

Kronik Hepatit B Hastalarında Hepatit Delta Sıklığı

Prevalence of Hepatitis Delta in Chronic Hepatitis B Patients

Gülden Eser-Karlıdağ 

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmayla ilimizdeki kronik hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonu olan bireylerde hepatit delta sıklığının ortaya konulması ve ülkemizin epidemiyolojik verilerine katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Yöntemler: 1 Ocak 2017-1 Mart 2019 tarihleri arasında kronik hepatit B tanısıyla takip edilen 18 yaş ve üzerindeki hastaların anti-hepatit delta virusu (anti-HDV) sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastalar, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin 2017 Klinik Uygulama Kılavuzunda belirtilen şekilde kronik enfeksiyonu olanlar ve kronik hepatiti olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan kronik HBV enfeksiyonu tanılı 455 hastanın (205'i kronik enfeksiyon, 250'si kronik hepatit) yaşları 20-78 (ortalama 43.20±13.25) arasında ve 259 (%56.9)'u erkek, 196 (%43.1)'sı kadın idi. 455 kronik HBV enfeksiyonu hastasının 40 (%8.8)'i anti-HDV-seropozitif. Kronik enfeksiyon tanısıyla takip edilenlerin 16 (%7.8)'sında, kronik hepatit tanısıyla takip edilenlerin 24 (%9.6)'ünde anti-HDV seropozitifliği saptandı. Anti-HDV seropozitifliği saptanan 24 (%60)'ünde ailede kronik HBV enfeksiyonu öyküsü ve 13 (%32.5)'ünde ailede kronik HBV enfeksiyonuyla ilişkili siroz öyküsü vardı. Anti-HDV-seropozitif olanlarda, anti-HDV-seronegatif olanlara göre ailede kronik HBV enfeksiyonuyla ilişkili siroz öyküsü istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$).

Sonuçlar: Çalışmamızda, bölgemizde yapılan önceki çalışmalara göre daha düşük, fakat ülke geneline ve batıdaki bölgelere göre daha yüksek oranlarda anti-HDV seropozitifliği saptadık. Ayrıca çalışmamızda yüksek oranda kronik HBV enfeksiyonu aile öyküsü varlığı, aile içi bulaşmanın önemini ortaya koymaktadır. HBV önleme programlarının yanı sıra, hepatit delta sıklığının yüksek olduğu bölgelerde HDV enfeksiyonu farkındalığının oluşturulması, HDV enfeksiyonundan kaçınmak için çok önemlidir.

Klimik Dergisi 2019; 32(3): 281-4.

Abstract

Objective: The aim of this study is to explore the prevalence of hepatitis delta among individuals with chronic hepatitis B virus (HBV) infection in our province, and thereby contribute to the national epidemiological data.

Methods: Anti-hepatitis delta virus (anti-HDV) results of patients aged 18 and over who were followed with chronic hepatitis B diagnosis in the period from January 1, 2017 to March 1, 2019 were evaluated retrospectively. Patients were separated into two groups, according to 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Association for the Study of the Liver, namely, those with chronic infection and those with chronic hepatitis. Demographic data of patients were recorded.

Results: The age range of the 455 patients diagnosed with chronic HBV infection (205 with chronic infection and 250 with chronic hepatitis) was 20 to 78 years (mean 43.20±13.25) and 259 were (56.9%) male, and 196 (43.1%) were female. 40 (8.8%) of the 455 chronic HBV infection patients were anti-HDV-seropositive. Anti-HDV seropositivity was identified in 16 (7.8%) of the patients followed-up for chronic infection, and in 24 (9.6%) of those followed-up for chronic hepatitis. Of the anti-HDV-seropositive patients, 24 (60%) had a familial history of chronic HBV infection and 13 (32.5%) had a familial history of cirrhosis associated with chronic HBV infection. Familial history of cirrhosis associated with chronic HBV infection was found statistically significantly higher in anti-HDV-seropositive patients versus anti-HDV-seronegative patients ($p<0.001$).

Conclusions: Anti-HDV seropositivity rates found in our study are lower than those previously reported for our region but higher than those reported for the country and for the western regions of the country. The high rate of familial history for chronic HBV infection among our patients reveals the importance of intrafamilial transmission. Beside HBV prevention programmes, the creation of the HDV infection awareness in the areas where hepatitis delta frequency is high is of crucial importance in terms of avoiding the HDV infection.

Klimik Dergisi 2019; 32(3): 281-4.

Anahtar Sözcükler: Hepatit B, hepatit delta, prevalans.

Key Words: Hepatitis B, hepatitis delta, prevalence.

ORCID iDs of the authors: G.E.K. 0000-0002-0754-1702

Cite this article as: Eser-Karlıdağ G. [Prevalence of hepatitis delta in chronic hepatitis B patients]. *Klimik Derg.* 2019; 32(3): 281-4. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Gülden Eser-Karlıdağ, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

E-posta/E-mail: guldeneser@gmail.com

(Geliş / Received: 21 Nisan / April 2019; Kabul / Accepted: 21 Haziran / June 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.75

Giriş

Hepatit B virusu (HBV) ile infekte olmuş hastaların hepatosit çekirdeğindeki delta antijenini, ilk olarak Rizzetto ve arkadaşları (1) tanımlamışlardır. Özellikle, şiddetli HBV enfeksiyonu seyri olan hastaların karaciğer biyopsilerinde delta antijeni ve hastaların serumlarında bu antijene karşı antikorlar tespit edilmiştir. Hepatit delta virusu (HDV), HBV enfeksiyonu varlığında hepatite neden olan bulaşıcı ajan olarak tanımlanmıştır (1).

HDV, tek zincirli, sirküler defektif bir RNA virusudur. HDV, virus partiküllerinin diseminasyonu için HBV zarf proteinlerine ihtiyaç duyar. Bu nedenle, hepatit delta sadece hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olan bireylerde görülür. Kronik hepatit D, viral hepatitlerin en şiddetli şekli olup, siroz ve hepatoselüler karsinoma ilerleme, siroz gelişmiş hastalarda ise erken dekompanasyonu gelişme riskini artıran bir hepatittir. Dünyada, bölgelere göre değişen prevalansla birlikte 15-20 milyon insanın HDV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir (2).

HDV, HBV ile benzer şekilde, sıklıkla parenteral yoldan bulaşır. Daha az sıklıkla, horizontal yolla, vertikal yolla ve nadiren de cinsel ilişkiyle bulaşma olmaktadır (3). HDV, Akdeniz ülkelerinde, Ortadoğu'da, Orta Afrika'da ve Güney Amerika'nın kuzey bölgelerinde endemiktir (4). Batı ülkelerinde ise HBV enfeksiyonu olan intravenöz ilaç bağımlılarında HDV enfeksiyonu daha sık görülmektedir (5,6). Türkiye HDV enfeksiyonu açısından orta endemisite bölgesinde yer almaktadır. HBsAg-pozitif bireylerde HDV enfeksiyonu prevalansı, bölgelere göre değişmekle birlikte, yapılan çalışmalarda %5-%27 arasında oranlar bildirilmiştir. Önceki çalışmalarda ilimizin de içinde olduğu Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde, Batı bölgelerinden daha yüksek anti-HDV sıklığı bildirilmiştir (7,8).

HDV enfeksiyonu tanısı esas olarak HDV antijenine karşı antikor gösterilmesine dayanır. IgG antikoru (anti-HDV), HDV'ye maruz kalmanın bir belirticidir ve geçmiş enfeksiyonun serolojik kanıtı olarak görülebilir. HBsAg-pozitif olan her birey, anti-HDV antikorları için en az bir kez test edilmelidir (9).

Bu çalışmayla endemik bölgede olan ilimizdeki kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerde hepatit delta sıklığının ortaya konulması ve ülkemizin epidemiyolojik verilerine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Hastanemizde 1 Ocak 2017-1 Mart 2019 tarihleri arasında kronik hepatit B tanısıyla takip edilen hastaların anti-HDV sonuçları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Etik Kurul onayı (karar no: 02, tarih: 05.04.2018) alındı. Bu çalışma, Dünya Tıp Birliği, Helsinki Bildirgesi, İnsan Gönüllüler Üzerindeki Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler'e uygun şekilde dizayn edilmiştir.

Çalışmaya kliniğimizde kronik HBV enfeksiyonu tanısı olan 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri kayıt edildi. Hastalar Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) 2017 Klinik Uygulama Kılavuzunda belirtilen şekilde kronik enfeksiyon ve kronik hepatit olarak iki gruba ayrıldı. Bu kategoriler HBV DNA düzeyi, HBeAg pozitif/negatiflik durumları, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ve karaciğer histolojilerine göre yapıldı (10).

HBsAg ve HBeAg serolojik incelemeleri ADVIA Centaur XP Immunoassay System (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Almanya) yöntemiyle yapıldı. Anti-HDV seropozitifliği, Triturus® Analyser (Diagnostics Grifols, S.A., Barcelona, İspanya) kullanılarak mikro-ELISA (HDV Ab, Enzyme Immunoassay Test Kit, Delta Biologicals Srl, İtalya) yöntemiyle üreticinin firmanın talimatlarına göre analiz edildi.

Veriler, IBM SPSS Statistics for Windows. Version 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programına girildi. Verilerin analizinde kategorik değişkenlerde χ^2 testi kullanıldı $p<0.05$, anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan kronik HBV enfeksiyonu tanılı 455 hastanın yaşı 20-78 (ortalama 43.20 ± 13.25) arasında ve 259 (%56.9)'u erkek, 196 (%43.1)'si kadındı. Hastaların 205 (%45.1)'i kronik enfeksiyon, 250 (%54.9)'si kronik hepatit tanılıydı.

Çalışmaya alınan 455 kronik HBV enfeksiyonu hastasının 40 (%8.8)'i anti-HDV-seropozitif bulundu. Seropozitiflik saptanan hastaların 13 (%32.5)'ü kadın, 27 (%67.5)'si erkekti. Gruplar kendi arasında değerlendirildiğinde, kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla takip edilen 205 hastanın 16 (%7.8)'sında, kronik hepatit tanısıyla takip edilen 255 hastanın 24 (%9.6)'ünde anti-HDV seropozitifliği saptandı. Kronik enfeksiyon ve kronik hepatit hastaları arasında anti-HDV seropozitiflik oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p\geq 0.05$). Çalışmaya alınan hastaların 401 (%88.1)'i HBeAg-negatif, 54 (%11.9)'ü HBeAg-pozitif olarak saptandı. Anti-HDV-seropozitif saptanan 40 hastanın tamamı HBeAg-negatifti.

Anti-HDV seropozitifliği saptanan 40 hastanın 24 (%60)'ünde, anti-HDV-seronegatif olan 415 hastanın 219 (%52.77)'ünde ailede kronik HBV enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Ailede kronik HBV enfeksiyonuyla ilişkili siroz öyküsü, anti-HDV seropozitifliği saptanan 40 hastanın 13 (%32.5)'ünde, anti-HDV-seronegatif olan 415 hastanın 51 (%12.3)'ünde mevcuttu. Ailede kronik HBV enfeksiyonu öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p\geq 0.05$). Fakat ailede kronik HBV enfeksiyonuyla ilişkili siroz öyküsü bakımından, anti-HDV seropozitifliği olanlarla anti-HDV-seronegatif olanlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Yaş, cinsiyet ve medeni durumla anti-HDV seropozitifliği arasında bir ilişki saptanmadı. Hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

İrdeleme

Bu çalışmada, 455 kronik HBV enfeksiyonu tanılı hastanın %8.8'inde anti-HDV pozitifliği saptandı. Anti-HDV-pozitif hastalarda, ailede HBsAg pozitifliği ve kronik HBV ile ilişkili siroz öyküsünün varlığı bölgemizde aile içi bulaşma sıklığı konusunda uyarıcı olabilir.

HDV enfeksiyonu, özellikle gelişmekte olan ülkelerde sessiz bir tehdit olarak kabul edilmektedir. Hepatit delta virusu, hepatit B ve C viruslarına kıyasla siroz ve hepatoselüler karsinom riskini artıran ciddi bir kronik viral hepatit formuna neden olabilmektedir (11). Genel popülasyonda HDV'nin

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Tüm Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Özellikler	Anti-HDV			
	Seropozitif Sayı	(%)	Seronegatif Sayı	(%)
Yaş ortalaması (±SS)	45.75	(±15.25)	42.96	(±13.04)
Cinsiyet				
Erkek	24	(56.6)	235	(56.6)
Kadın	16	(43.4)	180	(43.4)
Medeni durum				
Evli	27	(67.5)	291	(70.1)
Bekar	13	(32.5)	124	(29.9)
Ailede kronik HBV enfeksiyonu öyküsü				
Var	24	(60)	219	(52.8)
Yok	16	(40)	196	(47.2)
Ailede kronik HBV enfeksiyonuyla ilişkili siroz				
Var	13	(32.5)	51	(12.5)
Yok	27	(67.5)	364	(87.5)
HBeAg				
Pozitif	0	-	54	(13.1)
Negatif	40	(100)	361	(86.9)
Anti-HDV	40	(8.8)	415	(91.2)
Kronik hepatit	24	(9.6)	226	(90.4)
Kronik enfeksiyon	16	(7.8)	189	(92.2)

SS: standart sapma, HBV: hepatit B virusu, HDV: hepatit delta virusu.

endemik olduğu bölgelerde, HDV enfeksiyonlarının büyük çoğunluğunun bulaşması net bir şekilde açıklığa kavuşturulmamış olsa da muhtemelen vücut sıvılarının aile içi bulaşması önemli olmaktadır (3).

Türkiye, hepatit D sıklığının yüksek olduğu ülkeler arasındadır. Ülkenin batı ve doğu bölgeleri arasında yapılan çalışmalar arasında farklı oranlar bildirilmiştir (12-15). Son yıllarda ülkemizde HDV enfeksiyonunun prevalansı düşme eğiliminde olmasına rağmen, özellikle güneydoğu ve doğu bölgelerindeki oranlar hâlâ kritik öneme sahiptir. Ülkemizde HBsAg-pozitif hastalarda yapılan bir meta-analizde hepatit delta seroprevalansının ülkenin batısında en düşük (%4.8), Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde en yüksek (%27.1) olduğu bildirilmiştir. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki yüksek oran, bölgede HBV seropozitifliğinin de yüksek olması sebebiyle, eşlik eden koinfeksiyon veya süperenfeksiyonla HDV sıklığını artırdığı şeklinde yorumlanmıştır (7).

Türkiye nüfusunu temsil eden 5460 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada HBsAg-pozitif olan hastalar arasında anti-HDV seropozitifliği oranı %2.8 bulunmuştur (16). Doğu Anadolu'da yapılan bir çalışmada hepatit B taşıyıcılarında %5, kronik hepatit B hastalarında %16 hepatit delta prevalansı bildirmiştir (17). İlimizden 2006-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada anti-HDV seropozitifliği %45 olarak bildirilmiştir. Bu oran bölgemize komşuluğu olan il-

lerden verilen oranlara göre oldukça yüksek saptanmıştır. Bunun nedeninin, çalışmaya alınan hasta popülasyonunda %29.4 oranında siroz tanılı hastaların varlığı olabileceğini düşünmekteyiz (18). Diyarbakır'dan 2002-2004 yıllarında yapılan bir çalışmada asemptomatik taşıyıcılarda %6, kronik aktif hepatit hastalarında %27.5 anti-HDV seropozitifliği saptanmıştır (13). Ağrı'da ise 2009-2012 yılları arasında 787 HBsAg-pozitif hastanın %9.7'sinde anti-HDV seropozitifliği bildirilmiştir (15).

Türkiye'nin batısından 3094 HBsAg-pozitif hastada yapılan bir çalışmada anti-HDV seropozitifliği %2.5 iken, İstanbul'dan yapılan bir başka çalışmada anti-HDV seropozitifliği %7 olarak bildirilmiştir (12,14). İtalya, Almanya ve Yunanistan'da yapılan çalışmalarda, HBsAg-pozitif bireyler arasında hepatit delta seroprevalansı sırasıyla %11.9, %7.4 ve %4.7 saptanmıştır (19-21). Çalışmamızda saptadığımız %8.8 anti-HDV seropozitifliği oranı, bölgemizden ulusal ve uluslararası literatürde verilen oranlara benzerlik göstermektedir.

Anti-HDV IgG testi, HDV enfeksiyonundan sonra erken ortaya çıkması ve hastalığın seyri boyunca devam etmesi nedeniyle, hepatit delta teşhisine ilk yaklaşım olarak kullanılmalıdır. Bu yaklaşım için iki sınırlama vardır: akut HBsAg-pozitif hepatitle başvuran hastalarda ilk günlerde anti-HDV antikorları saptanamayabilir ve anti-HDV antikorlarının ortaya çıkması için yeniden değerlendirilmelidir. İkincisi, anti-HDV IgG, HDV enfeksiyonu çözümlülüğünden sonra devam edebilir ve aktif enfeksiyonu tanımlamaktan ziyade HDV ile karşılaşmayı tanımlar. Pozitif bir anti-HDV serolojisi, ideal olarak serum HDV RNA'nın tespitiyle doğrulanmalıdır. HDV RNA'nın incelenemediği durumlarda, anti-HDV IgM pozitifliği aktif HDV enfeksiyonunun göstergesi olarak düşünülebilir (22). Bu çalışmada anti-HDV pozitifliği, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda araştırılmıştır. Çalışmamızın kısıtlılığı HDV RNA ve anti-HDV IgM testlerinin yapılmamış olması nedeniyle aktif enfeksiyon oranlarının belirlenememiş olmasıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma, endemik bir bölgede kronik HBV hastalığı olan bireylerde HDV prevalansının saptanmasına imkan sağlamaktadır. Çalışmamızda, HBV hastalığı tanısı olan bireyler arasında anti-HDV sıklığı %8.8 olarak saptandı. Bu çalışmada saptanan HDV seroprevalansı oranları, bölgemizde yapılan önceki çalışmalarda bildirilen oranlara kıyasla daha düşük fakat ülke geneli ve batı bölgelerden bildirilen oranlara göre yüksektir.

Bölgemizden bildirilen önceki çalışmalara kıyasla, bu çalışmada saptanan anti-HDV seroprevalansı oranındaki düşüklükte, Türkiye'de 1998 yılında HBV'ye karşı aşılamanın rutin çocuk aşıları arasına dahil edilmesiyle birlikte viral hepatitler ve bulaşma yollarıyla ilgili olarak kamuoyundaki farkındalığın artması ve günümüzde bilgiye daha kolay ulaşılabilmesinin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda yüksek oranda kronik HBV enfeksiyonu aile öyküsü varlığının saptanması, aile içi bulaşmanın önemini göstermektedir. Yüksek riskli popülasyondaki bireylere, HBV önleme programlarının yanı sıra HDV yayılmasını önleyici stratejilerin de planlanması önemlidir.

Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, *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(12): 997-1003. [\[CrossRef\]](#)
2. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7(1): 31-40. [\[CrossRef\]](#)
3. Niro, GA, Casey JL, Gravinese E, *et al.* Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J Hepatol.* 1999; 30(4): 564-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, *et al.* Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a delta virus genus of at least seven major clades. *J Virol.* 2004; 78(5): 2537-44. [\[CrossRef\]](#)
5. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection - not a vanishing disease in Europe. *Hepatology.* 2007; 45(5): 1331-2. [\[CrossRef\]](#)
6. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, *et al.* Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology.* 2000; 32(4 Pt 1): 824-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Değertekin H, Yalçın 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(4): 494-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, *et al.* Kronik hepatit D virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klimik Derg.* 2014; 27(Suppl. 1): 40-7.
9. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet.* 2011; 378(9785): 73-85. [\[CrossRef\]](#)
10. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67(2): 370-98.
11. Rizzetto M. Targeting hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2018; 38(1): 66-72.
12. Kose S, Ece G, Gozaydin A, Turken M. Study on seroprevalence of hepatitis delta in a regional hospital in western Turkey. *J Infect Dev Ctries.* 2012; 6(11):782-5. [\[CrossRef\]](#)
13. 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(5): 617-20.
14. Kart Yaşar K, Pehlivanoğlu F, Şengöz G. Sekiz aylık dönemde laboratuvarımızda saptanan hepatit B ve hepatit D seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi.* 2011; 17(1): 22-6.
15. Doğan M, Güneş H, Mete R, Taş T, Mengeloğlu FZ, Küçükbayrak A. Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda anti-HDV ve HDAG prevalansı. *Dicle Tıp Derg.* 2013; 40(1): 50-3. [\[CrossRef\]](#)
16. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, *et al.* Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a field work TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(11): 1020-6. [\[CrossRef\]](#)
17. Türkdoğan MK, Bozkurt H, Uygan I, *et al.* Chronic hepatitis delta virus infection in Van region of eastern Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2005; 16(1):17-20.
18. Bahcecioglu IH, Aygun C, Gozel N, Poyrazoglu OK, Bulut Y, Yalniz M. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey: still a serious problem to consider. *J Viral Hepat.* 2011; 18(7): 518-24. [\[CrossRef\]](#)
19. Reinheimer C, Doerr HW, Berger A. Hepatitis delta: on soft paws across Germany. *Infection.* 2012; 40(6): 621-5. [\[CrossRef\]](#)
20. Stroffolini T, Sagnelli E, Sagnelli C, *et al.* Hepatitis delta infection in Italian patients: towards the end of the story? *Infection.* 2017; 45(3): 277-81. [\[CrossRef\]](#)
21. Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, *et al.* Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol.* 2013; 59(5): 949-56. [\[CrossRef\]](#)
22. Alfaiate D, Dény P, Durantel D. Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res.* 2015; 122: 112-29. [\[CrossRef\]](#)