



**ERZURUM'DA HBV-DNA POZİTİF OLGULARDA HDV-RNA
PREVALANSI VE HBV İLAÇ DİRENCİ**

Özgür AKBABA

Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Osman AKTAŞ**

Yüksek Lisans Tezi -2023



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ERZURUM'DA HBV-DNA POZİTİF OLGULARDA HDV- RNA PREVALANSI VE HBV İLAÇ DİRENCİ

Özgür AKBABA

**Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Osman AKTAŞ**

**ERZURUM
2023**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLOLAR DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Viral Hepatit Etkenleri ve Temel özellikleri	5
2.1. HBV ve Replikasyonu	7
2.2. HDV ve Replikasyonu	11
2.3. HBV ve HDV'nin Epidemiyolojisi	17
2.4. HBV ve HDV'nin Patogenezi	20
2.5. HBV ve HDV'nin Mikrobiyolojik Tanısı	22
2.6. HBV ve HDV'nin Tedavisi ve Korunma	31
3. MATERYAL VE METOT	34
3.1. Etik Onay ve Çalışma Stratejisi	34
3.2. Sonuçların Sistemden Alınması ve Olguların Özellikleri	34
3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi	34
3.4. Laboratuvarıda HBV ve HDV Varlığının Araştırılması	35
3.4.1. ELISA testi	35
3.4.2. Moleküler Tanı	36
3.6. Nükleik Asit Ekstraksiyonu	37

3.7. Real–Time PCR Analizleri	37
3.7.1. HBV-DNA Tespiti.....	37
3.7.2. HDV-RNA Tespiti.....	38
3.8. PyroStar HBV Direnç Testi	39
3.9. İstatistiksel Analizler	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
7. KAYNAKLAR	62
EKLER	76
EK-1. ETİK BİLDİRİM ve İNTİHAL BEYAN FORMU	76
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	77

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez yazım aşamasında benden desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli tez danışman hocam ve Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Osman AKTAŞ'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora eğitim boyunca eğitimime sağladıkları katkılardan dolayı Tıbbi Mikrobiyoloji ABD değerli hocaları Prof. Dr. Halil YAZGI'ya, Prof.Dr. Hakan USLU'ya, Prof. Dr. Muhammet Hamidullah UYANIK'a teşekkür ederim.



Özgür AKBABA

ÖZET

Erzurum'da HBV-DNA Pozitif Olgularda HDV-RNA Prevalansı ve HBV İlaç Direnci

Amaç: Bu çalışmada, Erzurum'da Üniversite Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin çeşitli kliniklerinde hepatit ön tanılı hastalarda HBV-DNA ve HDV-RNA prevalansının belirlenmesi, bu virüslere ait serolojik göstergelerin ve HBV ilaç direnç sonuçlarının bildirilmesi ile HBV ve HDV epidemiyolojik verilerine girdi sağlamak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesinde 2017-2022 yılları içinde "uluslararası hastalık sınıflamasının ICD B16-B19 ve K73 tanı kodlarından herhangi biri ile tedavi edilen 8599 olgunun moleküler ve serolojik yöntemlerle araştırılan hepatit B ve hepatit D'ye ait sonuçlar ve ilaç dirençleri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ait veri ve bilgilerinin toplanmasında "ENLİL Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Modülleri" ve Mikrobiyoloji Laboratuvar kayıtları kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmada, 7752 olguda HBV-DNA araştırılmış ve %67.4; 1611 olguda HDV-RNA' araştırılmış %7.8 pozitif sonuç elde edilmiştir. Olguların %84.4'ünde HBsAg; %10.1'inde anti-HBs; %16.2'sinde anti-HBc ve %9.5'inde HBeAg pozitif bulunmuştur. HDVAg, Total anti-HDV ve Anti-HDV-IgM pozitifliği ise sırasıyla %0.6, %9,6 ve %0.4 olmuştur. HBV/HDV koenfeksiyonu olguların %1.1'nde görülmüştür. HBV-DNA ve HDV-RNA pozitifliği erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. HBV-DNA pozitifliği 18-39 yaşındaki olgularda diğer yaşlara göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Lamivudin ve adenovire karşı HBV dirençli suş gözlenmemiş buna karşın telbivudine %16.7, tenofovire %10.0 ve entakavire %6.7 oranında direnç tespit edilmiştir.

Sonuç: Erzurum ilinde, hepatit tedavisinde kullanılan ilaçlara yüksek bir direnç tespit edilmese de HBV ve HDV'nin moleküler ve hastalığa işaret eden serolojik göstergelerinin yüksek prevalansa sahip olması ciddi bir sağlık sorunudur. Yöremiz halkının sağlık otoritelerince hepatitler ve bulaşma yolları hakkında bilgilendirilmesi ve toplumun hepatit aşılama süreçlerine dahil edilmesi bu hastalıkların önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: HBV-DNA, HBV ilaç direnci, HDV-RNA, PCR, Seroloji, Türkiye

ABSTRACT

HDV-RNA Prevalence and HBV Drug Resistance in HBV-DNA Positive Cases in Erzurum

Aim: In this study, it was aimed to determine the prevalence of HBV-DNA and HDV-RNA in patients with pre-diagnosis of hepatitis in various clinics of the University Research and Practice Hospital in Erzurum, to report the serological indicators of these viruses and the results of HBV drug resistance, and to provide input to HBV and HDV epidemiological data.

Material and Method: The results and drug resistance of hepatitis B and hepatitis D, which were investigated by molecular and serological methods, of 8599 cases treated with any of the ICD B16-B19 and K73 diagnostic codes of the "international disease classification" in Atatürk University Research Hospital between 2017 and 2022 were retrospectively examined. "ENLIL Hospital Information Management System Modules" and Microbiology Laboratory records were used to collect patient data and information.

Results: In the study, HBV-DNA was investigated in 7752 cases, and 67.4% were positive; HDV-RNA was investigated in 1611 cases, and 7.8% were positive. HBsAg was positive in 84.4% of the cases; anti-HBs in 10.1%; Anti-HBc in 16.2%; and HBeAg in 9.5% of the cases. HDVAg, Total anti-HDV, and Anti-HDV-IgM positivity were 0.6%, 9.6%, and 0.4%, respectively. HBV/HDV coinfection was seen in 1.1% of the cases. HBV-DNA and HDV-RNA positivities were found to be significantly higher in males than females. HBV-DNA positivity was found to be higher in cases aged 18–39 years compared to other ages. No HBV-resistant strains were observed against lamivudine and adenovir; however, resistance to telbivudine (16.7%), tenofovir (10.0%), and entacavir (6.7%) was detected.

Conclusion: Although there is no high resistance to the drugs used in the treatment of hepatitis in Erzurum, the high prevalence of molecular and serological indicators of HBV and HDV is a serious health problem. It is important for the health authorities to inform the people of our region about hepatitis and its transmission routes and to include the community in hepatitis vaccination processes in terms of preventing these diseases.

Keywords: HBV-DNA, HBV drug resistance, HDV-RNA, PCR, Serology, Turkey

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Anti-HBc	: Hepatit B çekirdek antikoru
Anti-HBe	: Hepatit B early antikoru
Anti-HBs	: Hepatit B yüzey antikoru
Anti-HDV	: HDV antikoru
ADV	: Adefovir
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalın fosfataz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
cccDNA	: Covalently closed circular DNA Kovalent olarak kapalı sirküler DNA
DNA	: Deoksiribonükleik asit
dsDNA	: Çift sarmallı DNA
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
FDA	: Food and Drug Administration
HAV	: Hepatit A virüsü
HbcAg	: Hepatit B çekirdek antijeni
HBeAg	: Hepatit B early antijeni
HBIG	: Hepatit B immün globulin
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBx	: Hepatit B X proteini
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü

HDV	: Hepatit D (delta) virüsü
HDVAg	: HDV antijeni
HEV	: Hepatit E virüsü
HIV	: Human Immunodeficiency Virus İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HPgV (GBV-C/HGV)	: Human Pegivirus (GB virus C/Hepatitis G virus)
ICD	: International Classification of Diseases (Uluslararası hastalık sınıflaması)
IFN	: İnterferon
IgG	: Immunoglobulin G
IgM	: İmmunoglobulin M
KHB	: Kronik hepatit B
L-HDAg	: Large HDAg Büyük form HDAg
LAM	: Lamivudin
ml	: Mililitre
nm	: Nanometre
NTCP	: Sodyum taurokolat birlikte taşınan polipeptit
ORF	: Open reading frame Açık okuma çerçevesi
PCR	: Polymerase chain reaction
PEG	: Polietilen glikol
PEG-IFN	: Pegylated interferon Pegil interferon
RNA	: Ribonükleik asit

RNP	: Ribonükleoprotein
S-HBs	: Küçük hepatit B yüzey antijeni
S-HDAg	: Small HDAg Küçük form HDAg
ssRNA	: Tek sarmallı RNA
WHO	: DSÖ, Dünya Sağlık �rg�t�



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 2.1. HBV Partikülü, Subviral Filament ve Sferik Formun Şematik Gösterimi.....	8
Şekil 2.2. Hepatit B'nin Replikasyon Döngüsü.....	10
Şekil 2.3. HDV ve HBV İlişkisi.	12
Şekil 2.4. HDV Viryonunun Temsili Şeması.	13
Şekil 2.5. HDV viral döngüsü	15
Şekil 2.6. Akut hepatit B'nin İyileşmeye Kadar Tipik Serolojik Seyri	24
Şekil 2.7. Kronik hepatit B'nin Tipik Serolojik Seyri	24
Şekil 2.8. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların OnayTarihleri.....	32

TABLÖLAR DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Table 2.1. Hepatotropik virüslerin temel özellikleri	5
Table 2.2. Hepatit B ve Delta Virüslerinin Özellikleri	16
Table 2.3. DSÖ bölgelerindeki popülasyonda HDV prevalansı tahminleri.....	18
Table 2.4. Hepatit D evreleri ve serolojik göstergeler.	23
Table 2.5. HBV Serolojisinin Yorumlanması.....	29
Table 2.6. HBV’de Moleküler Parametreler ve Özellikleri	30
Table 3.1. Pirosekanslamada Kullanılan Primerler.....	40
Table 3.2. En sık görülen dirençli HBV varyantları için çapraz direnç verileri	41
Table 4.1. Çalışmamızın Moleküler ve Serolojik Sonuçları.....	42
Table 4.2. Cinsiyetlere Göre HBV-DNA ve HDV-RNA Pozitifliği	43
Table 4.3. Cinsiyetlere Göre HBV-DNA ve HDV-RNA Birlikteliği*	44
Table 4.4. Yaş Gruplarına Göre HBV-DNA ve HDV-RNA Pozitifliği	45
Table 4.5. HBV-DNA ve Seroloji Sonuçları	46
Table 4.6. HDV-RNA ve Seroloji Sonuçları	47
Table 4.7. HBV-DNA ve HDV-RNA Koenfeksiyonunda Seroloji Sonuçları.....	48
Table 4.8. HBV İlaç Direnci	49

1. GİRİŞ

Viral hepatitlerin alfabetik sıraya göre A'dan E'ye kadar sınıflandırılan bulaşma şekli, etkilediği popülasyon, oluşturduğu sağlık sorunları birbirinden farklı beş ana sınıfa vardır: hepatit A virüsü (HAV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), hepatit D (delta) virüsü (HDV) ve hepatit E virüsü (HEV). Bu patojen virüslerden HBV, HCV ve HDV kronik enfeksiyonlar yaparak insanlarda ciddi sorunlara yol açarlar. Viral hepatitler içinde insan ölümlerinin en büyük bölümünden sorumlu olan ajanlar HBV ve HBC'dir. Dünya üzerinde 250 milyondan fazla kişinin HBV ile enfekte olduğu bilinmektedir (Lanini ve ark., 2019). Mevcut aşılama programlarına rağmen HBV enfeksiyonu yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip küresel sağlık sorunlarından biridir. HBV ve onun uydu virüsü olan HDV ile süper-enfekte olan hastalarda, siroz ve son dönem karaciğer hastalığı gelişme riski yüksektir (Yardeni ve Koh, 2021; Stella ve ark., 2022; Krause ve ark., 2018).

Dünya nüfusunun üçte birinden fazlasını etkileyen ve yılda bir milyona yakın ölümle sonuçlanan oldukça bulaşıcı bir patojen olan HBV Hepadnaviridae ailesinden, küçük bir viral genoma sahip (3.2 kb) kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür (Lamontagne ve ark., 2016; Li ve ark., 2020). Kronik HBV enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Tedavi edilmezse, kronik HBV enfeksiyonu karaciğer sirozu ve tüm karaciğer kanseri vakalarının %90'ını temsil eden hepatoselüler karsinom (HCC) gibi son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilmektedir. Kronik viral hepatitler içinde en şiddetli hepatite neden olan Hepatit Delta virus (HDV) ise diğer virüslerden çok farklı biyolojik özelliklere sahip çok küçük zarfsız bir RNA virüsüdür ve sadece HBV enfeksiyonu olan kişilerde hepatit yapabilmektedir. (Caviglia ve ark., 2022). HDV, endüstrileşmiş ülkelerde HBV aşılmasının uygulanmasıyla büyük ölçüde kontrol

altına alınmıştır. Buna karşın kronik hepatit D, düşük gelirli Afrika ve Asya ülkelerinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Enfeksiyöz HBV'nin kan, serum, meni ve tükürük gibi vücut sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu; masa yüzeylerinde, iğnelerde, şırıngalarda ve jiletlerde kurumuş kan pıhtılarında günlerce yaşayabildiği ifade edilmektedir (Tawab ve Khalil, 2021; Khan ve ark., 2011a). İnsanlara bulaşması esas olarak enfekte kan ve vücut sıvılarının derinin delinmesi sonucu perkütan yolla, enfekte materyale direkt mukozal temasla ya da kan ve kan ürünleri transfüzyonuyla olur (Schillie ve ark., 2018). Akut HBV enfeksiyonu, esas olarak çocuklara göre yetişkinlerde daha sık olarak görülmektedir. HBV enfeksiyonuna yakalanma yaşı, kronik enfeksiyon gelişiminde ana belirleyici faktör olup enfekte olan 5 yaşından küçük çocukların %10'dan azında hastalığın ilk klinik belirtileri veya semptomları (yani akut hepatit B) görülürken, yetişkinlerde bu oran %30'a kadar çıkmaktadır (Pattyn ve ark., 2021).

T. C. Sağlık Bakanlığı HBV ve HDV enfeksiyonları yönünden sağlık çalışanları, sık kan ve kan ürünleri kullananlar, damar içi madde kullananlar, mahkûmlar, göçmenler, evsizler, riskli cinsel davranış öyküsü olanlar ve sosyoekonomik koşulların düşük olduğu bölgelerde yaşayanlar yüksek riskli gruplar arasında sınıflandırmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018).

HDV, viral partiküllerini oluşturmak ve hepatositleri enfekte edebilmek için HBV'nin yüzey antijenini (HBsAg) alması gereken (enfeksiyon yapabilmesi için HBV zarf glikoproteinlerine ihtiyaç duyan) kusurlu bir virüstür. Bu virüsün enfeksiyonu ya koenfeksiyon ya da süperenfeksiyon olarak ortaya çıkmaktadır. HBV ve HDV'nin eşzamanlı enfeksiyonu koenfeksiyon, kronik HBV enfeksiyonu sonrasında HDV enfeksiyonunun gelişmesi süperenfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Yardımcı bir Hepadnavirus yokluğunda yani HBV yokluğunda duyarlı hepatositlerde HDV

enfeksiyonu gelişebilmektedir. Bu enfeksiyon monoenfeksiyon olarak adlandırılmaktadır (Tseligka and et al., (2021). Kronik HDV enfeksiyonu, HBV monoenfeksiyonu olanlara kıyasla siroza doğru ilerleyebilecek daha ciddi karaciğer hasarı ve daha yüksek fulminan hepatit daha yüksek ölüm oranına yol açabilmektedir (Chang ve ark., 2022). HBV, HCV ve HDV, bozulmuş bir antiviral bağışıklık tepkisi ile birlikte kalıcı karaciğer iltihabı, immün ve viral protein aracılı oksidatif stres ve viral proteinler tarafından hücrel sinyal yollarının serbestleştirilmesi gibi mekanizmalarla hepatokarsinogenezi yönlendirmektedir (D'souza, ve ark., 2020).

T.C. Sağlık bakanlığı verilerine göre yurdumuzda akut HBV enfeksiyon insidansı giderek azalmakta olsa da ciddi sonuçları olan bu hastalıkla mücadeleye ara vermeden devam etmek gerekmektedir. Enfeksiyonlarla mücadelede başarının temel sırrı toplumdaki enfekte olguları tespit etmek ve onları tedavi etmekte yatmaktadır. Ayrıca, yurdumuzda HBsAg pozitifliğinin %1.7-21; Doğu Anadolu Bölgesinde %4-8 arasında anti-HBs pozitifliğinin ise %32 kadar olduğu belirtilmektedir (Kutlu, ve Demirbaş, 2016). Bütün bunları dikkate aldığımızda yaptığımız bu çalışma sonucu HBV-DNA ve HDV-RNA prevalansının ve HBV ilaç direncinin belirlenmesi geleceğe yönelik tedbirlerin alınmasına ve sağlıkta öncelikli alan olan sağlık riski değerlendirmesine olanak sağlayacaktır. Bu çalışma Erzurum'da sağlık hizmetlerinde Merkez konumundaki Üniversite hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Moleküler Mikrobiyoloji laboratuvarında 2017-2022 yılları arasında çalışılan HBV-DNA ve HDV-RNA ile birlikte bu virüslere ait serolojik göstergelerin prevalansı ve HBV ilaç direnci sonuçları değerlendirilecektir. Elde edilen sonuçlar HBV ve HDV epidemiyolojik verilerine girdi sağlayacaktır. Aynı zamanda yerel temelde HBV ve HDV riskini azaltmak için mikrobiyolojik açıdan neler yapılabileceği tartışılarak açıklık getirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

“Viral hepatit” bir seri virüs aracılığı ile karaciğerde inflamasyon oluşumuna yol açan ve dünya üzerinde milyonlarca insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorununa neden olan hastalıkları ifade eden bir terimdir. Karaciğerde inflamasyon yapabilen virüsler arasında Herpes simplex virus, Epstein-Barr virus ve Cytomegalovirus dâhil çok sayıda virüs bulunmaktadır. A'dan E'ye kadar adlandırılan hepatotropik virüslerin çoğu akut seyirli hastalıklar oluştururken B, C, D ve bazen de E formları kronikleşme eğilimi gösterebilmektedir (Zarrin, and Akhondi, 2023). Hepatotropik virüs genotiplerinin dünyada yaygınlığı coğrafik bölgeler arasında değişiklik göstermektedir. Yeni tanı yöntemleri kronik enfeksiyonların erken tanısına ve oldukça etkili antiviraller hastalığın iyileştirilmesine olanak tanımaktadır (Lanini, et al., 2019).

Hepatovirüsler içinde HBV Blumberg ve arkadaşları tarafından 1970'li yılların başlarında saflaştırılmış “Avustralya antijeni (AuAg)” ile elektron mikroskopi çalışmalarını başlatmış ve aynı yıl David S. Dane "Dane" parçacığı” denilen nükleokapsit (HBV çekirdek antijeni) tanımlamış ve AuAg'nin HBV'nin yüzey antijeni olan HBsAg olduğunu ortaya çıkarmıştır (Thomas, et al., 2015). Daha sonra yalnızca HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalığı olan hastaların karaciğer hücre çekirdeklerinde doğrudan immünofloresan ile 1977'de Mario Rizzetto tarafından hepatit delta antijeni (HDAg)'nin tanımlanmasıyla HDV viriyonu keşfedilmiştir (Rizzetto, et al., 1977).

Viral hepatitin en yaygın etkenleri olan hepatotropik virüslerden DNA virüsü olan HBV dışında hepsi RNA virüsüdür. Hepatit B, C ve D esas olarak kan yoluyla bulaşırken Hepatit A ve E fekal-oral yolla bulaşırlar. Aşağıda, tezimizin ana konusunu oluşturan B ve D formları daha ayrıntılı olarak hepatotropik virüslerin temel özellikleri hakkında literatür bilgileri sunulacaktır.

2.1. Viral Hepatit Etkenleri ve Temel özellikleri

Çeşitli kaynaklardan yararlanarak hazırladığımız Tablo 2.1’de A’dan E’ye sınıflandırılan hepatotropik virüslerin temel özellikleri verilmiştir (Tim, et al., 2009; Netter, et al., 2021; Petit, et al., 2020; Tarr, et al., 2015, Shav, et al., 2022).

Table 2.1. Hepatotropik virüslerin temel özellikleri

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Aile	<i>Picornaviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	<i>Kolmioviridae</i> <i>Incertae sedis</i> (Gizemli takson)	<i>Hepeviridae</i>
Virion çapı	27-32 nm	42 nm	55-65 nm	36-43 nm	30-34 nm
Genom	7.5 kb lineer ssRNA	3.2 kb dairesel dsDNA (tek sarmallı bir bölgesi vardır)	9.4 kb lineer ssRNA	1.7 kb dairesel ssRNA	7.2 kb lineer ssRNA
Yapısal protein	VP1-VP4	HBcAg, HBsAg	Zarf gp’leri (E1, E2)	HDAg (HBsAg)	ORF2 ürünü
Bulaşması	Fekal-oral	Parenteral Seksüel Perinatal	Parenteral Seksüel	Parenteral Seksüel Perinatal	Fekal-oral
Enfeksiyon tipi	Akut	Akut/kronik	Akut/kronik	Akut/kronik	Akut/kronik
Kuluçka süresi	20-40 gün	45-160 gün	14-180 gün	30-60 gün	15-60 gün
Kalıcılık	Yok	Var	Var	Var	Yok
Aşı	Var	Var	Yok	Yok, HB aşısı koruma sağlar	Deneme aşamasında

Hepatit A, fekal-oral yolla bulaşan, daha çok çocuklarda ve genellikle asemptomatik olarak seyreden ve yaşla birlikte şiddeti artan akut bir karaciğer enfeksiyonudur. Hastaların büyük bir kısmı tamamen iyileşirken bir kısmında ise enfeksiyon uzun süreli ve şiddetli bir seyir izleyebilmektedir (Pintó, et al., 2021).

Hepatit B, çoğu insanda akut olarak da adlandırılan ve altı aydan kısa süren ancak hastaların bir kısmında kronikleşerek altı aydan fazla süren karaciğeri kalıcı olarak

hasarlayan; karaciğer yetmezliği, karaciğer kanseri veya siroz geliştirme riskini artıran ciddi bir enfeksiyona neden olur (Şimşek ve Sultan, 2013).

HCV enfeksiyonlarından korunmak için etkili bir aşı mevcut değildir. HCV geniş bir hastalık spektrumu ile karşımıza çıkmakta; hafif seyreden bir hastalıktan karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine ve yaşam boyu süren bir hastalığa kadar değişen akut ve kronik hepatitlere neden olabilmektedir. DSÖ tahminlerine göre dünya üzerinde 58 milyon kişinin kronik HCV enfeksiyonlu olduğu ve her yıl 1.5 milyon yeni enfeksiyonun bu sayıya eklendiği ifade edilmektedir (WHO, 2023). HCV'nin yüksek bir genetik çeşitlilik göstermekte ve dünyanın farklı bölgelerinde değişen coğrafi prevalans ile sekiz genotipe ayrılmaktadır. Küresel olarak dolaşımda en sık gözlenen genotipler 1, 3 ve 4 olduğu ve sırasıyla tüm HCV vakalarının %44, %25 ve %15'ini temsil edildiği; yüksek ve orta gelirli ülkelerde genotip 1 (%60), orta gelirli ülkelerde genotip 3 (%36) ve düşük gelirli ülkelerde genotip 4 (%45)'ün baskın olduğu belirtilmektedir (Pimenov and et al., 2022).

Deltavirus genusunun üyesi olan HDV, yaşam döngüsünü tamamlamak için HBsAg varlığına ihtiyaç duyan kusurlu bir RNA virüsüdür. Dünya çapında 400 milyona yakın kişinin kronik hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu ve bunlardan 15-20 milyonunun ise HDV ile koenfekte olduğu bildirilmiştir (Asselah and et al., 2020). HDV yönünden yüksek endemiklik oranlarına sahip bölgelerin Orta ve Kuzey Afrika, Amazon Havzası, Doğu Avrupa ve Akdeniz, Orta Doğu ve Asya'nın bazı bölgelerinin olduğu bildirilmektedir (Crispim and et al., 2014). HDV, yapısal olarak ve replikasyon şeklinde fitopatojenlere, viroidlere ve virüsoidlere oldukça benzer olmasına rağmen, ayrı bir cinse atanacak kadar farklı olduğu; HDV'nin, HBV'nin yokluğunda enfeksiyon yapamayacağı biyolojik ilk gereğince yaygın olarak HBV'nin bir uydu virüsü olarak sınıflandırıldığı ifade edilmektedir (Botelho-Souza and et al., 2017).

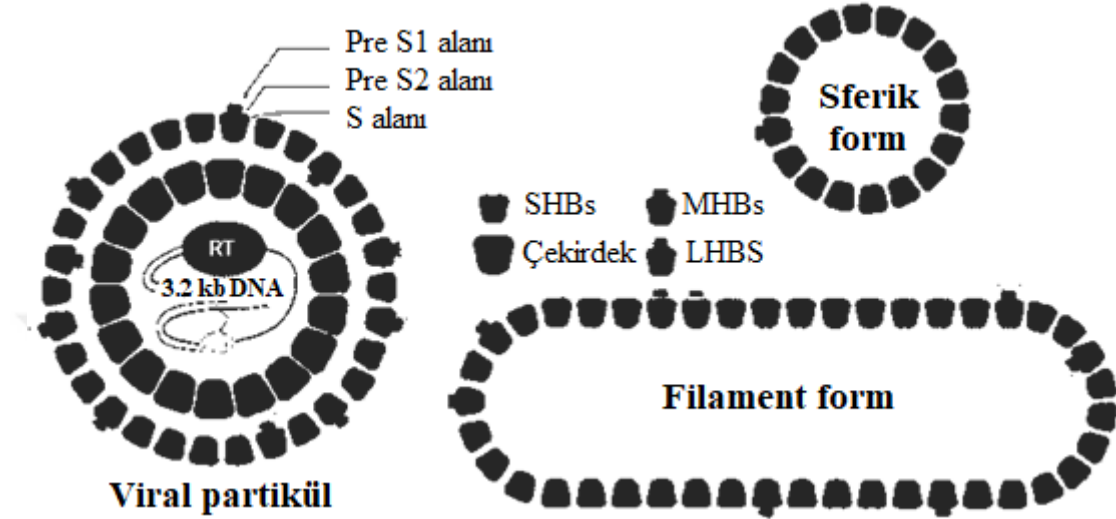
HEV ise tüm dünyada akut viral hepatitin en yaygın etkenidir. Katı organ nakli olanlarda, kemoterapi gören maligniteli hastalar ve HIV ile enfekte immün yetmezliği olanlarda kronik hale gelebilmektedir. Bugüne kadar tanımlanmış dört ana genotipi tanımlanmış HEV'in HEV1 ve HEV2 genotipleri sadece insanları enfekte ederken, HEV3 ve HEV4 hem insanları hem de domuz, yaban domuzu, geyik ve tavşan gibi hayvanları enfekte edebilmektedir (Lhomme and et al., 2020). İnsan HEV suşları esas olarak Hepeviridae familyası Orthohepevirus A cinsindeki pozitif yönelimli tek sarmallı RNA virüsleridir (Lin, and Zhang., 2021). Başta domuz olmak üzere yukarıda belirtilen birçok hayvanla temas sonucu zoonotik olarak HEV3 ve HEV4 suşlarının bulaşabileceği düşünülen bu virüsün diğer enfeksiyon yolları arasında çevresel yayılım, kirli su bulunmaktadır (Dalton, and Izopet., 2018).

Yukarıda temel özelliklerini özetlediğimiz A, B, C, D ve E hepatotropik virüslerin dışında daha çok lenfotropik özelliği ile öne çıkan hepatit etkeni hepatit G virüsü (HGV)'dür. HGV *Flaviviridae* ailesi içerisinde sınıflandırılan, daha önceleri GBV-C olarak da bilinen Pegvirus (HPgV)'tür. Parenteral olarak insanlara bulaşan bu virüs HCV ile yakından ilişkili olan tek sarmallı pozitif bir RNA virüsü (ssRNA) olup çapı yaklaşık 50 nm kadardır (Yu and et al., 2022). Yerleşik bir tedavisi olmayan HGV enfeksiyonlarının immün yetmezliği olan bireylerde yüksek sorunsallığa sahip olduğu bilinmekte, kanser ve nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmesine rağmen bu hastalıklarla ilgili mekanizması büyük ölçüde bilinmemektedir (Hlavay and et al., 2023).

2.1. HBV ve Replikasyonu

HBV, *Hepadnaviridae* familyasına ait küçük, kısmen dsDNA ve ssDNA içeren benzeri olmayan zarflı bir DNA virüsüdür. Virion, viral genom (yaklaşık 3.2 kb büyüklüğünde), nükleokapsid proteini nükleokapsiti çevreleyen üç zarf proteini ve

polimerazın yanı sıra viral antijenlerden oluşan bir lipoprotein kılıfı içeren bir çekirdek proteininden (HBc) ve onun salgı varyantı HBeAg'yi, düzenleyici protein HBx'ten oluşur (Şekil 2.1) (Jiang, and Hildt, 2020).



Şekil 2.1. HBV Partikülü, Subviral Filament ve Sferik Formun Şematik Gösterimi

Genel olarak HBV, HBsAg'nin antijenik determinantlarına dayalı olarak dört serotipi (adr, adw, ayr ve ayw) ve tam genomların nükleotid seviyesinde birbirinden %7.5-15 oranında farklılık gösteren 10 genotipi (A, B, C, D, E, F, G, H, I ve J) ve 40 alt genotipi tanımlanmıştır (Karlsen, et al., 2022; Sunbul, M., 2014). HBV-A, esas olarak Avrupa, Kuzey Amerika, Güneydoğu Afrika ve Hindistan'da; HBV-B ve C Asya ve Okyanusya'da; HBV-D, Kuzey Amerika, Kuzey Afrika, Avrupa, Orta Doğu ve Okyanusya'da; HBV-E Batı Afrika'da; HBV-F Güney Amerika'da ve HBV-G ve HBV-H Orta ve Güney Amerika'da daha yaygın olan genotiplerdir (Karlsen, et al., 2022). Farklı coğrafi dağılım gösteren genotiplerin hastalık şiddetini ve tedavi yanıtını da etkileyebileceği ifade edilmektedir (Tang and et al., 2014).

HBV, diğer DNA virüslerinden farklı olarak pregenomik RNA ara ürünü ve ters transkriptaz kullanmak suretiyle asimetrik olarak çoğalır. Pregenomik RNA'nın ters

transkripsiyonu sırasında polimerazın aktivite kaybetmesinden dolayı, replikasyon potansiyelinde, uygulanan tedaviye yanıtta değişkenlik ortaya çıkar. Enfekte kan veya vücut sıvıları, damar yolu ile ilaç kullanımı ve cinsel ilişkiyle bulaşan HBV'nin reverz-transkripsiyonla yürüten replikasyon döngüsü, viriyonun zarfı üzerindeki pre-S1 bölgesinin “Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (hücrel sodyum taurokolatla birlikte taşıyıcı polipeptit)” adı verilen NTCP'ye bağlanmasını takiben virüsün endositoz yoluyla hepatositlere girişiyle başlar (Yan and et al., 2012). Viral partiküller daha sonra şaperonlar (konak proteinleri) aracılığıyla çekirdeğe taşınır. Daha sonra kovalent ligasyon yoluyla viral kalıcılıktan sorumlu ve antiviral tedaviye oldukça dirençli olan “covalently closed circular DNA” (kovalent olarak kapalı dairesel DNA, cccDNA) oluşur ve RNA polimeraz tarafından ters transkripsiyon yoluyla viral genomun replikasyonu gerçekleşir (Mohd-Ismail and et al., 2019). Olgun nükleokapsidler daha sonra viral kalıcılık sağlamak üzere çekirdeğe geri dönebilir ya da diğer hücreleri enfekte etmek üzere ekzositoz yoluyla Dane parçacıkları olarak hücre dışına geçebilir (Şekil 2.2), (Tang and et al, 2014).

Serum HBsAg'nin altı aydan uzun süre kalıcı olması olarak tanımlanan kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunun doğal seyri, virüs ile konakçı bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık bir etkileşimi içeren aşamalı dinamik bir olaydır. Enfeksiyonun ilk aşaması, bağışıklık toleransı ile karakterize olup serum alanin transaminaz (ALT) normaldir ve yüksek düzeyde HBV DNA replikasyonuna rağmen karaciğerde histolojik aktivite minimaldir ancak bireylerde HBeAg pozitifdir ve oldukça bulaşıcıdır. HBeAg-pozitif KHB, immün-aktif faz olarak bilinen aşamada HBeAg'nin pozitifdir, yüksek düzeyde viral replikasyon (HBV DNA düzeyi ≥ 20.000 IU/mL) gözlenir ve karaciğerde histolojik aktivite orta/şiddetli seyreder. Olgularda HBeAg'nin negatifleşerek Anti-HBe'nin pozitifleştiği, HBV düzeyinin düşük (< 2.000 IU/mL) ve karaciğerde hasarın

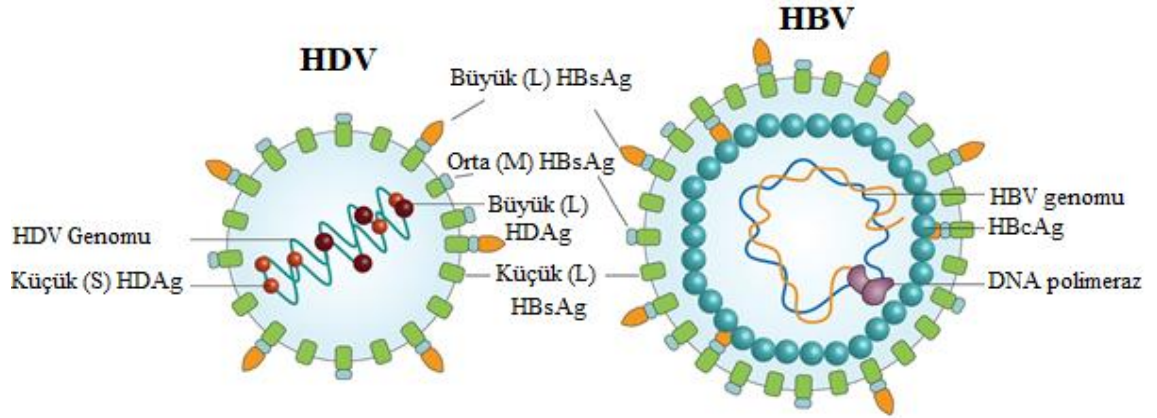
kadar değişen hastalıklara neden olmaktadır. HBV nedeniyle ortaya çıkan kronik karaciğer hastalığının komplikasyonları, antivirallerle azaltılabilir. Günümüzde uluslararası geçerliliği olan tedavi protokollerinde pegile interferon, entecavir veya tenofovir ile birinci basamak tedavi önerilmektedir. Kişiyeye özel uygun tedavi tartışmalı olup kalıcı bir yanıt elde etme olasılığı, tedavi süresinin uzatılması ve kombinasyon tedavisinin kullanılmasıyla da artacağı ifade edilmektedir (Tang and et al., 2014).

2.2. HDV ve Replikasyonu

Deltavirüs cinsinin tek üyesi olan ve bilinen en küçük hayvan virüsünü temsil eden HDV, hepatit B virüsünün (HBV) bir subviral uydu virüsüdür ve yaklaşık 1700 nükleotitik tek sarmallı, dairesel bir RNA molekülünden oluşur (Lempp, and Urban, 2017; Greco-Stewart and et al., 2007). Hayvanlara ait başka hiçbir RNA virüsünün HDV kadar küçük ve dairesel konformasyonlu bir genoma sahip olmadığı, ancak bitkilerin bazı subviral ajanının daha da küçük olan dairesel bir RNA genomuna sahip olduğu bu subviral ajanlara “viroid” denilmektedir. Ayrıca bazı küçük dairesel RNA genomlarına sahip bir tür subviral ajanları belirtmek için "Virüsoid" terimi kullanılmaktadır. Viroidlerin virüsoidlerden farkı viroidler replikasyonlarında yardımcı virüslere ihtiyaç duymazken virüsoidler yardımcı virüslere ihtiyaç duyarlar (Taylor, J. M., 2015). Morfolojisi ve replikasyon döngüsünde kendine özgü özellikleri olan HDV, virüs partikülleri oluşturmak için HBV zarf proteinlerine (HBsAg) ihtiyaç duyar.

HDV genomu, nükleokapsid yapısı olmayan, HBsAg (HDV virion) ile kaplanmış bir partikül içine alınmış, tek sarmallı bir negatif yönelimli RNA'dan oluşmaktadır (Şekil 2.3), (Giersch, and Dandri, 2015). Virüsün iç kısmındaki nükleokapsitte, genomik HDV RNA ve bu nükleik asit tarafından kodlanan tek protein olan hepatit delta antijenini (HDAg) bulunur. HDV replike olurken, HBV'nin yüzey proteinleri, enfekte hücrelerin

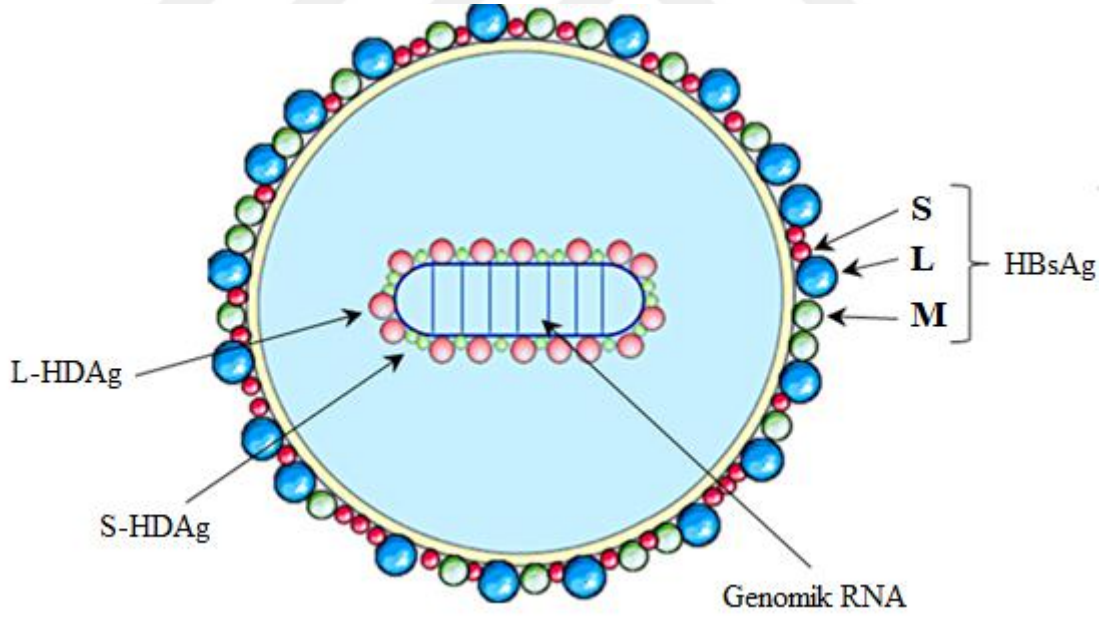
endoplazmik retikulumunda HDAG ile etkileşime girer. Genomik RNA'nın antijenomik RNA'ya ve yeni viral genomlara dönüştürülmesinde RNA polimeraz II ve “yuvarlanan döngü amplifikasyon” mekanizması kullanılır. Giersch ve Dandri'nin 2021 yılında yayınladıkları makaleden alınarak içeriği dilimize çevrilen Şekil 2.3'te görüldüğü gibi HDV, genomu üç HBV zarf proteini (büyük orta ve küçük) içermektedir. HDV, genomu konakçıdan alınan lipidlerle çevrenmiş kusurlu bir virüstür. Replikasyonunu gerçekleştirebilmesi için HBV'nin zarf proteinlerine ihtiyaç duyar. Bu nedenle, enfekte hepatositlerden HDV'nin hücre dışına çıkışı bu hücrelerin HBV ile de enfekte olması durumunda ya da HBV ile enfekte kişilerde HDV süper enfeksiyonu meydana geldiğinde gerçekleşebilir.



Şekil 2.3. HDV ve HBV ilişkisi. HDV, sadece HBsAg-pozitif olanlarda bulunur.

HDV, replikasyonu, hepatosit içinde paketlenmesi ve hücreden çıkışı için HBsAg ihtiyaç duyduğundan, HDV enfeksiyonu, özellikle HBV varlığında meydana gelir. Replikasyon döngülerinin farklı aşamalarında iki virüsün etkileşime girmesi doğal bir durum olsa da bu etkileşim ve HDV'nin HBV replikasyonunu ne ölçüde etkileyebileceği hakkında literatürde geniş bir bilgi yoktur.

Farklı coğrafi dağılıma sahip sekiz farklı HDV genotipi vardır; uzunlukları 1672-1697 nükleotid aralığındadır, genotipler arasında %35'e varan farklılık ve aynı genotip nükleotid dizilerinde %81-89 homoloji vardır (Caviglia, G. P. and et al., 2022). HDV, yalnızca HDAg'yi kodlar. HDAg'nin enzimatik bir işlevi olmayan “küçük form (S-HDAg)” ve “büyük form (L-HDAg)” olmak üzere iki formu vardır. Bu formlar ribonükleoprotein (RNP) oluşturan HDV genomu ile ilişkilidir. RNP, HBV ile etkileşime girdiğinde HBsAg tarafından sarılır (Şekil 2.4). Bu nedenle, HDV tam yaşam döngüsü, HBV enfeksiyonuna ve HBV zarf proteinlerinin varlığına bağlıdır. Daha da önemlisi, RNP'ler HBV enfeksiyonunda yalnızca HDV partiküllerinin toplanması ve çıkışı için kritik öneme sahiptir, ancak HDV yaşam döngüsünün diğer adımlarının hiçbirinde yer almazlar. (Turon-Lagot and et al., 2020).

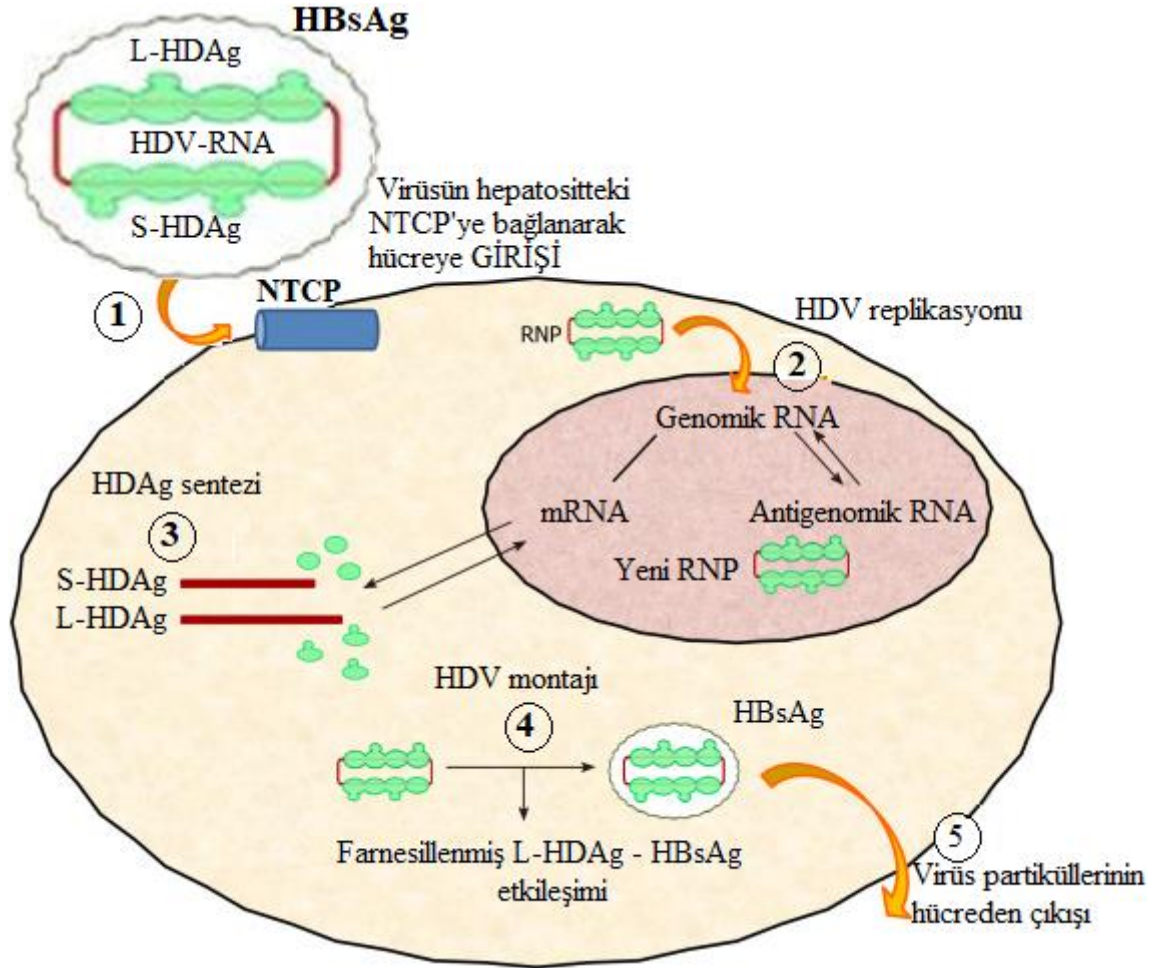


Şekil 2.4. HDV Viryonunun Temsili Şeması. L-HDAg: HDV Büyük (large) antijeni; S-HDAg: HDV kısa (short) antijeni; S-HBsAg: Small (küçük) HBV yüzey antijeni; M-HBsAg: Orta (medium) HBV yüzey antijeni; L-HBsAg: Büyük HBV yüzey antijeni; ssRNA: tek sarmallı RNA.

HDV enfektivitesi, HBsAg/pre-S1 alanının N-terminal bölgesindeki “humanodium-taurocholate co-transporting polypeptide (hNTCP)” olarak tanımlanan reseptöre bağlıdır (Giersch, and Dandri, 2021). NTCP, hepatositlerin bazo-lateral membranında bulunan bir transmembran taşıyıcısıdır ve konjuge safra asitlerinin Na⁺'ya bağımlı taşınmasından sorumludur (Zakrzewicz, and Geyer, 2022). Hepatositlere girdikten sonra virüs, genomunu kopyalamak için konakçının RNA polimerazını kullanır. Hücrel RNA polimeraz enzimleri çekirdekteki antijenomik RNA'yı, nükleoplazmada ise genomik RNA'yı sentezler. (Aldabe, R., and, et al., 2015). HDV-RNA'nın çoğalmasında hangi tip RNA polimerazın yer aldığı tartışmalı bir konudur. HDV mRNA'yı kopyalamak için RNA polimeraz II'nin kullanıldığı; hem antijenomla ilişkilendirilen RNA polimeraz I hem de işlevi henüz bilinmeyen polimeraz III'ün HDV RNA'ya bağlandığı belirtilmektedir (Sausen and et al., 2022).

HDV'nin yuvarlanan-sirküler replikasyonu sırasında, oluşan konkatemerik transkriptler, 85-nt genomik ve antijenomik ribozimlerin bölünmesiyle monomerleşir. Bu monomerler daha sonra dairesel RNA oluşturmak için bağlanır. HDV replikasyonu sırasında, HDV-RNA'nın tüm formlarını tespit etmek mümkündür. HDAg'nin 195 amino asit kalıntılı 24 kDa olan S-HDAg ve 214 amino asitli 27 kDa olan L-HDAg formlarının amino asit dizisi N-terminalinde aynı, ancak L-HDAg, karboksil terminalinde S-HDAg'den 19 amino asit daha uzundur. Eklenen 19 ekstra amino asit, L-HDAg'ye farklı işlevsel özelliklerini verir. Virüs genomunun replikasyonunun başlaması için S-HDAg gereklidir; viral replikasyonun geç safhasında sentezlenen L-HDAg, HDV partiküllerinin paketlenmesinde gerekli olup replikasyon inhibitörü olarak rol oynar ve. HDV genomu ve antijenomu S-HDAg ve L-HDAg'nin çoklu kopyalarıyla birleşmesi sonucu RNP oluşturur. HBV yüzey molekülleri ile sadece HDV genomik molekülü taşıyan RNP'ler, etkileşime girer ve yeni viral parçacıklar oluşur (Aldabe, et al., (2015).

Niro ve arkadaşlarının 2021’de yayınlanan makalesinde yer alan şeklin tarafımızca düzenlenmesi ve dilimize çevrilmesi ile oluşturulan Şekil 2.5’te HDV viral döngüsü şematik olarak gösterilmiştir (Niro and et al., 2021)



Şekil 2.5. HDV viral döngüsü: (1) İnsan hepatositinde NTCP'ye bağlanma; (2) HDV replikasyonu

(soyunma, RNP'nin çekirdeğe translokasyonu, çekirdekçikte antijenomun transkripsiyonu ve nükleoplazmada genomik RNA üretimi, mRNA'nın transkripsiyonu); (3) HDAg sentezi (HDAg'nin translokasyonu); (4) HDV partiküllerinin paketlenmesi (ribonükleo parçacığın birleşmesi, sitoplazmada üretilen HBsAg'nin bağlanması); (5) Virionun hücreden salınımı.

Çeşitli kaynaklardan yararlanılarak tarafımızca hazırlanan Tablo 2.2’de HBV ve HDV’nin önemli özelliklerinin bir karşılaştırılması verilmiştir (Lempp, and Urban, 2017; Sausen and et al., 2022).

Table 2.2. Hepatit B ve Delta Virüslerinin Özellikleri

Değişkenler	HBV	HDV
Familya	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Kolmioviridae</i>
Genom	Gevşek, dsDNA, 3.2 kb	(-) ss-RNA 1,7 kb
Virüs kodlu proteinler	HBcAg, HBeAg, polimeraz, HBx, L-/M-/S-HBsAg	L-HDAg, S-HDAg
Laboratuvar göstergeleri	HBsAg, anti-HBs, HBcAg, Anti-HBc, HBeAg, Anti-HBe, HBV-DNA	HDVAg, Anti-HDV-IgM, Total-HDV antikorları, HBV serolojisi
Hücrel reseptörler	HSPG, hNTCP	HSPG, hNTCP
Karaciğer dışı belirtiler	Glomerulonefrit, Aplastik anemi, Poliarteritis nodosa	Glomerulonefrit, Aplastik anemi, Poliarteritis nodosa
Dünyadaki yaygınlığı	Yaygın, yaklaşık 240 milyon kişi HBsAg pozitif	Daha az yaygın, yaklaşık 12 milyon kişide anti-HDV antikorları pozitif
Aşı	Var	HBV aşısı kullanılır
Tedavi	Yok, genellikle semptomatik	Yok, genellikle semptomatik

HBcAg: Hepatit B çekirdek antijeni; HBeAg: Hepatit B e antijeni; HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni; HBx: Hepatit B x proteini; HDAg: Hepatit Delta antijeni; HSPG: heparan sülfat proteoglikan; hNTCP: insan sodyum taurokolat ortak taşıma polipeptidi.

2.3. HBV ve HDV'nin Epidemiyolojisi

HBV ve HDV Viral hepatitler nedeniyle 2015 yılında, çoğunlukla kronik karaciğer hastalığı siroz nedeniyle 720.000 ve karaciğer kanseri nedeniyle 470.000 olmak üzere 1.3 milyondan fazla kişinin öldüğü; küresel olarak, tahminen 290 milyon kişinin, hepatit mortalite ve morbiditesinin büyük bir kısmından sorumlu olan kronik hepatit B enfeksiyonu ile yaşadığı bildirilmektedir (Kheir, et al., 2022). HBV kadar yaygın olmasa da dünya çapında yaklaşık 12 milyon kişinin anti-HDV antikorları için seropozitif olduğu özellikle, HDV prevalansına ilişkin tahminlerde farklılıklar olduğu, yapılan bir çalışma enfekte birey sayısını 62-72 milyon olarak verirken, başka bir çalışmada dünya çapında 48-60 milyon kadar HDV enfeksiyonlu olgunun olduğu ifade edilmektedir (Miao, et al., 2020). Bu iki virüs enfeksiyonlu kişilerin kan, meni veya vajinal sıvı gibi vücut sıvılarıyla parenteral yolla bulaşır. Hamilelikte anneden bebeğine vertikal bulaş nadir görülen bir durumdur. Kronik HDV hastaları HBV ile koenfekte olduğundan, HDV prevalans verileri HBsAg-pozitif bireylerde HDV-pozitif hastaların yüzdesi olarak verilmektedir. Dünya çapında, HBsAg taşıyıcılarının tahminen %5'i'nin HDV ile koenfekte olduğu bu oranın da yaklaşık olarak 15 milyon kişiye karşılık geldiği ifade edilmektedir (Lempp and Urban, 2017).

2020 yılında yayınlanan bir meta analiz çalışmasında 95 ülkeden 376 popülasyon örneğini içeren ve birlikte 120.293 HBsAg-pozitif kişiyi anti-HDV için test eden 282 çalışmanın sonuçları verilmiştir. Bu çalışmada tahmini anti-HDV prevalansı, tüm HBsAg-pozitif kişiler arasında %4.5 olduğu, dünya genelinde, genel nüfusun %0.16'sının, toplam 12 milyon insanın anti-HDV pozitif olduğunun tahmin edildiği bildirilmiştir (Stockdale and et al., 2020). Bu çalışmada HBsAg-pozitifliğinin Moğolistan, Moldova Cumhuriyeti ve Batı ve Orta Afrika'daki ülkelerde ve damar içi

uyuşturucu kullananlarda, hemodiyaliz hastalarında, erkeklerle seks yapan erkeklerde, ticari seks işçilerinde en yüksek olduğu rapor edilmiştir.

2020 yılında yayınlanan bir sistematik derleme yazısında DSÖ bölgelerinde yer alan genel ve hepatoloji kliniği HBsAg-pozitif popülasyonlarda tahmini anti-HDV prevalans oranları bildirilmiştir (Stockdale, and ark., 2020). Bu çalışmada anti-HDV prevalans oranları Afrika'da 5.97, Amerika'da 5.91, Doğu Akdeniz Bölgesi'nde 3.54, Avrupa'da 3.00, Güneydoğu Asya'da 3.20, Batı Pasifik Bölgesi'nde 4.09 ve dünya çapında 4.49 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada rapor edilen DSÖ bölgesine göre genel popülasyondaki HDV prevalansı tahminleri Tablo 2.3'te özetlenerek sunulmuştur

Table 2.3. DSÖ bölgelerindeki popülasyonda HDV prevalansı tahminleri

	Afrika	Amerika	Doğu Akdeniz	Avrupa	Güneydoğu Asya	Batı Pasifik	Küresel
HBsAg prevalansı	%6.1	%0.7	%3.3	%1.6	%2.0	%6.2	%3.5
HBsAg'lilerde anti-HDV prevalansı	%6.0	%5.9	%3.5	%3.0	%3.2	%4.1	%4.5
Genel popülasyonda anti-HDV prevalansı	%0.36	%0.04	%0.12	%0.05	%0.06	%0.25	%0.16
Anti-HDV'lilerde HDV- RNA yaygınlığı	%41.3	%64.2	%49.4	%64.1	%50.1	%73.3	%58.5
Genel popülasyonda HDV-RNA yaygınlığı	%0.15	%0.03	%0.06	%0.03	%0.03	%0.19	%0.09

Ülkemizde 2013 yılında yayınlanan ve İzmir'de yapılan bir çalışmada HDV enfeksiyon oranı %1.76 olarak bildirilmiştir (Özgenç ve ark., 2013). Diyarbakır, Elazığ, Malatya, İstanbul illerinden yazarların katıldığı 2004 yılında yapılan bir çalışmada, HbsAg taşıyıcısı kronik hepatit B'li hastalar ile kronik inaktif hepatitliler de HBV

genotipinin prevalans sonuçları verilmiştir. Bu çalışmada tüm hastaların HBV genotip D ile enfekte olduğu; genotip D'nin kronik HBV enfeksiyonunun farklı klinik formlarında, tüm HbeAg-pozitif ve negatif hastalarda saptanan tek genotip olduğu kaydedilmiştir. Van ilinde yapılan 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada HBV ve HDV enfeksiyonlu hasta grubundaki kadınlarda HDV-RNA pozitifliği erkeklere göre yüksek bulunmuş; kentsel deneklerin %18.4'ünde, kırsal kesimdeki deneklerin %12.5'inin anti-HDV-IgG için pozitif olduğu rapor edilmiştir. Ankara'da, 2004 yılında yayınlanan makalede geniş bir hasta kohortunda kronik hepatitli hastaların tümünde hepatit B hastalarında genotip D ve hepatit D hastalarında tip I'in bulunduğunu bildirmişlerdir (Bozdayı and et al., 2004). Türk tıp indeksinde 1980-2005 yıllarında yapılan çalışmaların sonuçlarını veren ve 2008 yılında yayınlanan meta-analiz çalışmasında kronik hepatitli olgularda Anti-HDV pozitifliğinin İstanbul, İzmir, Bursa illerini içeren Türkiye'nin batısında %4.8; Ankara ve Eskişehir'i içeren İç Anadolu'da %12.1; Ülkemizin Güneydoğu'sunda yer alan Diyarbakır'da toplamda %27.1 ve bir Doğu Anadolu ili olan Elazığ'da toplamda %23.5 olduğu rapor edilmiştir (Değertekin and et al., 2008). Bu meta-analizde KHB ve hepatit B'nin neden olduğu sirozu olan hastalarda anti-HDV seropozitifliği ülkenin batısında en düşük ve güneydoğuda en yüksek olduğu; 1995 öncesi ve 1995 sonrası elde edilen verilerle karşılaştırıldığında, orta ve güneydoğu Türkiye'de KHB ve sirozlu hastalarda delta hepatiti prevalansının Türkiye'nin batısında %29'dan %12'ye ve güneydoğusunda %38'den %20'ye düştüğü ve sonuç olarak Delta hepatinin Türkiye'deki prevalansındaki azalmaya rağmen, ülkenin sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan bölgelerinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam ettiği belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan sistematik bir derleme çalışmasında Türkiye'nin, yüksek HDV ve orta düzeyde hepatit B virüsü prevalansına sahip ülkeler arasında yer aldığı; HBV ve HDV prevalansında bölgesel farklılıklar bulunduğu, 1998 yılında HBV yönünden rutin aşılama programına alınması

sonucu ülkemizde HDV prevalansında bir düşüş olduğu tahmin edilmekle birlikte bunun epidemik paterni konusunda belirsizliklerin devam ettiği ifade edilmektedir (Uraz and ark., 2023). Bu çalışmada Uraz ve arkadaşları HDV prevalansının 1999 ve öncesinde %8.3'ten 2000-2009'da %4.8'e düşmesine rağmen 2010 ve sonrasında %5.5 oranıyla artış eğiliminde olduğunu vurgulamışlardır.

Genel olarak literatür bilgilerine baktığımızda HBV'ye karşı uygulanan aşı kampanyalarının etkili olduğu ve HDV prevalansının düştüğü rapor edilmiştir. HDV prevalansının düşmesinde sağlık taramalarının yaygınlaşmasının; halkın bilinç düzeyinin yükselmesi ve korunma önlemlerine dikkat edilmesinin rolü büyüktür.

2.4. HBV ve HDV'nin Patogenezi

Hepatit B gelişmiş ya da gelişmekte olan tüm ülkelerin en önemli sağlık sorunlarından biridir. Bu viral patojen karaciğer yetmezliği, siroz ve dünyadaki en yaygın malign hastalıklardan biri olan hepatoselüler karsinom gibi son dönem karaciğer hastalıklarına kadar ilerleyebilen ciddi hastalıkların en önemli nedenidir. Hepatit B enfeksiyonlarında klinik sonuç enfeksiyonun alınma yaşı, viral yük ve konağın immün yanıtına bağlıdır. Akut hepatitlerde klinik seyir subklinik hastalıktan, anikterik hepatite, ikterik hepatite ve fulminant hepatite kadar değişebilirken, kronik hepatitlerde hastalığın seyri asemptomatik inaktif durumdan kronik hepatite, siroz ve hepatoselüler karsinomaya kadar değişebilmektedir (Tülek, N., 2019). HBV, hepatositlerde sitopatik olmayan bir şekilde çoğalır ve enfeksiyonla ilişkili karaciğer hasarının çoğu immün tepkime sonucu ortaya çıkmaktadır. HBV'nin neden olduğu hepatoselüler karsinomu uzun süren bir inflamatuvar değişikliklerle ilgilidir. Bu süreçte devreye giren hepatit Bx proteini (HBx), çeşitli konak hedefleriyle doğrudan veya dolaylı olarak iletişim kuran ve hücre döngüsü düzenlemesi, transkripsiyonel düzenleme, sinyal verme, hücre iskeletinin ve hücre

adezyon moleküllerinin yanı sıra onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerin kodlanması gibi fonksiyonlar görür. Viral replikasyon ve gen ekspresyonu için şablon görevi yapan cccDNA'nın hepatositlerin çekirdeğinden temizlenmesindeki zorluk KHB hastalarında HBV klirensinin önünde büyük bir engel olup tedavi kesildikten sonra hastalık nüksünün önemli bir nedenidir. (Park, and Chung, 2007).

Fonksiyonel iyileşme, sınırlı veya belirsiz bir tedavi sürecini takiben Anti-HBs antikoruna serokonversiyon olsun veya olmasın artık saptanamayan HBsAg ve serum HBV-DNA anlamına gelir. Genel olarak, HBsAg'nin tespit edilememesi, fonksiyonel iyileşmeyi gösteren tatminkâr bir biyobelirteç olarak kabul edildiği ve nükleotit analogları ve interferonlar dahil olmak üzere onaylanmış antiviral ajanların, KHB hastalarının çoğunda HBsAg klirensini sağlamada başarısız olduğu belirtilmektedir (Liu and et al., 2018).

HBV gibi sadece hepatositlerde çoğalan HDV'nin yaptığı enfeksiyonlar sonucu oluşan hücresel hasar esas olarak karaciğerde meydana gelir. Enfekte hepatositler tarafından eksprese edilen S-HDAg'nin, HDV'nin bu doğrudan sitopatik etkisinden sorumlu olduğu ve doğrudan sitotoksisite yoluyla veya sitotoksik T hücreleri tarafından hepatositlerin yok edilmesine yol açan bir bağışıklık tepkisini indükleyerek karaciğer yetmezliğine neden olduğu, buna karşın L-HDAg'nin ise sitotoksik olmadığı ve HDV'nin kronikleşmesini desteklediği böylece hepatositleri immün aracılı hasara duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir (Abbas, and Afzal, 2013). Sitotoksik T lenfositlerinin temel görevi, HDV ile enfekte hücreleri parçalayarak virüsün vücuttan temizlenmesini sağlamaktır. Sadece sınırlı viral epitoplara tanıma yeteneği ile gecikmiş ve yetersiz bağışıklık tepkisi, kronik enfeksiyonun oluşmasıyla birlikte enfeksiyonun temizlenememesiyle ilişkilendirilmiştir. Fulminan karaciğer yetmezliğinin, HBV/HDV koenfekte hastaların %1'inde ve HDV süper-enfekte hastaların %5'inde meydana geldiği;

genotip 1 HDV, genotip 2'ye kıyasla daha yüksek düzenleme, birleştirme ve replikasyon etkinliği nedeniyle akut HDV'de fulminan hepatik yetmezlik için bir risk faktörü olarak görüldüğü bildirilmiştir (Da, and Koh, 2019).

Hepatit D'nin kuluçka dönemi, hepatit B'nin kuluçka süresini belirleyen koenfekte edici HBV titresine bağlıdır. Akut hepatit, HBV ve HDV'nin nispi titrelerine bağlı olarak, tek bir tepe noktası (monofazik) veya iki farklı tepe noktası (bifazik) ile ortaya çıkabildiği, hepatitin ilk zirvesine HBV'nin ve ikincisine HDV'nin neden olduğu ifade edilmektedir (Farci, and Niro, 2012).

2.5. HBV ve HDV'nin Mikrobiyolojik Tanısı

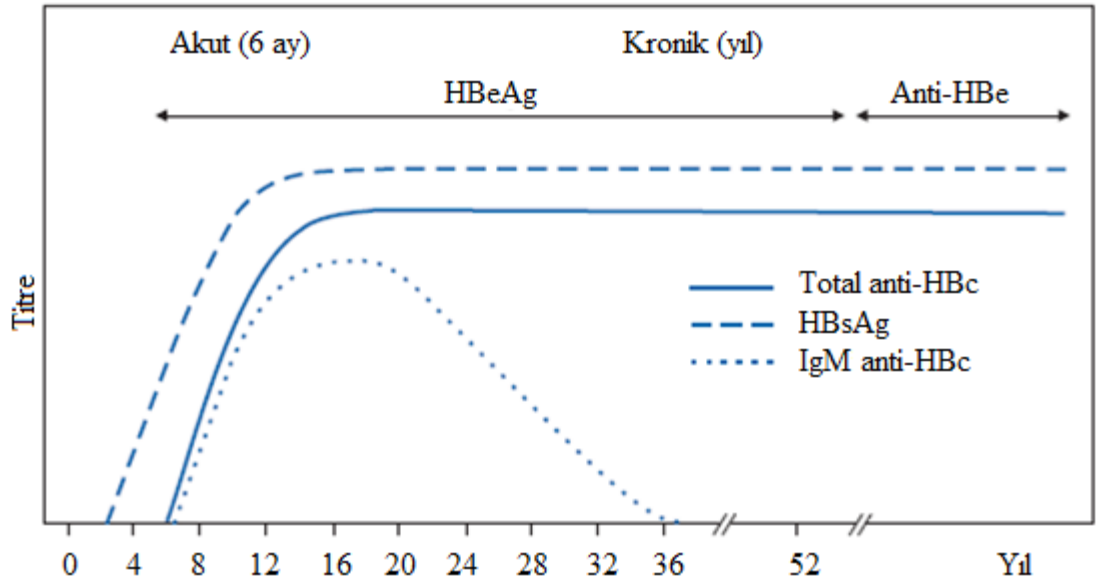
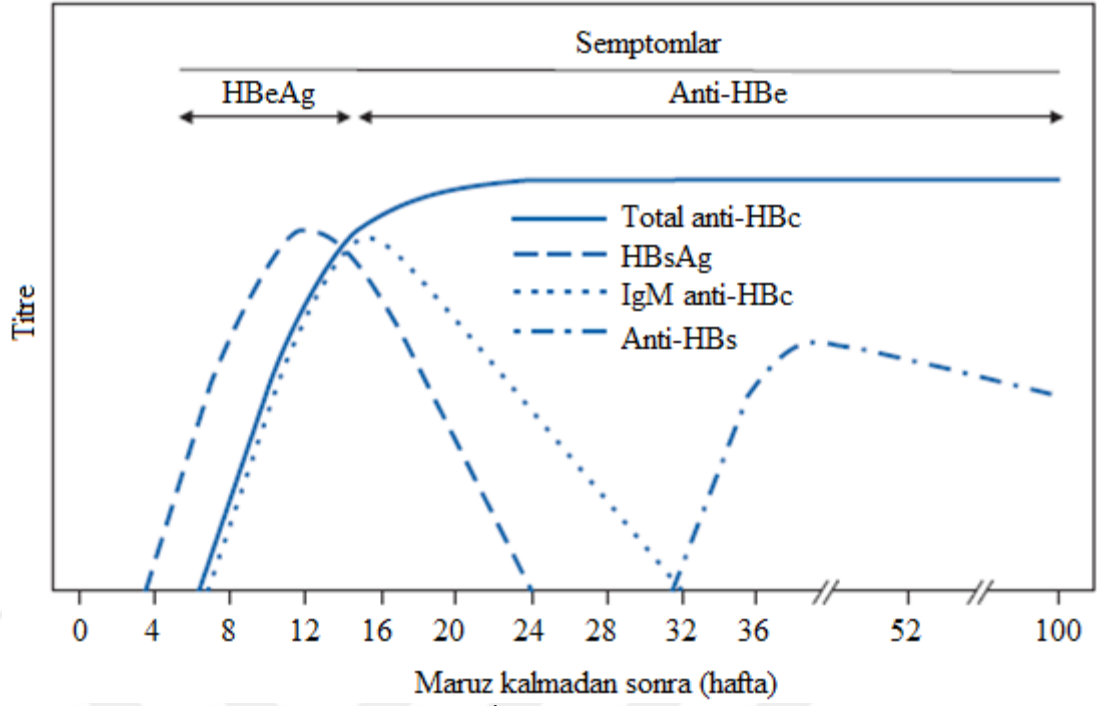
Kronik HBV enfeksiyonunun ilerleyişi çeşitli aşamalardan geçmek suretiyle gerçekleşen bir olaydır. Bu dönemler immün tolerans aşaması, immün temizleme veya immünaktif aşama, virüsün replikasyonunun durduğu inaktif aşama ve olası reaktivasyon aşaması olarak ilerler. HBV enfeksiyonu geçiren hastaların çoğu bağışıklık kazanır (%87-90) ve enfeksiyondan kurtulur ya da kronik taşıyıcı olur. Hastaların daha az bir bölümünde ise karaciğer hastalığı ya da kronik aktif hepatit gelişebilir ve siroz, karaciğer kanseri gibi ciddi bir hastalığın gelişme riski artar (Ott and et al., 2012). HBV varlığı, hastalığın seyri ve tedavinin yönlendirilmesi için klinik tanının laboratuvar tarafından doğrulanması gerekir. Günümüzde Hepatit B'li olguların tanısı ve izleminde kullanılan çeşitli testler geliştirilmiştir. Bu testler, HBV enfeksiyonula ilişkili HBsAg, anti-HBs, anti-HBc ve anti-HBc'nin IgM antikör alt sınıfı, HBeAg, anti-HBe'yi içeren serolojik ve kantitatif HBV-DNA gibi moleküler markerleri araştırır. Bu testlerden alınan sonuçların farklı kombinasyonları kişide gelişen HBV enfeksiyonunun farklı aşamalarını göstermek ve hastanın akut ya da kronik bir enfeksiyona sahip olup olmadığını, önceki bir enfeksiyonu veya bir aşılama sonucunda HBV'ye karşı bağışıklığın varlığını veya kişinin

enfeksiyona duyarlı olup olmadığını belirlemek için bilgiler sunar. Tablo 2.4'te HDV enfeksiyonunun dönemleri ve serolojik göstergelerle ilişkisi verilmiştir (Masood and John, 2022).

Tablo 2.4. Hepatit D evreleri ve serolojik göstergeler.

Tanı göstergeleri	Akut HBV-HDV koenfeksiyonu	Akut HDV süper enfeksiyonu	Kronik HDV enfeksiyonu
HDAg	Geçici pozitif (erken)	Geçici pozitif (erken)	Negatif
AntiHDV-IgM	Geçici pozitif (geç)	Pozitif	Pozitif
AntiHDV-IgG	Pozitif (geç)	Pozitif (geç)	Pozitif
HDV-RNA	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anti-HBc-IgM	Pozitif	Negatif	Negatif

Şekil 2.6'da akut ve 2.7'de ise kronik tipik hepatit serolojisinin seyri ile ilişkili grafikler sunulmuştur (Weinbaum and, etal., 2008).



Laboratuvar testleri akut ve kronik enfeksiyonların ayırt edilmesinde ve karaciğer hastalığının ciddiyetinin değerlendirmesinde ve izlenmesinde kullanılır. DSÖ, kan nakli yapılanların ve donörlerin güvenliğini sağlamak ve kazara HBV bulaşmasını önlemek için tüm bağış kanlarının hepatit B yönünden taranmasını önermektedir. Son yıllarda, hepatit tedavisindeki yenilikler ve HBV aşısının yaygınlaştırılması dâhil bir dizi alanda ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, 2021 yılına kadar 30.4 milyon (yaklaşık %10) kronik hepatit B hastası tanımlanmış ve bunların 6.6 milyonu (%22) antiviral tedavi verildiği belirtilmektedir (Wu and et al., 2022). DSÖ, Tüm yetişkinlerin HBsAg testine erişmesini ve bu testlerden yararlanmasını ayrıca, endemik bölgelerden gelen göçmenler, eşler veya aile üyeleri, sağlık çalışanlarının, cezaevlerindeki ve diğer kapalı ortamlardaki kişilerin, MSM ve seks işçilerinin, HIV ile enfekte kişiler dâhil yüksek riskli gruplara testlerin yapılmasını olanak ve tüm hamile kadınlara kan donörü taraması, rutin hepatit B testi yapılmasını önermektedir. HBV serolojisinde tercih edilen hasta örneği serum olup alternatif örnek EDTA'lı plazmadır.

HBsAg testi mevcut HBV enfeksiyonunu saptamak için kullanılır. Test rekatifse, bunun varlığı ikincil bir testle doğrulanması ve hasta kanında anti-HBc'nin de varlığı durumunda mevcut HBV enfeksiyonu anlamına gelir ancak enfeksiyonun akut veya kronik olduğunun ayırımını yapmaz. Akut hepatit, daha sonra iyileşme sırasında kaybolan HBsAg ve IgM anti-HBc-IgM dahil olmak üzere serum HBV belirteçlerinin ortaya çıkması ile karakterize edilir. HBsAg aynı zamanda farklı teknolojilerle hepatit aşılarının yapısında kullanılan antijendir (Hudu, and et al., 2022; Lee and Lim, 2021).

HBV enfeksiyonunun başlamasıyla hasta kanında ilk ortaya çıkan ve enfeksiyonun 2-8. haftalarında saptanabilen HBsAg'nin 6 aydan uzun süre devam etmesi, bir taşıyıcı durumu gösterir (Juszczyk, 2000). Anti-HBc antikorlarının hastanın kan örneğinde bulunması, onun genellikle akut ve kronik hastalık fazlarında ve iyileşme

sürecinde bulunduğunu gösterir. HBV ile enfekte olmuş bireylerin neredeyse tamamı, HBsAg'nin ortaya çıkmasından sonraki günler veya haftalar içinde anti-HBc üretir. Anti-HBc genellikle enfeksiyondan sonra uzun yıllar devam eder ve HBsAg'ye karşı antikor (anti-HBs) zamanla azalabileceğinden önceki HBV enfeksiyonunun tek belirteci olabilir (Lee and et al., 1992). Anti-HBs, HBV'ye karşı bağışıklığın oluştuğunu gösteren bir belirteç olup, konsantrasyonu ≥ 10 mIU/mL olan immunokompetan kişileri hem akut hastalığa hem de kronik enfeksiyona karşı korur (Cocchio and et al., 2021). Anti-HBs seviyeleri bir kez ölçülüp yeterli bulunduğunda, daha sonra kandaki miktarı saptanabilir seviyelerin altına düşse bile bağışıklık devam eder.

HBsAg'nin oluşumundan kısa bir süre sonra serumda ortaya çıkan ve HBsAg'den önce negatifleşen HBeAg'nin varlığı viral replikasyonun sürdüğünü gösterir. Bu nedenle HBeAg pozitif hastaların anti-HBe'li ve HBeAg'siz hastalardan daha bulaşıcı olduğu kabul edilir. HBeAg ve anti-HBe testleri, HBV enfeksiyonu tanısında genellikle sonradan başvuru testlerdir. Anti-HBV tedavisinde serum HBsAg negatifliğinin HBeAg'nin de negatif bulunması ile fonksiyonel iyileşme teyit edilir, ancak bazı mutantların varlığı HBeAg negatif bireylerde karaciğerde hasar yapmaya devam edebilir (Wang and et al., 2022).

HBV'nin iç kısmında ikosehedral yapıda HBcAg ismiyle bilinen bir çekirdek antijeni bulunur. Bu antijene karşı gelişen antikorlar anti-HBc testi ile araştırılır. Akut hepatit B'de semptomların başlangıcında ortaya çıkan ve ömür boyu kalıcılığı devam eden Anti-HBc, hepatit B çekirdek antijenine karşı toplam antikorları ifade etmek için kullanılan bir kısaltmadır. Toplam anti-HBc'nin hasta serumunda gösterilmesi o hastanın, tanımlanmamış bir zaman diliminde hepatit B virüsü ile önceden karşılaştığını ya da devam eden enfeksiyonunun olduğunu gösterir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda veya HIV ile koenfekte kişilerde, HBcAg ekspresyonunu saptanmasını bozabilecek

mutasyonlar taşıyan HBV varyantları ile enfekte olmuş hastalarda ve HBsAg-pozitif annelerden doğan bebeklerde nadiren anti-HBc-negatif olan aşık kronik HBV enfeksiyonu vakaları gösterilmiştir (Deng, et al., 2022). HBc-IgM pozitifliği, yakın zamanda (6 aydan daha kısa) akut HBV enfeksiyonunu gösterir. IgM anti-HBc yalnızca akut HBV enfeksiyonu söz konusu olduğunda hekimlerce istenilmesi gereken HBV göstergelerindendir.

Karaciğer hasarının devam ettiği durumlarda HBV-DNA testi yapılması yararlıdır. HBV-DNA testi, viral replikasyonu saptamak ve tedaviye gerek olup olmadığını değerlendirmek için kullanılan bir nükleik asit amplifikasyon testidir. Ancak, bu test HBV enfeksiyonunu tanılamak için olağan birinci basamak test olmayıp serolojik sonuçların belirsizliği durumunda tanıya yardımcı olmak için kullanılır. Duyarlı bir test olup bu test ile HBsAg'nin tespit edilemediği durumlarda pozitif sonuç alınabilmektedir. Bu durum “occult (gizli) HBV enfeksiyonu” terimi ile ifade edilir. Gizli HBV enfeksiyonu HBsAg negatif bireylerin karaciğerinde replikasyona uygun viral DNA'nın bulunduğunu gösterir. HBV enfeksiyonunun bu aşamasında cccDNA yavaş bir replikasyon gösterir (Saitta and et al., 2022).

HDV tanısı ile ilişkili olarak ülkeler arasında tarama stratejileri arasında farklar bulunmaktadır. Avrupa kılavuzları, HBV ile enfekte olmuş tüm hastaların HDV yönünden taramasını önerirken ABD'de ve HDV taramasının yalnızca spesifik risk faktörleri olan yüksek HDV endemikliği olan bölgelerden gelen göçmenlere, intravenöz ilaç kullanma öyküsü veya yüksek riskli cinsel davranışı olanlara, HCV veya HIV ile enfekte kişilere ve düşük veya saptanamayan HBV DNA ile yüksek aminotransferazları olan hastalara uygulanmasını önermektedir (Mentha and et al., 2019). HDV ile enfekte bireylerde HBV replikasyonu baskılandığı ifade edilmektedir (Masood and John, 2022). Anti-HDV IgM, akut enfeksiyon sırasında daha erken ortaya çıkar ve kronik enfeksiyon

sırasında hastalık aktivitesi ile ilişkilidir; ancak sıklıkla tespit edilemez ve bu nedenle tanının doğrulanmasına veya akut ve kronik enfeksiyon arasında ayırım yapılmasına izin vermez. Serumda HDAg'nin varlığı yalnızca HDV enfeksiyonunun akut döneminde geçici olarak saptanır. HDV enfeksiyonu, yüksek seviyelerde anti-HDV-IgG ve anti-HDV-IgM antikorlarının tespit edilmesiyle tanımlanır ve serumda HDV-RNA'nın kantitatif RT-PCR ile gösterilmesiyle doğrulanır. Akut HBV/HDV koenfeksiyonunu tanımlamak için anti-HBc-IgM antikorlarının gösterilmesi gerekir. PCR ile HBV-DNA'nın araştırılmasında EDTA'lı plazma ve serum tercih edilen biyolojik örnekleridir.

Serolojik sonuçlar, viral hepatitlerin hastalardaki akut ya da kronik oluşu, hastalığı iyileştiği, hastaların aşıldığı olduğu ya da hastalığı geçirmiş oldukları ve aşılınmalarını gerektiği hakkında bilgiler edinmemizi sağlar (Tablo 2.5). Tablo 2.4 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)'nin resmi internet sayfasından alınmış ve Türkçe'ye çevrilmiştir (CDC, 2023). Seroloji, ayrıca, antiviral tedaviden fayda sağlanıp sağlanamadığının değerlendirilmesinde ve karaciğer biyopsisinin alınıp alınmamasına karar verilmesinde önem arz etmektedir.

Tablo 2.5. HBV Serolojisinin Yorumlanması

Test ve sonuç Result	Yorum	Faaliyet
HBsAg: Pozitif Total anti-HBc: Pozitif IgM anti-HBc: Pozitif Anti-HBs: Negatif	Akut enfeksiyon	Hepatit B bakımına bağlantı
HBsAg: Pozitif Total anti-HBc: Pozitif IgM anti-HBc: Negatif Anti-HBs: Negatif	Kronik Enfeksiyon	Hepatit B bakımına bağlantı
HBsAg: Negatif Total anti-HBc: Pozitif Anti-HBs: Pozitif	Çözülmüş Enfeksiyon	HBV enfeksiyonu reaktivasyon riski hakkında danışmanlık
HBsAg: Negatif Total anti-HBc: Negatif Anti-HBs: Pozitif	Önceki aşılamadan kaynaklanan bağışıklık	Tam aşılamamanın belgelenmesi yoksa, dvisory Committee on Immunization Practices (ACIP) tavsiyelerine göre aşı serilerini tamamlayın.
HBsAg: Negatif Total anti-HBc: Pozitif Anti-HBs: Negatif	<i>Sadece çekirdek antikor pozitifdir. Olası yorumlara ve ilgili eylemlere bakın:</i>	
	Anti-HBs seviyelerinin düştüğü çözülmüş enfeksiyon	HBV enfeksiyonu reaktivasyon riski hakkında danışmanlık
	Gizli Enfeksiyon	Hepatit B bakımına bağlantı
	HBsAg-pozitif bir gestasyonel ebeveynden doğan bir bebeğe pasif anti-HBc transferi	Hiçbir eylemde bulunulmaz
	Yanlış bir pozitif, bu nedenle hasta duyarlıdır	ACIP uyarınca HepB aşısı önerilir
	Laboratuar tahlili ile tespit edilemeyen bir mutant HBsAg suşu	Hepatit B bakımına bağlantı
HBsAg: Negatif Toplam anti-HBc: Negatif Anti-HBs: Negatif	Duyarlı, hiç enfekte olmadı (HepB aşısı serisinin tamamlandığına dair belge yoksa)	ACIP tavsiyelerine göre HepB aşısı önerilir

HBV'nin moleküler tanısında değerlendirilen parametreler ve genel özellikler hakkında bilgiler Tablo 2.6'da özetlenmiştir (Lee and Kim, 2021).

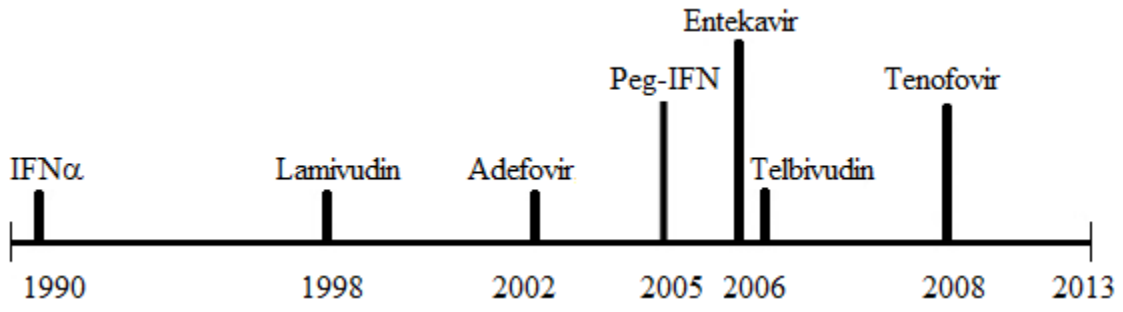
Table 2.6. HBV'de Moleküler Parametreler ve Özellikleri

Göstergeler	Yorum	Genel özellikler
HBV-DNA	Genom Replikasyonu	HBV'nin immün aktif fazında ALT seviyesinin üst sınırın 2 katından fazla olduğu düşünüldüğünde, HBeAg-pozitif hastalarda HBV DNA $\geq 20\ 000$ IU/mL veya HBeAg-negatif hastalarda HBV DNA ≥ 2000 IU/mL olduğunda tedavi başlar.
Kovalent olarak kapalı dairesel DNA (cccDNA)	Hepatositlerde yeni viryonlar üreten replikasyon şablonu	HBV'nin immün aktif fazında ALT seviyesinin üst sınırın 2 katından fazla olduğu düşünüldüğünde, HBeAg-pozitif hastalarda HBV DNA $\geq 20\ 000$ IU/mL veya HBeAg-negatif hastalarda HBV DNA ≥ 2000 IU/mL olduğunda tedavi başlar. enfeksiyon. [2018 Kore Karaciğer Araştırmaları Derneği (KASL) kılavuzu]
HBV-RNA	HBV pregenomik ve total RNA seruma salınır	cccDNA ölçümü karaciğer biyopsisi gerektirir ve kantitasyon standardizasyonu sorunlu olmaya devam etmektedir.
HBV ilaç direnç analizi	İlaç direnci göz önüne alındığında virolojik atılımın (serum HBV DNA'sında 1 log ₁₀ (10 kat) IU/mL'den fazla artış) erken ve uygun şekilde saptanması halinde, HBV ile enfekte hastalarda terapötik bir modalite değişikliği oluşturur	Temsili Yöntemler: Kısıtlama parçası uzunluk polimorfizmi analizi, hibridizasyon ve dizileme *Uyarı: Entecavir ve tenofovir direnci gibi dirence karşı yüksek genetik bariyer bildirilmiştir
Viral genotipler	Tüm HBV genomik dizisinde %8 veya daha fazla sapma olarak sınıflandırılan A'dan J'ye 10 HBV genotipi vardır.	Genotip C, genotip B'ye göre daha yüksek viral aktivasyon ve daha ciddi karaciğer hastalığı ve HCC vakaları gösterdi.
HBV ile ilgili yeni nesil dizileme	Binlerce güçlendirilmiş bölgeyi ayırt edebilir, genetik çeşitliliği ayırt eder ve doğrudan dizileme veya klonlama ile mümkün olmayan küçük suşları tespit eder	Gelecekte yeni hassas ilaçlara izin verir

Akut HDV enfeksiyonunda, aktif HBV enfeksiyonunun teşhisi için altın standart olarak kabul edilen HDAg erken ortaya çıkar ve kısa sürede negatifleşir. Anti-HDV'nin ortaya çıkışı akut enfeksiyonda geç görülür ve diğer HDV enfeksiyon belirteçleri yoksa akut HDV'yi tanımlamada başvuru olan tek yol olabilmektedir. HDV enfeksiyonu kronikleşirse, anti-HDV-IgM uzun süre yüksek titrelerde tespit edilebilir. Anti-HDV-IgM, akut HDV enfeksiyonun da bulunabilmektedir. Enjektörle uyuşturucu kullananlar, şiddetli seyir gösteren akut HBV enfeksiyonu olanlar ve HDV endemik bölgelerindeki kişiler HDV koenfeksiyonu yönünden riskli grubu oluştururlar. Koenfeksiyonu olan hastalar yüksek anti-HBc-IgM titrelerine sahiptir. Tablo 2.6'da HDV enfeksiyonun evrelerine göre serolojik göstergelerin anlamları verilmiştir (Masood and John, 2022).

2.6. HBV ve HDV'nin Tedavisi ve Korunma

Hepatit B tedavisinin amacı, HBV replikasyonunun baskılanmasını sürekli hale getirmek ve nihai olarak siroz ve hepatosellüler karsinomun önlenmesidir. Günümüzde FDA tarafından hepatit B tedavisinde interferon IFN ve PEG-IFN ve nükleotit/nükleosid analoglarından lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir ilaçları onaylanmıştır. Kronik hepatit B için onaylanmış immünomodülatör (IFN ve PEG-IFN) ve nükleosid/nükleotit analogları olan antiviral (lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir) ilaçların tedavi için kabul edidiği yılları gösteren zaman çizelgesi Şekil 2.6'da görülmektedir (Halegoua-De Marzio, and Hann, 2018).



Şekil 2.8. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların OnayTarihleri

HBeAg pozitif kronik enfeksiyon (immün tolerans), HBeAg pozitif kronik hepatit, HBeAg negatif kronik hepatit ve rezidüel ve/veya hastalık alevlenmeleri dönemi gibi kronik HBV'nin farklı dönemlerinde tedavi endikasyonları, serum HBV DNA, ALT düzeyleri ve karaciğer hastalığının ciddiyetine dayanmaktadır. HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalarda tedavi endikasyonları benzerdir. Tedavi genellikle HBV DNA düzeyleri ml başına >2.000 IU olanlar için veya bölgesel yönergelerle ilgili olarak daha yüksek bir seviyede, örneğin HBeAg-pozitif hastalık için ml başına 20.000 IU olanlar için endikedir (Yuen, and, et al., 2018).

HBV enfeksiyonunun önlenmesinde enfekte kişilerin tedavi edilmesi ve bu virüsle karşılaşmamış kişilerin aşılanarak bağışıklanması önemlidir. Kan bağışçıların HBsAg açısından taranması ve evrensel önlemlerin uygulanması, sağlık hizmeti ortamlarında bulaşmanın engellenmesinde önemli rol oynamış; tarama süreçlerine HBV DNA testinin eklenmesi, transfüzyonla ilişkili hastalık insidansını daha da azaltan bir uygulama olduğu belirtilmektedir (Trépo and et al, 2014). HBV enfeksiyonuna karşı güvenli ve etkili aşı 1980'li yılların başlarından beri kullanılmaktadır.. Kullanımdaki aşılardan çoğu, yalnızca HBsAg elde edilmesine dayanan rekombinant DNA teknolojisi ile yapılmaktadır (Lee and Lim, 2021).

HDV'nin tedavisinde tek terapötik seçenek olan ve uzun zamandan beri kullanılan Pegile-interferon- α (pegIFNa) ile tedavide yanıt alma düzeyi düşüktür. Klinik

değerlendirme altındaki yeni tedavi stratejileri arasında, viral giriş inhibitörü bulevirtide (BLV), Avrupa İlaç Ajansı'ndan (EMA) koşullu onay alan tek ilk ilaç olup HBsAg zarflı partiküllerin hem HBV hem de HDV için hücre giriş reseptörü olan NTCP bağlanmasını bloke eden sentetik bir N-açillenmiş pre-S1 lipopeptittir. Kombinasyon çalışmaları için yeni anti-HBV ve anti-HDV ilaçlarının kullanılabilir hale gelmesini beklerken, BLV tedavisi şu anda yönetimi zor olan kronik karaciğer hastalarının uzun vadeli prognozunu iyileştirebilecek tek mevcut anti-HDV terapötik seçenek olduğu iddia edilmektedir (Lampertico and et al., 2022).

Hepatit D'yi önleyecek bir aşı yoktur. Ancak, HBV enfeksiyonuna karşı etkili olan hepatit B aşısı ile hepatit B'nin önlenmesi, karşılaşılabilecek hepatit D enfeksiyonuna karşı da koruma sağlar. 1980'li yılların başlarında HBsAg'nin subvirion partikülleri içeren asemptomatik kronik HBV ile enfekte donörlerin toplanan plazmasından Heptavax B (Merck) ve Hevac B (Institut Pasteur) gibi ilk hepatit aşılar üretilmiş daha sonra 1986'da, aşı bilimi alanında kalıcı bir kilometre taşı olarak değerlendirilen ilk rekombinant aşı *Saccharomyces cerevisiae*'da üretilmiştir (Pattyn and et al., 2021). Başarılı bir aşılama sonrası uygun bir bağışıklık tepkisi, HBV'nin in vivo ve in vitro nötralizasyonu ile sonuçlanır ve enfeksiyona karşı korur, ancak aşı ya da antiviral tedavi sırasında ortaya çıkabilecek mutanlara karşı koruma sağlamaz (Carman et al., 1990).

HBV'den korunma stratejileri HDV için de geçerlidir. Buna göre enfeksiyon riskini azaltmak için iğne, kaşık gibi ilaç ekipmanlarını paylaşmaktan kaçınmak; cinsel yolla bulaşmayı azaltmak için prezervatif kullanmak; sterilize edilmemiş ekipmanla cilde nüfuz eden akupunktur, piercing, dövme gibi kozmetik prosedürlerden uzak durmak; başkalarının kan veya vücut sıvılarıyla temas etmeme; jilet, makas, tırnak makası, diş fırçaları gibi kişisel eşyaları enfekte kişilerle paylaşmaktan kaçınmak gerekir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Etik Onay ve Çalışma Stratejisi

Erzurum ve yöresinde 2017-2022 yılları içerisinde HBV ve HDV enfeksiyonu olanlarda HBV-DNA ve HDV-RNA prevalansını HBV ilaç direncinin boyutlarını ve bu patojenik ajanların serolojik epidemiyolojisini belirlemeyi amaçlayan çalışmamız için Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.10.2022 tarihli 679 sayı nolu yazı ile etik onay alınmıştır (Ek-1).

Hastane otomasyon sisteminden 01 Ocak 2017 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Erzurum ve yöresinde Atatürk üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Araştırma Hastanesinde HBV ve HDV enfeksiyonu nedeniyle tedaviye alınan ve ICD B16-B19 ve K73 hepatit tanı kodlarından en az biriyle sisteme girişi yapılan 8403 olgu çalışmaya dâhil edildi.

3.2. Sonuçların Sistemden Alınması ve Olguların Özellikleri

Kesitsel nitelikte bu retrospektif çalışmada, HBV ve HDV tanısı almış hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile moleküler yöntemle araştırılan HBV-DNA, HDV-RNA ve Serolojik olarak (ELISA yöntemiyle) HBsAg, Anti-HBc-IgM, HBeAg, Anti-HDV-IgM, HDVAg ve ATotal Anti-HDV test sonuçları kaydedildi. Hastaların adı, cinsiyeti, yaşı gibi demografik verileri; tanı ve ön tanı gibi klinik verileri ve laboratuvar verilerini elde etmek için ENLIL Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Modülü kullanılmıştır.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi

Laboratuvarlarımızda HBsAg serolojisi ve HBV-DNA/HDV-RNA testlerinde kullanılacak serum örnekleri, antikoagülsiz tüplere 3-10 ml alınan kan örneklerinden elde edilmekte; hepatit serolojisi kemilüminesan mikropartikül ve ELISA testleriyle ile araştırılmakta. HBV-DNA ve HDV-RNA'nın ekstraksiyonu ve PCR testleri ve serolojik testler tedarikçi firmaların önerilerine göre gerçekleştirilmektedir.

3.4. Laboratuvarıda HBV ve HDV Varlığının Araştırılması

Laboratuvarlarımızda HBV ve HDV varlığı ELISA ile serolojik olarak viral antijen ve antikorların aranması ve Real-Time PCR ile moleküler olarak viral nükleik asitlerin tespit edilmesi ile araştırılmaktadır. Laboratuvarımızda 2020 yılı ve sonrasında HBsAg, anti-HBs, HBcAb, anti-HBcIgM, HBeAg ve anti-HBe testleri Architect® (Abbott Diagnostics, Germany), kemilüminesan mikropartikül testleriyle çalışılmıştır. Bütün yıllarda HDVAg, Anti-HDV ve HDV-IgM ELISA testleri ve 1997-2019 yıllarında ise hepatit B serolojisi “DIA.PRO Diagnostic Bioprobes, San Giovanni (Milano), Italy” kitleriyle çalışılmıştır. Bu testler ve uygulamalarıyla ilgili bilgiler aşağıda sunulmuştur.

3.4.1. ELISA Test Sonuçlarını Değerlendirilmesi

Laboratuvarımızda çalışılan Architect HBsAg, bu antijenin saptanması için monoklonal anti-HBs ile kaplanmış mikropartiküller kullanan bir kemilüminesan mikropartikül immün testidir. Konsantrasyon değerleri <0.05 IU/mL olan klinik örnekler HBsAg yönünden nonreaktif; konsantrasyon değerleri $\geq 0,05$ IU/mL olan örnekler ise Architect kriterlerine göre reaktif olarak kabul edilmektedir. Başlangıçta reaktif olan tüm numuneler iki kez tekrar test edilmekte ve her iki yenilenen test değeri de reaktif değilse, hasta örneğinde HBsAg nonreaktif olarak; tekrar test değerlerinden herhangi biri reaktif ise, HBsAg reaktif kabul edilmektedir. Aynı yöntemle çalışan, HBsAg’ye karşı oluşan antikorları tespit eden Architect Anti-HBs testinde ise konsantrasyonu <10.00 mIU/mL olan numuneler nonreaktif olarak; konsantrasyon değeri ≥ 10.00 mIU/mL olanlar Architect Anti-HBs kriterlerine göre reaktif olarak kabul edilmiştir. Burada mIU/mL kısaltması mili-International Units/mililitre’yi ifade eden ölçü birimidir.

Aynı yöntemi kullanan Architect HBc IgM ve Anti-HB testlerinde tespit edilen S/CO <0.9 değeri negatif; $0.9-1.1$ değeri “şüpheli” ve >1.1 değeri pozitif olarak değerlendirilmiştir.

HBV enfeksiyonunun tanısında ve izlenmesinde yardımcı parametrelerden biri olarak kullanılan ve bir kemilüminesan mikropartikül immün testi olan Architect HBeAg ve HBeAb testlerinde, S/CO değerleri <1.000 olan numuneler, HBeAg testi nonreaktif değerlendirilmekte ve testin yenilenmesine gerek duyulmamaktadır. S/CO değerleri ≥ 1.000 olan numuneler reaktif kabul edilmekte ve ilk kez reaktif bulunan tüm numuneler bir santrifüj tüpüne aktararak ≥ 10.000 devirde 10 dakika santrifüjlendikten sonra iki kez test tekrarı yapılmaktadır. İki test değeri de reaktif değilse, HBeAg nonreaktif; tekrar test değerlerinden herhangi biri reaktif ise, HBeAg kriterlerine göre HBeAg reaktif olarak değerlendirilmiştir.

Laboratuvarımızda, DIA.PRO; Diagnostic Bioprobes, San Giovanni (Milano), Italy kitleriyle ELISA yöntemiyle çalışılan HDV Ag, HDV Ab ve HDV IgM testleri ve HBV testlerinden HBsAg, HBcAb, HBc-IgM, HBeAg ve HBeAb testleri sonucunda bu testlerden tespit edilen S/CO <0.9 değeri negatif; 0.9-1.1 değeri “şüpheli”, 1.1’den büyük değerler ise pozitif olarak rapor edilmektedir. HBsAb (Anti-HBs) testinden ise testten alınan 10 mIU/ml’den düşük konsantrasyon değerleri negatif; 10 mIU/ml’den yüksek değerler pozitif olarak rapor edilmiştir.

3.4.2. Moleküler Tanı

HBV-DNA varlığının araştırılmasında HBV-DNA’sının kantitasyonu için in-vitro nükleik asit amplifikasyonu temeline dayanan HBV Rotor-Gene® PCR Kitleri (Qiagen GmbH, Hilden Almanya) kullanılmıştır. Kit bileşenleri kullanılıncaya kadar -20 °C’de tutulmuş, kullanılan kit atıkları ve klinik örnekler otoklavlandıktan sonra uygun atık kaplarında kırmızı plastik torbalara konarak tıbbi atık yönetim kurallarına uygun şekilde imha edilmek üzere geçici depolama alanlarına gönderilmiştir.

Hastanemizde HBV-DNA testi için gerekli kan örnekleri testi isteyen kliniğin talebi sonrasında kan alma ünitesinden 5-10 ml kadar EDTA’lı tüplere alınmaktadır.

Alınan bu tam kan örnekleri en geç 6 saat içerisinde 20 dakika 800-1600 x g hızında santrifügasyonla elde edilen plazma, steril polipropilen tüplere aktararak çalışılncaya kadar buzdolabında tutulmaktadır. Viral DNA'nın saflaştırılma işlemi QIAamp DSP Virüs Kiti El kitabındaki talimatlara göre yapılmaktadır.

3.6. Nükleik Asit Ekstraksiyonu

Hastalara serumlarından DNA izolasyonu serum, plazma, BOS, idrar, solunum örnekleri gibi vücut sıvılarından viral DNA ve RNA'nın eş zamanlı saflaştırılması için tam otomatik bir prosedür sağlayan EZ1 virus minikit v2.0 (Qiagen, Almanya) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda EZ1 AdvancedXL (Qiagen, Almanya) otomatik nükleik asit izolasyon cihazında yapıldı. Bu cihaz Ssilika kaplı manyetik parçacık teknolojisini kullanmaktadır. Ekstraksiyon işleminde serum veya plazma örnekleri (100 µl, 200 µl veya 400 µl) alete yüklendi ve viral nükleik asitler, otomatikleştirilmiş EZ1&2 Virus prosedürünü takiben tek adımda saflaştırıldı Viral nükleik asitler 150 µl, 120 µl, 90 µl veya 60 µl'lik bir hacimde ayrıştırılarak PCR için kullanıma hazır hale getirildi.

3.7. Real–Time PCR Analizleri

3.7.1. HBV-DNA Tespiti

İşlem PCR tüplerinin 2-8°C'ye ayarlanmış soğutma bloğunun adaptörlerine yerleştirilerek başlatıldı. Her PCR tüpüne HBV RG/TM Master + HBV RG/TM IC karışımından 30 µl pipetlendi. Sonrasında elüsyon yapılmış örnek DNA'sından 20 µl eklenerek toplam 50 µl'lik hacim elde edildi. Sonra PCR tüpleri kapatıldı, Rotor-Gene cihazının kilitleme halkası rotorun üzerine getirilerek tüplerin yanlışlıkla açılması önleildi. Cihazda, talimatlar doğrultusunda çalışma profili düzenlenerek PCR çalışması başlatıldı. Çalışma bittiğinde veriler analiz edildi ve viral DNA miktarı belirlenerek pozitif ve negatif PCR örnekleri tespit edildi.

3.7.2. HDV-RNA Tespiti

HDV-RNA, Fluorion® HDV QLP 1.0 real-Time PCR kitleriyle araştırılmıştır. Kitin bileşenleri -20°C’de muhafaza edilmiş, PCR hazırlanırken oda sıcaklığında 20 dakikadan fazla tutulmamış, dedeksiyon miks içerikleri ışığa 2 dakikadan fazla maruz bırakılmamıştır. Fluorion HDV QLP 1.0 test kitleri Real-Time PCR esasına göre HDV-RNA’yı oligonükleotit probalar üzerine yerleştirilmiş floresan boyalar aracılığıyla saptamaktadır. Laboratuvarımızda test işlemi, aşağıdaki aşamalar düzeninde kit üretici firmasının önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmektedir:

1. RNA izolasyonu: izolasyon HDV QLP 1.0 real-Time PCR kiti ile 3 bölümde izolasyon sistemlerinde kullanılmak üzere optimize edilmiştir. DNA izolasyonu kit üreticisinin talimatları uyarınca yapıldı.

2. PCR işlemi: Pozitif ve negatif kontroller duplike, çalışılacak örnekler ise triplike olarak çalışıldı. Tüm kit bileşenleri test başlamadan yarım saat öncesinden oda sıcaklığına alınarak çözülmesi sağlandı. PCR tüplerine 20 µl master miks pipetlendi ve 5 µl RNA (örnek, pozitif kontrol, negatif kontrol) eklendi. Daha sonra Fluorion Dedeksiyon Sistemi, üretici firma talimatlarına göre reverz transkripsiyon, HotStar Taq DNA polimerazı aktive etmek için ilk denatürasyon, iki aşamalı amplifikasyon ve son inkübasyondan oluşan protokole göre programlandı.

3. Veri analizi: Termal protokol sona erince Fluorion Dedeksiyon Sistemi yazılımı temel döngüleri ve eşiği otomatik olarak hesaplar. Kanal 1 (FAM) satırında eşiği geçen örnekler pozitif olarak eşiği aşamayan örnekler negatif olarak kabul edilir. Negatif kabul edilen örnekler, testin 3.5×10^2 kopya/ml olan saptama sınırının altında RNA yüküne sahip olduğu kabul edilir.

3.8. PyroStar HBV Direnç Testi

PyroStar HBV Direnç testi, hepatit B virüsü, polimeraz geninin 169, 173, 180, 181, 184, 194, 202, 204, 236 ve 250 kodonlarındaki mutasyonların saptanmasını sağlayan bir moleküler yöntemdir. Test, biri 169, 173, 180, 181, 184 ve 194 kodonlarındaki mutasyonları ve ikincisi 202, 204, 236 ve 250 kodonlarındaki mutasyonları saptamak için kullanılan 2 PCR testinden oluşur. Polimeraz geninin HBV'ye özgü bölgeleri PCR ile ayrı ayrı amplifiye edilir ve tanımlanan bölge üzerinden dizilenir. Test prosedürünün tamamı iki adımdan oluşur: (1) PCR ile saflaştırılmış DNA'dan HBV'ye özgü nükleik asidin amplifikasyonu. (2) HBV dizisine özgü primerler ile 169, 173, 180, 181, 184, 194, 202, 204, 236 ve 250 kodonlarındaki mutasyonların piroseklama ile saptanması.

Test işlemi aşağıdaki aşamalar düzeninde kit üretici firmasının önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir:

1. HBV-DNA izolasyonu: HBV-DNA'nın amplifikasyonu PCR1 ve PCR2 olmak üzere iki PCR işleminden sonra başarılmış; elde edilen amplifikatlar HBV polimeraz genindeki mutasyonların saptanmasında piroseklama işleminde şablon olarak kullanılmıştır.

2. HBV DNA amplifikasyonu ve Piroseklama: HBV DNA amplifikasyonunda toplam 260 µl hacminde master miks Master A ve Master B karışımından PCR Master miksi hazırlandı. Reaksiyon tüpüne Master miks karışımından 20 µl pipetlendi ve üzerine nükleik asit ekstraksiyonundan elüate edilmiş örnekten 10 µl alınıp programlanmış Rotor-Gene Q (Qiagen, Almanya) cihazında PCR amplifikasyonu yapıldı. İlaçlara dirençli mutantlar, PyroMark Q24 Workstation (Qiagen) cihazında, içerikleri Tablo3.1'de verilen altı farklı primerle Piroseklama yöntemiyle araştırıldı.

Table 3.1. Pirosekanslamada Kullanılan Primerler

Primer no	Hedef varyant	Sekans
Primer 1	169 ve 173	CACGTCATAGTAGTCTGCTGAGC
Primer 2	180, 181 ve 184	TAGCTACTGAGCCATGAGACG
Primer 3	194	AGTCTGACGCACACTGA
Primer 4	202 ve 204	CGTATCATAGACTGAGCAGACAAGTG
Primer 5	236	TAGTCAGACTGTACTAGC
Primer 6	250	TGATCGATATGCATCGAGTGTAGAGTAGTA

3. Verilerin analizi: DNA polimeraz, ATP-sülfüril, apiraz ve lusiferaz içeren enzim karışımı, adenozin 5'fosfosülfat ve lusiferin içeren substrat karışımı ve dNTP'ler (dATPaS, dTTP, dCTP ve dGTP) PyroMark Q24 Workstation (Qiagen) cihazının kuyucuklarına ilave edildi Cihazda tespit edilen her bir pozitif numunenin on kodon bölgesinin DNA dizileri, bunların vahşi tip ve mutant tip HBV ilaca dirençli mutasyon dizileri ile karşılaştırılarak analiz edildi. Tablo 3.2. En sık görülen dirençli HBV varyantları için çapraz direnç verilerini göstermektedir. Çalışmamızda HBV varyantları, suşların direnç sonuçlarına göre bu tablodan yararlanılarak belirlenmiştir. Duyarlılık düzeyleri S (duyarlı), I (orta/azalmış duyarlılık) ve R (dirençli) olarak gösterilmiştir.

Table 3.2. En sık görülen dirençli HBV varyantları için çapraz direnç verileri

HBV Varyantları	Lamuvudin	Telbivudin	Entekavir	Adefovir	Tenofovir
Wild tip	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I/S	S
A181T/V	I	I	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
A181T/V + N236T	R	R	S	R	I/R
L180M + M204V/I +/- 1169T +/- V173L +/- M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I +/- T184G +/- S202I/G	R	R	R	S	S

3.9. İstatistiksel Analizler

Hasta bilgileri ve laboratuvar sonuçları Mac için Microsoft Excell (sürüm 16.70) programına girilmiş ve tablo ve grafikler bu program ile oluşturulmuştur. Olguların yaşlarının ortalama değerleri ve standart sapmaları gibi tanımlayıcı analizler bu programın analiz araçları üzerinden gerçekleştirilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkinin araştırılmasında SPSS 25.0 programında Ki-Kare (χ^2) testi kullanılmış ve $p < 0,05$ değerleri saptanması sonucunda sonucun anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında 2017-2022 yıllarını kapsayan altı yıllık süreç içinde yaşları 0-92 arasında ve yaş ortalaması 45.55 olan 8599 olgunun HBV-DNA ve HDV-RNA'sı ile bu virüslerin serolojik göstergeleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bu kesitsel çalışmada, 7752 olguda HBV-DNA araştırılmış ve 5224 (%67.4) pozitif sonuç elde edilmiştir. Aynı yıllar içinde 1611 olgunun HDV-RNA'sı 126 olguda (%7.8) pozitif bulunmuştur. HBV-DNA ile HDV-RNA'nın serolojik belirteçler arasındaki ilişki Tablo 4.1'de verilmiştir. HBV-DNA ve HDV-RNA araştırılması istenen hastaların %84.4'ünde HBsAg; %10.1'inde anti-HBs; %16.2'sinde anti-HBc ve %9.5'inde HBeAg pozitif bulunmuştur. HDVAg, Total anti-HDV ve Anti-HDV-IgM pozitifliği ise sırasıyla %0.6, %9.6 ve %0.4 olmuştur.

Tablo 4.1. Çalışmamızın Moleküler ve Serolojik Sonuçları

Serolojik Göstergeler	n	Pozitif (n %)	Negatif (n %)	Şüpheli (n %)
HBV-DNA	7752	5224 (67.4)	2528 (32.6)	-
HDV-RNA	1611	126 (7.8)	1485 (92.8)	-
HBsAg	8599	7256 (84.4)	1337 (15.5)	6 (0.1)
Anti-HBs	8136	820 (10.1)	7316 (89.9)	-
Anti-HBc	6721	1088 (16.2)	5593 (83.2)	40 (0.6)
Anti-HBc-IgM	3467	415 (12.0)	2988 (86.2)	64 (1.8)
HBeAg	7674	730 (9.5)	6877 (89.6)	67 (0.9)
Anti-HBe	7666	1860 (24.3)	5782 (75.4)	24 (0.3)
HDVAg	4681	28 (0.6)	4634 (99.0)	19 (0.4)
Total Anti-HDV	7226	696 (9.6)	6462 (89.4)	68 (0.9)
Anti-HDV-IgM	2389	10 (0.4)	2374 (99.4)	5 (0.2)

Altı yıllık süreç içinde HBV-DNA erkeklerin %38.8’inde, kadınların %28.6’sında, HDV-RNA ise erkeklerin %5.0’inde, kadınların ise %2.8’inde pozitif olduğu; her iki moleküler inceleme sonucunun erkeklerde kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik gösterdiği tespit edilmiştir. Tablo 4.2, HBV-DNA ve HDV-RNA pozitifliğinin cinsiyetlere göre dağılımını vermektedir.

Tablo 4.2. Cinsiyetlere Göre HBV-DNA ve HDV-RNA Pozitifliği

Cinsiyet	HBV-DNA (N= 7752)		HDV-RNA (N= 1611)	
	Pozitif (n %)	Negatif (n %)	Pozitif (n %)	Negatif (n %)
Kadın	2216 (28.6)	928 (12.0)	45 (2.8)	560 (34.8)
Erkek	3008 (38.8)	1600 (20.6)	81 (5.0)	925 (57.4)
Toplam	5224 (67.4)	2528 (32.6)	126 (7.8)	1485 (92.2)
Kadın ve erkekler arasında HBV-DNA sonuçları karşılaştırıldığında: $\chi^2=23.045$; $p < 0.00001$				
Kadın ve erkekler arasında HDV-RNA sonuçları karşılaştırıldığında: $\chi^2=0.197$; $p = 0.65687$				

Çalışmamızda 87 olguda hem HBV-DNA hem de HDV-RNA pozitif; 463 olguda her iki moleküler marker negatif bulunmuştur. HBV-DNA pozitifken, HDV RNA negatif olgu sayısı 1015; HBV-DNA negatifken, HDV RNA pozitif olgu sayısı ise 38’dir. Olguların 6149’ünde yalnızca HBV-DNA, 8’inde ise yalnızca HDV-RNA araştırılmış; bu çalışmada toplamda 3145 kadın ve 4615 erkek olgunun moleküler ve serolojik sonuçları değerlendirilmiştir. Tablo 4.3’te, çalışmamızda tespit ettiğimiz HBV-DNA ve HDV-RNA kombinasyonları ve bu kombinasyonların cinsiyetlere göre dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Cinsiyetlere Göre HBV-DNA ve HDV-RNA Birlikteliği*

HBV-DNA / HDV-RNA ilişkisi	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
HBV-DNA (+), HDV RNA (+)	30 (0.4)	57 (0.7)	87 (1.1)
HBV-DNA (-), HDV RNA (-)	155 (2.0)	308 (4.0)	463 (6.0)
HBV-DNA (+), HDV RNA (-)	404 (5.2)	611 (7.9)	1015 (13.1)
HBV-DNA (-), HDV RNA (+)	15 (0.2)	23 (0.3)	38 (0.5)
Yalnız HBV-DNA	2540 (32.7)	3609 (46.5)	6149 (79.2)
Yalnız HDV-RNA	1 (0.0)	7 (0.1)	8 (0.1)
Toplam	3145 (40.5)	4615 (59.5)	7760 (100.0)

* Oranlar toplam olgu sayısı (7760) üzerinden hesaplanmıştır.

Altı yıllık süreç içerisinde hepatotropik hepatit şikâyetleri ile hastaneye kabul edilen olguların yaş gruplarına göre HBV-DNA ve HDV-RNA pozitiflik oranları Tablo 4.4'te verilmiştir. HDV yönünden moleküler tetkik istenen 0-17 yaş arasındaki olgu sayısı yalnızca 3 kişi olmuş ve bunların üçünden de negatif sonuç alınmıştır. Aynı şekilde HBV-DNA için tetkik istenen olgu sayısının da bu yaş grubunda, daha yukarı yaşlara oranla düşük olduğu görülmüştür. HBV-DNA pozitifliği en fazla 18-39 yaş grubunda gözlenmiş bunu 40-64 ve 65 ve üzeri yaşlar takip etmiştir. HDV-RNA pozitifliği ise toplamda (%67.4 / %7.8) neredeyse 9 kat kadar yüksek olduğu tespit edilmiştir. HBV-DNA pozitifliği 40-64 yaş grubunda, HDV-RNA pozitifliği ise 65 ve üzeri yaşlarda diğer yaş gruplarına göre anlamlı bir yükseklik gösterdiği görülmüştür.

Tablo 4.4. Yaş Gruplarına Göre HBV-DNA ve HDV-RNA Pozitifliği

Cinsiyet	HBV-DNA (N= 7752)		HDV-RNA (N= 1611)	
	Pozitif (n %)	Negatif (n %)	Pozitif (n %)	Negatif (n %)
0-17	22 (57.9)	16 (42.1)	-	3 (100)
18-39	2002 (75.8)	640 (24.2)	10 (2.5)	393 (97.5)
40-64	2794 (64.2)	1560 (35.8)	92 (8.5)	991 (91.5)
65 ve üzeri	406 (56.5)	312 (43.5)	24 (19.7)	98 (80.3)
Toplam	5224 (67.4)	2528 (32.6)	126 (7.8)	1485 (92.2)
Yaş grupları arasında HBV-DNA sonuçları karşılaştırıldığında: $\chi^2=145.054$; $p < 0.00001$				
Yaş grupları arasında HDV-RNA sonuçları karşılaştırıldığında: $\chi^2=40.317$; $p = 0.65687$ (bu hesaplamaya 0-17 yaş grubu dâhil edilmemiştir).				

HBV-DNA pozitif ve negatif olgularda serolojik belirteçlerin dağılımı Tablo 4.5'te verilmiştir (şüpheli pozitiflikler pozitif olarak değerlendirilmiştir). Tabloda görüldüğü gibi HBV-DNA pozitif olguların %97.7'sinde; negatif olguların ise %75.6'sında HBsAg pozitif bulunmuştur. Anti-HBs için bu oranlar sırasıyla %2.5 ve %17.0; anti-HBc için %10.0 ve %21.2; anti-HBc-IgM için %19.6 ve %5.2; HBeAg için %13.5 ve %4.8 ve anti-HBe için %18.1 ve %29.7 olarak hesaplanmıştır. HDV markerleri olan HDVAg, total HDV-Ab ve HDV-IgM HBV-DNA pozitifliği ve negatifliğine ilişkin sonuçlara baktığımızda HBV-DNA pozitif olanlarda sırasıyla % 0.7, %8.6 ve %0.7; HBV-DNA negatif olanlarda ise aynı sırayla %1.4, %12.7 ve %0.5 olduğu görülmektedir.

Tablo 4.5. HBV-DNA ve Seroloji Sonuçları

Serolojik	HBV-DNA pozitif		HBV-DNA negatif	
Göstergeler	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
HBsAg	5106 (97.7)	118 (2.3)	1911 (75.6)	617 (24.4)
Anti-HBs	127 (2.5)	4893 (97.5)	412 (17.0)	2008 (83.0)
Anti-HBc	416 (10.0)	3764 (90.0)	438 (21.2)	1624 (78.8)
Anti-HBc-IgM	388 (19.6)	1595 (80.4)	56 (5.2)	1022 (94.8)
HBeAg	674 (13.5)	4335 (86.5)	111 (4.8)	2181 (95.2)
Anti-HBe	904 (18.1)	4085 (81.9)	686 (29.7)	1620 (70.3)
HDVAg	21 (0.7)	3034 (99.3)	20 (1.4)	1361 (98.6)
Total HDV-Ab	414 (8.6)	4409 (91.4)	272 (12,7)	1866 (87,3)
HDV-IgM	10 (0.7)	1426 (99.3)	4 (0.5)	757 (99.5)

HDV-RNA pozitif ve negatif olgularda serolojik belirteçlerin dağılımı ise Tablo 4.6’da verilmiştir (şüpheli pozitiflikler pozitif olarak değerlendirilmiştir). Tabloda görüldüğü gibi HDV-RNA hem pozitif hem de negatif olguların %93.7’sinde HBsAg pozitif bulunmuştur. Anti-HBs için bu oranlar sırasıyla %0.8 ve %4.1; anti-HBc için %20.8 ve %9.4; anti-HBc-IgM için %7.0 ve %12.1; HBeAg için %20.6 ve %9.6 ve anti-HBe için %46.8 ve %16.2 olarak hesaplanmıştır. HDVAg, total HDV-Ab ve HDV-IgM’nin HDV-RNA pozitifliği ve negatifliğine ilişkin sonuçlara baktığımızda HDV-RNA pozitif olanlarda sırasıyla % 0.0, %94.9 ve %0.0; HBV-DNA negatif olanlarda ise sırasıyla %1.3, %23.6 ve %0.0 olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.6. HDV-RNA ve Seroloji Sonuçları

Serolojik	HDV-RNA pozitif		HDV-RNA negatif	
Göstergeler	Pozitif (n %)	Negatif (n %)	Pozitif (n %)	Negatif (n %)
HBsAg	118 (93.7)	8 (6.3)	1392 (93.7)	93 (6.3)
Anti-HBs	1 (0.8)	122 (99.2)	59 (4.1)	1390 (95.9)
Anti-HBc	20 (20.8)	76 (79.2)	122 (9.4)	1171 (90.6)
Anti-HBc-IgM	5 (7.0)	66 (93.0)	93 (12.1)	676 (87.9)
HBeAg	22 (20.6)	85 (79.4)	137 (9.6)	1293 (90.4)
Anti-HBe	52 (46.8)	59 (53.2)	231 (16.2)	1199 (83.8)
HDVAg	-	70 (100.0)	14 (1.3)	1048 (98.7)
Total HDV-Ab	112 (94.9)	6 (5.1)	335 (23.6)	1084 (76.4)
HDV-IgM	-	44 (100.0)	-	441 (100.0)

HBV-DNA ve HDV-RNA koenfeksiyonu tespit edilen olgularda hepatit serolojisi sonuçları Tablo 4.7’de verilmiştir. Bu olgularda en yüksek pozitiflik HBsAg’dan alınmış bu sero-göstergeyi sırasıyla anti-HBe, HBeAg ve anti-HBc takip etmiştir. En düşük pozitiflik ise % 1.2 oranıyla anti-HBs’den alınmıştır.

Tablo 4.7. HBV-DNA ve HDV-RNA Koenfeksiyonunda Seroloji Sonuçları

Sero-göstergeler	HBV-DNA + HDV-RNA pozitif	
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
HBsAg	83 (95.4)	4 (4.6)
Anti-HBs	1 (1.2)	84 (98.8)
Anti-HBc	17 (26.2)	48 (73.8)
Anti-HBc-IgM	5 (10.0)	45 (90.0)
HBeAg	22 (30.6)	50 (69.4)
Anti-HBe	36 (47.4)	40 (52.6)
HDVAg	-	53 (100.0)
Anti-HDV-IgM	-	32 (100.0)
Total Anti-HDV	6 (7.5)	74 (92.5)

Altı yıllık süreç içerisinde HBV-DNA tespit edilen farklı olgulardan istenen HBV ilaç direnç sonuçları Tablo 4.8’de verilmiştir. Çalışmaya 1000 IU/ml’nin altında HBV-DNA tespit edilen olgular dâhil edilmemiştir. Sonuçta hepatit B tedavisinde yaygın kullanılan ilaçların hepsine duyarlılığı araştırılan 30 örnek değerlendirilmiştir. Serumlarında yeterli ünitelerde tespit edilen HBV-DNA’lara karşı en etkili ilaçların lamuvidin (LAM) ve adefovir (ADV) (%100.0) olduğu en fazla direncin ise %16.7 oranıyla telbivudine ardından %10.0 oranıyla tenofovir ve %6.7 oranıyla da entakavire karşı gözlendiği tespit edilmiştir.

Tablo 4.8. HBV İlaç Direnci

Antiviral	Dirençli (n %)	Duyarlı (n %)
Lamivudin	0 (0.0)	30 (100.0)
Adefovir	0 (0.0)	30 (100.0)
Entekavir	2 (6.7)	28 (93.3)
Tenofovir	3 (10.0)	27 (90.0)
Telbivudin	5 (16.7)	25 (83.3)



5. TARTIŞMA

Dünya çapında HBV'nin 300 milyon, HDV'nin ise 12 ila 72 arasında insanı etkilediği tahmin edilmektedir (Sausen, and et al., 2022). HDV endemikliği, artan nüfus yaşam tarzları ve ekonomik düzeyler nedeniyle virüsün tanımlanmasındaki ilerlemeler, HBV replikasyonunu baskılamak için HBV nükleisit analoglarının kullanılması ve evrensel HBV aşılama programlarının uygulanmasına bağlı olarak 50 yılı aşkın bir süredir giderek azaldığı belirtilmektedir (Sagnelli, and et al., 2021). Dünyada önemli bir mortalite nedeni olan; enfeksiyonları siroz ve hepatoselüler karsinom gibi şiddetli karaciğer hastalıklarına kadar ilerleyen bu patojenlerin oluşturduğu bağışık yanıtın izlenmesi hepatitin sürveyansı ve yönetilmesinin kurulmasında anahtar rol oynar. Bu nedenle Altı yıllık süreyi kapsayan retrospektif kesitsel çalışmamızda HBV ve HDV tanısında ve izleminde önem arz eden moleküler ve serolojik göstergeler arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Erzurum için HBV ve HDV'nin moleküler ve serolojik prevalansının birlikte değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir. Son altı yılı kapsayan sonuçların değerlendirildiği retrospektif çalışmamız ile bu eksikliğin giderilmesine ve hepatit B ve D epidemiyolojik verilerine katkı sunulduğu kanaatindeyiz.

Hepatit B'yi diğer viral ajanların neden olduğu hepatitlerden klinik olarak ayırmak mümkün olmadığı için tanının mikrobiyoloji laboratuvarında doğrulanması tedavinin yönlendirilmesi ve takibi açısından önemlidir. Laboratuvarlarımızda HBV ve HDV varlığı nükleik asit tanılamasına dayalı moleküler ve HBsAgs, anti-HBs, HBcAg, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe antijen ve antikorlarının aranmasına yönelik serolojik yöntemlerle araştırılmaktadır.

Çalışmamızda HBV-DNA yönünden %67.4 oranında pozitif sonuç elde edilmiştir. HDV-RNA ise olguların %7.8 pozitif bulunmuştur. HBV-DNA ve HDV-RNA hastaların %84.4'ünde HBsAg; %10.1'inde anti-HBs; %16.2'sinde anti-HBc ve

%9.5'inde HBeAg pozitif bulunmuştur. HDVAg, Total anti-HDV ve Anti-HDV-IgM pozitifliği ise sırasıyla %0.6, %89.2 ve %0.4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda HBV-DNA pozitif olguların %97.7'sinde; negatif olguların ise %75.6'sında HBsAg pozitifliği tespit edilmiş; anti-HBs için bu oranların sırasıyla %2.5 ve %17.0; anti-HBc için %10.0 ve %21.2; anti-HBc-IgM için %19.6 ve %5.2; HBeAg için %13.5 ve %4.8 ve anti-HBe için %18.1 ve %29.7 olduğu hesaplanmıştır. HDV göstergelerinden HDVAg, total HDV-Ab ve HDV-IgM HBV-DNA pozitifliği ve negatifliğine ilişkin sonuçlara baktığımızda HBV-DNA pozitif olanlarda sırasıyla % 0.7, %91.4 ve %0.7; HBV-DNA negatif olanlarda ise aynı gösterge sırasıyla %1.4, %87.3 ve %0.5 olduğu görülmüştür.

Bölgesel değişiklik gösteren HBsAg prevalansının, dünyada total olarak %3.5; Türkiye'de ise bu oranın farklı çalışmalarda %4 civarında olduğu bildirilmiştir (Türker ve ark., 2022). Van'da sağlıklı kan donörlerinde 1985-1989 yılları içinde HBsAg prevalansının % 8.7 olduğu bildirilmiştir (Hacıbektaşoğlu, ve ark., 1990). Gaziantap ilinde 2019-2021 yıllarını kapsayan üç yıllık süreçte HBsAg prevalansının %2.3, anti-HBs prevalansının da %55.4 olduğunu rapor etmişlerdir (Doğantekin and Doğantekin, 2023). Bu çalışmada ülkemizde yapılan bir meta-analiz çalışmasının sonuçları verilmiş; HBsAg seroprevalansının Türkiye'de %6.72; anti-HBs seroprevalansının ise %20.6-52.3 arasında bulunduğu alıntılanmıştır. İzmir'de gebelerde hepatit B prevalansı üzerine yapılan derleme çalışmasında ülkemizde HBsAg prevalansı %4,6 iken gebelerdeki görülme sıklığının %1.5-4.3 arasında olduğu endemisiteye bağlı olarak prevalansın %20'e kadar yükselebildiği belirtilmektedir (Doğan, and Baştarcan, 2021). Bu derleme yazısında HBsAg pozitif anneden doğan bebekler tedavi edilmediklerinde %65-90 oranında kronik hepatit B taşıyıcısı olabildiği ve ileri yaşlarda kronik hepatit B ve hepatoselüler kanser riskiyle karşılaşabildiği vurgulanmış ve ayrıca gebe ve bebeklerdeki hepatit B prevalansının ülke prevalansını doğrudan etkilediğine dikkat çekilmiştir.

HBV DNA'nın tespit edilebilir seviyelerde olması hâlinde, HBeAg-negatif olgularda daha şiddetli karaciğer hasarının olabileceğini; yüksek HBV-DNA miktarlarının, bu hastalarda daha yüksek inflamasyon ve daha yüksek ALT seviyeleri ile ilişkili olacağı ve ayrıca, karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivitenin kronik hepatit B'de viral replikasyonla her zaman paralel olamayacağı belirtilmektedir (Yalçın ve ark., 2003). Çalışmamızda serum ALT seviyelerinin ve HBV-DNA ile ilişkisi araştırılmamıştır, ancak Serum HBV-DNA düzeylerinin, hepatit B tanısında özgün ve etkili bir gösterge olarak değerlendirilmektedir. HBV-DNA ve HDV-RNA'nın tespit edildiği olgularda, Türkiye ortalamasının üzerinde bir insidansa sahip olduğu tespit edilen HBsAg varlığı bu virüslerin hasta vücudunda bulunduğunu, ileri karaciğer hastalıklarına dönüşme ve başka olgulara enfeksiyonun bulaştırılma riskinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Hepatit B tanısında HBeAg, yüksek düzeyde viral replikasyon ve enfektivite ile ilişkili serolojik bir belirteç olup serumdaki pozitifliğinin, yüksek düzeyde HBV-DNA ile ilişkili bir gösterge olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, HBeAg ve HBV-DNA seviyeleri arasında gerçekten niceliksel bir ilişkinin tam anlamıyla henüz kurulamadığı ifade edilmektedir (Chen, and et al., 2017). Ayrıca HBV-DNA testlerinin kullanıma girmesiyle birlikte, viral replikasyon kaybı olmaksızın anti-HBe'nin oluştuğunu gösteren hastaların tespit edildiği, bu olguların HBV-DNA'larının incelenmesi ile prekor/kor, S ve polimeraz genleri üzerinde mutasyonların tespit edildiği belirtilmektedir (Özdemir ve ark, 2001). Antikor oluşumunu sağlayan bu bölgelerde ortaya çıkan mutasyonlar nedeniyle HBsAg'nin antijenik özelliği değişebilmekte ve sonuçta oluşan anti-HBs'ler genetiği değişen virüsün nötralize edilmesinde başarılı olamamaktadır. Yaptığımız çalışmada HBV-DNA yönünden bulunan pozitiflik oranı ile düşük seviyede saptanan HBeAg pozitiflik oranları karşılaştırıldığında HBeAg tespit edilemeyen olguların önemli bir

kısımında viral replikasyonun devam ettiği anlaşılmakta; bu sonucun bir kısmının mutasyon kaynaklı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Anti-HBc antikorlarının varlığı tespit edilen olguların önceden HBV ile temas ettiğini; anti-HBc-IgM varlığının genellikle vücutta aktif olarak HBV'nin var olduğunu gösteren önemli göstergelerdir. Anti HBc-IgG, HBV'den kurtulan kişilerde uzun yıllar hatta ömür boyu tespit edilebilmektedir. Erzurum ilindeki olguların %16.2'sinin böyle bir süreci geçirdiği ya da içinde olduğu anlaşılmaktadır.

Erzurum'da HDVAg prevalansının %0.6 olduğu buna karşın total anti HDV antikorlarının olguların neredeyse 9/10'unda pozitif olduğu Anti-HDV-IgM pozitifliğinin ise HDVAg'ye yakın ancak daha düşük oranlarda bulunmuştur. Bu sonuçlar, Erzurum'da yaşayan olgularda karaciğer hasarı olanların sayısının düşük olduğuna da işaret etmektedir. Van, Konya, Manisa bölgelerinde HBV ile enfekte kişilerin yaklaşık %20'sinde HDV enfeksiyonu olduğuna dikkat çekilerek delta hepatitin ülkemiz için ciddi bir sağlık sorunu olduğu belirtilmekte; Ankara'da bu oranın %2,3 olduğu bildirilmektedir (İskender ve ark., 2006). Dünyanın önemli bir kısmında (Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Orta Afrika, Güney Amerika'nın kuzey kesimi, Rusya ve Doğu Avrupa) HBsAg-pozitif olgularda yüksek bir anti-HDV prevalansının bulunduğu belirtilmiş; Delta Hepatit prevalansına ilişkin yakın tarihli bir meta-analizde Sahra-altı ülkeleri içinde Orta Afrika'nın %25.6'lık genel bir HDV seroprevalansı ile en çok etkilenen bölge olduğu belirtilmiştir. Kamerun'da hamileler, fahişeler, transfüzyonlu orak hücreli hastalar, tıp öğrencileri ve sarılıktan muzdarip insanların dâhil olduğu popülasyonda %27.3 oranında ve sağlıklı bireyler arasında %6.5 oranında yaygınlık gösterdiği ifade edilmiştir (Noubissi-Jouegouo, et al., 2019).

Hepatit D'nin küresel epidemiyolojisinin, hepatit B'ye karşı aşılamanın yaygın uygulanışı sonucu değiştiği genel kabul gören bir durumdur. HBV'nin kontrolünde düşük

gelirli ülkeler göre daha başarılı olan yüksek gelirli endüstrileşmiş ülkelerde hepatit D'nin ilerlemiş karaciğer fibrozu olan yerli hastalardan oluşan ileri yaşlardaki bir kohorttan oluştuğu; yeni enfeksiyonların çoğundan endemik ülkelere gelen daha genç bir göçmen kuşağının sorumlu olduğu iddia edilmektedir (Rizzetto, et al., 2021). Şunu belirtmek gerekir ki; HDV, enfeksiyon için HBV'ye bağlıdır ancak son çalışmalarda, HDV yayılımının HCV gibi diğer yardımcı virüsler tarafından da desteklenebileceği gösterilmiştir (Roggenbach, and et al., 2021).

Çalışmamızda HBV-DNA, erkeklerin %38.8'inde, kadınların %28.6'sında; HDV-RNA ise erkeklerin %5.0'inde, kadınların ise %2.8'inde pozitif olduğu; her iki moleküler inceleme sonucunun erkeklerde kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik gösterdiği tespit edilmiştir.

Kore'de yapılan bir çalışmada HBs Ag pozitif bireylerin genel prevalansının %5,0 olduğu erkekler ve kadınlar arasında HBs Ag pozitifliği prevalansında anlamlı bir fark olduğu; yine Anti-HBc'nin genel pozitif oranının %52.1' olduğu ve erkeklerde kadınlardan daha yüksek tespit edildiği belirtilmektedir. Bu çalışmada, HBsAg negatifken anti-HBs ve anti-HBc sıklığında erkekler ve kadınlar arasında anlamlı bir fark gözlenmediği, ancak anti-HBs pozitif olgularda bu serolojik göstergelerin sıklığının erkeklerde daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca farklı yaş grupları arasında tek başına anti-HBc prevalansı karşılaştırıldığında, yaşla birlikte arttığı, en düşük ≤ 20 yaş grubunda (%0.7) ve en yüksek de >80 yaş grubunda (%24.2) görüldüğü rapor edilmiştir (Kang, et al., 2010).

Günümüzde elde edilen verilere göre HBV enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri açısından önemli cinsiyet farklılıkları olduğunu gösterdiğini söylemek mümkündür. Bunun örnekleri arasında doğumda aşılana ve 18 yıldan fazla izlenenlerde kronik HBV enfeksiyonu erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğü (%10.7'ye karşı

%4.4;) HBV ile ilişkili karaciğer kanserlerinin, erkeklerde kadınlara göre 5-7:1 oranında çok daha yaygın olduğu; HBV ile ilişkili karaciğer hastalıkları ve karaciğer hastalığına bağlı ölüm prevalansının erkeklerde kadınlara göre çok daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Liu M, and et al., 2022). Güney İran'da seropozitif Afgan göçmenler arasında HBV-DNA pozitifliği %79.7 bulunmuş pozitif olguların %72.5'inin erkek, %27.5'inin de kadın olduğu rapor edilmiştir (Behzadi, and et al., 2014). Nijerya'da yapılan bir çalışmada, ELISA ile HBsAg negatif olduğu tespit edile olguların %46.6'sının erkeklerden oluştuğu ve bunlarda HBV-DNA'nın tespit edilemediği, %53.4'ünün kadınlardan oluştuğu ve %0.8 oranında bir pozitiflik tespit ettiklerini ve ayrıca 20-29 yaşlarda %35.6, 30-39 yaşlarda %30.6 ve 70 yaş ve üstü grupta %2.3 olguda HBV-DNA pozitiflinin bulunduğu belirtilmiştir (Adeniyi, and et al, 2023). Bu çalışmada yazarlar gizli HBV'yi saptamak için transfüzyondan önce kan ünitelerinde PCR taramasının yapmamasını önermekte; kadınlarda gizli HBV taşıyıcı sayısındaki artışın nedenlerinden birinin kan transfüzyonlarının olabileceğini vurgulamışlardır. HBsAg yokluğunda tespit edilebilir viral DNA olarak tanımlanan gizli enfeksiyon veya aşılardan sonraki 35-44 günlük bir pencere periyodunda hastalığın tespitinde başarısızlık yaşanabilmektedir (Srisuwarn and Sumethkul, 2021). Bu nedenle hepatit enfeksiyonunun tanısında serolojik test panelindeki testlerin yapılması önemlidir. Pakistan'da farklı hastalara ait HBsAg pozitif örneklerde %83.3 HBV-DNA saptandığı; bu hastaların %28'inde de HDV-RNA pozitif olduğu; HDV pozitif olguların %69.8'ini erkek, %30.2'sinin de kadın olduğu rapor edilmiştir (Khan, and et al., 2011b).

Altı yıllık süreç içerisinde hepatotropik hepatit şikâyetleri ile hastaneye kabul edilen ve HDV yönünden moleküler tetkik istenen 0-17 yaş arasındaki olgu sayısı yalnızca 3 kişi ile sınırlı olmuş ve bunların üçünden de negatif sonuç alınmıştır. Çalışmamızda HBV-DNA pozitifliği en fazla 18-39 yaş grubunda tespit edilmiş bunu

sırasıyla 40-64 ve 65 ve üzeri yaşlar takip etmiştir. HDV-RNA pozitifliği ise toplamda HBV-DNA'ya kıyasla neredeyse 9 kat kadar yüksek olduğu tespit edilmiştir. HBV-DNA pozitifliği 40-64 yaş grubunda, HDV-RNA pozitifliği ise 65 ve üzeri yaşlarda diğer yaş gruplarına göre anlamlı bir yükseklik gösterdiği görülmüştür. Erzurum için elde edilen bu sonuçlar diğer çalışmalarla uyumlu olup, HBV'nin erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlemlendiği ve HBV'nin genel olarak genç yaşlardaki insanları enfekte ettiği sonucunu desteklemektedir.

Çalışmamızda olguların %1.1'inde hem HBV-DNA ve HDV-RNA birlikte pozitif bulunmuş; olguların %6.0'sından negatif sonuç alınmıştır. Birlikte pozitif bulunan olguların ne kadarının HBV/HDV akut enfeksiyonu olduğu; ne kadarının süperenfeksiyon olduğunu doğrulamadığımız çalışmamızda tespit ettiğimiz HBV-DNA ve HDV-RNA kombinasyonları ve cinsiyetlere pozitifliklerinin göre dağılımı incelendiğinde bütün kombinasyonlarda kadınların lehine nispeten daha sık olduğu görülmüştür. Avrupa, Afrika, Güney Amerika ve Asya'da gerçekleştirilen kesitsel çalışmalarda, HIV/HBV ile koenfekte hastalarda HDV prevalansının %1.2 ila %25 arasında değiştiğini gösterdiği; eşzamanlı HBV/HDV koenfeksiyonunun genellikle kendi kendini sınırlasa da tek başına akut HBV enfeksiyonundan daha yüksek mortalite ile ilişkili akut veya fulminan hepatite neden olabileceği belirtilmektedir (Ferrante and LO Re, 2020). ABD'nin Kaliforniya eyaletinde 2013 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, kronik hepatit B'li hastalarda HBV ve HDV koenfeksiyon oranı %8 olduğu; bu olguların yarısında da HCV'nin de dâhil olduğu üçlü bir koenfeksiyonun tespit edildiği bildirilmiştir (Gish, and et al., 2013). Bir meta-analiz çalışmasında 1 Ocak 1990'dan 31 Mayıs 2021'e kadar yayınlanan HIV/HBV/HDV üçlü enfeksiyonunun yaygınlığına ilişkin çalışmalar değerlendirilmiş ve küresel popülasyonda havuzlanmış üçlü enfeksiyon oranı %7.4 olduğu tespit edilmiştir (Chen, and, et al., 2022). Bu raporda üçlü enfeksiyon

prevalansının Asya popülasyonunda %21..4; olduğu ve erkeklerde önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Belçika'da HBV kayıt defterlerinden edinilen bilgiye göre HBV ve HDV ile koenfekte hastaların seroprevalansının %3.7 olduğu ancak bu oranın daha da yüksek olabileceği belirtilmektedir (Ho, and et al., 2013). Avusturya'da HBsAg-pozitif bireylerde HDV-koenfeksiyon oranının %0,8 olduğunun tahmin edildiği bildirilmektedir (Jashs, and et al., 2021). Edirne ilinde yapılan bir çalışmada, HBsAg pozitif hastaların %3.6'sında anti-HDV pozitifliği saptandığı; pozitifliğin erkeklerde kadınlardan daha düşük olduğu; anti-HDV negatif olgularda HBV-DNA pozitifliğinin, anti-HDV pozitif hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (Eryıldız ve ark., 2022). Çalışmamızda HBV-DNA ve HDV-RNA'nin birlikte bulunduğu olgularda HDVAg ve anti-HDV-IgM pozitifliği tespit edilememiş; anti-HBs antikorları ise olguların sadece 1.2'sinde pozitif olduğu görülmüştür. Erzurum için tespit ettiğimiz HBV/HDV koenfeksiyon oranının dünya ortalamasının altında olduğu görülmüştür. HBV/HDV koenfeksiyon oranının düşük gözükmesi bu hastalığın daha az önemsenmesine yol açmaması gerekmektedir.

Altı yıllık süreç içerisinde HBV-DNA tespit edilen olgularda HBV ilaç direnci 1000 IU/ml'nin üstünde tespit edilen HBV-DNA'lar için araştırılmış bu konsatrasyonun altında HBV-DNA tespit edilen olgular dâhil edilmemiştir. Sonuçta hepatit B tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlara karşı HBV'nin direnci 30 örnekte değerlendirilmiştir. Serumlarında yeterli ünitelerde tespit edilen HBV-DNA'lara karşı en etkili olanların lamuvidin ve adefovir (%100.0) olduğu görülmüş, en fazla direncin ise %16.7 oranıyla telbivudine ardından %10.0 oranıyla tenofovir ve %6.7 oranıyla da entakavire karşı olduğu tespit edilmiştir. HBV çoklu ilaç direnci, nükleosid analogları olan lamivudin, telbivudin ve entekavir antivirallerin biri ile birlikte nükleotid analogu olan adefovire dirençli olmayı ifade eder. HBV'nin ilaç direnci araştırılan Erzurum suşlarının tümünün

ADV'ye nükleosid analoglarından da en az birine de duyarlı oldukları görülmüştür. Bu sonuçlara göre çoklu ilaç direnci gösteren HBV suşu tespit edilememiştir. HBV mutantlarının tespit edilememesi Erzurum için olumlu bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Yüksek oranda mutasyon, antiviral ilaçlara direnç gelişiminin temelini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, HBV popülasyonunda ilaç direncine sahip mutantların yaygınlığının açıklanmasında yeterli bir gösterge değildir. Bu durumun, HBV genomundaki bireysel bölgeler, viral varyantlar ve alt popülasyonlar arasındaki birlikte evrimin yanı sıra tüm konak içi HBV popülasyonu ve konakçı arasındaki birlikte evrim dikkate alınarak açıklanabileceği ifade edilmektedir (Khudyakov 2010). Aşılama çok etkili bir önleyici araç olarak günümüzde etkinliğini korusa da aşılarda profilaksi ile önlenemeyen viral enfeksiyonları kontrol etmek için antiviral tedaviye hâlâ ihtiyaç vardır (López-Labrador, and et al., 2015). Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal klinik seyrinde, HBsAg'nin serolojik olarak negatifleşmesi nadiren ortaya çıkar. Bu durum hasta lehine olan daha iyi bir klinik sonucun varlığına işaret eder. İmmün ve viral faktörler başta olmak üzere çeşitli nedenlerin HBsAg serokonversiyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. HBV tedavisinin optimum amacı HBsAg'nin serolojik olarak temizlenmesidir, ancak bu hedefe mevcut tedavilerle nadiren ulaşıldığı ifade edilmektedir (Tout, and et al., 2020).

DSÖ'nün viral hepatitleri tanı, medikal bakım ve tedaviyi artırarak 2030 yılına kadar hastalık insidansını 2015 temel düzeyine göre %90 ve bu hastalıklardan ölüm oranını da %65 oranına düşürmeyi planlandığı belirtilmiştir (Kumar, and et al., 2023). Aşılama programlarının hedefi kronik enfeksiyon geliştirme riskinin %70-95 olduğu yenidoğanların ve kronik enfeksiyon geliştirme riskinin %30 olduğu tahmin edilen küçük

bebeklerine (yürümeye başlayan çocuklar) aşılması suretiyle perinatal bulaşmayı ortadan kaldırmaya odaklanmıştır (Krajden, and, et al., 2005).

Halk sağlığı uzmanlarının hedefi, küresel bir halk sağlığı sorunu olarak yıllarca devam eden ve dünya nüfusunun 1/5'inden fazlasını ciddi bir şekilde etkileyen hepatit B enfeksiyonlarının yayılmasının önlenmek olmalıdır. Bunun gerçekleşmesinin ise bütün ülkelerde aşılama pogramlarının yaygın bir şekilde ve aralıksız olarak uygulanmasına bağlı olacağı muhakkaktır. Hepatit B ile enfekte insanların çokluğu dikkate alındığında ise kesin bir önlemenin yakın bir gelecekte sağlanması mümkün olarak gözükmemektedir. Ancak aşı uygulamalarıyla birlikte, toplumun hepatitlerin bulaş yolları ve önlenimi konularında bilgi sahibi edilmesi ve gerekli hijyenik kuralları ihmale fırsat vermeden sürekli bir şekilde uymalarının sağlanması bu sürenin kısılmasını sağlayacağı muhakkaktır.

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışma ile Erzurum'da HBV-DNA ve HDV-RNA prevalansı ve HBV ilaç direncine ilişkin ilk veriler kayıt altına alınmış ve HBV ve HDV epidemiyolosine ait bilgiler elde edilmiştir. Özellikle, HBsAg'nin ülkemiz ortalamasının üzerinde tespit ettiğimiz pozitifliği dikkate alındığında Erzurum'da Hepatit B ve D enfeksiyonlarının özel tedbirler alınmasını gerektirdiği kanaatine ulaşılmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, Erzurum ilinde 2017-2022 yıllarını kapsayan altı yıllık süreç içinde hepatit kuşkulu olgularda hepatotropik virüslerinin moleküler ve serolojik göstergelerinin prevalansını retrospektif incelemeyle belirleyen bir çalışmadır. Giriş kısmında belirlediğimiz hedeflere ulaşıldığını düşündüğümüz çalışmanın belli başlı sonuçları aşağıda listelenmiştir:

1. Real-Time PCR testiyle HBV-DNA olguların %67.4'ünde pozitif bulunmuştur. Bu oran olguların 2/3'ünden fazlasına karşılık gelen yüksek bir orandır.
2. HDV-RNA ise Real-Time PCR ile olguların %7.8'inde pozitif bulunmuştur. Bu olguların hepatit kuşkulu olduğu dikkate alındığında tespit edilen pozitiflik normal karşılanmış ancak aktif HDV'li olguların sayısının dikkat çekici boyutlarda yüksek olduğu görülmüştür.
3. Aktif enfeksiyonun bir göstergesi olarak HBV'li hastalarda aranan HBsAg hepatit kuşkulu olgularımızın %84.4'ünde pozitif bulunmuştur. Bu oran normal popülasyonda tespit edilen dünya ortalamasının çok üzerinde bir pozitifliği göstermektedir.
4. Diğer çalışmalarda olduğu gibi, Hem HBV-DNA hem de HDV-RNA pozitifliği erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
5. HBV-DNA ve HDV-RNA'nın birlikte pozitifliği (koenfeksiyon) çalışma kapsamındaki olguların %1.1'ni temsil etmektedir.
6. HBV-DNA pozitifliği en yüksek olarak 18-39 yaşlarda ve ardından 40-64 yaşlarda yüksek olduğu, 18 yaşından küçüklerde ve 64 yaşından büyüklerde pozitifliğin düşük olduğu tespit edilmiştir.

7. HBV-DNA pozitif olgularda HBsAg ve HDVAb pozitifliği de yüksek bulunmuş buna karşılık HBV-DNA negatif olgularda HBsAg ve HDV-Ab düşük bunların dışındaki tüm serolojik göstergeler yüksek oranda pozitif bulunmuştur.
8. HDV-RNA pozitif ve negatif olgularda HBsAg pozitifliği de yüksek bulunmuştur. HDV-RNA negatif olgularda HBsAg'den sonra en yüksek olarak HDV-Ag pozitif bulunmuştur.
9. HBV-DNA ve HDV-RNA koenfeksiyonu tespit edilen olgularda en yüksek pozitiflik HBsAg'den alınmış bu sero-göstergeyi sırasıyla anti-HBe, HBeAg ve anti-HBc takip etmiştir. En düşük pozitiflik ise anti-HBs'den alınmıştır.
10. Serumlarında yeterli ünitelerde tespit edilen HBV-DNA'lara karşı en etkili olan ilaçların LAM ve ADV; en fazla direnç gösterenlerin ise %16.7 oranıyla telbivudine ardından %10.0 oranıyla tenofovir ve %6.7 oranıyla da entakavir olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak HBV ve HDV Erzurum'da yüksek oranlarda tespit edilen önemli sağlık sorunu ajanları arasında olup dikkatle takip edilmesi gerekmektedir. Özellikle, Erzurum'da HBV/HDV koenfeksiyon varlığı dikkate alınmalı ve sağlıkla ilişkili yönetici birimlerin, sağlık personelinin ve vatandaşların ciddi sorunlara yol açabilecek olan koenfeksiyonlar konusunda bilgilendirilme çalışmaları yapılmalıdır. HBV ile ilişkili karaciğer sorunu yaşayan olgularda HDV enfeksiyonunun da olabileceğini unutmadan sıkı önleyici tedbirler alınmalı, tüm toplumun hepatit aşılama süreçlerine dahil edilmesi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abbas, Z., & Afzal, R. (2013). Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World Journal of Hepatology*, 5(12), 666–675.
- Adeniyi, A.A., Olamiju, P.O., Adeniyi, O.A., Adetunji, S.O., Odaibo, G.N., Kemiki, O.A. Detection of HBV DNA among HBsAg Negative Patients. *Virology & Immunology Journal* 2022, 6(2), 000294.
- Aldabe, R., Suárez-Amarán, L., Usai, C., & González-Aseguinolaza, G. (2015). Animal models of chronic hepatitis delta virus infection host-virus immunologic interactions. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 4(1), 46–65.
- Asselah, T., Loureiro, D., Tout, I., Castelnau, C., Boyer, N., Marcellin, P., & Mansouri, A. (2020). Future treatments for hepatitis delta virus infection. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 40 Suppl 1, 54–60.
- Botelho-Souza, L. F., Vasconcelos, M. P. A., Dos Santos, A. O., Salcedo, J. M. V., & Vieira, D. S. (2017). Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virology journal*, 14(1), 177.
- Bozdayi, A. M., Aslan, N., Bozdayi, G., Türkyilmaz, A. R., Sengezer, T., Wend, U., Erkan, O., Aydemir, F., Zakirhodjaev, S., Orucov, S., Bozkaya, H., Gerlich, W., Karayalçın, S., Yurdaydin, C., & Uzunalimoğlu, O. (2004). Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Archives of virology*, 149(11), 2115–2129.
- Carman, W. F., Zanetti, A. R., Karayiannis, P., Waters, J., Manzillo, G., Tanzi, E., Zuckerman, A. J., & Thomas, H. C. (1990). Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet (London, England)*, 336(8711), 325–329.
- Caviglia, G. P., Ciancio, A., & Rizzetto, M. (2022). A Review of HDV Infection. *Viruses*,

14(8), 1749.

CDC, 2023. Viral Hepatitis. Interpretation of Hepatitis B Serologic Test Results.

<https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/interpretationOfHepBSerologicResults.htm>

(31.07/2023).

Chang, T. E., Su, C. W., Huang, Y. S., Huang, Y. H., Hou, M. C., & Wu, J. C. (2022).

Hepatitis D virus dual infection increased the risk of hepatocellular carcinoma compared with hepatitis B virus mono infection: A meta-analysis. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, 85(1), 30–41.

Chen, P., Xie, Q., Lu, X., Yu, C., Xu, K., Ruan, B., Cao, H., Gao, H., & Li, L. (2017).

Serum HBeAg and HBV DNA levels are not always proportional and only high levels of HBeAg most likely correlate with high levels of HBV DNA: A community-based study. *Medicine*, 96(33), e7766.

Chen, S., Ren, F., Huang, X., Xu, L., Gao, Y., Zhang, X., Cao, Y., Fan, Z., Tian, Y., &

Liu, M. (2022). Underestimated Prevalence of HIV, Hepatitis B Virus (HBV), and Hepatitis D Virus (HDV) Triple Infection Globally: Systematic Review and Meta-analysis. *JMIR Public Health and Surveillance*, 8(11), e37016.

Cocchio, S., Baldo, V., Volpin, A., Fonzo, M., Floreani, A., Furlan, P., Mason, P.,

Trevisan, A., & Scapellato, M. L. (2021). Persistence of Anti-Hbs after up to 30 Years in Health Care Workers Vaccinated against Hepatitis B Virus. *Vaccines*, 9(4), 323.

Crispim, M. A., Fraiji, N. A., Campello, S. C., Schrieffer, N. A., Stefani, M. M., &

Kiesslich, D. (2014). Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. *BMC infectious diseases*, 14, 94.

D'souza, S., Lau, K. C., Coffin, C. S., & Patel, T. R. (2020). Molecular mechanisms of

- viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*, 26(38), 5759–5783.
- Da, B. L., Heller, T., & Koh, C. (2019). Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterology Report*, 7(4), 231–245.
- Dalton, H. R., & Izopet, J. (2018). Transmission and Epidemiology of Hepatitis E Virus Genotype 3 and 4 Infections. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(11), a032144.
- Değertekin, H., Yalçın, K., Yakut, M., & Yurdaydin, C. (2008). Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 28(4), 494–498.
- Deng, X., Guo, X., Gu, H., Wang, D., Laperche, S., Allain, J. P., Zang, L., & Candotti, D. (2022). Anti-HBc-nonreactive occult hepatitis B infections with HBV genotypes B and C in vaccinated immunocompetent adults. *Journal of viral hepatitis*, 29(11), 958–967.
- Doğan, H. D. Baştarcan, Ç. (2021). Hepatit B prevalansındaki gizem: Hepatit B ve gebelik. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*, 4 (1) , 118-135 .
- Doğantekin, E., Doğantekin, A. (2023). HBsAg and anti-HBs seroprevalence: results and evaluation of three years. *Icontech International Journal*, 7(2), 28–38.
- Eryıldız, C., Özgün, E., Yuluğkural, Z., Tezel, A., Şakru, N. (2022). HBsAg pozitif hastalarda hepatit delta virüsü seroprevalansının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 52(3), 232-239.
- Farci, P., & Niro, G. A. (2012). Clinical features of hepatitis D. *Seminars in Liver Disease*, 32(3), 228–236.
- Ferrante, N. D., & Lo Re, V., 3rd (2020). Epidemiology, Natural History, and Treatment

- of Hepatitis Delta Virus Infection in HIV/Hepatitis B Virus Coinfection. *Current HIV/AIDS Reports*, 17(4), 405–414.
- Giersch, K., & Dandri, M. (2015). Hepatitis B and Delta Virus: Advances on Studies about Interactions between the Two Viruses and the Infected Hepatocyte. *Journal Of Clinical and Translational Hepatology*, 3(3), 220–229.
- Giersch, K., & Dandri, M. (2021). In Vivo Models of HDV Infection: Is Humanizing NTCP Enough? *Viruses*, 13(4), 588.
- Greco-Stewart, V. S., Miron, P., Abraham, A., & Pelchat, M. (2007). The human RNA polymerase II interacts with the terminal stem-loop regions of the hepatitis delta virus RNA genome. *Virology*, 357(1), 68–78.
- Hacıbektaşoğlu, A., Pahs, A., Dayan, S., Irmak, H., Kocabalkan, F., (1990). Sağlıklı kan donörlerinden HBsAg prevalansı. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 47(1), 109-117.
- Halegoua-De Marzio, D., & Hann, H. W. (2014). Then and now: the progress in hepatitis B treatment over the past 20 years. *World Journal of Gastroenterology*, 20(2), 401–413.
- Hlavay, B. A., Zhuo, R., Ogando, N., Charlton, C., Stapleton, J. T., Klein, M. B., & Power, C. (2023). Human pegivirus viremia in HCV/HIV co-infected patients: Direct acting antivirals exert anti-pegivirus effects. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 162, 105445.
- Ho, E., Deltenre, P., Nkuize, M., Delwaide, J., Colle, I., Michielsens, P., & Belgian Association for the Study of the Liver (2013). Coinfection of hepatitis B and hepatitis delta virus in Belgium: a multicenter BASL study. Prospective epidemiology and comparison with HBV mono-infection. *Journal of Medical*

- Virology*, 85(9), 1513–1517.
- Hudu, S. A., Jimoh, A. O., Ibrahim, K. G., & Alshrari, A. S. (2022). Hepatitis B Therapeutic Vaccine: A Patent Review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(12), 1542.
- İskender, G., OĞAN, M.C., Sayılır, K., Dirim, E.B., Batı, S., Çimentepe, M., Yenigün, A. (2006). Seroprevalence of anti-HDV antibody in HBsAg positive patients. *Acta Oncologica Turcica*, 39, 99-100.
- Jachs, M., Binter, T., Schmidbauer, C., Hartl, L., Strasser, M., Laferl, H., Hametner-Schreil, S., Lindorfer, A., Dax, K., Stauber, R. E., Kessler, H. H., Bernhofer, S., Maieron, A., Loacker, L., Bota, S., Santonja, I., Munda, P., Mandorfer, M., Peck-Radosavljevic, M., Holzmann, H., ... Reiberger, T. (2021). Hepatitis D virus (HDV) prevalence in Austria is low but causes considerable morbidity due to fast progression to cirrhosis. *United European Gastroenterology Journal*, 9(10), 1119–1127.
- Jiang, B., & Hildt, E. (2020). Intracellular Trafficking of HBV Particles. *Cells*, 9(9), 2023.
- Juszczyk J. (2000). Clinical course and consequences of hepatitis B infection. *Vaccine*, 18 Suppl 1, S23–S25.
- Kang, S. Y., Kim, M. H., & Lee, W. I. (2010). The prevalence of "anti-HBc alone" and HBV DNA detection among anti-HBc alone in Korea. *Journal of Medical Virology*, 82(9), 1508–1514.
- Karlsen, A. A., Kyuregyan, K. K., Isaeva, O. V., Kichatova, V. S., Asadi Mobarkhan, F. A., Bezuglova, L. V., Netesova, I. G., Manuylov, V. A., Pochtovyi, A. A., Gushchin, V. A., Sleptsova, S. S., Ignateva, M. E., & Mikhailov, M. I. (2022). Different evolutionary dynamics of hepatitis B virus genotypes A and D, and hepatitis D virus genotypes 1 and 2 in an endemic area of Yakutia, Russia. *BMC*

- Infectious Diseases*, 22(1), 452.
- Khan, A. U., Waqar, M., Akram, M., Zaib, M., Wasim, M., Ahmad, S., Niaz, Z., Ali, S., Ali, H., Idrees, M., & Bajwa, M. A. (2011b). True prevalence of twin HDV-HBV infection in Pakistan: a molecular approach. *Virology Journal*, 8, 420.
- Khan, F., Akbar, H., Idrees, M., Khan, H., Shahzad, K., & Kayani, M. A. (2011a). The prevalence of HBV infection in the cohort of IDPs of war against terrorism in Malakand Division of Northern Pakistan. *BMC Infectious Diseases*, 11, 176.
- Kheir, O. O., Freeland, C., Abdo, A. E., Yousif, M. E. M., Altayeb, E. O., & Mekonnen, H. D. (2022). Assessment of hepatitis B knowledge and awareness among the Sudanese population in Khartoum State. *The Pan African Medical Journal*, 41, 217.
- Khudyakov Y. (2010). Coevolution and HBV drug resistance. *Antiviral Therapy*, 15(3 Pt B), 505–515
- Korean Association for the Study of the Liver (KASL) (2022). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clinical and Molecular Hepatology*, 28(2), 276–331.
- Krause, A., Haberkorn, U., & Mier, W. (2018). Strategies for the treatment of HBV/HDV. *European Journal of Pharmacology*, 833, 379–391.
- Kumar, M., Pahuja, S., Khare, P., & Kumar, A. (2023). Current Challenges and Future Perspectives of Diagnosis of Hepatitis B Virus. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(3), 368.
- Kutlu, R., Demirbaş, N. (2016). Serum HbsAg and Anti-Hbs Levels with Hepatitis B Vaccination Status in Hospital Staff Admitted for Health Screening. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(3), 136-141.
- Lamontagne, R. J., Bagga, S., & Bouchard, M. J. (2016). Hepatitis B virus molecular

- biology and pathogenesis. *Hepatoma Research*, 2, 163–186.
- Lampertico, P., Roulot, D., & Wedemeyer, H. (2022). Bulevirtide with or without pegIFN α for patients with compensated chronic hepatitis delta: From clinical trials to real-world studies. *Journal of Hepatology*, 77(5), 1422–1430.
- Lanini, S., Ustianowski, A., Pisapia, R., Zumla, A., & Ippolito, G. (2019). Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(4), 1045–1062.
- Lee, G. H., & Lim, S. G. (2021). CpG-Adjuvanted Hepatitis B Vaccine (HEPLISAV-B®) Update. *Expert Review of Vaccines*, 20(5), 487–495.
- Lee, J. H., Paglieroni, T. G., Holland, P. V., & Zeldis, J. B. (1992). Chronic hepatitis B virus infection in an anti-HBc-nonreactive blood donor: variant virus or defective immune response? *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 16(1), 24–30.
- Lempp, F. A., & Urban, S. (2017). Hepatitis Delta Virus: Replication Strategy and Upcoming Therapeutic Options for a Neglected Human Pathogen. *Viruses*, 9(7), 172.
- Lhomme, S., Marion, O., Abravanel, F., Izopet, J., & Kamar, N. (2020). Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 331.
- Li, H., Yan, L., Shi, Y., Lv, D., Shang, J., Bai, L., & Tang, H. (2020). Hepatitis B Virus Infection: Overview. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1179, 1–16.
- Lin, S., & Zhang, Y. J. (2021). Advances in Hepatitis E Virus Biology and Pathogenesis. *Viruses*, 13(2), 267.
- Liu, H., Hou, J., & Zhang, X. (2018). Targeting cIAPs, a New Option for Functional Cure of Chronic Hepatitis B Infection? *Virologica Sinica*, 33(5), 459–461.

- Liu, M., Li, L., Zhao, J., Ungvari, G. S., Ng, C. H., Duan, Z., Zheng, S. J., & Xiang, Y. T. (2022). Gender differences in demographic and clinical characteristics in patients with HBV-related liver diseases in China. *PeerJ*, 10, e13828.
- López-Labrador, F. X., Berenguer, M., & Navarro, D. (2015). Overcoming drug resistance in HSV, CMV, HBV and HCV infection. *Future Microbiology*, 10(11), 1759–1766.
- Masood U, John S. Hepatitis D. (2022). [Updated 2022 Sep 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470436/> (Erişim, 07.08.2023).
- Mentha, N., Clément, S., Negro, F., & Alfaïate, D. (2019). A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *Journal of Advanced Research*, 17, 3–15.
- Miao, Z., Zhang, S., Ou, X., Li, S., Ma, Z., Wang, W., Peppelenbosch, M. P., Liu, J., & Pan, Q. (2020). Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 221(10), 1677–1687.
- Mohd-Ismail, N. K., Lim, Z., Gunaratne, J., & Tan, Y. J. (2019). Mapping the Interactions of HBV cccDNA with Host Factors. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4276.
- Netter, H. J., Barrios, M. H., Littlejohn, M., & Yuen, L. K. W. (2021). Hepatitis Delta Virus (HDV) and Delta-Like Agents: Insights Into Their Origin. *Frontiers in Microbiology*, 12, 652962..
- Niro, G. A., Ferro, A., Cicerchia, F., Brascugli, I., & Durazzo, M. (2021). Hepatitis delta virus: From infection to new therapeutic strategies. *World journal of gastroenterology*, 27(24), 3530–3542.
- Noubissi-Jouegouo, L., Atsama, M. A., Tagnouokam-Ngoupo, P. A., Monamele, C. G.,

- Ngono, L., & Njouom, R. (2019). Evolutionary trends in the prevalence of anti-HDV antibodies among patients positive for HBsAg referred to a national laboratory in Cameroon from 2012 to 2017. *BMC Research Notes*, 12(1), 417.
- Ott, J. J., Stevens, G. A., Groeger, J., & Wiersma, S. T. (2012). Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, 30(12), 2212–2219.
- Özdemir D, Cesur S, Çiftçi A, Balık İ. Kronik hepatit B’li hastalarda HBV DNA’nın önemi. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 1: 279-80.18.
- Özgenç, F., Ecevit, Ç. Ö., Erdemir, G., Sertöz, R., & Yağcı, R. V. (2013). Prevalence of hepatitis D co-infection in children with hepatitis B infection: cross-sectional analyses from Western Turkey. *The Turkish Journal of Gastroenterology: the Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 24(4), 345–348.
- Park, N. H., & Chung, Y. H. (2007). *The Korean Journal of Hepatology*, 13(3), 320–340.
- Pattyn, J., Hendrickx, G., Vorsters, A., & Van Damme, P. (2021). Hepatitis B Vaccines. *The Journal of Infectious Diseases*, 224(12 Suppl 2), S343–S351.
- Pattyn, J., Hendrickx, G., Vorsters, A., & Van Damme, P. (2021). Hepatitis B Vaccines. *The Journal of Infectious Diseases*, 224(12 Suppl 2), S343–S351.
- Petit, P. R., Borentain, P., Aherfi, S., Gérolami, R., & Colson, P. (2020). Hepatitis Delta recurrence post-liver transplantation in absence of detectable hepatitis B surface antigen and hepatitis B virus DNA in peripheral blood. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 44(3), e41–e44.
- Pimenov, N., Kostyushev, D., Komarova, S., Fomicheva, A., Urtikov, A., Belaia, O., Umbetova, K., Darvina, O., Tsapkova, N., & Chulanov, V. (2022). Epidemiology and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus in Russia. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 11(12), 1482.

- Pintó, R. M., Pérez-Rodríguez, F. J., Costafreda, M. I., Chavarria-Miró, G., Guix, S., Ribes, E., & Bosch, A. (2021). Pathogenicity and virulence of hepatitis A virus. *Virulence*, 12(1), 1174–1185.
- Rizzetto, M., Canese, M. G., Aricò, S., Crivelli, O., Trepò, C., Bonino, F., & Verme, G. (1977). Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*, 18(12), 997–1003.
- Rizzetto, M., Hamid, S., & Negro, F. (2021). The changing context of hepatitis D. *Journal of Hepatology*, 74(5), 1200–1211.
- Roggenbach, I., Chi, X., Lempp, F. A., Qu, B., Walter, L., Wu, R., Gao, X., Schnitzler, P., Ding, Y., Urban, S., & Niu, J. (2021). HDV Seroprevalence in HBsAg-Positive Patients in China Occurs in Hotspots and Is Not Associated with HCV Mono-Infection. *Viruses*, 13(9), 1799.
- Sagnelli, C., Pisaturo, M., Curatolo, C., Codella, A. V., Coppola, N., & Sagnelli, E. (2021). Hepatitis B virus/hepatitis D virus epidemiology: Changes over time and possible future influence of the SARS-CoV-2 pandemic. *World Journal of Gastroenterology*, 27(42), 7271–7284.
- Saitta, C., Pollicino, T., & Raimondo, G. (2022). Occult Hepatitis B Virus Infection: An Update. *Viruses*, 14(7), 1504.
- Sausen, D. G., Shechter, O., Bietsch, W., Shi, Z., Miller, S. M., Gallo, E. S., Dahari, H., & Borenstein, R. (2022). Hepatitis B and Hepatitis D Viruses: A Comprehensive Update with an Immunological Focus. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15973.
- Schillie, S., Vellozzi, C., Reingold, A., Harris, A., Haber, P., Ward, J. W., & Nelson, N. P. (2018). Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States:

- Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 67(1), 1–31.
- Shaw, R., Dutta, B., Ghosh, D., Bandopadhyay, R. (2023). Hepatitis C—Route of Asymptomatic to Symptomatic Switch in Raising Hepatocarcinogenesis: Revisiting Nobel Prize 2020 in Physiology and Medicine. *National Academy Science Letters*, 46, 51–54.
- Srisuwarn, P., & Sumethkul, V. (2021). Kidney transplant from donors with hepatitis B: A challenging treatment option. *World Journal of Hepatology*, 13(8), 853–867.
- Stella, L., Santopaolo, F., Gasbarrini, A., Pompili, M., & Ponziani, F. R. (2022). Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: From molecular pathways to the role of clinical surveillance and antiviral treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 28(21), 2251–2281.
- Stockdale, A. J., Kreuels, B., Henrion, M. Y. R., Giorgi, E., Kyomuhangi, I., de Martel, C., Hutin, Y., & Geretti, A. M. (2020). The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 73(3), 523–532.
- Sunbul, M. (2014). Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World Journal of Gastroenterology*, 20(18), 5427–5434.
- Şimşek, M., Sultan, N. (2013). Disinfection methods and applications for hepatitis viruses. *Viral Hepatitis Journal*, 19(2), 37–42.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. Ankara 2018, Türkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_ TR.pdf, erişim: 17 Ağustos 2022.
- Tang, C. M., Yau, T. O., & Yu, J. (2014). Management of chronic hepatitis B infection:

- current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World Journal of Gastroenterology*, 20(20), 6262–6278.
- Tarr, A. W., Khera, T., Hueging, K., Sheldon, J., Steinmann, E., Pietschmann, T., & Brown, R. J. (2015). Genetic Diversity Underlying the Envelope Glycoproteins of Hepatitis C Virus: Structural and Functional Consequences and the Implications for Vaccine Design. *Viruses*, 7(7), 3995–4046.
- Tawab, H., & Khalil, T. (2021) Molecular Prevalence and Causes of Hepatitis B Virus Infection in District Bannu Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Global Journal of Clinical Virology*, 6(1), 001-006.
- Taylor, J. M. (2015). Hepatitis D Virus Replication. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(11), a021568.
- Thomas, E., Yoneda, M., & Schiff, E. R. (2015). Viral hepatitis: past and future of HBV and HDV. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(2), a021345.
- Tim J. Harrison, Geoffrey M. Dusheiko and Arie J. Zuckerman. Hepatitis Viruses. In: Principles and Practice of Clinical Virology. Sixth Edition, Edited by A. J. Zuckerman, J. E. Banatvala, B. D. Schoub, P. D. Griffiths and P. Mortimer. 2009 John Wiley & Sons Ltd. Pp:273-309.
- Tout, I., Loureiro, D., Mansouri, A., Soumelis, V., Boyer, N., & Asselah, T. (2020). Hepatitis B surface antigen seroclearance: Immune mechanisms, clinical impact, importance for drug development. *Journal of Hepatology*, 73(2), 409–422.
- Trépo, C., Chan, H. L., & Lok, A. (2014). Hepatitis B virus infection. *Lancet (London, England)*, 384(9959), 2053–2063.
- Tseligka, E. D., Clément, S., & Negro, F. (2021). HDV Pathogenesis: Unravelling Ariadne's Thread. *Viruses*, 13(5), 778.
- Turon-Lagot, V., Saviano, A., Schuster, C., Baumert, T. F., & Verrier, E. R. (2020).

- Targeting the Host for New Therapeutic Perspectives in Hepatitis D. *Journal of Clinical Medicine*, 9(1), 222.
- Tülek, N. (2019). Immunopathogenesis of Hepatitis B Infections. *Flora*, 24(1), 1-10
- Türker, N., Örmən, B., Karaca, B. (2022). Hepatit B enfeksiyonu epidemiyolojisi. Demirtürk N, editör. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. 1. Baskı, Ankara, Türkiye Klinikleri, p.16-22.
- Uraz, S., Deniz, Z., Zerdali, E. Y., Araslanova, A., Tahan, V., Tabak, F., & Ozaras, R. (2023). The changing epidemiology of delta hepatitis in Türkiye over three decades: A systematic review. *Journal of Viral Hepatitis*, 30(7), 588–596.
- Wang, Y., Liao, H., Deng, Z., Liu, Y., Bian, D., Ren, Y., Yu, G., Jiang, Y., Bai, L., Liu, S., Liu, M., Zhou, L., Chen, Y., Duan, Z., Lu, F., & Zheng, S. (2022). Serum HBV RNA predicts HBeAg clearance and seroconversion in patients with chronic hepatitis B treated with nucleos(t)ide analogues. *Journal of Viral Hepatitis*, 29(6), 420–431.
- Weinbaum, C. M., Williams, I., Mast, E. E., Wang, S. A., Finelli, L., Wasley, A., Neitzel, S. M., Ward, J. W., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2008). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 57(RR-8), 1–20.
- World Health Organization. Hepatitis C. Key Facts. (Accessed on 27 July 2023). Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- Wu, J., Wang, Y., Zhu, C., & Lin, W. (2022). Editorial: Diagnosis, Treatment, and Prognosis of Viral Hepatitis. *Frontiers in Medicine*, 9, 882878.
- Yalçın, K., Değertekin, H., Alp, M. N., Tekeş, S., Satıcı, O., & Budak, T. (2003).

- Determination of serum hepatitis B virus DNA in chronic HBsAg carriers: clinical significance and correlation with serological markers. *The Turkish Journal of Gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 14(3), 157–163.
- 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. (2012). Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife*, 1, e00049.
- Yardeni, D., & Koh, C. (2021). Bulevirtide for HBV and HDV infections. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*, 57(7), 433–448.
- Yu, Y., Wan, Z., Wang, J. H., Yang, X., & Zhang, C. (2022). Review of human pegivirus: Prevalence, transmission, pathogenesis, and clinical implication. *Virulence*, 13(1), 324–341.
- Yuen, M. F., Chen, D. S., Dusheiko, G. M., Janssen, H. L. A., Lau, D. T. Y., Locarnini, S. A., Peters, M. G., & Lai, C. L. (2018). Hepatitis B virus infection. *Nature Reviews. Disease Primers*, 4, 18035.
- Zakrzewicz, D., & Geyer, J. (2022). Multitasking Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) as a drug target for HBV infection: from protein engineering to drug discovery. *Biomedicines*, 10(1), 196.
- Zarrin, A., and Akhondi, H. (2023). Viral Hepatitis. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556029/>

EKLER

EK-1. ETİK BİLDİRİM ve İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Özgür AKBABA
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	Tıbbi Mikrobiyoloji
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 8	% 15
II. Genel Bilgiler	% 8	% 35
III. Materyal ve Metod	% 10	% 35
IV. Bulgular	% 6	% 15
V. Tartışma	% 2	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla UBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/679
Konu : Etik Kurul Kararı

27.10.2022

Sayın: Özgür AKBABA
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Öğrencisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz
“Erzurum'da HBV-DNA Pozitif Olgularda HDV-RNA Prevalansı ve HBV İlaç Direnci”
isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Osman AKTAŞ
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Erzurum'da HBV-DNA Pozitif Olgularda HDV-RNA Prevalansı ve HBV İlaç Direnci
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 8 Karar No: 65	Tarih:27.10.2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin Kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	