



## Hepatit B Virüsü ile İnfekte Hastalarda Delta Hepatit Pozitifliği; Koinfeksiyon mu, Süperinfeksiyon mu?

### Delta Hepatitis Positivity in Hepatitis B Virus Infected Patients; Coinfection or Superinfection?

Özlem AYDEMİR<sup>1</sup>, Hüseyin Agah TERZİ<sup>1</sup>, Engin KARAKEÇE<sup>1</sup>, Mehmet KÖROĞLU<sup>2</sup>, Mustafa ALTINDIŞ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya, Türkiye

<sup>3</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

**Makale atfı:** Aydemir Ö, Terzi HA, Karakeçe E, Köroğlu M, Altındış M. Hepatit B virüsü ile infekte hastalarda delta hepatit pozitifliği; koinfeksiyon mu, süperinfeksiyon mu? FLORA 2019;24(2):131-5.

#### ÖZET

**Giriş:** Hepatit D virüsü (HDV), aktif olarak replike olan hepatit B virüsü (HBV)'ne gereksinim duyan ve yalnızca aktif HBV enfeksiyonu olan kişilerde hastalık yapabilen defektif bir virüstür. Hepatit delta virüsü ile süperinfekte olan hastaların kliniğinde hızlı ve ciddi ilerleme görülmekte, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma gelişmektedir. Bu çalışmada bölgemizdeki HDV seroprevalansı ve HDV ile infekte hastalarda koinfeksiyon/süperinfeksiyon sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Üç yıllık dönemde (2015-2018) hastanemize başvuran hastalardan HBsAg pozitifliği saptanan 740 hasta çalışmaya dahil edilmiş, bu hastaların HDVAb, HDVAg, anti-HBe, HBeAg, anti-HBc IgM ve IgG, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) sonuçları incelenmiştir.

**Bulgular:** Hastaların %60'ı erkek, %40'ı kadın idi. HBsAg pozitif olan 740 hastanın 10 (%1.4)'unda HDV antikor, 4 (%0.5) hastada HDVAg, sadece 1 (%0.1) hastada da HDVAg ve HDVAb birlikte pozitif saptanmıştır. Toplamda bölgemizde HDV prevalansı %1.4 olarak belirlenmiştir. Hastaların tamamında anti-HBc IgM negatif, delta antikor pozitifliği olan tüm hastalarda da anti-HBc IgG pozitif bulunmuştur. Delta antikor pozitifliği olan hastaların 3 (%30)'ünde ALT ve AST yüksekliği belirlenmiştir.

**Sonuç:** Bölgemiz için saptanan HDV oranı ülkemiz geneli ortalamasının altındadır. HDVAb pozitif olguların tamamı süperinfeksiyon olarak belirlenmiştir. HDV enfeksiyonu ile mücadelede hepatit B enfeksiyonu geçirmemiş olanlar ve bağışık olmayanların aşılmasına ilaveten toplumun/kişilerin HBV'nin bulaş yollarına karşı eğitilmesi ve hastalığın epidemiyolojisinin iyi bilinmesi gerekmektedir. HBV ile infekte kişilerin HDV yönünden taranarak infekte kişilerin saptanması korunma, kontrol ve tedavi programlarına katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit delta virüsü; Delta hepatit; Hepatit B; Koinfeksiyon; Süperinfeksiyon; Defektif virüs

## SUMMARY

### Delta Hepatitis Positivity in Hepatitis B Virus Infected Patients; Coinfection or Superinfection?

Özlem AYDEMİR<sup>1</sup>, Hüseyin Agah TERZİ<sup>1</sup>, Engin KARAKEÇE<sup>1</sup>, Mehmet KÖROĞLU<sup>2</sup>, Mustafa ALTINDIŞ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Microbiology Laboratory, Sakarya Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

<sup>2</sup> Medical Microbiology Laboratory, Faculty of Medicine, University of Sakarya, Sakarya, Turkey

<sup>3</sup> Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Sakarya, Sakarya, Turkey

**Introduction:** Hepatitis D virus, a defective virus that requires active hepatitis B virus replication, can only infect people with active HBV infection. The clinical picture of patients super-infected with HDV proceeds rapidly and progressively. Eventually, cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma may occur. In this study, it was aimed to investigate both HDV seroprevalence and coinfection/superinfection frequency in HDV infected patients in our region.

**Materials and Methods:** A total of 740 patients (2015-2018) with HBsAg positivity were included in the study. The results of HDV Ab, HDV Ag, anti-HBe, HBe Ag, anti-HBc IgM and IgG, ALT and AST were examined in these patients.

**Results:** 60% of the patients were males and 40% were females. HDV Ab positivity was detected in 10 (1.36%) of the 740 HBsAg positive patients. HDV Ag positivity was detected in four patients, whereas HDV Ag and Ab positivity was detected in only one patient. ALT and AST elevations were found in 3 of the patients (30%) with Delta antibody positivity. Anti-HBc IgG was positive in all patients with Delta ab positivity and there was no antiHBcIgM positivity.

**Conclusion:** In this study, HDV prevalence detected in our region was 1.36%, which is below the general average of Turkey. There is superinfection in the whole of what we identify as HDV Ab positive. In order to combat HDV infection, in addition to immunizing those who have not had Hepatitis B infection and the nonimmune community, transmission routes of HBV must be enlightened and the epidemiology of the disease must be well known. Screening of HBV-infected individuals for HDV will help identify infected persons and contribute to protection, control and treatment programs.

**Key Words:** Hepatitis delta virus; Delta hepatitis; Hepatitis B; Coinfection; Superinfection, defective virus

## GİRİŞ

Hepatit D virüsü (HDV) veya diğer adıyla delta hepatit, aktif olarak replike olan hepatit B virüsü (HBV)'ne gereksinim duyan ve yalnızca aktif HBV infeksiyonu olan kişilerde hastalık yapabilen defektif bir virüstür. Dünya genelinde yaklaşık 350 milyon kronik hepatit B hastası bulunduğu, bunların da yaklaşık %5 (15-20 milyon)'ünün HDV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir<sup>[1]</sup>. Ancak son yıllarda HBV aşılması, yaşam koşullarının iyileşmesi, hepatit B'den gerekli koruma yöntemlerinin uygulaması sayesinde HDV prevalansında düşme eğilimi görülmektedir<sup>[1,2]</sup>. Hepatit D virüsü infeksiyonu, Akdeniz ülkelerinde, Orta Doğu'da, Orta Afrika'da ve Batı Amerika havzası gibi Güney Amerika'nın kuzey kesimlerinde endemiktir<sup>[2,3]</sup>. Ülkemiz HDV infeksiyonu açısından orta endemik bölgede yer almakta olup, bölgelerimize göre prevalans oranları değişmektedir. Özellikle doğu ve güneydoğu Anadolu bölgelerimizde HBV ile infekte olmuş bireylerin yaklaşık %20'sinin HDV ile de infekte olduğu bildirilmektedir<sup>[4]</sup>.

HDV infeksiyonunun bulaşı; HBV'ye benzer şekilde kan, perinatal ve cinsel yolla olmaktadır. HDV, insanlarda viral hepatitin en şiddetli formu olarak kabul edilmekte ve HBV ile karşılaştırıldığında karaciğer fonksiyonlarının erken dekompansementine yol açarak siroza ilerlemeyi hızlandırmaktadır<sup>[3,5]</sup>. Hepatit D virüsü infeksiyonu ya akut HBV infeksiyonu ile eş zamanlı koinfeksiyon şeklinde ya da kronik HBV taşıyıcıları olan bireylerde süperinfeksiyon şeklinde görülebilir<sup>[6-8]</sup>. Koinfeksiyon ve süperinfeksiyonların uzun vadede hastalarda yol açtıkları etkiler birbirinden oldukça farklıdır. HDV ile süperinfekte olan hastaların kliniğinde koinfekte hastalara göre daha hızlı ve ciddi ilerleme görülmekte, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma gelişmektedir<sup>[1]</sup>. Süperinfekte hastaların %70-90'ı kronik HDV infeksiyonu ile sonuçlanır. Bu nedenle koinfeksiyon ve süperinfeksiyon ayrımı önem arz etmektedir. Her iki infeksiyon klinik olarak birbirinden kolaylıkla ayırt edilememektedir. Bu nedenle HDV'ye yönelik laboratuvar testlerinin yapılması gerekmektedir.

HDV infeksiyonunun tanısında altın standart, karaciğer biyopsi örneklerinde HDV antijeninin gösterilmesidir<sup>[9]</sup>. Ancak karaciğer biyopsisi invaziv bir girişim olup, her zaman uygulanamamaktadır. Hastaların kan örneklerinde HDV antijenine karşı gelişen antikorların çeşitli yöntemlerle saptanması mümkündür. HDV tanısında kullanılan ticari kitlerin duyarlılık ve özgüllükleri genellikle iyidir ve birbirine yakındır<sup>[9]</sup>. Bu çalışmada hem bölgemizdeki HDV seroprevalansı hem de HDV ile infekte hastalarda koinfeksiyon/süperinfeksiyon sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

### MATERYAL ve METOD

Ocak 2015-Ocak 2018 tarihleri arasında hastanemize başvuran hastalardan HBsAg pozitifliği saptanan 740 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların HDVAb, HDVAg, anti-HBe, HBeAg, anti-HBc IgM ve IgG, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) sonuçları incelendi. HDVAb, HDVAg, testleri Triturus (Triturus, Grifols, İspanya) cihazında, anti-HBc IgM ve IgG, anti-HBe ve HBeAg testleri Architect I2000 (Abbott, ABD) cihazında kemilüminesans mikropartikül immünassay (CMIA) yöntemiyle çalışıldı. Serum örneklerinde AST ve ALT düzeyleri Beckman Coulter, AU 5800 (Beckman Coulter, USA) analizöründe spektrofotometrik yöntemle analiz edildi.

### BULGULAR

HBsAg pozitif olan 740 hastanın 10 (%1.4)'unda HDVAb pozitifliği saptanmıştır (Tablo 1). Dört (%0.5) hastada HDVAg pozitifliği saptanırken, sadece 1 (%0.1) hastada HDVAg ve HDVAb pozitifliği birlikte saptanmıştır (Tablo 2). Bu hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında; hastaların %60'ının erkek, %40'ının kadın olduğu görülmüştür. Delta antikor pozitifliği olan hastaların 3 (%30)'ünde ALT ve AST yüksekliği tespit edilmiştir. Delta antikor pozitifliği olan tüm hastalarda anti-HBc IgG (%100) pozitif olarak bulunmuştur. Hastaların sadece 1 (%10)'inde anti-HBe negatif saptanmıştır.

**Tablo 2. HBsAg pozitif hastalardaki anti-HDV ve HDVAg seroprevalans oranları**

| Test<br>(n= 740) | Pozitif |     |
|------------------|---------|-----|
|                  | n       | %   |
| HDVAg            | 4       | 0.5 |
| HDVAb            | 10      | 1.4 |
| HDVAg + HDVAb    | 1       | 0.1 |

### TARTIŞMA

HDV, insanda bulaşıcı olduğu bilinen en küçük enfeksiyöz ajanlardandır<sup>[10]</sup>. 1970'lerde HBV'nin yüzey antijeni, virionu ve nükleokapsidi keşfedildikten sonra beklenmedik bir şekilde HDV virüsünün keşi gerçekleşti. İtalya'da HBsAg taşıyıcılarında HDV tanımlandı. İlk başlarda ortaya konan görüş HDV'nin, HBV kor antijeninin bir partikülü olduğu yönündeyken, daha sonra sempanzeler üzerinde yapılan çalışmalar HDV'nin HBV'nin bir antijeni olmadığını ve farklı bir RNA virüsü olduğunu ortaya koydu<sup>[6]</sup>.

Hepatit D virüsü infeksiyonu, insanlarda viral hepatitin en şiddetli formu olarak kabul edilmekte ve HBV ile karşılaştırıldığında karaciğer fonksiyonlarının erken dekompanseşyonuna yol açarak siroza ilerlemeyi hızlandırmaktadır. Klinik çalışmalar, aynı zamanda HDV'nin, altta yatan HBV infeksiyonunun kliniğini de daha fazla ağırlaştırdığını göstermiştir<sup>[3]</sup>.

Hepatit D virüsünün keşfinden sonra bu virüse yönelik tanı yöntemleri hızla gelişmiş buna paralel olarak dünyadaki prevalansına yönelik çalışmalar hızla yaygınlaşmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda HDV prevalansında bölgesel farklılıklar olduğu, düşük gelirli ve gelişmekte olan ülkelerde yüksek oranlarda görüldüğü gözlenmektedir. HDV prevalansı için ülkemizden bildirilen oranlar %1.6 ile %20.3 arasında değişmektedir<sup>[11-19]</sup>. Bu konuda ülkemizde yapılan en geniş çalışmalardan birisi Türk

**Tablo 1. HDVAb pozitifliği saptanan 10 hastanın diğer laboratuvar sonuçları**

| HDVAb | HDVAg | anti-HBc IgG | anti-HBc IgM | anti-HBe | HBeAg | AST/ALT       |
|-------|-------|--------------|--------------|----------|-------|---------------|
| N     | +/-   | +/-          | +/-          | +/-      | +/-   | Yüksek/Normal |
| 10    | 1/9   | 10/0         | 0/10         | 9/1      | 1/9   | 3/7           |

Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından yapılmıştır. TKAD tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmada (TURKHEP çalışması) ülke genelinde 23 ayrı bölgeden, kırsal ve şehir içi alanlardan 18 yaş üzeri olan 5471 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Söz konusu çalışmada anti-HDV IgG pozitifliği %2.7 olarak saptanmıştır<sup>[14]</sup>. Bu çalışmada ilimizde saptamış olduğumuz HDV prevalansı %1.4 oranındadır. Bu oran ülkemiz geneli ortalamasının altında kalmaktadır.

İngiltere, Almanya, İtalya gibi ülkelerden bildirilen oranlar %8-11 arasında değişmekle birlikte bu hastaların çoğunluğunu endemik bölgelerden göç eden kişilerin oluşturduğu da rapor edilmektedir<sup>[20,21]</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen oranlar ise %3-8 arasında değişmektedir<sup>[22,23]</sup>. Günümüzde halen birçok hastanede rutin olarak HBsAg pozitif bireylerden HDV'ye spesifik antikörlerin test edilmemesi bildirilen prevalans sonuçlarını etkilemektedir<sup>[24]</sup>.

Şempanzeler üzerinde yapılan çalışmalar sayesinde HDV'nin klinik seyri, koinfeksiyon-süperinfeksiyon arasındaki farklar hakkında bilgiler elde edilebilmiştir<sup>[3]</sup>. HDV süperinfeksiyonu olan hastalarda ciddi akut hepatit görülebileceği gibi %80'in üzerinde de dekronikleşebilir<sup>[24]</sup>. HDV ile süperinfekte olan HBV taşıyıcılarında, koinfekte olan kişilere göre klinik daha hızlı ilerler. Çünkü süperinfeksiyon delta ajanının hemen replike olmasına izin verirken koinfeksiyonda HDV replikasyonunun oluşabilmesi için önce HBV infeksiyonu gelişmesi gereklidir<sup>[25]</sup>. Koinfekte hastalarda HBsAg, anti-HBc IgM, HDVAb pozitif olarak saptanırken süperinfekte hastalarda HBsAg; pozitif, anti-HBc IgM; negatif, HDVAb; pozitif ve anti-HBc IgG; pozitif olarak gözlenir<sup>[7]</sup>. Bu çalışmada; HDVAb pozitif olduğunu saptadığımız tüm hastaların anti-HBc IgM sonucu negatifken, anti-HBc IgG sonucu pozitif olarak bulunmuştur. Diğer bir deyişle bu hastaların tümünde süperinfeksiyon söz konusudur.

HDV infeksiyonlarının tanısında kullanılan anti-HDV IgM antikörleri hastalığın ileri dönemlerinde pozitifleştiği için erken dönemde tanı açısından yetersiz kalabilmektedir<sup>[7]</sup>. Bu nedenle hastaların serumlarında total antikör düzeyi (IgM + IgG) bakılması, diğer bir ifade ile total HDVAb analizi hem daha kesin tanı koydurucu hem de teknik olarak uygulanması daha kolay bir yöntemdir<sup>[7]</sup>.

Tanıda kullanılan HDVAg testlerinin de duyarlılığı düşüktür. HDV infeksiyonlarında HDVAg, HDVAb ile kompleks formdadır ELISA ile kolaylıkla ayırt edilemez ve tanımlanamaz. HDVAg saptanması için immünblot testi kullanılması gerekmektedir. Ancak klinik uygulamada bu testin kullanımı çok sınırlıdır<sup>[7]</sup>.

Akut HDV infeksiyonunun tedavisi için spesifik bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. Genellikle destekleyici tedavi uygulanmakta olup, fulminan hepatit gelişme riski göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü akut fulminan hepatit gelişen hastalarda mortalite oranları oldukça yüksektir. Spesifik bir antiviral ilaç tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Kronik HDV infeksiyonlarında ise interferonlar hala en etkili tedavi ajanlarıdır<sup>[7]</sup>.

Bu çalışmada ilimizde saptamış olduğumuz HDV seropozitifliği %1.4 oranındadır. Bu oran ülkemiz geneli ortalamasının altındadır. HDVAb pozitif olduğunu saptadığımız hastaların tümünde süperinfeksiyon söz konusudur. Bu infeksiyon ile mücadelede en etkili yol yeterli korunma önlemlerinin alınmasıdır. HDV infeksiyonlarından korunmada temel amaç, hepatit B infeksiyonu geçirmemiş olanlar ve bağışık olmayanların asılanmasına ilaveten toplumun/kişilerin HBV'nin bulaş yollarına karşı eğitilmesi olmalıdır. HBV ve HDV infeksiyonları sırasında oluşan komplikasyonlar ve tedavi maliyetleri düşünüldüğünde; HBV'ye karşı aşılama, koruyucu tedbirlerin alınması ve eğitim öncelik verilmesi gereken konulardır. Ayrıca korunma için hastalığın epidemiyolojisinin iyi bilinmesi gereklidir. Bu nedenle HBV ile infekte kişilerin HDV yönünden taranarak infekte kişilerin saptanmasının koruma, kontrol ve tedavi programlarına katkı sağlayacağı açıktır.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: ÖA

Analiz/Yorum: ÖA, HAT

Veri sağlama: EK

Yazım: ÖA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: MK, MA

Onaylama: Tüm yazarlar

**KAYNAKLAR**

1. Luma HN, Eloumou SAFB, Okalla C, Donfack-Sontsa O, Koumitana R, Malongue A, et al. Prevalence and characteristics of hepatitis delta virus infection in a tertiary hospital setting in Cameroon. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2017;7:334-39.
2. Couto I, Victoria M, Veloso VÁG, Lorena R, Grinsztejn B, Lacerda M, et al. Prevalence and predictors for compensated Advanced chronic liver disease (c-ACLD) in patients with chronic hepatitis delta virus (HDV) infection. *PLoS One* 2017;12:e0174453.
3. Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5:a021576.
4. Duman Y, Tekerekoğlu MS, Ay S. Seroprevalence of HBsAg, Anti-HBs, anti-HDV and HDVAg in İnönü University Medical Faculty Hospital, 2012. *Medicine Science* 2014;3:982-90.
5. Rizzetto M. The delta agent. *Hepatology* 1983;3:729-37.
6. Rizzetto M, Canese MG, Arico` S, Crivelli O, Trepo C, BoninoF, 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.
7. Yurdaydın C, Tabak F, İdilman R. Viral Hepatitis Guidelines Study Group. Diagnosis, management and treatment of hepatitis delta virus infection: Turkey 2017. *Clinical Practice Guidelines. Turk J Gastroenterol* 2017;28:84-S89.
8. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982;2:945-7.
9. Özekinci T, Atmaca S, Akpolat N, Temiz H, Arkan E. Hepatit D virus (HDV) RNA pozitifliği ile HDV antikorları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2005;39:345-49.
10. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, Bonino F, Farci P, Arico` S, et al. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983;98:437-41.
11. Gazi H, Ecemiş T, Özcan S, Çetinkaya, Z, Şengil A. Manisa'da hepatit D virüs prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 2001;15:425-7.
12. Türkdoğan MK, Bozkurt H, Uygan I, Tuncer I, İrmak H, Buzgan T, et al. Chronic hepatitis delta virus infection in Van region of Eastern Turkey. *Türk J Gastroenterol* 2005;16:17-20.
13. Arıbaş E, Tekin B. Hepatit B virüs enfeksiyonlu olgularda hepatit delta virüs antikor araştırılması. *Genel Tıp Dergisi* 2002;12:133-5.
14. Tozun N, Özdoğan O, Cakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. A Nationwide Prevalence Study and Risk Factors for Hepatitis A, B, C and D Infections in Turkey. *The 61<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver MeetingR* 2010. October 29 November 2, Boston USA, Poster No: 789, *Hepatology* 2010;1:697.
15. İnci A, Fincancı M, Muderrisoğlu C. Kronik Hepatit B'li Olgularda anti hepatit delta virus (anti-HDV), anti hepatit C virus (anti-HCV) antikorları sıklığının araştırılması. *Istanbul Med J* 2013;14:109-11.
16. Akcalı A, Şener A, Otkun MT, Otkun M. Çanakkale'de izlenen kronik hepatit B olgularında hepatit D virüsü prevalansı. XI Ulusal Viral Hepatit Kongresi. Antalya 2012;PS01-08.41.
17. Guducuoğlu 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.
18. Altınbaş A, Yılmaz B, Ekiz F, Aktaş B, Coban Ş, Başar O. HBsAg pozitif hastalarda delta hepatit seropozitiflik sıklığı. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2012;34:56-9.
19. Cesur S, Kuvat SV, Ciftci A, Balık İ. Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda anti hepatit delta virus (anti-HDV) ve anti hepatit C virus (anti-HCV) antikor sıklığı. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17:395-7.
20. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008;80:277-82.
21. Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL, Raupach R, Mans MP, Wedemeyer H. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *J Viral Hepat* 2009;16:883-94.
22. Gish RG, Yi DH, Kane S, Clark M, Mangahas M, Baqai S, et al. Coinfection with hepatitis B and D: Epidemiology, prevalence and disease in patients in Northern California. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1521-25.
23. Kushner T, Serper M, Kaplan DE. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. *J Hepatol* 2015;63:586-92.
24. Lempp FA, Ni Yi, Urban S. Hepatitis delta virus: insights into a peculiar pathogen and novel treatment options. *Gastroenterology & Hepatology* 2016;13:581-89.
25. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Çeviri editörü: Us AD, Başustaoğlu A. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 67. Baskı. Ankara Güneş Kitabevi.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Dekanlık Binası  
Sakarya-Türkiye

E-posta: maltindis@gmail.com