

Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu

Management of Chronic Hepatitis D Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Celal Ayaz¹, Cem Yardımcı², Nihat Çandır³, Gülden Ersöz⁴, Tamer Şanlıdağ⁵, Arzu Tıgılı⁶, Melda Türken⁷

¹Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

²Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

³Samsun Bafra Nafiz Kurt Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

⁴Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

⁵Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

⁶Isparta Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Isparta, Türkiye

⁷İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu, dünyada hepatit B virusuyla infekte kişilerin yaklaşık olarak %5'inde bulunduğu düşünülen kronik hepatit D virusu (HDV) infeksiyonunun yönetimine ilişkin bir uzlaş raporu hazırlamak üzere bir toplantı düzenlemiştir. Raporda konuyla ilgili literatür ve uluslararası kılavuzlar, HDV infeksiyonunun epidemiyolojisi, doğal seyri ve tanısı, HDV infeksiyonunda tedavi indikasyonları, tedavi ve izlem, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve uzun dönem sonuçları gibi bölümler halinde gözden geçirilmiş ve üzerinde uzlaşılan öneriler her bölümün sonunda sunulmuştur. Bu önerilerden seçilmiş birkaçı aşağıda sıralanmıştır: [1] Kompanse karaciğer hastalığı, belgelenmiş HDV viremi ve transaminaz yükselmesi olan hastalar karaciğer histolojisine bakılmadan tedavi edilmelidir. [2] HDV infeksiyonlarında PegIFN kullanılmalıdır. [3] Tedavi süresi en az bir yıl olmalıdır. [4] Tedaviyi tolere edebilenlerde virolojik yanıtı katkı sağlayabileceğinden tedavi süresi uzatılmalıdır. [5] HBV infeksiyonu için oral antiviraller kullanılacaksa, HDV replikasyonu üzerine etkisi olmamasına karşın, HBsAg düzeylerinde düşmeye neden olabileceğinden bir nükleotid analogu yeğlenmelidir.

Klinik Dergisi 2014; 27(Özel Sayı 1): 40-7.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit D, antiviral ilaçlar, tedavi.

Abstract

Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases convened a meeting to develop a consensus report on management of chronic hepatitis D virus (HDV) infection, affecting nearly 5% of people infected with hepatitis B virus worldwide. Relevant literature and international guidelines were reviewed, and recommendations agreed are presented at the end of each section such as epidemiology, natural history and diagnosis of HDV infection, indications for treatment, treatment and follow-up, evaluation of response to treatment and long-term outcomes in HDV infection. Examples of some selected recommendations are as follows: [1] Patients with compensated liver disease, documented HDV viremia and elevated transaminase levels should be treated regardless of their liver histology. [2] Peg-IFN should be used for treatment of HDV infection. [3] Duration of therapy should be at least one year. [4] Treatment prolongation, provided that it can be tolerated, should be considered because of its potential benefit on virological response. [5] Although oral antivirals do not impact HDV replication, if they are needed to be used for HBV infection, a nucleotide analogue should be preferred to achieve a decline in HBsAg levels. *Klinik Dergisi 2014; 27(Suppl. 1): 40-7.*

Key Words: Chronic hepatitis D, antiviral agents, therapy.

Epidemiyoloji

Dünyadaki hepatit B virusu (HBV) ile infekte 350-400 milyon kişiden %5'inin hepatit D virusu (HDV) ile infekte olduğu düşünülmektedir. Tüm dünyada görülebilmekle

birlikte HDV infeksiyonunun prevalansı ülkeler arasında farklılık gösterir (1,2). HDV infeksiyonu özellikle Güney Avrupa, Balkanlar, Akdeniz Havzası, Ortadoğu, Orta Afrika, Amazon Havzası ve Latin Amerika ülkelerinde ende-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Celal Ayaz, Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Tel./Phone: +90 412 248 80 01 Faks/Fax: +90 412 248 84 40 E-posta/E-mail: celalayaz@gmail.com

(Geliş / Received: 23 Haziran / June 2014; Kabul / Accepted: 24 Haziran / June 2014)

DOI: 10.5152/kd.2014.28



Tablo 1. Ülkemizde Kronik Hepatit B Hastalarında Anti-HDV Pozitifliği*

Bölge	Yıl	Sayı	Anti-HDV Pozitif Olanlar	
			Sayı	(%)
Batı Anadolu	1997-2001	3901	188	(4.8)
İç Anadolu	1995 öncesi	365	106	(29.0)
İç Anadolu	1995 sonrası	166	20	(12.1)
Güneydoğu Anadolu	1995 öncesi	154	58	(37.7)
Güneydoğu Anadolu	1995 sonrası	288	78	(27.1)
Doğu Anadolu	2001-2003	357	84	(23.5)

*Kaynak 4'ten uyarlanmıştır.

Tablo 2. Ülkemizde Karaciğer Sirozu Olan Hastalarda Anti-HDV Pozitifliği*

Bölge	Yıl	Sayı	Anti-HDV Pozitif Olanlar	
			Sayı	(%)
Batı Anadolu	1995 öncesi	183	25	(34.2)
Batı Anadolu	1995 sonrası	564	113	(20.0)
İç Anadolu	1989	59	26	(44.4)
Güneydoğu Anadolu	1995 öncesi	110	73	(66.4)
Güneydoğu Anadolu	1995 sonrası	179	83	(46.3)
Doğu Anadolu	2001-2004	467	130	(27.8)

*Kaynak 4'ten uyarlanmıştır.

miktir. HDV prevalansı Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde oldukça düşük olup daha çok madde bağımlılarında görülmektedir. Uzakdoğu'da, Çin, Hindistan ve Tayvan dışında, olgu sayısı azdır (2).

Avrupa'da 1990'ların sonuna doğru HDV ile enfekte hasta sayısındaki azalma durmuştur. HDV prevalansı, Londra, Hannover ve İtalya'da stabil kalırken Fransa'da artış eğilimi göstermektedir. Sanayileşmiş ülkelerde HDV'nin artışının, Doğu Avrupa, Afrika, Ortadoğu, Türkiye ve eski Sovyetler Birliği'nden bu ülkelere doğru artan göçlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir. HDV prevalansının artışında endemik bölgelerden göç tek neden değildir. İntravenöz ilaç kullanımı, cinsel davranışlar, dövme ve "piercing" uygulamaları da artışı etkilemiştir. HDV ayrıca Rusya, Kuzey Hindistan, Güney Arnavutluk ve Okinawa gibi bazı Pasifik adalarında yeniden ortaya çıkmıştır (2).

HDV enfeksiyonunun prevalansı İtalya, İspanya, Tayvan ve Türkiye gibi dünyanın bazı ülkelerinde önemli ölçüde azalmıştır. Bunun başlıca nedenleri arasında, HBV'ye karşı aşılama kampanyaları, kan ve kan ürünlerinin HBV açısından sistematiik olarak taranması, sağlık çalışanları arasında kanla bulaşan enfeksiyonlara karşı koruyucu önlemlerin uygulanması, tek kullanımlık injektör kullanımı, sosyo-ekonomik koşulların gelişmesi, edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) ve cin-

sel yolla bulaşan hastalıklar hakkında kamuoyundaki farkındalığın artması sayılabilir. HBV enfeksiyonu, HDV enfeksiyonundan daha yaygındır; ancak birlikte oluşturdukları hastalık tablosunun daha ağır olması nedeniyle HDV halen önemini ve ciddiyetini korumaktadır.

HBV enfeksiyonuna bağlı olarak dünya HDV açısından dört endemik bölgeye ayrılmaktadır: [1] *Çok düşük endemisiteli bölgeler*: Asemptomatik HBV taşıyıcılığının % 0-2 ve kronik hepatit B'nin %10'un altında olduğu bölgeler; Güney Afrika, Alaska ve Japonya. [2] *Düşük endemisiteli bölgeler*: Asemptomatik HBV taşıyıcılığının % 3-9 ve kronik hepatit B veya sirozluların % 10-25 arasında olduğu bölgeler; ABD, Kanada, Arjantin, Avustralya, Avrupa'nın büyük bölümü, İran ve Suudi Arabistan. [3] *Orta endemisiteli bölgeler*: Asemptomatik HBV taşıyıcılığının %10-19 ve kronik hepatit B'nin %30-60 arasında olduğu bölgeler; Türkiye, Mısır, Kazakistan, Türkmenistan ve Özbekistan. [4] *Yüksek endemisiteli bölgeler*: Asemptomatik HBV taşıyıcılığının %20 ve kronik hepatit B'nin %60'ın üzerinde olduğu bölgeler; Ortadoğu, Afrika ve Amazon Havzası (2).

Ülkemizdeki anti-HDV prevalansının, inaktif HBV taşıyıcılarında %1.05-5.2, akut hepatit B (AHB)'de %6.35-22 ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda %31.1-58 arasında değiştiği ve 1995 sonrası dönemde olgu sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (3,4) (Tablo 1 ve 2). Bununla birlikte Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde anti-HDV sıklıkları Batı bölgelerine oranla daha yüksektir (5).

HBsAg-pozitif 7366 hastanın tarandığı çok merkezli bir araştırmanın sonucuna göre, Türkiye genelinde HDV-pozitif hasta oranı %2.8'dir. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ise bu oran %4.5'tir. Hastaların yaş ortalaması 34.4±15.9 ve çoğunluğu erkektir (%63.6). Bu araştırmanın sonuçları doğrultusunda ülkemizde erkek cinsiyet, beş yıldan uzun süreli inaktif HBV taşıyıcılığı, ailede en az bir HBsAg pozitifliği olması ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yaşama, HDV açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir (6).

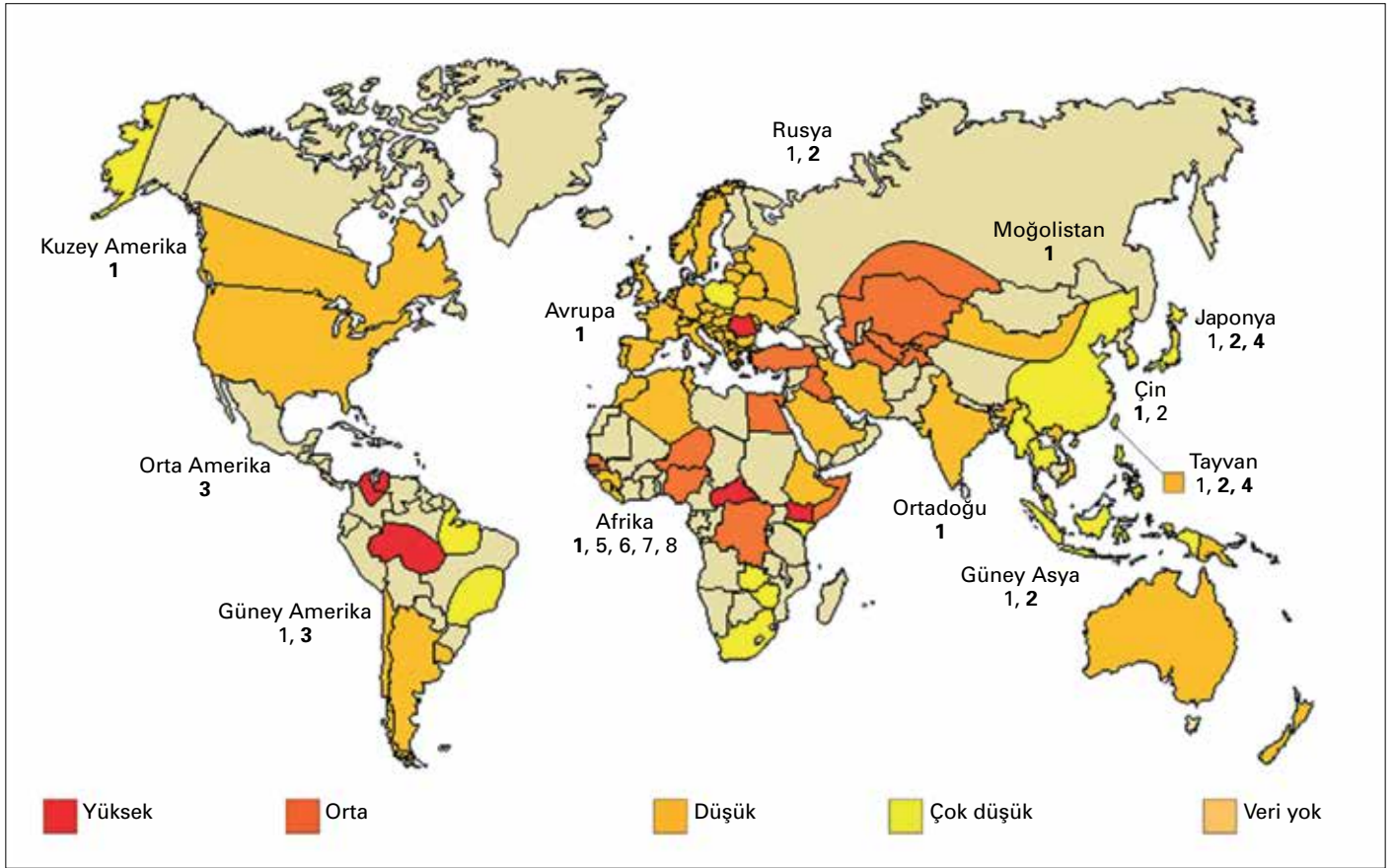
Farklı izolatlardan elde edilen HDV genomlarında %39'a kadar genetik heterojenite görülmektedir. Sekans farklılıklarına göre HDV, 8 ayrı genotip olarak sınıflandırılmıştır (2). Genotip 1, Kuzey Amerika, Avrupa, Ortadoğu başta olmak üzere tüm dünyada yaygın ve en ciddi seyirli olanıdır. Diğerlerinin dağılımı ise şöyledir: genotip 2, Japonya, Tayvan, Rusya; genotip 3, Amazon Havzası; genotip 4, Japonya, Tayvan; genotip 5-8, Afrika (2) (Şekil 1). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda %100 oranında genotip 1 saptanmıştır (7,8).

Bulaşma Yolları

HDV'nin bulaşması, HDV enfeksiyonu için en büyük risk grubu olan damar içi madde bağımlılarında olduğu gibi perkütan yolla, kan ve kan ürünleri (Faktör VIII gibi) transfüzyonuyla, anneden bebeğe bulaşma riski düşük olmakla birlikte vertikal yolla, bulaşma riski yüksek olan aile içi temasta olduğu gibi horizontal yolla ve nadiren de cinsel ilişkiyle olmaktadır (9).

Hepatit D Virusü Enfeksiyonunun Doğal Seyri

HBV ile enfekte hastalarda ileri derecede karaciğer hastalığına neden olan HDV ilk kez 1977 yılında HBV'nin bir parçası



Şekil 1. Hepatit D virusu infeksiyonu ve genotiplerin dünyadaki dağılımı (Kaynak 2'den uyarlanmıştır).

olarak "Delta" antijeni biçiminde adlandırılmıştır (9). Daha sonra HBsAg ile çevrili bir hepatotrop RNA virusu olarak tanımlanmıştır (10). Viral taksonomide satelit virus olarak adlandırılan bu virusların temel özelliği, yardımcı ("helper") virusla infekte konakta hastalık oluşturmasıdır (11). HBsAg ile sarılmış zarfı sayesinde hepatosit içine girebilen HDV, diğer satelit viruslardan farklı bir biçimde HBV'den bağımsız olarak replike olabilir (12,13).

HDV'nin karaciğer hasarını nasıl oluşturduğu tam olarak anlayamamıştır. Diğer viral hepatitlerde olduğu gibi burada da immün mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Delta hepatiti olan bireylerin karaciğer doku örneklerinde mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmesi ve transgenik farelerde hepatit delta antijeni (HDAg) izoformlarının eksprese edilmesiyle karaciğer hasarının görülmemesi bu görüşü desteklemektedir (14). Bunun yanı sıra karaciğerde mikrovasküler steatoz, vakuolizasyon ve fokal hepatosit nekrozuna karşın bu bölgede parenkimal mononükleer inflamatuvar hücrelerin nispeten az saptanması, HDV'nin sitopatik etkisinin de olabileceğini göstermektedir (15,16) Hastalığın ağırlığını, virusa ait genetik farklılıklar ve konağa ait faktörler belirlemektedir. Seyri asemptomatik infeksiyondan fulminan hepatite değin değişebilmektedir.

HBV ve HDV'nin eşzamanlı olarak alınmasıyla koinfeksiyon, HBsAg-pozitif bir kişinin sonradan HDV ile infekte olmasıyla süperinfeksiyon gelişir (13). Bu iki form hastalığın

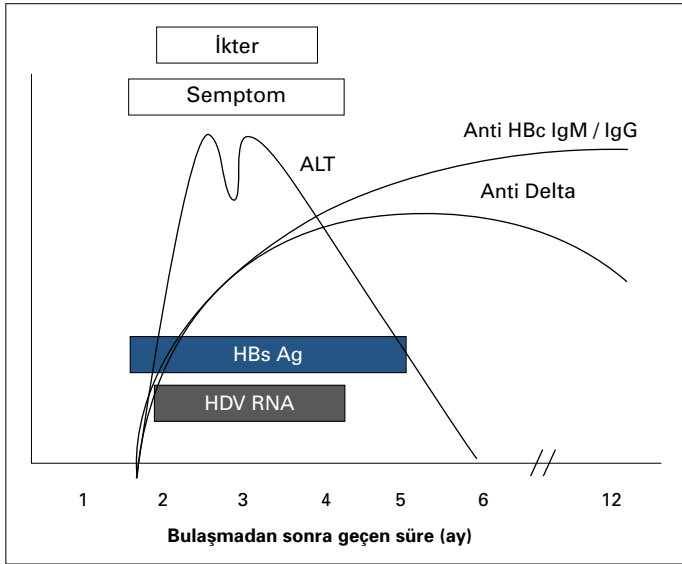
doğal seyrini direkt olarak belirlemektedir. Bu formların yanı sıra daha nadir olarak kronik hepatit D (KHD) nedeniyle karaciğer transplantasyonu olanlarda yüksek düzeyde bir HBV replikasyonu ve karaciğer hasarı olmaksızın da HDV reinfeksiyonu gelişebilir. Bu infeksiyon yüksek düzeyde bir HBV infeksiyonu ortaya çıkmadıkça sessiz bir biçimde seyredir (17). Hastalığın doğal seyrinde akut hepatit, kronik hepatit, fulminan hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) görülebilmektedir.

Akut Hepatit D

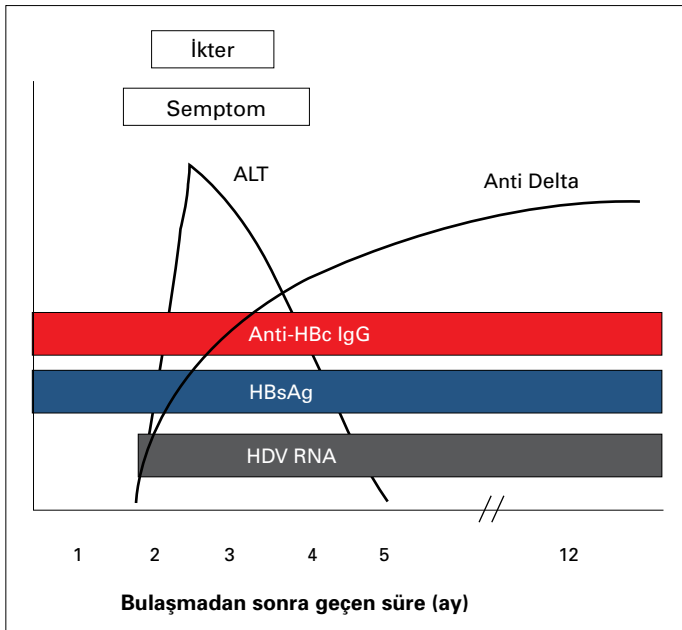
Akut hepatit D (AHD), koinfeksiyon ya da süperinfeksiyon şeklinde görülebilmektedir. Koinfeksiyonla gelişen AHD'de serum aminotransferaz aktivitesi bifaziktir ve histopatolojik olarak AHB'den farklılık gösterir (18). Klinik olarak hafiften, ciddi fulminan hepatite kadar değişkenlik gösteren, genellikle kendini sınırlayan, kronikleşme oranı düşük bir durumdur. Kuluçka süresi 3-7 hafta arasındadır. HBV'nin aktif replikasyonu ile artmış alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri sonrasında ikincil ALT ve AST yükselmesi genellikle HDV ile ilişkilidir.

Koinfeksiyonun kronikleşmesi için önce HBV infeksiyonunun kronikleşmesi gerekmekte olup bu olasılık %10'dan azdır ve tek başına AHB geliştiği zaman görüldüğü kadardır (19).

İnaktif HBV taşıyıcılarında görülen süperinfeksiyon formunda önceden var olan HBsAg, HDV için biyolojik substrat



Şekil 2. Koinfeksiyonda HBV-HDV serolojisi.



Şekil 3. Süperinfeksiyonda HBV-HDV serolojisi.

görevi yapar (18). Klinik olarak aktif HDV replikasyonu ile birlikte HBV'nin baskılanma fazının olduğu akut dönem, ciddi seyirli bir infeksiyon tablosuyla seyrederek ve %70-90 oranında kronikleşir (20). Ağır klinik semptomların olduğu bu dönemde hastalığın kuluçka süresinin daha kısa olduğu kabul edilmektedir.

Kronik Hepatit D

KHD, çoğunlukla süperinfeksiyon sonucunda gelişir. Klinik olarak KHD asemptomatik olabileceği ve rastlantı sonucu saptanabileceği gibi; bulantı, kusma ve kilo kaybı gibi semptomlarla da seyredilmektedir (21). Bunun yanında hastalar portal hipertansiyon, asit, ensefalopati gibi siroz bulgularıyla da başvurabilirler. Hastalığın ciddiyetini ALT, AST yükselmesi ve splenomegali varlığı belirlerken, viremi düzeyinin bir etkisi saptanmamıştır (22,23).

HDV infeksiyonuyla HSK arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda HDV infeksiyonunda, HBV'ye bağlı siroza göre HSK riskinin üç kat arttığı gösterilmiştir (24). Bazı çalışmalarda ise bir farklılık saptanmamıştır (25,26). Her ne kadar siroz, HSK gelişmesinde önemli bir faktör olsa da HDV'nin onkojenik özelliği saptanmamıştır. HDV'nin hızlı progresyon göstermesi ve prospektif çalışmaların yetersiz olması nedeniyle HSK patogeneziindeki yeri tam olarak aydınlatılamamıştır (27).

KHD birçok otoimmün durumla ilişkili olabilir. KHD'li hastaların %15'inde "liver kidney microsomal" otoantikor (anti-LKM-3) saptanmıştır (28). Deneysel çalışmalarda kronik hepatitin seyirinde anti-LKM-3 artışının ikincil immünolojik fenomen olduğu gösterilmiştir (29).

Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Tanısı

HDV infeksiyonunun tanısında, prognozları farklı olduğundan koinfeksiyonla süperinfeksiyonu ayırt etmek gerekir. Klinik olarak birbirinden kolaylıkla ayrılamayan bu iki HDV infeksiyonu tipinde laboratuvar testlerinin önemi büyüktür. HDV infeksiyonunun serolojik tanısında HBV göstergeleri belirleyicidir (30,31).

HDV ve HBV Koinfeksiyonu

HBV ve HDV bulaşması genellikle birlikte ya da çok kısa bir arayla olmuştur ve klinik tablo tek başına AHB'de olduğu gibidir. HBsAg pozitifliğiyle başvuran hastada HDV koinfeksiyonunu doğrulamak için uzun süreli izlem gerekir (32). Semptomların başlangıcından sonraki 1-10 gün içerisinde serumda HDAg ve HDV RNA, 14-21 gün sonra da anti-HDV IgM saptanır. Anti-HDV IgM 2-4 hafta içinde kaybolur ve anti-HDV IgG antikorları ortaya çıkar. Anti-HDV IgG düşük titrede 6 ay süreyle pozitifliğini sürdürür. IgM antikorlarının kaybolması rezolüsyonu gösterirken, persistansı kronikleşmeye gidişin göstergesidir. Standard testlerde anti-HDV IgG ve IgM antikorları ölçülmektedir. Bu dönem aynı zamanda anti-HBc IgM antikorlarının gösterildiği dönemdir. HBsAg ve HBV DNA pozitifliğinin de saptanması beklenmekle birlikte, hastaların çoğunda HDV'nin HBV replikasyonunu baskılaması nedeniyle belirlenemez ve anti-HBc IgM, HBV infeksiyonunu gösteren tek gösterge olabilir. Sıklıkla önce AHB'ye bağlı, ardından da AHD'ye bağlı ikinci transaminaz yükselmesi görülür (Şekil 2). Karaciğer dokusunda immün peroksidaz boyamasıyla HDAg'nin gösterilmesi altın standarddır (32-34).

HDV ve HBV Süperinfeksiyonu

KHB'li bir hastada ALT üst sınırın 10 katı ve üzerindeyse anti-HDV araştırılmalı ve pozitifliği durumunda süperinfeksiyon düşünülmelidir. Süperinfeksiyonda HDAg ve HDV RNA serumda saptanabilir. Ancak HDAg'nin serumda erken dönemde kaybolması nedeniyle negatif sonuçlarda testin yinelenmesi gerekebilir. Anti-HDV ise pozitifdir. ALT'de bifazik seyir genelde görülmez. AHD süperinfeksiyonunda hasta inaktif HBV taşıyıcısı ise HBV DNA negatiftir. Hasta KHB ise HDV'nin etkisiyle zaman içinde HBV DNA baskılanır. Her iki durumda da HDV'nin alınmasından sonra HDV RNA pozitifleşir ve tipik AHD tablosu görülür (Şekil 3) (31,34,35).

Tablo 3. HDV İnfeksiyonunda Serolojik Profiller

Klinik	HBsAg	Anti-HBc IgM	HDAg	HDV RNA	Anti-HDV IgM	Anti- HDV Total	Yorum
Akut Hepatit	+/-	+	+	+	+	+	Koinfeksiyon
	+	-	+	+	+	+	Süperinfeksiyon
Kronik Hepatit	+	-	+/-	+	+	+	Kronik HBV ve HDV infeksiyonu

Kronik HDV İnfeksiyonu

Kronikleşen hastalarda total anti-HDV altı aydan uzun süre pozitif olarak kalır. KHD, HDV RNA, anti-HDV IgM ve total anti-HDV'nin uzun süreli, bazen ömür boyu pozitifliğiyle karakterizedir. KHD'de tipik olarak HDV, HBV'yi baskıladığı için kanda HDV RNA pozitif, buna karşılık HBV DNA negatiftir (33). HDV RNA düzeyleri, tanı ve tedavinin izlenmesinde önemli bir parametre olmasına karşın, standardizasyonunda sorunlar vardır (31). HDV infeksiyonundaki serolojik profiller Tablo 3'te, tanı algoritmi Şekil 4'te gösterilmiştir.

Hepatit D Virus İnfeksiyonunda Tedavi İndikasyonları

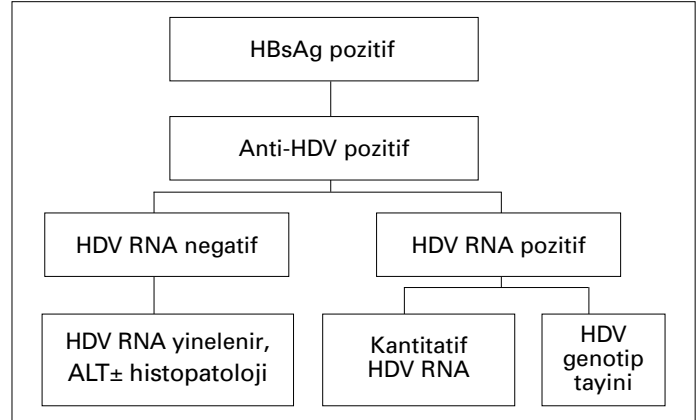
Hepatit D tedavisinin amacı, gerek HDV'yi gerekse HBV'yi eradike etmek ya da uzun süreli olarak baskılamaktır. HDV infeksiyonu için tedavi seçenekleri sınırlıdır (36). KHB'de kullanılan mevcut nükleoz(t)id analogları (NA), HDV infeksiyonunda etkili olmamaktadır. KHB'de önerilen doz ve sürelerde uygulanan IFN α da KHD'de etkisizdir. Son çalışmalar, PegIFN ile tedavi edilmiş hastaların, %25-30'unda kalıcı virolojik yanıt elde edildiğini göstermiştir (36). Ancak en uygun IFN dozu ve tedavi süresi hakkında bir uzlaşma yoktur (37). Mevcut bilgiler ışığında, bir yıllık yüksek doz IFN (9 MÜ haftada 3 kez) veya PegIFN'nin KHD'de uzun dönemde yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (38). Tedavinin uzatılmasının bazı yararları olabileceği için bir yıldan daha uzun süreli tedavi gerekmektedir (39). Bu durum hasta bazında değerlendirilmelidir.

Öneriler

1. HDV hastalarının güncel tedavisi hastaya özel olmalıdır.
2. HBV infeksiyonunun olduğu tüm hastalar HDV yönünden taranmalıdır.
3. Kompense karaciğer hastalığı, belgelenmiş HDV viremi ve transaminaz yükselmesi olan hastalar karaciğer histolojisine bakılmadan tedavi edilmelidir.
4. HDV RNA negatifleşen hastalar tedavileri sonlandırılarak yakın izleme alınmalıdır.

Hepatit D Virus İnfeksiyonunun Tedavi ve İzlemi

Halen kronik hepatit D tedavisinde onaylanmış tek ilaç IFN α 'dır. IFN α ilk kez 1980 ortalarında kullanılmaya başlanmıştır. PegIFN standard IFN'den daha etkili gözükmeyle birlikte veriler kısıtlıdır (40). IFN α 'nın hepatiti D'deki etki mekanizması belli değildir. IFN α in vitro denendiği zaman HDV'ye karşı herhangi bir antiviral etkinlik göstermemektedir. Bu nedenle kronik hepatit D'li hastalarda IFN α 'nın etkinliği yardımcı virus (HBV) üzerindeki antiviral etkilerine ya da immünomodülatör etkilerine bağlı olabilir. Yakınlarda yapılan bir çalışmada IFN'nin HDV'yi hepatosite giriş düzeyinde engelle-

**Şekil 4.** Hepatit D virusu infeksiyonunun tanı algoritmi.

diği öne sürülmüştür (41). KHD tedavisinde IFN'lerin yüksek doz ve uzun sürede kullanılması önerilmektedir (42).

Rehberlere göre IFN haftada üç gün 9-10 MÜ dozunda veya PegIFN α -2 haftada bir kez en az bir yıl süreyle kullanılmalıdır. IFN tedavisinin uygun olmadığı dekompanse siroz hastalarında karaciğer nakline kadar geçiş tedavisi olarak potent bir NA kullanılabilir (38-40,43).

KHD tedavi algoritminde, HDV RNA negatif, ALT normale testler yinelenmeli, aynı ise 6 ayda bir ultrasonografiyle izlenmelidir. HDV RNA-pozitif hastalarda ALT normale 3 ayda bir kontrol edilmeli HDV RNA pozitifliği sürerse tedavi verilmelidir. HDV RNA pozitif, ALT yüksek olan hastalarda, birinci yılda HDV RNA negatifleşirse tedavi sonlandırılabilir. Hasta 6 ay süreyle, 2 ayda bir yakın izleme alınır; eğer virolojik relaps varsa ve özellikle transaminazlar yükselmişse tedavinin yeniden başlanması, tedavinin birinci yılı sonunda HDV RNA pozitifse tedavinin iki yıla tamamlanması önerilir (40,44).

Tedavi sırasındaki izlemde, transaminazlara ayda bir, HDV RNA'ya ise altı ayda bir bakılmalıdır. Erken virolojik yanıt, kalıcı virolojik yanıtın habercisi olabilir (45). Ayrıca HDV tedavinin sürecinin HBsAg düzeyiyle de izlenmesi önerilmektedir. Çünkü başarılı IFN tedavisi hem HDV RNA hem de HBsAg düzeyindeki düşüşle ilgilidir. HDV RNA düzeyiyle HBsAg düzeyleri arasında bir korelasyon gözlenmiştir (23,46).

Tedavinin kesilmesinden sonra nöks oranı %50-90 olarak bildirilmektedir. Birinci yılın sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt alınamayanlarda siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidiş hızlıdır (40).

NA'nın tek başına veya PegIFN ile kombine edildiğinde ek bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir (36,47-49). HBV HDV koinfeksiyonunda genellikle HDV aktif virustur ancak kronik hastalık seyri sırasında HBV'nin geçici olarak dominant virus haline gelebildiği dinamik değişiklikler olabilmektedir. HBV'nin dominant olduğu KHD hastalarında NA'lar etkili

olabilir (50). HIDIT çalışmasında adefovir (ADV) ile PegIFN kombinasyonunun monoterapiye göre virolojik yanıtta artış sağlamadığı fakat HBsAg düzeyinde anlamlı düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. HIDIT-2 çalışmasındaki tenofovir (TDF) PegIFN kombinasyon tedavisi sonuçları da bunu desteklemektedir (51,52). Ayrıca tedavide prenilasyon inhibitörleri gibi yeni ilaçlar denenmektedir (53).

Sonuç olarak, KHD'de en etkili tedavi yüksek doz ve sürede IFN ve PegIFN'dir. Bu hastalardan KHB tedavi koşullarını taşıyanlarda tedaviye oral antiviral ilaçlardan biri eklenmelidir.

Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve Uzun Dönem Sonuçları

Tedavinin birincil sonlanım noktası, ALT düzeyinin normale dönmesi ve karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitenin düzelmesiyle birlikte HDV replikasyonunun baskılanmasıdır. HDV replikasyonunun baskılanmasının kanıtı, serumda HDV RNA'nın ve karaciğerde HDAg'nin saptanamaz olmasıdır. İkincil bir sonlanım noktası da HBsAg'nin anti-HBs serokonversiyonuyla birlikte HBV infeksiyonunun eradikasyonu, kişiyi gerek HDV gerekse HBV reinfeksiyonundan koruyacaktır. HDV'yi bertaraf eden ancak HBsAg-pozitif kalan hastalar ise hâlâ HDV reinfeksiyonu açısından risk altındadır. (54). Erken virolojik yanıt, üçüncü ayda viral yükün 3 logaritmik (log) değer azalmasıdır. Kalıcı virolojik yanıt, HDV RNA'nın altıncı ayda negatif olması ve bunun tedaviden sonra bir yıl boyunca sürmesidir. Yanıtsızlık, altıncı ayda HDV RNA düzeyinde 3 log'dan az düşüş olmasıdır (54). Biyokimyasal yanıt, serum ALT düzeyinin normale inmesidir. Histolojik yanıt, inflamasyon ve fibrozda azalma, nekroinflamatuvar skorda 2 veya daha fazla birim azalma saptanmasıdır. HDV RNA negatifleşmeden, biyokimyasal ve histolojik yanıt gelişip hasta remisyona girebilir. Fakat bu hastalarda relaps görülme olasılığı yüksek olacaktır.

Yanıta Etki Eden Faktörler ve Tedavinin Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi değerlendirme: HDV infeksiyonu tedavisine yanıtı etkileyen en önemli faktörlerden biri, virusun alınmasından tedavinin başlanmasına kadar geçen süredir (37). Tedavinin erken dönemde başlanması kalıcı yanıt gelişme olasılığını artırırken, zaman uzadıkça türümsülerin ("quasispecies") geniş yelpaze göstermesi, tedavi sırasında ve sonrasında reküransa neden olur. Bunun yanı sıra hastanın genç yaşta olması, karaciğer fibroz skorunun düşük olması (ilaçlara toleransın daha iyi olması ve tedavinin kesintisiz olarak sürdürülebilmesi nedeniyle), HDV RNA düzeyinin 10^5 kopya/ml'nin altında olması, HBsAg titresinin 10 İÜ/ml altında olması, kalıcı yanıt gelişmesi olasılığını artıracaktır (26,37).

Tedavinin planlanması: PegIFN kalıcı yanıt gelişmesinde en etkin (%20-47) ajandır (54-57). Yüksek doz IFN (9 MÜ) veya PegIFN ile tedavi süresinin en az bir yıl olması kalıcı virolojik yanıt oranını artırır (26). Daha uzun süren tedavilerin virolojik yanıt üzerine etkisi tartışılmakla birlikte özellikle tedaviye tolere edebilen hastalarda iki yıl PegIFN kullanılması, geç yanıt gelişmesini ve relapsların azalmasını sağlayabilir (36,54,55).

Tedavi sürecinde değerlendirme: Hedef, HDAg düzeyinin ölçülemeyecek düzeye inmesi, biyokimyasal ve histolojik yanıt oluşturmaktır. Tedavinin altıncı ayında HDV RNA'nın kanda ve karaciğerde negatifleşmesi kalıcı yanıt olacağını düşündürür (58). Kalıcı virolojik yanıt için HDV RNA negatifliğinin süresiyle ilgili kesin bir bilgi yoktur. Altıncı ayda HDV RNA düzeyinde 3 log'dan az azalma olması yanıtsızlık olarak değerlendirilir. Öte yandan uzun süreli izlemlerde geç virolojik yanıt olabileceği de gösterilmiştir (57).

Kombinasyon tedavileri: Rutin tedavide monoterapi olarak kullanılan bir antiviral henüz yoktur. HDV üzerine etki eden tek gösterge HBsAg titresidir; kalıcı yanıtla HBV viral yük arasında bir ilişki saptanmamıştır (23,36,58). IFN ile kombinasyon tedavileri içinde lamivudin (LAM) ve entekavir gibi nükleozid analogları HBV DNA replikasyonunu azaltmasına karşın HBsAg titresi ve HDV RNA düzeyi üzerine etkili olmamıştır (36,37,59). Ribavirin hücre kültürlerinde deneysel olarak viral replikasyonu baskılamasına karşın klinik olarak virolojik yanıtı artırmamıştır (36,37,50,59). ADV ve TDF gibi nükleotid analogları, HDV replikasyonu üzerine direkt olarak etki etmemesine karşın, HBsAg titresinde azalmaya neden olabileceği için virolojik yanıt oranını artırabilir (37,51,59).

HDV infeksiyonunda tedaviye karşın kalıcı yanıt en iyi koşullarda %50'nin üzerine çıkmaz ve hızla son dönem karaciğer hastalığı gelişmesi nedeniyle karaciğer transplantasyonu gerekebilir. HBV ve hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonundan farklı olarak transplantasyon sonrası reinfeksiyon gelişme şansı %5'in altındadır ve bunu etkileyen en önemli faktör transplantasyon sonrası hastaya LAM ve uzun süreli hepatit B immün globülini verilmesidir (60,61). Bu kombinasyon güvenilir ve maliyet etkin bulunmuştur. Transplant hastalarında transplant sonrası HBV reinfeksiyonunu izleyerek HDV infeksiyonu veya eşzamanlı HBV ve HDV reinfeksiyonu gelişebileceği gibi HBV reinfeksiyonu olmadan da HDV infeksiyonu olabilir ve kanda HDV RNA veya karaciğerde HDAg saptanabilir.

Öneriler

1. HDV infeksiyonlarında PegIFN kullanılmalıdır.
2. Tedavi süresi en az bir yıl olmalıdır.
3. Tedaviye tolere edebilenlerde virolojik yanıtta katkı sağlanabileceğinden tedavi süresi uzatılmalıdır
4. HBV infeksiyonu için oral antiviraller kullanılacaksa HDV replikasyonu üzerine etkisi olmamasına karşın HBsAg düzeylerinde düşmeye neden olabileceğinden bir nükleotid analogu yeğlenmelidir.
5. Karaciğer transplantasyonlu hastalarda reinfeksiyon oranının azaltılması için uzun süreli hepatit B immün globülini ve NA verilmelidir.

Kaynaklar

1. Niro GA, Fontana R, Ippolito AM, Andriulli A. Epidemiology and diagnosis of hepatitis D virus. *Future Virol.* 2012; 7(7):709-17. [CrossRef]
2. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int.* 2011; 31(1): 7-21. [CrossRef]

3. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *Turk J Gastroenterol.* 2006; 17(1): 25-34.
4. 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. [\[CrossRef\]](#)
5. Yalçın K. Delta hepatiti epidemiyolojisi ve doğal seyri. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi* 2010; 3(1): 114-20.
6. Ayaz C, Tekin Koruk S, Yalçı A, et al. Epidemiology and risk factors of hepatitis delta infection in Turkey. *Journal of Pure and Applied Microbiology* 2013; 7(4): 2809-13.
7. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol.* 2004; 149(11): 2115-29. [\[CrossRef\]](#)
8. Altuglu I, Ozacar T, Sertoz RY, Erensoy S. Hepatitis delta virus (HDV) genotypes in patients with chronic hepatitis: molecular epidemiology of HDV in Turkey. *Int J Infect Dis.* 2007; 11(1): 58-62. [\[CrossRef\]](#)
9. 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. [\[CrossRef\]](#)
10. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, Shih JW, Purcell RH, Gerin JL. Delta agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980; 77(10): 6124-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology.* 2006; 44(3): 536-9. [\[CrossRef\]](#)
12. Rizzetto M, Verme G, Recchia 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(4): 437-41. [\[CrossRef\]](#)
13. Smedile A, Rizzetto M, Gerin JL. Advances in hepatitis D virus biology and disease. *Progr Liver Dis.* 1994; 12: 157-75.
14. Guilhot S, Huang SN, Xia YP, La Monica N, Lai MM, Chisari FV. Expression of the hepatitis delta virus large and small antigens in transgenic mice. *J Virol.* 1994; 68(2): 1052-8.
15. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Hepatitis viruses. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Diseases.* 2nd ed. Edinburgh: Mosby, 2004: 2007-19.
16. Koff RS. Hepatitis B and hepatitis D. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2004: 765-79.
17. Ottobrelli A, Marzano A, Smedile A, et al. Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation. *Gastroenterology.* 1991; 101(6): 1649-55.
18. Hsieh TH, Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. *J Formos Med Assoc.* 2006; 105(11): 869-81. [\[CrossRef\]](#)
19. Caredda F, d'Arminio Monforte A, Rossi E, et al. Prospective study of epidemic delta infection in drug addicts. *Progr Clin Biol Res.* 1983; 143: 245-50.
20. Wu JC, Chen TZ, Huang YS, et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology.* 1995; 108(3): 796-802. [\[CrossRef\]](#)
21. Taylor J FP, Purcell RH. Hepatitis D (delta) virus. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Field's Virology.* 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins. 2006; 3031-46.
22. Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, et al. Hepatitis B virus concentrations in serum determined by sensitive quantitative assays in patients with established chronic hepatitis delta virus infection. *J Med Virol.* 2001; 65(3): 478-84. [\[CrossRef\]](#)
23. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int.* 2010; 30(3): 430-7. [\[CrossRef\]](#)
24. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut.* 2000; 46(3): 420-6. [\[CrossRef\]](#)
25. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol.* 2008; 80(2): 277-82. [\[CrossRef\]](#)
26. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat.* 2011; 18(6): 434-42. [\[CrossRef\]](#)
27. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012; 32(3): 228-36. [\[CrossRef\]](#)
28. Crivelli O, Lavarini C, Chiaberge E, et al. Microsomal autoantibodies in chronic infection with the HBsAg associated delta (delta) agent. *Clin Exp Immunol.* 1983; 54(1): 232-8.
29. Lavarini C, Caredda F, Ballarè M, et al. Development of tissue antibodies in hepatitis delta virus infection. In: Zuckerman AJ, ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease.* New York: Alan R. Liss, 1988: 439-41.
30. Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology.* 2006; 344(1): 71-6. [\[CrossRef\]](#)
31. Altındaş M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013.* Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 173-6.
32. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet.* 2011; 378(9785): 73-85. [\[CrossRef\]](#)
33. Huang CR, Lo SJ. Hepatitis D virus infection, replication and cross-talk with the hepatitis B virus. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(40): 14589-97. [\[CrossRef\]](#)
34. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol.* 2003; 39(Suppl. 1): S212-9. [\[CrossRef\]](#)
35. İnan D. Kronik delta hepatitinde tanı (akut ve kronik hepatit tanısı). In: Köksal İ, Leblebicioğlu H, eds. *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2007: 239-44.
36. Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2013; 15(1): 31-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Günsar F, Akarca US, Ersoz G, et al. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther.* 2005; 10(6): 721-6.
38. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009; 50(3): 661-2. [\[CrossRef\]](#)
39. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012; 57(1): 167-85.
40. Yurdaydin C, Keskin O. Kronik hepatit delta infeksiyonunda güncel tedavi yaklaşımları. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013.* Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 395-403.
41. Han Z, Nogusa S, Nicolas E, Balachandran S, Taylor J. Interferon impedes an early step of hepatitis delta virus infection. *PLoS One.* 2011; 6(7): e22415. [\[CrossRef\]](#)
42. Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology.* 2004; 126(7): 1740-9. [\[CrossRef\]](#)
43. Liaw YF. Diagnosis and onset of acute hepatitis delta virus infection. *Hepatology.* 1990; 12(2): 378-9. [\[CrossRef\]](#)

44. Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol.* 2010; 52(5): 658-64. [\[CrossRef\]](#)
45. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int.* 2006; 26(7): 805-10. [\[CrossRef\]](#)
46. Manesis EK, Schina M, Le Gal F, et al. Quantitative analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. *Antivir Ther.* 2007; 12(3): 381-8.
47. Canbakan B, Senturk H, Tabak F, et al. Efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine combination treatment in comparison to interferon alpha-2b alone in chronic delta hepatitis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21(4): 657-63. [\[CrossRef\]](#)
48. Yurdaydin C, Bozkaya H, Önder FO, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat.* 2008; 15(4): 314-21. [\[CrossRef\]](#)
49. Mansour W, Ducancelle A, Le Gal F, et al. Resolution of chronic hepatitis Delta after 1 year of combined therapy with pegylated interferon, tenofovir and emtricitabine. *J Clin Virol.* 2010; 47(1): 97-9. [\[CrossRef\]](#)
50. Kabaçam G, Önder FO, Yakut M, et al. Entecavir treatment of chronic hepatitis D. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(5): 645-50. [\[CrossRef\]](#)
51. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011; 364(4): 322-31. [\[CrossRef\]](#)
52. Yurdaydin C, Wedemeyer H, Caruntu F, et al. Pegylated-interferon-a-2a plus tenofovir or placebo for the treatment of hepatitis delta: first results of the HIDIT- 2 study [Abstract]. *Hepatology* 2012; 56(Suppl. 1): 202-3A.
53. Glenn JS, Marsters JC, Jr., Greenberg HB. Use of a prenylation inhibitor as a novel antiviral agent. *J Virol.* 1998; 72(11):9303-6.
54. Yurdaydin C. Treatment of chronic delta hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2012; 32(3): 237-44. [\[CrossRef\]](#)
55. Kabaçam G, Dalekos GN, Cakaloğlu Y, et al. Pegylated interferon-based treatment in patients with advanced liver disease due to chronic delta hepatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2012; 23(5): 560-8.
56. Samiullah S, Bikharam D, Nasreen. Treatment of chronic hepatitis delta virus with peg-interferon and factors that predict sustained viral response. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(40): 5793-8. [\[CrossRef\]](#)
57. Gulsun S, Tekin R, Bozkurt F. Treatment of chronic delta hepatitis: a nine-year retrospective analysis. *Hepat Mon.* 2011; 11(9): 731-5. [\[CrossRef\]](#)
58. Karaca C, Soyer OM, Baran B, et al. Efficacy of pegylated interferon-alpha treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. *Antivir Ther.* 2013; 18(4): 561-6. [\[CrossRef\]](#)
59. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J. Viral Hepat.* 2005; 12(1): 2-9. [\[CrossRef\]](#)
60. Samuel D, Zignego AL, Reynes M, et al. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology.* 1995; 21(2): 333-9. [\[CrossRef\]](#)
61. Rifai K, Wedemeyer H, Rosenau J, et al. Longer survival of liver transplant recipients with hepatitis virus coinfections. *Clin Transplant.* 2007; 21(2): 258-64. [\[CrossRef\]](#)