

Gaziantep İlinde HBsAg Pozitif Hastalarda HDV Seroprevalansı[§]

HDV Seroprevalence in HBsAg Positive Patients in Gaziantep Province

Kaan Çeylan*[©], Tekin Karşılığil**[©]

* Ergani Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Diyarbakır, Türkiye

** Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Gaziantep, Türkiye

Atıf/Cite as: Çeylan K, Karşılığil T. Gaziantep ilinde HBsAg pozitif hastalarda HDV seroprevalansı. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(1):50-55.

Öz

Amaç: Hepatit D virüsü, dış zar yapısında hepatit B virüsüne ait yüzey antijen yapısını kullandığı için, defektif bir yapıya sahiptir, ve bu nedenle taksonomide satelit virüs şeklinde adlandırılan tek zincire sahip bir RNA virüsüdür. Aktif dönem HBV enfeksiyonu olan bireylerde ko-enfeksiyon şeklinde ya da HBV taşıyıcısı olanlarda süperenfeksiyon şeklinde enfeksiyona yol açabilmektedir. HDV enfeksiyonu için ister aktif ister pasif olsun, herhangi bir profilaksi mevcut değildir, korunmada yalnızca HBV aşısı etkilidir. Ülkemiz için HDV enfeksiyonu oranı düşük bildirilmiş olmasına karşın Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ülkenin ortalamasından fazladır. Bu çalışmamızda, son bir yılda hastanemize başvuran hastaların anti-HDV pozitiflik oranı araştırılmıştır.

Yöntem: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışılmış olan HbsAg, Anti-HDV, Anti-Hbc-IgM testleri araştırılmış olup, elde edilen veriler retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: HBsAg istemiyle gönderilip, HbsAg sonucu reaktif saptanan 2483 hastanın anti-HDV sonuçları araştırılmış bunların 100'ünde ise anti-HDV sonucu pozitif (%4) bulunmuştur. Bu 100 hastanın 59'u erkek, 41'i kadındır. Anti-HDV pozitifliği 40-49 yaş grubunda en yüksek, 0-9 yaş aralığında en düşük seviyede saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda saptanan yüksek anti-HDV seroprevalansı nedeniyle HBV aşısının yapılması HDV enfeksiyonunun önlenmesi açısından önem arz etmektedir. Ayrıca aynı bölgedeki farklı merkezler arasında dahi farklı oranlarda anti-HDV pozitifliğinin saptanması nedeniyle her merkezin kendi anti-HDV pozitiflik oranlarını takip etmesi önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: HBV, HDV, prevalans

ABSTRACT

Objective: Hepatitis D virus is a defective virus; it is a single-stranded RNA virus called satellite virus in taxonomy. It uses the surface antigen of hepatitis B virus on its outer membrane. It can infect together with active HBV infection (co-infection) or in HBV carriers (superinfection). There is no active or passive prophylaxis method for HDV, but HBV vaccine has been found to be effective. Although the rate of HDV infection in our country is reported to be low, it is above the national average in the Southeastern Anatolia. In this study, the prevalence of anti-HDV in patients admitted to Gaziantep University in the last year was investigated.

Methods: Anti-HDV, HbsAg, Anti-Hbc-IgM tests performed in Gaziantep University Faculty of Medicine Microbiology Laboratory were investigated. The obtained data were analyzed retrospectively.

Results: Anti-HDV antibodies of 2483 patients who were initially referred for HBsAg testing and found to be positive for HbsAg were investigated. A total of 100 of them (4%) were found to be positive for anti-HDV; 59 of these 100 patients were male and 41 were female. The highest and lowest Anti-HDV positivity rates were found in 40-49 and 0-9 age groups, respectively.

Conclusion: Due to the high anti-HDV seroprevalence detected in our study, HBV vaccination is important for the prevention of HDV infection. In addition, since anti-HDV positivity rates are detected at different rates even among different centers in the same region, it is important for each center to follow its own anti-HDV positivity rates.

Keywords: HBV, HDV, prevalence

Alındığı tarih / Received:

26.08.2024 / 26.August.2024

Kabul tarihi / Accepted:

06.01.2025 / 06.January.2024

Yayın tarihi / Publication date:

24.03.2025 / 24.March.2025

ORCID Kayıtları

K. Çeylan 0000-0002-8493-2715

T. Karşılığil 0000-0001-7672-3625

[§]Bu araştırma, 7. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde (1-5 Kasım 2023, Bodrum) PP-161 no.lu poster olarak sunulmuştur.

✉ kaan.cheylan@gmail.com

GİRİŞ

Hepatit D virüsü (HDV), ilk kez 1977 yılında yeni bir hepatit B virüsü (HBV) ile ilişkili antijen olarak tanımlanmıştır, daha sonradan bunun ayrı bir virüs olduğu anlaşılmıştır⁽¹⁾. HDV, satelit virüs olarak adlandırılan, replikasyon için HBV'nin yüzey

antijenine (HbsAg) ihtiyaç gösteren, küçük sarmallı tek sarmallı genom içeren RNA virüsüdür⁽²⁾. HDV insanları enfekte ettiği bilinen en küçük virüsten⁽³⁾.

HDV, karaciğeri HBV ile ko-enfeksiyon ve kronik HBV enfeksiyonu hastalarında süperenfeksiyon olmak üzere iki şekilde enfekte edebilir⁽⁴⁾. HDV enfeksiyonu

için başlıca risk faktörleri damar içi uyuşturucu madde kullanımı, birden fazla cinsel partner, erkeklerle seks yapan erkekler, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ve Hepatit C (HCV) virüsü ile enfekte olmuş olmak ve yüksek prevalanslı bölgelerde bulunmak ya da bu bölgelere seyahat etmektir⁽⁵⁾. HDV'nin Dünya genelinde aktif olarak 70 milyonun üzerinde insanı enfekte ettiği tahmin edilmekte olup, HBV taşıyıcılarının %5'inin HDV ile enfekte olduğu belirtilmektedir⁽⁶⁾.

HDV enfeksiyonunun tanısı için 2 temel test mevcuttur. Bu testlerden ilki anti-HDV testi olup, bu test HDV'ye karşı total antikoları tespit ettiği için, aktif veya geçirilmiş enfeksiyon ayırımı yapamamaktadır. Tanı için kullanılan bir diğer test ise HDV-RNA saptanmasına yönelik moleküler tetkiklerdir. HDV-RNA testi aktif hastalığı doğrulamak ve klinik tanıyı teyit etmek için kullanılabilir⁽⁷⁾. HDV enfeksiyonu sırasında, bakılan HBV-DNA testinin düşük olması yanıltıcı olabilir. Zira aktif HDV enfeksiyon sırasında HBV-DNA düzeyinde baskılanma görülebilir⁽⁸⁾. Tanı sonrası, HBV ile ko-enfeksiyon ya da süperenfeksiyon ayırımını yapmak son derece önemlidir. HDV tanı parametreleri ile birlikte HBV'nin kor antijenine karşı IgM yapısında antikoların (Anti-Hbc-IgM) saptanması, ko-enfeksiyon lehine iken, anti-Hbc-IgM negatifliği daha çok süperenfeksiyon lehine yorumlanmaktadır^(8,9).

HDV için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Adefovir, Tenofovir ve Entecovir gibi HBV'ye karşı etkili antiviraller de işe yaramamaktadır. Genel olarak etkinliği zayıf olmasına rağmen interferon- α (IFN- α) kullanılmaktadır⁽¹⁰⁾. IFN- α tedavisinin etkinliğinin zayıf olmasının başlıca nedeni de HbsAg serokonversiyonun gelişmemiş olmasıdır. HbsAg serokonversiyonu gelişmediği takdirde, oldukça sık HDV relapsları görülmektedir⁽¹¹⁾. HDV enfeksiyonunu tedavisinin oldukça zor olmasının nedenlerinden birisi, HBV ile sıkı etkileşimi ve HBV yokluğunda bile varlığını sürdürebilme yeteneğidir⁽¹²⁾.

Ülkemizde HDV enfeksiyonunun azalma eğiliminde olduğu bildirilmesine rağmen, özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde halen ciddi bir sağlık sorunu olduğu bildirilmektedir⁽¹³⁾. Çalışmamızda

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en büyük şehirlerinden birisi olan Gaziantep'te hepatit B hastalarında anti-HDV pozitifliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi, Müdahalesiz Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu tarafından (28.02.2024 tarih ve 2024/26 sayı) onaylanmıştır.

1 Mayıs 2022 ve 12 Mayıs 2023 tarih aralığında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı bünyesinde çalışılan HbsAg, Anti-HDV, Anti-Hbc-IgM parametreleri geriye dönük olarak incelenmiştir. HbsAg ve Anti Hbc-IgM parametreleri Alinity-i (Abbott, ABD) cihazında Reagent kiti (Abbott, ABD) kullanılarak, Anti-HDV parametresi HDV Ab kiti (DIA.PRO, İtalya) kullanılarak, Analyzer I (Euroimmun, Almanya) cihazında çalışılmıştır. Elde edilmiş olan veriler retrospektif bir şekilde analiz edilmiştir. Hastaların takipleri farklı merkezlerde de yapılabildiği için anti-HDV pozitif saptanan her hastada moleküler test ile viral yük tayini yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmaya moleküler test sonuçları dahil edilmemiştir. HDV antijeni ise çalışılmamıştır.

BULGULAR

1 Mayıs 2022 ve 12 Mayıs 2023 tarihleri arasında 2483 hastaya ait HbsAg testi reaktif olarak saptanmıştır. HbsAg sonucu reaktif saptanan hastaların 770'i (%31) erkek, 1713'ü (%69) kadındır. HbsAg reaktif hastaların yaş grubu dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

HbsAg sonucu reaktif saptanan ise 100 hastanın Anti-HDV sonucu reaktif (%4.0) olarak saptanmıştır. Bunların 59'u erkek, 41'i ise kadındır. Anti-HDV reaktifliklerini yaş grup dağılımına göre göre incelediğimizde en yüksek Anti-HDV reaktiflik 30 hasta (%6.6) ile 40-49 yaş arasında, en düşük Anti-HDV reaktifliği ise 1 hasta (%0.3) ile 0-9 yaş grubunda bulunmuştur. Hastaların yaş grup aralıkları açısından dağılımı ve yaş grup aralıklarına göre anti-HDV reaktiflik oranı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yaş gruplarına göre Anti-HDV reaktiflik oranı

Yaş grubu	Reaktif anti-HDV sayısı	HbsAg reaktif hasta sayısı	Anti-HDV reaktiflik oranı (%)
0-9	1	286	0.3
10-19	2	192	1
20-29	9	260	3.5
30-39	12	385	3.1
40-49	30	456	6.6
50-59	26	470	5.5
60-69	15	304	5.0
70 ve üzeri	5	130	3.8

Anti-HDV sonucu reaktif bulunmuş hastalarda Anti-Hbc-IgM sonucu reaktif bulunan hasta olmamıştır. Bu doğrultuda anti-HDV reaktif bulunan hastalardaki HDV enfeksiyonu süperenfeksiyon şeklinde yorumlanmıştır.

TARTIŞMA

Küresel ölçekte HDV enfeksiyonunun hafife alındığı bildirilmektedir. Hassas ve güvenilir tanı testlerine erişimin her geçen gün kolaylaşıyor olması, HDV enfeksiyonunun, özellikle gelişmekte olan, birçok ülkede halen endemik olduğunu göstermektedir⁽⁵⁾.

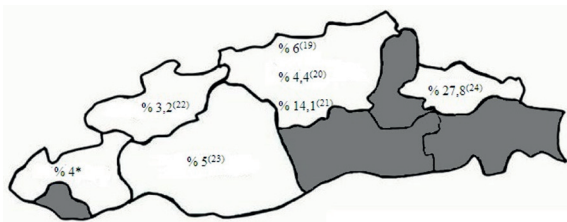
Çalışmamızda en düşük anti-HDV pozitiflik oranı %0.3 ile 0-9 yaş arası grupta, en yüksek oran ise %6.6 ile 40-49 yaş arasında saptanmıştır. Ziver Sarp ve ark.⁽¹⁴⁾ tarafından yapılan bir çalışmada da en düşük anti-HDV pozitifliği 0-9 yaş aralığında (%0), en yüksek anti-HDV pozitifliği ise 49-59 yaş grubunda (%10.1) saptanmıştır. Kırca ve ark.⁽¹⁵⁾ tarafından yapılan bir çalışmada ise en düşük anti-HDV pozitiflik oranı 20-30 yaş arası (%7) ile 71 yaş ve üzerinde (%7) saptanmış; en yüksek anti-HDV pozitiflik oranı ise 51-60 yaş aralığında (%26) saptanmıştır. Ancak bu çalışmada dahil edilen hastalar 22 yaş ve üzerindeki bireylerden oluşmaktadır. Eryıldız ve ark.⁽¹⁶⁾ tarafından yapılan bir çalışmada da anti-HDV pozitifliğinin en düşük olduğu yaş grubu 0-19 yaş (%3), en yüksek olduğu yaş grubu ise 60 yaş ve üzeri (%28.8) olarak saptanmıştır. Çalışmamız ve farklı çalışmalar incelendiğinde anti-HDV pozitifliğinin düşük olduğu yaş grubunun çocuk ve gençlerden oluştuğu, en yüksek görüldüğü yaş grubunun ise orta ileri yaş grubu olduğu

görülmektedir. Bu durum kronik HBV enfeksiyonunun da orta yaş grubunda daha fazla görülmesinden kaynaklanıyor olabilir. Ülkemizde Hepatit B için aşılama çalışmaları 1999 yılında başlamıştır⁽¹⁷⁾. Hepatit B aşısının HDV enfeksiyonu için koruyucu olduğu göz önünde bulundurulduğunda, neden HDV seroprevalansının çocuklar ve gençler arasında daha düşük olduğu anlaşılmaktadır.

Son yıllarda ülke genelinde HDV prevalansı azalmakta olsa da Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde halen yüksek seyrettiği bildirilmektedir⁽¹³⁾. Vlachogiannakos ve ark.⁽⁵⁾ tarafından yapılan bir meta-analizde, Türkiye'de 1997 ve 2003 yılları arasında yapılan 12 çalışma incelenmiştir. Bu derlemede, ülkemizde anti-HDV seroprevalansının en yüksek olduğu bölgesinin %27.1 ile Güneydoğu Anadolu Bölgesi olduğu belirtilmiştir. Toy ve ark.⁽¹⁸⁾ tarafından yapılan bir başka meta-analizde ise anti-HDV seroprevalansı Marmara ve Ege bölgelerinde %3.44; Karadeniz, İç Anadolu ve Akdeniz bölgelerinde %2.09; Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde ise %9.81 olarak saptanmıştır. Her iki meta-analizde de ülkemizde anti-HDV pozitifliği açısından en yüksek pozitiflik oranına sahip olan bölgenin Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri olduğu görülmektedir. Yine farklı çalışmalarda ülkemizde en yüksek HDV prevalansına sahip bölgenin Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri olduğu belirtilmektedir. Gaziantep Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran HbsAg sonucu reaktif saptanan 2483 hasta ile yapılan çalışmamızda anti-HDV seroprevalansı %4 olarak bulunmuştur. Bu oran yapılan meta-analizlerde Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri için verilen anti-HDV pozitiflik oranından oldukça düşüktür. Ancak çalışmamızın

yapıldığı zaman ile meta-analizlerin yapıldığı zaman dilimleri farklı olduğu için Güneydoğu Anadolu bölgesindeki şehirlerde yapılan farklı çalışmaları da incelemeye gerek duyduk.

Güneydoğu Anadolu bölgesinde anti-HDV seroprevalansını saptamak için Celen ve ark.⁽¹⁹⁾ tarafından 2006 yılında Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada, asemptomatik HbsAg taşıyıcılarında anti-HDV pozitiflik oranı %6; kronik aktif hepatit B enfeksiyonlu bireylerde anti-HDV pozitiflik oranı ise %27.5 olarak bulunmuş; Ayaz ve Sarı⁽²⁰⁾ tarafından 2019 yılında Diyarbakır ilinde yapılan bir çalışmada anti-HDV pozitiflik oranı %4.44 olarak bulunmuş; Bekçibaşı ve ark.⁽²¹⁾ tarafından 2022 yılında yine Diyarbakır'da yapılan başka bir çalışmada anti-HDV pozitiflik oranı %14.1 olarak saptanmıştır. Kölgeliler ve ark.⁽²²⁾ tarafından 2013 yılında Adıyaman'da yapılan bir çalışmada anti-HDV pozitiflik oranı %3.2 olarak saptanmış; Uyanıkoğlu ve ark.⁽²³⁾ Tarafından 2015 yılında Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada anti-HDV pozitiflik oranı %5 olarak saptanmış; Bal⁽²⁴⁾ tarafından 2021 yılında Siirt'te yapılan bir araştırmada anti-HDV pozitiflik oranı %27.8 olarak tespit edilmiştir. Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde anti-HDV seroprevalansının %3.2 ile %27.5 arasında değiştiği görülmektedir (Şekil 1). Bölgede yapılan çalışmalarda anti-HDV seroprevalansının bu kadar büyük bir aralıkta saptanmış olması, çalışmaların yapıldığı tarihteki tanı testlerinin yaygınlığına ve güvenilirliğine, illerin sosyo-ekonomik ve kültürel gelişmişlik düzeylerine, çalışmalara dahil edilen hasta sayısının farklılığına bağlıdır.



Şekil 1. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yapılan çalışmalarda saptanan anti-HDV reaktiflik oranları. Kaynaklar şekil içinde verilmiştir.

* Çalışmamızda elde edilen anti-HDV reaktiflik oranı

Ülkemizin farklı bölgelerinde anti-HDV seroprevalansını araştıran çeşitli araştırmalar da incelenmiştir. 2012 yılında Kose ve ark.⁽²⁵⁾ tarafından İzmir'de yapılan bir çalışmada HbsAg pozitif bireylerde anti-HDV-IgM pozitiflik oranı %2.5 olarak; Dulger ve ark.⁽²⁶⁾ tarafından 2014 yılında Van'da yapılan bir çalışmada, HbsAg pozitif bireylerde anti-HDV seroprevalansı %15.2 olarak; Karadağ ve ark.⁽²⁷⁾ tarafından 2014 yılında Samsun'da yapılan bir çalışmada anti-HDV seroprevalansı %1.56 olarak; Sahin ve ark.⁽²⁸⁾ tarafından 2018 yılında Elazığ'da yapılan bir çalışmada anti-HDV seroprevalansı %9.6 olarak; Aydemir ve ark.⁽²⁹⁾ tarafından 2019'da Sakarya'da yapılan bir çalışmada anti-HDV seroprevalansı %1.4 olarak; Ergen ve ark.⁽³⁰⁾ tarafından 2020 yılında İstanbul'da yapılan bir çalışmada anti-HDV seroprevalansı %2.9 olarak; Kırca ve ark.⁽¹⁵⁾ tarafından 2023 yılında Ankara'da yapılan bir çalışmada anti-HDV seroprevalansı %2.7 olarak; Tanrıverdi Çaycı ve ark.⁽³¹⁾ tarafından 2023 yılında Samsun'da yapılan bir çalışmada ise anti-HDV seroprevalansı %1.02 olarak bulunmuştur.

Ülkemizin Güneydoğu Anadolu bölgesi dışında kalan çeşitli şehirlerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde anti-HDV seroprevalansı %1.4 ile %15.2 arasında değişmektedir. En yüksek seroprevalans oranları ise Doğu Anadolu bölgesinde yapılan çalışmalarda saptanmaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz %4'lük seroprevalans oranı Doğu Anadolu bölgesinde saptanan oranlardan sonra en yüksek seroprevalans oranı olmasına rağmen Doğu Anadolu bölgesinin dışındaki çalışmalarda saptanan seroprevalans oranına yakın saptanmıştır. Hem Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan çalışmalar, hem de ülkemizin farklı şehirlerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde en yüksek anti-HDV seroprevalans oranlarının Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde görülüşü tespit edilmektedir. Fakat Güneydoğu Anadolu bölgesinin en büyük şehirlerinden biri olan Gaziantep'te saptanmış olduğumuz %4'lük anti-HDV pozitifliği, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde saptanan anti-HDV pozitiflik oranlarının altında, Türkiye ortalamasına yakın seyretmektedir. Bu da, yapılan çalışmaların bölge genelinde seroprevalans oranları

ile ilgili bilgi vermesine rağmen, aynı bölgedeki farklı şehirler arasında dâhi değişiklik gösterdiğini vurgulamaktadır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda HbsAg pozitif bireylerde anti-HDV seroprevalansı oldukça yüksek seyretmektedir. Çalışmamızda da %4'lük anti-HDV pozitiflik oranı saptanmıştır. HDV enfeksiyonu için aktif bir aşı mevcut değildir. Ancak HBV aşısı HbsAg taşıyıcılığını azalttığı için HDV'ye karşı ciddi bir koruma sağlamaktadır⁽³²⁾. Ülkemizde Hepatit B aşılamaya çalışmaları 1999 yılında başlamıştır⁽¹⁷⁾. Bu nedenle HDV seropozitifliği çocuk ve gençler arasında oldukça düşük seyretmektedir. Ülkemizde saptanan yüksek anti-HDV pozitiflik oranları göz önünde bulundurulduğunda, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri başta olmak üzere HBV aşısının önemi daha da net bir şekilde anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak, bölgesel çalışmalar anti-HDV seroprevalansı açısından fikir verse dahi, tüm merkezlerin anti-HDV seroprevalanslarını takip etmesi uygun olacaktır. Ayrıca HbsAg pozitif bireylerde anti-HDV seroprevalansının araştırıldığı hiçbir çalışmada anti-HDV seroprevalansı %1'in altında saptanmamıştır. Bu da ciddi bir anti-HDV pozitifliğini gösterdiği için imkanların uygun olduğu tüm merkezlerde HbsAg pozitif bireylerde anti-HDV testinin de yapılmasının uygun bir yaklaşım olacağı sonucunu ortaya koymaktadır. HDV için henüz etkili bir tedavinin mevcut olmayışı, yüksek anti-HDV seroprevalansı ve HBV aşısının HDV'ye karşı koruyuculuğu göz önünde bulundurulduğunda HBV aşısının düzenli uygulanması ülkemiz için bir zaruriyettir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi, Müdahalesiz Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu tarafından (28.02.2024 tarih ve 2024/26 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Gaziantep University, Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (02.28.2024; 2024/06).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

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. <https://doi.org/10.1136/gut.18.12.997>
2. Sureau C, Guerra B, Lanford RE. Role of the large hepatitis B virus envelope protein in infectivity of the hepatitis delta virion. *J Virol*. 1993;67(1):366-72. <https://doi.org/10.1128/JVI.67.1.366-372.1993>
3. 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):6124-28. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.10.6124>
4. Negro F. Hepatitis D virus coinfection and superinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(11):a021550. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021550>
5. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV. New epidemiology of hepatitis delta. *Liver Int*. 2020;40(Suppl 1):48-53. <https://doi.org/10.1111/liv.14357>. PMID: 32077599
6. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Infect Dis*. 2020;221(10):1677-87. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz633>
7. Dunn R, Wetten A, McPherson S, Donnelly MC. Viral hepatitis in 2021: the challenges remaining and how we should tackle them. *World J Gastroenterol*. 2022;28(1):76-95. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i1.76>
8. Lange M, Zaret D, Kushner T. Hepatitis delta: Current knowledge and future directions. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022;18(9):508-20.

9. Niro GA, Ferro A, Cicerchia F, Brascugli I, Durazzo M. Hepatitis delta virus: from infection to new therapeutic strategies. *World J Gastroenterol.* 2021;27(24):3530-42. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i24.3530>
10. Rizzetto M. Targeting hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2018;38(1):66-72. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1621711>
11. Yurdaydin C, Idilman R. Therapy of delta hepatitis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(10):a021543. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021543>
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023;79(2):433-60. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.001>
13. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. Ankara; 2018:13.
14. Ziver Sarp T, Dinç HÖ, Özbey D, ve ark. Hepatit delta virüsü enfeksiyonu seroprevalansının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *CBU-SBED.* 2021;8(3):495-502. <https://doi.org/10.34087/cbusbed.901563>
15. Kırca F, Aydoğan S, Güvenç F, Güler E, Salman E, Dinç B. Ankara bölgesindeki hepatit delta virüs seroprevalansının retrospektif değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2023;53(2):93-8. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2023.15045>
16. Eryıldız C, Özgün E, Yuluğkural Z, Tezel A, Şakru N. HBsAg pozitif hastalarda hepatit delta virüsü seroprevalansının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2022;52(3):232-9. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.32448>
17. Tosun SY. Ülkemizde hepatit B aşılması. *STED.* 2002;11(4):140-2.
18. Toy M, Güler B, Somay K, Gençdal G, Yurdaydin C. Hepatitis delta virus infection in Turkey: A meta-analysis of prevalence. *IJID Reg.* 2024;10:228-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2024.02.003>
19. 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.
20. Ayaz C, Sarı T. Treatment results of chronic delta hepatitis patients. *Ortadoğu Med J.* 2019;11(1):73-7. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.494395>
21. Bekçibaşı M, Arslan E. Anti-HDV Seroprevalence among patients with chronic hepatitis B infection in Diyarbakır. *Viral Hepatitis J.* 2022;28(2):89-93. <https://doi.org/10.4274/vhd.galenos.2022-2021-8-1>
22. Kögelier S, Aktuğ Demir, Özçimen S. Adıyaman'da HBsAg pozitif kişilerde delta hepatit seropozitifliği. *Viral Hepatitis J.* 2013;19(1):8-10. <https://doi.org/10.4274/Vhd.13008>
23. Uyanıkoğlu A, Sert U, Çetin B, Uyanıkoğlu H, Yenice N. The distribution clinical and demographic features of HBsAg positive patients in Şanlıurfa Region. *Viral Hepatitis J.* 2015;21(3):89-93. <https://doi.org/10.4274/vhd.54227>
24. Bal T. Siirt ilinde yüksek hepatit delta antikoru sıklığı. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2021;11(1):45-9. <https://doi.org/10.33631/duzcesbed.740550>
25. 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. <https://doi.org/10.3855/jidc.1749>
26. Dulger AC, Suvak B, Gonullu H, et al. High prevalence of chronic hepatitis D virus infection in Eastern Turkey: urbanization of the disease. *Arch Med Sci.* 2016;12(2):415-20. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.52030>
27. Karadag A, Yılmaz H, Gören İ, Acuner İÇ, Eroglu C, Günaydın M. Defining the delta virus positivity in hepatitis B virus infections. *Viral Hepatitis J.* 2014;20(2):64-6. <https://doi.org/10.4274/vhd.63935>
28. Sahin A, Gurocak S, Tunc N, et al. Anti-HDV seroprevalance among patients with previous HBV infection. *North Clin Istanbul.* 2018;5(2):132-8. <https://doi.org/10.14744/nci.2018.01328>
29. 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. <https://doi.org/10.5578/flora.67957>
30. Ergen P, Karadağ FY, Aydın Ö. Investigating the prevalence of hepatitis delta and assessment of treatment response. *Viral Hepatitis J.* 202;26(3):135-40. <https://doi.org/10.4274/vhd.galenos.2020.2020.0025>
31. Tanrıverdi Çaycı Y, Ülker KH, Al-Furais S, Birinci A. HBsAg Pozitif Kişilerde Anti-HDV Seropozitifliğinin Değerlendirilmesi. *Ondokuzmayıs Tıp Dergisi.* 2023;2(1):1-3.
32. Caviglia GP, Ciancio A, Rizzetto M. A review of HDV infection. *Viruses.* 2022;14(8):1749. <https://doi.org/10.3390/v14081749>