

Hepatit Delta Virüsü Enfeksiyonu Seroprevalansı: Retrospektif Temelli Seroepidemiolojik Bir Değerlendirme

Seroprevalence of Hepatitis Delta Infection: Retrospective-Based Seroepidemiologic Assessment

Sena IZMIRLI¹, Deniz Gözde ÇELİK¹, Zeynep GÜNGÖRDÜ¹, Tevhide ZİVER¹, Mustafa ASLAN¹,
Suat SARIBAŞ¹, Reyhan ÇALIŞKAN¹, Pelin YÜKSEL¹, Bekir KOCAZEYBEK¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Giriş: Hepatit delta virüsü (HDV) HBV ile koinfeksiyon ya da süperenfeksiyon yapabilen önemli bir viral ajandır. Bu çalışmada Ocak 2005-Temmuz 2010 tarihleri arasında akut, kronik ve asemptomatik 6707 olguda anti-HDV pozitifliği değerlendirilmeye alınmıştır.

Materyal ve Metod: HBV ve HDV ile ilişkili testler ELISA ile değişik ticari kitlerle yapılmıştır.

Bulgular: HBsAg pozitif 6707 kişinin 308 (%4.5)'inde, akut HBV'li 28 kişinin %3.2'sinde, kronik HBV'li 4320 kişinin %4.4'ünde ve asemptomatik 2359 kişinin %5.1'inde anti-HDV pozitif saptanmıştır. Anti-HDV oranları yüzde olarak cinsiyet ve yaş gruplarında belirgin bir dağılım göstermemiştir.

Sonuç: HBsAg pozitif kişilerde saptanan anti-HDV oranı İstanbul bölgesinde Türkiye için öngörülen orta kuşak endemite oranlarından daha düşük olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit delta virüsü, Koinfeksiyon, Seroprevalans, Süperenfeksiyon

SUMMARY

Seroprevalence of Hepatitis Delta Infection: Retrospective-Based Seroepidemiologic Assessment

Sena IZMIRLI¹, Deniz Gözde ÇELİK¹, Zeynep GÜNGÖRDÜ¹, Tevhide ZİVER¹, Mustafa ASLAN¹,
Suat SARIBAŞ¹, Reyhan ÇALIŞKAN¹, Pelin YÜKSEL¹, Bekir KOCAZEYBEK¹

¹ Department of Medical Microbiology, Faculty of Cerrahpasa Medicine, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

Introduction: Hepatitis delta virus (HDV) is an important viral agent that causes co-infection or superinfection with hepatitis B virus (HBV). In this study we evaluated anti-HDV positivity in 6707 acute, chronic and asymptomatic cases between January 2005 and July 2010.

Materials and Methods: HBV and HDV tests were performed with different commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits.

Results: We determined anti-HDV positivity in 308 (4.5%) of 6707 HBsAg positive, 3.2% of 28 acute HBV, 4.4% of 4320 chronic HBV, and 5.1% of 2359 asymptomatic patients. Anti-HDV rates showed no distinctive percentage distribution among gender and age groups.

Conclusion: Anti-HDV rates in HBsAg-positive patients in Istanbul were determined to be lower than the moderate endemicity areas rates predicted for Turkey.

Key Words: Hepatitis delta virus, Co-infection, Superinfection, Seroprevalence

GİRİŞ

Hepatit delta virüsü (HDV) tek başına patojen olmayan, defektif bir RNA virüsü olup, 1977 yılında İtalya'da Rizetto ve arkadaşları tarafından hepatit B virüsü (HBV) pozitif kronik karaciğer hastalarının karaciğerinde saptanmıştır^[1,2].

HBV'den tamamıyla farklı, ancak konakta oluşturacağı enfeksiyon için HBV'ye gereksinim gösteren HDV, HBV ile birlikte akut (koenfeksiyon) ya da kronik HBV'li kişilerde sonradan akut süperenfeksiyon veya inaktif HBV taşıyıcılığında kronik HDV enfeksiyonu tablolarından sorumlu olabilir. Her ne kadar koenfeksiyon ve süperenfeksiyonun klinik formları birbirinden farklılık göstermese de hastaların prognozunda ileri dönem etkileri birbirinden farklılıklar gösterebilir. Özellikle akut hepatit tablosunu ağırlaştıran ancak birçok olguda kendiliğinden geçebilen HDV koenfeksiyonuna göre HDV süperenfeksiyonu kronik ya da asemptomatik HBV'li kişilerde tabloyu daha da ağırlaştırabilir. Bu durum özellikle Türkiye gibi HBV enfeksiyonunun sık olduğu ülkelerde önemlidir^[3-7].

Bu çalışmamızda Ocak 2005-Temmuz 2010 tarihleri arasındaki 5.5 yıllık dönemde Anabilim Dalımız Seroloji/ELISA laboratuvarına klinik olarak HBV ve/veya HDV enfeksiyonu kuşkusıyla başvuran olgularda retrospektif olarak HDV enfeksiyonlarının seroprevalansını belirlemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamız Ocak 2005-Temmuz 2010 tarihleri arasında, Anabilim Dalımız Seroloji/ELISA laboratuvarına klinik olarak HBV ve/veya HDV enfeksiyonu şüphesi ile hepatit belirteçleri [HBsAg, anti-HBc IgM, anti HBc (total), HBeAg, anti-HBe, anti HBs] ile anti-delta (total) testi yapılması amacıyla serumları gönderilen olgularda retrospektif olarak planlanmıştır.

Klinik bulgu ve belirtilerle, biyokimyasal değerler [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz, bilirubinler vb.] ve HBV ile ilişkili belirteçlere göre; akut (HBsAg ve anti-HBc IgM pozitif, ALT değeri normal değerlerin sekiz katı olan), kronik (en az altı aydır HBsAg pozitifliği devam eden, ALT değerleri normalin iki katından yüksek) ve asemptomatik [HBsAg $\geq$ 6 aydan pozitif anti-HBc IgM'si negatif, anti-HBe (total) pozitif ve ALT değeri normal değerler içinde] hepatit B enfeksiyonu profili gösteren 6707 kişide anti-HDV sonuçları değerlendirilmiştir^[8]. Bu olguların 6266'sının HBV ve HDV testleri birlikte, takip dosyalarında kronik HBV enfeksiyonu olduğu belirlenen 431 serumda sadece anti-delta (total) testi laboratuvarımızda yapılmıştır. Değerlendirmeye alınan 6707 olgunun 28 (%0.42)'i akut, 4320 (%64.4)'si kronik, 2359 (%35.2)'u asemptomatik hepatit idi.

Çalışmada HBV ve HDV ile ilişkili testler hastaların serumlarından yapılmış ve HBV ile ilişkili; HBsAg testi için Surase B-96(TMB)-GBC,Taiwan; anti-HBc (total) için anti-corase B-96, General Biologicals,Taiwan; anti-HBc IgM için anti-corase MB-96, General Biologicals,Taiwan; anti-HBs, HBeAg, anti-HBe ve anti-HDV (total) için DiaPro,Diagnostic Bioprobes, Milano, İtalya) ticari kitleri ile mikroELISA cihazında (Triturus, Grifols, İtalya) çalışıldı.

Sadece HBsAg testi, mikroELISA cihazında şüpheli pozitiflik saptanma durumunda makroELISA cihazında (Axym, Abbot Diagnostice, Almanya) tekrar çalışılmıştır. HBV ile ilgili tüm testlerin pozitiflik değerlendirmeleri ticari kitin prospektüs önerileri doğrultusunda yapılmış, makroELISA HBsAg pozitifliğinde ise "cut off" 2 değeri temel alınmıştır. Anti-HDV (total) pozitifliğinde 1.1 ve üzeri pozitif, 0.9 ve altı ne-

Tablo 1. Yıllara göre akut, kronik ve asemptomatik HBV'ilerde anti-delta pozitifliği

Yıllar/HBV ve/ veya HDV istenen olgu sayısı	Akut HBV				Kronik HBV				Asemptomatik HBV			
	HDV pozitif		HDV negatif		HDV pozitif		HDV negatif		HDV pozitif		HDV negatif	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
2005 (843)	2	22.2	4	21	26	14.7	492	11.9	12	9.9	307	13.7
2006 (1283)	2	22.2	5	26.4	35	19.6	750	18.2	25	20.7	466	20.8
2007 (1918)	1	11.1	3	15.7	46	25.8	1357	32.7	32	26.5	479	21.5
2008 (1022)	1	11.1	2	10.6	25	14	566	13.6	23	19	405	18
2009 (969)	2	22.2	4	21	27	15.2	578	13.9	19	15.7	339	15.2
2010 (673)	1	11.1	1	5.3	19	10.7	399	9.7	10	8.2	242	10.8
* Temmuz 31'e kadar												
Toplam (6707)	9	100	19	100	178	100	4142	100	121	100	2238	100

HBV: Hepatit B virüsü, HDV: Hepatit delta virüsü.

gatif, 0.9 ile 1.1 arası eşik değer olarak değerlendirilip, test tekrarlanmıştır. Çalışmamızda alınan tüm olguların yaş ve cinsiyet durumları da anti-HDV pozitifliği ile birlikte değerlendirmeye alınmıştır.

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago) kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Beş buçuk yıllık değerlendirmemizde; akut HBV'li 28 olgunun 9 (%32)'unda, 4320 kronik HBV'li olgunun 178 (%4.12)'inde; 2359 asemptomatik HBV'li olgunun 121 (%5.2)'inde ve toplam 6707 olgunun 308 (%4.5)'inde anti-HDV pozitif saptanmıştır (Tablo 1).

Akut, kronik ve asemptomatik toplam 4323 erkek olgunun 181 (%4.2)'inde, 2384 kadın olgunun 127 (%5.3)'sinde anti-HDV pozitif saptanmıştır (Tablo 2).

Anti-HDV pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; anti-HDV'si pozitif akut HBV'li (koinfeksiyon) olgu sayısının en fazla üç olgu ile 38-48 yaş grubunda, kronik HBV'li/anti-HDV pozitif (süperinfeksiyon) olgu sıklığı en fazla 60 olgu ile 49-59 yaş grubunda ve asemptomatik HBV/anti-delta pozitif olgu sıklığı ise 60 olgu ile 38-48 yaş grubunda belirlenmiştir (Tablo 3). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu yaşla seroprevalansın değişmediği görülmüştür ($p > 0.005$). Yıllara göre HBV ve HDV olguları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.005$). Ayrıca, cinsiyet yönünden incelendiğinde HBV ve HDV seroprevalansı arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.005$).

TARTIŞMA

Dünyanın tüm coğrafik bölgelerinde infeksiyon kaynakları ve bulaş yolları itibarıyla benzerlik gösterdiği HBV infeksiyonlarına paralel olarak yaygınlık gösteren ve kompleks bir epidemiyolojiye sahip olan HDV sıklığı, HBV taşıyıcılığının sık olduğu toplumlarda benzer bir oranda beklense de yapılan bazı seroepidemiolojik çalışmalarda HDV'nin heterojen bir dağılım gösterdiği ve HBsAg taşıyıcılığı ile HDV seropozitifliği arasında direkt bir ilişkinin bulunmadığı ileri sürülmüştür^[9-11]. Yüksek HBV taşıyıcılığı olmasına karşın Uzakdoğu ülkelerinde HDV prevalansının düşük olmasının nedeni bilinmemekte, hijyen koşullarının bozuk olduğu Orta ve Güney Amerika ülkelerinde (Venezuela, Kolombiya, Brezilya ve Peru) yerli halk arasında akut ve kronik HDV infeksiyonları sık

Tablo 2. Anti-HDV pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı

HBV enfeksiyon paternleri	Anti-Delta			
	Pozitif		Negatif	
	Sayı	%	Sayı	%
Akut HBV (n= 28)				
Erkek (n= 17)	5	29.4	12	70.6
Kadın (n= 11)	4	36.3	7	63.7
Kronik HBV (n= 4320)				
Erkek (n= 2717)	134	5	2583	95
Kadın (n= 1603)	44	2.7	1559	97.3
Asemptomatik HBV (n= 2359)				
Erkek (n= 1589)	42	2.6	1547	97.4
Kadın (n= 770)	79	10.3	691	89.7

HDV: Hepatit delta virüsü, HBV: Hepatit B virüsü.

Tablo 3. Anti-HDV pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	HBV enfeksiyon paternleri					
	Akut HBV (n= 28)		Kronik HBV (n= 4320)		Asemptomatik HBV (n= 2359)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
5-15	-	-	13	7.4	3	2.5
16-26	1	11.1	24	13.5	12	9.9
27-37	2	22.2	25	14	32	26.5
38-48	3	33.3	42	23.6	60	49.6
49-59	2	22.2	60	33.7	11	9
60-70	1	11.1	10	5.6	3	2.5
71-81	-	-	4	2.2	-	-
Toplam	9	100	178	100	121	100

HDV: Hepatit delta virüsü, HBV: Hepatit B virüsü.

ve ölümcül seyretmektedir. Bunların yanı sıra bizim ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkeleri, Doğu Avrupa, Batı ve Güney Pasifik Adaları, Orta Doğu, Orta Asya gibi bölgelerde insanlar arası sıkı temasa bağlı HDV enfeksiyonu endemik olarak görülmektedir^[9,11,12]. Çeşitli ülkelerde yapılan seroprevalans çalışmalarında oranların farklılık gösterdiği; ülke ve bölgeler arası farklılığın çalışma gruplarının yaş, cinsiyet, sosyoekonomik koşullar, altta yatan hastalıklar, cinsel tercih ve ilaç bağımlılığı gibi özellikleriyle tanımlanan testlerin duyarlılık ve özgüllük yönünden farklılığına bağlı olabileceği düşünülmekte-

dir^[9,13]. Toplumdaki HBV endemitesine göre dört ayrı gruba ayrılan ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinin orta endemik kuşak içinde olduğu değerlendirilmeleri yapılan HDV enfeksiyon seroprevalansının, İstanbul'da yapılan bu retrospektif değerlendirmesinde; akut, kronik ve asemptomatik HBV klinik tanısıyla örnek gönderilen 6707 kişinin 308 (%4.5)'inde, akut hepatit B'lilerin %3.2'sinde, kronik hepatit B'lilerin %4.4'ünde ve asemptomatik hepatit B'lilerin %5.1'inde anti-HDV pozitif saptanmıştır. Bu oranlar; ülkemiz için belirlenmiş ve orta kuşak endemite oranı olarak kabul edilen genel %10-30 oran-

ları, akut HBV'lilerde %7-60, kronik HBV'lilerde %30-60, asemptomatik HBV'lilerde %10-19 oranlarıyla karşılaştırıldığında; total anti-HDV oranı (%4.7) ile kronik ve asemptomatik hepatit B'lilerdeki oranlarımız (%4.4 ve %5.1) çok düşük olup, neredeyse düşük endemisite oranlarını göstermektedir.^[13-15]

Ülkemizde yapılan bazı seroepidemiolojik çalışmalar irdelendiğinde Gündüoğlu ve arkadaşlarının 2006 yılında 184 HBsAg pozitif asker ile yaptıkları çalışmalarında; 39 akut HBV'li olgunun 3 (%7.69)'ünde 145 kronik HBV'li olgunun 36 (%24.8)'sında anti-HDV pozitifliği saptanmıştır.^[16] İskender ve arkadaşları Ankara'da çalışmaya aldıkları 86 HBsAg pozitif kişinin 2 (%2.33)'sinde anti-HDV'yi pozitif olarak bulmuşlardır.^[17] 2002 yılında Arıbaş ve Tekin 107 HBsAg pozitif olguyu yaptıkları çalışmada, kronik ve asemptomatik HBV ile infekte kişilerde birer kişide anti-HDV pozitif bulunurken, akut HBV'lilerde hiç anti-HDV bulunamamıştır.^[18] 2000 yılında Baylan ve arkadaşları akut, kronik ve asemptomatik hepatit B'lilerde anti-HDV oranlarını sırasıyla %17.9, %38.9, %5.3; 1996 yılında Alkan ve arkadaşları aynı gruplarda sırasıyla %4, %20, %8.57 olarak belirlerken, merkezimizde 1996 yılında yapılan bir çalışmada aynı gruplarda sırasıyla %7.4, %14.6, %2.5 olarak saptanmıştır.^[19-21]

Yurt dışında yapılan çalışmalar irdelendiğinde; 2008 yılında İran'dan bildirilen çalışmada; HBsAg pozitif 138 kişinin 8 (%5.8)'inde anti-HDV pozitif saptanmıştır.^[22] 1988 yılında ABD'den bildirilen çalışmada akut HBV'li 358 kişinin %5'inde, kronik HBV'li 196 kişinin %23'ünde anti-HDV pozitif bulunmuştur.^[23] Nakasone ve arkadaşları Japonya'da değişik gruplarda yer alan 159 HBsAg taşıyıcısında anti-HDV pozitifliğini %21.1 olarak bulurken, asemptomatik hepatit B'lilerde %10.5, kronik hepatit B'lilerde %32, sirozlularda %40; İran'dan Rezvan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, asemptomatik hepatit B'lilerde %2.5, kronik aktif hepatit B'lilerde %49.2 ve Casey ve arkadaşları Peru'nun Amazon bölgesinde yaptıkları çalışmada akut HBV enfeksiyonlu 84 kişide anti-HDV pozitiflik oranını %64 olarak belirlemişlerdir.^[24-26] Gelişmiş bazı ülkelerden bildirilen anti-HDV pozitiflik oranlarının zamanla düşüş içerisinde olduğu ileri sürülmüş, Kalinin ve arkadaşları 1081 HBsAg taşıyıcı kişide anti-HDV pozitifliğinin %8.9 olduğunu, kronik HBV enfeksiyonlu kişilerde %33.3'ten %8.3'e indiğini bildirmişlerdir. Ta-

iwan'dan Huo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HBV taşıyan kişilerde anti-HDV pozitifliğinin %23.7'den 12 yıl sonra %4.2'ye indiği ve İtalya'da yapılan bir çalışmada, kronik HBV enfeksiyonlu kişilerde anti-HDV oranının %23.4'ten %14.4'e düştüğü bildirilmiştir.^[27,28]

Ulusal düzeyde literatürler ışığında; ülkemizde ko-infeksiyona göre daha fazla oranda süperenfeksiyon belirlendiği verisiyle de paralel olarak çalışmamızda süperenfeksiyon oranının ko-infeksiyona göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.^[29] Özellikle 1996 yılında aynı merkezli (İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi) Mert ve arkadaşlarının çalışmasına göre kronik HBV olgu grubu hariç, diğer gruplarda HDV sıklığının arttığı, kronik HBV olgu grubunda düşüş olduğu dikkati çekmektedir.^[21] Her ne kadar dünyada HDV sıklığının giderek azaldığı, bunda HBV'nin bulaşını önleyecek genel korunma yöntemlerinin ve HBV aşılama çalışmalarının rolü olduğu ileri sürülse de, İstanbul odaklı 1996 yılı çalışmasıyla bizim çalışmamızdaki akut ve asemptomatik HBV enfeksiyonlu olgulardaki anti-HDV sıklığının artışı dikkate değerdir.^[30,31] Bu sonuçların İstanbul bölgesinde son yıllarda meydana gelen sosyoekonomik ve kültürel değişimlere bağlı olarak artan intravenöz ilaç bağımlılığı, hijyenik olmayan koşullarda yaşama, akupunktur ve piercing yap-tırma gibi alışkanlıklarla ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra yurt dışı kaynaklı seyahat ve turizm hareketlerinin bilinçsiz ve korunmasız cinsel temas sıklığında artışa neden olarak yeni olguların görülmesine neden olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda akut ve kronik HBV'lilerde anti-delta pozitifliği erkek olgularda, asemptomatik olgularda ise kadın olgularda yüksek olarak bulunmuştur. Ülkemizden yapılan bazı seroepidemiolojik çalışmalarda, cinsiyet-HDV sıklığı arasında bir ilişkinin olmadığı bildirilmiş olmasına karşın, Balık ve Onul'un yaptıkları çalışmada HDV enfeksiyonunun erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür.^[13,32-34]

Yaş gruplarına göre anti-HDV pozitifliğinin dağılımı incelendiğinde; akut HBV'li olgularda 38-48 gibi orta yaş grubunda en fazla görüldüğü (üç olguda), kronik HBV'li grupta anti-delta pozitifliği en sık 38-59 gibi orta ve ileri yaş gruplarında asemptomatik HBV grubunda ise 27-48 yaş arasında belirlenmiştir. HDV enfeksiyonlarının tüm yaş gruplarını etkilediği sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde HDV enfeksiyonunun hemofilik çocuk grubunda ve ilaç ba-

ğımlısı genç erişkinlerde fazla görüldüğü, Amazon yerlilerinde ise HDV'den çocukların daha fazla etkilendiği ileri sürülmüştür. 2010 yılında İspanya'dan bildirilen ve 1983-2008 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışmada; 1990'lı yılların başına kadar HDV enfeksiyonunun baskın olarak genç erkeklerde görüldüğü, bu hastaların 2000'li yıllarda kronik HDV ve siroz tanımlı yaşlı grup olarak yaşamlarını sürdürdükleri ileri sürülmüştür. Ülkemizden yapılan bir çalışma HBsAg ve anti-delta pozitif saptanan olguların, anti-delta negatif/HBsAg pozitif olgulara göre daha genç yaş grubunda oldukları bildirilmiştir^[9,13,35-38].

Sonuç olarak; İstanbul bölgesinden retrospektif olarak elde edilen verilerimizde İstanbul'da gerek genel HBsAg pozitif tüm olgularda gerekse kronik ve asemptomatik olgularda anti-HDV pozitifliğinin orta kuşak endemisit bölgeleri olarak tanımlanan ülkemize spesifik orana (%10-30) göre daha düşük oranda olduğu, ancak akut HBV'li olgularda bu oranın ülkemize özgü orandan yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çerçevede her ne kadar bölgemizde HDV enfeksiyonu düşük endemisiteli olsa da, delta hepatitinde olumsuz tablolara hızlı bir gidiş olduğundan, HBV ile enfekte bireylerde delta hepatitinin varlığı, araştırılması ve üzerinde durulması gereken bir konu olarak dikkatimizi çekmiştir.

KAYNAKLAR

1. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997-1003.
2. Rizzetto M, Verme G. Delta hepatitis. *J Hepatol* 1985;1:187-93.
3. Lau JYN, Alexander GJM, Alberti A. Viral hepatitis. *Gut* 1991;(Suppl):S47-62.
4. Hoofnagle JH, Di Bisceglia AM. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:73-84.
5. Miller R. Comparative molecular biology of the hepatitis viruses. *Semin Liver Dis* 1991;11:113-20.
6. Polish LB, Gallagher M, Fields HA, Hadler SC. Delta hepatitis: molecular biology and clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:211-29.
7. Morante AL, De La Lope CR, Echavarria S, Rodriguez GM, Pons-Romero F. Hepatitis B virus replication in hepatitis B and D coinfection. *Liver* 1988;9:65-70.
8. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;34:1225-36.
9. 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.
10. Felek S, Akbulut A, Işık A, Kılıç SS. HBsAg pozitif değişik gruplarda delta antikor prevalansı. *Mikrobiyol Bul* 1994;28:328-32.
11. Erbaş O, Gürbüz Y, Acar N, Acar Y, Aytan F. HBV enfeksiyonlarında delta antikor sıklığı. *Gastroenteroloji* 1991;2:117-9.
12. Rubin SJ. Hepatitis viruses. In: Howard BJ, Klaas II J, Rubin SJ, Weissfeld AS, Tilton RC (eds). *Clinical and Patogenic Microbiology*. St. Louis: Mosby, 1987:825-6.
13. Baylan O, Güney Ç. B hepatitli hastaların ve asemptomatik HBsAg taşıyıcılarının korkulu rüyası: Delta virusu. *Enfeksiyon Dergisi* 2002;16:249-57.
14. Polish LB, Gallagher M, Fields HA, Hadler SC. Delta Hepatitis: molecular biology and clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:211-29.
15. Rizzetto M, Hadziyannis SJ, Hansson BG, Toukan A, Gust I. Hepatitis delta virus infection in the world: epidemiological patterns and clinical expression. *Gastroenterol Int* 1992;5:18-32.
16. Gündüzoğlu H, Altunbaş S, Bozkurt H, Baykal S, Berktaş M. Van Askeri Hastanesinde HBsAg pozitif askerlerde delta antikorunun araştırılması. *Van Tıp Dergisi* 2006;13:118-20.
17. İskender G, Oğan MC, Sayılır K. Hepatit B virüsü enfeksiyonlu olgularda anti-HDV sıklığı. *Acta Oncologica Turcica* 2006;39:99-100.
18. Arıbaş ET, Tekin B. Hepatit B virus enfeksiyonlu olgularda hepatit delta virus antikor araştırılması. *Genel Tıp Derg* 2002;12:133-5.
19. Baylan O, Güney Ç, Serdar MA, Saraçlı MA. HBsAg pozitif değişik gruplarda HDV antikor sıklığı. *Enfeksiyon Dergisi* 2000;14:171-6.
20. Alkan GN, Balcı İ. Gaziantep yöresinde delta hepatiti görülme sıklığının saptanması. III. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu (7-9 Kasım 1996, Ankara)'da. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1996:C-18.
21. Mert A, Şentürk H, Otağ F ve ark. Hepatit B virusu enfeksiyonunda delta antikor sıklığı. III. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu (7-9 Kasım 1996, Ankara)'da. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1996:P-46.
22. Roshandel G, Semnani S, Abdolahi N, Besharat S, Keshkar AA, Joshaqani H, et al. Prevalance of hepatitis D virus infection in hepatitis B surface antigen-positive subjects in Golestan province, Northeast Iran. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41:227-30.
23. DeCock KM, Jones B, Govindarajan S, Redeker AG. Prevalance of hepatitis (delta) virus infection-a seroepidemiologic study. *West J Med* 1988;148:307-9.
24. Nakasone H, Sakagawa H, Shokita H, Nakayoshi T, Kawakami Y, Kinjo F, et al. Prevalence and clinical features of hepatitis delta virus infection in the Miyako Island, Okinawa, Japan. *J Gastroenterol* 1998;33:850-4.

25. 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.
26. Casey JI, Niro GA, Engle RF, Vega A, Gomez H, McCarthy M, 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.
27. Kalinin AI, Zhavoronok SV, Mikhailov MI, Shilenok OG, Pavlovich IL, Grimbaum OA, et al. Viral hepatitis delta in the Republic of Belarus. *Zh Microbiol Epidemiol Immunobiol* 1998;6:74-7.
28. Huo TT, Wu JC, Lin RY, Sheng WY, Chang FY, Lee S, et al. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:747-51.
29. Eroğlu C. HDV Epidemiyolojisi. Kılıçturgay K (editör). *Viral Hepatit 98. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 1998:180-1.
30. Huo TI, Wu JC, Lin RY, Sheng WY, Chang FY, Lee SD. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:747-51.
31. Hadziyannis SJ. Decreasing prevalence of hepatitis D virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:745-6.
32. Hacıbektaşoğlu A, Barut A, Ünal A. Kronik hepatit B virus taşıyıcılarında hepatit D virus enfeksiyon insidansı. *Mikrobiyol Bul* 1992;26:224-32.
33. Alkan GN, Balcı İ. HBsAg negatif şahıslarda HDV enfeksiyonlarının görülmesi. III. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu (7-9 Kasım 1996, Ankara)'da. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1996:C-19.
34. Balık I, 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.
35. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, Funalleras G, Jordi R, Saulea S, et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat* 2010;18:434-42.
36. Emri S, Bayraktar Y, Arslan V ve ark. HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalarında delta hepatiti. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1989;22:341-50.
37. Degertekin H, Yalcin K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int* 2008; 28:494-8.
38. Celen MK, Ayaz C, Hosoglu S, Geyik MF, Ulug M. Anti-hepatitis delta virus seroprevalence and risk factors in patients with hepatitis B in Southeast Turkey. *Saudi Med J* 2006;27:617-20.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Pelin YÜKSEL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Cerrahpaşa, İstanbul-Türkiye

E-posta: peyuksel@yahoo.com