

Hepatit D Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi

Hepatit D ko-enfeksiyonunun (akut hepatit D-AHD) laboratuvar tanısı nasıl konur?

Ko-enfeksiyonların çoğu klinik olarak akut ikterik hepatit B enfeksiyonuna benzer. Karaciğer nekrozu tipik olarak iki pik yapar. İlki HBV'ye bağlı ikinci HDV'ye bağlıdır. Ko-enfeksiyonda erken antijenemik faz olmayabilir. HDV'e karşı IgG ve IgM antikorlarının artışı ile karakterizedir. Akut hepatitin başlangıcından itibaren HDV'ye karşı antikor cevabı yavaştır. Başlangıçta HDV'ye karşı IgM cevabı yavaştır. Günler hatta haftalarca gecikebilir. IgG cevabı ilk önce konvalesan fazda görülür. HBsAg pozitifliği ile başvuran hastada HDV ko-enfeksiyonunu doğrulamak için uzun süreli takip gerekir.

Ko-enfeksiyonda HBsAg pozitif, anti-HBc IgM pozitif, anti-HDV IgM pozitif, HDV RNA RT-PCR ile pozitifdir.

Hepatit D süperenfeksiyonunun laboratuvar tanısı nasıl konur?

ALT'de bifazik seyir genellikle görülmez. Daha önce HBsAg pozitifliği bilinen (kronik hepatit B'li) bir olguda akut hepatik hasar var ise (ALT üst sınırın 10 kat ve üzeri) nedenlerinden biri olarak anti-HDV araştırılmalı ve pozitifliği durumunda süperenfeksiyon düşünülmelidir.

HBsAg pozitif, anti-HBc IgM negatif olan bir olguda aşağıdaki testlerden herhangi birinin pozitifliği ile tanı konur:

- Anti-D IgM
- Total anti-D
- HDV RNA veya HDAg

Kronik viral hepatit D (KHD) enfeksiyonunun tanısı nasıl konur?

HBsAg, anti-HBc IgG, yüksek titrede [1/1000 (100-1000) ve üzeri] total anti-D pozitif ve anti-HBc IgM negatif bir olguda 6 aydan fazla süren aşağıdaki belirteçlerden herhangi birinin pozitif bulunması durumunda kronik hepatit D düşünülmelidir:

- Serum HDV RNA PCR
- Serum HDAg

Altıncı ay ve sonrasında şüpheli olgularda

karaciğer biyopsisinde HDAg saptanması ile tanı kesinleştirilebilir.

Akut ve kronik HD enfeksiyonlarının tanısındaki sorunlar nelerdir?

Anti-D IgM saptanmasının yaygın kullanılmaması, HDAg testinin duyarlılığının az olması ve her yerde yapıyor olmaması

HDV RNA PCR'nin standardizasyonunun henüz sağlanamamış olması

Standart test olarak total anti-HDV pozitifliğinin titrasyon yapılamayan olgularda ko-enfeksiyon, süperenfeksiyon, kronik enfeksiyonu ayırmada yetersiz kalması

Anti-HDV'nin geç pozitifleşmesi nedeniyle hastalığın erken döneminde tanı değerinin yetersizliği

Serum ve karaciğer dokusunda HDAg'nin her zaman gösterilememesi

AHD ko-enfeksiyon ve süperenfeksiyonlarında HBV DNA ve HDV RNA arasındaki ilişki nasıldır ?

Akut Hepatit Delta ko-enfeksiyonunda hastada aynı anda veya kısa sürede hem akut B hem de akut D hepatit enfeksiyonu söz konusudur. Bu durum oldukça nadirdir ve çoğunlukla damar yolu ile ilaç kullanan kişilerde enfekte enjektörlerle meydana gelir. Hastalarda serolojik olarak Akut B ve Akut D'ye ait bulgular görülür. Sıklıkla önce akut HBV'ye bağlı HBV DNA pozitifleşir, hepatosit nekrozuna bağlı transaminaz yükselmesi olur. Daha sonra akut HDV'ye bağlı HDV RNA pozitifliği ve ikinci bir atak sonucu yeniden transaminaz yükselmesi görülür.

Nadiren önce akut HDV'ye bağlı HDV RNA pozitifliği ve bunu takiben HBV'nin HDV'yi baskılaması ile HBV DNA pozitifliği de olabilir.

Akut Hepatit Delta süperenfeksiyonda ise hasta inaktif Hepatit B vakası ise HBV DNA negatiftir. Hasta Kronik Hepatit B vakası ise HDV'nin etkisi ile zaman içinde HBV DNA yine negatifleşir. Her iki durumda da Delta virusunun alınmasından sonra HDV RNA pozitifleşir ve tipik Akut Delta Hepatiti



tablosu görülür, transaminazlar artar. Akut Delta atağının seyrine göre serolojik bulgular değişir.

KHD enfeksiyonunda HBV DNA ve HDV RNA arasındaki ilişki nasıldır?

Kronik Delta enfeksiyonunda tipik olarak HDV virüsü HBV virusunu baskıladığı için kanda HDV RNA pozitif buna karşılık HBV DNA negatiftir. Bu nedenle biyokimyasal ve klinik olarak aktivite gösteren buna karşılık HBV DNA'sı negatif kronik B Hepatiti vakalarında Delta süperenfeksiyonu düşünülmelidir.

Öte yandan nadiren de olsa KHD de HBeAg pozitif bazı hasta gruplarından (HIV enfeksiyonu, transplant hastaları, intravenöz ilaç bağımlıları gibi) bulaşım olmuş ise HDV RNA ve HBV DNA'nın beraber pozitifliği, hatta sadece HBV DNA'nın pozitifliği de görülebilir. Bu durum yani HBV'nin aktif veya baskın olması tedavide interferon tedavisine ek olarak nükleozid analoglarının kullanılmasını gerektirir.

AHD enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

Akut viral hepatitlerin tedavisinde geçerli olan destek tedavisi dışında ek olarak uygulanabilecek özgün tedavi yoktur. Fulminant seyre doğru eğilim gösteren olguların karaciğer transplant merkezlerinde izlenmesi uygundur.

Akut HDV enfeksiyonunda seyir ko-enfeksiyon veya süperenfeksiyon olması durumuna göre farklılık gösterir. Ko-enfeksiyonda aktif bir hepatit B virüsü enfeksiyonu da eş zamanlı olarak devam etmektedir. Ko-enfeksiyon olgularında kronikleşme süperenfeksiyondan daha düşüktür. Akut ko-enfeksiyon tablosu HDV HBV'yi baskıladığından dolayı %90 iyileşme ile sonlanırken, %2-20 oranında fulminant seyir ve bunlarda da %70 mortalite söz konusu olabilmektedir. Süperenfeksiyon durumunda kronikleşme %70-90 olmaktadır. Kronikleşen olgularda da %70 siroz gelişmektedir.

Akut fulminant hepatit D ko-enfeksiyon ve süperenfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

Mortalite oranı çok yüksektir.

Özgün antiviral tedavi söz konusu değildir.

Akut fulminant hepatitlerde uygulanan klasik destek tedavileri uygulanmalıdır, Enfeksiyon, hepatik ensefalopati ve koagulopati ile mücadele edilmelidir.

Olgular transplant merkezlerinde takip edilmeli ve gerekirse karaciğer transplantasyonu uygulanmalıdır.

KHD enfeksiyonu tedavisinde tedavi protokolü ve izlem nasıl olmalıdır?

Günümüzde bu hastaların tedavisinde etkinliği saptanmış tek ilaç interferon-alfa olmasına karşın yapılan son çalışmalarda bu hastaların tedavisinde Pegile-interferon kullanımının etkinliği desteklenmiştir. İnterferon haftada üç gün 9-10 MÜ dozunda veya Pegile-interferon-alfa haftada bir kez olmak üzere en az bir yıl süreyle kullanılmalıdır. Birinci yılın sonunda tedaviye yanıt veren olgularda tedavi ikinci yılın sonuna kadar uzatılmalıdır. İnterferon alfa tedavisinin kontrendikasyonları, yan etkileri, takip şekli kronik hepatit B enfeksiyonundaki uygulamaya benzerdir. Tedavi süresine hasta temelinde karar verilebilir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bir yıldan daha uzun süre interferon alfa kullanımını destekleyen yayınlar vardır. Lamivudin, famsiklovir gibi ilaçların etkinliği gösterilememiştir.

Tedaviye yanıt nasıl anlaşılır ve tedaviye yanıtı olmayan olgularda izlem nasıl olmalıdır?

Biyokimyasal yanıt:

Tam yanıt: Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin normalleşmesi,

Kısmi yanıt: Serum ALT düzeyinin bazal değerlerinin yarısına düşmesi,

Virolojik yanıt:

Tam yanıt: HDV RNA'nın saptanamayabilir düzeye inmesi

Kısmi yanıt: HDV RNA'nın bazal seviyesine göre en az bir logaritma azalması

Histolojik yanıt: İnflamasyon ve fibrozda azalma, nekroinflamatuvar skorda iki ve üzerinde azalma olmasıdır.

Tedavide öncelikle biyokimyasal ve virolojik yanıtlar değerlendirilmelidir. Başarılı Kronik hepatit D tedavisinde beklenen seyir sırasıyla HDV RNA, anti-HDV, HBsAg kaybı ve anti-HBs pozitifleşmesidir. Ancak bu hedefe varılması oldukça güçtür.

Transaminazlar bir ay arayla izlenmelidir. Virolojik yanıt ise altıncı ayda bakılmalıdır. Birinci yılın sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt alınmayan hastalarda siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidiş hızlıdır.

Kombine tedavi gerekli midir? Kombinasyonlar ne olmalıdır?

Bugüne kadar yapılan kombinasyon tedavilerinin tek başına interferon alfa tedavisinden daha yararlı olduğu gösterilmemiştir.

ALT normal ve HDV RNA pozitif olgularda izlem ve tedavi nasıl olmalıdır?

ALT normal ve HDV RNA pozitif hastalarda klinik ve laboratuvar olarak kronik karaciğer hastalığı bulguları mevcut olgularda veya 6 ayın sonunda HDV RNA pozitifliği devam eden olgularda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Biyopside nekroinflamatuvar aktivite ≥ 4 ise tedavi başlanmalıdır.

Nekroinflamatuvar aktivite < 4 hastalar kronikleşme, siroz ve HCC gibi komplikasyonlar açısından yüksek riskli olduklarından 6 veya 12 aylık aralıklarla serum ALT düzeyi, HBsAg, anti-HBs, anti-HDV, alfa-fetoprotein düzeyi ve yıllık ultrasonografi ile takibi uygundur.

Tedavi klasik kronik delta hepatiti tedavisi gibidir.

Kompanse sirozlarda KHD enfeksiyonu tedavisi ve izlem nasıl olmalıdır?

Yakın izlem ile interferon (klasik veya pegile interferon) tedavisi denenebilir. Yan etki ve dekompanse riski fazladır. Gerekğinde doz düzenlemesi ile bu durum aşılmaya çalışılır. Literatürde kompanse sirozlu KHD'li olgularda interferon alfa tedavisi ile karaciğer histolojisinde düzelme saptanan olgular yayınlanmıştır.

Karaciğer transplantasyonu sonrası relaps olan hepatit D enfeksiyonunda tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

Bu olgularda hepatit B enfeksiyonunun izlenmesine ek olarak hepatit D enfeksiyonunun göstergeleri de izlenmelidir. Hepatit B enfeksiyonunun önlenmesine yönelik uygulanan tedaviler, hepatit D enfeksiyonunun seyrini de olumlu yönde etkileyecektir.

SLE, diabetes mellitus ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda hepatit D enfeksiyonunun tedavisi ve izlemi nasıl olmalıdır?

SLE'li olgularda kronik HDV enfeksiyonu tedavisinde interferon kullanımı kontrendikedir.

DM'li hastalarda kronik HDV enfeksiyonu tedavisinde interferon kullanılabilir.

KBY'nde kronik HDV enfeksiyonu tedavisi kronik HBV enfeksiyonu gibi değerlendirilmelidir.

Tanıda kullanılan moleküler testler nelerdir ve bunlar için referans laboratuvarların seçimi (yapılan yerler ve kullanılan tekniklerin standardizasyonu) nasıl olmalıdır?

Serum ve karaciğer dokusundan HDV RNA tespitinde daha kolay uygulanabilir, daha duyarlı ve kantitatif olan HDV RNA hibridizasyon ve "Reverse transcriptase polimerase chain reaction" (RT-PCR) yöntemleri kullanılmaktadır. WHO'nun önerdiği ve en duyarlı yöntem olan RT-PCR'in henüz standardizasyonu yoktur. Moleküler yöntemler virus genotiplerinin belirlenmesinde de kullanılmaktadır. Ülkemizde bu testler için referans laboratuvarı yoktur.

KHD alevlenmelerinde tedavi ve izlem nasıl olmalıdır?

KHD alevlenmelerinde hastanın karaciğer yetmezliği açısından yakın izlemi, endikasyon durumunda karaciğer transplantasyonu gereklidir.

Ülkemizde hangi karaciğer hastalıklarında D hepatit virus enfeksiyonu aranmalıdır ?

Ülkemizde HBV enfeksiyonu ve buna bağlı Kronik Karaciğer Hastalıkları sık görüldüğü için Delta süperenfeksiyonu daima akla gelmelidir. Aşağıdaki gruplar Delta için taranmalıdır:

- HBV'ye bağlı her türlü akut veya kronik karaciğer hastalığı,
- Klinik veya laboratuvar bulguları kısa sürede kötüleşen KHB vakaları,
- İnterferon tedavisine iyi cevap vermeyen KHB vakaları,
- Takip sırasında *flare* (akut atak) geçiren KHB vakaları,
- Genç yaşta HBV'ye bağlı siroz gelişen vakalar,
- Genç yaşta HBV'ye bağlı HCC gelişen vakalar,
- HDV enfeksiyonunun sık görüldüğü bölgelerde yaşayanlar veya buradan göç edenler,
- HBV taşıyıcıları (Yıllık izlem sırasında bakılması önerilir).

Üçlü enfeksiyonlarda (KHB+KHC+KHD) takip ve tedavi nasıl olmalıdır?

Üçlü enfeksiyonlarda (KHB+KHC+KHD) genellikle dominant ve replikatif fazda olan KHD enfeksiyonudur. KHD'nin KHB ve KHC'yi inhibe ettiği gösterilmiştir.

Özel bir durum olmadıkça (HBV replikasyonu, HCV replikasyonu gibi) bu hastalar da KHD gibi tedavi edilmelidir.

HDV enfeksiyonuna ek olarak HBV ve/veya HCV enfeksiyonu aktivasyonu varsa gerekli nukleozid analogları eklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Alavian SM, et al. Hepatitis D Virus Infection: Iran, Middle East and Central Asia. *Hepatitis Monthly* 2005; 5: 137-43.
2. Altuğlu 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 Jan; 11(1): 58-62.
3. Amarapurkar DN, Patel ND, Kirpalani AL. Monotherapy with peginterferon alpha-2b {12 kDa} for chronic hepatitis C infection in patients undergoing haemodialysis. *Trop Gastroenterol* 2007; 28(1): 16-8.
4. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006; 13(5): 316-21.
5. Canbakan B, Senturk H, Tabak F, Akdogan M, Tahan V, Mert A, Sut N, Ozaras R, Midilli K, Ozbay G. 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.
6. Casey JL. Hepatitis delta virus: Molecular biology, pathogenesis and immunology. *Antivir Ther* 1998; 3(Suppl 3): 37-42.
7. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006; 44: 728-35.
8. Celen MK, Ayaz C, Bayan K, Geyik MF. Therapy of Chronic Hepatitis Delta with Pegylated Interferon-Alpha 2a. 17th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Kyoto, Japan 27-30 March 2007; Abstract: P-0288.
9. Decock S, Verslype C, Fevery J. Hepatitis C and insulin resistance: mutual interactions. *Acta Clin Belg* 2007; 62(2): 111-19.
10. Erhardt A, et al, Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int* 2006; 26(7): 805-10.
11. Espinosa M, Arenas MD, Aumente MD, Barril G, Buades JM, Aviles B, Carretero D, Alvarez-Lara MA, Carnicer F, Martin-Malo A, Aljama P. Anemia associated with pegylated interferon-alpha2a and alpha2b therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007; 67(6): 366-73.
12. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007; 14: 697-703.
13. Fabris P, Floreani A, Tositti G, Vergani D, De Lalla F, Betterle C. Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 549-58.
14. Farci P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha 2a. *N Eng J Med* 1994; 330: 88-94.
15. Farci P, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D. regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 126(7): 1740-9.
16. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: New advances, old challenges. *Hepatology* 2006; 44(3): 536-539.
17. Frédéric Le Gal et al, Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients, *J Clin Microbiol* 2005; 43(5): 2363-2369.
18. Gupta S, Valinluck B, Govindarajan S. Detection of hepatitis delta virus in serum and liver tissue by molecular hybridization. Validation of a rapid spot hybridization technique. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 218-21.
19. Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, Kobak AC, Karasu Z, Yuce G, Ilter T, Batur Y. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther* 2005; 10: 721-6.
20. Gürel S. Kronik viral hepatitler. Memik F. (ed). *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa, Nobel ve Güneş Kitabevi, 2004: 578-89.
21. Hsieh TH, Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 869.
22. Jardi R, Buti M, Cotrina M, Rodriguez F, Allende H, Esteban R, Guardia J. Determination of hepatitis delta virus RNA by polymerase chain reaction in acute and chronic delta infection. *Hepatology*. 1995; 21: 25-9.
23. Jardi R, et al. Role of hepatitis B, C, and D Viruses in Dual and Triple Infection. *Hepatology* 2001; 34: 404-10.
24. Hoşoğlu S. Hepatit D Virus enfeksiyonunun kliniği ve tanısı. Balık İ, Tabak F ve Tekeli E (eds). *Viral Hepatit 2007*. İstanbul, Viral Hepatit Savaşım Derneği, Oben Matbaası, 2007: 273-4.
25. Huang YH, Wu JC, Sheng WY, Huo TI, Chang FY, Lee SD. Diagnostic value of anti-hepatitis D virus (HDV) antibodies revisited: a study of total and IgM anti-HDV compared with detection of HDV-RNA by polymerase chain reaction. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 57-61.

26. Kokoglu OF, Uçmak H, Hosoglu S, Cetinkaya A, Kantarceken B, Buyukbese MA and Ismet Isık O. Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006; 213: 575-80.
27. Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 546-9.
28. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2363-9.
29. Lok ASF and McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *AASDL Practice Guidelines. Hepatology* 2007; 45: 507-39.
30. Lok SF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
31. McMahon BJ. Selecting appropriate management strategies for chronic hepatitis B: who to treat. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: S7-S12.
32. Manesis EK 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: 381-8.
33. Mıstık R. Viral hepatitler. "Klinisyenler için laboratuvar tanı rehberi", Çeviri Editörü. Ulukaya E, İstanbul, Nobel ve Güneş Kitabevi, 2004: 639-65.
34. Mıstık R. Akut viral hepatitler. Memik F (ed). *Klinik Gastroenteroloji. Bursa Nobel ve Güneş Kitabevi, 2004: 558-77.*
35. Modahi LE, Lai MM. Hepatitis delta virus: The molecular basis of laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000; 37: 42-5.
36. Niro GA, et al. Treatment of Hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005; 12: 2-9.
37. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, Stanzione M, David E, Brancaccio G, Fontana R, Perri F, Andriulli A, Rizzetto M. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006; 44: 713-20.
38. Obermayer-Straub P, Manns MP. Hepatitis C and D, Retroviruses and autoimmune manifestations. *Journal of Autoimmunity* 2001; 16: 275-85.
39. Örmeci N. *Gut* 2004; (Supp VI): A-170.
40. Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, Losito F, Amoroso AC, Stallone G, Schena FP, Di Leo A, Francavilla A. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007; 46: 768-74.
41. Rizzetto M, Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV) infections, Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatol* 1991; 13: 116-8.
42. Rizzetto M. Hepatitis D: Virology, clinical and epidemiological aspects. *Acta Gastroenterol Beld* 2000; 63: 221-4.
43. Rizzetto M, Rosina F. Epidemiology and natural history. In: Zukerman AJ, Lemon Stanley, Tomas HC (eds). *Viral Hepatitis, Third Edition, Blackwell Publishing Ltd. 2005: 583-92.*
44. Rönnblom L, Alm GV. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon. *Arthritis Research & Therapy* 2003; 5: 68-75.
45. Ryder SD, Beekingham JJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis. *BMJ* 2001; 322: 151-3.
46. Sánchez-Tapias JM, Mas A, Costa J, Bruguera M, Mayor A, Ballesta AM, Comperolle C, Rodés J. Recombinant alpha 2c-interferon therapy in fulminant viral hepatitis. *J Hepatol* 1987; 5: 205-10.
47. Smedile A, Bergmann KF, Baroudy BM et al. Riboprobe hybridization assay for HDV RNA: a sensitive method for the detection of the HDV genome in clinical serum samples. *J Med Virol* 1990; 30: 20-4.
48. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Archimandritis AJ. Simultaneous development of diabetic ketoacidosis and Hashitoxicosis in a patient treated with pegylated interferon-alpha for chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2007; 13(8): 1292-4.
49. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: A European and an American perspective. *Liver Transplant* 2005; 11: 716-32.
50. Thibault DL, Utz PJ. Interpreting interest in interferon. *Arthritis Research & Therapy* 2003; 5: 246-8.
51. Yalçın K. Hepatit delta virüs enfeksiyonunda klinik özellikler ve tanı. *Türkiye'de Hepatit Delta Virüs Enfeksiyonu Kitabı – Karaciğer Araştırmaları Derneği. 2005: 52-66.*
52. Yurdaydin C, Bozkaya H, Gurel S, Tillmann HL, Aslan N, Okcu-Heper A, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002 Aug; 37: 266-71.
53. Yurdaydin C, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2007; 14: 812-6.