

B HEPATİTLİ HASTALARIN VE ASEPTOMATİK HBsAg TAŞIYICILARININ KORKULU RÜYASI: DELTA VİRUSU

DELTA VIRUSES: FRIGHTENING DREAM OF PATIENTS WITH B HEPATITIS AND OF ASYMPTOMATIC HBsAg CARRIERS

Orhan BAYLAN Çakır GÜNEY

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Anahtar Sözcükler: Hepatit Delta Virus (HDV), HBsAg, taşıyıcılık

Key Words: Hepatitis Delta Virus (HDV), HBsAg, carriers

ÖZET

Hepatit B Virus (HBV) ile infekte hastaların hayatlarını tehdit eden Delta Virus (Hepatit D Virus: HDV), subviral bir ajandır. Bu virusun HBV ile birlikteliğine göre; ko-infeksiyon, süperinfeksiyon ve kronik infeksiyonları vardır. Dünyada yaklaşık 10 milyonun üzerindeki bir insan kitlesi HDV ile infektidir. Son yıllarda dünyanın bazı bölgelerinde HDV infeksiyonu prevalansında azalmalar görülürken bazı bölgelerinde hala endemiktir. Hepatit D Virus, HBV gibi, çoğunlukla kontamine kan ve kan ürünlerinin parenteral verilmesiyle, daha az oranda vücut sıvıları ile yakın temas veya cinsel yolla bulaşmaktadır. İnfeksiyonlarının günümüzde halen etkili bir tedavisi yoktur. Bu nedenle korunma ön plandadır. Özellikle yüksek risk grubundaki kişilere HBV aşısı yapılması, HBV'nun yanısıra, HDV infeksiyonlarını da önlemektedir.

SUMMARY

Human Hepatitis Delta Virus (HDV), which infects humans only in the presence of a co-infecting Hepatitis B Virus (HBV), is a subviral agent. This agent, along with HBV, may cause co-infection, superinfection and chronic infections. More than 10 million people worldwide are infected with HDV and its helper virus, HBV. Recently, changes in HDV prevalence occur; while it decreases in certain areas, some new foci of HDV endemicity appear. The transmission of HDV, like HBV, frequently occurs by use of contaminated blood and its products, and less frequently by close contacts with body fluids and sexual contact. Currently, there is no efficient therapy for HDV infections, rendering prevention very important. The HBV vaccination, particularly for people at high risk, prevents HDV infections along with HBV.

GİRİŞ

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcıları ve HBV ile infekte hastalar, toplumun diğer fertleri için infeksiyon kaynağıdır, ancak onları da tehdit eden bir tehlike söz konusudur: Delta Virus (Hepatit D Virus = HDV) (1). Bugün dünya nüfusunun yaklaşık %5'i, HDV infeksiyonuna en duyarlı popülasyon olan kronik HBsAg taşıyıcılarıdır.

Bu HBV infeksiyon kaynağı olan 200 milyonun üzerindeki bir insan kitlesi demektir (2). Bunların da %5'in üzerindeki bir grupta aynı zamanda HDV infeksiyonu bulunduğu bildirilmektedir (3). Aseptomatik HBsAg taşıyıcılığının yüksek olduğu ve endemik kuşakta yer alan Türkiye'de, delta hepatitinin önemi gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır.

Tarihçe

İlk defa 1977 yılında Torino'da Rizzetto, Canese ve Arico (4) tarafından, yeni bir HBV antijen-antikor sistemi olduğu düşünülen, HBsAg pozitif kronik B hepatitli hastaların hepatosit çekirdeğinde immunofloresan (IF) yöntemle daha önceleri saptanmamış ve delta antijeni olarak isimlendirilen bir antijen ile serumlarında bu antijene karşı oluşmuş antikolar tanımlanmıştır. Bu antijen, non-B hepatitlerinde saptanamadığı gibi, her HBV infeksiyonunda da görülmemiştir. Hepatit D Virusunun, replikasyonu için HBV ile birlikte infeksiyon oluşturması gerektiği 1980'lere doğru yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır. Daha sonraları geliştirilen bir radioimmunoassay (RIA) ile hemofilili hastalarda ve ilaç bağımlılarında yüksek oranda anti-delta antikolarının varlığı saptanmıştır. Delta antijeninin virus benzeri bir partikülün iç komponenti olduğu 1980'lerin başlarında gösterilmiştir. Daha sonra dünyanın pek çok yerinde aynı antijen-antikor sistemi saptanmış; HDV'nun, tıbbi yönden farklı bir hepatit virusu olduğu ve delta veya tip D hepatiti denilen tabloya neden olduğu açıklanmıştır. Hepatit D Virusunu ile özellikle bitki virus satelitleri gibi bazı patojen bitki türleri arasında benzerliklerin bulunduğu 1984 yılında belirtilmiştir. Hepatit D Virusunu genomunun 1986 yılında yapılan sekans ve klonlama çalışmaları, hayvan virusları arasında HDV'nun farklılıklarını ortaya koymuş, aynı şekilde viroidleri içeren geniş bir grup olan bitki patojenlerine benzerliklerini ortaya çıkarmıştır. Böylece, meraklı bir gastroenterolog olan Rizzetto ve arkadaşlarının rastlantısal saptamaları, seyrek görülen ve oldukça ilginç bir insan patojeninin saptanması ile sonuçlanmıştır (5).

Viroloji

Hepatit D Virusunu, HBV'nun "subviral" doğal bir satelitidir (6). Sitopatik hepatit ajanı olan HDV, HBsAg varlığında çoğalarak infeksiyon oluşturabilen, 35-47 nm. çapında, 1700 nükleotit boyunda, 68.000 dalton ağırlığında hepatotrop bir virustur. Nükleokapsit çekirdeğini, HDV-RNA genomu ve hepatit D antijeni (HDAg); lipid zarfını ise HBsAg oluşturur (3, 7-11). Diğer hücreleri infekte etmeden önce virus, HBsAg ile çevrilip olgun forma dönmektedir (7). Hepatit D antijeni kodlayan RNA genomu (ssRNA), düşük molekül ağırlıklı olup tek zincirli, defektif, inkomplet, negatif polariteli, sirküler ve yaklaşık 1.75 kb. uzunluğundadır (1, 3, 5, 8, 10-21). En küçük pikornavirusunu RNA'sından daha küçük RNA'ya sahip olup RNA'nın sirküler yapısı, hayvan RNA viruslarının tipik linear yapısından farklıdır (3).

Tam bir HDV replikasyon döngüsü için zarf proteinlerini karşılayan yardımcı bir hepadnavirusa ihtiyaç vardır. Doğal olarak HDV, spesifik bir hepadnavirus -HBV- ile

birlikte infeksiyon oluşturması bakımından sadece insanlarda saptanmış, ancak HBV varlığında deneysel olarak primatlar da infekte edilmiştir. Kuzey Amerika'da yaşayan bir cins dağ sıçanına da (*Marmota monax*, HDV bulaştırılabilmektedir. Hepatit B Virusunu infeksiyonuna dirençli olan bu cins konakta, HDV replikasyonu için farklı bir hepadnavirustan faydalanılmıştır –woodchuck hepatit virusu: WHV– (6). Balcı ve ark. (22), HBsAg ve anti-HBs negatif 120 sağlık personeli ve kan vericiden ikisinin (%1.66) serum örneklerinde hepatit D antijeni (HDAg) pozitifliği saptamışlar, bunun açıklamasını da delta hepatitinin HBV dışındaki bir hepadnavirus varlığında oluşabileceği şeklinde yapmışlardır. Akarca ve ark. (23), HBsAg negatif 86 sirozlu hastanın dördünde (%4.7), Alkan ve Balcı (24) ise HBsAg negatif viral hepatit ön tanılı 60 hastanın birinde (%1.6) buldukları anti-HDV pozitifliklerini, HBsAg'nin saptanabilir sınırların altına inmiş olabileceğine bağlamışlardır. Dolayısıyla, kanında saptanmayacak düzeyde HBsAg ile birlikte HDAg taşıyan kan vericileri, HBsAg pozitif alıcılar için risk faktördür. Hepatit D Virusunu saptanamayacak kadar çok az HBsAg varlığında (10^{11} serum sulandırılmaları) bile çoğalabilmekte, HBsAg negatif saptanan vericilerden HBsAg pozitif alıcılara bulaşabilmektedir. HBsAg negatif bile olsa transaminazları yüksek olan kanlar kullanılmamalı ve vericilerde HBsAg ile birlikte anti-HDV antikoları da araştırılmalıdır (25).

Hepatit D Virusunu'da en sık rastlanan (%85) HBsAg formunun, S geni tarafından sentezlenen ve non viremik HBsAg portörlerinde bulunan, glikozillenmiş 24 kd ağırlığındaki (p24/GP275) en küçük HBsAg formu olduğu görülmüştür. Diğer HBsAg formları nadirdir. Halbuki komplet HBV viriyonlarının kılıfında, pre S ve S genlerinin sentezlediği büyük HBsAg formları çok daha yüksek oranda bulunmaktadır (26).

Virus henüz sınıflandırılmamıştır. Bu virusa en yakın benzerlik, yukarıda değinildiği gibi, infektif bitki virusoit, viroit ve satelit RNA'larında saptanmıştır (3, 8, 10, 21). Üç genotipi olup tüm dünyada yaygın olan genotip I'dir. Genotip II, Japonya ve Tayvan'da; genotip III ise sadece Amazon'larda fulminan hepatitle ilişkili olarak izole edilmiştir (26-28). Delta antijenlerinde; EDTA, deterjanlar, eter, nükleazlar, glikozidazlar ve asitlere muamele edilmesinden sonra herhangi bir aktive azalması görülmez, ancak alkaliler, tiyosiyanat, guanidin hidroklorid, triklorasetik asit ve proteolitik enzimler ile kısmen veya tamamen aktivite kaybı görülür (21).

Epidemiyoloji

Hepatit D Virusunu, HBV gibi, çoğunlukla kontamine kan ve kan ürünlerinin parenteral verilmesiyle, daha az oran

da vücut sıvıları ile yakın temas veya cinsel yolla bulaşmaktadır (3, 7, 8, 11-14, 19, 21, 26). Hijyenik olmayan koşullarda yaşama, akupunktur, açık yaralar ve sivrisinekler, HDV'nun epidemiyolojisine neden olabilmektedir (14). İnfeksiyonu için intravenöz (İV) ilaç bağımlıları, hemofili hastaları gibi sık kan transfüzyonu yapılanlar, hemodiyaliz hastaları ve hayat kadınları daha yüksek risk altındadır (5, 11, 12, 26). Batı Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, endemik bölge olmamasına ve sıklığı tam olarak bilinmemesine rağmen, İV ilaç bağımlılığı, multiple transfüzyon yapılan olgular, erkek eşcinseller ve Human İmmündeficiency virus (HIV) ile infekte olguların fazlalığı nedeniyle, HDV infeksiyon insidansı artmaktadır (5, 7, 11, 18). Aynı zamanda siroz, kronik hepatit, Diabetes mellitus, tüberküloz, romatoid artrit ve hematolojik hastalığı bulunan hastalar, HBV ve HDV infeksiyonlarının önemli bir kaynaklarıdır (29). Aile içi yakın temas ile de bulaştığına ilişkin kuvvetli kanıtlar vardır (21).

Hepatit B Virus infeksiyonuna paralel olarak HDV infeksiyonu da dünyanın her yerinde yaygındır (5, 12, 13, 26, 30, 31). HBsAg taşıyıcılığının sık olduğu toplumlarda HDV infeksiyonunun da sık olması beklenmekte iken yapılan bazı çalışmalar, HDV infeksiyonunun heterojen bir dağılım gösterdiğini ortaya koymuş, HBsAg taşıyıcılığı ile HDV sıklığı arasında direkt bir ilişki bulunmamıştır (12, 15, 16, 26). Örneğin, yüksek HBsAg taşıyıcılığı olmasına rağmen Uzakdoğu ülkelerinde HDV infeksiyonunun nispeten seyrek görülmesinin nedeni bilinmemektedir (15). İnfeksiyon; Akdeniz ülkeleri, Doğu Avrupa, Batı ve Güney Pasifik Adaları, Ortadoğu, Orta Asya, Orta ve Batı Afrika ile Güney Amerika'da, insanlar arası sıkı temas nedeniyle endemiktir (5, 12, 13, 18, 30). Hijyen koşullarının bozuk olduğu Venezuela, Kolombiya, Brezilya ve Peru yerlileri arasında şiddetli, sıklıkla ölümcül akut ve kronik HDV infeksiyonları görülür (5). İlk açıklandığı yer olan Akdeniz bölgesinde (ilk zamanlar HBsAg pozitif İtalyanlarda görülmüş) HBV ile infekte insanlar arasında endemik olduğu anlaşılmıştır (8, 11). Eldeki veriler HBV infeksiyonu gibi, HDV infeksiyonunun da orta endemik kuşakta yer alan Türkiye'de (Akdeniz ülkeleri; %10-30 pozitiflik) sık olması gerektiğini göstermektedir (13, 16, 26). Avrupa'daki ilk HDV infeksiyonu olgularından birinin İsveç'e giden bir Türk olması ilginç bir bulgudur (13).

Yurtdışı ve yurtiçi yapılan farklı gruplara ait HDV prevalans çalışmalarındaki oranlar, çalışmanın yapıldığı ülke ve bölgeler, çalışma gruplarının özellikleri (yaş, cinsiyet, sosyo-ekonomik koşulları, ilaç bağımlılık durumları, altta yatan hastalıklar, cinsel tercih, vb.) ile tanıda kullanılan testlerin özgüllük ve duyarlılıkları yönünden farklılıklarına (anti-HDV total-IgG-IgM testleri, doku veya serumda

antijen saptama ya da PCR ile HDV-RNA araştırılması) bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Anti-HDV'nun akut, kendini sınırlayan infeksiyonlardan sonra kaybolması nedeniyle prevalans çalışmaları muhtemelen minimum değer taşımaktadır (5). Örneğin, Topalaga ve ark. (32), Romanya'da asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında anti-HDV pozitifliğini %72.2 oranında saptamışlar iken, Türkiye'de Emri ve ark. (9) 19 asemptomatik kronik HBsAg taşıyıcısının hiçbirinde (%0) anti-HDV pozitifliği bulunmuşlardır. Farklı şekilde, Leblebicioğlu ve ark. (33) ise Samsun'da HBsAg pozitif hemodiyaliz hastalarında anti-HDV pozitifliğini %75 oranında bulmuşlardır.

Nakasone ve ark. (34), Japonya'da değişik grup 199 HBsAg pozitif bireyde %21.1 oranında anti-HDV pozitifliği saptamışlar, bu oranın yaş ve altta yatan karaciğer hastalığının şiddeti ile artış gösterdiğini belirlemişlerdir. Anti-HDV pozitiflik oranını asemptomatik taşıyıcılarda %10.6, kronik hepatitlerde %32.0, sirozlularda %40.0, hepatosellüler karsinomlu hastalarda ise %87.5 olarak bulmuşlardır. Rezvan ve ark. (19), HBsAg pozitif kan vericileri ve sağlıklı taşıyıcılarda %2.5, hemofililerde %33.3, hemodiyaliz hastalarında %44, kronik aktif hepatit ve sirozlularda %49.2, hepatosellüler karsinomlu olgularda ise %62.5 oranlarında anti-HDV pozitifliği elde etmişlerdir. Njoh ve Zimmo (35), ilaç bağımlısı HBsAg pozitif hastalarda anti-HDV pozitiflik oranını %13.6 bulmuşlardır. Sakugawa ve ark. (36), 50-59 yaşları arasındaki 195 HBsAg pozitif kişinin 46 (%23.6)'sında anti-HDV pozitif bulmuşlar, buldukları yüksek prevalansı, yaş artışına bağımlı olarak yeni kazanılan HDV infeksiyonlarından çok eski infeksiyonları yansıtmaya bağlamışlardır. Casey ve ark. (27), Peru'nun Amazon havzasında yaptıkları çalışmada, 84 akut HBV infeksiyonlu askerde anti-HDV pozitiflik oranını %64 olarak bulmuşlar, bu yüksek prevalansın orman ortamındaki odak şeklindeki HDV kaynaklarından oluşabileceğini düşünmüşlerdir.

Gelişmiş ülkelerdeki HDV sıklığında zamanla bir düşüş görüldüğü belirtilmektedir. Türkiye'de ise bu durum tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Kalinin ve ark. (29), 1081 HBsAg taşıyıcısında anti-HDV pozitifliğini %8.9 oranında saptamışlar, 16 yıl süren ve iki periyotta inceledikleri çalışmalarında anti-HDV antikor oranının sirozlu hastalarda %47.6'dan %15.4'e, kronik hepatitlerde ise %33.3'ten %8.3'e indiğini belirtmişlerdir. Huo ve ark. (37), Tayvan'da HBV taşıyıcıları arasında görülen HDV süperinfeksiyonunun temel olarak heteroseksüel ilişkiye bağlı olduğunu bildirmişler, 12 yıl süren ve üçer yıllık periyotlarda takip ettikleri çalışmada anlamlı bir düşüş saptamışlardır (sırasıyla %23.7, %15.5, %13.1, %4.2). Bu düşüş, cinsel yolla geçen hastalıklara karşı alınan aktif önlemlere ve tek kullanımlık enjektör promosyonlarına bağlanmıştır. Sagnelli ve ark. (38) ise İtalya'da

kronik hepatitin tüm formlarında yaptıkları anti-HDV prevalans çalışmalarında, oranı 1988 yılı için %23.4 bulunmuşlarken 1992 yılında %14.4 olarak saptamışlar ve bu düşüşü, kronik HBsAg taşıyıcısındaki azalmaya, aile yapısının küçülmesine, sosyo-ekonomik koşulların düzelmesine ve İV ilaç alışkanlığındaki kullanım değişikliğine bağlamışlardır.

Çakaloğlu ve ark. (2)'larına atfen, ülkemizde HBsAg pozitifliğinin, amatör kan donörlerinde yapılan taramalarda ortalama %4-5, donör dışı erişkin popülasyonda ise %5-9 arasında bulunduğu saptanmıştır. Bu oranın kırsal kesimde daha da arttığı (%13) belirtilmiştir. Tablo 1'de yurtiçi yapılan çeşitli çalışmalarda değişik gruplara ait anti-HDV pozitiflik oranları verilmiştir.

Göral ve ark. (39), literatürlerle kıyaslayarak, bir Akdeniz ülkesi olan ve Avrupa ile Orta Doğu arasında geçiş bölgesinde bulunan Türkiye'de, kronik B hepatitlerindeki anti-HDV pozitiflik oranlarının %30-50 civarında olmasını beklediklerini, Balık ve Onul (26) ise bu oranın %11-40 arasında değiştiğini belirtmişlerdir. Araştırılan pek çok yurtiçi prevalans çalışmasında anti-HDV pozitifliğinin, hasta ve taşıyıcı genelinde %2.9-33, asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında %0-11.2, akut HBV enfeksiyonlulara %0-37.5 oranlarında değişkenlik gösterdiği ve bu oranların kronik karaciğer hastalıklarında belirgin olarak (%6.8-53.4) arttığı görülmektedir (1, 9, 12-18, 26, 39, 44-46).

Balık ve Onul (26), yaptıkları çalışmada, HDV enfeksiyonunun erkeklerde kadınlara göre dört-beş kata varan düzeyde daha fazla gördüklerini belirtmişlerdir. Bunun yanısıra Hacibektaşoğlu ve ark. (18) ve Alkan ve Balcı (24)'nın

çalışmalarında olduğu gibi, Emri ve ark. (9), Dayan (45) ve Baylan ve ark. (44), genç erkek bireylerin çoğunluğunu oluşturduğu çalışmalarında cinsiyet ile Hepatit D Virusü insidensi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığını bildirmişlerdir. Hepatit D Virusü tüm yaş gruplarını infekte etmektedir. Bu virusun, İtalya'da HBV ile birlikte perinatal geçişinin sık olduğu, HBV'nun perinatal geçişinin sık olduğu Asya gibi dünyanın bazı bölgelerinde ise yaygın olmadığı bildirilmiştir. Amazon yerlilerinde tip D hepatiti, özellikle çocukları etkilemektedir. Gelişmiş ülkelerde HDV enfeksiyonu, hemofilili çocuklarda ve ilaç bağımlısı genç erişkinlerde görülür (5). Emri ve ark. (9) çalışmalarında, HBsAg ve anti-HDV pozitifliği saptanan hastaların, HBsAg pozitif ancak anti-HDV negatif gruba göre daha genç olduklarını saptamışlardır.

Patoloji

Türkiye'nin önemli sağlık problemlerinden birisi olan HBV enfeksiyonu, klinik ve prognoz açısından HDV enfeksiyonundan oldukça fazla etkilenmektedir. Son yıllarda HDV'na; fulminant hepatitlerde, kronik aktif B hepatitlerinde ve karaciğer karsinomlarında sıkça rastlanması, HDV'nun önemini daha da arttırmıştır (15). Virusun yol açtığı tablolar, zemindeki HBV enfeksiyonu ile yakından ilişkilidir (13, 26).

Hepatit D Virusü genomu, infekte karaciğerde HBcAg içermeyen hepatosit çekirdeklerinde yerleşim göstermektedir. Burada çoğaldıktan sonra hücre sitoplazmasına geçmekte, HBsAg kılıfını edindikten sonra dolaşıma karışmaktadır. Serumda HBsAg'den oluşmuş bir zarf

Tablo 1. Türkiye'deki çalışmalarda saptanan değişik gruplara ait anti-HDV pozitiflik oranları

Kaynaklar	Yıllar	Gruplar		
		Asemp. taşıyıcı	Akut HBV infek.	Kronik B hepatiti
Ökten ve ark. (13)	1988	%2.4	%7.4	%28, S:%34.2
Emri ve ark. (9)	1989	%0	%37.5	KAH:%33.3, Hdi:%10, S:%44.4, HCCA:%33.3
Balık ve Onul (26)	1990	%5.2	%8.8	KPH:%20, KAH/S:%36.4, Hdi:%41.7
Göral ve ark. (39)	1991	-	%22.8	%53.4
Çavuşlu (40)	1991	%1.05	%6.35	%32.14
Oğuz ve ark. (14)	1991	%4	-	%50, S:%37
Erbaş ve ark. (15)	1991	%2.4	%0	%31.5
Doğan ve Özkol (41)	1992	%11.2	%12.5	%25
Hacibektaşoğlu ve ark. (18)	1992	%3.8	-	KPH:%6.8, KAH:%30.4, S:%26.3
Felek ve ark. (12)	1994	%8.5	%7.3	%41.2, Hdi:%35.7
Turfan ve Arıkan (42)	1995	%3.0	%21.8	%51.7
Mert ve ark. (16)	1996	%2.5	%7.4	%14.6
Alkan ve Balcı (43)	1996	%8.57	%4	%20
Baylan ve ark. (44)	2000	%5.3	%17.9	%38.9

HDV: Hepatit D Virusü, HBV: Hepatit B Virusü, Hdi: Hemodiyaliz hastaları, KPH: Kronik persistan hepatit, KAH: Kronik aktif hepatit S: Siroz, HCCA: Hepatosellüler karsinom

içinde görülür. Çoğalmasında etkili bir enzimin saptanamamış olması, bu rolün muhtemelen viral RNA tarafından üstlendiği şeklinde yorumlanmaktadır (21). Delta hepatiti, diğer hepatit virusları ile oluşandan, daha ağır seyretmesi dışında önemli bir ayrıcalık göstermez. Ayrıca tek başına patojen olmaması, bu ağır tabloya HDV'nun katkısının ne kadar olduğunu saptamada güçlükler neden olmaktadır. Ancak HDV'nun hepatotoksik etkisi ile birlikte bağışık yanıtın da karaciğer hasarında önemli rolü bulunduğu bilinmektedir (5).

Hepatit D'de direkt patojenik değişiklikler HDV'nun çoğalma gösterdiği tek organ olan karaciğerle sınırlıdır. Akut ve kronik hepatit tablolarında inflamasyon ve hepatosellüler nekroz bulguları bulunur. Karaciğer histolojisinde, viral hepatitlerin diğer formlarından tip D hepatitini farklı kılacak farklı bir özellik yoktur. Karaciğer biyopsilerinde, akut HBV ve HDV infeksiyonlarında akut hepatit, kronik HBV infeksiyonu zemindeki akut HDV infeksiyonunda akut ve kronik hepatit, kronik HDV ve HBV infeksiyonlu hastalarda ise sadece kronik hepatit tablosu izlenmektedir. Akut hepatitte portal alanlarda ve parenkimada makrofaj ve lenfositlerin egemen olduğu inflamatuvar hücreler baskındır. Hepatositler şişmiş olabilir ve eozinofilik nekroz görülebilir. Patolojik değişiklikler, submasif veya masif nekrozun olabildiği daha şiddetli olgular dışında, sıklıkla yama tarzında ve fokaldır. Lenfosit, makrofaj ve histiyositlerin oluşturduğu portal alanlardaki inflamasyonun daha geniş olması, kronik viral hepatitte izlenen viral değişikliklerdir. Hepatositlerde nekroz, akut viral hepatit tablosuna göre daha az şiddetlidir ve tipik olarak periportal alanda izlenir. Özellikle Amazon yerlilerinde olmak üzere, tropikal bölgelerde yaşayanlarda görülen HDV infeksiyonunda hepatositlerde "morula hücresi" adı verilen mikroveziküler steatozozin neden olduğu karakteristik bir histolojik lezyon izlenmektedir. Buna benzer hücreler, Afrika ve İtalya'yı içeren başka bölgelerdeki ağır hepatit D hastalarında da izlenmiştir (5).

Hepatit D Virusunu, infekte hepatositlerde virus benzeri partiküller olarak görülemez. Doğal ve deneysel infeksiyonlarda sadece bir miktar nonspesifik elektron mikroskopik değişiklikler saptanmıştır. En iyi izlenen biyopsi örnekleri, deneysel olarak infekte edilen şempanzelerin karaciğer biyopsi örnekleridir. Sitoplazmik zarın ve mikrotübül yapılarının oluşturduğu sitoplazmik tübül yapı, en fazla değişikliklerin görüldüğü bölgelerdir. Viral hepatitin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Hepatit viruslarının hiçbirisinde tipik sitopatojenik etkisi gösterilmemiştir. Hepatositlerdeki hasarın immünolojik temele dayandığına inanılmaktadır (5).

Akut ve kronik tip D hepatitine ek olarak HDV infeksiyonunun latent infeksiyon denilen üçüncü bir infeksiyon

şekli açıklanmıştır. Son dönem kronik hepatit D'li hastaların ortotopik karaciğer transplantasyonlarından hemen sonra, çoğu hastada HDV replikasyon belirteçlerinin (HDV-RNA ve HDAg) saptandığı belirtilmiştir. Hepatit E Virusunun rekürrensine kadar bu hastalarda HDV'nun latent bir form halinde bulunduğu görülmektedir. Hepatit B Virusunu replikasyonunun bu hastalarda düşük düzeyde görülmesi yanısıra aynı zamanda latent HDV infeksiyonunun bulunduğu daha duyarlı testlerle gösterilmiştir (5).

Delta hepatitli hastalarda hepatosellüler karsinom gelişimi sık görülen bir durumdur. Ancak burada tümör oluşumundan HBV ve HDV'nun ne kadar sorumlu olduğu açıklanamamaktadır (21). Neoplazilerle ilişkisinin olmadığını söyleyenlerin bulunması (7) ve HDV-RNA'nın hepatosit genomuna integre olamaması nedeniyle HDV'nun direkt karsinojenik etkisinin olmadığına inanılsa da son gözlemler, HDV'nun HBV'na bağlı hepatosellüler karsinomda esas etiyolojiden bağımsız olarak yeni nekro-inflamasyonları oluşturması ile mitozu provoke ederek kanser oluşumunu hızlandırdığını ortaya koymuştur. Kronik HDV infeksiyonlu hastaların karaciğerinde, deltasızlara göre nükleer polipoidi ve displazi insidansının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, hepatositik mitotik aktivitede HDV'nun etkisine işaret etmektedir (47). Hepatosellüler karsinoma, virusun direkt etkisinden çok, kanser için bir risk faktörü olan sirozla da ilişkilendirilmiştir (5).

Bazı araştırmacılar replikasyon, bazıları da hepatotropizmi için HDV'nun HBV'na ihtiyaç duyduğunu belirtmektedirler. Bu konu, bugün için tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (12). Bunun yanısıra, HDV'nun HBV replikasyonunu ve HBsAg ekspresyonunu baskıladığı belirtilmekte; ayrıca HBsAg olumsuz iken bile infektif olabileceği bildirilmektedir (17, 24, 26). Hepatit D Virusunun HBV replikasyonunu baskıladığı HBV antijenlerine (HBeAg, HBsAg, intrahepatik HBcAg) bakılarak değerlendirilmiş; kronik HDV infeksiyonlu olguların serumlarında düşük titrelerde HBsAg saptanması, HBeAg'nin düşük/anti-HBe'nin yüksek prevalansı ve intrahepatik HBcAg'nin kaybolması (veya düşük oranda saptanması) gibi bulguların ortaya çıkması nedeniyle HDV varlığında HBV replikasyonunun inhibe olduğu düşünülmüştür. Aynı zamanda, HBV replikasyonunu ve infektiviteyi gösteren markerler içinde en özgül ve duyarlı olan HBV-DNA konsantrasyonunun, HDV/HBV ko-infeksiyonlu hastalarda, sadece akut HBV infeksiyonlu hastalara göre daha düşük oranda olduğu saptanmıştır (20, 26). Balık ve ark. (20), DNA probe teknolojisi ve moleküler hibridizasyondan oluşan "kantitatif radyoizotopik sıvı faz moleküler hibridizasyon tekniği" adı verilen bir test ile HDV infeksiyonu bulunan ve bulunmayan B hepatitli 30 hastanın serumlarında, HBV-DNA pozitivite oranını ve konsan

trasyonlarını karşılaştırmışlar, ko-infeksiyonlularda akut hepatit B'li hastalara göre HBV-DNA'nın daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğunu saptamışlar, süperinfeksiyon durumlarında ise pozitiflik oranının kronik hepatit B'li hastalara göre aynı şekilde düşük olduğunu bulmuşlar ve bu çalışma ile HDV'nun HBV replikasyonuna süpresif etkisinin bulunduğunu göstermişlerdir.

Mert ve ark. (48), aspartat aminotransferaz (AST, SGOT) ve alanin aminotransferaz (ALT, SGPT) düzeyleri altı aydan fazla sürede yüksek seyreden 130 hastanın 48 (%37)'inde HBsAg pozitifliği, dokuzunda (%7) anti-HDV pozitifliği, 19 (%14.5)'unda anti-HCV pozitifliği ve ikisinde (%1.5) ise HBsAg ile birlikte anti-HCV pozitifliği bulmuşlardır. Anti-HDV pozitif saptanan dokuz hastanın birinde kronik persistan hepatit, dördünde kronik aktif hepatit, kalan diğer dördünde ise karaciğer sirozunun gelişmiş olduğu histopatolojik olarak saptanmıştır. Şempanzelerde yapılan bir çalışmada (49); HDV, direkt hücre hasarı yaparken, HBV'nun ise konağın savunma sistemini bozması ile her iki virusun farklı ancak sinerjik etki gösterdiği anlaşılmıştır. Ojo ve ark. (50) ise, HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalarındaki HDV prevalansını %6.5 olarak düşük düzeyde saptamışlar ve hastalığın patogenezi HDV'nun minör role sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Klinik

Tip D hepatitinin klinik seyri değişkendir, ancak diğer viral hepatitlere göre genellikle daha şiddetlidir. Pre-ikterik dönem, 2-12 hafta arasında değişen inkübasyon döneminden sonra başlamakta, halsizlik, letarji, iştahsızlık, bulantı gibi nonspesifik klinik semptomları içermekte ve üç-yedi gün arasında sürmektedir. Pre-ikterik dönemde, ALT ve AST gibi biyokimyasal hepatit belirteçleri artmaktadır. Viral replikasyon genellikle bu dönemde azalmaktadır (5, 8, 21). İkterik dönemin başlangıcında sarılık görülebilir. Hastanın halsizlik ve bulantı yakınmaları devam eder. Serum bilirubin düzeyleri yükselir. Karaciğerin bilirubini konjuge edebilme ve atabilme kabiliyetinin azalmasının bir göstergesi olarak aynı dönemde kil renginde dışkı ve koyu idrar görülür. Klinik hastalığın daha ağır durumunda viral replikasyonun belirteçlerinin düzeyinde bir miktar azalma olduğu görülür. Akut, kendi kendisini sınırlayan infeksiyonlu hastalarda klinik semptomların azalmasıyla konvelasan dönem başlamaktadır. İştahsızlık ve bulantı nispeten erken dönemde görülür, ancak halsizlik ve letarji aylarca kalıcı olabilir. Akut viral hepatitin nadir bir sonucu olarak fulminant hepatit, akut hastalığın daha ağır formu olup viral hepatitin diğer tiplerine göre tip D hepatitte yaklaşık 10 kat fazla görülmektedir. Bu formda konsantrasyon gücülüğü, konfüzyon, uykuya eğilim, kişilik değişikliği gibi hepatik ensefalopati

bulguları, ağır olgularda ise anormal davranışlar, somnolans ve koma izlenir. Sarılık çok ileri düzeyde olabilir. Serum ALT ve AST değerleri, masif hepatik nekroz sonucu canlı hepatositlerin azalmasına bağlı olarak düşebilir. Fulminant hepatitte mortalite, yaklaşık %80'dir. Fulminant hepatit, ortotopik karaciğer transplantasyonu için bir indikasyondur. Kronik viral hepatit, tip D hepatitinin sık bir sonucudur. Semptomlar, sıklıkla daha hafif olmak üzere, akut hepatit tablosundaki gibidir. Serum ALT ve AST düzeyleri yükselmiştir. Ancak serum bilirubin ve albumin düzeyleri ile protrombin zamanı normaldir. Kronik tip D hepatitli hastaların yaklaşık %60-70'inde siroz gelişir. Bu oran, tip B ve C hepatitlerindeki siroz gelişimine göre yaklaşık üç kat daha yüksektir. Ölen hastaların büyük çoğunluğuna neden olan siroz ve karaciğer yetmezliğidir (5).

HDV infeksiyonu HBV infeksiyonunu gerektirdiğinden, HDV ile infekte bireylerde önceki HBsAg durumuna bağlı olarak klinik şekiller değişir. HDV infeksiyonu: 1) Akut HBV infeksiyonu ile birlikte akut HDV infeksiyonu (ko-infeksiyon), 2) Kronik HBV infeksiyonu (HBsAg taşıyıcılar, HBV'na bağlı kronik hepatit ve karaciğer sirozu gibi) olanlarda akut HDV infeksiyonu (süperinfeksiyon) ve 3) Kronik HDV infeksiyonu şeklinde sınıflandırılır (3, 12, 13, 18, 19, 21, 26, 39, 45).

Ko-infeksiyonlularda klinik, HBV infeksiyonuna benzerdir. Hepatit B Virus ve HDV'nun artan relatif titrelerine bağlı olarak bifazik transaminaz yükselmesi görülebilir ki bu tipik bir bulgudur. İlk artış, genellikle HBV'na bağlıdır. Ancak şempanzelerde yapılan deneysel çalışmalarda, HBV'na bağlı artışın HDV'na bağlı artışı takip edebileceğini göstermiştir. Ko-infeksiyonlarda akut HDV infeksiyonu, klasik akut HBV infeksiyonunun seyrini etkilememekte, %90-95 oranında iyileşmenin kendiliğinden olduğu görülmektedir. Ancak %5'den daha düşük oranda (%1-3) kronik delta hepatiti gelişebilmekte ya da ender olarak HDV fulminant gidişe neden olabilmektedir. İyileşen olgularda serumda HBsAg ve HDAg negatifleşmektedir (4, 5, 7, 13, 15, 21, 26). Akut, kendini sınırlayan HDV infeksiyonundan sonra immüniteye bağlı olarak tip D hepatitinin ikinci olguları bildirilmemiştir (5).

Nispeten kısa inkübasyonla seyreden süperinfeksiyon ve kronik delta hepatitlerinde ise HDV, HBV infeksiyonunun klinik seyrini ağırlaştırmakta, hastalık %70-90 oranında kronikleşmektedir. Fulminant hepatitten kaynaklanan ölüm oranı, dramatik olarak %12'lere kadar yükselebilmekte ve ölüm sıklıkla hastalığın başlangıcından sonraki 18 ay içinde görülmektedir. Süperinfeksiyon durumlarında, tek başına kronik B hepatitlerine göre, yoğun inflamatuvar aktiviteden kaynaklanan karaciğer yetmezliği ve erken siroz gelişme riski daha fazladır (5, 7, 8, 12, 13,

15, 18-20, 30, 39, 45). Süperinfeksiyonda yoğun bir HDV replikasyonu ve buna bağlı olarak kuvvetli antikor yanıtı sözkonusudur. Kronik hepatitlerde, HDV infeksiyonunun sık görülmesinin nedeni, iyi seyirli HBsAg taşıyıcılarında gelişen HDV süperinfeksiyonunun prognozu kötüleştirip kronik hepatite yol açması olarak yorumlanmaktadır (4, 11, 13, 15, 21, 26).

Kronik HDV infeksiyonu, çoğunlukla süperinfeksiyonu takiben gelişmektedir. Özgül IgG ve IgM antikorlarının yüksek titrelere devamlı varlığı, kronik HDV infeksiyonuna işaret eder (13, 15, 21, 26). Kronik delta hepatiti, kronik HBV ve HCV hepatitlerinden daha ağır seyretmektedir. Kronik delta hepatitinde, kronik aktif hepatit ve siroz gelişme olasılığı ortalama %60-70 oranındadır. İstatistiksel olarak siroz gelişiminin genellikle 10-15 yıl içinde gerçekleştiği, ancak bazı olgularda bu sürenin iki yıl kadar kısa olabileceği bildirilmektedir (21). Hepatit D Virusuna bağlı ölüm oranının %2-20 arasında değiştiği ve bu oranın, viral hepatit nedenleri arasında sonraki en fazla şiddetli etki yapan HBV'na göre 10 kat fazla olduğu bildirilmektedir.

Laboratuvar tanısı

Hepatit D Virusunun infeksiyonunun tanısı, karaciğer biyopsi örneklerinde (direkt IF veya immunoperoksidaz) veya serumda (RIA, ELISA, immunoblot) HDAg'nin gösterilmesi, daha pratik ve sık kullanılan şekli ile serum veya plazmada anti-HDV total, IgG veya IgM sınıfı antikorların (RIA, ELISA) saptanması ya da moleküler hibridizasyon yöntemleri ile HDV-RNA'nın saptanması sonucu konulmaktadır (3, 8, 13, 14, 18, 26).

Delta antijenemisi seyrek olarak saptanabilmekte, kronik antijenemisi ise bilinmemektedir (11). Floresin veya peroksidazla işaretli immunoglobulinler kullanılan direkt immunofloresans (veya immunoperoksidaz) yöntemleriyle karaciğerde HDAg gösterilebilir. Virus antijeni, hepatositlerin nükleusunda, nadiren de sitoplazmasında yer alır. Serum HDAg saptanması için ise RIA, ELISA ve immuno (Western) blotlar geliştirilmiştir. Virus antijeninin serumda gösterilebilmesi, HDAg'ni HBsAg ile kaplı olduğundan, serumun ancak bir deterjanla muamele edilmesi sonucu HBsAg'nin parçalanmasıyla mümkündür. İmmunoblotting testi, ELISA ve RIA yöntemlerine göre, HDAg'nin araştırılmasında daha duyarlıdır (5, 21, 26).

Viremi, aktif karaciğer hastalığı ile ilişkili olup virus replikasyonunun bir göstergesidir (5). Serum veya karaciğerde direkt olarak virusun RNA'sını göstermek amacıyla, rekombinant DNA tekniğiyle hazırlanmış klonlanmış komplemanter DNA (cDNA) molekülleri veya riboprobe deriveli cDNA kullanılan, hastalığın tanı ve tedavisinde duyarlı bir yöntem olarak moleküler hibridi

zasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Hepatit D antijeni ve HDV-RNA saptanması, delta viremisini ortaya koyan en duyarlı testlerdir. Diğer taraftan, HDV-RNA'nın araştırılmasında PCR'nun moleküler hibridizasyona göre daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (21, 26).

Akut tip D hepatitinin tanısı, bu virusun serolojik testlerine bağlıdır. Anti-HDV, akut infeksiyonun geç döneminde gelişir. Düşük titrelere ve geçici bulunur. Serumda anti-HDV IgM, HDV-RNA ve HDAg'ni saptayan testler, akut HDV infeksiyonunda daha güvenlidir. Ko-infeksiyonda viral replikasyonun tüm belirteçleri, erken konvalesan dönemde kaybolur. Anti-HDV IgM, hatta anti-HDV IgG iyileştikten sonraki birkaç ay içinde ortadan kaybolmaktadır (5, 7). Ko-infeksiyon tablosunun inkübasyon döneminin son günlerinde, HBsAg'nin ardından HDAg ve HDV-RNA ortaya çıkmaktadır. Tanısal bir belirteç olan anti-HDV IgM, klinik belirtilerin başlamasından birkaç gün sonra kısa bir süre için düşük titrede pozitifleşir ve birkaç ay sonra da serumdan kaybolur. Anti-HDV total ise, anti-HDV IgM'in ardından yükselir. Bu gösterge de düşük titrededir ve iyileşen olgularda, yani %95 olasılıkla bir müddet sonra HBsAg ile birlikte negatifleşir (11, 21). Anti-HDV total yanısıra anti-HDV IgM, doku ve serumda HDAg tayini, ko-infeksiyonun gerçek sıklığını gösterir. Bu testlerin aralıklı olarak tekrarlanması olguların atlanmamasını sağlar (4).

Hepatit D Virusunu süperinfeksiyonu, genellikle persistant HDV infeksiyonu ile sonuçlanır. Hepatit D Virusunu viremisinin bulguları, serumda preakut fazda görülür ve takiben akut fazda anti-HDV IgM ve anti-HDV IgG pozitifliği saptanır. Kronikleşmeye gidiş, anti-HDV IgG ve anti-HDV IgM'in yüksek düzeyleri ile ilişkilidir. Hepatit D Virusunu süperinfeksiyonlarında, sürekli HBsAg pozitifliği vardır. Bu tabloda da başlangıçta HBsAg pozitifliğine ek olarak anti-HDV IgM pozitifliği olur. Anti-HDV IgM önce yüksek titrededir, daha sonra azalır, yerini anti-HDV totala bırakır. İyileşen olgularda titrenin düşmesine karşın, kronikleşen hastalarda anti-HDV total ve anti-HDV IgM pozitifliği süreklilik gösterirler. Özellikle anti-HDV IgM, antiviral tedavinin izlenmesinde yararlı bir belirteçtir (21).

Tedavi ve korunma

Günümüzde akut ve kronik D hepatitinin etkili bir spesifik tedavisi yoktur. İmmunosupresif tedavinin klinik değerinin olmadığı bulunmuştur. Orta ya da düşük doz alfa-interferonun HDV replikasyonuna inhibitör etkisi gösterilmiş, ancak HBV infeksiyonundaki gibi yararlı etkilerinin sadece geçici olduğu anlaşılmıştır. Alfa-interferonun yüksek dozu (12 ay süreyle haftada üç kez dokuz milyon ünite veya 12 aya varan sürede günlük beş milyon ünite) ise daha fazla remisyon oranı sağlamış, ancak çoğu

hastada hepatit tablosu düzelse dahi tedavi sonrası HDV-RNA pozitifliğinin devam etmekte olduğu, kronik D hepatiti gelişebildiği ve %60-70 olguda nüks ettiği görülmüştür (3, 5, 21).

Ortotopik karaciğer transplantasyonu, fulminant akut ve kronik D hepatitinin son dönemlerinin tedavisinde nispeten kullanılabilir. Sonuçlar, kronik HBV enfeksiyonundan elde edilen tatminkar olmayan sonuçlardan biraz daha iyidir. Transplantasyondan kısa bir süre sonra bazı transplant hastalarında HDV replikasyonunun devam ettiği gösterilmiştir. Hepatit D Virusunu ve HBV enfeksiyonlu

hastalarda HBV'nun rekürrensi, saf HBV enfeksiyonuna göre daha az sıklıktadır (5).

Hepatit D Virusunu enfeksiyonunun, diğer viral hastalıkların çoğunda olduğu gibi radikal tedavisi olmadığından korunma ön plandadır. İyi bir korunma için hastalığın epidemiyolojisinin iyi bilinmesi gereklidir (15, 26). HBsAg taşıyıcılarında çevresel ve bariyer önlemlerin uygulanması, özellikle yüksek risk grubundaki anti-HBc total negatif kişilere hepatit B aşısı yapılması, HBV yanısıra HDV'na karşı da kişiyi koruyacaktır (3, 5, 21).

KAYNAKLAR

1. **Söyletir G, Babacan F, Göral M, Can A.** HBsAg taşıyıcılarında anti-delta antikoru sıklığı. *Mikrobiyol Bül* **1989**; 23: 97-101.
2. **Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S.** Türkiye'de hepatit B virusu enfeksiyonu seroepidemiolojisi (taşıyıcılık-seropozitiflik prevalansı). *Turkish Journal of Gastroenterohepatology* **1990**; 1: 49-53.
3. **Prescott LM, Harley JP, Klein DA.** *Microbiology*. 4th ed. New York: Mc Graw-Hill Co, **1999**: 758-60.
4. **Rizzetto M, Canese MG, Arico S.** Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis E virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut* **1977**; 18: 997-1003.
5. **Purcell RH, Gerin JL.** Hepatitis delta virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Field's Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, **1996**: 2819-29.
6. **Taylor JM.** Hepatitis Delta Virus and its replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Field's Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, **1996**: 2809-18.
7. **Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC.** *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, **1997**: 1220-3.
8. **Stack G, Bove JR.** Hepatitis viruses. In: Hsiung GD, Fong CKY, Landry ML, eds. *Hsiung's Diagnostic Virology*. 4th ed. New Haven: Yale University Press, **1994**: 301-4.
9. **Emri S, Bayraktar Y, Arslan V ve ark.** HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalarında delta hepatiti. *Hacettepe Tıp Dergisi* **1989**; 22: 341-50.
10. **Murphy FA, Kingsbury DW.** Virus taxonomy. In: Fields BN, Knipe DM, eds. *Fundamental Virology*. 2nd ed. New York: Raven Press, **1991**: 33-5.
11. **Rubin SJ.** Hepatitis viruses. In: Howard BJ, Klaas II J, Rubin SJ, Weissfeld AS, Tilton RC, eds. *Clinical and Patogenic Microbiology*. St. Louis CV Mosby Co, **1987**: 825-6.
12. **Felek S, Akbulut A, Işık A, Kılıç SS.** HBsAg pozitif değişik gruplarda delta antikoru prevalansı. *Mikrobiyol Bül* **1994**; 28: 328-32.
13. **Ökten A, Çakaloğlu Y, Yalçın S, Badur S, Boztaş G, Çetin ET.** Hepatit B virusu enfeksiyonunda delta antikoru (Anti-HD) sıklığı ve klinik önemi. *Klinik Gelişim* **1988**; 2: 30-3.
14. **Oğuz P, Şaşmaz N, Cengiz D, Onaran L.** HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalarında ve taşıyıcılarda delta hepatiti. *Gastroenteroloji* **1991**; 2: 138-40.
15. **Erbaş O, Gürbüz Y, Acar N, Acar Y, Aytan F.** HBV enfeksiyonlarında delta antikoru sıklığı. *Gastroenteroloji* **1991**; 2: 117-9.
16. **Mert A, Şentürk H, Otağ F ve ark.** Hepatit B virusu enfeksiyonunda delta antikoru sıklığı. III. *Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (7-9 Kasım 1996, Ankara)*'da. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, **1996**: P-46.
17. **Sertöz RY, Zeytinoğlu A, Erensoy S ve ark.** HBsAg olumlu ve olumsuz olgularda hepatit D virus serolojik göstergeleri. III. *Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, (7-9 Kasım 1996, Ankara)*'da. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, **1996**: P-47.
18. **Hacıbektaşoğlu A, Barut A, İnal A.** Kronik hepatit B virus taşıyıcılarında hepatit D virus enfeksiyon insidansı. *Mikrobiyol Bül* **1992**; 26: 224-32.
19. **Rezvan H, Forouzandeh B, Taroyan S, Fadaiee S, Azordegan F.** A study on delta virus infection and its clinical impact in Iran. *Infection* **1990**; 18: 26-8.
20. **Balık İ, Tekeli E, Yılmaz E.** Serumda HBV-DNA tayiniyle hepatit delta virusunun hepatit B virusu replikasyonuna süpressiv etkisinin gösterilmesi *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi* **1990**; 1: 121-5.
21. **Serter D.** *Virus, Riketsiya ve Klamidy Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **1997**: 201-4.
22. **Balcı İ, Güngör S, Baydar İ.** HBsAg taşıyıcılığında ve HBsAg negatif kişilerde HDAg seroprevalansı. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **1993**; 4: 7-10.
23. **Akarca US, Yönetçi N, Özacar T, Ersöz G, Batur Y.** Karaciğer sirozunda delta enfeksiyonu. *Gastroenteroloji* **1996**; 7:1-5.
24. **Alkan GN, Balcı İ.** HBsAg negatif şahıslarda HDV enfeksiyonlarının görülmesi. III. *Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (7-9 Kasım 1996, Ankara)*'da. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, **1996**: C-19.

25. **Arico S, Aragona M, Rizzetto M, et al.** Clinical significance of antibody to the hepatitis delta virus in symptomless HBsAg carriers. *Lancet* **1985**; 2: 356-8.
26. **Balık İ, Onul M.** HBsAg pozitif çeşitli gruplarda hepatit delta virus enfeksiyonunun prevalansı ve klinik özellikleri. *Ankara Üniv Tıp Fak Mec* **1990**; Prof. Dr. Behiç ONUL Özel Sayısı: 15-60.
27. **Casey JI, Niro GA, Engle RF, et al.** Hepatitis B virus (HBV)/Hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon Basin: The roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J Infect Dis* **1996**; 174: 920-6.
28. **Langon I, Fillon S, Pichout C, Hantz O, Trepo C, Kay A.** Analysis of a hepatitis delta virus isolate from the Central African Republic. *Res Viro* **1998**; 149: 171-85.
29. **Kalinin AI, Zhavoronok SV, Mikhailov MT, et al.** Viral hepatitis delta in the Republic of Belarus. *Zh Microbiol Epidemiol Immunobiol* **1998**; 6: 74-7.
30. **Colombo M, Cambieri R, Rumi MG, et al.** Long-term delta superinfection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. *Gastroenterology* **1983**; 85: 235-9.
31. **Govindarajan S, Kanel GC, Peters RL.** Prevalence of delta-antibody among chronic hepatitis B virus infected patients in the Los Angeles area: Its correlation with liver biopsy diagnosis. *Gastroenterology* **1983**; 85: 160-2.
32. **Tapalaga D, Forzani B, Hele C, et al.** Prevalence of the hepatitis delta virus in Rumania. *Hepatogastrol* **1986**; 33: 238-9.
33. **Leblebicioğlu H, Günaydın M, Cengiz K, İşlik İ.** Hemodiyaliz hastalarında hepatit belirleyicilerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bül* **1993**; 27: 321-6.
34. **Nakasone H, Sakagawa H, Shokita H, et al.** Prevalence and clinical features of hepatitis delta virus infection in the Miyako Island, Okinawa Japan. *J Gastroenterol* **1998**; 33: 850-4.
35. **Njoh J, Zimmo S.** Prevalence of antibody to hepatitis D virus among HBsAg positive drug dependent patients in Jeddah, Saudi Arabia. *East Afr Med J* **1998**; 75: 327-8
36. **Sakugawa H, Nakasone H, Shokita H, et al.** Seroepidemiological study on hepatitis delta virus infection in the Irapu Islands, Okinawa, Japan. *J Gastroenterol Hepatol* **1997**; 12: 299-304.
37. **Huo TT, Wu JC, Lin RY, et al.** Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: An analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol* **1997**; 12: 747-51.
38. **Sagnelli F, Stroffolini T, Ascione A, et al.** Decrease in HDV endemicity in Italy. *J Hepatol* **1997**; 26: 20-4.
39. **Göral V, Kankılıç H, Değertekin H, Oruç FC.** Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında anti-delta müsbetliği ve prognozla ilişkisi. *Gastroenteroloji* **1991**; 2: 353-7.
40. **Çavuşlu Ş, Keskin K, Koşan E, Yenen OŞ.** Ülkemizde delta hepatit sıklığı ve önemi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **1991**; 21: 129-36.
41. **Doğan Y, Özbal Y.** Hepatit D virusu enfeksiyonlarının sıklığı ve klinik önemi. *İnfek Derg* **1992**; 6: 125-9.
42. **Turfan M, Arkan E.** Akut ve kronik hepatit olgularında hepatit B ve hepatit D viruslarına ait serolojik belirteçlerin anlamları ve klinik önemleri. *İnfek Derg* **1995**; 9: 165-9.
43. **Alkan GN, Balcı İ.** Gaziantep yöresinde delta hepatit görülme sıklığının saptanması. *III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu (7-9 Kasım 1996, Ankara)'da*. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği, **1996**: C-18.
44. **Baylan O, Güney Ç, Serdar MA, Saraçlı MA.** HBsAg pozitif değişik gruplarda HDV antikor sıklığı. *İnfek Derg* **2000**; 14: 171-6.
45. **Dayan S.** Akut hepatit B virus enfeksiyonunda delta virus koinfeksiyon insidensinin incelenmesi [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, **1992**.
46. **Tecimer C, Dumaz R, Dumaz B, Temel İ, Günal S, Aladağ M.** Malatya yöresinde farklı gruplarda delta hepatit virüs enfeksiyonu. *Gastroenteroloji* **1993**; 4: 257-9.
47. **Sözen TH, Onul M, Balık İ, Özsan M.** Hepatit B virus karsinogenezinde delta virusunun rolü. *Ankara Üniv Tıp Fak Mec* **1990**; Prof. Dr. Behiç ONUL Özel Sayısı: 83.
48. **Mert A, Tabak F, Öztürk R, Gözükara Y, Özbay G, Şentürk H.** Sürekli AST ve ALT yüksekliliği olan hastalarda etyoloji. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* **1994**; 25: 481-5.
49. **Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, et al.** Transmission of hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis* **1980**; 141: 590-602.
50. **Ojo OS, Akonai AK, Thursz M, et al.** Hepatitis D virus antigen in HBsAg positive chronic liver disease in Nigeria. *East Afr Med J* **1998**; 75: 329-31.