,11,13,14).

Süperenfeksiyonun, koinfeksiyondan ayrımında serum anti HBc Ig M konsantrasyonu incelenmelidir. Süperenfeksiyon olgularında anti HBc Ig M konsantrasyonu ölçülebilir sınırların altındadır. Ayrıca hepatosit çekirdeklerinde HD Ag'nin gösterilmesi tanıda yardımcı faktörlerden bir tanesidir (11,15-17).

Kronik HDV enfeksiyonu; HBV taşıyıcılarında akut HDV süperenfeksiyonu büyük oranda (%70-90) kronik hepatit formlarından bir tanesine, çoğunlukla da kronik aktif hepatit ve 3-6 yıl içerisinde de siroza ilerler (9,11,14). HBV enfeksiyonu, süperenfeksiyon kronikleşmeye başladığı dönemde genellikle supresyona uğrar, serum HBsAg düzeyi giderek azalır. Kronik HDV enfeksiyonu olgularının tümünde anti HD Ig M titresi yüksektir ve anti-HD Ig G titresi de artma eğilimindedir.

Akut ve Kronik Delta Hepatitlerinin ayrımında anti-HD IgM formlarının tesbiti önem taşır, koinfeksiyon ve süperenfeksiyonun ayrımında önemi yoktur. Anti-HD Ig M'in yüksek moleküler ağırlıklı formu (19 S) çoğunlukla akut Delta Hepatitinde ağırlıklı olarak tesbit edilirken, kronik Delta Hepatitlerinde düşük moleküler ağırlıklı formu (7 S) bulunur (18).

HDV enfeksiyonu, Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Ortadoğu, Batı Afrika, Güney Amerika ve Güney Pasifik ülkelerinde epidemik olarak seyretmektedir (19).

Intravenöz ilaç bağımlıları, HIV enfeksiyonu olanlar, hemofiliyaklar gibi multipl transfüzyon uygulananlar, erkek homoseksüeller, alkolikler ve kronik hastalıkları nedeniyle uzun süre tedavi görenler HDV enfeksiyonu için risk gruplarını oluşturmaktadırlar (20-22). Gelişmiş ülkelerde HBV enfeksiyonunun insidensi düşük olmasına rağmen bu risk grubu olgular edeniyle rölatif olarak HDV enfeksiyon insidensi yüksektir. Örneğin ABD, İngiltere, Fransa, Hollanda ve Almanya gibi ülkelerde HBsAg taşıyıcılık oranı %1-2.5 arasında iken, HDV enfeksiyonuna rastlanma sıklığı %2-10 arasında değişmektedir (11,23).

HDV enfeksiyonunun serolojik tanısında, Enzym Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Immunoflourescence ve Dipstick Immunobinding Enzym Linked Immunosorbent Assay (DIA) yöntemleri kullanılabilir (24,25).

HDV enfeksiyonunun günümüzde etkin bir tedavisi yoktur. Rekombinant alfa interferon ( $\alpha$ -IFN) ile HDV replikasyonunda geçici bir inhibisyon elde edilebildiği ve karaciğer hasarının durdurulabildiği bildirilmiştir (26-31). Ayrıca yüksek reinfeksiyon oranının hiperimmunglobulin kullanılarak azaltıldığı ve ilk kez Rizzetto ve ark.nın

uygulamayı önerdikleri karaciğer transplantasyon çalışmalarının tedavide etkin olabileceği bildirilmektedir (1,11,27,32). HDV enfeksiyonundan korunmada en önemli yeri HBV enfeksiyonundan korunma oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın amacı HDV'nin koinfeksiyon formundaki hastalık insidensini inceleyerek ülkemizdeki epidemiyolojik durumunu ortaya koymak ve bu yolla enfeksiyonun topluma olan olumsuz etkilerinin azaltılmasına katkıda bulunabilmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1991-Kasım 1991 tarihleri arasında GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD'da yatarak tedavi gören ve akut HBV enfeksiyonu geçiren 80 olgudan HDV koinfeksiyonu insidensinin tesbiti amacıyla kan örnekleri alındı. Kan örnekleri iktter başlangıcından en az 10 gün sonra olmak üzere antekübital venden alındı ve en geç bir saat içerisinde 3000 rpm'de 3 dakika santrifüje edildikten sonra serum örnekleri ayrıldı, gerekli bilgiler kaydedildikten sonra -20 °C'de çalışılncaya kadar saklandı.

Çalışmaya alınan 80 olguda Serolojik markerler olarak, HDV ye ait; HD Ag, anti HD Ig M, anti HD (total), HBV ye ait; HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe ve anti HBc Ig M çalışıldı. Çalışmaların tümü GATA İmmunoloji Bilim Dalı laboratuvarında Mikro Enzym Immuno Assay (EIA) yöntemi ile ve Wellcome'nin Lot K 291210 96 testlik HD Ag, Lot K 297510 96 testlik anti HD (total), Lot K 29861 48 testlik anti HD Ig M (Dartfort United-Kingdom), Lot K 293810 96 testlik anti HBc Ig M kitleri ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 80 olgu, klinik, laboratuvar ve serolojik bulguları ile akut HBV enfeksiyonu tanısı kesinleşen olgulardır. 80 olgunun 3'ünde (%3,75) serolojik olarak akut HBV/HDV koinfeksiyonu tesbit edildi. Bu üç olgunun birinde HDV için patognomonik bir bulgu olan bifazik hepatit (bifazik transaminaz yüksekliği) saptandı. Diğer iki olguyu klinik ve laboratuvar bulguları ile diğer viral hepatit formlarından ayırdetmek mümkün değildi.

Koinfeksiyon tanısı konan olgularımızda bilinen risk faktörleri mevcut değildi. Çalışmaya dahil edilen olguların 74'ü (%92,5) erkek, 6'sı (%7,5) kadın ve yaş ortalaması 23,3 (16-67) idi. Serolojik olarak akut HBV/HDV koinfeksiyonu tanısı konan üç olgunun yaş ortalaması ise 18'idi. Olguların 67 sinde (%83,75) hastalık iktterli seyredirken 13 olgu (%16,25) anikterik seyretti. Üç koinfeksiyonlu olgumuzda da fulminant seyir gözlenmedi. HBeAg, olguların 65 inde (%81,25) pozitif, 15 inde (%18,75) negatif olarak bulundu.

HBeAg koinfeksiyon tanısı konulan üç olguda da pozitif idi. Olguların hiçbirinde serolojik olarak HD Ag pozitifliği saptanmadı.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

HDV infeksiyon epidemiyolojisi, HBV infeksiyon epidemiyolojisi ile paralellik gösterir. Ancak HDV akut koinfeksiyon şeklinde ortaya çıktığında bu infeksiyonun bulaşma hızı HBV infeksiyonuna benzer hız ve oranda değildir (2,33). HDV bulaşıcılık oranını, dünyanın pekçok yerinde infeksiyonun endemik olması, risk faktörü içeren popülasyonların bulunması, sosyoekonomik koşullar ve koşulların HBV infeksiyon insidensinden doğrudan etkilenmesi belirler.

HDV defektif bir virustur, klinik tablosunu oluşturabilmesi ve dolayısıyla replike olabilmesi için HBsAg'ye ihtiyaç göstermektedir (2). Ancak HBsAg'nin negatif olduğu izole akut delta hepatit olguları da bildirilmiştir (9,13,34).

Türkiye'de akut HBV/HDV koinfeksiyon insidensinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ökten ve ark. 27 HBsAg pozitif akut viral hepatitli hastada %7,4 (2 olgu) oranında delta antikör seropozitifliği saptamışlardır (35). Forzani ve ark. nın Türkiye'nin üç büyük ilinden toplanan HBV infeksiyonlu 92 olguda yaptıkları araştırmada 10 hastada (%10,9) anti HD (total) seropozitifliği saptamışlardır (36). Çolakoğlu ise 25 akut HBV infeksiyonu olgusunun hiçbirinde delta antikoru (total) pozitifliği saptayamamıştır (10). Çavuşlu'nun 1990'da 63 akut HBV infeksiyonu olan hastada yaptığı çalışmada 4 olgunun (%6,35) anti HD (total) yönünden pozitif olduğu beirlenmiştir (36). Balık ve ark. 1991 yılında yayınladıkları bir çalışmada 237 akut HBV infeksiyonlu hastanın 31'inde (%13,1) HDV infeksiyonu ile ilgili serolojik bulgular saptamışlardır (37). İzmir'de Badur ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada akut HBV/HDV koinfeksiyonu %11,5 oranında bulunmuştur (12).

Türkiye'nin coğrafi ve sosyoekonomik özelliklerine yakın şartların bulunduğu Yunanistan'da %14 (38), Irak'da %21,6 (39), Bulgaristan'da %7 (40), Romanya'da ise %22 (1) oranında akut HDV koinfeksiyonu saptanmıştır.

Biz ise Türkiye'nin değişik coğrafi bölgelerinde yaşayan olgulardan oluşan çalışma serimizde 3/80 (%3,75) oranında koinfeksiyon saptadık. Bu oran Türkiye genelindeki akut HBV/HDV koinfeksiyon insidensine yakın bir orandır.

Roingeard ve ark. Senegal'de HBsAg pozitif 47 hospitalize hastanın 22 sinde (%47) anti HD (total) pozitifliği saptamışlar ve bunların 8 inin (%36) koinfeksiyon olduğunu bildirmişlerdir (41). Amarapurker ve ark. ise yüksek risk grubundaki hastalarda yaptıkları bir çalışmada HDV infeksiyonlu 44 hastanın %59 unda koinfeksiyon, %41

inde ise süperinfeksiyon tesbit etmişlerdir (42).

Risk faktörleri dışında kalan gruplarda akut HBV/HDV koinfeksiyon insidensini araştıran çalışmalarda yaş ortalaması 24-36 arasında değişmektedir (43). Bizim çalışmamızda HDV koinfeksiyonu tanısı konan hastaların yaş ortalaması 18 olarak bulunmuştur, ancak çalışma grubumuzda askerlik çağındaki genç erişkinlerin çoğunlukta olması nedeniyle yaş ortalaması konusunda Türkiye geneline ait bir yargıda bulunmak gerçekçi olmaz.

Bombay'da yapılan bir çalışmada 425 hepatitli hastanın 39'unda fulminant tablo geliştiği, 31'inin ex olduğu, fulminant seyir gösteren vakaların 32'sinde HBV bulunduğu ve bunların da 20'sinde (%63) HDV nin eşlik ettiği bildirilmiştir (44).

HBV markerleri ile HDV koinfeksiyonu arasında nasıl bir ilişki olduğunu araştıran çalışmalar, HBeAg/anti-HBe pozitiflik oranlarını farklı bildirmektedir. Aceti ve ark. HDV infeksiyonunun, HBeAg negatif olanlarda (%60,9), HBeAg pozitif olanlara (%9,1) kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmiştir (45). HBeAg pozitif olgularda anti HD Ig M konsantrasyonu artmaya devam ediyor ve bu olgularda anti-HBe pozitifliği ortaya çıkmıyorsa infeksiyon kronikleşmektedir (3). Lau ve ark. kronik HDV infeksiyonunun HBsAg ve pre-S antijenini değil, HBeAg'nin intrahepatik ekspresyonunu suprese ettiğini bildirmişlerdir (46). Govindarajan ve ark.nın fulminan seyirli HBV/HDV koinfeksiyonlu 26 olgulu çalışmada 4 olguda (%15,4) HBeAg, 22 olguda ise (%84,6) anti-HBe pozitifliği saptanmıştır (33).

Fulminant hepatit formuna rastlamadığımız çalışmamızda, HBeAg pozitiflik oranı %81,25, anti-HBe pozitiflik oranı ise %5 olarak bulundu. Akut HBV/HDV koinfeksiyonu geçiren üç olgumuzda da HBeAg pozitif bulundu.

Akut HBV/HDV koinfeksiyonunun akut ve geç infeksiyon döneminde antijenemi ortaya çıkar ve serumda çok kısa bir süre de olsa HD Ag saptanabilir düzeylere ulaşır. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda akut koinfeksiyon ve süperinfeksiyon ile kronik infeksiyonlarda HDV antijenemisi serolojik olarak gösterilememektedir. Smedile ve ark.nın 441 olgulu bir çalışmada 9 olguda HBV/HDV koinfeksiyonu tesbit edilmiş ve bu 9 olgunun ancak birinde (%11,1) HD Ag pozitifliği saptanabilmiştir (47). Roingeard ve ark. 36 HDV infeksiyonlu hastanın 9'unda HD Ag pozitifliği (%25) saptamışlar ve 13 aylık periyotta 5 hastada persistan HD antijenemisi olduğunu göstermişlerdir (48). Salassa ve ark. 245 akut HBV infeksiyonlu hastanın 26'sında (%10,6) HDV infeksiyonu saptamışlar ve bunların da %69'unda HDV-RNA, HD Ag ve anti HD Ig M pozitifliğini, aynı zamanda birlikte saptadıklarını bildirmişler,

bu nedenle doğru etyolojik tanının akut faz serumunda mümkün olan tüm HDV markerlerinin (HDV-RNA, HD Ag ve anti HD Ig M) incelenmesi ile konulabileceğini belirtmişlerdir (49). Bizim çalışmamızdaki üç koinfeksiyonlu olgunun hiçbirinde serumda HD Ag pozitifliği saptanamamıştır.

HDV infeksiyonunun gerçek tanısı (koinfeksiyon veya süperinfeksiyon), biyopsi örneğinde HD Ag'nin gösterilmesi ve bu sonucun serolojik ve klinik bulgularla desteklenmesi ile konulur. Çalışmamızda serolojik yöntemlerin akut HDV koinfeksiyonu tanısındaki yeri incelenmiş ancak olguların karaciğer histopatolojileri araştırılamamıştır.

#### KAYNAKLAR

- Ergun AG, Miskowitz PF.: Hepatitis D. Viral Hepatitis, 1990; 88: 69-76.
- Toofnagle JH.: Type D (Delta) Hepatitis. JAMA, 1989; 261: 1321-25.
- Wu JC, Lea SD, Govindarajon S, Kung TW.: Correlation of Serum Delta RNA with Clinical Course of Acute Hepatitis Delta Virus Superinfection in Taiwan: A Longitudinal Study. J. Infect. Dis. 1990; 161: 1116-20.
- Hoepfich PD, Jordan MC.: Infectious Diseases. 4 th Edition, Vol. Z, New York, St. Louis, San Francisco, London, Sydney, Tokyo, JB. Lippincott Company Philadelphia. 5. Hoyer B, Bonino F, Ponzetto A, Denniston K: Properties of Delta-Associated Ribonucleic Acid. Viral Hepatitis and Delta Infection. (Eds) Werme G, Bonino F, Rizzetto M. New York, Alan R. Liss, Inc. 1989; 766-783.
- Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, Shih JW: Delta Agent: Association of Delta Antigen with Hepatitis B Surface Antigen and RNA in Serum of Delta-Infected Chimpanzees. Pro. Natl. Acad. Sci. USA, 1980; 77: 6124-28.
- Rizzetto M, Shih JW, Gerin JL.: The Hepatitis B Virus Associated Delta Antigen: Isolation from Liver, Development of Solid-Phase Radio Immunoassays for Delta Antigen and Anti-Delta and Partial Characterization of Delta Antigen. J. Immunol., 1980; 125: 318-24.
- Robinson WS.: Hepatitis D (Delta) Virus. Current Clinical Topics in Infectious Diseases. (Eds) Remington JS, Swartz MN. Me Graw-Hill Book Company, 1987; 84-98
- De Cock KM, Govin DS, Redeker AG.: Acute Delta Hepatitis without Circulating HBsAg. Gut, 1985; 26: 212-214.
- Çolakoglu M.: Türkiye'de Akut HBV'li hastalarda Delta Koinfeksiyon Oranı. AÜTF. Uzmanlık Tezi. Ankara, 1987.
- Gerken G, Meyer KH.: Chronic Hepatitis Delta Virus (HDV) Infection. Hepato-gastro-enterol., 1991; 38: 29-32.
- Badur S.: Hepatit D Virusü. Klimik Dergisi, 1988; 25-27.
- Caredda F, Antinori S, Pastecchia C, Coppin P, Rizzetto M.: Incidence of Hepatitis Delta Virus Infection in Acute HBsAg Negative Hepatitis. J. Infect. Dis., 1989; 159: 977-9.
- Krogsgaard K, Kryger P, Aldershvile J, Andersson P.: Delta Infection and Suppression of Hepatitis B Virus Replication in Chronic HBsAg Carriers. Hepatology, 1987; 7: 42-45.
- Bonino F, Smedile A.: Delta Agent (Type D) Hepatitis. Seminars in Liver disease, 1986; 255: 1443-46.
- Farci P, Gerin JL, Aragona M, Lindsey I, Crivelli O.: Diagnostic and Prognostic of the Ig M Antibody to the Hepatitis Delta Virus. JAMA, 1986; 255: 1443-46.
- Fedorchenko SV, Vozianova SV.: Ig M anti-HBc in the differential diagnosis of co- and HDV superinfection. Ter-Ark. 1991; 63(11): 55-8.
- Jardi R, Buti M, Rodriguez FF, Garcia LA, Sjogren MH, Esteban R, Guardia J.: Clinical Significance of two forms of Ig M antibody to Hepatitis Delta Virus. J. Clin. Microbiol. 1991; 29(9): 1873-6.
- Dimitrakakis M, Gust I.: Prevalence of Delta Infection in Australia and the Western Pacific Region. Viral Hepatitis and Liver Disease, (Ed) Zuckerman AJ. New York, Alan R. Liss, Inc. 1988; 433-435.
- Lange WE, Cone FJ, Snyder FR.: The Association of Hepatitis Delta Virus and Hepatitis B Virus in Parenteral Drug Abusers. Arch. Internal. Med. 1990; 150: 365-8.
- Pol S, Dubois F, Roingeard P.: Hepatitis Delta Virus Infection in French Male HBsAg Positive Homosexuals. Hepatology, 1989; 10: 342-5.
- Rosina F, Saracco G, Rizzetto M.: Risk of Posttransfusion Infection with the Hepatitis Delta Virus. Eng. J. Med. 1985; 312: 1488-91.
- Liaw YF, Chiu KW, Chu CM.: Heterosexual Transmission of Hepatitis Delta Virus in the General Population of an Area Endemic Hepatitis B Virus Infection: A Prospective Study. Infect. Dis., 1990; 162: 1170-72.
- Sumathy S, Thyagarajan SP, Latif R, Madanagopalan N, Raguram K, Rajasambandam P, Gowans E.: A Dipstick Immunobinding enzyme-linked Immunosorbent Assay for Serodiagnosis of Hepatitis B and Delta Virus Infections. J. Virol. Methods. 1992; 38(1): 145-52.
- Shattock AG, Morris MC.: Evaluation of Commercial Enzyme Immunoassays for Detection of Hepatitis Delta Antigen and Anti Hepatitis Delta Virus (HDV) and Immunoglobulin M Anti HDV Antibodies. J. Clin. Microbiol. 1991; 29(9): 1873-6.
- Theilman L, Goeser T.: Interactions of Hepatitis B Virus with Hepatocytes: Mechanism and Clinical Relevance Hepatogastroenterol., 1991; 38: 10-13.
- Ottobrelli A, Marzano A, Smedile A, Recchia S, Salizzoni M, Cornu C, Lamy ME, Otte JB, De Hemptinne B, Geubel A, et al.: Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation, Gastroenterology, 1991; 101(6): 1649-55.
- Muller-R.: Interferons in chronic viral hepatitis. Hepatogastroenterology. 1991; 38(1): 4-9.
- Tocci G, Antonelli L, Boumis E, Colaiacomo M, Guarascio P, Struglia C, Tossini G, Visco G.: Long-term Effects of Recombinant Leukocyte Alpha Interferon in the Treatment of Chronic Delta Hepatitis. Arch-Virol-Suppl. 1992; 4: 306-7.
- Botsvadze E, Kuznetsov VP, Aleksishvili MM, Gogichaishvili Sh.: The treatment of different forms of B and delta

- hepatitis with interferon preparations. *Ter-Ark. 1991*; 63 (11): 61-3.
31. Marzano A, Ottobrelli A, Spezia C, Daziano E, Soranzo ML, Rizzetto M.: Treatment of Early Chronic Delta Hepatitis with Lymphoblastoid Alpha Interferon: A Pilot Study. *Ital. J. Gastroenterol. 1992*; 24(3):119-21.
  32. Hopf U, Neuhaus P, Lobeck H, Konig V, Kuther S, Bauditz J, Bechstein WO, Blumhardt G, Steffen R, Neuhaus R, et al.: Follow-up of Recurrent Hepatitis B and Delta Infection in Liver Allograft Recipients After Treatment With Recombinant Interferon -Alpha. *J. Hepatol. 1991*; 13(3): 339-46.
  33. Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, Peters RL: Fulminant B Viral Hepatitis: Role of Delta Agent. *Gastroenterology, 1984*; 86:1417-20.
  34. Ghuman HK, Tribhuvan SR.: Acute delta hepatitis without hepatitis B surface antigen detectable in the blood. *J. Infect. 1992*; 25(3):317-9.
  35. Ökten A, Çakaloğlu Y, Yalçın S, Badur S, Boztaş G, Çetin ET.: Hepatit B Virus İnfeksiyonunda Delta Antikoru (Anti HD) Sıklığı ve Klinik Önemi. *Klinik Gelişim Dergisi, 1988*; 2:30-33.
  36. Çavuşlu Ş.: Ülkemizde Delta Hepatit Sıklığı ve önemi. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 1990.
  37. Balık İ, Onul M, Tekeli E, Caredda F.: Epidemiology and Clinical Outcome of Hepatitis D Virus Infection in Turkey. *Eur. J. Epidemiol. 1991*; 7(1):48-54.
  38. Sagnelli E, Felaco FM, Papicetta M.: Interaction between HDV and HBV Infection with the Hepatitis Delta Virus. *N. Eng. J. Med., 1991*; 312:1488-91.
  39. Rassam SV, Omar AR, Niazi MM.: Delta Virus Infection in Asymptomatic HBV Carriers and in Patients with Chronic Liver Disease in Iraq.: *Viral Hepatitis and Liver Disease. (Ed) Zuckerman AJ, New York, Alan R. Liss, Inc. 1988*; 421-4.
  40. Naoumov NV, Gueorgiev A, Ogayanov M, Maleev A.: Infection with Delta Virus in Patients with Fulminant Hepatitis B and Chronic HBsAg Carriers in Bulgaria. *Hepato-gastroenterol., 1986*; 33:49-51.
  41. Roingeard P, Sankale JL, Dubois F, Diouf A, Bacha A, Mboup S, Goudeau A.: Infection due to Hepatitis Delta Virus in Africa: Report from Senegal and Review. *Clin. Infect. Dis. 1992*; 14(2):510-4.
  42. Amarapurkar DN, Vishwanath N, Kumar A, Shankaran S, Murti P, Kalro RH, Desai HG.: Prevalence of Delta Virus Infection in High Risk Population and Hepatitis B Virus Related Liver Diseases. *Indian. J. Gastroenterol. 1992*; 11 (1):11-2.
  43. Mas A, Buti M, Esteban R.: Hepatitis B virus and Hepatitis D Virus Replication in HBsAg-Positive Fulminant Hepatitis. *Hepatology, 1990*; 11:1062-65.
  44. Banker DD, Desai P, Brawner TA, Decker RH.: Hepatitis Delta Virus Infection in Bombay. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1992*; 86(4):424-5.
  45. Aceti A, Mohamed OM, Paparo BS, Mohamud OM, Quaranta G, Maalin KA, Sebastiani A.: High Prevalence of Anti-Hepatitis Delta Virus Antibody in Chronic Liver Disease in Somalia. *Trans. R.Soc. Trop. Med. Hyg. 1991*; 85 (4):541-2.
  46. Lau JY, Portmann BC, Alexander GJ, Williams R.: Differential Effect of Chronic Hepatitis D Virus Infection on Intrahepatic Expression of Hepatitis B Viral Antigen. *J. Clin. Pathol. 1992*; 45(4):314-8.
  47. Smedile A, Rosina F, Saracco G, Rizzetto M.: Hepatitis B Virus Replication Modulates Pathogenesis of Hepatitis D Virus in Chronic Hepatitis D. *Hepatology, 1991*; 13: 413-16.
  48. Roingeard P, Dubois F, Marcellin P, Bernuau J, Bonduelle S, Benhamou JP, Goudeau A.: Persistent delta antigenaemia in chronic delta hepatitis and its relation with human immunodeficiency virus infection. *J. Med. Virol. 1992*; 38 (3):191-4.
  49. Salassa B, Daziano E, Bonino F, Lavarini C, Smedile A, Chiaberge E, Rosina F, Brunetto MR, Pessione E, Spezia C, et al.: Serological Diagnosis of Hepatitis B and Delta Virus (HBV/HDV) Coinfection. *J. Hepatol. 1991*; 12(1):10-3.