

HBsAg Pozitif Kronik Karaciğer Hastalarında Hepatit Delta Virüs (HDV) İnfeksiyonunun Sıklığı ve Klinik Önemi

TUK PREVALENCE AND CLINICAL IMPACT OF DELTA (HDV) INFECTION IN THE PATIENTS WITH HBV-RELATED CHRONIC LIVER DISEASE

Dr. Sebati ÖZDEMİR, Dr. Abdullah SONSUZ, Doç. Dr. Hakan ŞENTÜRK,
Prof. Dr. Muzaffer GÜRAKAR

Cerrahpaşa Tıp Fak. İç Hast. ABD, Hepatoloji BD., İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada HBsAg (+) kronik karaciğer hastalarında Delta (HDV) infeksiyonunun sıklığının ve klinik öneminin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamına 78'i erkek 22'si kadın 100 hasta alınmıştır. Tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde anti-HD (+)'liği %36'dur. Anti-HD (+) liği kronik persistant hepatitte %0 (0/7), kronik aktif hepatitte %38.2 (13/34), karaciğer sirozunda ise %39 (23/59) dur. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, ülkemizde kronik karaciğer hastalıklarında Delta infeksiyonunun sık olarak görüldüğünü, kronik karaciğer hastalığına bağlı mortalite oranının anti-HD (+) olgularda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. ($p < 0.05$).

Anahtar Kelimeler: HBV infeksiyonu, HDV infeksiyonu, Kronik karaciğer hastalığı

T Klin Gastroenterohepatoloji 1991,2:189-195

Dünyada yaklaşık 200 milyon insan hepatit B virusu (HBV) ile infekte durumdadır. HBsAg taşıyıcılık oranı Afrika ve Güneydoğu Asya'da %10 un üzerinde, Ortadoğu ve Güney Avrupa'da %25 ve İngiltere ile Kuzey Avrupa'da %05 civarındadır(1). Ülkemizde ise bu oran, değişik merkezlerden yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre %40 arasında değişmektedir (2).

Geliş Tarihi: 15.1991

Kabul Tarihi: 20.5.1991

Yazışma Adresi: Dr. Sebati ÖZDEMİR
Cerrahpaşa Tıp Fak. İç Hast. ABD
Hepatoloji BD
İSTANBUL

r

SUMMARY

In this study we investigated the prevalence and clinical impact of delta (HDV) virus infection in the patients with HBsAg (+) chronic liver disease. This study includes 100 patients (78 male, 22 female). The ratio of patients with anti-HD (+) was 36%. The positivity rate of anti-HD antibody was 0% (0/7) in the patients with chronic persistent hepatitis, 38.2% (13/34) with chronic active hepatitis, 39% (23/59) with cirrhosis. This study showed that the positivity rate of anti-HD in the patients with HBV related chronic liver disease is high in our country and the risk of death is higher in the anti-HD positive group ($p < 0.05$).

Key Words: HBV infection, HDV infection, Chronic Liver Disease

Turk J Gastroenterohepatol 1991, 2:189-195

1997 yılında Rizzetto ve arkadaşlarının HBV üzerine yapılan çalışmalar sırasında bir rastlantı sonucu bulunan hepatit delta virusu (HDV), ancak HBV varlığında infeksiyon yapabilen hepatotrop, defektif bir virüstür (3,4). HDV, bilinen tüm hayvan viruslarından daha küçük bir RNA genomuna sahip olup, bu durum replikasyonunu tek başına gerçekleştirememesinin nedeni oluşturur. Yaşamını sürdürebilmesi için bir diğer virüsün; HBV'ün varlığına gereksinim gösterir. Bu nedenle HDV, sadece HBsAg (+) kişilerde infeksiyon oluşturabilmekte ve HBV infeksiyonu sıklığının yüksek olduğu toplumları tehdit eden önemli bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkmaktadır (4).

HDV'nun yol açtığı tablo, HBV enfeksiyonunun durumu ile ilişkili olarak; 1) Akut HBV enfeksiyonu ile birlikte akut HDV enfeksiyonu (koenfeksiyon), 2) Kronik HBV enfeksiyonu olanlarda akut HDV enfeksiyonu (süperenfeksiyon), 3) Kronik HDV enfeksiyonu olmak üzere üç şekilde ortaya çıkmaktadır (4). Koenfeksiyon durumunda sonuç genellikle her iki virusunda temizlenmesi ve hastalığın iyileşmesi şeklinde olmaktadır (5). Bunun aksine HDV nun, HDV nu taşıyan bir hastayı infekte etmesi (süperenfeksiyon) durumunda ise ağır hepatit tablosuna yol açtığı ya da zemindeki karaciğer hastalığını ağırlaştırdığı bildirilmektedir (6-8).

Bu çalışmada HBsAg (+) kronik karaciğer hastalarında HDV enfeksiyonunun sıklığının ve klinik öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYEL VE METOD

Çalışma kapsamına 1988-1990 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları-Hepatoloji Bilim Dalı servisine HBsAg (+) kronik karaciğer hastalığı tanısı ile yatırılan, 78'i erkek 22'si kadın 100 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 44.03 ± 13.56 olup, alt ve üst sınırları 14-80 'dir.

Hastaların 7'si kronik persistan hepatit (KPH), 34'ü kronik aktif hepatit (KAH) ve 59'u ise karaciğer sirozu (KS)'dur.

KPH ve KAH li olguların tümünde ve KS lu olguların 22'sinde tanı, perkütan karaciğer biopsisi ile konulmuştur. Hemostatik fonksiyon bozukluğu ve asit nedeniyle biopsi yapılamayan 37 hastada siroz tanısı, fizik muayene ve ultrasonografi ile splenomegali ve asit saptanması, endoskopi ile özofagus varisi saptanması ve sirozla uyumlu biokimyasal karaciğer fonksiyon testlerine dayanılarak konulmuştur.

Biokimyasal analizler standart yöntemlerle yapılmıştır. HBV enfeksiyonu ile ilgili olarak HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc IgE, anti-HBc total ve aynı serum örneklerinden HDV enfeksiyonu göstergesi olarak anti-HD (total: IgM+IgG) EIA yöntemi ile Abbott kitleri kullanılarak bakılmıştır.

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Fisher, ki-kare ve Student t testleri kullanılmış, p değerinin 0.05'den küçük olması durumunda farklar anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1. Kronik Karaciğer Hastalıklarında Anti-HD (+)liği

	Sayı	Yüzde
Kronik Persistan Hepatit (KPH)	0/7	%0
Kronik Aktif Hepatit (KAH)	13/34	%38.2
Karaciğer Sirozu (KS)	23/59	%39
Toplam	36/100	%36

SONUÇLAR

1. Kronik HBV enfeksiyonunda HDV enfeksiyonu sıklığı: Bütün kronik HBV enfeksiyonu olguları bir arada değerlendirildiğinde anti-HD (+) ligi %36'dır. Bu oran kadınlarda %45 (10/22), erkeklerde %33 (26/78) bulunmuş olup, kadın ve erkekler arasında anti-HD (+) ligi bakımından anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$).

2. Hastaların yaşı ve HDV enfeksiyonu: Anti-HD (+) olguların yaş ortalaması 43.03 ±12.64, anti-HD (—) olguların yaş ortalaması ise 44.43 ±14.03 bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$).

3. Tanılara göre HDV enfeksiyonu: HDV enfeksiyonu sıklığı KPH de % 0, KAH de % 38.2 ve KS da % 39 oranında bulunmuştur (Tablo 1). Üç hastalık grubu arasında anti—HD (+) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p < 0.05$).

a) Kronik persistan hepatit: Çalışma grubunda 7 KPH olgusu yer almıştır. Olguların tümünde anti—HD (—) bulunmuştur.

b) Kronik aktif hepatit: KAH li olgularda anti-HD (+) ligi % 38.2 (13/34) bulunmuştur. Olguların anti—HD (+) ve (—) grupları arasında total bilirübin, alanin aminotransferaz (ALT), albumin, globulin ve protrombin aktivitesi gibi biokimyasal karaciğer fonksiyon testleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). (Tablo 2).

c) Karaciğer sirozu: Siroz tanısı konulan olgular CHIL—PUGH derecelendirmesine göre (9) gruplandırılmışlardır (Tablo 3). Bu üç grup arasında anti—HD (+) ligi bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

4. Kronik HBV enfeksiyonunun dönemi ve HDV enfeksiyonu: Kronik HBV enfeksiyonunun replikatif

"HBeAg (+)" ve nonreplikatif "anti-HBc" dönemine göre HDV enfeksiyonu sıklığı Tablo 4'de

Tablo 2. KAH Olgularının Anti-HD (+) ve (—) Gruplarının Biokimyasal Değerleri

	anti-HD (+)	anti-HD (—)
Total Bilirubin (< 1 mg/dl)	1.67 ± 1.56	1.91 ± 2.29
ALT (< 40 Ü)	154 ± 189	102 ± 119
Albumin (> 3.5 g/dl)	3.38 ± 0.49	3.36 ± 0.60
Globulin (< 3g/dl)	3.79 ± 0.57	3.63 ± 0.68
Protrombin aktivitesi (> %70)	51.6 ± 14.7	59.9 ± 20.5

— (Parantez içindeki rakamlar normal sınırları göstermektedir.)
 — (Birinci değer aritmetik ortalama, ikinci değer ise ± SD'dır)

Tablo 3. CHILD-PUGH Sınıflamasına Göre Gruplandırılmış KS Olgularında Anti-HD (+) ligi

	Sayı	Yüzde
CHILD A	17	%14.3
CHILD B	515	%33.3
CHILD C	1737	%46
TOPLAM	23/59	%39

Tablo 4. ANTi HD (+) ve (-) Olgularda HBeAg/anti-HBe Durumu

	anti-HD (+)	anti-HD(-)
HBeAg	6/36(%16.6)	16/64 (%25)
Anti-HBe	24/36 (%66.6)	48/64 (%75)

görülmektedir. Anti—HD (+) ve (—) iki grup arasında e antijeni ve antikoru varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

5) Portai—sistemik ensefalopati ve HDV enfeksiyonu: Anti-HD (+) olgularda %25 (9/36) ve anti-HD (—) olgularda %15.6 (10/64) oranında portai—sistemik ensefalopati (PSE) saptanmıştır. İki grup arasında PSE varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

6) Mortalite ve HDV enfeksiyonu: Hastaların 8'i izlendikleri 6—12 aylık süre içinde kronik karaciğer hastalığına ilişkin nedenlerle ölmüşlerdir. Bu 8 hastanın 6'sı anti—HD (+), 2'si anti-HD (—) tir. Kronik karaciğer hastalığına bağlı mortalite oranı anti—HD (+) olgularda anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

HDV'nun bulunmasını izleyen yıllarda, bu enfeksiyonun epidemiyolojik özellikleri ve HBV enfeksiyonu ile olan ilişkisi yoğun bir biçimde araştırma konusu olmuştur

Ülkemizde bu alandaki ilk çalışmalardan biri Gürakar ve Rizzetto tarafından birlikte yürütülen bir araştırma olup, bunun sonuçlarına göre HDV enfeksiyonu sıklığı %11 bulunmuştur (10). Ancak 100 olguyu kapsayan bu çalışma, HBsAg (+) kronik karaciğer hastalarının yanısıra asemptomatik HBsAg taşıyıcılarını da kapsadığından, bu sonuç sonraki bir çok çalışmaya oranla daha düşüktür.

Aynı yıllarda Bilgiç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HBsAg (+) kronik karaciğer hastalarında anti-HD (+) ligi %30.8 olarak bildirilmiştir (11). Bunu izleyen yıllardaki çalışmalar değişik HBV enfeksiyonu tablolarındaki HDV enfeksiyonu sıklığını ayrıntıları ile saptamaya yönelik olmuştur.

Ökten ve ark. 1987 yılında yaptıkları çalışmalarında HDV enfeksiyonu sıklığını asemptomatik taşıyıcılarda %2.4, B tipi akut viral hepatitde %7.4, KPH de %20, KAH'da %30, KS'da ise %34.2 olarak saptamışlardır. Bu çalışma kapsamındaki tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde anti-HD (+) ligi %21'dir (12).

Emri ve arkadaşlarının çalışmalarında ise anti-HD (+) ligi kronik hepatitlerde (KPH + KAH) %29.2, hepatosellüler karsinomda %33.3, KS'da %44.4, hemodiyaliz hastalarında %10, asemptomatik taşıyıcılarda ise %0 oranında bulunmuştur (13).

Kronik karaciğer hastalığı olan (kronik hepatitler ve karaciğer sirozu) bir arada değerlendirildiğinde, HDV enfeksiyonu sıklığının son iki çalışmada sırasıyla %32.6 ve %34.5 olduğu gözlenmektedir. Bu sonuçlar çalışmamızda elde edilen %36'lık oranla paralellik göstermektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar HDV enfeksiyonunun bütün dünyada yaygın olduğunu göstermiştir. Güney Amerika'nın kuzeybatı bölgesi, Orta Afrika, Güney ve Doğu Avrupa ile Orta Doğu ülkeleri HDV enfeksiyonunun endemik olarak bulunduğu yerlerdir (14). Yapılan araştırmalar Batı ve Kuzey Avrupa ile Kuzey Amerika gibi HBV enfeksiyonunun az görüldüğü ülkelerde HDV enfeksiyonunun daha çok hemofilikler, hemodiyaliz has-

talın ve parcnlral ilaç bağımlılırları ile sınırlı kaldığını (15-22); HBV infeksiyonunun sık görüldüğü ülkelerde ise HDV infeksiyonunun daha çok ağır karaciğer hastalığı tablosu ile birlikte bulunduğunu göstermektedir (23-25).

Ülkemizde yapılmış çalışmaların çoğu, HDV infeksiyonunun sıklığını ve değişik HBV infeksiyonlarındaki görölme oranlarını saptamaya yöneliktir. Kronik karaciğer hastalığının seyri ve ağırlığı ile HDV infeksiyonu arasındaki ilişkiler bu araştırmaların kapsamı dışında tutulmuştur.

Bilindiği üzere HBV/HDV koinfeksiyonu genellikle iyileşme ve her iki virüsün da atılması ile sonuçlanır. Anti-HBs serokonversiyonu %95 civarında olup, kronikleşme %5'den azdır (5). Öte yandan kronik HBV infeksiyonu sırasında alman bir HDV süperinfeksiyonunun sonuçları koinfeksiyondan büyük ölçüde farklıdır. Bu hastalarda fulminan hepatitlerin yüksek oranda görüldüğü ve kronik karaciğer hastalığının seyrinde ağırlaşma gözleendiği bildirilmektedir (7,25-31). Bu özelliklerin irdelenmesi amacıyla klinik tanılara göre gruplanan olgularımızda anti-HD (+) ligi ile hastalığın klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon araştırılmıştır.

KPH olgularında anti-HD (+) ligine rastlanmamıştır. Bu bulgular KPH'de HDV infeksiyonunun sık görülmediği şeklindeki gözlemlerle paralellik göstermektedir. KAH olgularında anti-HD (+) ligi %38,2'dir. KAH olgularının anti-HD (+) ve (—) grupları serum ALT, albumin, globulin, bilirubin düzeyleri ve protrombin aktiviteeri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (p>0.05) (Tablo 2). Benzer sonuçlar siroz olgularının incelenmesinde de alınmıştır. KS olguları CHILD-PUGH derecelendirmesine göre gruplandırılmış, anti-HD (+) ve (—) olguların bu üç grupta dağılımları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 3).

HDV infeksiyonunun kronik HBV infeksiyonunun seyrini ağırlaştırdığı şeklindeki düşünceler çalışmamızda bu aşamada elde edilen sonuçlara uygunluk göstermemektedir. Ancak bu araştırmamızın hastaneye yatırılmış hastalarla sınırlı olması ve her iki grubun da hospitalizasyonu gerektiren ağır olgulardan oluşmasının, bu sonucun alınmasında etkili olduğunu düşündürmektedir.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda anti-HBe serokonversiyonu oluşmuş hastalarda HDV infeksiyonu sıklığının arttığı bildirilmektedir (4,6). Elde ettiğimiz sonuçlara göre HBeAg (4-) olguların anti-HD (+) ve (—) grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4). Aynı şekilde HDV infeksiyonu ile PSE arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p > 0.05).

Klinik izlemenin sürdürüldüğü 6-12 aylık dönem içerisinde anti-HD (+) hastaların 6'sı (%16,6) ve anti-HD (—) hastaların 2'si (%3), kronik karaciğer hastalığına ilişkin sebeplerle ölmüşlerdir (p<0.05). Bu sonuç, anti-HD (+) hastaların yaşam süresinin daha kısa olduğu şeklindeki görüşlere uygunluk göstermektedir. Aslında hastaların takip süresi uzadıkça Delta hepalitine ilişkin ağır klinik tabloların ve yüksek mortalité oranının saptanma olasılığı giderek artmaktadır. Rizzetto ve ark. intrahcpalik Delta antijeni (+) 101 hastayı 2-6 yıl süreyle takip etmişler; ilk biopsilerinde nodüler rejenerasyon saptamadıkları 75 hastanın 31'inde (%41) daha sonra siroz geliştiğini göstermişlerdir (29).

Sonuç olarak ülkemizde HDV infeksiyonunun sık olarak görüldüğü, bu infeksiyonun belli bir yaş grubu ve cinsiyet için özellik göstermediği; hastalık tablolarında belirli bir fark bulunmamakla birlikte HDV infeksiyonu taşıyan olguların daha yüksek bir mortalité oranına sahip olduğu kanısına varılmıştır.

Teşekkür

Laboratuvar tetkiklerini itina ile yapan Hepatoloji Laboratuvarı elemanları Kimya Müh. Nevin BEZGAL ve Bio. Nuray URAL'a istatistiksel analizlerde yardımcı olan İTÜ Maden Fak. Öğretim Üyelerinden Yard.Doç.Tuğrul GENÇ ve Cerrahpaşa Tıp Fak. Bioistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr.Vcycis TAŞKIN'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Arthur MJP, Hall A.J. Wright R: Hepatitis B hepatocellular carcinoma and strategies for prevention. Lancet, 1984,1: 607-10.
2. Çakaloğlu Y. Ökten A. Yalçın S: Türkiye'de Hepatit B virusu infeksiyonu seropidemiolojisi (Taşıyıcılık-Seropozitiflik prevalansı). T Klin Gastroenterohepatoloji Derg, 1990,1: 49-53.

3. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli D, Bonino F, Trepo CG, Verme G: Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg Carriers. *Gut*, 1977, 997-1003.
4. Rizzetto M: The delta agent. *Hepatology*, 1983,3: 729-37.
5. Carreda F, D'Arminio Monfote A, Rossi E. et al: Prospective study of epidemic delta infection in drug addicts. *Prog Clin Biol Res*, 1983,143; 24S-50.
6. Bonino F, Smedile A: Delta agent (Type D) hepatitis. *Sem Liv Dis*, 1986,6: 28-33.
7. Redeker AG: Delta agent and hepatitis B. *Ann Intern Med*, 1983,98: 542-3.
8. Rizzetto M, Smedile A, Farci P: The clinical significance of the delta antigen-antibody system in hepatitis B infections. *Sc J in Dis*, 1982,74-75.
9. Pugh RNII, Murray-Lyon I, Dowson JL: Transection of the oesophagus for bleeding varices. *Br J Surg*, 1973, 60:646-649.
10. Gürakar M, Rizzetto M, Ponzetto A, Gürakar A, Kavukçu N: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde HBsAg (+) olgularda anti-delta sıklığı. Uluslararası V. Karaciğer Hasatalıkları Sempozyumu, 25-26 Mayıs, İstanbul, Aktüel Hepatoloji, 1984,35-36.
11. Bilgiç A, Ponzetto A, Bölükoğlu MA, Menleş N'K, İnci R, Musaoğlu A: HBsAg olumlu değişik hastalık gruplarında anti-delta araştırması. Uluslararası V. Karaciğer Hasatalıkları Sempozyumu. 25-26 Mayıs, İstanbul, Aktüel Hepatoloji, 1984,36.
12. Ökten A, Çakaloğlu Y, Yalçın S, Badur S, Boztaş G, Çetin ET: Hepati B virusu infeksiyonunda Delta antikoru (anti-IDD) sıklığı ve klinik önemi. *Klinik Gelişim*, 1988,2: 30-33.
13. Emri S, Bayraktar Y, Arslan S, Karağaoğlu E, Arıoğlu S, Kayhan B, Tcclatır II: HBsAg (+) kronik karaciğer hastalıklarında delta hepatiti. VIII. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongre Bildiri Kitabı. 1989, 92.
14. Schlipkötere U, Raschofer R, Roggendorf M: Neue Aspekte der Pathogenese. Diagnostik und Therapie der flepatitis-Delta-Virus-Infektion. In: *Gastroenterologie aus immunologischer Sicht* (Ed) Thaler H, GeorgThieme Verlag Stuttgart, New York, pp 1989, 84-99.
15. Hansson BG, Mocstrup T, Widell A, Nordenfelt E: Infection with delta agent in Sweden: introduction of a new hepatitis agent. *J Infect Dis*. 1986. 146: 472478.
16. Kunches I.M, Craven DE, Werner BG: Scrovalence of hepatitis B virus and delta agent in parenteral drug abusers. Immunogenicity of hepatitis B vaccine. *Am J Med*,. 1986.81:591-595.
17. Lee SD, Wang JY, Wu JC, Chiang YT, Lo KJ: Hepatitis B and D virus infection among drug abusers in Taiwan. *J Med Virol*, 1986,20:247-251.
18. Raimondo G, Smedile A, Galio L, et al: Multicentre study of prevalence of HBV-associated delta infection and liver disease in drug addicts. *Lancet*, 1982, i:249-251.
19. Badur S: Hepati D virusu-Delta virusu. *KLİMİK*. 1988, 1:25-28.
20. Rizzetto M, Morello C, Mannucci PM, et al: Delta infection and liver disease in haemophilic carriers of the hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis*, 1982, 145:18-22.
21. Rosina F, Saracco G, Rizzetto M: Risk of post-transfusion with hepatitis delta virus. A multicenter study. *N Eng J Med*, 1985, 312:1488-1491.
22. Lettau LA, Fred IJ, Glenn RII, et al: Nosocomial transmission of delta hepatitis. *Ann Intern Med*, 1986,105:631-635.
23. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, et al: Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet*, 1982,2: 945-7.
24. Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, Peters RL: Fulminant B viral hepatitis: Role of delta agent. *Gastroenterology*, 1984. 86: 1417-20.
25. Rizzetto M, Shih JWK, Cocke DJ, Purcell RII, Verme G, Gerin JL: Incidence and significance of antibodies to delta antigen in HBV infection. *Lancet*. 1979,2: 986-90.
26. Govindarajan S, Kanel GC, Peters RL: Prevalence of delta-antibody among chronic hepatitis B virus infected patients in the Los Angeles area: Its correlation with liver biopsy diagnosis. *Gastroenterology*, 1983, 85: 160-2.
27. Colombo M, Cambieri R, Rumi MG, Runehi G, Ninno ED, De Franchis R: Long-term delta superinfection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. *Gastroenterology*, 1983, 85: 235-9.
28. Craxi A, Raimondo G, Iong G, et al: Delta agent infection in acute hepatitis and chronic HBsAg carriers with and without liver disease. *Gut*. 1984,25: 1288-90.
29. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, Bonino F, Farci P, Arico S, et al: Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen: An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med*, 1983, 98: 437-41.
30. Smedile A, Dentico P, Xanetti A, et al: Infection with the HBV associated delta agent in HBsAg Carriers. *Gastroenterology*. 1981. 81: 92-7.
31. De Cock KM, Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG: Delta hepatitis in the Los Angeles Area: A report of 126 cases. *Ann Intern Med*. 1986.105: 108-14.