

دراسة انتشار أضداد التهاب الكبد د لدى مرضى التهاب الكبد المزمن

د. هيثم يازجي*

د. حسان زيزفون**

ندى مرسل***

(تاريخ الإيداع 3 / 10 / 2016 . قبل للنشر في 5 / 4 / 2017)

□ ملخص □

أشارت العديد من الدراسات و التقارير إلى انتشار فيروس التهاب الكبد د في مناطق عديدة من العالم بنسب مختلفة، تتراوح بين مناطق وبائية و مناطق ذات انتشار منخفض .
و للوقت الحالي لا تتواجد دراسة منشورة في سوريا تبين لنا نسبة انتشار هذا الفيروس بين مرضى التهاب الكبد المزمن .

لذلك كان الهدف من هذا البحث معرفة معدل انتشار فيروس التهاب الكبد د لدى مرضى التهاب الكبد المزمن و ذلك لاتخاذ الاجراءات المناسبة في معالجة هؤلاء المرضى و ذلك نظرا لزيادة خطورة المرض الكبدي في حالة الاصابة به .

77 مريض بالتهاب الكبد المزمن و المؤكد بتحليل سلسلة البوليمراز PCR 25 من النساء و 52 من الرجال من مراجعي مركز التهاب الكبد في مديرية صحة اللاذقية خضعوا لتحري أضداد فيروس د بتقنية ELISA فكانت النتائج تشير الى ايجابية الاضداد لدى ثلاثة مرضى (امرأة و رجلان) فكانت نسبة الانتشار تقدر ب 3.7% من المرضى .

مما يشير إلى نسبة انتشار متوسطة للفيروس مقارنة مع الدراسات المنشورة في دول الجوار .

الكلمات المفتاحية : التهاب كبد د - فيروس - التهاب كبد مزمن - اليزا - سلسلة بوليميراز

* أستاذ مساعد _ كلية الطب البشري _ جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ دكتور _ كلية الطب البشري _ جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة الدراسات العليا (ماجستير) _ كلية الطب البشري _ جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Prevalence of hepatitis D antibodies in chronic hepatitis B patient

Dr. Haissam Yazigy*
Dr. Hassan Zaizafon**
Nada Morsal***

(Received 3 / 10 / 2016. Accepted 5 / 4 / 2017)

□ ABSTRACT □

Several studies and reports have indicated the prevalence of hepatitis D virus infection in many parts of the world at different rates , Ranging from areas of epidemiological and areas with a low prevalence of it.

Till now there is no study in Syria shows us the prevalence of viruse Delta in chronic hepatitis B patients .

The aim of our study was to determine the current prevalence of hepatitis D in chronic hepatitis B patients . And to take appropriate measures in dealing with these patients due to the increased risk of liver disease in the event of injury by it .

77 patients with chronic hepatitis B certainly proved with PCR analysis

25 women and 52 men visiting the center of hepatitis in Latakia were tested for antibody to hepatitis D virus (anti-HDV) by ELISA test .

The results indicate a positive antibody in three patients (women and 2 men) and the prevalence was 3.8% , which point to a moderate prevalence of hepatitis D comparing with neighboring countries.

Key words : hepatitis B - hepatitis D – ELISA - anti-HDV

* Pofessor – Faculty of medicine – Tishreen university- Lattakia- Syria.

** Professor – Faculty of medicine – Tishreen university- Lattakia- Syria.

*** Postgraduate student – Faculty of medicine – Tishreen university- Lattakia- Syria.

مقدمة :

فيروس التهاب الكبد د (دلتا) هو فيروس معيب ذو RNA وحيد الطاق [1] يحتاج إلى Hepandavirus (عائلة فيروسات الهيباندا) كي يتوالد داخل الخلية الكبدية و يعتبر سبب مهم من أسباب الأذية الكبدية الحادة و المزمنة في عدة مناطق من العالم [2] ، حيث أكدت الفحوص الطبية أن الإصابة بفيروس التهاب الكبد د قد يحول مسار التهاب الكبد ب إلى التهاب كبد صاعق [3] .

يصيب فيروس التهاب الكبد د كافة الفئات العمرية و يوازي توزيعه الإصابة بفيروس التهاب الكبد ب على الرغم من اختلاف معدلات الانتشار (الأعلى في روسيا ، رومانيا، جنوب ايطاليا ، حوض البحر الأبيض المتوسط ، افريقيا ،وجنوب امريكا) [4] .

ومن الجدير بالذكر أن 5 % من حملة فيروس التهاب الكبد ب على مستوى أنحاء العالم مصابون أيضا" بفيروس التهاب الكبد د أي تقريبا" من أصل 350 مليون حامل لفيروس التهاب الكبد ب 18 مليون مصاب منهم بالتهاب الكبد د [5].

تم التعرف على ثمانية أنماط جينية لفيروس التهاب الكبد د :

النمط الجيني الأول : ينتشر في أنحاء العالم بما فيها نصف الكرة الغربي.

النمط الجيني الثاني : وجد في شرق آسيا و روسيا .

النمط الجيني الثالث : وجد في أمريكا الجنوبية عند حوض الأمازون .

النمط الجيني الرابع : وجد بشكل كبير في اليابان و الصين .

أما باقي الأنماط الجينية فتتواجد في إفريقيا [6].

الخازن الطبيعي لفيروس د هو الإنسان ، على الرغم من أن قرود الشمبانزي المصابة بفيروس ب و حيوانات

المرموط المصابة بفيروسات التهاب الكبد يمكن أن تصاب أيضا بفيروس د [7].

العدوى :

تتقل العدوى بفيروس التهاب الكبد د إما جنسيا (عبر السائل المنوي أو المفرزات المهبلية) ، أو عبر الدم الملوث (وخزات الإبر الملوثة ، الإصابات و الحوادث ، تعاطي الأدوية عبر الأوردة ، نقل الدم ، تعاطي المخدرات ، وشم الجسم ، ثقب الجسم) [9][8] ، يعتبر الانتقال العمودي من الأم إلى الجنين حول الولادة نادرا [10].

العدوى المشتركة مع فيروس التهاب الكبد ب : تحدث العدوى المشتركة عند الإصابة بفيروس ب و فيروس د

في نفس الوقت وتكون الحالة السريرية للمريض متوسطة ولكنها قد تتطور إلى فشل كبدي حاد و شديد [11].

كما يزداد خطر التطور إلى التهاب الكبد الصاعق عنه في حالة الإصابة بفيروس ب فقط [12].

العدوى اللاحقة بفيروس التهاب الكبد د : يشكل المرضى بالتهاب الكبد البائي المزمن وسط ملائم للعدوى

اللاحقة بفيروس التهاب الكبد د و ذلك بعد التعرض لشخص مصاب بالفيروسين [13] يطور أغلب المرضى في حالة

العدوى اللاحقة حالة مستمرة من التهاب الكبد المزمن [14][15].

عادة ما تترافق العدوى اللاحقة بحالة سريرية سيئة لدى مريض مزمن بالتهاب الكبد ب في حالة مستقرة [16].

تؤدي حالة العدوى اللاحقة بفيروس د إلى التشمع الكبدي خلال سنتين لدى 10 - 15 % من المرضى [17].

الأعراض :

عادة ما يحرض فيروس التهاب الكبد د شكلاً "شديداً" من التهابات الكبد . وعلى الرغم من ذلك فإن التظاهرات السريرية واسعة جداً" حيث يمكن لعدوى التهاب الكبد د أن تتراوح بين الحالات اللاعرضية إلى حالات التهاب الكبد الصاعق [18][19].

يحدث التهاب الكبد الحاد بعد فترة حضانة تتراوح بين 3-7 أسابيع . يتظاهر الطور قبل اليرقاني عادة بعدة أعراض غير نوعية كالتعب ، الخمول ، فقدان الشهية و الغثيان و ارتفاع العلامات الكيميائية الحيوية كارتفاع ALT و AST المصل .

و يتظاهر الطور اليرقاني الذي لا يلاحظ دائماً ، بارتفاع مستويات البيلروبين في المصل [20]. من الممكن أن يتطور تشمع الكبد لدى 70 _ 80 % من مرضى التهاب الكبد د المزمن خلال 5- 10 سنوات [21][22] و 15 % خلال 1 - 2 سنة [23].

وعموماً فإنه من خلال متابعة المرضى فإن خطر تطور التهاب الكبد إلى التشمع يكون أعلى عند المرضى المصابين بالفيروسين ب ، د عنه في مرضى فيروس ب فقط [24]

التشخيص :

يحرض فيروس التهاب الكبد د المناعة الفطرية و المكتسبة في النوي المصاب و التي تتكون من الغلوبولينات المناعية IgG , IgM . [25] لذلك في المصل هناك ثلاث واسمات نوعية لفيروس التهاب الكبد د و هي الحمض النووي للفيروس ، و المستضد دلتا ، و أضداد الفيروس (HDV RNA, HDVAg, Anti HDV) الحمض النووي للفيروس يمكن أن يكشف عن طريقين إما : التهجين أو تفاعل سلسلة البوليمراز PCR [26].

التشخيص بالطبع يجب أن يحدد الإصابة بفيروس د أو عدمها ، و لكنه يجب أيضاً أن يميز بين أنواع الإصابة الثلاثة وهي :

- 1 - الإصابة الحادة بفيروس ب / د معا .
- 2 - الإصابة الحادة بفيروس د لدى مريض التهاب كبد ب مزمن.
- 3 - الإصابة المزمنة بفيروس د .

و بما أن فيروس التهاب الكبد د يعتمد على فيروس ب ، فإن تحري المستضد السطحي لفيروس ب ضروري قبل تحري العلامات الأخرى من أجل تأكيد التشخيص [27].

العلاج :

هدف العلاج هو الشفاء من فيروس ب / د معا ، حيث يعتبر الشفاء من فيروس د عند اختفاء كل من الحمض النووي الفيروسي في المصل و المستضد دلتا في الكبد ، أما بالنسبة للفيروس ب فالتخلص من المستضد السطحي HBS Ag هو الحل النهائي و الكامل .
تطور الأضداد في المراحل اللاحقة ستقي من عودة الإصابة بالفيروس .
يترافق التخلص من الفيروس مع عودة خمائر الكبد إلى الحالة السوية ، و تتحسن حالة الالتهاب النخري في الكبد في حين تتوقف عملية الاستمرار في تليف الكبد

الانتزفرون ألفا :

التهاب الكبد د المزمن مرض من الأمراض صعبة المعالجة . و في معظم البلدان فإن العلاج المعتمد هو الجرعات العالية و الطويلة الأمد من الانتزفرون ألفا [28] استبدل الانتزفرون ألفا المعياري حديثا بالانتزفرون ألفا المضاد للفيروسات (Peg-IFN- α) و الذي يتميز بعمر نصفي أطول ، تسمح هذه الخاصية بالعلاج الأسبوعي . هذا و قد أثبت الانتزفرون ألفا المضاد للفيروسات فعالية أكبر في العلاج مقارنة بالانتزفرون ألفا الكلاسيكي .[29] العلاجات الدوائية الأخرى :

اختبرت الطرق البديلة للعلاج مع نتائج محدودة . فمضادات الفيروسات كاللاموفويدين ، اديفوفير ، فامسيكلوفير أبدت بعض الفعالية تجاه فيروس التهاب الكبد ب و لكن لم تبد أي فعالية تجاه فيروس التهاب الكبد د سواء أكان العلاج وحيدا [30] أو مترافقا مع العلاج بالانتزفرون ألفا [31].

الوقاية :

الوقاية من فيروس التهاب الكبد ب تقي بالغرض .

لقاح التهاب الكبد ب :

تم تطوير العديد من اللقاحات للوقاية و التي تعتمد على استخدام المستضد السطحي لفيروس ب . حضر اللقاح سابقا من مصل مرضى التهاب الكبد ب المزمن و من ثم اعتمدت تكنولوجيا الحمض النووي المشوب .

أهمية البحث و أهدافه

أهمية البحث:

يعتبر التهاب الكبد ب فيروس د مشكلة صحية عالمية و جدية . يعد سبب مهم من أسباب تطور الأذية إلى التشمع الكبدي و سرطانة الخلية الكبدية . ضرورة إلقاء الضوء على معدل الانتشار و نشر الوعي حول المرض و طرق الانتقال و الوقاية والعلاج من أجل تجنب الإصابة و خاصة لدى الفئات المستهدفة و مرتفعة الخطورة .

هدف البحث :

دراسة انتشار أضداد التهاب الكبد د عن طريق عيار Anti HDV IgG عند مرضى التهاب الكبد ب المزمن إيجابيي المستضد السطحي HBs Ag . اتخاذ التدابير اللازمة لمنع التطور لتشمع الكبد حيث تشير الدراسات إلى أن استخدام جرعات زائدة من الانتزفرون تؤدي إلى اختفاء الفيروس .

طرائق البحث و مواده :

شملت الدراسة 77 مريض مصاب بالتهاب الكبد ب المزمن إيجابيي المستضد السطحي لالتهاب الكبد ب

(25 نساء ، 52 رجال) تتراوح أعمارهم بين (27 - 52) سنة . تم اختيارهم من مراجعي مركز التهاب الكبد في مديرية صحة اللاذقية بين حزيران 2014 و تموز 2015 .
 تم جمع بيانات المرضى و التي تتضمن الجنس ، العمر ، الحالة الاجتماعية ، الفحوص المخبرية التي أجريت في بداية التشخيص ، العلاج .
 جمعت عينات المرضى بمقدار 5 مل من الدم الوريدي على أنبوب تعداد EDTA ونبذت مباشرة (3500 دورة / الدقيقة لمدة 2 دقيقة)
 تم استبعاد العينات الشحمية أو المنحلة حيث أنها من الممكن أن تعطي سلبية كاذبة .
 وزعت البلازما بواسطة ممص دقيق إلى أنبوبين و حفظت العينات بدرجة حرارة - 20 مئوية إلى حين إجراء المقايسة . تم التنبه إلى عدم إجراء التذويب و التجميد للبلازما .
 استخدمت البلازما لكل عينة للتحري الكمي عن أضداد التهاب الكبد د من النوع IgG بطريقة المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم ELISA .
 تتميز هذه الطريقة بالحساسية و النوعية و تتطلب كميات ضئيلة من البلازما . تمت قراءة اختبار ELISA بواسطة مقياس الطيف الضوئي .

النتائج و المناقشة :

نتائج الدراسة كانت ايجابية أضداد الفيروس لدى ثلاثة مرضى (امرأة و رجلان) . أي 3.84% من مرضى التهاب الكبد المزمن لديهم أضداد فيروس التهاب الكبد د .
 و بالمقارنة مع نسب الدراسات العالمية و دراسات الدول المجاورة فإنها تشير إلى معدل متوسط لانتشار فيروس التهاب الكبد د .

حيث كانت النسب في الدول العربية و الأجنبية المجاورة على النحو التالي :

لبنان في (2007) 2.17 % .
 ليبيا في (2015) 0.9 % .
 الأردن (1987) 21.4 %
 اليمن (1993) 4 % .
 شرق تركيا (2010) 45 % .

كما تم استخدام معامل بيرسون للارتباط الخطي البسيط لدراسة العلاقة بين ايجابية أضداد فيروس د مع العمر و الجنس و قيمة ارتفاع خماثر الكبد عند تشخيص الإصابة بفيروس التهاب الكبد د .
 يتم حساب معامل بيرسون من خلال العلاقة التالية :

$$r = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{n}}{\sqrt{\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}\right)\left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}\right)}}$$

حيث :

- $\sum XY$ تعني مجموع حاصل ضرب كل قيمة من X في Y .
- $(\sum X)$ تعني مجموع قيم المتغير X .
- $(\sum Y)$ تعني مجموع قيم المتغير Y .
- $\sum X^2$ تعني مجموع مربع قيم المتغير X .
- $(\sum X)^2$ تعني مربع مجموع قيم المتغير X .
- $\sum Y^2$ تعني مجموع مربع قيم المتغير Y .
- $(\sum Y)^2$ تعني مربع مجموع قيم المتغير Y .
- n عدد قيم الدراسة (عدد الأزواج المطلوب حساب الارتباط بينها).

و من خلال المعطيات الموجودة تبين أنه :

وجود علاقة بين إيجابية الأضداد و جنس المريض حسب معامل بيرسون . جدول (1)

جدول (1)

| Total | إيجابية الأضداد | | الجنس |
|--------|-----------------|--------|--------------------------|
| | سلبى | إيجابى | |
| 52 | 50 | 2 | ذكر |
| 67.5% | 67.6% | 66.7% | % within إيجابية الأضداد |
| 25 | 24 | 1 | انثى |
| 32.5% | 32.4% | 33.3% | % within إيجابية الأضداد |
| 77 | 74 | 3 | Total |
| 100.0% | 100.0% | 100.0% | % within إيجابية الأضداد |

العلاقة بين إيجابية الأضداد و جنس المريض

وجود علاقة بين إيجابية الأضداد و الحالة الاجتماعية للمريض حسب معامل بيرسون . جدول (2)

جدول (2)

| Total | إيجابية الأضداد | | Count | الحالة الاجتماعية |
|--------|-----------------|--------|-----------------------------|-------------------|
| | سلي | إيجابي | | |
| 61 | 59 | 2 | متزوج | |
| 79.2% | 79.7% | 66.7% | % within إيجابية الأضداد | |
| 16 | 15 | 1 | عزيب | |
| 20.8% | 20.3% | 33.3% | % within إيجابية الأضداد | |
| 77 | 74 | 3 | Total | |
| 100.0% | 100.0% | 100.0% | % within إيجابية الأضداد | |

العلاقة بين إيجابية الأضداد و الحالة الاجتماعية للمريض

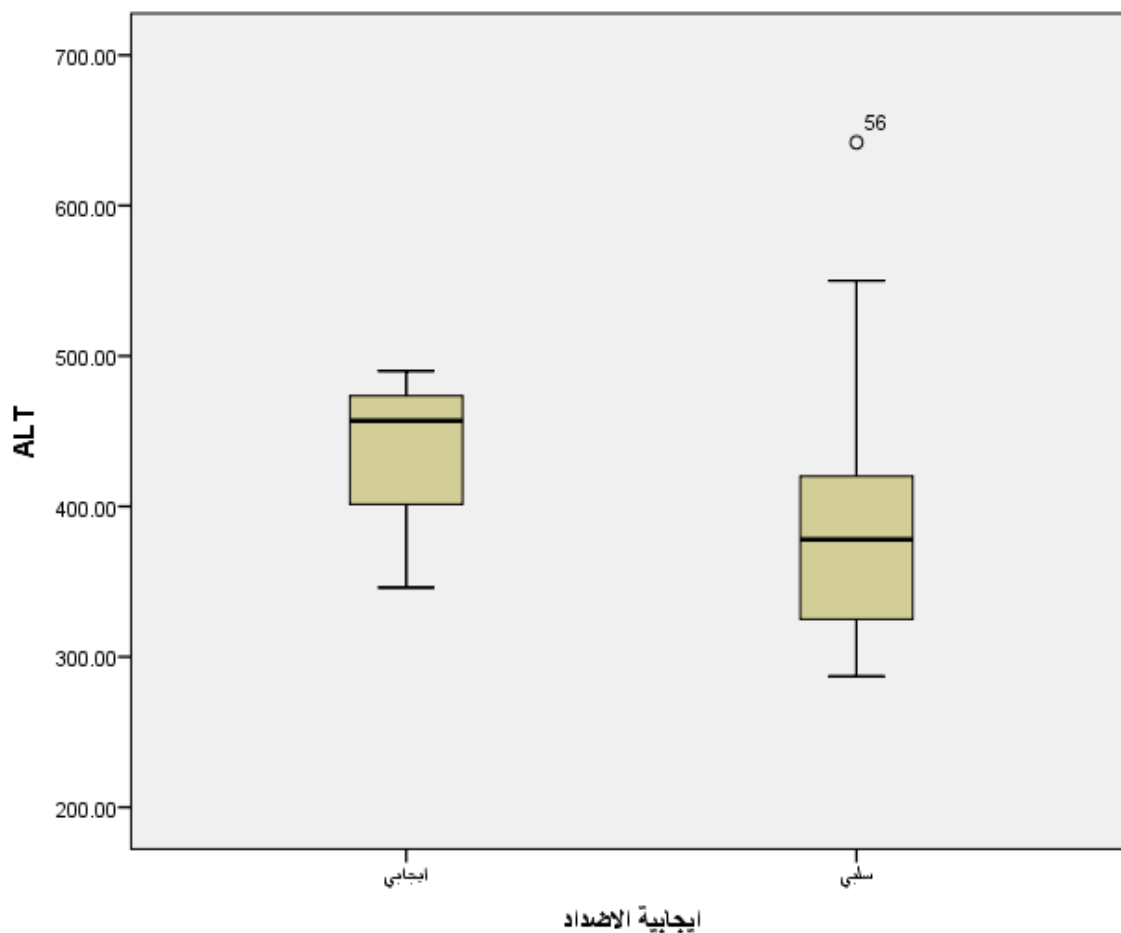
لا توجد علاقة بين إيجابية الأضداد و مقدار ارتفاع خلائر الكبد عند بداية تشخيص التهاب الكبد ب المزمن

جدول (3) شكل (1) .

جدول (3)

| ALT | | | | | | |
|--------|---------|---------|----------------|----------|----|-----------------|
| Range | Maximum | Minimum | Std. Deviation | Mean | N | إيجابية الأضداد |
| 144.00 | 490.00 | 346.00 | 75.43872 | 431.0000 | 3 | إيجابي |
| 355.00 | 642.00 | 287.00 | 69.29858 | 384.1486 | 74 | سلي |
| 355.00 | 642.00 | 287.00 | 69.61151 | 385.9740 | 77 | Total |

العلاقة بين إيجابية الأضداد و مقدار ارتفاع خميرة الكبد ALT



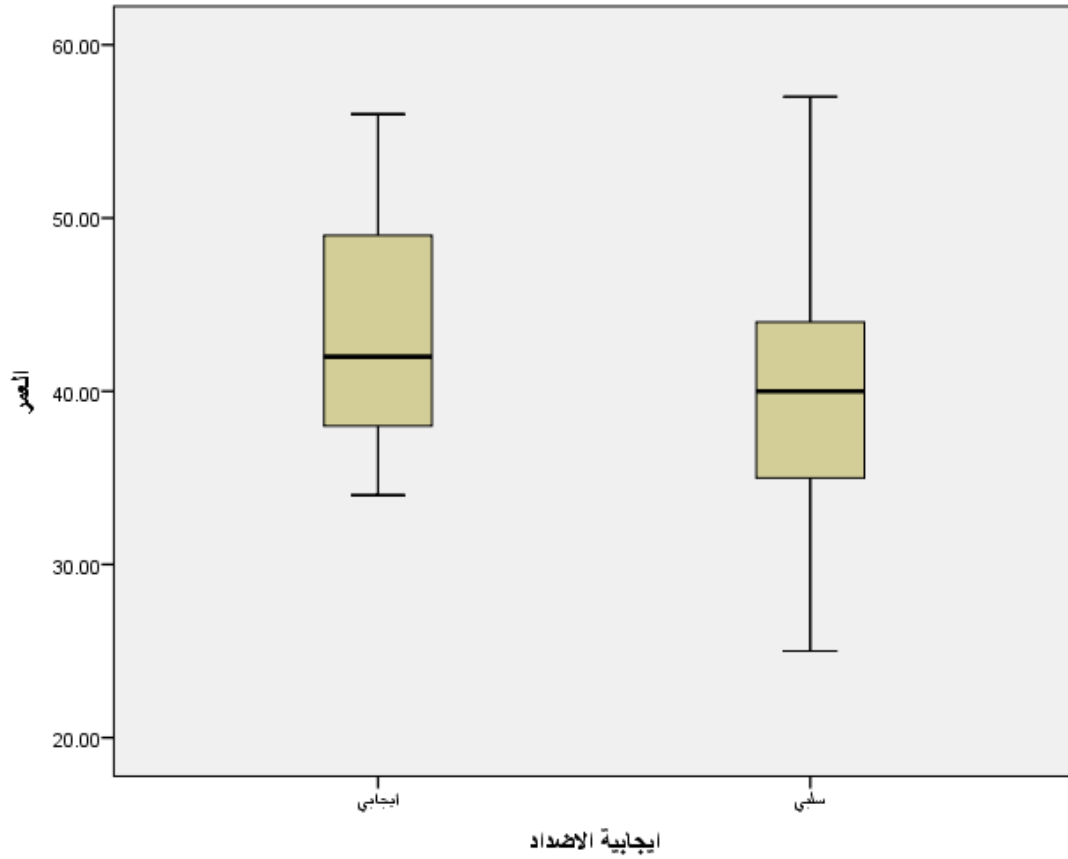
الشكل (1)

لا توجد علاقة بين ايجابية الأضداد و عمر المريض جدول (4) الشكل (2)

جدول (4)

| العمر | Range | Maximum | Minimum | Std. Deviation | Mean | N | ايجابية الاضداد |
|-------|-------|---------|---------|----------------|---------|----|-----------------|
| | 22.00 | 56.00 | 34.00 | 11.13553 | 44.0000 | 3 | اجابي |
| | 32.00 | 57.00 | 25.00 | 7.03369 | 40.0811 | 74 | سلي |
| | 32.00 | 57.00 | 25.00 | 7.16699 | 40.2338 | 77 | Total |

العلاقة بين ايجابية الأضداد و عمر المريض



الشكل (2)

الاستنتاجات و التوصيات :

ضرورة البحث و التحري عن أعداد فيروس دلتا عند كل شخص لديه التهاب كبد بائي بسبب زيادة نسبة خطورة التطور إلى تشمع كبد و سرطانة الخلية الكبدية بالإضافة لتحري الأسباب الأخرى .
 نظرا لأن فيروس د يستهلك المستضد السطحي لفيروس ب ، فإن المستضد السطحي HBs Ag قد يكون سلبيا" ظاهريا" في بداية الإصابة ولعدة أشهر ، لذا فإنه من الضروري التفكير بالتهاب كبد د أمام حالات التهاب كبد غير معروفة السبب سلبية (HBs Ag ظاهرية - Anti HAV - Anti HCV) و بالتالي ضرورة تحري المادة الوراثية لفيروس ب.

المراجع :

- [1] Abbas Z, Afzal R; *Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review.* World J Hepatol. 2013 Dec 27;5(12):666-675
- [2] Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 .
- [3] Rizzetto M. *Hepatitis D: Clinical Features and Therapy* .Department of Gastroenterology, Molinette, University of Torino, Torino, Italy 2010;28:139–143 (DOI:10.1159/000282077)
- [4] *Hepatitis D* © World Health Organization, 2001
- [5] Zaigham Abbas, Wasim Jafri, and Sajjad Raza *Hepatitis D: Scenario in the Asia-Pacific region* World J Gastroenterol. 2010 Feb 7; 16(5): 554–562
- [6] Le Gal F, Gault E, Ripault MP, et al. *Eighth major clade for hepatitis delta virus.* Emerg Infect Dis. 2006;12:1447-1450.
- [7] [8] Weisfuse IB, Hadler SC, Fields HA, et al. *Delta hepatitis in homosexual men in the United States.* *Hepatology*1989; 9: 872–4
- [9] Mazen Nouredin and Robert Gish *Hepatitis Delta: Epidemiology, Diagnosis and Management 36 Years After Discovery.* Published online 2013 Nov 30
- [10] Hepatitis B Foundation *Hepatitis D Co-Infection*
- [11] Rizzetto M. *Hepatitis D: virology, clinical and epidemiological aspects.* Acta Gastroenterol Belg. 2000;63:221-224
- [12] Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent. *Gastroenterology.* 1984;86:1417-1420
- [13] Smedile A, Dentico P, Zanetti A, et al. *Infection with the delta agent in chronic HBsAg carriers.* *Gastroenterology.* 1981;81:992-997
- [14] Farci P, Smedile A, Lavarini C, et al. *Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity.* *Gastroenterology.* 1983;85:669-673
- [15] [16] Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, et al. *Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B.* *J Infect Dis.* 1987;155:931-935
- [17] Bonino F, Negro F, Baldi M, et al. *The natural history of chronic delta hepatitis.* *Prog Clin Biol Res.* 1987;234:145-152
- [18] Bonino F, Negro F, Baldi M, et al. *The natural history of chronic delta hepatitis.* *Prog Clin Biol Res* 1987; 234: 145–52.
- [19] SJ, Papaioannou C, Alexopoulou A. *The role of the hepatitis delta virus in acute hepatitis and in chronic liver disease in Greece.* *Prog Clin Biol Res* 1991; 364: 51–62.
- [20] Smedile A, Farci P, Verme G, et al. *Influence of delta infection on severity of hepatitis B.* *Lancet* 1982; 2: 945–7.
- [21] 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: 437–41
- [22] Govindarajan S, De Cock KM, Redeker AG. *Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus-infected patients: histopathologic study with multiple liver biopsies.* *Hepatology* 1986; 6: 640–4.
- [23] Saracco G, Rosina F, Brunetto MR, et al. *Rapidly progressive HBsAg-positive hepatitis in Italy. The role of hepatitis delta virus infection.* *J Hepatol* 1987; 5: 274–81

- [24]Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. *Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol* 2008; 48: 335–52
- [25]Aragona M, Macagno S, Caredda F, *et al.* *Serological response to the hepatitis delta virus in hepatitis D. Lancet*1987; 1: 478–80.
- [26]Negro F, Bergmann KF, Baroudy BM, *et al.* *Chronic hepatitis D virus (HDV) infection in hepatitis B virus carrier chimpanzees experimentally superinfected with HDV. J Infect Dis* 1988; 158: 151–9.
- [27]Buti M, Esteban R, Jardi R, Esteban JI, Guardia J. *Serological diagnosis of acute delta hepatitis. J Med Virol* 1986; 18: 81–5.
- [28]Farci P, Mandas A, Coiana A, *et al.* *Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. N Engl J Med* 1994; 330: 88–94
- [29]Ferenci P, Formann E, Romeo R. *Successful treatment of chronic hepatitis D with a short course of peginterferon alfa-2a. Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1626–7
- [30]Lau DT, Doo E, Park Y, *et al.* *Lamivudine for chronic delta hepatitis. Hepatology* 1999; 30: 546–9
- [31]Wolters LM, Van Nunen AB, Honkoop P, *et al.* *Lamivudine-high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients co-infected with the hepatitis D virus. J Viral Hepat* 2000; 7: 428–34.