

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HBsAg POZİTİF KAN DONÖRLERİNDE HEPATİT DELTA VARLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Nesrin GAREAYAGHI

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ALTINDİŞ

MAYIS-2024

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HBsAg POZİTİF KAN DONÖRLERİNDE HEPATİT DELTA VARLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Nesrin GAREAYAGHI

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ALTINDİŞ

“Bu tez ../../2024.. tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile
kabul edilmiştir”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATİ	İMZA

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 23/02/2024 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 15/05/2024

Nesrin GAREAYAGHI

TEŞEKKÜR

Öncelikle, tez konumun belirlenmesinde ve tez çalışmamın her aşamasında bana rehberlik eden ve bilgi birikimiyle yol gösteren değerli danışman hocam Prof.Dr. Mustafa Altındış'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Onun sabrı, anlayışı ve verdiği değerli tavsiyeler sayesinde bu çalışmayı tamamlayabildim.

Eğitimim sürecinde destek ve katkılarını esirgemeyen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı kıymetli hocam Prof.Dr. Mehmet Koroğlu'ya teşekkür etmek istiyorum.

Saha çalışmalarında önemli katkılarda bulunan sevgili teknisyen ve hemşire arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim. Onların desteği olmadan bu çalışmanın bu noktaya gelmesi mümkün olmazdı.

Araştırma sürecinde bana veri analizlerinde yardımcı olan Doğukan Özbey'e de teşekkür etmek istiyorum.

Son olarak, çalışmam boyunca bana moral ve motivasyon sağlayan aileme ve arkadaşlarıma teşekkür etmek istiyorum.

Bu eğitim sürecinde, birlikte yol aldığım, yardımları ve desteklerini gördüğüm yüksek lisans ve uzmanlık eğitimi öğrencilerine, Sağlık Bilimleri Enstitüsü idari personelinin her birine ayrı ayrı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HEPATİT DELTA VİRÜSÜ	2
2.1.1. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN YAPISI VE GENOMU	2
2.1.2. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	5
2.1.3. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN TARAMA VE TANI YÖNTEMLERİ	6
2.1.4. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN PATOGENEZİ	9
2.1.5. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNE KARŞI İMMÜN YANIT	12
2.1.6. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN TEDAVİ YÖNTEMLERİ	12
2.1.7. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNDEN KORUNMA	14
2.1.8. KAN BANKACILIĞI VE HEPATİT DELTA VİRÜSÜ	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. ÖRNEKLEM	17
3.2. HEPATİT DELTA VİRÜSÜ TARAMASI	21
3.3. HEPATİT DELTA VİRÜSÜ DOĞRULAMASI	24

4. BULGULAR	25
4.1. TARAMA TESTİ	25
4.2. DOĞRULAMA TESTİ	29
5. TARTIŞMA	30
6. KISITLILIKLAR	35
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
KAYNAKÇA	38
EKLER	53
EK-1: ETİK KURUL İZNİ	53
EK-2: ARAŞTIRMA YAPILACAK KURUM İZNİ	54
ÖZGEÇMİŞ	55

KISALTMALAR

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
ALT	: Alanin transaminaz
Anti-HBc	: Anti-Hepatit B Çekirdek antikoru
APASL	: Asian Pacific Association for the Study of the Liver
AST	: Aspartat aminotransferaz
CLDF	: Chronic Liver Disease Foundation
CMIA	: Kemilüminesan mikropartikül deney
Co/S	: Cut Off/Sinyal
DdRp	: DNA bağımlı RNA polimeraz
EASL	: European Association for the Study of Liver disease
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
HBsAg	: Hepatit B Virüsü Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HDAg	: Hepatit Delta antijeni
HDV	: Hepatit Delta Virüsü
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
IVD	: <i>In vitro</i> tanı
L-HBsAg	: Büyük HBsAg
L-HDAg	: Büyük HDAg
M-HBsAg	: Orta HBsAg
mL	: Mililitre
NIH	: National Institutes of Health
nm	: Nanometre
NTCP	: Sodium taurocholate co-transporting polypeptide
PEG-IFNα	: Pegil interferon alfa
RdRp	: RNA bağımlı RNA polimeraz
RNA	: Ribonükleik asit
RT-qPCR	: Ters Transkriptaz Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S/Co	: Sinyal/Cut Off
S-HBsAg	: Küçük HBsAg
S-HDAg	: Küçük HDAg

ŞEKİLLER

Şekil 1. HDV ve HBV viral partiküllerinin şematize edilmiş halleri (Lee GS ve ark., 2023'den çevirilerek alınmıştır)	2
Şekil 2. HDV genotiplerinin Dünya haritası üzerindeki dağılımı (Stockdale AJ ve ark., 2020'den çevirilerek alınmıştır)	4
Şekil 3. L-HBsAg'nin pre-S1 N-terminal bölgesindeki reseptör bağlayan domainin, NTCP ile etkileşim kurması ve HDV'nin konak hücreye girmesi (Liu H ve ark., 2024'ten çevirilerek alınmıştır)	11
Şekil 4. Abbott Architech i2000SR (Abbott Laboratories, Şikago, ABD).....	18
Şekil 5. Çalışmada kullanılan serum örnekleri ve test kitleri	22
Şekil 6. Tarama testi sonrası mikrolaka görüntüsü	29

TABLÖLAR

Tablo 1. HBV tanısına yönelik kullanılan serolojik tanı kriterleri ve yorumlamaları (Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi, 2024'ten çevirilerek alınmıştır).....	7
Tablo 2. HDV taramasına yönelik hazırlanan kılavuzlarda yer alan öneri kriterleri (Pan C ve ark., 2023 ve Pearlman B, 2023'den değiştirilerek alınmıştır).....	9
Tablo 3. Abbott Architect HBsAg Next Qualitative (Abbott Laboratories, Şikago, ABD) test kitinin kutu içeriği.....	18
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilmiş bağışçılara ait demografik veriler.	19
Tablo 5. DIA.PRO HDV Ab (Diagnostic Bioprobes Srl, Milan, İtalya) test kitinin kutu içeriği.....	23
Tablo 6. HDV RNA saptanması amacıyla kullanılan primer ve prob dizileri (Karataylı E ve ark., 2014).....	25
Tablo 7. HDV Ab testi sonrası elde edilen sonuçlar	26

ÖZET

İtalyan bilim insanı Maria Rizzetto ve ekibi tarafından 1970'lerin ortalarında keşfedilmiş olan Hepatit Delta virüsü (HDV), insanlara parenteral yolla bulaşan, Hepatit B virüsü (HBV) varlığında Hepatit B yüzey antijenini (HBsAg) kullanarak karaciğer hücreleri içerisinde çoğalabilen ve enfeksiyona neden olabilen küçük ve defektif bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. İnsanlarda var olan HBV enfeksiyonu sonrası süperenfeksiyon veya HBV ile aynı anda koenfeksiyon yaparak hastalık oluşmasına katkı sağlayabilir veya HBV'nin oluşturduğu karaciğer hasarını daha da şiddetlendirebilir. Yapılmış olan bu çalışmada HBV varlığı HBsAg saptanması sonucu gösterilmiş kan bağışçıların kanlarında HDV'nin bir belirteci olan Anti-HDV'nin taranması ve bu iki virüsün birlikteliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi'ne kan bağıışı yapmış donörler arasından HBsAg pozitifliği saptanmış olan 88 bağışçının kan örneği dahil edilmiş ve yarışmacı ELISA prensipli ticari test kiti ile Anti-HDV taraması yapılmıştır. Anti-HDV S/Co değeri şüpheli çıkan kişilerde ise doğrulama amaçlı olarak reverse transkriptaz polimeraz zincir tepkimesi (RT PCR) metoduyla HDV RNA araştırılmıştır. Uygulanan tarama testi sonucu tüm kan örneklerinde Anti-HDV non-reaktif (negatif) olarak saptanmıştır. Bu test sonrasında sonucu negatif olarak yorumlansa da okuma değeri pozitiflik sınırına yaklaşmış olan değerler şüpheli olarak kabul edilmiş ve HDV RNA testiyle doğrulama işlemine tabi tutulmuştur, fakat bu doğrulama testinde de tüm örneklerden negatif sonuç alınmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen örneklerde tüm sonuçlar negatif bulunsada HDV'nin kanla bulaşabilen bir etken olduğunun göz önüne alınması ve özellikle HBV pozitifliği bulunmuş kişilerde HDV taramasının da yapılmasının ülkemizde endemik bir hastalık olan HDV'nin seroprevalansında önemli bir etkisi olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, Hepatit Delta, Kan Bankacılığı, Viral Hepatit

SUMMARY

Discovered by Italian scientist Maria Rizzetto and her team in the mid-1970s, Hepatitis Delta virus (HDV) is a small, defective ribonucleic acid (RNA) virus that is transmitted parenterally to humans and can replicate and cause infection within liver cells by using Hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the presence of Hepatitis B virus (HBV).

HDV may contribute to the disease or further exacerbate the liver damage caused by HBV in humans via superinfection after existing HBV infection, or via co-infection with HBV at the same time. The aim of this study was to screen for Anti-HDV, a marker of HDV, in the blood sample of blood donors whose presence of HBV was shown by the detection of HBsAg, and to investigate the coexistence of these two viruses. The blood samples of 88 donors who were determined to be HBsAg positive among the donors who donated blood to Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital Blood Center between 2019 and 2024 were included in the study, and Anti-HDV screening was performed with a commercial test kit based on the competitive ELISA principle. In people whose anti-HDV signals were suspicious, HDV RNA was investigated by the reverse transcriptase polymerase chain reaction method for confirmation. As a result of the screening test performed, Anti-HDV was detected as non-reactive (negative) in all blood samples. Although the result of this test was interpreted as negative, values whose signal approached the positivity cut-off were considered suspicious and were subjected to verification with the HDV RNA test, but negative results were obtained from all samples in this confirmation test. Although all results were negative in the samples included in this study, it is thought that considering that HDV is a bloodborne virus and performing HDV screening, especially in people with HBV positivity, will have a significant impact on the seroprevalence of HDV, which is an endemic disease in our country.

Keywords: Blood Banking, Hepatitis B, Hepatitis Delta, Viral Hepatitis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İtalyan bilim insanı Maria Rizzetto ve ekibi tarafından keşfi ilk olarak 1970'lerin ortalarına dayanan Hepatit Delta virüsü (HDV), Hepatit B virüsü (HBV) varlığında Hepatit B yüzey antijenini (Hepatitis B surface antigen-HBsAg) kullanarak hepatositler içerisinde çoğalabilen ve enfeksiyona neden olabilen küçük ve defektif bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür (Gish RG ve ark., 2024; Miao Z ve ark., 2020; Rizzetto M ve ark., 1977). HDV'nin taşıdığı tek zincirli, zıt (ters) anlamlı RNA genomu, insan ve hayvan virüslerinde sıklıkla görülen doğrusal olarak düzenlenmiş nükleik asitin aksine çembersel yapıdadır. (Lange M ve ark., 2022; Nagata S ve ark., 2021; Netter HJ ve ark., 2021). HDV insanlarda sadece koenfeksiyon ve süperenfeksiyon olmak üzere iki farklı şekilde klinik tabloda hastalık oluşturabilir ve bu tablolar sırasıyla HBV ve HDV ile aynı anda enfekte olan bireylerde ve süregelen bir kronik HBV enfeksiyonu sırasında HDV ile enfekte olan bireylerde görülebilir (Blanchet M ve ark., 2024; Gish RG ve ark., 2024; Montoya-Guzman M ve ark., 2023; Pearlman B, 2023).

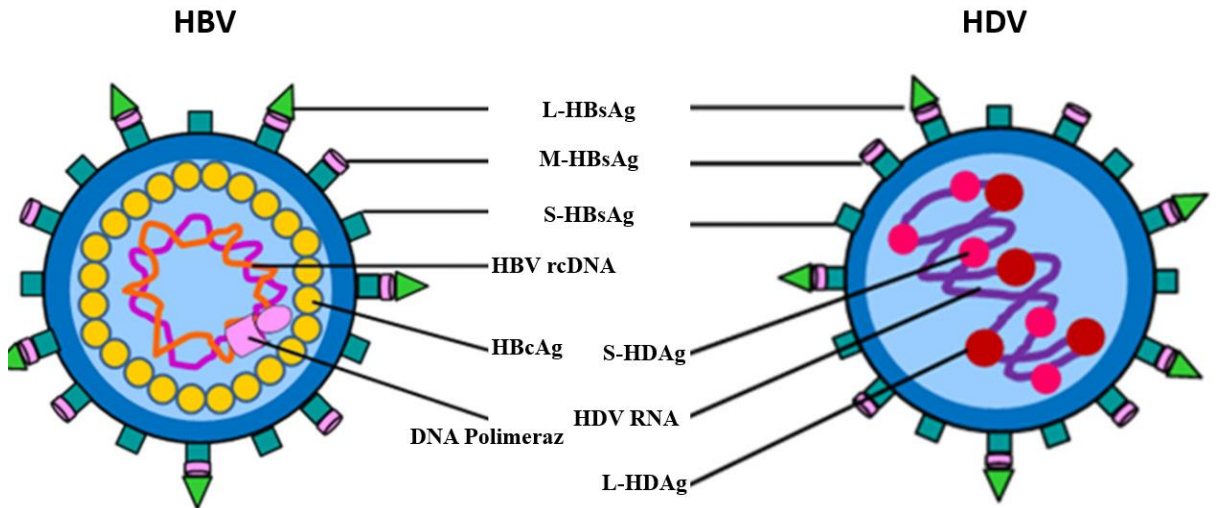
Yapılmış olan bu çalışmada, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi'ne kan bağıışı amacıyla kan vermiş fakat kanında HBsAg pozitif saptanmış olan kişilerde HDV varlığı, HDV'ye karşı oluşmuş antikorların taranmasıyla saptanması ve bu bağıışçılar arasında olası HBV/HDV koenfeksiyonunu varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT DELTA VİRÜSÜ

2.1.1. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN YAPISI VE GENOMU

HDV yaklaşık 35-37 nanometre (nm) boyutunda, Kolmioviridae ailesindeki Deltavirus cinsindeki defektif bir virüstür. İnsanları enfekte ettiği bilinen en küçük boyutlu virüslerden biridir. Virüs partikülünün iç nükleokapsid kısmında genomu ve ve bilinen tek proteini olan hepatit delta antijeni (HDAg) bulunmaktadır. Bu proteinin başlıca görevi replikasyon sırasında hücresel DNA bağımlı RNA polimeraz (DdRp) ve diğer konak faktörleriyle etkileşime girmektir. HDAg biri yaklaşık 24 kDa ağırlığındaki küçük HDAg (S-HDAg) ve diğeri ise 27 kDa ağırlığındaki büyük HDAg (L-HDAg) olmak üzere iki alt üniteden oluşmaktadır ve bu alt üniteler sırasıyla viral replikasyona dahil olma ve viriyon toplanmasında görev almaktadır. Bu virüsün kusurlu (defektif) olarak addedilmesine neden olan özelliği replike olabilmek ve viriyonunu oluşturabilmek için farklı bir virüse ait olan bir proteini gerektirmesidir. Bu gerekli protein HBV'ye ait olan HBsAg proteindir ve HDV bu HBsAg'nin hem küçük (S-HBsAg), hem orta (M-HBsAg) hem de büyük (L-HBsAg) olmak üzere üç alt birimini de içerebilir. HDV ve HBV virüslerine ait viral partiküllerin şematize edilmiş halleri Şekil-1'de yer almaktadır (Lee GS ve ark., 2023'den çevirilerek alınmıştır).



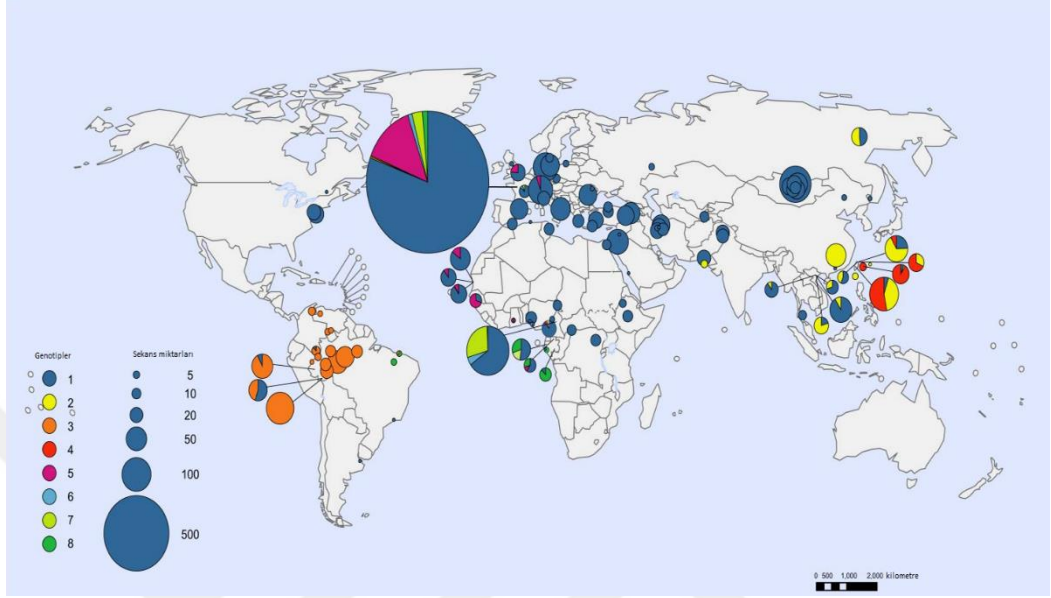
Şekil 1. HDV ve HBV viral partiküllerinin şematize edilmiş halleri (Lee GS ve ark., 2023'den uyarlanmıştır)

S-HBsAg ve L-HBsAg viral toparlanma, viriyon paketlenmesi (sadece S-HBsAg) ve virüsün enfektivitesinin sağlanmasında görevli olan antijenlerdir. L-HBsAg'nin pre-S1 bölgesi HDV'nin konak hücre içerisine girmek için kullandığı sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) reseptörüyle etkileşme girmektedir ve bu durum HDV ile HBV'nin konağa giriş için aynı yolları kullanabildiğini göstermektedir (Lee GS ve ark., 2023; Soriano V ve ark., 2023; Yan H ve ark., 2012).

HDV'nin genomu ise yaklaşık 1668-1697 baz uzunluğunda, tek zincirli, negatif anlamlı ve çembersel bir genoma sahiptir ve bu bazların yaklaşık %70'lik bir kısmı yarı komplementerdir (Lange M ve ark., 2022; Nagata S ve ark., 2021). HDV genomu kendi polimerazını kodlayamamaktadır ancak viral replikasyon için konağa ait RNA polimeraz II'yi kullanabilir, (Lee GS ve ark., 2023). HDV konak polimerazını kullandığı bilinen tek virüstür ve bu nedenle viral polimerazları hedefleyen ilaçlar bu virüse karşı etkisiz kalabilmektedir (Lee GS ve ark., 2023).

Sekiz farklı genotipi bulunan HDV'nin bu genotipleri (HDV-1, HDV-2, HDV-3, HDV-4, HDV-5, HDV-6, HDV-7 ve HDV-8) coğrafik olarak farklı dağılımlar göstermektedir (Stockdale AJ ve ark., 2020; Alvarado-Mora MV ve ark., 2013). Bu genotiplerin dağılımını gösteren harita Şekil-2'de verilmektedir (Stockdale AJ ve ark., 2020'den çevirilerek alınmıştır). Bu tabloda bulunan sekans miktarları GenBank (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri-NIH) ve Avrupa Nükleotid Arşivleri Veritabanı (European Nucleotide Archive Database-ENA)'na çeşitli ülkelerden yüklenmiş olan sekansları kapsamaktadır (Stockdale AJ ve ark., 2020'den çevirilerek alınmıştır). Buna göre, ülkemizin de dahil olduğu Doğu Avrupa-Batı Asya coğrafyasında genotip 1 (HDV-1) daha baskın olarak bulunmaktadır (Stockdale AJ ve ark., 2020; Karimzadeh H ve ark., 2019; Altuğlu I ve ark., 2007; Bozdayı AM ve ark., 2004; Shakil AO ve ark., 1997). HDV-1'in ayrıca Orta Doğu ve Afrika'da da baskın genotip olduğu görülmektedir (Stockdale AJ ve ark., 2020). Doğu Asya topraklarında ise sıklıkla genotip 2 (HDV-2) ve genotip 4 (HDV-4)'ün baskın olduğu gözlenmektedir (Karimzadeh H ve ark., 2019; Ivaniushina V ve ark., 2001; Sakugawa H ve ark., 1999; Lee CM ve ark., 1996) Güney Amerika coğrafyasında ise genotip 3 (HDV-3) daha baskın halde görülmektedir (Karimzadeh H ve ark., 2019; Gomes-Gouvêa MS ve ark., 2009; Quintero A ve ark., 2001; Casey JL, 1996; Casey JL ve ark., 1993). Geri kalan HDV-5, HDV-6, HDV-7 ve HDV-8 genotipleri ise genellikle Afrika'da daha yaygın

olan genotiplerdir (Karimzadeh H ve ark., 2019; Le Gal F ve ark., 2017; Makuwa M ve ark., 2009; Makuwa M ve ark., 2008; Le Gal F ve ark., 2006; Radjef N ve ark., 2004).



Şekil 2. HDV genotiplerinin Dünya haritası üzerindeki dağılımı (Stockdale AJ ve ark., 2020'den çevirilerek alınmıştır)

HDV sahip olduğu çembersel RNA genomu ve replikasyon mekanizması gibi nedenlerle, subviral bitki patojenlerinin geniş bir ailesini temsil eden viroidlerle bazı benzerlikleri bulunamaktadır, ancak; HDV, gerek genom boyutunun daha büyük olması, gerek enkapside (kapsidli yapıda) bir partikül olması, gerekse protein kodlama yeteneği nedeniyle bu viroidlerden ayrılmaktadır (Lange M ve ark., 2022; Taylor JM, 2015; Chen PJ ve ark., 1986). 1986 yılında birbirlerine çok yakın zamanlarda üç farklı araştırma grubu HDV'nin genomuna ait çalışmalarını yayınlamışlardır (Chen PJ ve ark., 1986; Kos A ve ark., 1986; Wang KS ve ark., 1986). Amerika Birleşik Devletleri'nde tamamlanmış olan bu çalışmalardan birinde araştırmacılar HDV ile enfekte hücrelerde HDV'nin kendi genomu haricinde iki farklı nükleik asit yapısının daha bulunduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar bu genomlardan birini "antigenom" olarak adlandırmıştı ve bu antigenom, genomik çembersel RNA'ya tamamen komplementer yapıda idi. Ayrıca yine aynı çalışmada uygulanmış olan Slot hibridizasyon yöntemiyle bu genomik ve antigenomik RNA'lar da miktar olarak ölçüldüğü ve genomik RNA antigenom RNA'dan 5-22 kat daha fazla bulunmakta olduğu araştırmacılar tarafından aktarılmıştır. Ayrıca bu antigenom yaklaşık 100

nükleotidlik bir açık okuma çerçevesi içermektedir ve bu çerçeve küçük ve büyük delta antijenleri ile ilişkilidir (Chen PJ ve ark., 1986). Gösterilen bir diğer nükleik asit molekülü ise antigenom ile aynı anlamlılığa sahip olarak belirlenen, yaklaşık 800 nükleotid uzunluğundaki, 5' ucunda bir cap bulunan, 3' ucunda bulunan AAUAAA poliadenilasyon sinyali ile poliadenillenmiş lineer bir mRNA molekülüdür (Chen PJ ve ark., 1986). Genomik RNA, antigenom ve mRNA her bir enfekte hücrede yaklaşık olarak sırasıyla 300bin kopya/mL, 50bin kopya/mL ve 600 kopya/mL miktarlarda bulunmaktadır (Taylor JM, 2015; Chen PJ ve ark., 1986).

2.1.2. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

HDV'nin insanlarda enfeksiyon yapabilmesi HBV'nin varlığıyla doğrudan ilişkili olduğundan dolayı epidemiyolojik verileri de HBV aracılı olarak hesaplanmaktadır (Rizzetto M, 2015; Stockdale AJ ve ark., 2015). 2015 yılında yayınlanmış bir çalışmaya göre 2010 yılına kadar dünya genelinde 248 milyon kişinin HBsAg pozitif olduğu, 2016'da ise bu sayının 468 milyona yükseldiği ve sadece 2016'da 119 milyon kişinin HBV ile ilk kez enfekte olduğunu düşünülmektedir (Chen HY ve ark., 2019; GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2016; Schweitzer A ve ark., 2015). 2020 yılında yayınlanmış, 96 farklı ülkeden 282 farklı çalışmanın dahil edildiği bir derlemeye göre ise HBsAg pozitifliği bulunan bireylerin yaklaşık %4,5'inin HDV ile konenfekte olduğu düşünülmektedir (Stockdale AJ ve ark., 2020). Yine aynı çalışmada hepatoloji kliniğine başvuran HBsAg pozitif kişilerin %16,4'ünün HDV pozitif olduğu, HBV ile ilişkili siroz hastalarının yaklaşık %18'inin ve hepatoselüler karsinoma hastalarının ise %20'sinin HDV pozitif olduğu öngörülmektedir (Stockdale AJ ve ark., 2020). 2018 yılında yayınlanmış, 61 farklı ülkeden 295 kohort çalışmasının dahil edildiği ve toplam 40milyon 127bin 988 kişinin (Dünya popülasyonunun yaklaşık %0,54'ü) verisinin irdelendiği bir başka derlemede ise HDV'nin global prevalansının yaklaşık %0,98 olduğu, aynı bireylerin %14,57'sinin kronik HBsAg pozitif olduğu araştırmacılar tarafından aktarılmıştır (Chen HY ve ark., 2019) HDV'nin duyarlı bulaşı HBsAg pozitifliği bulunan bireylerde parenteral yolla olmaktadır. HDV üzerine yapılmış klinik çalışmalar, HDV enfeksiyonunun, altta yatan HBV enfeksiyonunun seyrini kötüleştirdiğini, HDV/HBV koenfeksiyonunun ise viral hepatitler arasında en tehlikelisi olduğunu göstermektedir (Chen HY ve ark., 2019; Rizzetto M, 2015). 2024 yılında yayınlanmış bir derleme

çalışmasında ise ülkemizin de dahil olduğu 25 farklı ülkede HBsAg pozitifliği olan bireylerde HDV prevalans çalışmalarının verileri kullanılmış, bu ülkeler arasında en yüksek prevalansın Moğolistan'da olduğu fakat en yüksek HDV RNA kantitatif sonuçlarının Çin'den olduğu bilgisi aktarılmıştır (Polaris Observatory Collaborators, 2024). Ülkemizde yapılmış çalışmalardan ise sonuçları 2015 yılında yayınlanmış TURHEP çalışmasında HBV pozitif bireyler arasında total Anti-HDV pozitifliği %2,8 olarak saptanmıştır (Tozun N ve ark., 2015). Yine ülkemüzden 2021 yılında yapılmış bir çalışmada ise Ocak 2014-Eylül 2019 tarihleri arasında HBV ve/veya HDV taraması amacıyla işlenmiş 1374 kişinin %7,9'unda Anti HDV saptandığı, 2014 yılındaki Anti HDV pozitif bireyler arasında %1,2'sinin akut HBV, %27,3'sinin ise kronik HBV hastası olduğu belirtilmiştir (Ziver Sarp T ve ark., 2015). Yine aynı çalışmada 2015-2019 yılları arasındaki taramada ise %7,2'sinin akut HBV, %8,3'ünün kronik hepatit ve %9,9'unun kronik enfeksiyonu olduğu araştırmacılar tarafından aktarılmıştır (Ziver Sarp T ve ark., 2015)

2.1.3. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN TARAMA VE TANI YÖNTEMLERİ

HDV, HBV'ye bağımlı defektif bir virüs olduğundan dolayı HDV tanısında ilk adım HBV varlığı olarak kabul edilmekte ve HDV tanı testi uygulanması gereken kişilerin seçimi de öncelikli olarak HBV enfeksiyonu bulunan kişiler üzerinden düzenlenmektedir (Pan C ve ark., 2023; Miao Z ve ark., 2020). HBV enfeksiyonu bulunan kişilerde HDV enfeksiyonu koenfeksiyon ve süperenfeksiyon tablolarıyla gerçekleşebildiğinden dolayı, HBV enfeksiyonunun hangi aşamada olduğunu belirlemeye yönelik iki farklı strateji bulunmaktadır ve bu tanı kriterleri serolojik yöntemlerle saptanabilmektedir (Pan C ve ark., 2023; Miao Z ve ark., 2020). Bunlardan bir tanesi olan koenfeksiyon durumunda HBV ile HDV ya kişiyi aynı anda enfekte etmekte, ya da HBV enfeksiyonu henüz akut evredeyken HDV enfeksiyonu üzerine eklenmektedir, dolayısıyla burada HBV enfeksiyonuna yönelik akut evre tanı yöntemleri kullanılabilmektedir (Miao Z ve ark., 2020). Bu bireylerin HBV açısından tanı kriterleri serum HBsAg pozitif ve yüksek düzeyde anti-hepatit B çekirdek antikoru (Anti-HBc)'dur. Bir diğer HBV/HDV klinik tablosu olan süperenfeksiyonda ise HDV enfeksiyonu kronik HBV enfeksiyonu bulunan bireylerde gelişmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunun tanı kriterleri ise HBsAg pozitif ve Anti-HBc non-reaktif olmasıdır.

HBV tanısına yönelik kullanılan serolojik tanı kriterleri ve yorumlamaları Tablo-1’de özetlenmektedir

Tablo 1. HBV tanısına yönelik kullanılan serolojik tanı kriterleri ve yorumlamaları (Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi-CDC, 2024’ten çevirilerek alınmıştır)

Serolojik Test	Sonuç	Yorumlama
HBsAg Total Anti-HBc Anti-HBc IgM Anti-HBs	Pozitif Reaktif Reaktif Non-Reaktif	Akut enfeksiyon
HBsAg Total Anti-HBc Anti-HBc IgM* Anti-HBs	Pozitif Reaktif Non-Reaktif Non-Reaktif	Kronik enfeksiyon
HBsAg Total Anti-HBc Anti-HBs	Negatif Reaktif Reaktif	Geçirilmiş enfeksiyon
HBsAg Total Anti-HBc Anti-HBs**	Negatif Non-Reaktif Reaktif	Aşı ile bağışıklanmış
HBsAg Total Anti-HBc Anti-HBs***	Negatif Non-Reaktif Non-Reaktif	HBV ile karşılaşmamış, duyarlı kişi
*: Şiddetli alevlenmeler sırasında reaktif sonuç görülebilir. ** : Aşılama serisi tamamlandıktan sonra bağışık sayılabilmek için antikor titresi 10 mIU/mL üzerinde olmalıdır. ***: Aşılanmış kişilerde Anti-HBs titreleri zamanla azalabilir. Daha önceden aşı serisini tamamladığını belirten kişilere tekrar aşı önerilmesi gerekmez. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni Total Anti-HBc: Hepatit B çekirdek antijenine karşı oluşmuş toplam antikor Anti-HBc IgM: Hepatit B çekirdek antijenine karşı oluşmuş IgM tipinde antikor Anti-HBs: Hepatit B yüzey antijenine karşı oluşmuş antikor		

Bu serolojik belirteçlerden HBV'nin dış yüzey proteini olan **HBsAg** akut veya kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu sırasında serumda yüksek düzeyde tespit edilebilen bir proteindir ve kişinin bulaştırıcılık açısından riskli durumda olduğunu belirtebilir. Fakat bununla birlikte bu antijen Hepatit B aşılarında da bulunduğundan dolayı aşılama sonrası geçici olarak da pozitif bulunabilir. **Anti-HBs** antikorları ise HBsAg proteinlerine karşı üretilen antikorlardır ve kişinin bağışıklığının başlıca göstergesi olarak kabul edilmektedir. Fakat pencere dönemi olarak adlandırılan ve bulaş sonrası yaklaşık ilk 6-8 aylık bir enfeksiyon sürecini kapsayan zaman aralığında hem HBsAg hem de Anti-HBs kanda saptanamayacak düzeyde olabilir ve bu durum yalancı negatifliklere sebebiyet verebilir. Bir diğer antikor türü olan **Anti-HBc IgM** antikorları ise HBV'nin viriyonu içerisinde bulunan çekirdek (core) antijenine karşı oluşan antikorlardır ve yakın zamanda HBV enfeksiyonu geliştiğinin bir göstergesidir. **Total Anti-HBc** antikorları ise akut hepatit B'de semptomların başlangıcında ortaya çıkan, yaşam boyu kalıcı olan ve hem IgM hem de IgG antikorlarının toplam miktarıdır.

HBV enfeksiyonu doğrulanan bireyler ise daha sonradan HDV açısından taranabilmektedir. Bu kişilere yönelik Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerildiği şekilde uygulanan tanı testleri IgM ve IgG anti-HDV antikorları ile HDV RNA ölçümüdür. Bu testlerden antikor testleri tarama testi olarak kullanılırken, HDV RNA testi doğrulama testi olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, HDV RNA testi için standardize edilmiş bir yöntem bulunmadığından dolayı tedavi izleminde bu testin kullanımı önerilmemektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2023).

HDV'nin konakta replikasyonu ve oluşturacağı hastalık tabloları HBV'nin varlığına bağlı olduğundan dolayı HDV'nin tarama stratejilerine yönelik hazırlanan kılavuzlar günümüzde halen tartışmalı konumdadır (Pearlman B, 2023). Bu kılavuzlardan bir kısmı HBV enfeksiyonu bulunan herkese HDV açısından tarama yapılmasını önermekte iken bir kısmı ise riske bağlı olarak tarama yapılmasını önermektedir (Pan C ve ark., 2023; Pearlman B, 2023). HDV taramasına yönelik hazırlanan kılavuzlarda yer alan öneri kriterleri Tablo-2'de özetlenmektedir (Pan C ve ark., 2023 ve Pearlman B, 2023'den değiştirilerek alınmıştır).

Tablo 2. HDV taramasına yönelik hazırlanan kılavuzlarda yer alan öneri kriterleri (Pan C ve ark., 2023 ve Pearlman B, 2023'den değiştirilerek alınmıştır).

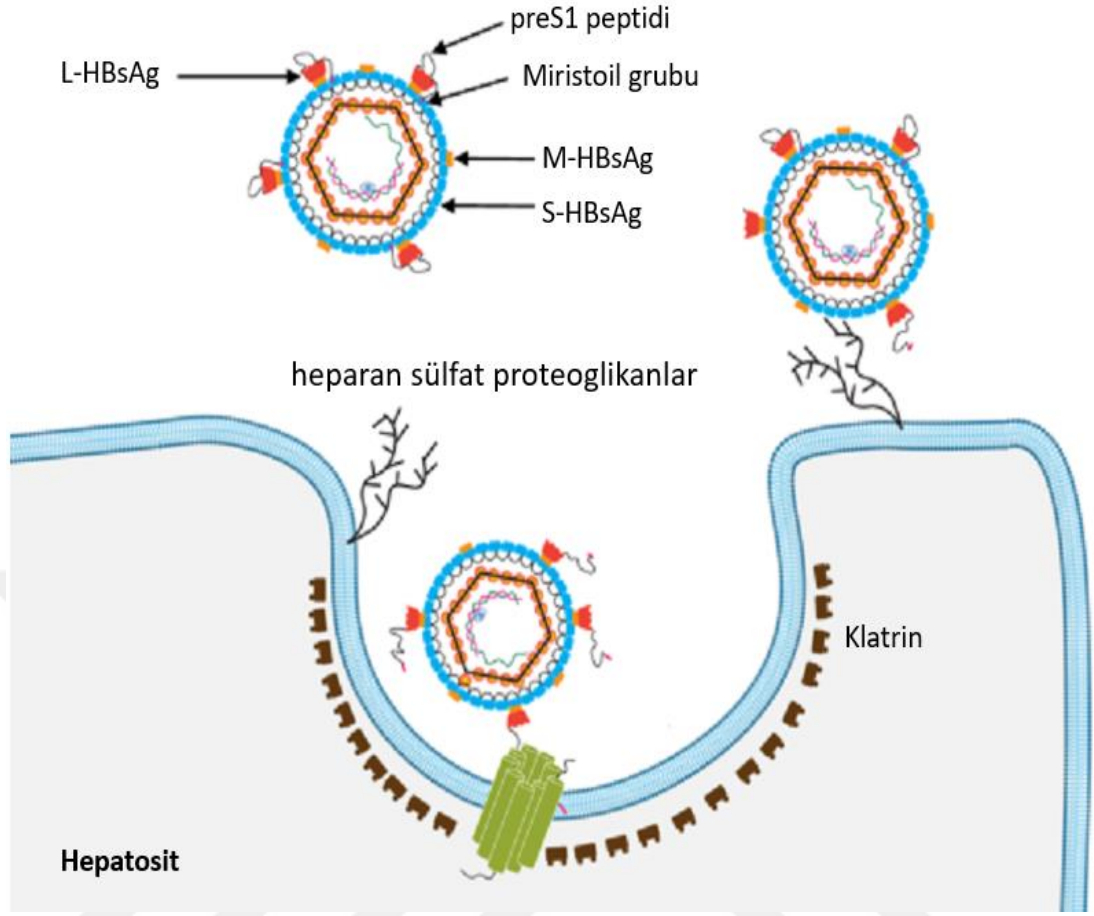
Kurum/Kuruluş	Kılavuz yayınlı	HDV Açısından Tarama Önerileri
APASL	2015	HBV enfeksiyonu bulunan bireyler
EASL	2017	HBV enfeksiyonu bulunan bireyler
AASLD	2016/2018	HDV enfeksiyonu açısından riskli durumdaki HBsAg pozitif bireyler
NIH	2021	HBV-DNA < 2000 IU/mL veya Alanin Aminotransferaz (AAT) > 40 U/L olan HBsAg pozitif bireyler HDV'nin endemik olarak var olduğu bölgelerde doğmuş bireyler Damariçi uyuşturucu kullanan bireyler
CLDF	2022	Küresel olarak HBsAg pozitif tüm bireyler
APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver EASL: European Association for the Study of Liver disease AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases NIH: National Institutes of Health CLDF: Chronic Liver Disease Foundation		

2.1.4. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN PATOGENEZİ

Replikasyon sırasında farklı virüslerle etkileşime girerek bu virüslerin RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimini kullanan diğer satellit (uydu) virüslerin aksine HDV, HBV'nin varlığına bağımlı bir replikasyon gerçekleştirir de bu bağımlılık HBsAg'nin kullanımı ile sınırlıdır ve bu nedenle HDV'nin replikasyonu HBV replikasyonundan bağımsız bir şekilde gerçekleşebilir (Lucifora J ve Delphin M, 2020; Tseng CH ve Lai MM, 2009). Almanya'da yapılmış ve insanlaştırılmış HuHep farelerinin kullanıldığı bir deneysel hayvan modellemesi çalışmasında HBV/HDV süperenfeksiyonu sağlanmış fareler HBV enfeksiyonundan kurtulduktan altı hafta sonra bile hepatositlerin içerisinde HDsAg ve HDV RNA'sının bulunabildiği, ayrıca

süperenfeksiyon durumunda HDV'nin viremi yapmasının daha kolay olduğu gösterilmiştir (Giersch K ve ark., 2014). Bu çalışma da göstermektedir ki RdRp'yi kodlamayan bitki viroidlerine benzer şekilde HDV, hücrelerin içine girdikten sonra bağımsız olarak güçlü bir şekilde RNA replikasyonuna uğrayabilir (Lucifora J ve Delphin M, 2020). Herhangi bir proteini kodlamayan bitki viroidlerinden farklı olarak HDV, RNA replikasyonunda yakından rol oynayan hepatit delta antijeni (HDAg) adlı bir proteini kodlar.

L-HBsAg'nin pre-S1 N-terminal bölgesindeki reseptör bağlayan domain, NTCP ile etkileşim kurarak HDV'nin konak hücreye girmesini ve enfektivitesi sağlamaktadır (Liu H ve ark., 2024; Lee GS ve ark., 2023; Turhan A ve Yazan Sertöz R, 2017). Bu bağlanmanın şematize edilmiş hali Şekil-3'te gösterilmektedir (Liu H ve ark., 2024'den değiştirilerek alınmıştır). Virüsün konak hücreye girişi, başlangıçta düşük bir afiniteyle hücresel heparan sülfat proteoglikanlarına bağlanmayı, ardından esas etkileşim molekülü olan NTCP ile yüksek afiniteli bağlanmayı gerektirir (Liu H ve ark., 2024; Soriano V ve ark., 2023)



Şekil 3. L-HBsAg'nin pre-S1 N-terminal bölgesindeki reseptör bağlayan domainin, NTCP ile etkileşim kurması ve HDV'nin konak hücreye girmesi (Liu H ve ark., 2024'ten çevirilerek alınmıştır)

L-HBsAg-NTCP birleşmesi yoluyla konak hepatositleri içerisine giren HDV başlıca klinik tablolarını hepatositler içerisinde oluşturabilir (Gish RG ve ark., 2024; Liu H ve ark., 2024; Miao Z ve ark., 2020)

Viral hepatitler arasında en tehlikelisi olarak kabul edilen HDV insanlarda ya HBV ile koenfeksiyon (HBV ve HDV'nin aynı kişiyi aynı anda enfekte etmesi) ya da HBV ile süperenfeksiyon (HBV ile devam eden kronik bir enfeksiyonu olan bir kişiye daha sonradan HDV'nin bulaşması) şeklinde hastalık oluşturabilmektedir. HBV/HDV koenfeksiyonuyla oluşan ve kısa süreli olan akut hepatit D, kişinin hem HBV hem de HDV ile eş zamanlı enfeksiyonu ile ortaya çıkar ve yaklaşık 1-2 aylık bir inkübasyon süresinden sonra kendini göstermeye başlar (Negro F, 2014). Akut Hepatit D sırasında görülen semptomları diğer viral hepatitlerden ayırmak mümkün olmamaktadır (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü, 2017; Farci P ve Niro GA, 2012). Preikterik faz olarak adlandırılan ilk evrede hastalığa spesifik olmayan yorgunluk, uyuşukluk,

sindirim semptomları ve yüksek serum alanin transaminaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) gibi olağan biyokimyasal belirteçlerin ortaya çıkması gibi semptomlarla karakterize edilirken, her zaman gözlemlenmeyen ikterik faz, yüksek serum bilirubin seviyeleri ile karakterize edilmektedir. Bununla birlikte, ALT ve AST düzeylerinin iki kez zirveye çıktığı daha şiddetli bir klinik seyir de görülebilir (Negro F, 2014; Farci P ve Niro GA, 2012)

2.1.5. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNE KARŞI İMMÜN YANIT

HDV antijenleri HDV'nin esas enfeksiyon yeri olan karaciğerde sıklıkla saptanabilmekteyken kanda sadece primer enfeksiyonun erken evrelerinde saptanabilmektedir (Lau JY ve ark., 1991; Aragona M ve ark., 1987). Bu nedenle HDV'nin serolojik tanısı daha çok HDV'ye karşı oluşmuş antikorların (Anti-HDV) kanda saptanmasına dayanmaktadır (Lin GY ve ark., 2020; Huang YH ve ark., 1998). Total Anti-HDV'ye karşı sıklıkla yarışmalı ELISA yöntemleri kullanılırken, IgM antikorlarını saptamak için genellikle radyoimmünassay (RIA) testleri kullanılmaktadır (Aragona M ve ark., 1987). Yapılmış çalışmalar Anti-HDV IgM'in aktif replikasyon belirteci olarak HDV RNA'dan daha etkili bir belirteç olduğunu göstermekteyken bu antikor kanda enfeksiyon sonrası yaklaşık 10-15 günde saptanabilir düzeye gelmektedir (Cossiga V ve ark., 2024; Wranke A ve ark., 2014; Lau JY ve ark., 1991; Aragona M ve ark., 1987).

2.1.6. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNÜN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Replikasyonu için hücre enzimlerini ve zarfı için HBsAg'yi kullanan HDV'nin günümüzde onaylanmış kesin bir tedavisi bulunmamaktadır (Asselah T, 2023; Dünya Sağlık Örgütü, 2023) Henüz onaylı bir tedavi olmamasına, kısmi düzeyde etkili olmasına ve düşük tolere edilebilirliğine rağmen pegil interferon alfa (PEG-IFN α) tedavileri günümüzde kılavuzlar tarafından önerilen tek tedavi yöntemidir (Asselah T, 2023; Pan C ve ark., 2023; Pearlman B, 2023). Bu kılavuzlar, daha uygun dozlama imkanı ve daha yüksek bağışık yanıt oranları nedeniyle, pegile olmayan formülasyonlar yerine PEG-IFN α 'yı önermektedir (Pan C ve ark., 2023). PEG-IFN α 'nın etkinliğini belirlemek üzere Almanya'da yapılmış bir randomize kontrollü çalışmada HDV ile enfekte hastalar uygulanacak tedavi rejimine göre üç çalışma koluna (Grup 1=31 hasta haftalık 180 μ g PEG-IFN α ve günlük 10mg adefovir, Grup 2=29 hasta haftalık 180 μ g PEG-IFN α ve günlük plasebo, Grup 3=30 hasta günlük

10mg adefovir) ayrılmış ve bu tedavi rejimleri 48 hafta boyunca kesintisiz uygulandığı, tedavi sonrası ise tüm katılımcıların 24 hafta daha takip edildiği belirtilmiştir. Araştırmacılar HDV enfeksiyonunun temizlenmesi açısından HDV RNA saptanamaması, normale dönmüş alanin transaminaz (ALT) düzeyleri ve HBsAg düzeylerinde azalmayı kriter olarak almışlardır. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar Grup 1'deki katılımcıların %23'ünde, Grup 2'deki katılımcıların ise %24'ünde HDV RNA'yı negatif olarak saptarken Grup 3'teki katılımcıların hiçbirinde HDV RNA'yı negatif saptayamamışlardır. HBsAg düzeyleri açısından ise Grup 1'deki katılımcılardan onunda, Grup 2'deki katılımcıların ise ikisinde en az 1 logaritma düşüş saptarken, Grup 3'teki katılımcıların hiçbirinde HBsAg düzeylerinde düşüş saptayamamışlardır ve sonuç olarak PEG-IFN α 'un HDV üzerindeki etkinliğinin adefovir'den bağımsız olduğu sonucuna ulaştıklarını belirtmişlerdir (Wedemeyer H ve ark., 2011).

HDV tedavisinde hedef tedavinin durdurulması sonrası altı ay boyunca negatif HDV RNA saptanmasıyla oluşacak HDV'ye karşı kalıcı virolojik yanıt elde edilmesidir (Pearlman B, 2023). Bu kalıcı virolojik yanıtı rağmen HDV'nin esas tedavi yöntemi ise HBsAg'nin ve dolayısıyla HBV enfeksiyonunun da eradike edilmesidir (Pan C ve ark., 2023; Pearlman B, 2023).

Günümüzde geçerliliği kanıtlanmış bir tedavi olmasa da henüz geliştirilme aşamasında olan ve klinik deneylerine başlanmış iki ilaç adayı bulunmaktadır. Bunlardan ilki üçüncü faz araştırmada olan ve Avrupa'da kullanımı onaylanmış Bulevirtide isimli ilaç, diğeri ise yine faz üç araştırmada olan fakat kullanımı henüz onaylanmamış Lonafarnib isimli ilaçtır (Pearlman B, 2023). Bu ilaçlardan Bulevirtide HDV'nin giriş reseptörü olan NTCP üzerinde etkili olan bir giriş inhibitörüdür (Soriano V ve ark., 2023; Wedemeyer H ve ark., 2023a; Yan H ve ark., 2013). NTCP'ye bağlanıp etkisiz hale getirerek HBV ve HDV'nin hepatositlere girişini engelleyen bu ilacın ikinci faz denemelerinde HDV RNA ve ALT seviyelerinde düşüş sağladığı gösterilmiş ve bu sonuçlarla Avrupa Birliği ülkeleri ve Rusya'da kullanım için onam aldığı, fakat Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) tarafından henüz kullanım onamı almadığı belirtilmiştir (Wedemeyer H ve ark., 2023a; Wedemeyer H ve ark., 2023b; Bogomolov P ve ark., 2016). Bu ilaç, kompanse

karaciğer hastalığı olan yetişkinlerde kronik HDV tedavisi için günlük 2 mg dozla uygulanmaktadır (Wedemeyer H ve ark., 2023b)

Bir diğer ilaç adayı olan farnesiltransferaz inhibitörü Lonafarnib ise, oral olarak uygulanmaktadır ve L-DAG prenilasyonunu, virion toplanmasını ve HDV partiküllerinin salınmasını önlemektedir (Pan C ve ark., 2023; Pearlman B, 2023; Koh C ve ark., 2015). Bu ilacın yayınlanmış ikinci faz çalışmaları sırasında günde ikişer doz olmak üzere iki gruba (Grup 1=100mg'lık doz ve Grup 2=200mg'lık doz) 28 gün boyunca uygulandığı ve tedavi sonrası altı aylık bir izlem yapıldığı belirtilmiş, grup 1'deki katılımcılarda HDV RNA seviyelerinde 0.73 log IU/mL, grup 2'deki katılımcılarda ise HDV RNA seviyelerinde 1.54 log IU/mL azalma görüldüğü ve HDV RNA düzeylerindeki azalmanın serum lonafarnib seviyeleriyle korele olduğu ve sonuç olarak kronik HDV tedavisinde lonafarnib'in serum HDV RNA seviyelerini anlamlı bir şekilde düşürebileceği belirtilmiştir (Koh C ve ark., 2015).

Henüz üçüncü faz çalışmaları tamamlanmamış bir nükleik asit polimeri olan REP 2139 ise HBsAg salınımını önleyen ve dolaşımdaki HBsAg'leri temizleyen bir ilaç adayı olarak öne çıkmaktadır (Pan C ve ark., 2023; Pearlman B, 2023; Bazinet M ve ark. 2017). Bu ilacın faz iki çalışmasına 12 kronik HDV hastası dahil edilmiş ve 12 hastanın tümünün tedavi sırasında anemi, nötropeni ve trombositopeni de dahil olmak üzere en az bir olumsuz olay yaşadığı aktarılmıştır. Katılımcıların dokuzunda tedavi sonunda HDV RNA baskılanması sağlandığı ve bu hastaların yedisinde 1 yıllık takipte bu durum kalıcı olduğu belirtilmiştir (Pan C ve ark., 2023; Pearlman B, 2023; Bazinet M ve ark. 2017).

2.1.7. HEPATİT DELTA VİRÜSÜNDEN KORUNMA

HDV'ye karşı spesifik olarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmiş herhangi bir yöntem olmadığından dolayı günümüzde HDV'nin yayılmasının önlenmesindeki en etkili korunma yolu HBV bulaşının önlenmesi veya HBV'ye karşı bağışıklık oluşması olarak öngörülmektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2023; Tharwani A ve Hamid S, 2023; Goyal A ve Murray JM, 2014). Özellikle HBV monoenfeksiyonuyla karşılaştırıldığında, HBV/HDV ikili enfeksiyonunun oluşturduğu karaciğer hastalıklarının yaşamı on kata kadar daha fazla tehdit etmesi bu ikilinin elimine edilmesinin önem katmaktadır (Goyal A ve Murray JM, 2014). Ayrıca HDV tüm viral

hepatitler arasında karaciğer hastalığı ve kanseri progresyonu en hızlı gelişen virüs olarak kabul edilmektedir (Vanwolleghe T ve ark., 2024; Caviglia GP ve ark., 2022). Günümüzde HBV'ye karşı uygulanan aşı rejimi üç doz halinde uygulanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ilk doz aşılamanın doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde, geri kalan iki dozu ise dörder hafta arayla yapılmasını önermektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2024). TC Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanmakta olan çocukluk çağı aşılama takviminde ise ilk doz aşı doğumdan sonraki ilk 72 saat içerisinde fakat mümkünse ilk 24 saat içerisinde, doğumun dördüncü haftasının sonunda ikinci doz aşı ve altıncı ayın sonunda ise üçüncü doz aşı önerilmektedir (TC Sağlık Bakanlığı, 2020). 2015 yılı itibariyle ise dünya genelinde 97 ülke HBV'nin doğum sırasındaki dozunu, 180 ülke ise üç doz hepatit B aşılmasını rutin aşılama takvimlerinde uygulamaktadır (Chen HY ve ark., 2019).

2.1.8. KAN BANKACILIĞI VE HEPATİT DELTA VİRÜSÜ

HDV'nin olası bulaş yollarından biri de kan yoluyla bulaş olduğundan dolayı HBsAg pozitif kan donörlerinde de taranabilmektedir (Razavi HA ve ark., 2023; Juhl D ve ark., 2020; Meşe S ve ark., 2014; Uzun B ve ark., 2014; Malliori M ve ark., 1998). Ülkemizden yapılmış olan çalışmalardan birinde Nisan 2010-Şubat 2011 tarih aralığında taranan 12.423 donör kanının 124'ünde HBsAg pozitifliği saptanmış ve bu 124 kişiye ait kan örneğinin 88 tanesine Anti-HDV testi yapıldığı belirtilmiştir ve sonuçta üç serum örneğinde Anti-HDV reaktivitesi saptandığı bildirilmiştir. Bu üç örneğin moleküler mikrobiyolojik yöntemlerle HDV RNA açısından taranması sonucu iki tanesinin HDV RNA taşıdığı aktarılmış ve bu iki kan örneğinin iki kardeşe ait olduğu belirtilmiştir (Uzun B ve ark., 2014). Ülkemizden yapılan bir diğer çalışmada ise 6200 donör kanında yapılan taramada 186 kişide HBsAg pozitifliği saptandığı, bu 186 serumun 13'ünde (%6,98) ise Anti-HDV reaktivitesi saptandığı belirtilmiştir. Bu 13 örneğin ise ikisinde HDV RNA pozitifliği saptandığı belirtilmiştir (Meşe S ve ark., 2014). Almanya'da yapılan ve kronik HBV enfeksiyonu saptanan kan donörleri arasında yapılmış bir taramaya ise 167 kan örneği dahil edildiği, bu kan örneklerinden ikisinde (%1,2) Anti-HDV reaktivitesi saptandığı, dört örnekte (%2,4) ise sınır değerde Anti-HDV reaktivitesi saptandığı belirtilmiştir (Juhl D ve ark., 2020).

Ülkemizde Türk Kızılay aracılığıyla bağışlanan kanların tümüne Hepatit B taraması amacıyla HBsAg testi uygulanmaktadır ve Hepatit B hastası/taşıyıcısı olduğu

saptanan kişilerin bağışları kabul edilmemekte, verilen kanları imha edilmektedir (Türk Kızılayı, 2016).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışma 01.01.2019 ile 31.03.2024 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi'ne kan bağıışı amacıyla verilmiş kan örneklerinden tamamlanmıştır. Çalışmanın yapılması için gerekli etik kurul onamı T.C. Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından E-71522473-050.04-340205-48 onay numarasıyla 23.02.2024 tarihinde verilmiş ve gerekli kan örneklerinin temini amacıyla Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinden kurum izni Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Bilim Kurulunca E-79341859-604.01-239411200 sayı ve 15.03.2024 tarihle verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmiş olan tüm serum örnekleri Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi'ne başvurmuş 70542 kan bağıışçısına ait kan örneklerinden rutin tarama sırasında HBsAg pozitif olarak saptanmış, HBsAg saptanması itibariyle -80°C'lik derin dondurucularda bekletilen şahit numunelerden seçilmiştir. Çalışmaya toplam 82 kan örneği dahil edilmiş olup bu katılımcıların 76'sı erkek, altısı ise kadın bağıışçılara aittir. Bu bağıışçılardan erkeklerin yaş ortalaması 41,83 (23-62) iken, kadınların yaş ortalaması 43,17 (25-63)'tür.

Kan bağıışçılarından rutin tarama sırasında HBsAg saptanması kalitatif sonuç veren, Kemilüminesan Mikorpartikül Immun Assay (CMIA) prensipli, in vitro tanı (In vitro diagnostics-IVD) etiketli Abbott Architect HBsAg Next Qualitative (Abbott Laboratories, Chicago, ABD) test kiti kullanılarak, tam otomatize Abbott Architect i2000SR (Abbott Laboratories, Chicago, ABD) cihazında (Şekil 4) tamamlanmıştır. Elde edilen sonuçlar üretici talimatları doğrultusunda Sinyal/Cut Off (S/Co) olarak yorumlanmıştır. S/Co değeri 1 ve üzeri olan kan örnekleri HBsAg açısından pozitif, 1'in altında olanlar negatif olarak değerlendirilmiştir. Bu kite ait kutu içerikleri Tablo 3-1'de belirtilmektedir (Abbott Laboratories, Chicago, ABD)



Şekil 4. Abbott Architect i2000SR (Abbott Laboratories, Şikago, ABD)

Tablo 3. Abbott Architect HBsAg Next Qualitative (Abbott Laboratories, Şikago, ABD) test kitinin kutu içeriği

İçerik	Miktar
Mikropartikül -Anti-HBs ile kaplı.	6,6 mililitre (mL)
Konjugat -Fosfat tamponu içerisinde akridinyum işaretli	3,3mL
Dilüent -Fosfat tamponu	3,3mL
Yıkama Solüsyonu -2-(N-morfolino)etansülfonik asit tamponu	5,9mL

Çalışmaya dahil edilmiş kan örneklerinde ortalama HBsAg S/Co değeri 3143,29 (1,013-8320) aralığında bulunmuş olup erkek bağışçılara ait kan örneklerindeki ortalama değer 3152,70 (1,013-8320) iken kadın bağışçılara ait ortalama değer 3024 (38-5877) olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilmiş bağışçılara ait demografik veriler Tablo 4’te gösterilmektedir

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilmiş bağışçılara ait demografik veriler.

Sıra	Donör	Cinsiyet	Yaş	HBsAg S/Co
1	NS	E	27	6710.0
2	FK	E	34	1.65
3	İS	E	34	4639.0
4	RE	E	54	2417.0
5	AA	E	37	3596.0
6	VA	E	36	2595.0
7	YO	E	30	1890.0
8	VB	E	44	6052.0
9	SA	E	33	5117.0
10	MY	E	44	6226.0
11	HA	E	57	5501.0
12	MŞ	E	45	5731.0
13	AM	E	45	17.72
14	YY	E	33	5737.0
15	MŞ	E	28	3835.0
16	EG	E	42	85.01
17	KK	E	46	1.013
18	FK	E	46	6329.0
19	FG	E	33	3306.0
20	AS	E	56	529.5
21	YK	E	56	6637.0
22	SB	E	53	5020.0
23	AC	E	52	2387.0
24	TG	E	49	5605.0
25	İA	E	62	8.50
26	ET	E	53	6238.0
27	BT	E	50	5297.0
28	CG	E	55	2699.0
29	UG	E	25	312.0
30	ET	E	45	5188.0

31	ST	E	46	281.4
----	----	---	----	-------

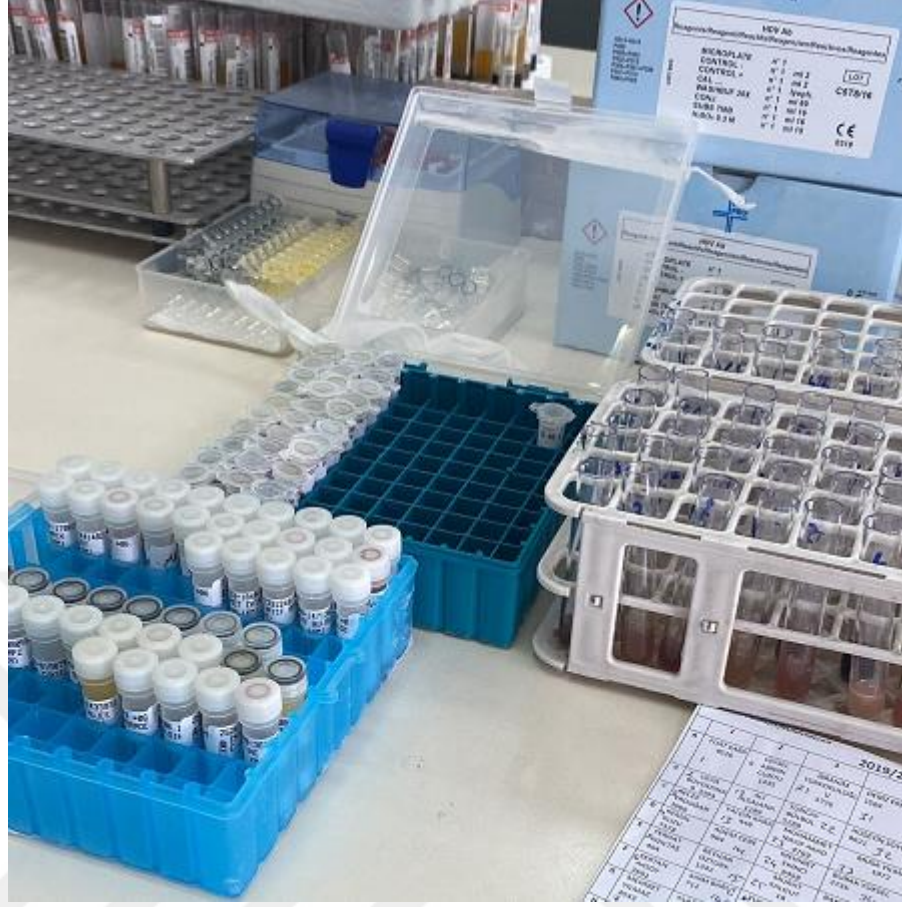
32	MB	E	56	8187.0
33	İK	E	45	622.6
34	DG	E	31	3583.0
35	EÖ	E	53	3521.0
36	CH	E	35	2519.0
37	İC	E	29	1.04
38	SB	E	48	2597.0
39	KÇ	E	34	7467.0
40	CG	E	35	3244.0
41	ZK	E	57	11.31
42	FD	E	47	4573.0
43	EA	E	26	3596.0
44	MT	E	44	5972.0
45	MD	E	54	1.68
46	MN	E	27	5928.0
47	MS	E	50	88.81
48	TB	E	47	1.04
49	İT	E	46	227.4
50	SS	E	41	32.76
51	OA	E	42	5016.0
52	ME	E	46	6453.0
53	AV	E	28	1.15
54	MS	E	49	3137.0
55	AT	E	39	7931.0
56	MY	E	24	8320.0
57	JA	E	28	1932.0
58	DE	E	37	6923.0
59	BŞ	E	45	4141.0
60	BY	E	32	1912.0
61	YY	E	32	6600.0

62	HS	E	52	10.04
63	EJ	E	36	301.4
64	YM	E	27	5868.0
65	AK	E	50	3818.0
66	SÇ	E	57	3.55
67	ET	E	49	8.09
68	HM	E	51	2456.0
69	HK	E	42	207.0
70	EY	E	23	19.09
71	HB	E	45	310.0
72	SK	E	37	15.0
73	OS	E	53	3015.0
74	AO	E	29	2856.0
75	FG	E	34	513.0
76	ÖG	E	37	5677.0
77	FK	K	63	5314.0
78	RÖ	K	50	2234.0
79	RC	K	54	1664.0
80	MA	K	25	5877.0
81	YK	K	38	38.0
82	NS	K	29	3017.0

3.2. HEPATİT DELTA VİRÜSÜ TARAMASI

Çalışma kapsamında uygulanan tarama testi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi laboratuvarında yapılmıştır. Ticari olarak temin edilen kit firmadan teslim alınması sonrası çalışmanın yapılacağı güne kadar +4°C'lik soğutucularda bekletilmiştir.

Tarama testinin uygulanacağı gün -80°C'de bekletilmekte olan serum örnekleri ilk olarak +4°C'lik buzdolabı içerisine alınarak çözdürülmüş ve tamamen çözünme sonrası oda ısısındaki laboratuvar ortamında (yaklaşık 25°C) oda ısısına getirilmiştir kullanıma hazır hale getirilmiştir. Aynı anda, +4°C'de bekletilmekte olan serolojik test kiti de oda ısısında ısıtılarak kullanıma hazır hale getirilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Çalışmada kullanılan serum örnekleri ve test kitleri

Çalışmaya dahil edilmiş kan örneklerinde HDV taraması amacıyla HDV'ye karşı oluşmuş antikorları saptayan kalitatif sonuç veren yarışmacı ELISA prensipli IVD etiketli DIA.PRO HDV Ab (Diagnostic Bioprobes Srl, Milan, İtalya) serolojik test kiti kullanılmıştır. Testin uygulanması sonrası sonuçlar absorbans değerleri olarak alınmış, üretici talimatları doğrultusunda hesaplanarak Cut Off/Sinyal (Co/S) birimine çevrilmiştir. Elde edilen sonuçlar kit prospektüsüne göre yorumlanmıştır ve bu doğrultuda 0.9 Co/S ve altındaki değerler non-reaktif, 1,1 Co/S ve üzerindeki değerler reaktif, 0,9 ile 1,1 arasındaki değerler ara değer olarak yorumlanmıştır. Sonuçların hesaplanması sırasında ilk olarak Cut Off değeri, prospektüste yer alan “Cut Off=(Negatif Kontrol+Pozitif Kontrol)/5” denklemi kullanarak hesaplanmıştır. Bağışçı serumlara ait sonuçların belirlenmesinde ise prospektüste yer alan “Örneğin absorbans değeri/Cut Off” denklemine göre hesaplanmıştır. Bahsedilen kit içerisinde yer alan materyaller ve miktarları Tablo 5’te belirtilmektedir

Tablo 5. DIA.PRO HDV Ab (Diagnostic Bioprobes Srl, Milan, İtalya) test kitinin kutu içeriği

İçerik	Miktar
Mikroplaka <i>-HDV antijenleriyle kaplanmış 96 mikrokuyucuktan oluşmaktadır</i>	1 plaka
Negatif kontrol (NC) <i>-Keçi serumu proteinleri içeren 100mM Tris-HCl tamponu</i>	1 tüp (2mL)
Pozitif kontrol (PC) <i>--Keçi serumu proteinleri ve yüksek miktarda Anti HDV antikorları içeren 100mM Tris-HCl tamponu</i>	1 tüp (2mL)
Kalibratör <i>-Düşük titede HDV'ye spesifik insan antikorları içeren EIA derece su</i>	1 tüp
Yıkama solüsyonu konsantresi <i>-20 kat konsantre sitrat-fosfat tamponu</i>	60mL
Enzim Konjugatı <i>-%5'lik sığır serumu albümini içeren, HDV antikorlarına spesifik Yabanturba peroksidaz işaretli 10mM tris tamponu</i>	1 şişe (16mL)
Kromojen/Substrat <i>-50mM sitrat-fosfat tamponu içeren tetra-metil-benzitin (TMB)</i>	1 şişe (16mL)
Durdurma Solüsyonu <i>-Sülfürik asit</i>	1 şişe (15mL)

Tarama testi aşağıdaki adımlar takip edilerek tamamlanmıştır.

1. A1 kuyucuğuna 100µl negatif kontrol, B1 kuyucuğuna 100µl pozitif kontrol ve C1 kuyucuğuna 100µl kalibratör eklendi.
2. D1 kuyucuğundan (dahil) C11 kuyucuğuna kadar (dahil) her bir kuyucuğa farklı bir bağışçı serumu olacak şekilde 100µl serum örneği eklendi.
3. D11 kuyucuğuna kör (blank) olarak okumak amacıyla 100µl dilüent eklendi.
4. Mikroplakanın üzeri kapatıldı ve 37°C'lik inkübatörde 60 dakika inkübe edildi.

5. İnkübasyon süresi sonunda, kullanıma hazır hale getirilmiş yıkama solüsyonuyla (20x konsantre yıkama solüsyonu 1/20 oranında distile su ile sulandırılarak) 5x350µl olacak şekilde yıkandı.
6. Kör olarak bırakılan D11 kuyucuğu **hariç** tüm kuyucuklara 100µl enzim konjugatı eklendikten sonra mikropłakanın üzeri kapatıldı ve 37°C'lik inkübatörde 30 dakika inkübe edildi.
7. İnkübasyon süresi sonunda yıkama solüsyonuyla 5x350µl olacak şekilde yıkandı.
8. Tüm kuyucuklara 100µl olacak şekilde kromojen/substrat eklendi. Mikropłakanın üzeri kapatıldı, oda ısısında ve ışık almayacak şekilde 20 dakika inkübe edildi.
9. İnkübasyon süresi sonunda tüm kuyucuklara 100µl durdurma solüsyonu eklendi.
10. Durdurma solüsyonu eklenmesini takip eden ilk beş dakika içinde mikropłaka 450-630nm dalga boylarındaki otomatik mikropłaka okuyucu (spektrofotometre) cihazında okutularak her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri elde edildi.

Üretici talimatları doğrultusunda, 450nm dalga boyunda negatif kontrole ait absorbans değerinin 1 ve üzerinde olması, pozitif kontrole ait absorbans değerinin negatif kontrolün onda biri kadar olması ve kör kuyucuğa ait absorbans değerinin 0,1'den küçük olması sonucu test geçerli kabul edildi ve sonuçlar yorumlandı.

3.3. HEPATİT DELTA VİRÜSÜ DOĞRULAMASI

HDV RNA Real-Time PCR testi İontek (İstanbul, Türkiye) firması laboratuvarlarında, çalışma ekibi kontrolünde olmak üzere hizmet alımı usulüyle yapılmıştır. Antikor testi uygulanması sonrası aynı gün içerisinde kan örnekleri tekrar dondurulmadan laboratuvara ulaştırılmış ve burada moleküler mikrobiyolojik işlemlere tabi tutulmuştur.

Real-Time PCR uygulaması sırasında kalıp DNA olarak kullanmak üzere HDV RNA'yı da kapsayacak şekilde nükleik asit ekstraksiyonu 200µl kan örneğinden, QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) kullanılarak, otomatize EZ1 Advanced XL (Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) cihazı kullanılarak yapılmıştır.

Real-Time PCR uygulaması sırasında her bir örnek için ayrı ayrı olacak şekilde reaksiyon tüpleri hazırlanmıştır. Reaksiyon tüplerinin içerisinde (her bir örnek için ayrı

tüplerde) 12,5µL reaksiyon karışımı [3 mM Mn(OAc)₂, 0,3mM dATC, dCTP ve dGTP, 0,6 mM dUTP] 400 nM ileri primer, 400 nM geri primer, 200 mM prob, 0,01 U/µL urasil-N-glikosilaz enzimi, 0,1 U/µL *Thermus thermophilus* hot start DNA polimeraz ve 2,5µL kalıp DNA olacak şekilde ve son hacim her bir örnek için 25µL olacak şekilde hazırlanmıştır.

Tarama testi sonrası non-reaktif saptanmayan örneklerde HDV doğrulaması amacıyla HDV RNA testi kantitatif prensipli Fluorion HDV QNP 1.0 Real-Time PCR Kiti (Iontek, İstanbul, Türkiye) kullanılarak, Rotor Gene Q (Qiagen, Hilden, Almanya) Real-Time PCR cihazı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada kullanılan primer ve prob dizileri ile PCR çalışma sıcaklıkları Tablo 6’da belirtilmektedir (Karataylı E ve ark., 2014)

Tablo 6. HDV RNA saptanması amacıyla kullanılan primer ve prob dizileri (Karataylı E ve ark., 2014)

Primer/Prob	Dizi
İleri Primer (Forward)	5'-GGCWCTCCCTTAGCCATCCG-3'
Geri Primer (Reverse)	5'-GGTCGGCATGGCATCTCCA-3'
TaqMan Probu	5'-FAM-CTCCTWCGGATGCCCAGGTCCGAC-TAMRA-3'
Enzim aktivasyonu 50°C’de 2 dakika Ön ısıtma 85°C’de 5 dakika Reverse transkripsiyon 60°C’de 60 dakika Enzim inaktivasyonu 95°C’de 5 dakika Denatürasyon 95°C’de 20 saniye ve ardından uzama 60°C’de 1 dakika (toplam 40 döngü)	

4. BULGULAR

4.1. TARAMA TESTİ

Tarama testi olarak uygulanan HDV Ab (Diagnostic Bioprobes Srl, Milan, İtalya) testi sonrası taramaya dahil edilen kanların tamamında non-reaktif (<0,9 Co/S) sonuç elde edilmiştir. Bağışçı kanlarında uygulanan HDV Ab testi sonrası elde edilen sonuçlar Tablo 7’de belirtilmektedir. Tarama testi sonrası mikropılaka görüntüsü ise Şekil 6’da verilmektedir. Belirtilen plakada A1 kuyucuğunda negatif kontrol, B1

kuyucuğunda pozitif kontrol, C1 kuyucuğunda kalibratör bulunmaktadır. D1-C11 arası kuyucuklarda ise serum örnekleri yer almaktadır. D11 kuyucuğunda kör (blank) amacıyla sadece dilüent bulunmaktadır.

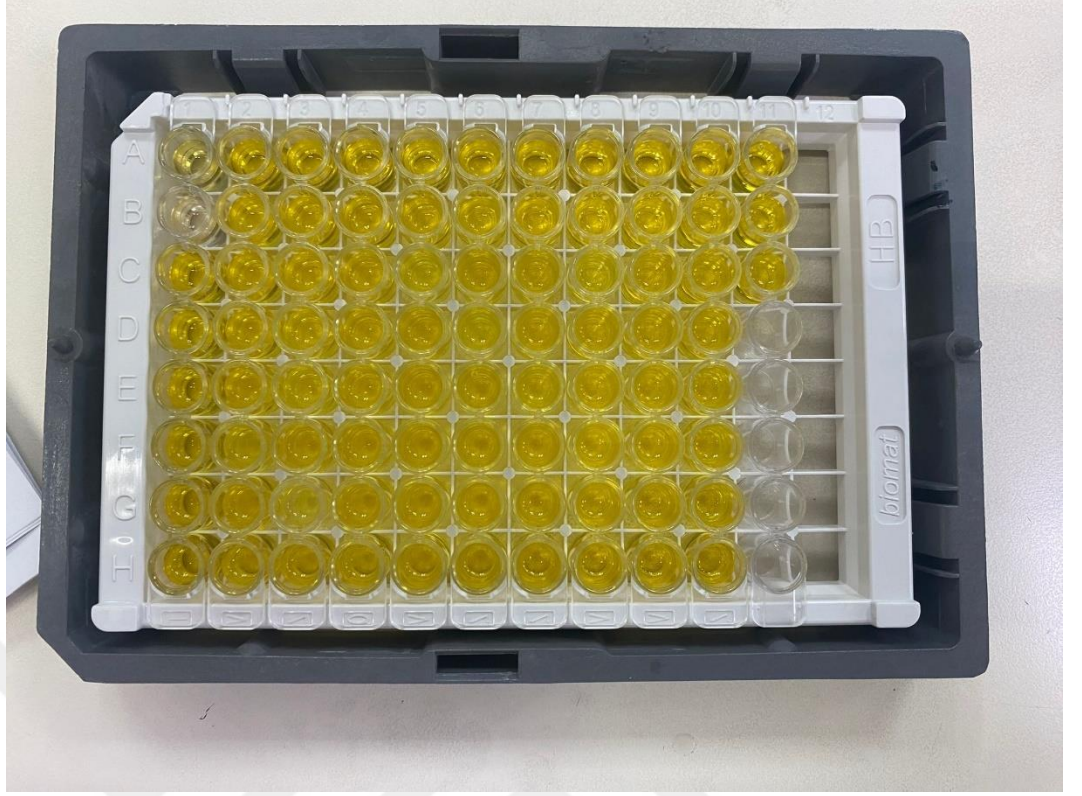
Tablo 7. HDV Ab testi sonrası elde edilen sonuçlar

Sıra	Donör	Absorbans (450nm)	Co/S
1	NS	2,051	0,222136
2	FK	2,167	0,210245
3	İS	2,03	0,224433
4	RE	1,579	0,288537
5	AA	2,116	0,215312
6	VA	1,109	0,410821
7	YO	1,893	0,240676
8	VB	2,008	0,226892
9	SA	2,093	0,217678
10	MY	2,173	0,209664
11	HA	1,535	0,296808
12	MŞ	2,156	0,211317
13	AM	2,086	0,218408
14	YY	2,366	0,192561
15	MŞ	1,991	0,22883
16	EG	0,776	0,587113
17	KK	1,977	0,23045
18	FK	1,591	0,286361
19	FG	1,996	0,228257
20	AS	1,372	0,33207
21	YK	1,755	0,259601
22	SB	1,979	0,230217
23	AC	1,945	0,234242
24	TG	1,923	0,236921
25	İA	1,936	0,235331
26	ET	2,201	0,206997
27	BT	2,334	0,195201

28	CG	2,106	0,216334
29	UG	2,194	0,207657
30	ET	1,968	0,231504
31	ST	2,011	0,226554

32	MB	1,915	0,237911
33	İK	2,098	0,217159
34	DG	2,236	0,203757
35	EÖ	2,107	0,216232
36	CH	2,532	0,179937
37	İC	2,075	0,219566
38	SB	2,117	0,21521
39	KÇ	2,014	0,226216
40	CG	2,168	0,210148
41	ZK	2,152	0,21171
42	FD	2,201	0,206997
43	EA	2,185	0,208513
44	MT	2,062	0,220951
45	MD	2,048	0,222461
46	MN	1,896	0,240295
47	MS	1,971	0,231152
48	TB	2,087	0,218304
49	İT	2,074	0,219672
50	SS	1,228	0,37101
51	OA	0,579	0,786874
52	ME	1,981	0,229985
53	AV	1,963	0,232094
54	MS	1,792	0,254241
55	AT	1,58	0,288354
56	MY	1,88	0,24234
57	JA	1,945	0,234242
58	DE	2,066	0,220523

59	BŞ	1,921	0,237168
60	BY	2,038	0,223553
61	YY	1,96	0,232449
62	HS	0,747	0,609906
63	EJ	1,733	0,262897
64	YM	1,73	0,263353
65	AK	1,836	0,248148
66	SÇ	2,003	0,227459
67	ET	1,911	0,238409
68	HM	2,01	0,226667
69	HK	1,923	0,236921
70	EY	1,969	0,231386
71	HB	0,875	0,520686
72	SK	1,705	0,267214
73	OS	1,858	0,24521
74	AO	2,004	0,227345
75	FG	1,996	0,228257
76	ÖG	1,923	0,236921
77	FK	2,197	0,207374
78	RÖ	2,062	0,220951
79	RC	2,068	0,220309
80	MA	1,966	0,23174
81	YK	1,645	0,27696
82	NS	2,006	0,227119



Şekil 6. Tarama testi sonrası mikropılaka görüntüsü

Tablo 7'ye göre taramaya dahil edilen bağışçılarda ortalama HDV Ab Co/S değeri 0,254849 (0,179937-0,786874) olarak saptanmıştır. Erkek bağışçılara ait HDV Ab Co/S ortalaması 0,256433 (0,179937-0,786874) iken, kadın bağışçılara ait ortalama 0,230742 (0,207374-0,27696) olarak saptanmıştır.

Tüm sonuçlar negatif çıkmasına karşın, sinyal değeri en yüksek saptanan beş örnek (sırasıyla 51, 62, 16, 71 ve 6 numaralı örnekler) doğrulama testine alınarak HDV RNA varlığı açısından irdelenmiştir.

4.2. DOĞRULAMA TESTİ

Bir önceki bölümde belirtildiği üzere, HDV Ab sinyalleri en yüksek saptanan beş örnek “3.3. HEPATİT DELTA VİRÜSÜ (HDV) DOĞRULAMASI” bölümünde belirtilen yöntem uygulanmak suretiyle doğrulama testine tabi tutulmuştur.

5. TARTIŞMA

Parenteral bulaş yoluyla insana bulaşabilen ve enfeksiyon oluşturabilmek için Hepatit B virüsüne (HBV) ait yüzey antijeni (HBsAg) gerektiren Hepatit Delta Virüsü (HDV) günümüzde halen önemli bir sağlık sorunu olmayan devam etmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerde süperenfeksiyon veya HBV ile aynı anda bulaşarak koenfeksiyon yapabilen HDV, HBV aracılığıyla gelişen enfeksiyonların şiddetini artırabilmesi nedeniyle en tehlikeli viral hepatit olarak kabul edilmektedir. Kan ve kan ürünleriyle bulaşı görülebilen bu etkene yönelik hedeflenecek tarama grupları farklı uluslararası kılavuzlara göre değişiklik gösterebilse de, ortak olarak hepsi ilk aşamada HBV enfeksiyonu varlığını belirlemeyi ve daha sonraki aşamada ise HDV taramasını önermektedir. Bu HDV taramada ise yüksek tanısal performansa sahip olan, kısa sürede sonuç veren ve maliyet etkinliği açısından avantajlı olan antikör testleri (Anti-HDV IgM ve IgG) en sık kullanılan belirteçlerdir (Pan Z ve ark., 2023). Günümüzde gelişen yeni teknolojiler ve buna bağlı olarak gelişen tarama/doğrulama testleri bu saptamayı kolaylaştırırsa da hedeflenen herkese ulaşmak mümkün olmayabilmektedir.

Ülkemiz için endemik hastalıklardan biri olan HDV günümüzde gelişen tarama, tedavi, tanı ve korunma yöntemlerine rağmen günümüzde bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Fakat viral hepatitler arasında en tehlikelisi olarak kabul edilen HDV tek başına bir enfeksiyona sebebiyet verememektedir (Demirel A ve ark., 2024; Toy M ve ark., 2024; Pan Z ve ark., 2023). HDV tek başına bir enfeksiyona neden olamasa da HBV monoenfeksiyonu ile karşılaştırıldığında hastaların HDV/HBV ikili enfeksiyonunun karaciğerdeki ileri hastalıklar olan portal hipertansiyon, hepatoselüler karsinoma ve karaciğer hastalığı kaynaklı ölümlere daha yatkın olmasını sağlayabilmektedir (Pan Z ve ark., 2023). HDV'nin enfeksiyon oluşturabilmek için ya HBV ile koenfeksiyon ya da kronik HBV enfeksiyonu sonrası süperenfeksiyon yapabildiği bilindiğinden uluslararası olarak hazırlanmış kılavuzlar HDV taramasından önce HBV taranması gerekliliğini öne çıkarmakta, HBV varlığı, özellikle de HBsAg pozitifliği gösterildikten sonra HDV taramasına geçilmesini önermektedir (Pan Z ve ark., 2023). Nitekim bu çalışmada da, uluslararası kılavuzlara uygun şekilde, ilk olarak kan örneklerinde HBsAg pozitifliği saptanmış, daha sonra HDV varlığı araştırılmıştır.

Çalışmamıza Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi'ne kan bağıışı amacıyla kan vermiş 70542 donörün kan örnekleri dahil edilmiştir. 01.01.2019 ile 31.03.2024 tarihleri arasında kan bağıışı yapmış, tarama testi aracılığıyla HBsAg pozitifliği saptanmış ve kan bağıışı transfüzyon amacıyla kullanılamayacak olan kanlar kullanılmıştır. Bu kişilerde HBsAg taraması CMIA prensipli kalitatif sonuç veren ticari kit ile yapılmıştır.

Tamamı HBsAg pozitif saptanmış olan bu kan örneklerinde HDV varlığı HDV'ye karşı oluşmuş antikorların (Anti-HDV) saptanması ile tespit edilmeye çalışılmıştır. Anti-HDV saptanması amacıyla yine ticari olarak satın alınmış olan, yarışmacı ELISA prensipli sonuç veren test kiti kullanılmıştır. Uygulanan Anti-HDV testi sonrasında tüm kan örneklerinde Anti-HDV antikorları negatif olarak saptanmıştır. Anti-HDV antikorlarının karaciğerdeki replikasyonun önemli bir belirteci olduğu ve kan bağıışçılarının genel itibarıyla sağlıklı bireyler olduğu göz önüne alındığında, bu kişilerde aktif bir HDV enfeksiyonunun olmaması kabul edilebilir bir durum olarak öne çıkmaktadır. Bu negatif sonuca rağmen, hem elde edilen olası sinyalleri doğrulamak, hem de olası gözden kaçmaların önüne geçebilmek adına Anti-HDV testi sonrası şüpheli olduğu düşünülen kanlarda moleküler yöntemlerle HDV RNA taraması yapılmış fakat bu kişilerde HDV RNA pozitifliği de saptanamamıştır. HDV RNA saptanmasında Ters Transkriptaz Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) metodu uygulanmıştır.

Kan bağıışçılarında yapılmış Anti-HDV tarama sonuçları göstermektedir ki bu bağıışçılarda çok düşük bir antikor reaktivitesi görülmektedir. Komşu ülkelerimizden İran'da yapılmış bir çalışmaya HBsAg pozitifliği saptanmış 854 örnek dahil edildiği ve bu kanlardan yalnızca 18'inde (%2) Anti-HDV reaktivitesi saptandığı görülmüştür (Attaran MS ve ark., 2014). 2023 yılında Çin'den yayınlanmış bir çalışmaya ise Hepatit B pozitif olduğu bilinen veya yeni saptanan 2175 kişinin taramaya dahil edildiği ve bunların sadece iki (%0,09) tanesinin Anti-HDV açısından pozitif olduğu aktarılmıştır (Deng X ve ark., 2023). Çin'den yayınlanmış bir başka çalışmaya ise HBsAg pozitifliği doğrulanmış 2315 kişinin kan örneği dahil edildiği, bunların dokuz tanesinin Anti-HDV IgG, iki tanesinin ise Anti-HDV IgM pozitif olduğu aktarılmıştır (Chang L ve ark., 2022). Avrupa ülkelerinden Almanya'da yapılmış bir çalışmaya ise 167 kan donörünün dahil edildiği ve bunların iki (%1,2) tanesinde Anti-HDV

pozitifliği saptandığı, bu iki kişinin de HBsAg açısından negatif olduğu fakat Anti-HBc testlerinin reaktif olduğu araştırmacılar tarafından aktarılmıştır (Juhl D ve ark., 2022). Fransa'dan yapılmış bir çalışmada ise 15 yıllık çalışma periyodu boyunca 39911011 kan bağışçısının kanının irdelendiği, bunların 6214 tanesinin HBsAg pozitif olduğu, bu pozitif kanlardan 4492 tanesinin Anti-HDV testine tabi tutulduğu ve yalnızca 89 (%1,89) tanesinin Anti-HDV açısından reaktif olduğu araştırmacılar tarafından aktarılmıştır (Servant-Delmas A ve ark., 2014). 2024 yılında ülkemizden yapılmış ve tamamı Türkiye'den yayınlanmış 41 çalışmanın dahil edildiği bir meta analize göre ise HBsAg pozitif kan bağışçılarında Anti-HDV seroprevalansı %3,37 olarak saptanmıştır (Toy M ve ark., 2024).

Bunlarla birlikte, genel popülasyonda yapılan taramalarda ise HDV pozitiflik oranı, kan bağışçıları arasında yapılan taramalara göre farklılıklar gösterebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde gazilerin başvurduğu bir sağlık merkezinde Ocak 2000-Aralık 2022 arası dönemi kapsayacak şekilde yapılan bir taramada 41 658 HBsAg pozitif sonuç tespit edildiği, bunlardan 4 438'ine en az bir kez HDV testi yapıldığı ve bunların arasında 135 (%3) tanesinin HDV sonucunun pozitif geldiği aktarılmıştır (John BV ve ark., 2024). Orta Afrika Cumhuriyeti'nden 2024 yılında yayınlanmış bir çalışmaya ise HIV pozitif kişilerde viral hepatitlerin koenfeksiyonu değerlendirildiği, bu çalışmaya toplam 4317 serum örneğinin dahil edildiği, bu örneklerden 849'unda (%19,7) HBsAg pozitifliği bulunduğu ve bunların da 92'sinin (%16,6) HDV ile de enfekte olduğu araştırmacılar tarafından aktarılmıştır (Basimane-Bisimwa P ve ark., 2024). Yine 2024 yılında Çin merkezli bir çalışmaya ise, 2241'i HBV ile monoenfekte, 759'u ise HBV/HIV-1 koenfeksiyonu göstermekte olan 3bin hastanın dahil edildiği, HBV/HIV koenfeksiyonu bulunan bireylerde HDV varlığının %7,91, sadece HBV olan bireylerde ise %0,85 olduğu araştırmacılar tarafından aktarılırken, HIV'in HDV açısından başlıca bir risk faktörü olduğuna araştırmacılar tarafından dikkat çekilmiştir (Wang Y ve ark., 2024). Bu sonuçlar hem HDV, hem HBV, hem de HIV'in olası bulaş yollarından birinin kan teması olduğu bilindiğinden dolayı HIV pozitif olan kişilerde viral hepatitlerde karşı rutin taramanın yapılmasının bireylerde önemli bir fayda sağlayacağı aşikardır. Ülkemizin komşularından biri olan Gürcistan'da yapılan bir çalışmaya ise 6007 kan örneğinin dahil edildiği, bunlardan 1634'ünün total Anti-HBc ve bunların 188'inin HBsAg pozitif olduğu aktarılmış,

HBsAg pozitif olanlardan ise %0,9'unun HDV RNA pozitif olduğu aktarılmıştır (Kasradze A ve ark., 2020).

HDV RNA günümüzde HDV tanısı açısından altın standart yöntem olarak kabul edilse de test sadece aktif replikasyon varlığında HDV'yi saptayabilmektedir. Dolayısıyla bu hastaların almış olduğu olası tedaviler viral replikasyonu baskılayabilmekte ve HDV RNA'yı negatif bırakabilmektedir (Olsen K ve ark., 2023; Pan Z ve ark., 2023). Bununla birlikte, hem HDV'nin yüksek guanin-sitozin oranı PCR amplifikasyonunu zorlaştırmakta, hem de HDV'nin farklı genotiplerinin bulunması tamamen standardize bir PCR oluşturmayı engellemektedir (Pan Z ve ark., 2023; Dziri S ve ark., 2021; Stockdale AJ ve ark., 2020). Bu nedenle HDV RNA'nın negatif saptanması veya baskılanması olası görülmektedir. 2023 yılında yayınlanmış bir meta analize göre hem daha kullanışlı olması hem de maliyet-etkinliği yönünden antikor testlerinin tarama amaçlı kullanılması ön plana çıkarılmıştır. serolojik testlerin duyarlılığı 0.99 ve özgüllüğü 0.90 bulunmuştur (Pan Z ve ark., 2023). Bu tartışmada daha önceden de belirtilmiş olan ülkemizde yapılmış meta analizde kan bağışçıların haricinde yatan hasta servislerinde ve ayaktan tedavilerde HBsAg pozitif kişilerin Anti-HDV sonuçlarına da değinilmiştir. Bu çalışmadaki ayaktan tedavi alan hastalardan sirozu olmayan kişilerin irdelendiği 37 çalışmada 58 085 kişinin verisinin elde edildiği ve bunların 2 910 (%5,05)'unun Anti-HDV reaktif olduğu aktarılmıştır. Yine aynı meta analizde karaciğer sirozu bulunan 1 083 kişinin verisinin elde edildiği ve bunlardan 274 (%25,3)'ünün Anti-HDV reaktif olduğu aktarılmıştır (Toy M ve ark., 2024). Anti-HDV'nin HDV'nin aktif replikasyonunu gösterdiği, HDV'nin varlığının ise karaciğerdeki patolojik hasarın daha şiddetlenmesini sağladığı bilindiğinden, patolojisi daha ilerlemiş kişilerde HDV seroprevalansının daha yüksek olması beklenen bir gerçektir.

2023 yılında ülkemizden yayınlanmış fakat bütün Avrupa'dan yayınlanmış toplam 62 çalışmanın verilerinin dahil edildiği bir derlemede ise Anti-HDV seroprevalansının Grönland, Norveç, Romanya, İsveç ve İtalya'da halen yüksek olduğu, Belçika, Fransa, Almanya, İspanya, İsviçre, Türkiye ve Birleşik Krallık'ta ise bu seroprevalansın düşme eğiliminde olduğu araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır. Bu çalışmada elde edilen veriler neticesinde Türkiye'de 2000 ve öncesi dönemde 13 498 katılımcı içerisinde %8,3 olan Anti-HDV seroprevalansının 2010 ve sonrası dönemde 35 013 katılımcı

içerisinde %5,5'a düştüğü belirtilmiştir. Aynı çalışmada, aynı tarama döneminde HBV ile ilişkili karaciğer sirozu bulunan kişilerin verileri irdelendiğinde ise, 2000 ve öncesi dönemde karaciğer sirozu bulunan 385 hastanın %16,1'i Anti-HDV reaktifken, 2010 ve sonrası dönemde karaciğer sirozu bulunan 301 hastanın %9,6'sı Anti-HDV reaktif olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, bu Anti-HDV seroprevalansı Birleşik Krallık'ta 2000-2006 arası dönemde %8,5 iken, 2008-2012 arası dönemde %3,2 olarak saptandığı yine aynı çalışmada aktarılan veriler arasındadır (Demirel A ve ark., 2024; Uraz S ve ark., 2023).



6. KISITLILIKLAR

HBsAg pozitif kan donörlerinde Hepatit Delta Virüsü (HDV) varlığının değerlendirilmesi üzerine yapılan bu çalışmada, örneklerde HDV'nin(antikor ve RNA açısından) pozitif bulunmaması, çeşitli sınırlamalar ve kısıtlarla açıklanabilir. Dolayısı ile bu kısıtlar, çalışmanın geçerliliğini ve bulguların yorumlanmasını etkileyebilir. Çalışmanın HBsAg pozitif örneklerde HDV'nin negatif bulunmasının nedeni olabilecek başlıca kısıtları şunlar olabilir:

Çalışmanın örneklem büyüklüğü yeterince genişletilemediği için nadir görülen HDV pozitiflik oranında saptanamamıştır. HDV enfeksiyonu, HBV taşıyıcıları arasında düşük prevalansa sahiptir ve bu nedenle küçük bir örneklemde pozitif vakaların tespit edilmemesi beklenebilir.

HDV enfeksiyonu, dünya genelinde coğrafi olarak değişkenlik gösterir. Çalışmanın yapıldığı bölgede HDV'nin yaygın olmadığı bir popülasyon üzerinde çalışılmış olabilir. Ayrıca, demografik faktörler (yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum) de HDV enfeksiyonu riskini etkileyebilir.

Bu çalışmada çok geçerli olmasa da kullanılan testlerin HDV'yi tespit edebilme kapasitesi düşükse, pozitif vakalar atlanmış olabilir. Özellikle düşük viremili vakalarda, HDV enfeksiyonu yanlış negatif sonuç verebilir.

HBsAg pozitifliği her zaman aktif bir HBV enfeksiyonunu göstermez; bu nedenle, latent veya düşük viremi gösteren HBV enfeksiyonları olan bireylerde HDV'nin varlığını tespit etmek zor olabilir. Ayrıca, HBV baskılayıcı tedavi alan bireylerde HDV tespit edilemeyebilir.

HDV'nin tespiti için örneklerin alındığı zaman dilimi önemlidir. Enfeksiyonun farklı evrelerinde (akut, kronik) HDV'nin kanda saptanabilirliği değişebilir. Eğer örnekler, enfeksiyonun geç bir evresinde alındıysa veya viremik dönemde değilse, HDV tespit edilmemiş olabilir.

Kan donörleri genellikle sağlık taramalarından geçtikleri için, yüksek riskli popülasyonlar dışında kalabilirler. Bu durum, HDV enfeksiyonu olan kişilerin çalışma popülasyonuna dahil edilmemesine yol açabilir.

HDV'nin genotipik çeşitliliği de testlerin tespit edebilme kapasitesini etkileyebilir. Çalışmada kullanılan yöntemler, spesifik HDV genotiplerini saptamakta yetersiz kalmış olabilir.

Bu kısıtlar göz önünde bulundurulduğunda, çalışmanın bulgularının genelleştirilebilirliği sınırlı olabilir. Pozitif bir sonucun bulunmaması, HDV'nin çalışılan popülasyonda bulunmadığını kesin olarak göstermez; daha geniş örneklem büyüklüğüne, farklı bölgelerdeki popülasyonlara ve hassas tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir.



7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemiz ve Dünya genelinde yapılmış bu çalışmaların sonuçları da göstermektedir ki kan bağışçıları arasında Anti-HDV reaktifliklerinin oranı düşük kalabilmektedir. Bunun en büyük nedeninin sağlıklı bireylerden kan bağışı alınması ve bu kişilerin kan bağışçısı sorgulama formunda mevcut sorulara verdikleri uygun cevaplar nedeniyle patolojik bir durum beklenmemesi, bu sorulardan biri hepatit geçirdinizmi? Taşıyıcı mısınız? ve bir diğeri hepatit olan biriyle aynı evde yaşıyor musunuz veya cinsel ilişkiniz oldumu? Bu sorulara ek olarak para karşılığı cinsel ilişki ve damar yolu ile uyuşturucu kullanıp kullanmadığı gibi sorulara cevap istenmektedir. Yalan beyanı önlemek için 5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu Madde 6 / 10'da "Kan yolu ile bulaşan bir hastalığı veya böyle bir hastalık transfüzyon taşıma riski olduğunu bilip, bu durumu saklayarak kan verenlere bir yıldan üç yıla kadar hapis ve beş yüz gün adli para cezası verilir." İbaresini formlarda yer almaktadır. Bu nedenle de Hepatit Delta veya Hepatit B enfeksiyonlu bağışçılar veya taşıyıcılar kan donasyonu öncesi ekarte edilebilmektedir. Buna ek olarak duyarlılığı ve özgülüğü en yüksek olan ve bilinen genotipleri, subtipleri ve mutantları saptayabilen Mikrobiyolojik tarama testlerinin tercih edilmesi kan yolu ile enfeksiyon bulaşını önleme de etkili faktörlerdir. Fakat Hepatit Delta virüsünün kanla bulaşan bir enfeksiyon nedeni olduğu ve bu düşük oranlara rağmen kan bağışçılarında göz ardı edilmemesi gerektiği mutlaka hatırlanması gereken bir gerçektir. Bu çalışmaya dahil edilen örneklerde tüm sonuçlar negatif bulunsada HDV'nin kanla bulaşabilen bir etken olduğunun göz önüne alınması ve özellikle HBV pozitifliği bulunmuş kişilerde HDV taramasının da yapılmasının ülkemizde endemik bir hastalık olan HDV'nin seroprevalansında önemli bir etkisi olacağı düşünülmektedir. Rutin uygulanan Hepatit B testlerinin yanına, Hepatit B pozitifliği saptanmış kişilere Hepatit Delta virüsüne yönelik testler uygulanması ve Hepatit B durumları bilinen veya belirlenen bu kişilerin Hepatit Delta virüsü yönünden de durumlarının saptanması toplum sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

- 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. doi: 10.1016/j.ijid.2005.10.012. Epub 2006 May 4. PMID: 16678465.
- Altunoğlu YÇ, Karataylı SC, Bozdayı AM. Hepatit Delta Virüs Virolojisi: Taksonomi, Sınıflandırma, Yapısal ve Genomik Organizasyon, Viral Replikasyon, Viral Heterojenite, Deney Hayvanlarında İnfeksiyon. *Güncel Gastroenteroloji.* Aralık 2021 15/4.
- Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (2017) “Hepatitis D” <https://www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/viral-hepatitis/hepatitis-d> [Son erişim tarihi: 15.05.2024]
- Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (2024) “Hepatitis B” <https://www.cdc.gov/hepatitis-b/hcp/diagnosis-testing/index.html> [Son erişim tarihi: 20.05.2024]
- Aragona M, Macagno S, Caredda F, Crivelli O, Lavarini C, Maran E, Farci P, Purcell RH, Rizzetto M. Serological response to the hepatitis delta virus in hepatitis D. *Lancet.* 1987 Feb 28;1(8531):478-80. doi: 10.1016/s0140-6736(87)92090-3. PMID: 2881041.
- Asselah T. What is the Path Forward to Treat Hepatitis Delta Virus?: Old Treatments and New Options. *Clin Liver Dis.* 2023 Nov;27(4):985-995. doi: 10.1016/j.cld.2023.05.012. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37778781.
- Attaran MS, Sharifi Z, Hosseini SM, Samei S, Ataee Z. Prevalence of hepatitis B and hepatitis D coinfection in asymptomatic blood donors in Iran. *APMIS.* 2014 Mar;122(3):243-7. doi: 10.1111/apm.12137. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23879563.
- Basimane-Bisimwa P, Koyaweda GW, Ngaïganam E, Vickos U, Sibiro OAD, Yambiyo BM, Sombié BS, Pélembi P, Moussa S, Bekondi C, Giles-Vernick T, Manirakiza A, Vray M, Komaz NPJ. Seroprevalence and molecular characterization of viral hepatitis and HIV co-infection in the Central African

- Republic. PLoS One. 2024 May 9;19(5):e0291155. doi: 10.1371/journal.pone.0291155. PMID: 38722944; PMCID: PMC11081248.
- Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Albrecht J, Schmid P, Le Gal F, Gordien E, Krawczyk A, Mijočević H, Karimzadeh H, Roggendorf M, Vaillant A. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;2(12):877-889. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30288-1. Epub 2017 Sep 28. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;3(1):e1. PMID: 28964701.
- Blanchet M, Angelo L, Tétreault Y, Khabir M, Sureau C, Vaillant A, Labonté P. HepG2BD: A Novel and Versatile Cell Line with Inducible HDV Replication and Constitutive HBV Expression. *Viruses*. 2024 Mar 29;16(4):532. doi: 10.3390/v16040532. PMID: 38675875; PMCID: PMC11053718.
- Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, Lehr T, Lempp FA, Wedemeyer H, Haag M, Schwab M, Haefeli WE, Blank A, Urban S. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol*. 2016 Sep;65(3):490-8. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.016. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27132170.
- Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, Türkyilmaz AR, Sengezer T, Wend U, Erkan O, Aydemir F, Zakirhodjaev S, Orucov S, Bozkaya H, Gerlich W, Karayalçin S, Yurdaydin C, Uzunalimoğlu O. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol*. 2004 Nov;149(11):2115-29. doi: 10.1007/s00705-004-0363-2. Epub 2004 Jul 15. PMID: 15503201.
- Casey JL, Brown TL, Colan EJ, Wignall FS, Gerin JL. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Oct 1;90(19):9016-20. doi: 10.1073/pnas.90.19.9016. PMID: 8415646; PMCID: PMC47492.

- Casey JL. Hepatitis delta virus. Genetics and pathogenesis. Clin Lab Med. 1996 Jun;16(2):451-64. PMID: 8792082.
- Caviglia GP, Ciancio A, Rizzetto M. A Review of HDV Infection. Viruses. 2022 Aug 10;14(8):1749. doi: 10.3390/v14081749. PMID: 36016371; PMCID: PMC9414459.
- Chang L, Yan Y, Ji H, Sun H, Jiang X, Lu Z, Wang L, Group HBDS. Low seroprevalence of hepatitis delta virus co-infection in hepatitis B virus-infected blood donors in China: A multicenter study. Front Microbiol. 2022 Nov 14;13:992817. doi: 10.3389/fmicb.2022.992817. PMID: 36452933; PMCID: PMC9702509.
- Chen HY, Shen DT, Ji DZ, Han PC, Zhang WM, Ma JF, Chen WS, Goyal H, Pan S, Xu HG. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2019 Mar;68(3):512-521. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316601. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30228220.
- Chen PJ, Kalpana G, Goldberg J, Mason W, Werner B, Gerin J, Taylor J. Structure and replication of the genome of the hepatitis delta virus. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986 Nov;83(22):8774-8. doi: 10.1073/pnas.83.22.8774. PMID: 2430299; PMCID: PMC387014.
- Cossiga V, Brusa S, Montalti R, De Conte A, Jannuzzi G, Ranieri L, Sorrentino R, Vallefucio L, Pignata L, Guarino M, Portella G, Morisco F. Anti-HDV reflex testing in HBsAg-positive subjects: An efficacious strategy to identify HDV infection. Liver Int. 2024 Jan;44(1):148-154. doi: 10.1111/liv.15746. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37789576.
- Demirel A, Uraz S, Deniz Z, Daglilar E, Basar O, Tahan V, Ozaras R. Epidemiology of hepatitis D virus infection in Europe: Is it vanishing? J Viral Hepat. 2024 Feb;31(2):120-128. doi: 10.1111/jvh.13899. Epub 2023 Nov 14. PMID: 37964693.
- Deng X, Liu D, Delcourt MP, Gao H, Zhou L, Candotti D. No Hepatitis Delta Virus Seropositivity among Blood Donors with Overt and Occult Hepatitis B Infection in Dalian, Liaoning Province, China. Viruses. 2023 Jul

6;15(7):1509. doi: 10.3390/v15071509. PMID: 37515195; PMCID: PMC10384194.

Dünya Sağlık Örgütü. “Hepatitis B” (2024) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> [Son erişim tarihi: 15.05.2024]

Dünya Sağlık Örgütü. “Hepatitis D” (2023) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> [Son erişim tarihi: 15.05.2024]

Dziri S, Rodriguez C, Gerber A, Brichler S, Alloui C, Roulot D, Dény P, Pawlotsky JM, Gordien E, Le Gal F. Variable In Vivo Hepatitis D Virus (HDV) RNA Editing Rates According to the HDV Genotype. *Viruses*. 2021 Aug 9;13(8):1572. doi: 10.3390/v13081572. PMID: 34452437; PMCID: PMC8402866.

Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis*. 2012 Aug;32(3):228-36. doi: 10.1055/s-0032-1323628. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22932971.

GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38. PMID: 28919117; PMCID: PMC5605509.

Giersch K, Helbig M, Volz T, Allweiss L, Mancke LV, Lohse AW, Polywka S, Pollok JM, Petersen J, Taylor J, Dandri M, Lütgehetmann M. Persistent hepatitis D virus mono-infection in humanized mice is efficiently converted by hepatitis B virus to a productive co-infection. *J Hepatol*. 2014 Mar;60(3):538-44. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.010. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24280293.

Gish RG, Wong RJ, Di Tanna GL, Kaushik A, Kim C, Smith NJ, Kennedy PTF. Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis. *Hepatology*. 2024 May

1;79(5):1129-1140. doi: 10.1097/HEP.0000000000000642. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37870278; PMCID: PMC11019996.

Gomes-Gouvêa MS, Soares MCP, Bensabath G, de Carvalho-Mello IMVG, Brito EMF, Souza OSC, Queiroz ATL, Carrilho FJ, Pinho JRR. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. *J Gen Virol*. 2009 Nov;90(Pt 11):2638-2643. doi: 10.1099/vir.0.013615-0. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19605587.

Goyal A, Murray JM. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. *PLoS One*. 2014;9(10):e110143. Published 2014 Oct 14. doi:10.1371/journal.pone.0110143

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 Jan;13(1):57-61. doi: 10.1111/j.1440-1746.1998.tb00546.x. PMID: 9737573.

Ivaniushina V, Radjef N, Alexeeva M, Gault E, Semenov S, Salhi M, Kiselev O, Dény P. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia. *J Gen Virol*. 2001 Nov;82(Pt 11):2709-2718. doi: 10.1099/0022-1317-82-11-2709. PMID: 11602783.

John BV, Amoli MM, Evon DM, Wong R, Dahman B. Hepatitis delta testing trends in a US national cohort: An analysis of patient and provider-level predictive factors. *Hepatol Commun*. 2024 Apr 12;8(5):e0401. doi: 10.1097/HC9.0000000000000401. PMID: 38619425; PMCID: PMC11019823.

Juhl D, Chudy M, Görg S, Hennig H. Prevalence of antibodies against Hepatitis D virus (HDV) in blood donors in Northern Germany. *Transfus Apher Sci*. 2020 Jun;59(3):102721. doi: 10.1016/j.transci.2020.102721. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31964608.

- Juhl D, Chudy M, Görg S, Hennig H. Prevalence of antibodies against Hepatitis D virus (HDV) in blood donors in Northern Germany. *Transfus Apher Sci.* 2020 Jun;59(3):102721. doi: 10.1016/j.transci.2020.102721. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31964608.
- Karataylı E, Altunoğlu YÇ, Karataylı SC, Alagöz SG, Cınar K, Yalçın K, Idilman R, Yurdaydın C, Bozdayı AM. A one step real time PCR method for the quantification of hepatitis delta virus RNA using an external armored RNA standard and intrinsic internal control. *J Clin Virol.* 2014 May;60(1):11-5. doi: 10.1016/j.jcv.2014.01.021. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24594080.
- Karimzadeh H, Usman Z, Frishman D, Roggendorf M. Genetic diversity of hepatitis D virus genotype-1 in Europe allows classification into subtypes. *J Viral Hepat.* 2019 Jul;26(7):900-910. doi: 10.1111/jvh.13086. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30801877.
- Kasradze A, Shadaker S, Kuchuloria T, Gamkrelidze A, Nasrullah M, Gvinjilia L, Baliashvili D, Chitadze N, Kodani M, Tejada-Strop A, Drobeniuc J, Hagan L, Morgan J, Imnadze P, Averhoff F. The burden and epidemiology of hepatitis B and hepatitis D in Georgia: findings from the national seroprevalence survey. *Public Health.* 2020 Aug;185:341-347. doi: 10.1016/j.puhe.2020.06.024. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32738575; PMCID: PMC7467099.
- Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, Winters MA, Subramanya G, Cooper SL, Pinto P, Wolff EF, Bishop R, Ai Thanda Han M, Cotler SJ, Kleiner DE, Keskin O, Idilman R, Yurdaydın C, Glenn JS, Heller T. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Oct;15(10):1167-1174. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00074-2. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26189433; PMCID: PMC4700535.

- Kos A, Dijkema R, Arnberg AC, van der Meide PH, Schellekens H. The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA. *Nature*. 1986 Oct 9-15;323(6088):558-60. doi: 10.1038/323558a0. PMID: 2429192.
- Lange M, Zaret D, Kushner T. Hepatitis Delta: Current Knowledge and Future Directions. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022 Sep;18(9):508-520. PMID: 36397990; PMCID: PMC9666792.
- Lau JY, Smith HM, Chaggar K, Hansen LJ, Portmann BC, Alexander GJ, Williams R. Significance of IgM anti-hepatitis D virus (HDV) in chronic HDV infection. *J Med Virol*. 1991 Apr;33(4):273-6. doi: 10.1002/jmv.1890330412. PMID: 1856706.
- Le Gal F, Brichler S, Drugan T, Alloui C, Roulot D, Pawlotsky JM, Dény P, Gordien E. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology*. 2017 Dec;66(6):1826-1841. doi: 10.1002/hep.29574. Epub 2017 Oct 30. PMID: 28992360.
- Le Gal F, Gault E, Ripault MP, Serpaggi J, Trinchet JC, Gordien E, Dény P. Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerg Infect Dis*. 2006 Sep;12(9):1447-50. doi: 10.3201/eid1209.060112. PMID: 17073101; PMCID: PMC3294742.
- Lee CM, Changchien CS, Chung JC, Liaw YF. Characterization of a new genotype II hepatitis delta virus from Taiwan. *J Med Virol*. 1996 Jun;49(2):145-54. doi: 10.1002/(SICI)1096-9071(199606)49:2<145::AID-JMV12>3.0.CO;2-D. PMID: 8991938.
- Lee GS, Purdy MA, Choi Y. Cell Culture Systems for Studying Hepatitis B and Hepatitis D Virus Infections. *Life (Basel)*. 2023 Jul 8;13(7):1527. doi: 10.3390/life13071527. PMID: 37511902; PMCID: PMC10381383.
- Lin GY, Wu YL, Wang CS, Ko CY, Chen CH, Chen PJ, Peng PH, Hsu CW. Performance of commercially available anti-HDV enzyme-linked immunosorbent assays in Taiwan. *Virol J*. 2020 Jun 16;17(1):76. doi: 10.1186/s12985-020-01355-5. PMID: 32546164; PMCID: PMC7298757.

- Liu H, Zakrzewicz D, Nosol K, Irobalieva RN, Mukherjee S, Bang-Sørensen R, Goldmann N, Kunz S, Rossi L, Kossiakoff AA, Urban S, Glebe D, Geyer J, Locher KP. Structure of antiviral drug bulevirtide bound to hepatitis B and D virus receptor protein NTCP. *Nat Commun.* 2024 Mar 20;15(1):2476. doi: 10.1038/s41467-024-46706-w. PMID: 38509088; PMCID: PMC10954734.
- Lucifora J, Delphin M. Current knowledge on Hepatitis Delta Virus replication. *Antiviral Research*, 2020, 179, pp.104812. 10.1016/j.antiviral.2020.104812.hal-03316035
- Makuwa M, Caron M, Souquière S, Malonga-Mouelet G, Mahé A, Kazanji M. Prevalence and genetic diversity of hepatitis B and delta viruses in pregnant women in Gabon: molecular evidence that hepatitis delta virus clade 8 originates from and is endemic in central Africa. *J Clin Microbiol.* 2008 Feb;46(2):754-6. doi: 10.1128/JCM.02142-07. Epub 2007 Dec 12. PMID: 18077651; PMCID: PMC2238085.
- Makuwa M, Mints-Ndong A, Souquière S, Nkoghe D, Leroy EM, Kazanji M. Prevalence and molecular diversity of hepatitis B virus and hepatitis delta virus in urban and rural populations in northern Gabon in central Africa. *J Clin Microbiol.* 2009 Jul;47(7):2265-8. doi: 10.1128/JCM.02012-08. Epub 2009 May 13. PMID: 19439548; PMCID: PMC2708505.
- Malliori M, Sypsa V, Psychogiou M, Touloumi G, Skoutelis A, Tassopoulos N, Hatzakis A, Stefanis C. A survey of bloodborne viruses and associated risk behaviours in Greek prisons. *Addiction.* 1998 Feb;93(2):243-51. doi: 10.1046/j.1360-0443.1998.9322438.x. PMID: 9624725.
- Mese S, Nergiz S, Tekes S, Gul K. Seroprevalence of serum HBsAg positivity and hepatitis delta virus infection among blood donors in Southeastern Turkey. *Clin Ter.* 2014;165(2):95-8. doi: 10.7471/CT.2014.1683. PMID: 24770811.
- Miao Z, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, Peppelenbosch MP, Liu J, Pan Q. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020 Apr

27;221(10):1677-1687. doi: 10.1093/infdis/jiz633. PMID: 31778167; PMCID: PMC7184909.

Montoya-Guzman M, Martinez J, Castro-Arroyave D, Rojas C, Navas MC. Epidemiology and Genetic Diversity of Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus Infection in Indigenous Communities in Colombia. *Microorganisms*. 2023 Jul 3;11(7):1739. doi: 10.3390/microorganisms11071739. PMID: 37512911; PMCID: PMC10386745.

Nagata S, Kiyohara R, Toh H. Constraint of Base Pairing on HDV Genome Evolution. *Viruses*. 2021 Nov 23;13(12):2350. doi: 10.3390/v13122350. PMID: 34960619; PMCID: PMC8708965.

Negro F. Hepatitis D virus coinfection and superinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Nov 3;4(11):a021550. doi: 10.1101/cshperspect.a021550. PMID: 25368018; PMCID: PMC4208707.

Netter HJ, Barrios MH, Littlejohn M, Yuen LKW. Hepatitis Delta Virus (HDV) and Delta-Like Agents: Insights Into Their Origin. *Front Microbiol*. 2021 Jun 21;12:652962. doi: 10.3389/fmicb.2021.652962. PMID: 34234753; PMCID: PMC8256844.

Olsen K, Mahgoub S, Al-Shakhshir S, Algieder A, Atabani S, Bannaga A, Elsharkawy AM. Recent treatment advances and practical management of hepatitis D virus. *Clin Med (Lond)*. 2023 Jul;23(4):403-408. doi: 10.7861/clinmed.2022-0556. Epub 2023 Jun 23. PMID: 37353306; PMCID: PMC10541033.

Pan C, Gish R, Jacobson IM, Hu KQ, Wedemeyer H, Martin P. Diagnosis and Management of Hepatitis Delta Virus Infection. *Dig Dis Sci*. 2023 Aug;68(8):3237-3248. doi: 10.1007/s10620-023-07960-y. Epub 2023 Jun 20. Erratum in: *Dig Dis Sci*. 2023 Oct;68(10):4062-4063. PMID: 37338616; PMCID: PMC10374831.

Pan Z, Chen S, Xu L, Gao Y, Cao Y, Fan Z, Tian Y, Zhang X, Duan Z, Ren F. Diagnostic Efficacy of Serological Antibody Detection Tests for Hepatitis Delta Virus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*. 2023 Nov 29;15(12):2345. doi: 10.3390/v15122345. PMID: 38140586; PMCID: PMC10747714.

- Pearlman B. Hepatitis Delta Infection: A Clinical Review. *Semin Liver Dis.* 2023 Aug;43(3):293-304. doi: 10.1055/a-2133-8614. Epub 2023 Jul 20. Erratum in: *Semin Liver Dis.* 2023 Oct 10;: PMID: 37473778; PMCID: PMC10620035.
- Polaris Observatory Collaborators. Adjusted estimate of the prevalence of hepatitis delta virus in 25 countries and territories. *J Hepatol.* 2024 Feb;80(2):232-242. doi: 10.1016/j.jhep.2023.10.043. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38030035.
- Quintero A, Uzcátegui N, Loureiro CL, Villegas L, Illarramendi X, Guevara ME, Ludert JE, Blitz L, Liprandi F, Pujol FH. Hepatitis delta virus genotypes I and III circulate associated with hepatitis B virus genotype F In Venezuela. *J Med Virol.* 2001 Jul;64(3):356-9. doi: 10.1002/jmv.1058. PMID: 11424126.
- Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, Gault E, Anaïs P, Drugan T, Trinchet JC, Roulot D, Tamby M, Milinkovitch MC, Dény P. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades. *J Virol.* 2004 Mar;78(5):2537-44. doi: 10.1128/jvi.78.5.2537-2544.2004. PMID: 14963156; PMCID: PMC369207.
- Razavi HA, Buti M, Terrault NA, Zeuzem S, Yurdaydin C, Tanaka J, Aghemo A, Akarca US, Al Masri NM, Alalwan AM, Aleman S, Alghamdi AS, Alghamdi S, Al-Hamoudi WK, Aljumah AA, Altraif IH, Asselah T, Ben-Ari Z, Berg T, Biondi MJ, Blach S, Braga WSM, Brandão-Mello CE, Brunetto MR, Cabezas J, Cheinquer H, Chen PJ, Cheon ME, Chuang WL, Coffin CS, Coppola N, Craxi A, Crespo J, De Ledinghen V, Duberg AS, Etzion O, Ferraz MLG, Ferreira PRA, Forns X, Foster GR, Gaeta GB, Gamkrelidze I, García-Samaniego J, Gheorghe LS, Gholam PM, Gish RG, Glenn J, Hercun J, Hsu YC, Hu CC, Huang JF, Janjua N, Jia J, Kåberg M, Kaita KDE, Kamal H, Kao JH, Kondili LA, Lagging M, Lázaro P, Lazarus JV, Lee MH, Lim YS, Marotta PJ, Navas MC, Naveira MCM, Orrego M, Osiowy C, Pan CQ, Pessoa MG, Raimondo G, Ramji A, Razavi-Shearer DM, Razavi-Shearer K, Ríos-Hincapié CY, Rodríguez M, Rosenberg WMC, Roulot DM, Ryder SD, Safadi R, Sanai FM, Santantonio TA, Sarrazin C, Shouval D, Tacke F, Tergast TL,

- Villalobos-Salcedo JM, Voeller AS, Yang HI, Yu ML, Zuckerman E; Polaris Observatory. Hepatitis D double reflex testing of all hepatitis B carriers in low-HBV- and high-HBV/HDV-prevalence countries. *J Hepatol*. 2023 Aug;79(2):576-580. doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.041. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37030400.
- Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepò C, Bonino F, Verme G. 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 Dec;18(12):997-1003. doi: 10.1136/gut.18.12.997. PMID: 75123; PMCID: PMC1411847.
- Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jul 1;5(7):a021576. doi: 10.1101/cshperspect.a021576. PMID: 26134842; PMCID: PMC4484953.
- Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kawakami Y, Miyazato S, Kinjo F, Saito A, Ma SP, Hotta H, Kinoshita M. Hepatitis delta virus genotype IIb predominates in an endemic area, Okinawa, Japan. *J Med Virol*. 1999 Aug;58(4):366-72. doi: 10.1002/(sici)1096-9071(199908)58:4<366::aid-jmv8>3.0.co;2-x. PMID: 10421403.
- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1546-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26231459.
- Servant-Delmas A, Le Gal F, Gallian P, Gordien E, Laperche S. Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. *J Clin Virol*. 2014 Feb;59(2):126-8. doi: 10.1016/j.jcv.2013.11.016. Epub 2013 Dec 7. PMID: 24365475.
- Shakil AO, Hadziyannis S, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Gerin JL, Casey JL. Geographic distribution and genetic variability of hepatitis delta virus

- genotype I. *Virology*. 1997 Jul 21;234(1):160-7. doi: 10.1006/viro.1997.8644. PMID: 9234957.
- Soriano V, Moreno-Torres V, Treviño A, Corral O, de Mendoza C. Bulevirtide in the Treatment of Hepatitis Delta: Drug Discovery, Clinical Development and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:155-166. Published 2023 Jan 21. doi:10.2147/DDDT.S379964 Alvarado-Mora MV, Locarnini S, Rizzetto M, Pinho JR. An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. *Antivir Ther*. 2013;18(3 Pt B):541-8. doi: 10.3851/IMP2598. Epub 2013 Jun 21. PMID: 23792471.
- Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020 Sep;73(3):523-532. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.008. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335166; PMCID: PMC7438974.
- Taylor JM. Hepatitis D Virus Replication. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Nov 2;5(11):a021568. doi: 10.1101/cshperspect.a021568. PMID: 26525452; PMCID: PMC4632862.
- TC Sağlık Bakanlığı (2020) “Çocukluk Çağı Aşı Takvimi” <https://asi.saglik.gov.tr/asi/asi-takvimi2> [Son erişim tarihi: 15.05.2024]
- Tharwani A, Hamid S. Elimination of HDV: Epidemiologic implications and public health perspectives. *Liver Int*. 2023;43 Suppl 1:101-107. doi:10.1111/liv.15579
- Toy M, Güler B, Somay K, Gençdal G, Yurdaydin C. Hepatitis delta virus infection in Turkey: A meta-analysis of prevalence. *IJID Reg*. 2024 Feb 22;10:228-234. doi: 10.1016/j.ijregi.2024.02.003. PMID: 38444561; PMCID: PMC10912444.
- Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonul O. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015

- Nov;21(11):1020-6. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.028. Epub 2015 Jul 8. PMID: 26163105.
- Tseng CH, Lai MM. Hepatitis delta virus RNA replication. *Viruses*. 2009 Dec;1(3):818-31. doi: 10.3390/v1030818. Epub 2009 Nov 6. PMID: 21994571; PMCID: PMC3185533.
- Turhan A, Yazan Sertöz R (2017). Hepatit D Virusu. İçinde Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Ed.). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (s. 1688-1692) Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul-Türkiye. ISBN: 978-605-335-265-5
- Türk Kızılayı (2016) Ulusal Kan Ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım Ve Kalite Güvencesi Rehberi
https://www.kanver.org/Upload/Dosya/ulusal_kan_rehberi.pdf [Son Erişim Tarihi: 16.05.2024]
- Uraz S, Deniz Z, Zerdali EY, Araslanova A, Tahan V, Tabak F, Ozaras R. The changing epidemiology of delta hepatitis in Türkiye over three decades: A systematic review. *J Viral Hepat*. 2023 Jul;30(7):588-596. doi: 10.1111/jvh.13834. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36922717.
- Uzun B, Şener AG, Güngör S, Afşar I, Demirci M. Evaluation of hepatitis delta virus (HDV) infection in blood donors in western Turkey. *Transfus Apher Sci*. 2014 Jun;50(3):388-91. doi: 10.1016/j.transci.2014.03.005. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24746985.
- Vanwolleghem T, Armstrong PA, Buti M, FitzSimons D, Valckx S, Hendrickx G, Van Damme P. The elimination of hepatitis D as a public health problem: Needs and challenges. *J Viral Hepat*. 2024 Jan;31(1):47-50. doi: 10.1111/jvh.13891. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37789715; PMCID: PMC11042504.
- Wang KS, Choo QL, Weiner AJ, Ou JH, Najarian RC, Thayer RM, Mullenbach GT, Denniston KJ, Gerin JL, Houghton M. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta (delta) viral genome. *Nature*. 1986 Oct 9-15;323(6088):508-14. doi: 10.1038/323508a0. Erratum in: *Nature* 1987 Jul 30-Aug 5;328(6129):456. PMID: 3762705.

- Wang Y, Shen G, Lu R, Liu J, Zhang F, Wang H, Cai W, Zhang F. The prevalence of HDV among HBsAg-positive populations with and without HIV-1 in China. *Int J Infect Dis.* 2024 Mar;140:70-77. doi: 10.1016/j.ijid.2023.12.014. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38218378.
- Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, Chulanov V, Mamonova N, Geyvandova N, Morozov V, Sagalova O, Stepanova T, Berger A, Manuilov D, Suri V, An Q, Da B, Flaherty J, Osinusi A, Liu Y, Merle U, Schulze Zur Wiesch J, Zeuzem S, Ciesek S, Cornberg M, Lampertico P; MYR 301 Study Group. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med.* 2023b Jul 6;389(1):22-32. doi: 10.1056/NEJMoa2213429. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37345876.
- Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, Blank A, Voronkova N, Stepanova T, Sagalova O, Chulanov V, Osipenko M, Morozov V, Geyvandova N, Sleptsova S, Bakulin IG, Khaertynova I, Rusanova M, Pathil A, Merle U, Bremer B, Allweiss L, Lempp FA, Port K, Haag M, Schwab M, Zur Wiesch JS, Cornberg M, Haefeli WE, Dandri M, Alexandrov A, Urban S. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2023a Jan;23(1):117-129. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00318-8. Epub 2022 Sep 13. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2022 Oct 28;: PMID: 36113537.
- Wedemeyer H, Yurdaydın C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, Gürel S, Zeuzem S, Zachou K, Bozkaya H, Koch A, Bock T, Dienes HP, Manns MP; HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011 Jan 27;364(4):322-31. doi: 10.1056/NEJMoa0912696. PMID: 21268724.
- Wranke A, Heidrich B, Ernst S, Calle Serrano B, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, Gürel S, Zeuzem S, Erhardt A, Lüth S, Papatheodoridis GV, Bremer B, Stift J, Grabowski J, Kirschner J, Port K, Cornberg M, Falk CS, Dienes HP, Hardtke S, Manns MP, Yurdaydin C, Wedemeyer H; HIDIT-2 Study Group. Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. *PLoS One.*

2014 Jul 29;9(7):e101002. doi: 10.1371/journal.pone.0101002. PMID: 25072849; PMCID: PMC4114528.

Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, Huang Y, Qi Y, Peng B, Wang H, Fu L, Song M, Chen P, Gao W, Ren B, Sun Y, Cai T, Feng X, Sui J, Li W. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2012 Nov 13;1:e00049. doi: 10.7554/eLife.00049. Erratum in: *Elife*. 2014;3:e05570. PMID: 23150796; PMCID: PMC3485615.

Ziver Sarp T, Dinç HÖ, Özbey D, Çelik Akkuş S, Aslan B, Cihan M, Akçin R, Gareayaghi N, Kuskucu M, Midilli K, Kocazeybek B. Hepatit Delta Virüsü Enfeksiyonu Seroprevalansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *CBU-SBED*. September 2021;8(3):495-502. doi:10.34087/cbusbed.901563

EKLER

EK-1: ETİK KURUL İZNİ



EK-2: ARAşTIRMA YAPILACAK KURUM İZNİ



ÖZGEÇMİŞ

1. Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Nesrin GAREAYAGHI
Doğum Tarihi	01.07.xxxx
Uyruğu	T.C
Medeni Durumu	xxxxxx
Yabancı Dil	İngilizce, Farsça

2. Eğitimi			
Tarih	Kurum	Bölüm	Derece
1988	İstanbul Üniversitesi	İstanbul Tıp Fakültesi	Lisans
2006	İstanbul Üniversitesi	İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji	Tıpta Uzmanlık

3. Akademik Ünvanları	
Yıl	Ünvan
2023	Doç.Dr.

4. Mesleki Deneyim		
Tarih Aralığı	Kurum	Unvan
2006-2008	Sağlık Bakanlığı Siirt Devlet Hastanesi	Uzman Doktor
2008-2010	Diyarbakır Sevgi Hastanesi	Uzman Doktor
2010-2013	Sağlık Bakanlığı Taksim EAH	Uzman Doktor
2013-Halen	Sağlık Bakanlığı Şişli Hamidiye Etfal EAH	Uzman Doktor

5. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar	
TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ	

KLİMUD (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği)	
Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği (TKMTD)	
Viral Hepatitle Savaşım Derneği	
Türk Tabipleri Birliği	

6. Eserleri

1. Kurt EA, Demirci M, Ozbey D, **Gareayaghi N**, Eskazan T, Erzin YZ, Cakan H, Saribas S, Bal K, Kocazeybek B. The Role of Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. Clin Lab. 2024 Jan 1;70(1). doi: 10.7754/Clin.Lab.2023.230711. PMID: 38213219.
2. Dinç HÖ, Karabulut N, Alaçam S, Uysal HK, Daşdemir FO, Önel M, Tuyji Tok Y, Sirekbasan S, Agacfidan A, **Gareayaghi N**, Çakan H, Eryiğit ÖY, Kocazeybek B. Evaluation of the Diagnostic Performance of a SARS-CoV-2 and Influenza A/B Combo Rapid Antigen Test in Respiratory Samples. Diagnostics (Basel). 2023 Mar 3;13(5):972. doi: 10.3390/diagnostics13050972. PMID: 36900116; PMCID: PMC10000510.
3. Özbey D, Demiryas S, Akkuş S, Kepil N, Dinç HÖ, **Gareayaghi N**, Demirci M, Kurt EA, Uysal Ö, Saribaş S, Tokman HB, Kocazeybek B. The Relationship between Gastroduodenal Pathologies and Helicobacter pylori cagL (Cytotoxin-Associated Gene L) Polymorphism. Turk J Gastroenterol. 2023 Apr;34(4):346-355. doi: 10.5152/tjg.2023.22274. PMID: 36789984; PMCID: PMC10210604.
4. Yilmaz A, Turan N, Kocazeybek BS, Dinc HO, Tali HE, Aydin O, Tali HB, Yilmaz SG, Konukoglu D, Borekci S, Bold D, Roman Sosa G, Gungordu N, Vardaloglu I, **Gareayaghi N**, Guzel M, Guner E, Sadeyen JR, Chang P, Iqbal M, Richt JA, Yilmaz H. Development of in House ELISAs to Detect Antibodies to SARS-CoV-2 in Infected and Vaccinated Humans by Using Recombinant S, S1 and RBD Proteins. Diagnostics (Basel). 2022 Dec 7;12(12):3085. doi: 10.3390/diagnostics12123085. PMID: 36553092; PMCID: PMC9777145.

5. Tokman H, Ergin S, Saribas S, Dinc HO, Cengiz M, Yavuzer S, Cizmecigil UY, Onder NT, Yilmaz H, Eryigit OY, **Gareayaghi N**, Kocazeybek BS. The Role of Adenovirus-36 in Adults with Obesity-Induced Type 2 Diabetes. Clin Lab. 2022 Nov 1;68(11). doi: 10.7754/Clin.Lab.2022.220226. PMID: 36377995.
6. **Gareayaghi N**, Demirci M, Ozbey D, Dasdemir F, Dinc HO, Balkan II, Saribas S, Saltoglu N, Kocazeybek B. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Levels after a Third Heterologous and Homologous BNT162b2 Booster Dose. Vaccines (Basel). 2022 Oct 7;10(10):1672. doi: 10.3390/vaccines10101672. PMID: 36298537; PMCID: PMC9609633.
7. **Gareayaghi N**, Kocazeybek B. Detection of A2143G, A2142C, and A2142G Point Mutations with Real-Time PCR in Stool Specimens from Children Infected with *Helicobacter pylori*. Diagnostics (Basel). 2022 Aug 31;12(9):2119. doi: 10.3390/diagnostics12092119. PMID: 36140521; PMCID: PMC9497693.
8. Akkus S, **Gareayaghi N**, Saribas S, Demiryas S, Ozbey D, Kepil N, Demirci M, Ziver Snap T, Oyku Dinc H, Akcin R, Uysal O, Tugberk Bakar M, Talha Aygun M, Bahar Tokman H, Kocazeybek B. Co-infection relationship with Epstein-Barr virus in gastroduodenal diseases with Helicobacter Pylori. Quantitative PCR and EBNA-1 gene-based approach. Acta Gastroenterol Belg. 2022 Apr-Jun;85(2):301-308. doi: 10.51821/85.2.9440. PMID: 35709774.
9. Shamsasenjan K, Beygi Khosrowshahi Y, Mahmoodi M, Akbarzadehlaleh P, **Gareayaghi N**, Nejati B. Fibronectin within Sodium Alginate Microcapsules Improved Osteogenic Differentiation of BMMSCs in Dose Dependent Manner by Targeting SP7, OCN, CDK1, ZBTB16, and Twist1 Expression. Adv Pharm Bull. 2022 Jan;12(1):109-117. doi: 10.34172/apb.2022.012. Epub 2021 Aug 7. PMID: 35517877; PMCID: PMC9012921.
10. Ozkarafakili MA, **Gareayaghi N**, Kara ZMY. Relationship Between ABO Blood Types and Coronavirus Disease 2019 Severity. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2022 Mar 28;56(1):1-20. doi: 10.14744/SEMB.2021.15045. PMID: 35515967; PMCID: PMC9040303.
11. Tuyji Tok Y, Dinç HÖ, Akçin R, Daşdemir FO, Eryiğit ÖY, Demirci M, **Gareayaghi N**, Kuşkuç MA, Kocazeybek BS. SARS-CoV-2 Hızlı Antijen

- Testlerinin COVID-19 Hastalarındaki Tanısal Performanslarının Değerlendirilmesi [Evaluation of the Diagnostic Performance of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Tests in COVID-19 Patients]. Mikrobiyol Bul. 2022 Apr;56(2):251-262. Turkish. doi: 10.5578/mb.20229805. PMID: 35477228.
12. Dinç HÖ, Demirci M, Özdemir YE, Sirekbasan S, Aktaş AN, Karaali R, Tuyji Tok Y, Özbey D, Akçin R, **Gareayaghi N**, Kuşkucu MA, Midilli K, Aygün G, Sarıbaş S, Kocazeybek B. Anti-SARS-CoV-2 IgG and Neutralizing Antibody Levels in Patients with Past COVID-19 Infection: A Longitudinal Study. Balkan Med J. 2022 May 24;39(3):172-177. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2021-8-131. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35378574; PMCID: PMC9136548.
13. Ozturk D, **Gareayaghi N**, Tahtasakal CA, Calik M, Altinbilek E. Antibody responses after two doses of CoronaVac of the participants with or without the diagnosis of COVID-19. Ir J Med Sci. 2022 Dec;191(6):2833-2838. doi: 10.1007/s11845-021-02883-x. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35001336; PMCID: PMC8743087.
14. **Gareayaghi N**, Akkus S, Saribas S, Demiryas S, Ozbey D, Kepil N, Demirci M, Dinc HO, Akcin R, Uysal O, Tokman HB, Kocazeybek B. Epstein-Barr Virus and Helicobacter pylori co-infection in patients with gastric cancer and duodenale ulcer. New Microbiol. 2021 Oct;44(4):217-226. Epub 2021 Dec 19. PMID: 34942011.
15. Ziver-Sarp T, Yuksel-Mayda P, Saribas S, Demiryas S, **Gareayaghi N**, Ergin S, Tasci I, Ozbey D, Bal K, Erzin Y, Akkus S, Bahar-Tokman H, Demirci M, Tufan-Kocak B, Kocazeybek B. Point Mutations at gyrA and gyrB Genes of Levofloxacin Resistant Helicobacter pylori Strains and Dual Resistance with Clarithromycin. Clin Lab. 2021 Oct 1;67(10). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210843. PMID: 34655183.
16. Dinç HÖ, Özdemir YE, Alkan S, Güngördü Dalar Z, **Gareayaghi N**, Sirekbasan S, Tuyji Tok Y, Kuşkucu MA, Karaali R, Özbey D, Aygün G, Midilli K, Kocazeybek B. SARS-CoV-2 ile İlgili Farklı Prensipli Ticari Antikor Testlerinin COVID-19 Hastalarındaki Tanısal Performanslarının Değerlendirilmesi [Evaluation of the Diagnostic Performance of Different

- Principles of SARS-CoV-2 Commercial Antibody Tests in COVID-19 Patients]. Mikrobiyol Bul. 2021 Apr;55(2):207-222. Turkish. doi: 10.5578/mb.20219907. PMID: 33882652.
17. Demiryas S, Caliskan R, Saribas S, Akkus S, **Gareayaghi N**, Kirmusaoglu S, Kepil N, Dinc H, Dag H, Dagdeviren E, Tokman HB, Kalayci F, Demirci M, Tasci I, Erzin Y, Bal K, Kocazeybek B. The association between cagL and cagA, vacAs-m, babA genes in patients with gastric cancer, duodenal ulcer, and non-ulcer dyspepsia related to Helicobacter pylori. Acta Gastroenterol Belg. 2020 Jul-Sep;83(3):385-392. PMID: 33094584.
 18. Saribas S, Demiryas S, Yilmaz E, Uysal O, Kepil N, Demirci M, Caliskan R, Dinc HO, Akkus S, **Gareayaghi N**, Kirmusaoglu S, Ozbey D, Tokman HB, Koksall SS, Tasci I, Kocazeybek B. Association between human leukocyte antigen gene polymorphisms and multiple EPIYA-C repeats in gastrointestinal disorders. World J Gastroenterol. 2020 Aug 28;26(32):4817-4832. doi: 10.3748/wjg.v26.i32.4817. PMID: 32921959; PMCID: PMC7459208.
 19. Atahan E, Saribas S, Demirci M, Babalik A, Akkus S, Balıkcı A, Satana D, Ziver T, Dinc HO, Keskin M, Ozbey D, Kocak BT, **Gareayaghi N**, Kirmusaoglu S, Tokman HB, Kocazeybek B. Evaluating the effectiveness of anti-tuberculosis treatment by detecting Mycobacterium tuberculosis 85B messenger RNA expression in sputum. J Infect Public Health. 2020 Oct;13(10):1490-1494. doi: 10.1016/j.jiph.2020.05.016. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32616395.
 20. Gode S, Sarp TZ, Saribas S, Ergin S, Kasnak G, Dinc HO, Caliskan R, Akkus S, Tokman HB, Kocak BT, Demirci M, **Gareayaghi N**, Kirmusaoglu S, Tokman H, Kocazeybek B. The Prevalence of Periodontal Pathogenic Bacteria in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Clin Lab. 2020 May 1;66(5). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.191146. PMID: 32390375.
 21. Kocak BT, Saribas S, Demiryas S, Yilmaz E, Uysal O, Kepil N, Demirci M, Dinc HO, Akkus S, Gülergün R, **Gareayaghi N**, Dağdeviren HE, Ozbey D, Dağ HH, Tokman HB, Tasci I, Kocazeybek B. Association between polymorphisms in HLA-A, HLA-B, HLA-DR, and DQ genes from gastric cancer and duodenal ulcer patients and cagL among cagA-positive

Helicobacter pylori strains: The first study in a Turkish population. Infect Genet Evol. 2020 Aug;82:104288. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104288. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179147.

22. Ergin S, Turan N, Gode S, Yilmaz H, Saribas S, Dinc O, Cizmecigil U, Bakir I, Keskin M, Sirekbasan S, Atalik K, Yeniterzi M, Demirci M, Gurcan M, Erdogan S, **Gareayaghi N**, Kocazeybek BS. Evaluation of the possible involvement of Ad-36-induced adipogenesis and coronary artery disease development in mediastinal adipose tissue samples. Infez Med. 2019 Sep 1;27(3):290-298. PMID: 31545773.
23. Kocazeybek B, Sakli MK, Yuksel P, Demirci M, Caliskan R, Sarp TZ, Saribas S, Demiryas S, Kalayci F, Cakan H, Uysal HK, **Gareayaghi N**, Ergin S, Erzin YZ, Bal K, Tasci İ, Tokman HB. Comparison of new and classical point mutations associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from dyspeptic patients and their effects on phenotypic clarithromycin resistance. J Med Microbiol. 2019 Apr;68(4):566-573. doi: 10.1099/jmm.0.000944. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30724729.