

**ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**TELAFER'DE İKAMET EDENLER ARASINDA VİRAL HEPATİT MODELİ:
YAŞ, CİNSİYET VE MESLEĞİN ETKİSİ**

Sumaya Kanaan Abbas AL-ABID

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇANKIRI
2023**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Sumaya Kanaan Abbas AL-ABID tarafından hazırlanan “Telafer’de İkamet Edenler Arasında Viral Hepatit Modeli: Yaş, Cinsiyet ve Mesleğin Etkisi” adlı tez çalışması 27/01/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi İlker ŞİMŞEK

Eş Danışman : Prof. Dr. Abdul Aziz-A. AZIZ

Jüri Üyeleri :

Başkan : Prof. Dr. Oğuz KUL
Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı
Kırıkkale Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Okan ÜRKER
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi İlker ŞİMŞEK
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum “**Telafer’de İkamet Edenler Arasında Viral Hepatit Modeli: Yaş, Cinsiyet ve Mesleğin Etkisi**” konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını, “intihal içermediğini” beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (27/01/2023).

Sumaya Kanaan Abbas AL-ABID

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

TELAFER'DE İKAMET EDENLER ARASINDA VİRAL HEPATİT MODELİ: YAŞ,
CİNSİYET VE MESLEĞİN ETKİSİ

Sumaya Kanaan Abbas AL-ABID

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi İlker ŞİMŞEK
Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Abdul Aziz-A. AZİZ

Karaciğer iltihabı olan hepatit, tüm dünyada birkaç yüz milyon insanı etkileyen halk sağlığı için büyük bir tehlikedir. Hepatitin en önemli sebebi bulaşıcı hastalıkların da ana kaynağı olan virüslerden kaynaklanmaktadır. Her ikiside kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kanser gibi hastalık oranı ve ölüm riskinde önemli bir artışla ilişkili olan akut veya kronik formda kendilerini gösterebilirler. Hepatit suşları A, B ve C bu araştırmanın birincil konularıdır. Farklı meslekler arasında hastalığın yaygınlık oranını, hangi tipin en çok etkilendiğini ve hangi cinsiyetin enfeksiyona en yatkın olduğunu belirlemeye çalışırken, hepatitin farklı çeşitlerini karşılaştırmak faydalı olabilir. Çalışmaya katılanların hepsi Iraklıdır ve yaşları 1 ile 80 arasında değişmektedir. Çalışmaya toplam 300 katılımcı katılmış olup (74) ev hanımı, (41) hasta sağlık sisteminde çalışmaktadır, (59) çalışan, (2) çocuk, (67) öğrenci, (16) emekli ve (41) serbest meslek sahibidir. Hastalar Irak'taki Ninova Sağlık Departmanına bağlı (Tal-Afar Genel Hastanesi) tarafına gelen hastalardan seçilmişlerdir. Hepatite yakalanmaya en yatkın yaş aralığının 21 ila 40 yaşları arasında olduğu tespit edilmiştir. Tüm meslek grupları arasında, ev hanımı olanlarda C tipi enfeksiyon riski en yüksek bulunmuştur. Erkeklerde enfeksiyon oranı kadınlardan önemli ölçüde yüksek çıkmıştır. Bu araştırmada HBV'nin öğrenci grubundaki enfeksiyonların baskın özelliği olduğu gösterilmiştir. Serbest meslek grubu için, en yüksek hepaiti enfeksiyonu oranına HAV sahip olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda HCV prevalansı erkeklerden önemli ölçüde daha yüksektir. Hepatit tipiyle ilişkili risk faktörü, 2,5 puanla HBV ile önemli bir enfeksiyon tespit ederken, HAV 1,23 ile en düşük puanı almıştır. Sonuç olarak, uygun olmayan kişisel temizlik ve sağlık konusundaki anlayış eksikliği, çoğu hepatit vakasının sayısındaki artışın arkasındaki temel faktörler olabilir.

2023, 83 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Viral hepatit, Yaş, Cinsiyet, Irak

ABSTRACT

Master of Science Thesis

PATTERN OF VIRAL HEPATITIS AMONG TAL AFAR RESIDENTS: INFLUENCE OF AGE, GENDER AND OCCUPATION

Sumaya Kanaan Abbas AL-ABID

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Asst. Prof. Dr. İlker ŞİMŞEK
Co-Advisor: Asst. Prof. Dr. Abdul Aziz-A. AZIZ

Hepatitis, which is an inflammation of the liver, is a huge hazard to public health that affects several hundred million people all over the world. The most important cause of hepatitis is caused by viruses, which are also the main source of infectious diseases. They can manifest themselves in either an acute or chronic form, both of which are associated with a significant increase in the risk of morbidity and death, such as chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular cancer. The hepatitis strains A, B, and C are the primary subjects of this investigation. Comparing the different varieties of hepatitis can be helpful when attempting to ascertain the prevalence rate of the illness across different vocations, as well as which type is the most impacted, and which type of sex is most prone to infection. The participants in the study were all Iraqi and ranged in age from 1 to 80 years old. There was a total of 300 participants in the study. (74) housewives, (41) patients work in the healthcare system, (59) employees, (2) children, (67) students, (16) retired and (41) earners. The patients were selected from the patients who came to the Nineveh Health Department (Tal-Afar general hospital) in Iraq. It has been established that the most susceptible age range for contracting hepatitis is between the ages of 21 and 40. And among all of the occupations, the risk of type C infection was greatest in those who stayed at home as housewives. The infection rate among males is significantly higher than that of females. In this research The HBV was shown to be the predominant characteristic of infections in the student group. For the Earner group, they are the career path that had the greatest reported incidence of HAV infections. The prevalence of HCV in females is significantly higher than in males. The risk factor associated with the type of hepatitis identified a significant infection with HBV with a score of 2.5, while HAV scored the lowest with 1.23. In conclusion, the following is: It's possible that improper personal cleanliness and a lack of understanding about health are the primary factors behind the rise in the number of most hepatitis cases.

2023, 83 pages

Keywords: Viral hepatitis, Age, Gender, Iraq

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tezimin konusunun şekillenmesinde ve çalışmalarım boyunca bana yol gösteren ve yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi İlker ŞİMŞEK ve Dr. Öğr. Üyesi Abdul-Aziz A. AZIZ hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çocukluğumdan beri bana ilim sevgisini aşıl原因, maddi ve manevi desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen babama, duaları hiç eksik etmeyen anneme teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım.

Bana hep destek olan sevgili kardeşlerime ve bütün aileme teşekkür ederim

Sumaya Kanaan Abbas AL-ABID

Çankırı, Ocak 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1 GİRİŞ.....	1
2 LİTERATÜR ÖZETİ.....	4
2.1 Hepatit A.....	4
2.1.1 Yapı.....	4
2.1.2 Viroloji ve patojenez.....	5
2.1.3 Bulaşma	5
2.1.4 Hepatit A virüsünün epidemiyolojisi	6
2.2 Hepatit B	8
2.2.1 Yapı	8
2.2.2 Hepatit B virüs enfeksiyonlarının immünopatogenezi.....	9
2.2.3 Yaşam döngüsü ve genetik çeşitlilik.....	15
2.2.4 Bulaşma	17
2.2.5 Hepatit B virüsünün epidemiyolojisi	17
2.2.6 Hepatit B virüsü ile akut enfeksiyon.....	20
2.2.7 Kronik hepatit B enfeksiyonu.....	21
2.3 Hepatit C.....	22
2.3.1 Yapı.....	22
2.3.2 Virüs yaşam döngüsü	24
2.3.3 HCV'nin iletim modu	25
2.3.4 Hepatit C virüsünün epidemiyolojisi	26
2.3.5 Akut HCV enfeksiyonu	28
2.3.6 Hepatit C'nin kronik enfeksiyonu.....	29

3	MATERYAL VE METOT	31
3.1	Yöntem	31
3.1.1	Hastalar	31
3.1.2	Örnek toplama	31
3.1.3	Laboratuvar araştırması	31
3.2	Malzemeler	32
3.2.1	Aletler	32
3.2.2	Kimyasallar ve reaktifler	32
3.3	Biyokimyasal Analiz Yöntemleri	33
3.3.1	miniVIDAS:	33
3.4	İstatistiksel Analiz	40
4	BULGULAR VE TARTIŞMA	41
4.1	Sonuçlar	41
4.1.1	Bireylerin aktivitelerine göre hepatit tiplerinin karşılaştırılması	41
4.1.2	HBV ile ilgili meslek için göreceli risk faktörü	56
4.1.3	HAV'da meslek için göreceli risk faktörü	58
4.1.4	HCV ile ilgili meslek için göreceli risk faktörü	59
4.2	Tartışma	60
5	SONUÇ VE ÖNERİLER	63
5.1	Sonuç	63
5.2	Öneriler ve Tavsiye	64
	KAYNAKLAR	65
	ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER DİZİNİ

-	Negatif
%	Yüzde
+	Pozitif
°C	Santigrat derece
mL	Mililitre



KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	Alanin aminotransferaz
Anti-HBc	HBV çekirdek antijenine karşı antikorlar
Anti-HBe	HBV e antijenine karşı antikorlar
Anti-HBs	HBV yüzey antijenine karşı antikorlar
AST	Aspartat aminotransferaz
ATPase	Adenosin trifosfataz
cccDNA	Kovalent olarak kapalı dairesel DNA
CD	Farklılaşma kümesi
CD4+	Sitotoksik T hücreleri
CD8+	T Yardımcı hücreler
CDC	Hastalık kontrol merkezleri
cDNA	Dairesel DNA
CTL	Sitotoksik t lenfosit
DNA	Deoksiribonükleik asit
E1	Zarf glikoproteini1
E2	Zarf glikoproteini2
ER	Endoplazmik retikulum
GOT	Glutamat oksaloasetat transaminaz
GPT	Glutamat piruvat transaminaz
HAV	Hepatit A virüs
HBcAg	Hepatit B çekirdek antijeni
HBeAg	Hepatit B e antijeni
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBV	Hepatit B virüs
HCC	Hepatosellüler kanser
HCV	Hepatit C virüs
HEV	Hepatit E virus
HGV	Hepatit G virüs
HLA	İnsan lökosit antijeni
IgA	İmmünoglobulinler A
IgG	İmmünoglobulinler G
IgM	İmmünoglobulinler M
IL	İnterlökin
NK	Doğal öldürücü
NKT	Doğal öldürücü T
pRNA	Pregenomik RNA
rcDNA	Rahat dairesel DNA
RNA	Ribonükleik asit
TCR	T-hücresi reseptörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Hepatit A yapısı	4
Şekil 2.2	HBV virüsünün yapısı	9
Şekil 2.3	HBV yaşam döngüsü	16
Şekil 2.4	Hepatit C'nin yapısı	23
Şekil 2.5	HCV yaşam döngüsü (Tellinghuisen <i>et al.</i> 2007)	25
Şekil 3.1	Minividas tarafından HAV sonuçları	33
Şekil 3.2	Minividas tarafından HBV sonuçları	35
Şekil 3.3	Minividas tarafından HCV sonuçları	38
Şekil 3.4	Hepatit şeridi ve katı faz reseptörü (SPR)	39
Şekil 4.1	Yaş gruplarının dağılımı	41
Şekil 4.2	Meslek türüne tabi olan kişilerin tanımı	42
Şekil 4.3	Cinsiyete göre oran tablosu	43
Şekil 4.4	Yaşa göre HBV	44
Şekil 4.5	Yaşa göre HAV	45
Şekil 4.6	Yaşa göre HCV	46
Şekil 4.7	Mesleğe göre HBV	47
Şekil 4.8	Mesleğe göre HAV	48
Şekil 4.9	Mesleğe göre HCV	49
Şekil 4.10	Cinsiyete göre HBV	50
Şekil 4.11	Cinsiyete göre HAV	50
Şekil 4.12	Cinsiyete göre HCV	51
Şekil 4.13	Göreceli risk faktörü (HBV)	57
Şekil 4.14	Göreceli risk faktörü (HAV)	59
Şekil 4.15	Göreceli risk faktörü (HCV)	60

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1	Çalışmada kullanılan araçlar ve malzemeler	32
Çizelge 3.2	Çalışmada kullanılan kitler ve şirketler	32
Çizelge 4.1	Yaş gruplarının dağılımı	41
Çizelge 4.2	Meslek türüne tabi olan kişilerin tanımı	42
Çizelge 4.3	Cinsiyete göre oran tablosu.....	42
Çizelge 4.4	Yaşa göre HBV	43
Çizelge 4.5	Yaşa göre HAV	44
Çizelge 4.6	Yaşa göre HCV	45
Çizelge 4.7	Mesleğe göre HBV	46
Çizelge 4.8	Mesleğe göre HAV	47
Çizelge 4.9	Mesleğe göre HCV	48
Çizelge 4.10	Cinsiyete göre HBV	49
Çizelge 4.11	Cinsiyete göre HAV.....	50
Çizelge 4.12	Cinsiyete göre değişkenlik gösteren Hepatit türü (HCV) insidansı.....	51
Çizelge 4.13	Yaş değişkeni ve hepatit türleri	51
Çizelge 4.14	HBS ve Yaş.....	52
Çizelge 4.15	Yaş ve HAV	52
Çizelge 4.16	Yaş ve HCV	53
Çizelge 4.17	Mesleki değişken ve Hepatit.....	53
Çizelge 4.18	Mann Whitney'e göre HBS ve meslek.....	54
Çizelge 4.19	Meslek ve HAV	54
Çizelge 4.20	Meslek ve HCV	54
Çizelge 4.21	Cinsiyet ve Hepatit.....	55
Çizelge 4.22	Cinsiyet ve HBS.....	55
Çizelge 4.23	Cinsiyet ve HAV	56
Çizelge 4.24	Cinsiyet ve HCV	56
Çizelge 4.25	Sağlık memuru mesleğine göre ve tipe (HBV) göre enfekte olan ve olmayan kişi sayısı.....	57
Çizelge 4.26	Göreceli risk faktörü tablosu (HBV)	57
Çizelge 4.27	Sağlık görevlisi mesleğine göre enfekte ve HAV olmayan kişi sayısı	58
Çizelge 4.28	Göreceli risk faktörü tablosu (HAV)	58
Çizelge 4.29	Sağlık görevlisi mesleğine göre tip (HCV) için enfekte olan ve olmayan kişi sayısı.....	59
Çizelge 4.30	Göreceli risk faktörü tablosu (HCV).....	60

1 GİRİŞ

Tanım olarak hepatit, karaciğer iltihabı anlamına gelir. Virüslerin neden olduğu hepatit, dünya çapında birkaç yüz milyon kişiyi etkileyen halk sağlığı için önemli bir tehdittir. Kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom dâhil olmak üzere önemli hastalık ve ölüm oranına neden olan akut veya kronik hastalık etkenleridir. En yaygın viral hepatit türleri, hepatit A, B, C, D ve E virüsleri olarak tanımlanan beş farklı tiptir.

Hepatit A virüsü (HAV), özellikle büyük çocuklarda ve yetişkinlerde gözlenen yüksek prevalans oranları ile tüm dünyada yaygındır (Matheny and Kingery 2012).

Hepatit A çocukları genellikle semptomlara neden olmadan etkilemektedir. Ancak yaşlılarda sarılık da dâhil olmak üzere fark edilebilir bir klinik hastalık olarak gelişebilir (Shin and Jeong 2018). Irak'ta Hepatit A semptomları kritik klinik yönleri olmaksızın yayılan pandemik hepatite göre daha düşüktür (Turky *et al.* 2011).

Hepatit B virüsü (HBV), dünya genelinde toplam nüfusun yüzde 3,5'ini oluşturan toplam 257 milyon kişiye bulaşmıştır. Batı Pasifik bölgelerinden sonra Afrika, kronik HBV taşıyıcısı olan ikinci en yüksek popülasyona sahiptir. Bu konumların her ikisinin de yüksek endemik olduğu kabul edilmektedir ve bu bölgelerin her birinde yaygınlık oranı sırasıyla yüzde 6,1 ve yüzde 6,2'dir (Amin *et al.* 2006).

Bu ölümlerin yaklaşık yüzde 96'sı kronik HBV (yüzde 66) ve HCV'nin (yüzde 30) neden olduğu komplikasyonların sonucudur. HBV, HCV enfeksiyonundan (399000 ölüm) daha fazla ölümcüldür. Ancak hem virüslerin (HBV ve HCV) hem de sirozun komplikasyonları hepatosellüler karsinomdan daha fazla ölümden sorumlu bulunmaktadır (Amin *et al.* 2006).

Irak'ta 2007 – 2016 yılları arasında enfeksiyon yüzdesi, 10 yıl boyunca sürekli olarak B tipinin yaklaşık %3,0 ila %6,7'sini artmasıyla başlamıştır. Bu da son yıllardaki göç ve ülkenin kritik durumu nedeniyle hafif bir yükseliş göstermiştir (Merzah *et al.* 2019).

Bunun yanı sıra kısa vadede, genellikle HCV olarak bilinen Hepatit C virüsü, tüm dünyada bulunan ve hem ölüm oranına hem de hastalığa birincil derecede katkıda bulunan bir etkidir (Lauer and Walker 2001).

Yapılan en son tahminlere göre, prevalans son 15 yılda yüzde 2,8'e yükselmiş olup tüm dünyada 185 milyondan fazla enfeksiyona neden olmuştur. Kronik HCV enfeksiyonu, karaciğer sirozu, hepatoselülerkarsinom, karaciğer yetmezliği ve ölüm riskinin artmasıyla bağlantılıdır (Cooke *et al.* 2013).

HCV enfeksiyonunun prevalansı dünya genelinde değişiklik göstermektedir ve en fazla enfeksiyon Mısır'da rapor edilmiştir (Frank *et al.* 2000).

Kan transfüzyonu, gelişmekte olan ülkelerde HCV enfeksiyonu için büyük bir risk oluşturmaktadır (Mohd Hanafiah *et al.* 2013).

Irak'ta hepatit için kurulan düzenli bir izleme sistemi, Irak Sağlık Bakanlığı için bir öncelik olmuştur. İlaçların dağıtımı, teşhis hizmetleri, aşılama erişilebilirliği ve izleme sisteminin parçalarıdır (Al-Naaimi *et al.* 2012).

Göçmen ailelerinin çoğu, şehir merkezinden uzakta, sağlık önlemlerinin yetersiz ve sınırlı olduğu kamplarda yaşamaktadır. Sonuç olarak, kötü kişisel hijyen ve sağlık eğitimi yetersizliği, hepatit vakalarının çoğunun artmasının ana nedeni olarak sayılabilmektedir.

Amaçlar:

- Tip A, B ve C virüs enfeksiyonlarının epidemiyolojisinin bazı yönlerine odaklanmak.
- Hangi cinsiyet grubunda enfeksiyonun daha yaygın olduğunu bulmak için, hepatit türleri arasında karşılaştırma yapmak.

- Meslekler arasında hastalığın yaygınlık oranını ve en çok hangi meslek grubunu etkilediğini belirlemek.



2 LİTERATÜR ÖZETİ

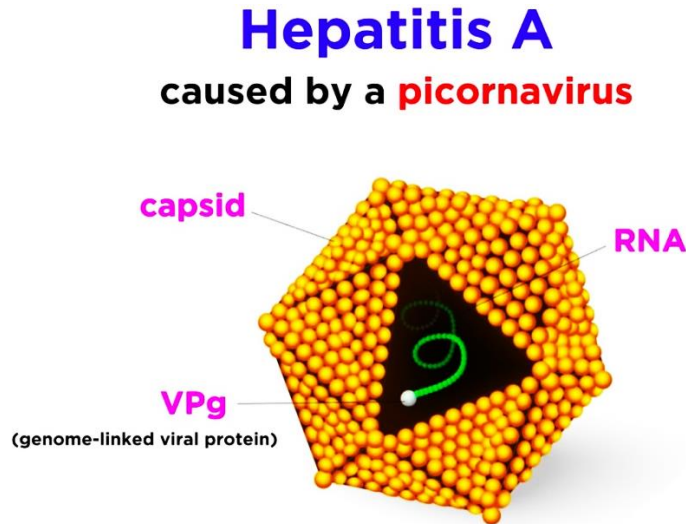
2.1 Hepatit A

2.1.1 Yapı

Hepatovirüs A bir picornavirüstür. Yani bir zarfı yoktur ve bunun yerine bir protein kabuğunda paketlenmiş bir genom bağlantılı viral protein - RNA zincirinden oluşur (Cristina and Costa-Mattioli 2007).

Virüsün sadece bir serotipi tanımlanmış olmasına rağmen, virüsün birçok genotipi vardır (Costa-Mattioli *et al.* 2003).

Kodonların genom içindeki kullanımı eğridir ve konağına alışılmadık şekilde farklıdır. Ayrıca hücrenin içinde zayıf bir ribozom giriş bölgesi vardır. HAV genomunun kapsidi kodlayan bölümündeki yüksek oranda korunmuş nadir kodon kümeleri, antijenik çeşitliliği sınırlamaktan sorumludur (Aragonès *et al.* 2008) Şekil 2.1 de gösterilmektedir.



Şekil 2.1 Hepatit A yapısı

2.1.2 Viroloji ve patojenez

Hepatovirüs cinsinde, HAV, altı genotipe sahip tek bir suş pozitif RNA virüsüdür (Wang and Feng 2021). Bilinen üç insan genotipi vardır. Sonuç olarak, konakçıda iki tip olmak üzere beş HAV bulunmaktadır. Bunlar dışkıyla atılan viryonlar ve kanda dolaşan viryonlardır (Shin and Jeong 2018). İki tür arasında bulaşıcılık açısından bir fark bulunmamaktadır (Lemon *et al.* 2018). HAV'ın doğrudan sitopatojenik etkisi yoktur ve çoğu karaciğer hasarı, konağın immünolojik tepkisinden kaynaklanır. İlk enfeksiyondan sonra, hücresel bağışıklığın antiviral tedavide bir rol oynadığı görülürken, humoral bağışıklığın enfeksiyonu önlemede doğrudan bir işlevi bulunmaktadır. Bozulmuş bir hücresel bağışıklık yanıtına sahip olan insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, semptomatolojiyi artırmadan yayılmayı ve enfektiviteyi uzatabilir (Shin and Jeong 2018).

2.1.3 Bulaşma

İnsandan insana temas veya enfekte gıda veya su alımı, HAV'ın bulaşmasında en yaygın yollardandır (Acheson and Fiore 2004, Barrett 2019).

HAV'lı birçok çocuk asemptomatik veya teşhis edilmemiş enfeksiyonlara sahip olduğundan ve virüsü aylarca dışkı ile atılabildiğinden, Hepatit A aşısı çocuklar için yaygın olarak bulunup önerilene kadar HAV bulaşmasının ana kaynağı olarak kabul edilmiştir (McCaustland *et al.* 1982).

Gelişmiş ülkelerde, su kaynaklarının temizliği ve hijyen dolayısıyla hepatit A salgınları nadirdir (Niu *et al.* 1992).

Ayrıca HAV, viremik döneminde olan donörlerden alınan kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu yoluyla da bulaşabilmektedir (Lemon 1994).

2.1.4 Hepatit A virüsünün epidemiyolojisi

Hepatit A seroprevalans oranları, yaşamın ilk yıllarında oldukça yaygın bir hastalık olduğu Afrika, Asya ve Latin Amerika'da ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde %100'e yaklaşmaktadır. Beş yaşına kadar, enfeksiyonların çoğu meydana gelmektedir (Miguères *et al.* 2021, Franco, Meleleo, *et al.* 2012).

Amerika Birleşik Devletleri, Batı Avrupa ve çok sayıda Akdeniz ülkesindeki seroprevalans oranları önceki birkaç on yılda azalma göstermektedir (CDC 1997). Bazı ülkelerde nüfusun %10'undan fazlası bu hastalığa hiç yakalanmamıştır. ABD nüfusunun neredeyse üçte birinin (%33) önceden enfeksiyon belirtilerine sahip olduğu tahmin edilmektedir (Alter *et al.* 1997). Bununla birlikte, hepatit A, ABD ve Meksika'da çocuklar ve ergenler arasında en yaygın üçüncü bulaşıcı hastalık, (Redlinger *et al.* 1997) yetişkin erkekler ve kadınlar arasında da en yaygın beşinci ve altıncı bulaşıcı hastalık olarak yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki akut viral hepatit, klinik olarak belirgin viral hepatit vakalarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (Franco *et al.* 2012). Ev içinde insandan insana temasla bulaşma, sonraki enfeksiyonlar için yaklaşık bir kuluçka dönemi arayla meydana gelmesi ile birincil bulaşma şeklidir (Steffen *et al.* 1994).

Bir ailede klinik olarak belirgin enfeksiyon vakalarının yaklaşık %20 ila %50'si ikincildir. Bu grupta düşük sosyoekonomik düzey yaygın olmasına rağmen, vakaların yaklaşık %40'ında tanımlanmış bir risk faktörü yoktur (Miguères *et al.* 2021).

HAV endemisi ve salgınları, geniş ailelere, kalabalığa, yetersiz eğitime, yetersiz alt yapı sistemine ve gündüz bakım merkezlerinde çocukların iç içe olmaları ile bağlantılıdır (Aggarwal and Goel 2015). Üç ile beş yaş arasındaki çocuklar, hepatit A salgınlarının olduğu bölgelerde enfeksiyonun ana kaynağı gibi görünmektedir (Smith *et al.* 1997). Yeni doğan bebeklerin gündüz bakım merkezleri ve yenidoğan yoğun bakım üniteleri önemli risk faktörleridir (Miguères *et al.* 2021).

Bazı salgınlar, kontamine su kaynakları veya halka açık banyo alanları gibi çok sayıda insanın uğrak yeri olan yerlerden kaynaklanmaktadır (Ajelli and Merler 2009). Atık su arıtma tesislerinin çalışanları da risk altındadır (Ajelli and Merler 2009). Kabuklu yumuşakçalar gibi pişmemiş veya az pişmiş yiyecekler ve daha az sıklıkla, enfekte bir aşçı tarafından pişirildikten sonra kontamine olan gıdalar, yüz binlerce kişiyi etkileyen önemli salgın hastalıklar ve salgınlarla ilişkilendirilmektedir (Bidawid *et al.* 2000). İnsan dışkıının ekin gübresi olarak yaygın olarak kullanıldığı yerlerde risk oluşturmaktadır.

Hepatit A, gelişmiş ülkelerden gelişmekte olan ülkelere seyahat edenler için bir tehlikedir (Franco, Meleleo, *et al.* 2012).

Düşük sıhhi ve hijyen standartlarına sahip ülkelerde, hepatit A riski artmaktadır (Jefferies *et al.* 2018).

Aşı olmamış gezginler, hijyen açısından lüks otellerde konaklayıp pahalı restoranlarda yemek yerler bile az gelişmiş bölgelerde önemli bir riskle karşı karşıya kalabilmektedirler (Steffen *et al.* 1994).

Bazı Amerika eyaletlerinde yapılan araştırmalara göre, HAV, iğneleri paylaşmaları nedeniyle uyuşturucu kullanıcıları arasında yayılmaktadır (Foster *et al.* 2018).

Transfüzyonla ilişkili hepatit A nedeniyle kan bağışçısı taraması insidansı son derece düşüktür. İnsan serumu ile desteklenmiş doku kültürü ortamıyla hazırlanan lenfokinle aktive olan öldürücü hücreler ve interlökin 2–19 gibi kan yoluyla bulaşan biyolojik ürünler yoluyla HAV bulaşmasına ilişkin raporlar bulunmaktadır (Weisfuse *et al.* 1990). Virüsü etkisiz hale getirmek için iyon değişim kromatografisi veya çözücüler ile tedavinin kullanıldığı faktör VIII ve faktör IX konsantrasyonları alan hemofili hastaları bulunmaktadır (Mannucci *et al.* 1994). Pastörizasyon, buharla ısıtma veya psoralen/ultraviyole ışık, virüs inaktivasyonunun en yaygın yoludur (Horowitz *et al.* 1995).

Irak'ta 2009-2014 yılları arasında Kerbela Vilayetinde retrospektif bir kohort çalışması yapılmış, Iraklı bireyler arasında hepatit A (HAV) vakalarının sayısında artış görülmüş ve vaka sayısı üç kat arttığı tespit edilmiştir (Merzah *et al.* 2019).

HAV, farklı hepatit türleri arasında en sık bildirilen hepatit tipi olarak bilinmektedir (n=6060 veya yüzde 86). Etkilenenlerin çoğu, ortalama 10 veya daha küçük yaşlarda, erken çocukluk dönemindeki çocuklardır. HAV enfeksiyonlarının yaklaşık yüzde 58'i ülkeye yeni gelen göçmenler olarak belirlenmiştir (Merzah *et al.* 2019).

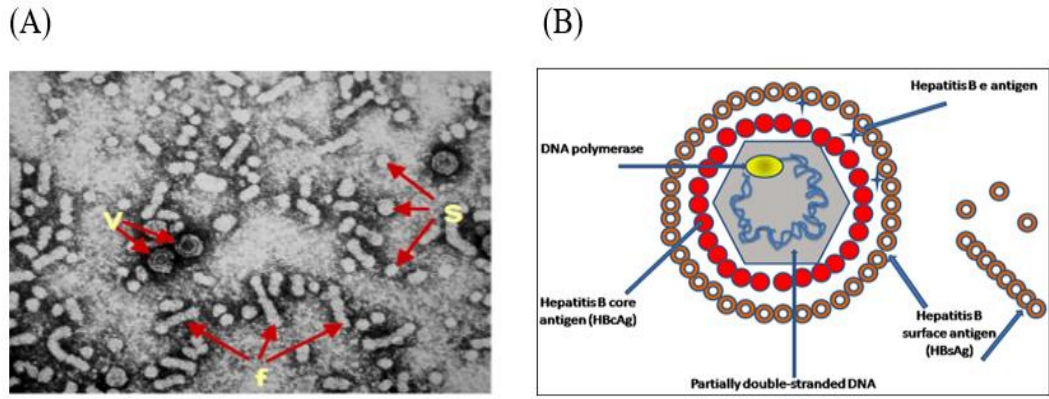
Bir başka çalışma bulgularına göre, (Turky *et al.* 2011) Irak valiliğinde HAV insidansını, klinik olarak viral hepatiti olan 2975 kişi ve araştırmalara katılan 9610 kişi ile yapılan bir ankette göreceli sıklık, klinik şüphesi olan hastaların pozitif A-IgG antikorlarının yaklaşık %41'ini göstermektedir. Irak nüfusu arasında hepatit A-IgG antikorlarının prevalansı yaklaşık %96,4 (%95 GA = %91,4 - %21,2) bulunmuştur. HAV için önemli bir cinsiyet varyasyonu gözlenmemiştir.

2.2 Hepatit B

2.2.1 Yapı

Hepatit B virüsü (HBV) Hepadnaviridae ailesine aittir. Bu yüksek düzeyde spesifik DNA virüsleri grubundandır (Wang *et al.* 2018). İnsan HBV'sini ve diğer avianehepadna virüslerini içeren orthohepadnaviridae ve retroviridae ve birkaç bitki virüsünü içeren hepadnaviridae, retroid virüslerin veya reverivirüslerin bir üst ailesini oluşturur (Hruska and Robinson 1977, Takahashi *et al.* 1979). Bir küre içinde bulunan küçük, kısmen çift sarmallı bir DNA genomu bulunmaktadır. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B'nin çekirdek antijenini (HBcAg) taşıyan bir nükleokapsidin etrafına sarılır (Hansson and Purcell 1979). HBV'den gelen pregenomeik RNA, sitoplazmaya aktarılır ve konakçı RNA polimeraz II tarafından HBV ters transkriptaz ile olgunlaşmamış bir çekirdek partikül içine kapsidlenir. Virion'un bir nükleokapsidi ve bir zarfı vardır, Şekil 2.2 pösterildiği gibi, bunlar ipliksi yapılardır ve çekirdekten yoksun

küresel yapılar (bulaşıcı olmayan virüs parçacıkları) yaygındır (Landers *et al.* 1977). Kanıtlar, virüsün bulaşıcılığının bu parçacıkların bir sonucu olarak arttığını göstermektedir (Jaroszewicz *et al.* 2010). Partiküllerin çapları 40 ila 48 nanometre veya 22 nanometre (HBsAgpartikülü için) arasında değişir. Nükleokapsid, ikosahedral şekildedir ve yaklaşık 30 ve 35 nm çapa sahiptir. Toplam (180) kapsomer bir kapsid oluşturur. Kapsidlerin ortasında siyah görünen parçacıklar boyama ile belirginleşir (Le Bert, Salimzadeh, *et al.* 2020).



Şekil 2.2 HBV virüsünün yapısı

Panel A: Virüs viryonları, HBV'li hastaların kanında görülebilen subviral partiküllerden oluşur. V- Bu elektron mikrografında S – küresel ve F – filamentli alt virüslere ek olarak tam viryonlar gösterilmektedir (Lai *et al.* 2002).

Panel B: HBV için Dane'nin parçacık figürü.

2.2.2 Hepatit B virüs enfeksiyonlarının immünopatogenezi

Hepatite neden olan diğer DNA virüslerinin aksine, hepaDNA virüsleri yalnızca sınırlı sayıda türü enfekte edebilir (Peeridogaheh *et al.* 2018).

İnsan ve şempanze HBV, sitopatik olmayan bir virüs olan zarflı bir virüstür. Her iki türü de enfekte etmektedir. HBV genomu, yalnızca kısmen çift sarmallı dairesel DNA'dan oluşmaktadır (Sartorius *et al.* 2019).

Pregenomik RNA (pRNA), viral replikasyon sırasında DNA'ya ters-transkript edilen viral genomun RNA transkriptidir (Sartorius *et al.* 2019). HBV bu açıdan RNA virüslerine benzemektedir (Kashyap *et al.* 2018).

Virüs konakçı hücreye reseptör aracılı bir yoldan girmektedir. Ardından nükleer DNA onarım enzimleri açık dairesel genomik DNA'nın (cccDNA) zincirlerini tamamlar ve viral transkripsiyon için şablon oluşturur (Li *et al.* 2019).

3,5 kilobayt, 2,4 kilobayt, 2,1 kilobayt ve 0,7 kilobayt viral genomlar, kısmen örtüşen dört transkript yoluyla sitoplazmada viral proteinlere çevrilir. 3,5 kb'lik transkript, virüs genomuna ters transkripsiyon için pRNA şablonu olarak hizmet etmenin yanı sıra polimeraz, çekirdek ve ön çekirdek proteinleri üretmektedir (Karkhah *et al.* 2018, Mani *et al.* 2018).

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), 2,4 kb ve 2,1 kb transkriptler tarafından üretilmektedir (Kaewdech *et al.* 2020).

Birçok araştırma, enfeksiyonun, X proteini adı verilen 0,6 kb transkript adı verilen küçük, kodlamayan bir RNA'nın çevirisiyle başlayabileceğini öne sürmektedir.

Hepatit B E antijeni (HBeAg), precore proteininde bir birincil element sekansın varlığında endoplazmikretikulumdan (ER) salgılanır (Van Bömmel *et al.* 2018, Zhao *et al.* 2018).

pRNA, viral DNA'nın ters kopyalandığı kapsidleri üretmek için çekirdek ve polimeraz proteinleri ile birleşir. Translasyon sırasında HBsAg, ER zarfına yerleştirilir ve sitoplazmanın bir parçası olur. Enkapsüle edilmiş viryonlar (Dane partikülleri), zarf proteininin kümeleri viralkapsid ile birleştiğinde oluşur. Bu, HBsAg ile bir araya

getirilmek yerine çekirdekte artan miktarda viralkapsid DNA'nın amplifiye olmasına yol açabilir (Shen *et al.* 2020).

Akut HBV enfeksiyonunda erken immünolojik süreçler indüklenmiş bir uyarı gerektirdiğinden bağışıklık sisteminin HBV'ye karşı ilk korumayı sağladığına dair net bir kanıt olmadığı düşünülmektedir (S.Liu *et al.* 2019).

Virüs bulaşmış hücrelerin insan lökosit antijeni (HLA) ile sınırlı öldürülmesi ve doğal öldürücü (NK) ve doğal öldürücü T (NKT) hücreleri tarafından antiviral sitokinlerin salınmasının, konağın hepatit B virüsüne karşı savunmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. NKT hücrelerinde T-hücresi reseptörü son derece sınırlıdır (Baral *et al.* 2019, Liu *et al.* 2019).

NK hücreleri, geleneksel MHC sınıf I molekülleri olmayan CD1 moleküllerinden gelişir ve esas olarak CD1 tarafından verilen glikolipidleri tanımlar. IL-2 büyümelerine yardımcı olur ve CD3 komplekslerinin aktivasyonu interferon ve IL-4 üretimi ile sonuçlanabilir. NKT hücrelerinin enfekte olmamış karaciğerlerde çok sayıda görülmesi, bunların hepatik enfeksiyonların patogeneğinde rol oynayabileceklerini düşündürmektedir (Liu *et al.* 2019).

NKT hücrelerinin aktive olduğu transgenik bir HBV enfeksiyonu modeli, karaciğer hasarına neden olmaktadır. Ancak aynı zamanda önemli miktarlarda interferon salgılayarak HBV'nin sitopatik olmayan klirensine de katkıda bulunmaktadır (Kashyap *et al.* 2018, Liu *et al.* 2018, Nomura *et al.* 2018).

Doğal bağışıklık sistemi viral enfeksiyonları tamamen ortadan kaldıramaz veya düzenleyemez (Imam *et al.* 2018).

Akut ve kronik hepatit B'de monosit yüzdesinde değişiklik olmamakla birlikte lenfosit ve nötrofil sayıları artarken, toplam lökosit sayıları azalmıştır. (Dandri 2020) tarafından

keşfedildiği gibi, immünoglobulin seviyeleri, özellikle IgG de enfeksiyona yanıt olarak değişmiştir (Dandri 2020).

(Van Bömmel *et al.* 2018) tarafından Anti-HBeAg düzeylerinde bir artış gözlemlenmiştir. Ayrıca karaciğer hasarı ile bağlantılı IgG, IgM ve IgA immünoglobulinlerinde gerçekleşen bir artış, özellikle kronik B hepatitinde dikkat çekici bulunmaktadır (Van Bömmel *et al.* 2018).

Birincil bağışıklık tepkisi, en etkili şekilde, HBV'ye özgü T hücre tepkilerinin ilk hazırlanmasının meydana geldiğine inanılan lenf düğümlerinde indüklenebilir (Sartorius *et al.* 2019, Baral *et al.* 2019).

B hücrelerinin optimal aktivasyon için hazırlanmasında kritik rol oynayan CD+8 T lenfositleri, bu amaç için mükemmel olan lenf düğümlerinde de bulunabilir (Liu *et al.* 2019).

HBV'nin sitopatik olmadığına ve virüsün enfekte karaciğer hücrelerinin çoğunun ölümüne neden olmadan kontrol edilebileceğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Şaşırtıcı bir şekilde, akut olarak enfekte olmuş insanlarda, enfeksiyonun erken evrelerinde periferik kanlarında ölçülebilir seviyelerde HBV'ye özgü CD+8 T hücreleri bulunur. Ayrıca, hastalarda dolaşan HBV'ye özgü CTL'nin tepe frekansı, klinik semptomların gelişimi ve ALT düzeylerinde bir artış ile ilişkilidir (Wang *et al.* 2021, Baral *et al.* 2019).

Makrofajlar, NKT ve NK hücreleri de dâhil olmak üzere doğuştan gelen bağışıklık sisteminin enfekte hepatositler tarafından toplanıp aktive edildiğine dair bir teoriyi destekleyecek hiçbir immünolojik kanıt yoktur. Ancak mevcut verilerden ortaya çıkan senaryo, durumun böyle olduğunu göstermektedir (Ruggieri *et al.* 2018, Nomura *et al.* 2018).

Buna göre, HBV'ye özgü CTL'lerden ziyade, doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin kalitesi ve kapasitesi, enfeksiyonun erken evrelerinde meydana gelen patojenik süreçleri başlatacak ve etkileyecektir (Xiao *et al.* 2019).

Sitolitik olmayan mekanizmalar ile ilk viral kontrol arasında güçlü bir ilişki vardır. Ancak enfeksiyonun uzun süreli kontrolünü sağlamak için enfekte karaciğer hücreleri bağışıklık sistemi tarafından da yok edilebilir (Xiao *et al.* 2019).

Sitolitik olmayan klirens mekanizmaları, hepatositlerin %100'ü enfekte olduğunda bile hepatosit nekrozunun önlenmektedir. Ayrıca tetramer etiketlemesinin kandaki HBV-CD8 hücrelerinin en yüksek frekansını tespit etmektedir. Bu arada spontan HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının zirveye ulaşması, bu hücre popülasyonunun karaciğer hasarının patogeneğinde çok önemli olduğu fikrini desteklemektedir (Xiao *et al.* 2019).

Sitotoksik T lenfosit inimmün yanıtının bir sonucu olarak CD4 hücreleri tarafından sitokinlerin salınması ve HBV'nin immün yanıtının aktivasyonu için HBV'yi tamamen boyutlandırması gereklidir (Nomura *et al.* 2018).

HBV'ye özgü aktifleştirilmiş yardımcı ve sitotoksik T lenfositleri, akut hepatit tedavi edildikten sonra bile yıllarca sürebilmektedir (Wang *et al.* 2021). Bu reaksiyonların, onları düzenli olarak uyaran PCR ile saptanabilir kalıcı virüs seviyeleri tarafından sürdürüldüğü görülmektedir. Bu, HBV enfeksiyonunun tamamen ortadan kaldırılamayacağı, ancak antiviral CD8 hücrelerinin HBV boyutunu koruma yeteneğinin, hastalığın çözümünde bir faktör olma olasılığının daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir (Wang *et al.* 2020, Liu *et al.* 2019, Blom *et al.* 2018).

B hücreleri tarafından antikor üretimi, serbest HBV partiküllerini nötralize etmek ve virüsün konakçı hücrelere girişine müdahalede bulunmak için gereklidir. B hücreleri bundan sorumludur. Antikorlar, viral partiküllerin hücreden hücreye geçişini sınırlamaya yardımcı olabileceğinden, hücre içi virüslerin ortadan kaldırılması, sınıf I

kısıtlı lenfositlere ve enfeksiyon bölgesine uyarılmayan diğer efektör hücre tiplerine bırakılır (Ferrantelli et al. 2018; Nomura et al. 2018; Sawai *et al.* 2018; H. Xiao *et al.* 2019, Shi *et al.* 2020; Ou,liu, and Jiang 2021).

(Wang *et al.* 2020) Kronik HBV'li bireylerde immünoglobulinlerde, otoantikordlarda ve C-reaktif proteinlerde bir artış bulmuştur. IgA seviyeleri yükselmiş ve C4 seviyeleri azalmıştır. Ancak IgM ve C3 seviyeleri, lenfosit fagositik aktivitesi ve lenfosit transformasyon kapasitesi gibi aynı kalmıştır (Wang *et al.* 2020).

Kronik hepatitli bireylerde önemli düzeyde hepatosellüler yıkım göstermektedirler. B-tipi virüsün replikasyonunda artış olup, bu da bağışıklık sisteminin sitotoksik T hücreleri tarafından tespit edilemediği için ciddi bir problem olarak kabul edilmektedir (Karkhah *et al.* 2018).

Viremik hastalarda daha şiddetli T hücre baskılanması olmaktadır (Baral *et al.* 2019). Ancak periferik kan CD4 aracılı T hücrelerinin HBV nükleokapsidine daha duyarlı olduğu enfeksiyonun reaktivasyon periyotları sırasında bu kısmen aşılabilmektedir (Wang *et al.* 2020).

Bu reaksiyonlar, serum HBeAg konsantrasyonlarındaki bir artışla tetiklenebilir (Van Bömmel *et al.* 2018, Boucheron *et al.* 2021).

Kronik hastaların HBsAg ve HBeAg spesifik T hücreleri zayıf olduğu için, bir T hücresi yanıtı ortaya çıkarmak için yüksek antijen konsantrasyonlarına ihtiyaç bulunmaktadır (Van Bömmel *et al.* 2018, Deroubaix and Kramvis 2021). Hepatit alevlenmelerine, bazı hastalarda HBeAg serokonversiyonundan önce veya aynı zamanda ortaya çıkabilen IL-12 seviyelerinde bir artış da eşlik edebilir. B tipi virüsü düzenleyen hastalarda IL-12 ve Th1 sitokin üretiminde önemli artışların sürekli olduğunu gözlemleyerek virüs replikasyonunun sitopatik olmayan düzenlenmesi fikrini desteklemek mümkündür (Van Bömmel *et al.* 2018, Xiao *et al.* 2019, Gu *et al.* 2020).

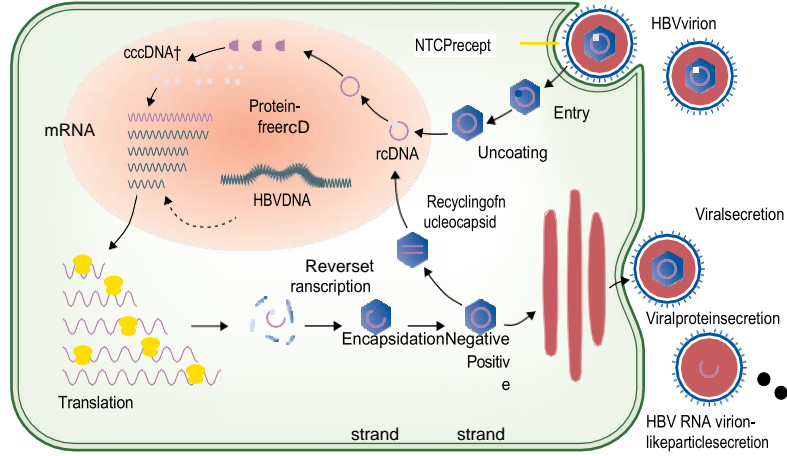
Karaciğerdeki B virüsüne özgü T hücrelerinin konsantrasyonu, kronik hepatitli hastalarda daha düşüktür, çünkü bu, hepatosit yıkımının patofizyolojisinde temel bir nedeni temsil edebilen çok sayıda virüse özgü olmayan T hücrelerini zayıflatmaktadır (Wang *et al.* 2020).

Karaciğer infiltrate eden T hücrelerinin çoğu, enfeksiyonun bu aşamasında önemli miktarlarda Th1 sitokin salgılayabilir ve bu, bu sendromun özelliği olan T hücrelerinin hipo tepkisine katkıda bulunabilir (Gu *et al.* 2020, Xiao *et al.* 2019).

(Liu *et al.* 2019)'e göre kronik hepatit B'li hastalarda daha düşük CD4+/CD8+ oranları ve daha yüksek CD8+/CD4+ sayıları ve yüzdeleri bulunmaktadır. (Liu *et al.* 2019)'in bulgularına göre otoimmün kronik aktif hepatitli hastalarda ise CD4+ ve CD8+ yüzdelerinde istatistiksel olarak fark yoktur.

2.2.3 Yaşam döngüsü ve genetik çeşitlilik

İnsan HBV'si, HBV polimeraza kovalent olarak bağlanmış, yaklaşık 3200 baz çiftinden oluşan, kısmen çift sarmallı gevşemiş dairesel bir DNA (pdsrDNA) genomudur. Viral girişi takiben, pdsrDNA çekirdeğe taşınır ve tamamen çift sarmallı DNA'ya dönüşür. Daha sonra ligasyon yoluyla kovalent olarak kapalı yuvarlak DNA'ya (cccDNA) dönüştürülür. Bu, virüsün enfekte bireylerde kalıcılığında sorumlu HBV DNA'nın kararlı formudur (Pondé 2019). HBV genomunun hepatositleri ve soy hücreleri, pregenomik RNA'yı (nükleokapsid içinde rcDNA'ya ters transkripsiyon için bir şablon görevi gören) kodlayan, örtüşen dört çerçeve kaydırmalı açık okuma çerçevesi içerir (Oladeinde *et al.* 2018). Viral RNA'nın sitoplazmada translasyonu, viral zarf çekirdeğini ve polimeraz proteinlerinin yanı sıra X ve pre-C polipeptitlerini sağlar. Bunu sitozolde viral genomun viral çekirdeğe entegre edildiği nükleo kapsidlerin yapımı takip eder. Yeni üretilen rcDNA'ları içeren nükleokapsidler ya hepatositte yeni viryonlar olarak salınır ya da cccDNA havuzunu yenilemek için çekirdeğe geri dönüştürülür (Şekil 2.3) (Oladeinde *et al.* 2018).



Şekil 2.3 HBV yaşam döngüsü

DNA'nın ek genomik formları vardır. HBV DNA dizilerinin entegrasyonu, HBsAg oluşumunun önemli bir kaynağıdır. HBeAg negatif hastalıkta viral kalıcılığa katkıda bulunur. Çünkü HBsAg'nin cccDNA üretimini engelleyerek HBV replikasyonu üzerinde bir etkisi olabilir (Summers *et al.* 1990). Ek olarak, mutasyona uğramış viral proteinler oluşturulur ve hepatokarsinogeneze katkıda bulunabilir (Tu *et al.* 2018).

Her biri tam uzunluktaki genomik dizilimde en az %9'luk bir varyasyona sahip on farklı HBV genotipi (A'dan J'ye) vardır (Qu and Urban 2019).

Bu genotipler, yüzyıllardır HBV bulaşma geçmişine bağlı olarak değişen coğrafi dağılımlara sahiptir. Farklı genotiplerin farklı hastalık seyri ile ilişkili olup olmadığı hâlâ tartışılmaktadır. Bu ilişki biyolojik farklılıklarından ziyade farklı epidemiyolojilerinden kaynaklanıyor olabilmektedir (Qu and Urban 2019). Ek olarak, HBV genetik değişkenliği, genomunun dört açık okuma çerçevesinin üst üste binen doğasıyla sınırlıdır. Bu da mutasyonların büyük bir bölümünü ölümcül hale getirir. Bu nedenle, yalnızca birkaç klinik olarak anlamlı birkaç alternatif bulunmuştur (Huang *et al.* 2022).

2.2.4 Bulaşma

Hepatit B virüsü cinsel temas, kan veya tükürük veya sperm yoluyla bulaşabilir (Francis *et al.* 1981). İğneleri paylaşmak, uygun temizliği sağlayamamak ve dış hekimlerinin dikkatsiz kullandığı araç gereçler gibi başka bulaşma yöntemleri de vardır (Levin *et al.* 1974). Hastalardan, sağlık çalışanlarından ve insan kanıyla temas etmiş olan herhangi bir kişiden numune alma işlemi sırasında, iğneler istemsiz olarak enfekte kanla virüsü bulaştırabilir. Bu, insan kanıyla temas eden herkesin başına gelebilecek bir durumdur (Francis *et al.* 1981). B tipi bir virüs bulaşmış bir annenin, bulaşma anında hamile olması durumunda enfeksiyonu doğmamış çocuğuna da bulaştırması mümkündür. Ayrıca, aşıların yenidoğanları virüse yakalanmaktan koruduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır (Xiao *et al.* 2019, Jonas 2009).

2.2.5 Hepatit B virüsünün epidemiyolojisi

B virüsü vücuda girdikten sonra, virüsün kan dolaşımına ve nihayetinde karaciğere geçmeden önce bir süre lenfoid dokuda çoğalması muhtemeldir. Burada iltihaplanma ve nekroza neden olur. Kuluçka evresinin uzunluğu (1-3 ay) hala gizemini korumaktadır (Hassan-Kadle *et al.* 2018). Virüse özgü sitotoksik T lenfositlerin enfekte karaciğer hücrelerine saldırması gibi bazı hastalıklar bağışıklıktan etkilenmektedir.

Almanya’da yapılan kapsamlı bir çalışma, karaciğerdeki hasar kötüleştikçe hepatit semptomlarının ortaya çıkmaya başladığını belirtmektedir. Yetişkin HBV enfeksiyonu asemptomatiktir. Akut HBV enfeksiyonu olanların %10-20’si hepatit semptomları geliştirir. Ancak sadece %1’i fulminan hepatit geliştirmeye devam eder (Steffen *et al.* 2020).

Hepatositlerin lokalize nekrozu ve parankim ve portal yolların lenfositik infiltrasyonu ile birlikte hepatositlerin genişlemesi ve bozulması, histolojik olarak akut HBV enfeksiyonunda görülmektedir. Köprü nekrozu olarak bilinen bu durum, nekrotik

bölgelerin portal yolları geçtiği veya portal alanları merkezi damarlara bağladığı daha kapsamlı merkezi nekrozdan ortaya çıkar (Lavanchy 2005).

Akut HBV enfeksiyonu olan bazı kişilerde HBsAg ve anti-HBsAg aynı anda sentezlendiğinde, sonuç olarak deri döküntüsü, artralji ve artrit ve hatta bazen glomerülonefrit meydana getiren kompleks bir immünolojik hastalık ortaya çıkar (Hwang and Cheung 2011).

Bir prevalans çalışmasına göre, hepatit C'ye yakalanan kişilerin küçük bir yüzdesi, virüs karaciğerde hasar oluşturduğunda kronik hepatite neden olabilmesine rağmen, hayatlarının geri kalanında virüsle enfekte bir şekilde yaşadıklarını göstermektedir. Ancak hasar genellikle o kadar küçüktür ki, taşıyıcıların sağlıkları kötü etkilenmez (Tao *et al.* 2019).

Irak'ta Kerbela kentinde viral hepatit prevalansı hakkında derinlemesine inceleme yapmak için tasarlanmış retrospektif bir çalışma kapsamında, Kerbela Sağlık Müdürlüğü tarafından yönetilen bir anket aracılığıyla 2007'den 2016'ya kadar veriler toplanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre B tipinin 2007'de yaklaşık (%5,8), 2008'de yaklaşık (%2,8) ve 2009'da yaklaşık (%2,1) düştüğü saptanmıştır. HBV, Ülke çapında devam eden aşılama programının etkinliği nedeniyle, özellikle yıllık insidansı üzerinde dikkate değer bir pozitif etki ile bağlantılı olarak istikrarlı bir şekilde azalan bir insidans göstermektedir. Ancak daha sonra, enfeksiyonların yüzdesinde B tipinin yaklaşık %3,0 ila %6,7'si şeklinde sürekli bir artış gözlemlenmiştir (Merzah *et al.* 2019).

(Al-Rubaye *et al.* 2016) yapmış olduğu çalışmada, kan donörleri arasında 69658 erkek donörde %2,3 ve 257 kadın donörde yaklaşık %3,5 oranında B tipi pozitif enfeksiyon bulunmuştur. Basra'da hepatit prevalansının başlıca nedeni olarak kan transfüzyonu gösterilmektedir.

Duhok'ta, Taha'nın %99,5 erkek hastanın oluşturduğu 7900 kan bağışçısı üzerinde yaptığı bir çalışmada, bağışçılarının 62'sinde (%0,78) hepatit B virüsü pozitif bulunmuştur (Hussein *et al.* 2017).

Irak - Bağdat'taki Bulaşıcı Hastalık Kontrol Merkezi'ne göre, 2006–2009 döneminde 495,648 örnek toplanmış olup bağışçılarının hepatit B prevalansı 3258 (%0,6) olarak bulunmuştur. Bulgular, Irak'ın hepatit B virüsü yayılımı açısından düşük endemik olduğunu göstermektedir (Ataallah *et al.* 2011).

Sınırlı kronik hepatit enfeksiyonunda sınırlayıcı plak (portal yollar ile parankim arasında) ve lobüler yapı korunurken, minimal kronik hepatit enfeksiyonunda sınırlayıcı plakanın bozulması sonucu parça parça nekroz saptanabilir (Vlachogiannakos and Papatheodoridis 2020). Sınırlayıcı plaka, daha ciddi vakalarda kalınlığının dörtte birine kadar aşınabilir ve bu da daha yaygın lobüler değişikliklere (köprü nekrozu dâhil akut hepatitte görülenlere benzer) neden olabilir. Karaciğer hücrelerine verilen hasar, makro nodüler nekroz geliştirme şansının artmasıyla ilişkilidir (Kashyap *et al.* 2018).

Hepatit B taşıyıcılarının kronik aktif hepatitin bir sonucu olarak bir tür karaciğer kanseri olan hepatosellüler karsinom (HCC) geliştirme olasılığı taşıyıcı olmayanlara göre 200 kat daha fazladır (Anugwom *et al.* 2021).

Kronik HBV enfeksiyonu olan asyalı erkeklerde ölüm oranının %5'ten fazlası, siroz ve hepatosellüler karsinomdan kaynaklanmaktadır (Papastergiou *et al.* 2015).

Çin, Paraguay, Afrika, Orta Doğu'nun bazı bölgeleri, Brezilya ve Güney Amerika'da 2004'ten 2014'e kadar yapılan gözlemsel bir araştırma, HBsAg prevalansının %7 ila %17 arasında değiştiğini ve popülasyonun %80 ila %90'ının önceki enfeksiyona ilişkin serolojik kanıtlara sahip olduğunu göstermektedir (Liu *et al.* 2018, Kim and Kim 2018, Mojsiejczuk *et al.* 2019, Paoli *et al.* 2018, Franco *et al.* 2012). Hemofili hastaları ve düzenli kan transfüzyonu gerektiren diğer hastalar, HBV enfeksiyonu için yüksek risk altında bulunmaktadırlar (Hou *et al.* 2020).

2.2.6 Hepatit B virüsü ile akut enfeksiyon

Bu tip HBV enfeksiyonu, HBV'ye maruz kaldıktan sonraki altı ay içinde ortaya çıkan ve vakaların %90'ından fazlasında semptomların başlamasından sonraki altı ay içinde kendiliğinden düzelen karaciğer hasarının ani bir klinik, biyokimyasal ve/veya histolojik tezahürü olarak tanımlanmaktadır (Harris *et al.* 2016).

Mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, ateş, sarılık, koyu renkli idrar, dışkı renginde değişiklikler ve hepatomegali, dikkat edilmesi gereken belirti ve semptomlardan bazılarıdır (Rehermann and Bertolotti 2015). HBV DNA'ya maruz kaldıktan bir ila iki hafta sonra, hastalarda genellikle hiçbir semptom görülmez ve sadece hafif yükselmiş serum glutamat piruvat transaminaz (GPT) seviyeleri bulunur. HBsAg ve HBeAg dâhil olmak üzere serolojik HBV göstergeleri kan dolaşımında bulunabilir (Lai *et al.* 2018). HBV DNA seviyeleri düşerken ALT seviyeleri ve histopatolojik aktivite iki ila altı haftalık maruziyet sırasında artar. Bu da konağın bağışıklık sisteminin enfekte olmuş hücreleri parçaladığını göstermektedir (Lai *et al.* 2018). Hepatit B Çekirdek Antijeni (Anti-HBc) Antikorlar, HBV'ye maruz kaldıktan dört ila sekiz hafta sonra keşfedilebilir (Pondé 2016).

Akut HBV enfeksiyonunun üçüncü evresinde kandaki HBV DNA miktarında azalma, GPT'nin normalleşmesi, inflamasyonun sona ermesi ve anti-HBe serokon versiyonu vardır (Song 2016, Din *et al.* 2020).

HBsAg'ye karşı antikorlar (anti-HBs), HBsAg testi negatif olan ve HBsAg antikorları (anti-HBs) gelişen hastalarda virüsün temizlendiğini gösterir (Butler *et al.* 2018, McMahon *et al.* 1985).

Fulminan hepatit, virüsün seyrinin ensefalopati ile kötüleştiği ve tanı anında HBsAg'nin genellikle saptanamadığı akut HBV enfeksiyonunun şiddetli bir şeklidir. Bu, konakçıdan güçlü bir immünolojik yanıt olduğunu düşündürür ve fulminan hepatitte hızlı viral klirens ile bağlantılıdır (Ferrari *et al.* 1990).

2.2.7 Kronik hepatit B enfeksiyonu

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar, kronik HBV enfeksiyonlarının teşhisinde altın standart olan hepatit B çekirdek antijenine (HBcAg) karşı negatif immünoglobulin (Ig)M antikorlarına sahip olsalar bile en az altı aydır serumlarında HBsAg'ye sahiptir (Lok and McMahon 2001). Yenidoğanların yüzde 90'ı ve perinatal ve yatay olarak HBV ile enfekte olan çocukların yüzde 30'una kıyasla, yetişkin enfeksiyonlarının yalnızca yüzde 5 ila 10'u kronikleşmektedir (Van Den Berg *et al.* 2020, Lok and McMahon 2001). HBeAg-pozitif kronik hepatit B, genellikle kronik olarak enfekte olmuş kişilerin çoğunda ilk enfeksiyondan 10-30 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (Le Bert, Gill, *et al.* 2020). Kronik HBV enfeksiyonlarının dört aşaması vardır: immünolojik tolerans, immün klirens (HBeAg pozitif), inaktif taşıyıcı (HBeAg negatif) ve reaktivasyon. Ancak tüm hastalar hastalığın dört aşamasından da geçmez (Bertoletti and Le Bert 2018). Enfekte olmuş olan bireylerin yüksek HBV viral yükleri bulunmaktadır. Akut enfeksiyonun inkübasyon periyoduna benzer olan immünolojik toleransın ilk fazı sırasında HBeAg pozitif bulunmaktadır (Dandri 2020). GPT değerlerinde minimal hepatik inflamasyon ya vardır ya da hiç bulunmamaktadır. Bebek veya çocukken enfekte olanlar için tahminen bir ile kırk yıl süre geçebilmektedir (Revill *et al.* 2019). Bu süre ya çok daha kısadır ya da daha sonra çocuklukta ya da yetişkinlikte enfekte olan kişilerde hiç bulunmamaktadır. Akut olarak enfekte olmuş bir kişinin bağışıklık temizleme aşaması, semptomatik hepatite benzetilebilmektedir. HBeAg ile birlikte yüksek HBV viral yükleri ve anormal GPT seviyeleri devam eder (Rasche *et al.* 2021, European Association For The Study Of The Liver 2017).

Konağın bağışıklık reaksiyonu, karaciğer dokusunun iltihaplanmasına sebep olarak ilerleyici karaciğer hasarına neden olur. Enfekte hepatositlerin lizisi ve aminotransferaz seviyelerindeki alevlenmeler, HBcAg ve HBeAg'ye karşı artan T hücresi tepkisinden kaynaklanmaktadır. Bu alevlenmeler, sıklığı ve şiddeti nedeniyle siroz ve karaciğer kanseri geliştirme riskini artırır. HBeAg'den anti-HBe'ye serokonversiyon, immünolojik klirens fazının sonunda meydana gelir. Nüfusun %7 ila 12'si yıl içinde serokonversiyona sahip olmaktadır. Ancak bu aynı zamanda interferon veya diğer nükleozid analogları ile tedavinin etkisi olabilir. HBsAg ve anti-HBe, düşük veya saptanamayan kan HBV DNA

seviyeleri, minimal veya karaciğer iltihabı ve normal GPT seviyeleri, aktif olmayan taşıyıcı durumu olan kronik HBV enfeksiyonunun üçüncü fazını karakterize eder. Bu durum sürekli devam ederse, belirli hastalar için uzun süreli bir remisyon ve olumlu bir görünüm ile sonuçlanır (Busch and Thimme 2015, Tang *et al.* 2018).

HBeAg-negatif kronik hepatit B ile sonuçlanan HBV reaktivasyonu, aktif olmayan taşıyıcı durumundan enfeksiyonun dördüncü aşamasına ilerleyen kronik olarak enfekte hastaların %1-4'ünde meydana gelir (Liaw and Chu 2009, Tang *et al.* 2018). Hepatit B virüsü DNA'sı kanda bulunur. Ancak HBeAg ye sahip değildir. GPT seviyeleri yüksektir ve karaciğer dokusu iltihaplıdır. Siroz, HBeAg-negatif hastalarda, HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu olanlara göre daha yaygın olarak bulunmaktadır (%7 ila %10'a karşı %1 ila %4) (McMahon *et al.* 2001).

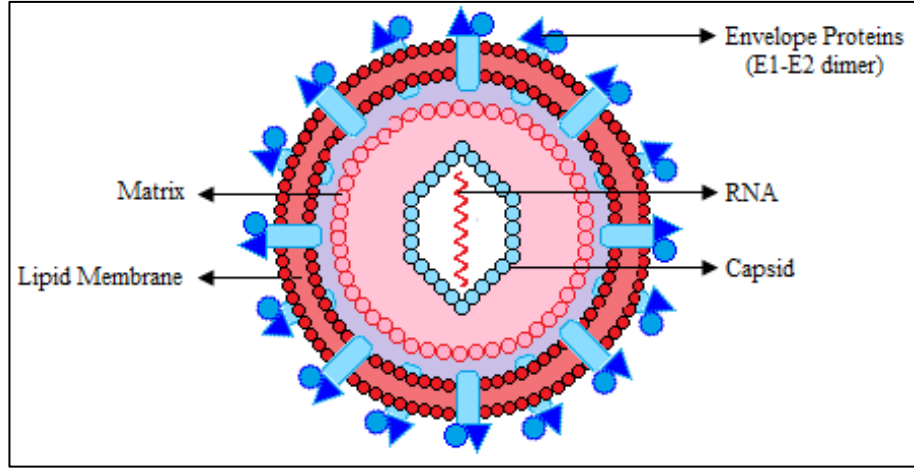
Kronik HBV enfeksiyonları ve siroz, hastalarda beş yıl boyunca hepatosellüler karsinom gelişme olasılığını %13 ila %17 oranında artırmaktadır (Lok and McMahon 2007).

2.3 Hepatit C

2.3.1 Yapı

Flaviviridae ailesi, HCV'nin bulunduğu Hepacivirus'ü içerir. Çapı 30 ila 60 nm arasında değişir ve pozitif anlamda RNA genomu bir dış zar içinde bulunur (Şekil 2.4). HCV'nin genomunun hiper değişken alanları, ikisi glikoproteinler, zarf glikoproteini1(E1) ve zarf glikoproteini2 (E2) olan on proteinindeki varyasyonları kodlar. Küresel dağıtım açısından, altı ana değişken grubu (klad) bulunmaktadır (Panel 2018).

Küresel olarak, hepatit C virüsü, RNA dizilimlerinde biraz farklılık gösteren bir dizi farklı aileye ayrılabilir. Bu familyalar en yaygın olarak kullanılan sınıflandırma sistemine göre HCV genotip 1, 2, 3 vb. olarak sınıflandırılır (Ghany *et al.* 2020).



Şekil 2.4 Hepatit C'nin yapısı

Hepatit C virüsü (HCV), hem bağışıklık aracılı hem de doğrudan HCV'nin neden olduğu sonuçlar yoluyla karaciğer iltihabına neden olabilir (Giadans *et al.* 2021). HCV'nin hepatositleri ve B lenfositlerini enfekte etmesi beklense de, kesin olarak hiçbir hücresel reseptör bulunamamıştır. Ancak mevcut çalışmalar, HCV'nin E2 olan zarf proteini aracılığıyla CD+8'e bağlandığını ortaya koymaktadır (Pierce *et al.* 2020, Tzarum *et al.* 2018).

HBV durumunda olduğu gibi, viral klirens ve patogenezi, HCV'de bulunan antijenlere karşı bir bağışıklık tepkisine bağlıdır (He *et al.* 2020).

Güçlü CD+4 ve CD+8 T-hücresi yanıtının bir sonucu olarak, özellikle karaciğerde, akut enfeksiyonda viral klirens mümkündür. Viral kalıcılık ise enfekte olmuş hücrelerin yok edilmemesi ve ayrıca zayıf bir antiviral ile ilişkilidir. HCV genetik değişkenliğinin yüksek oranı da viral kalıcılığa katkıda bulunabilir. Bu yüksek seviyedeki genomik varyasyon, virüslerin bağışıklık izlemesinden kaçmasına izin vermede kritik öneme sahiptir (Chen *et al.* 2020, Thimme 2021).

Bağışıklık gözetiminden kaçınmaya yardımcı olan proteinleri kodlayan HCV, ayrıca karaciğeri HCV'den temizleyememeyi de kodlar ve etkisiz bir sitozin reaksiyonuna atfedilebilir. Transgenik fare modellerinde viral çekirdek proteininin HCV'ye özgü CD+8 CTL'de hepatoselüler karsinomaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu da aktif bir T

hücresi yanıtının varlığında bile kalıcılığın meydana gelebileceğini düşündürmektedir. HCV'ye özgü CD+8 CTL, yalnızca viral enfeksiyonun eradike edilmesine yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda kronik enfeksiyon oluştuğunda karaciğer hasarına da neden olur (Kuprianov *et al.* 2020, Victor *et al.* 2022).

Patogenez ve karaciğer hasar mekanizmaları son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır. Aktive edilmiş CTL'ler, HCV ile enfekte hepatositlerin CTL aracılı apoptoz yöntemlerinden biri olan MHC antijenleri bağlamında T-hücresi reseptörü (TCR) tarafından viral antijenleri tanırlar. TCR'ler aktive edildiğinde, CD95L gibi ölüm ligandları, ilgili reseptörlerine bağlandıkları ve kaspaz-8'i aktive ettikleri hepatositlerde eksprese edilir. CTL'lerin saldıdığı granzimler ve performans da sitotoksik granüller şeklinde salınır. Çeşitli proteinleri parçalayan ve hücre ölümüne neden olan kaspaz efektörleri her iki yolda da yer alır (Kuprianov *et al.* 2020, Kurma *et al.* 2021).

HCV'ye özgü CD4 ve CD8 hücre yanıtları, HCV eradikasyonundan sonra bile saptanabilmektedir (Chen *et al.* 2020, He *et al.* 2020, Thimme 2021).

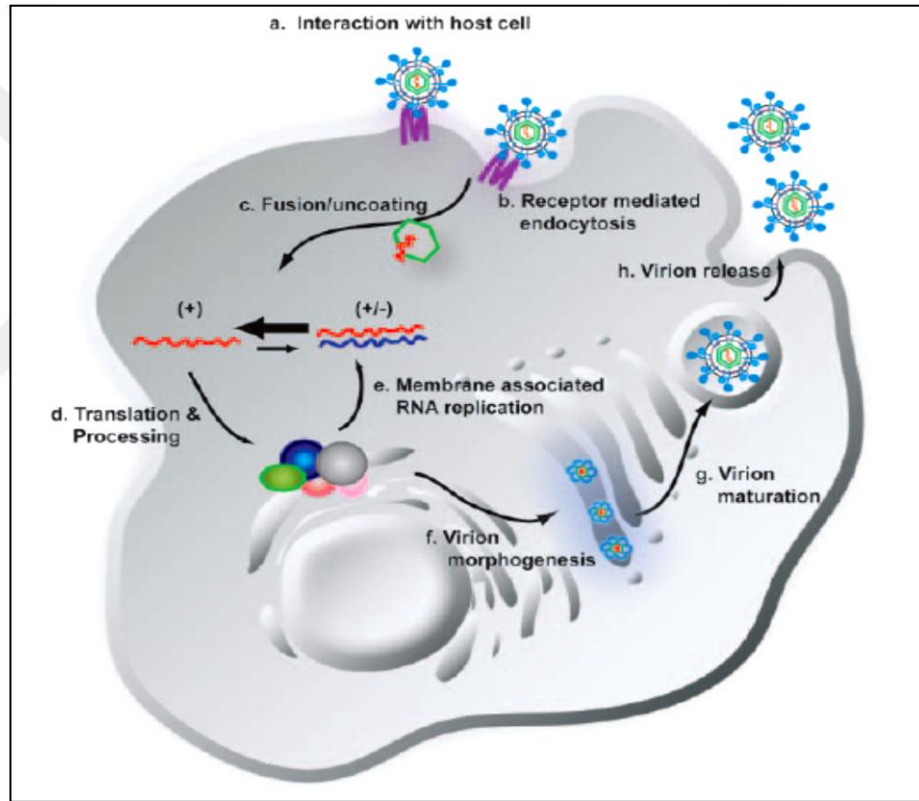
2.3.2 Virüs yaşam döngüsü

Bir dizi yardımcı reseptör, endositoz ve pH'a bağlı membran füzyonunun tümü, konakçı hücrelere HCV girişinde rol oynamaktadır. Endozomal gövdeden serbest bırakılan kapsid paketten çıkarıldıktan sonra genom RNA sitozole salınır (Lavie *et al.* 2018, Goto *et al.* 2020).

Doğrudan 40s ribozomal alt birimi ile arayüz oluşturan dahili ribozom giriş bölgesi (IRES), pozitif polariteye sahip HCV RNA'nın translasyonu için gereklidir (Bruening *et al.* 2018). Kaba endoplazmik retikulumun sitoplazmik tarafı, translasyonun gerçekleştiği yerdir (rER). HCV genomlarının amplifiye edildiği ve ayrıca yeni viral partiküller içine kapsüllendiği endoplazmik retikulumda (ER), konakçı ve viral proteazlar, HCV proteinlerini poliproteinden serbest bırakır (Schöbel *et al.* 2018, Jost *et al.* 2018).

Çekirdek proteini ve viral RNA'nın multimerik formu, kabaca 50 nm boyutunda olan HCV kapsidlerini oluşturur. Glikoproteinler E1 ve E2, onları çevreleyen lipid çift tabakasında bulunur (Tong *et al.* 2018, Sidorkiewicz 2021).

Çapı 53 ile 82 nm arasında olan olgun viral partikül tarif edilmiştir. Lipidlerin viral toplanma ve salıvermede önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. HCV'nin bir Lipo-Viral Partikül olduğu fikri, VLDL metabolizması ile ilgili çeşitli konak değişkenleri tarafından desteklenmektedir (Morozov and Lagaye 2018, Jost *et al.* 2018). Şekil 2.5, HCV yaşam döngüsünün bir diyagramını göstermektedir.



Şekil 2.5 HCV yaşam döngüsü (Tellinghuisen *et al.* 2007)

2.3.3 HCV'nin iletim modu

Tarama yapılmamış kan ve kan ürünlerinin transfüzyonları, uyuşturucu kullanıcıları arasında iğne paylaşımı ve sağlık çalışanları arasında iğne batması yaralanmaları, kan

yoluyla bulaşan bir patojen olan hepatit C virüsü enfeksiyonu için başlıca risk faktörleridir (Nguyen *et al.* 2019).

HCV, çoğunlukla parenteral yolla bulaşan bir virüs olup, çok düşük düzeyde cinsel yolla bulaşma riski vardır. HCV'ye maruz kalmaları sorulduğunda, çoğu hasta, birincil bulaşma yolu olarak intravenöz ilaç kötüye kullanımını veya kan/kan ürünü transfüzyonlarını ifade etmektedir (Ramière *et al.* 2019).

Bazı ülkelerde hemodiyaliz, organ nakli, dövme ve sterilize edilmemiş bıçak ve iğne kullanımı, parenteral bulaşma yollarının örnekleridir (Stone *et al.* 2021, Trickey *et al.* 2019)

Yatay geçiş, özellikle cinsel temas, HCV'nin doğum öncesi geçişinden daha önemlidir (Ramière *et al.* 2019).

Hepatit C virüsünün cinsiyete dayalı bulaşması son derece nadirdir ve genel enfeksiyon oranlarında sadece küçük bir rol oynar. Hepatit C, öncelikle enfekte ebeveynlerle temas yoluyla yayılmaktadır (Ramière *et al.* 2019).

Evlerde fark edilmeyen parenteral maruziyet, belki de tıraş bıçağı veya diş fırçalarının paylaşılması yoluyla meydana gelebilir. Tükürük örneklerinde insan hepatit C virüsü (HCV) tespit edilmiştir (Ferreiro *et al.* 2005).

2.3.4 Hepatit C virüsünün epidemiyolojisi

HCV ile enfekte olan kişilerin sayısı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Örneğin Mısır'da en yüksek yaygınlık bildirilmektedir. Mısır'ın çeşitli bölgelerindeki HCV antikörlerinin sıklığı, parenteral antişistozomal tedavinin kullanımına bağlanmaktadır (Frank *et al.* 2000) ve ABD'de nüfusun yaklaşık yüzde 1,8'i HCV ile enfektedir. Bu, seropozitif olan her dört kişiden üçünün de viremi olduğu anlamına gelir (Armstrong *et al.* 2006).

En çok bildirilen vakalar Afrika ve Asya'dan rapor edilmiştir. Düşük yaygınlık bölgeleri arasında Kuzey Amerika'nın sanayileşmiş ülkeleri yer alır ayrıca bu yerler arasında Kuzey ve Batı Avrupa ve Avustralya da bulunmaktadır (Shepard *et al.* 2005).

HCV enfeksiyonunun akut ve kronik formları çok çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilir. Ancak enfekte kişilerin az bir kısmındaki kronik karaciğer hastalığı, önemli morbiditeye neden olan en yaygın türdür. Sonuç olarak, geçmişteki ve şimdiki enfeksiyon oranları, gelecekteki hastalık yükünün önemli bir göstergesidir (Armstrong 2003).

Az gelişmiş ülkelerde hastalık prevalansına ilişkin tahminler çok değişkendir ve hastalık yüküne ilişkin varsayımları desteklemek için gelişmiş ülkelere göre daha az veri noktası mevcuttur (Sultana 1999, Khattak *et al.* 2002).

Dünyanın en kalabalık ülkelerinden bazılarını içeren ve gelişmekte olan ülkelere gelen yaygınlık tahminleri gözden geçirildiğinde, bu geniş varyansı ortaya çıkmaktadır. Dünya nüfusunun beşte biri, seroprevalans oranı %32 olan Çin'de yaşamaktadır. Dünya nüfusunun beşte birine ev sahipliği yapan Hintli topluluk temelli yapılan bir ankette genel olarak yüzde 9'luk bir oranın gözlemlendiği bulunmuştur (Chowdhury *et al.* 2003). Endonezya'da yüzde 21'dir. Ancak bu veri ülkedeki gönüllü kan bağışçıların sero-anketlerine dayanmaktadır (Sulaiman *et al.* 1995). En çok rapor edilen oranların %24 ile %65 arasında değiştiği Pakistan'dadır (Khattak *et al.* 2002). Seroprevalans seviyeleri hakkında daha detaylı bilgilerin mevcut olduğu, Mısır'ın beyan ettiği seroprevalans oranı dünyadaki en yüksek orandır (Frank *et al.* 2000).

2001–2002 yıllarında Bağdat–Irak'tan 8679 hastayı temsil eden AL-Shuwaikh'in bir seroprevalans araştırmasından, sağlık departmanı çalışanları arasında 727 (%8.37) hepatit C virüsü pozitif enfeksiyon olduğunu göstermektedir. Hiçbir cinsiyet farkı bulunmamıştır, 2002'de hepatit c prevalansı, Irak Sağlık Bakanlığı'nın aşılama programı nedeniyle 2001'e göre yaklaşık %0.86 daha düşük bulunmuştur (Hamied *et al.* 2010).

Babil Valiliği'ndeki Merkez Kan Bankası'ndan alınan kan bağışçılarının kayıtlarının bir başka kesitsel çalışması, şubat 2007'den şubat 2008'e kadar olan dönem için yapılmıştır. Bu dönemde toplam bağışçı sayısı (23,122) erkek (%99,1) ve (214) kadın (%0,9) olmak üzere toplamda (23336)'dir. Tüm donörler hepatit C virüsü enfeksiyonları için taranmıştır. Çalışma, toplam enfeksiyon sayısının 287 (%1,2), enfekte erkek sayısının 274 (%95,5) ve enfekte kadın sayısının 13 (%4,5) olduğu bulunmuştur. Yapılan incelemede hepatit C virüsü bulaşan kişi sayısının (116) olduğu, hepatit C virüsü prevalansının erkeklerde (%0,5) ve kadınlarda (%1,4) olduğu tespit edilmiştir (Al-Juboury *et al.* 2010).

Bu sonuçlar, bazı komşu valiliklerdeki ve diğer bazı ülkelerdeki benzerleriyle karşılaştırıldığında paralel veya nispeten düşük bulunmaktadır.

2.3.5 Akut HCV enfeksiyonu

Akut hepatit C, vücuda alındıktan sonra ortalama yedi hafta olmak üzere, iki ile on iki haftalık bir kuluçka süresine sahiptir (Merola *et al.* 2019). Asemptomatik hastalar, sarılıklı hastaların çoğunluğunu oluşturur. Hastaların yaklaşık dörtte biri bu duruma sahiptir. Biyokimyasal ölçümler, özellikle serumdaki karaciğer enzimleri, HCV'ye karşı antikolar, karaciğer hastalığının histolojik kanıtı ve HCV - RNA'nın serum seviyesi, HCV enfeksiyonunun ciddiyetini teşhis etmek ve değerlendirmek için denemelerde kullanılmıştır. Belirtiler arasında yorgunluk, iştahsızlık, ateş, halsizlik ve bulantı yer almaktadır (Gras *et al.* 2020).

Enfeksiyonu takip eden 7 ile 8 haftada, serum transaminaz seviyeleri, normal aralığın yaklaşık 15 katı olmak üzere, sadece orta derecede yükselir. Başlamadan sonraki ilk üç ayda, hastaların %70'inde çok sayıda tepe noktası, %21'inde iki tepe noktası ve sadece %0.5'inde bir sinyal tepe noktası bulunmaktadır (Yang *et al.* 2018).

Akut hepatit A veya B ile karşılaştırıldığında, HCV enfeksiyonunun daha hafif bir klinik seyri ve daha düşük bir pik serum (GPT) yüksekliği vardır (Betha *et al.* 2018).

Enfeksiyondan iki hafta sonra kandaki hepatit C RNA'sı tespit edilebilir.

Anti-HCV antikorlarının tespit edilebilmesi için düzenli olarak maruziyetin ardından 5 ile 6 hafta geçmesi gerekmektedir (Popping *et al.* 2019).

HCV RNA seviyeleri enfeksiyondan sonra hızla yükselir. Ardından enfeksiyondan 3 ile 6 hafta sonra serum alanin aminotransferazlarında (ALT) gecikmeli bir artış, karaciğer hasarını gösterir (Castaneda *et al.* 2021).

Fulminan hepatitli hastalarda HCV antijenik varyasyonları ile akut hepatitin şiddeti arasında bir ilişki bulunmamıştır (Grebely *et al.* 2012, Brochado *et al.* 2021).

2.3.6 Hepatit C'nin kronik enfeksiyonu

Akut bir HCV enfeksiyonunun semptomları hafif ve kısa ömürlü olabilmektedir. Klinik olarak, kalıcı bir enfeksiyon olma eğilimi nedeniyle önemlidir.

(Petruzzello 2018)'e göre, Kronik C, HCV ile enfekte olmuş bireylerin yüzde 76 ile 87'sinde ifade edilmesi muhtemeldir (Petruzzello 2018).

Akut hepatit C hastalarının yarısından fazlasında kronik karaciğer hastalığı gelişir. Kronik hepatit C'li çoğu insan ya asemptomatiktir ya da hafif derecede semptomatiktir. Yorgunluk en sık görülen semptomlarından biridir.

Genel olarak, kronik hepatit C, akut hepatit salgınından takiben 6 ile 12 ay boyunca devam eden bir serum (GPT) yükselmesi olarak karakterize edilmektedir (Magri *et al.* 2020).

Hastalığın akut fazındaki pik seviyeleri ile karşılaştırıldığında, serum amino transferaz seviyeleri genellikle 2-8 kat daha yüksek kalır. Ancak bu her zaman böyle olmamaktadır.

Kronik HCV enfeksiyonu olan ancak yine de GPT sonuçları normal olan hastalar bir dizi yayında "sağlıklı HCV taşıyıcıları" olarak tanımlanmıştır (Zahran *et al.* 2020, Moon *et al.* 2020, Torre *et al.* 2021).

Siroz, enfeksiyondan sonraki ilk yirmi yıl içinde hepatit C hastalarının yaklaşık yüzde 20 ile 25'inde gelişmektedir (Roumy *et al.* 2020).

Dünya çapında en az 200 milyon insan, siroz ve son dönem karaciğer hastalığına neden olan hepatit C virüsü (HCV) ile enfektedir (Gholam 2019).

Tüm hepatosellüler karsinom (HCC) vakalarının %18'den fazlası, HCV ile ilişkili sirozun bir sonucu olan siroz varlığı ile bağlantılıdır ve HCV ile ilişkili sirozu olan hastalarda ödem, sarılık ve varis kanamaları yaygındır (McGlynn *et al.* 2021).

Hepatit C'li ancak sirozu olmayan hastalarda HCC vakaları görülebilmektedir (Zoratti *et al.* 2020).

3 MATERYAL VE METOT

3.1 Yöntem

3.1.1 Hastalar

Çalışma nisan 2021 ve aralık 2021 tarihleri arasında (300) Iraklı erkek ve kadın üzerinde yapılmış olup ve yaşları (1 ile 80) arasında bulunmaktadır.

Bu çalışmada (74) ev hanımı ve (59) çalışan, (41) sağlık çalışanı olarak görev yapmaktadır. (41) serbest meslek sahibi , (2) çocuk, (67) öğrenci ve (16) emekli, (Tal-Afar genel hastanesinden seçilmiş), Irak'taki Ninova Sağlık Departmanına bağlı seçilmiştir.

3.1.2 Örnek toplama

Kan örnekleri, 10 mL'lik tek kullanımlık şırıngalar ile alınmıştır. Kan jel tüpüne yerleştirilir ve 30 dakika oda sıcaklığında saklanır. Ardından 10 dakika santrifüj (3000 rpm) ile ayrılır ve kit kullanılarak HAV, HBV ve HCV ölçülür.

3.1.3 Laboratuvar araştırması

Hastalar ve denekler aşağıdaki parametreler açısından araştırıldı:

- HAV.
- HBV.
- HCV.

3.2 Malzemeler

3.2.1 Aletler

Çalışmada kullanılan araçlar ve malzemeler Çizelge 3.1 gösterilmiştir.

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan araçlar ve malzemeler

Araçlar	Malzemeler
Santrifüj	KARL KOLB Almanya
Girdap karıştırıcı	Stuart- İngiltere
İnkübatör	Memmert-Almanya
Otomatik Pipetler	Slamed-Almanya
Plastik JEL tüp	Çin
Tek kullanımlık şırınga	Çin
Mini VIDAS – ELFA	Fransa
Turnike	Çin

3.2.2 Kimyasallar ve reaktifler

Çalışmada kullanılan kitler Çizelge 3.2 gösterilmiştir.

Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan kitler ve şirketler

Kitler	Şirket
miniVIDAS – HAV kit	BIOMERIEUX (Fransa)
miniVIDAS – HBV kit	BIOMERIEUX (Fransa)
miniVIDAS – HCV kit	BIOMERIEUX (Fransa)

3.3 Biyokimyasal Analiz Yöntemleri

3.3.1 miniVIDAS:

3.3.1.1 HAV tahmini

3.3.1.1.1 İlke

Katı faz reseptörü, bir immünolojik testte hem katı faz hem de pipetleme cihazıdır. Numuneden herhangi bir bağlanmamış bileşeni çıkarmak için yıkama kullanılır.

450 nm'de floresan, bu substratın konjuge enzimi tarafından katalize edilen hidrolizin bir sonucu olarak ölçülür. Cihaz, bellekte saklanan bir kalibrasyon eğrisini kullanarak testin bulgularını hesaplar ve yazdırır Şekil 3.1.



```
mini VIDAS Report
Section: A
Completed: 10:22:24 10Aug20
HAV IgM (HAVM)
Ver: R5.6.0
Lot#: 210818-0
Standard used:
Completed: 10:22:24 10Aug20
RFV = 433
TV Negative < 0.40
TV Equivocal >= 0.40 & < 0.50
TV Positive >= 0.50
-----
Position: A1 Standard 1
Background: 200 RFV: 433
Position: A2 Control 2
Background: 199 RFV: 395
TV: 0.911 Result: Positive*
Position: A3
Background: 198 RFV: 3
TV: 0.00 Result: Negative
Position: A4
Background: 201 RFV: 6
TV: 0.01 Result: Negative
Position: A5
Background: 200 RFV: 3
TV: 0.00 Result: Negative
Position: A6
Background: 202 RFV: 103
TV: 0.23 Result: Negative
Insufficient standard run or
Standard value out of range.
* - High control.
```

Şekil 3.1 Minividas tarafından HAV sonuçları

3.3.1.1.2 Kalite kontrol

VIDAS HAV IgM kiti, reaktif performansının değişmediğinden emin olmak için kullanılan C1 ve C2 olmak üzere iki kontrol değeriyle birlikte gelir. Bu kontroller ayrıca her bir kalibrasyonun yanı sıra cihazın doğruluğunu kontrol etmek için de kullanılmalıdır.

3.3.1.1.3 Kalibrasyon

Bu kontroller yapılmadan önce reaktif performansı değiştirilmemiş olmalıdır. Bu nedenle yeni bir kit açıldıktan hemen sonra yapılmalıdır. Her VIDAS HBs Ag Ultra kiti bir pozitif ve bir negatif kontrol içerir. Kalibrasyonlar, her biri için bu kontroller kullanılarak test edilir.

3.3.1.1.4 Prosedür

1. Sadece gerekli reaktifleri buzdolabından çıkarın ve oda sıcaklığına gelmesi için en az 30 dakika bekletin.
2. İncelenecek her numune, kontrol veya standart için bir "HAVM" şeridi ve bir "HAVM" SPR kullanın. Uygun SPR'ler geri çekildikten sonra, saklama çantasının dikkatlice yeniden kapatıldığından emin olun.
3. Cihazdaki "HAVM" kodu testi tanımlar. Standartı tanımlamak için "S1" kullanılmalı ve iki kez test edilmelidir. Test edilecekse pozitif kontrolü tanımlamak için "C1" kullanılmalıdır. Test edilmesi gerekiyorsa, negatif kontrolü tanımlamak için "C2" kullanılmalıdır.
4. Gerekirse santrifüj kullanarak numuneleri berraklaştırın.
5. Bir girdap karıştırıcı kullanarak standart, kontroller ve numuneleri birleştirin (peletlerden serum ve plazmayı ayırma).
6. Standart, kontrol testli ve numune test miktarları 100 µ'dir.
7. "HAVirus" SPR'sini ve HAVirus şeridini takın. Renk etiketlerinin, SPR'nin ve alt tabakanın ölçüm koduna karşılık geldiğini kontrol edin.

8. Teste kullanıcı kılavuzundaki talimatlara göre başlayın. Ekipman tüm tahlil işlemlerini otomatik olarak gerçekleştirir.
9. Pipetlemeden sonra şişeleri tekrar kapatın ve 2-8°C'ye geri koyun.
10. Testin tamamlanması yaklaşık 60 dakika sürecektir. Test tamamlandıktan sonra SPR'ler ve şeritler cihazdan çıkarılacaktır.
11. Kullanılan SPR'leri ve reaktif şeritlerini uygun bir kaba yerleştirin.

3.3.1.2 HBV tahmini

3.3.1.2.1 İlke

VIDAS HBs Ag testi, otomatik bir enzim bağlantılı floresan immünolojik testtir (ELFA). Bu test için iki protokol vardır: HBL uzun protokol (90 dakika) ve HBS kısa protokol (45 dakika). Ekipman tüm testleri otomatik olarak gerçekleştirir Şekil 3.2.

```
Mini VIDAS Report
Section: A
Completed: 10:56:35 11Aug20
HBs Ag Ultra (HBS)
Ver: A5.6.0
Lot#: 310920-0
Standard used:
Completed: 18:51:52 10Aug20
RFV = 305
TV Negative < 0.13
TV Positive >= 0.13

Position: A1
Background: 246 RFV: -8
TV: -0.02 Result: Negative

Position: A2
Background: 252 RFV: -2
TV: 0.00 Result: Negative

Position: A3
Background: 248 RFV: -2
TV: 0.00 Result: Negative

Position: A4
Background: 252 RFV: -2
TV: 0.00 Result: Negative

Position: A5
Background: 253 RFV: 0
TV: 0.00 Result: Negative

Position: A6
Background: 259 RFV: 14247
TV: 46.71 Result: Positive

Insufficient standard run or
Standard value out of range.
```

Şekil 3.2 Minividas tarafından HBV sonuçları

3.3.1.2.2 Kalite kontrol

Bu kontroller yapılmadan önce reaktif performansı değiştirilmemiş olmalıdır. Bu nedenle yeni bir kit açıldıktan hemen sonra yapılmalıdır. Her VIDAS HBs Ag Ultra kiti, bir pozitif ve bir negatif kontrol C1–C2 içerir. Kalibrasyonlar, her biri için bu kontroller kullanılarak test edilir.

3.3.1.2.3 Kalibrasyon

Her 14 günde bir, cihazı kalibre etmek için kit kalibrasyon standardı kullanılmalıdır. Alete özel kalibrasyon eğrileri ve kitin raf ömrü boyunca küçük sinyal değişiklikleri bu yöntemle oluşturulur. Standart RFV (Göreceli Floresans Değeri), belirtilen RFV aralığına dahil edilmelidir.

3.3.1.2.4 Prosedür

1. Reaktifleri kullanmadan önce en az 30 dakika oda sıcaklığına gelmesini bekleyin.
2. Her numune, kontrol veya standart bir "HBS" şeridi ve bir "HBS" SPR ile değerlendirilmelidir.
3. SPR'leri çıkardıktan sonra saklama poşetinin dikkatlice dikkatlice dikkatlice tekrar kapatıldığından emin olun.
4. Cihazın "HBS" kodu veya uzun protokolün "HBL" kodu testi tanımlar. Standardı tanımlamak için "S1" kullanılmalı ve iki kez test edilmelidir. Pozitif kontrolü test ederken "C1" olarak anılmalıdır. Gerekirse negatif kontrolü tanımlamak için C2 kullanılmalıdır.
5. Standart, kontroller ve numuneleri karıştırmak için bir vorteks karıştırıcı kullanın (peletten ayrılmış serum veya plazma için).
6. "HBS" SPR'leri ve "HBS" şeritleri, talimat verildiği şekilde alete yerleştirilmelidir. Test koduna sahip SPR ve Reagent Strip renk etiketlerinin eşleştiğini doğrulayın.

7. Teste kullanıcı kılavuzundaki talimatlara göre başlayın. Ekipman tüm tahlil işlemlerini otomatik olarak gerçekleştirir.
8. Pipetlemeden sonra, şişeler tekrar kapatılabilir, tekrar kapatılabilir ve tekrar kapatılabilir ve istenen sıcaklığa geri getirildi.
9. Testlerin tamamlanması, tekniğe bağlı olarak 60 ila 90 dakika arasında sürebilir. Test tamamlandıktan sonra SPR'leri ve şeritleri cihazdan çıkarın.
10. Kullanılan SPR'ler ve stripler uygun bir şekilde imha edilmelidir.

3.3.1.3 HCV virüsünün tahmini

3.3.1.3.1 İlke

Test prensibi, son floresan saptama fazı (ELFA) ile iki aşamalı bir enzim immünoassay sandwich kullanır. Katı faz reseptörü (SPR), hem bir pipetleme cihazı hem de bir katı faz kabıdır. Önceden dağıtılmış sızdırmaz reaktif şeritleri, test reaktiflerini kullanıma hazır hale getirir. Tüm test teknikleri otomatiktir. SPR, reaksiyon ortamını birkaç kez yeniden dolaştırır. Başlangıçta, madde seyreltilir ve SPR'den tekrar geçirilir. HCV, NS3 ve NS4 proteinlerinin çekirdeğini temsil eden SPR'nin SPR'sinin SPR'sinin dâhili antijenlerine bağlanacaktır. Bağlanmamış numune bileşenleri su ile yıkanır. SPR'de Fab-konjuge fare monoklonal anti-insan IgG antikoları, katı faza bağlı insan Ig moleküllerine bağlanacaktır. Yıkama, bağlanmamış bileşenleri kaldırır.

Son tespit aşaması sırasında SPR'ye girer ve çıkar. Konjugat enzimi bu substratı hidrolize ederek onu 450 nanometre floresan ürüne (4-Metil-umbelliferon) (nm) dönüştürür. Floresan yoğunluğu, antikor konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Son olarak, bulgular cihazın S1 standardına göre hesaplandıktan sonra gösterilir Şekil 3.3.

```
mini VIDAS Report
Section: A
Completed: 10:20:13 20Aug20
Anti-HCV (HCV)
Ver: R5.6.0
Lot#: 211220-0
Standard used:
Completed: 10:20:13 20Aug20
RFV = 528
TV Negative < 1.00
TV Positive >= 1.00
-----
Position: A1 Standard 1
Background: 237 RFV: 528
Position: A2 Control 2
Background: 238 RFV: 1741
TV: 3.291 Result: Positive*
Position: A3
Background: 239 RFV: 71
TV: 0.13 Result: Negative
Position: A4
Background: 239 RFV: 90
TV: 0.17 Result: Negative
Position: A5
Background: 237 RFV: 37
TV: 0.07 Result: Negative
Position: A6
Background: 237 RFV: 18
TV: 0.03 Result: Negative
Insufficient standard run or
Standard value out of range.
* - High control.
```

Şekil 3.3 Minividas tarafından HCV sonuçları

3.3.1.3.2 Kalite kontrol

Her VIDAS Anti-HCV kiti bir pozitif ve negatif kontrol içerir. Reaktif performansının değişmediğini doğrulamak için yeni bir kit açtıktan hemen sonra bu kontrolleri yapılmalıdır. Bu kontroller her kalibrasyon sırasında kullanılmalıdır. Cihaz, yalnızca C1 ve C2 mevcutsa kontrol değerlerini doğrulayabilir. Beklenen değerlerden farklı olan kontrol değerleri doğrulanamaz.

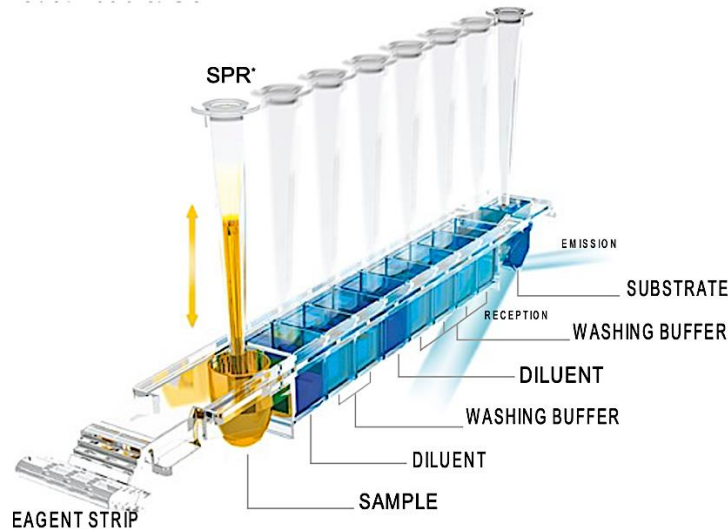
3.3.1.3.3 Kalibrasyon

Ana lot verilerini girdikten sonra, her yeni reaktif lotu kit standardı kullanılarak kalibre edilmelidir. Her 28 günde bir kalibrasyon gereklidir. Bu teknik, alete özel kalibrasyon eğrileri oluşturur ve kitin raf ömrü boyunca mütevazı test sinyali dalgalanmalarını hesaba katar.

“S1” standardı iki nüsha olarak kontrol edilmelidir. Standart değer, RFV aralığında olmalıdır. Değilse, yeniden kalibre edilmelidir.

3.3.1.3.4 Prosedür

1. Yalnızca ihtiyacınız olan reaktifleri çıkarılmalıdır. Kullanıma hazırlar.
2. Numune, kontrol veya standart başına bir 'HCV' şeridi ve bir SPR kullanın. Gerekli SPR'leri çıkardıktan sonra saklama poşetini nazikçe tekrar kapatın.
3. Cihazın "HCV" kodu testi tanımlar. Standart "S1" olarak belirlenmiştir ve iki kez test edilmelidir. Pozitif kontrol "C1" ile işaretlenmelidir. Negatif kontrol "C2" ile gösterilmelidir.
4. Netleştirmek için gerekirse örnekleri santrifüjleyin.
5. Standardı, kontrolleri ve numuneleri karıştırın (peletten ayrılmış serum veya plazma için).
6. "HCV" SPR'leri ve "HCV" şeritlerini yerleştirin. SPR'ler ve reaktif şeritleri üzerindeki renk etiketlerinin eşleştiğini kontrol edin.
7. Test, kullanım kılavuzuna göre başlar. Ekipman tüm test aşamalarını otomatik olarak gerçekleştirir.
8. 9. Pipetlemeden sonra, flakonları 2-8°C'ye yeniden yerleştirin.
9. Test yaklaşık 40 dakika sürecektir. Testten sonra SPR'leri ve şeritleri cihazdan çıkarın.
10. Kullanılan SPR'leri ve stripleri uygun bir alıcıya yerleştirin Şekil 3.4.



Şekil 3.4 Hepatit şeridi ve katı faz reseptörü (SPR)

3.4 İstatistiksel Analiz

Bilgi, sayı, yüzde, ortalama, standart sapma ve çeyrekler gibi anlaşılması kolay istatistiksel ölçümlere bölündü. Analiz sürecinde Statistical Package for the Social Sciences'ın (SPSS) 18 versiyonundan yararlanılmıştır. Nicel verilerdeki farklılıkların anlamlılığını belirlemek için istatistiksel analizde Student t testi ve ANOVA testi kullanıldı. Pearson korelasyon katsayısı, farklı gruplara ait iki nicel veri seti arasında bir korelasyon olup olmadığını belirlemek için kullanıldı. Analiz, iki bağımsız ortalama olduğunda Student t testi ve ikiden fazla bağımsız ortalama olduğunda ANOVA testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir olasılık değeri, p'nin 0,05'ten küçük olduğu bir değer olarak belirlendi.

4 BULGULAR VE TARTIŞMA

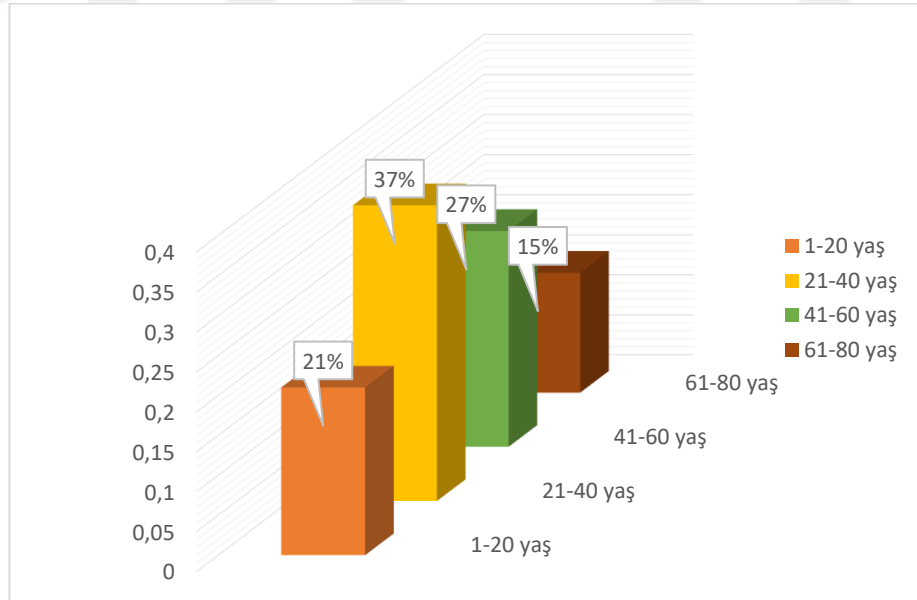
4.1 Sonuçlar

4.1.1 Bireylerin aktivitelerine göre hepatit tiplerinin karşılaştırılması

Yukarıdaki Çizelge 4.1 aracılığıyla 21-40 yaş grubu %37 ile en yüksek oranı alırken, 61-80 yaş grubu %15 ile en düşük oranı almıştır. Her yaş grubu için oranlar aşağıdaki Şekil 4.1’de açıklandığı gibi gözlemlenebilir.

Çizelge 4.1 Yaş gruplarının dağılımı

	Yaş aralığı	Sayı	Oran
Ömür	1-20 yaş	64	21%
	21-40 yaş	112	37%
	41-60 yaş	80	27%
	61-80 yaş	44	15%

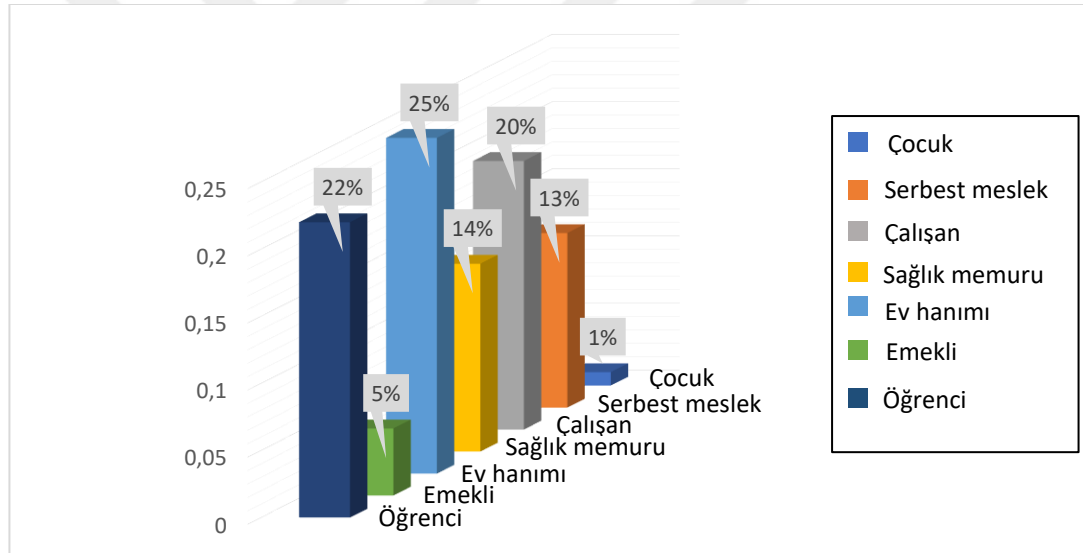


Şekil 4.1 Yaş gruplarının dağılımı

Yukarıdaki Çizelge 4.2 aracılığıyla, ev hanımlarının %25 ile en yüksek orana sahip olduğu, %1 ile en düşük oranın ise çocuklar olduğu belirtilmektedir. Her meslek türü için oranlar aşağıdaki Şekil 4.2'de açıklanmaktadır.

Çizelge 4.2 Meslek türüne tabi olan kişilerin tanımı

	Meslek türü	sayı	Oran
Meslek	Çalışan	59	20%
	Ev hanımı	74	25%
	Sağlık memuru	41	14%
	Serbest meslek	41	13%
	Çocuk	2	1%
	Öğrenci	67	22%
	Emekli	16	5%



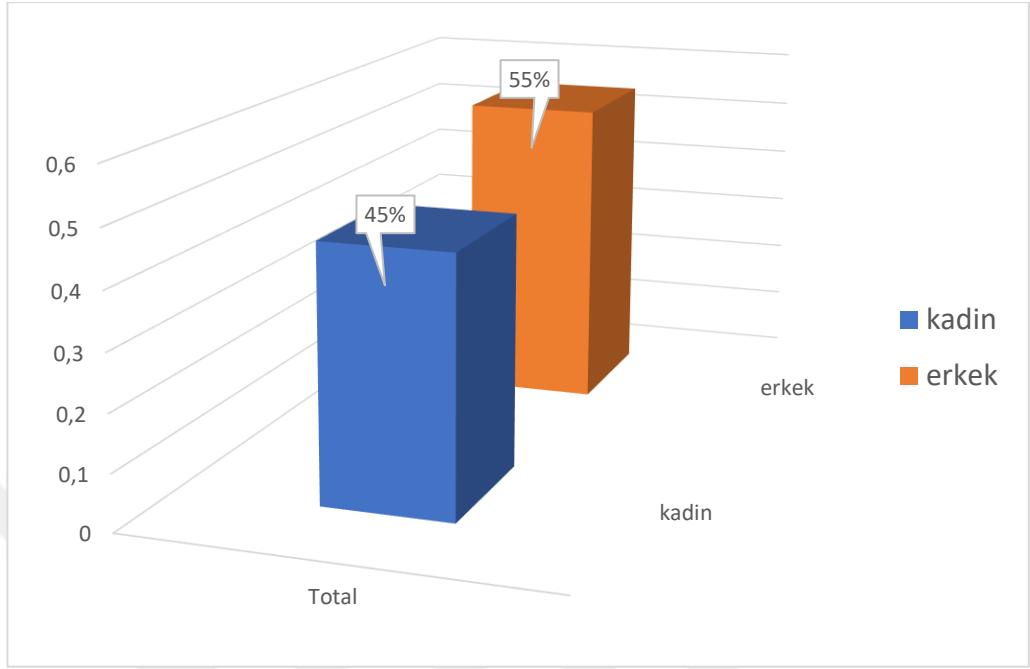
Şekil 4.2 Meslek türüne tabi olan kişilerin tanımı

Yukarıdaki Çizelge 4.3'e göre cinsiyet oranları erkekler %55, kadınlar %45 olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.3 Cinsiyete göre oran tablosu

Oran	Sayı	Cinsiyet
55%	166	erkek
45%	134	kadın

Şekil 4.3'deki veriler her iki cinsiyetin oranları göstermektedir

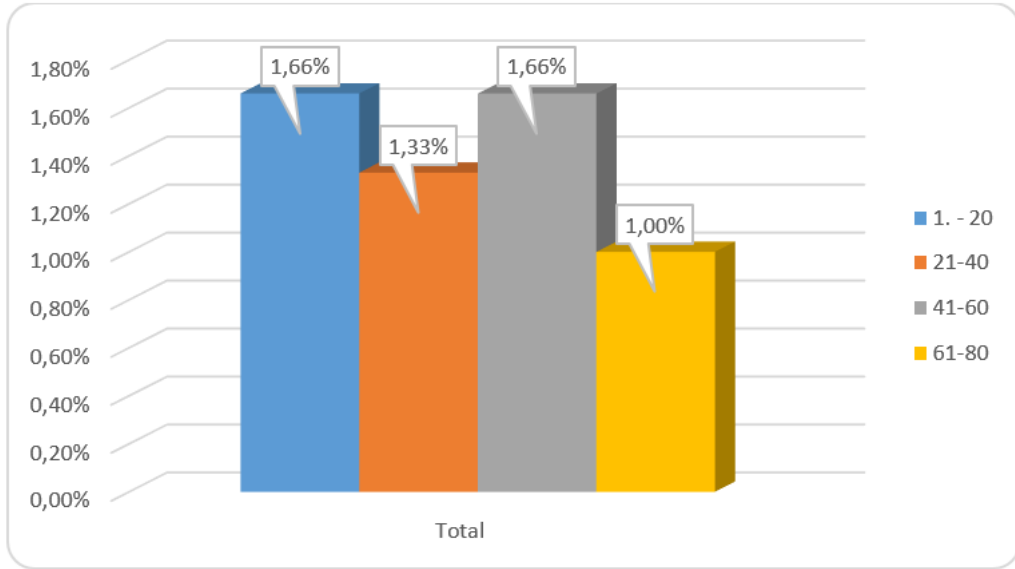


Şekil 4.3 Cinsiyete göre oran tablosu

Çizelge 4.4 göre 1-20 ve 41-60 yaş gruplarında en yüksek enfekte kişi oranı %1,66 ile en yüksek iken, 61-80 yaş grubu %1 ile en düşük oran bulunmuştur. Aşağıdaki Şekil 4.4 de yukarıdaki tabloda gösterilen oranları yansıtmaktadır.

Çizelge 4.4 Yaşa göre HBV

HBV	Yaş aralığı	Enfekte	
		Sayı	Oran
	1-20	5	1,66%
	21-40	4	1,33%
	41-60	5	1,66%
	61-80	3	1%

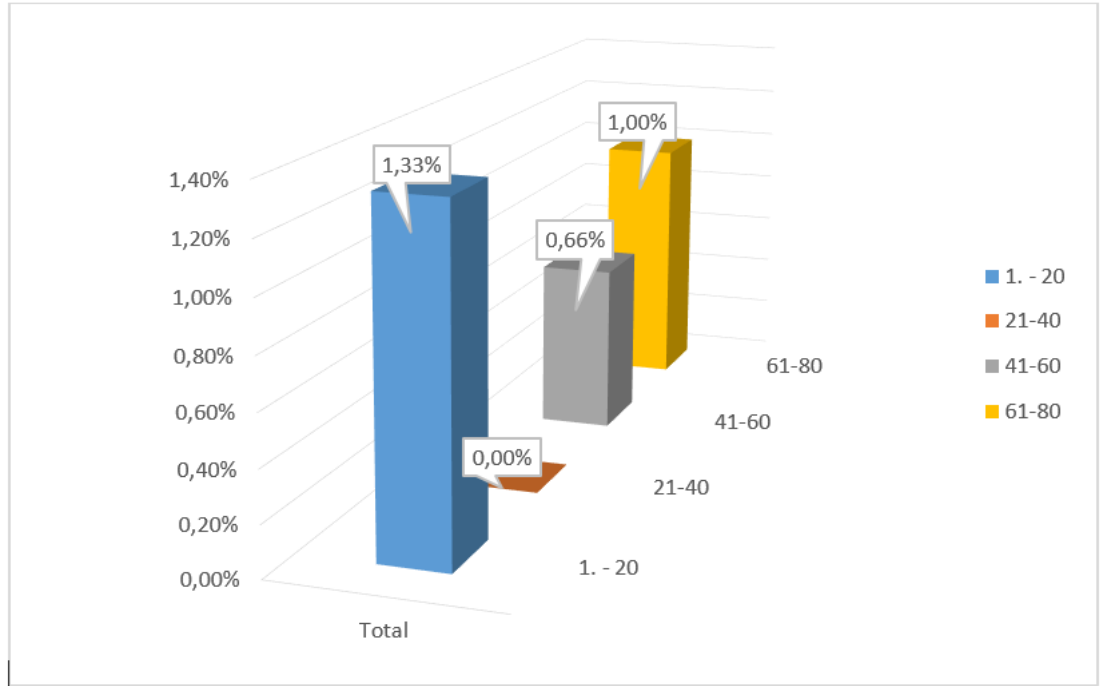


Şekil 4.4 Yaşa göre HBV

Yukarıdaki Çizelge 4.5 aracılığıyla, enfekte kişilerin en yüksek yüzdesi 1-20 yaş grubu, en yüksek oran %1,33 iken, 41-60 yaş grubu en düşük %0,66'dır 21-40 yaş grubunda ise HAV bulunamamıştır. Aşağıdaki Şekil 4.5'de yukarıdaki Çizelge 4.5'de gösterilen oranları belirtmektedir.

Çizelge 4.5 Yaşa göre HAV

HAV	Yaş aralığı	Enfekte	
		Sayı	Oran
	1-20	4	1,33%
	21-40	0	0%
	41-60	2	0,66%
	61-80	3	1%



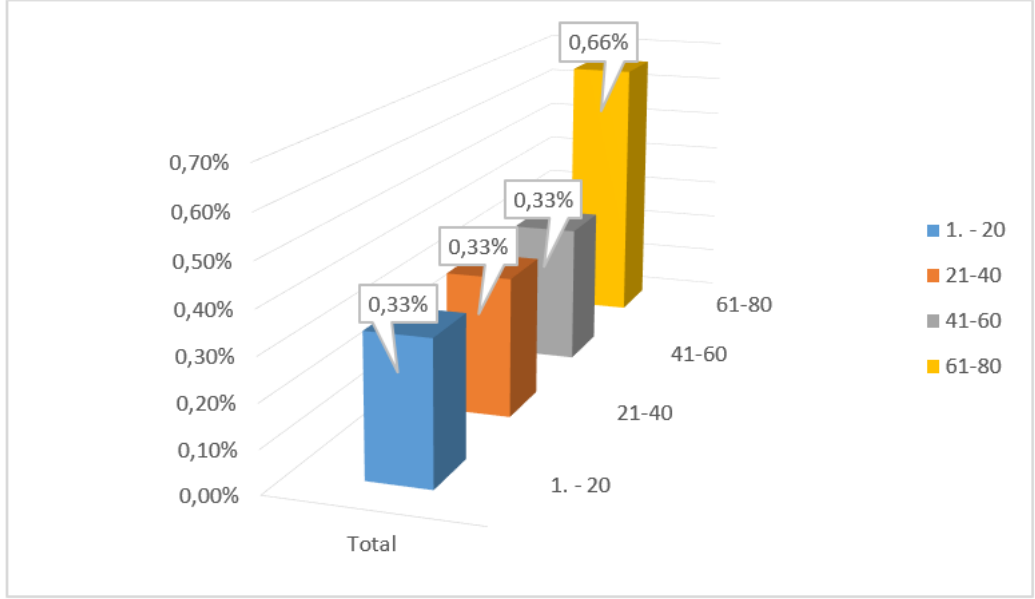
Şekil 4.5 Yaşa göre HAV

Yukarıdaki Çizelge 4.6’da en yüksek enfekte kişi oranı %0,66 ile 61-80 yaş grubunda bulunurken, geri kalan üç yaş grubu oranı %0,33 ile 1-20, 21-40 ve 41-60 arasında bulunmaktadır.

Aşağıdaki Şekil 4.6’da, yukarıdaki Çizelge 4.6’da gösterilen oranları belirtmektedir.

Çizelge 4.6 Yaşa göre HCV

HCV	Yaş aralığı	Enfekte	
		Sayı	Oran
	1-20	1	0,33%
	21-40	1	0,33%
	41-60	1	0,33%
	61-80	2	0,66%

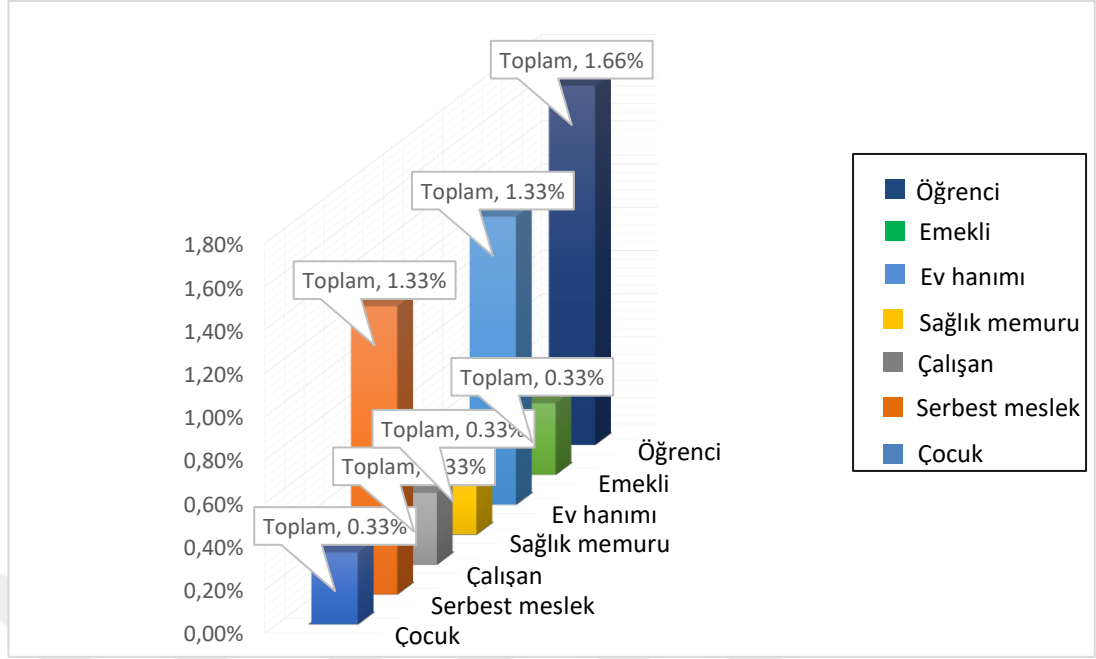


Şekil 4.6 Yaşa göre HCv

Yukarıdaki Çizelge 4.7 aracılığıyla, enfekte kişilerin en yüksek yüzdesinin %1,66 ile öğrencilerde olurken, diğer gruplara kıyasla %0,33 en düşük yüzdesinin ise çalışan, sağlık memuru, çocuk ve emeklilerde olduğu görülmektedir. Aşağıdaki Şekil 4.7’de, yukarıdaki Çizelge 4.7’de gösterilen oranlar belirtilmektedir.

Çizelge 4.7 Mesleğe göre HBv

	Meslek	Enfekte	
		Sayı	Oran
HBv	çalışan	1	0,33%
	Ev hanımı	4	1,33%
	Sağlık memuru	1	0,33%
	İş sahibi	4	1,33%
	çocuk	1	0,33%
	öğrenci	5	1,66%
	emekli	1	0,33%



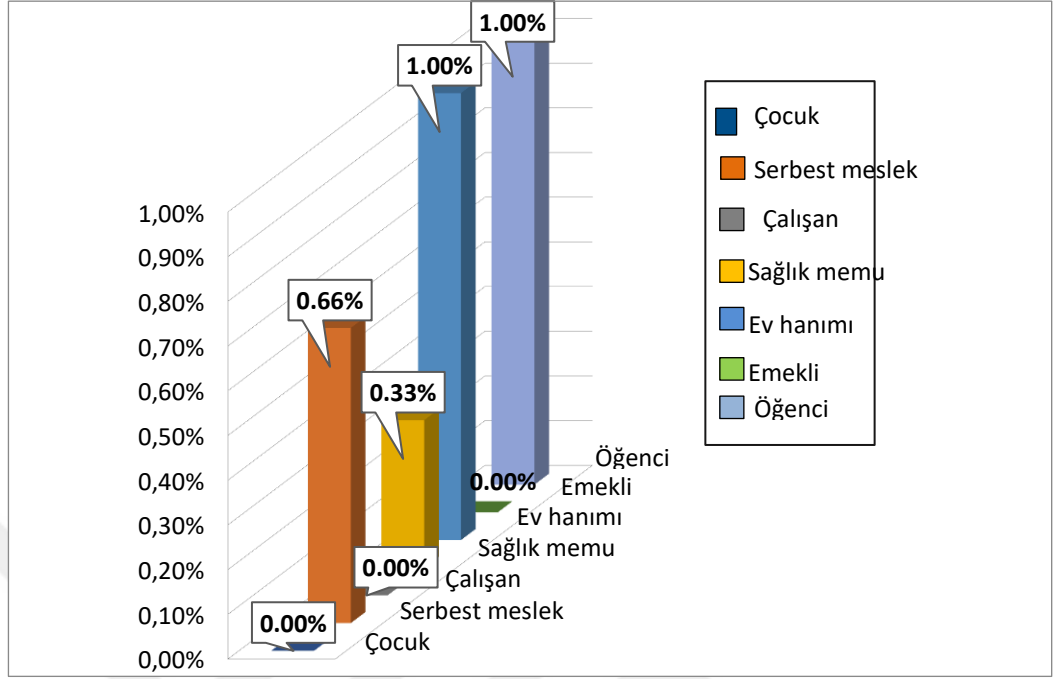
Şekil 4.7 Mesleğe göre HBV

Hepatit türü (HAV) insidansı mesleğe göre değişmektedir.

Yukarıdaki Çizelge 4.8 enfekte kişilerin en düşük yüzdesine sahip mesleğinin 0,33 ile sağlık memuru kategorisi olduğunu belirtilmektedir. Ev hanımları ve öğrenciler %1 ile en yüksek yüzdeyi alırken, geri kalan çalışan, çocuk ve emeklilerde HAV bulunamamıştır. Aşağıdaki Şekil 4.8, yukarıdaki Çizelge 4.8’de gösterilen oranları belirtmektedir.

Çizelge 4.8 Mesleğe göre HAV

	Meslek	Enfekte	
		Sayı	Oran
HAV	Çalışan	0	0%
	Ev hanımı	3	1%
	Sağlık memuru	1	0,33%
	İş sahibi	2	0,66%
	Çocuk	0	0%
	Öğrenci	3	1%
	Emekli	0	0%

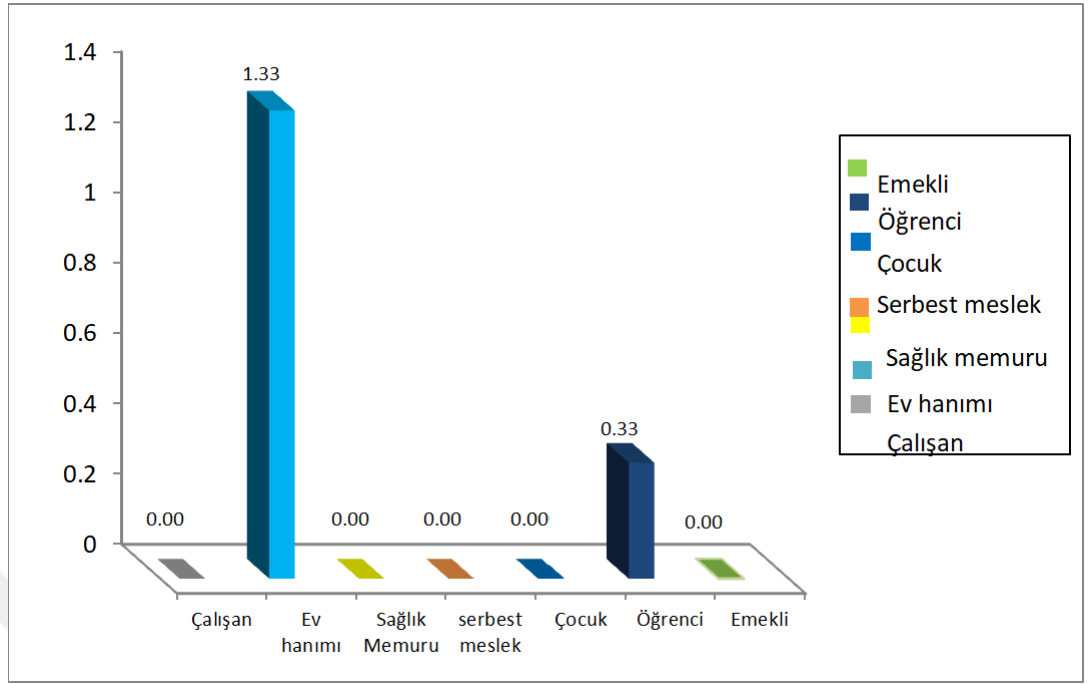


Şekil 4.8 Mesleğe göre HAV

Yukarıdaki Çizelge 4.9'a göre, enfekte kişilerin en yüksek yüzdesi, %1,33 ile ev hanımlarında bulunmuştur. Öğrenci grubu en düşük yüzde ile 0,33 iken, diğer meslekler gruplarında HCV bulunamamıştır. Aşağıdaki Şekil 4.9 aynı zamanda Çizelge 4.9'da gösterilen oranları belirtmektedir.

Çizelge 4.9 Mesleğe göre HCV

	Meslek	Enfekte	
		Sayı	Oran
HCV	Çalışan	0	0%
	Ev hanımı	4	1,33%
	Sağlık Memuru	0	0%
	Polis	0	0%
	Çocuk	0	0%
	Öğrenci	1	0,33%
	Emekli	0	0%

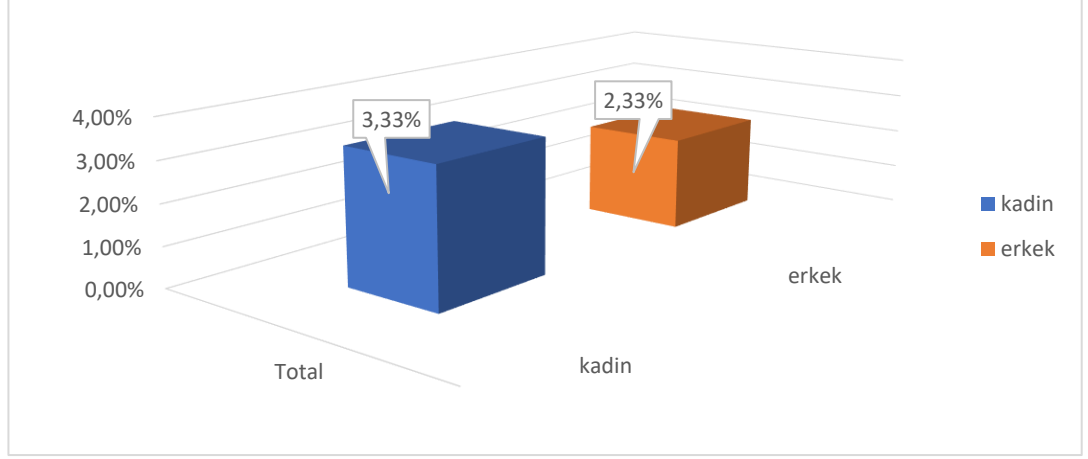


Şekil 4.9 Mesleğe göre HCV

Yukarıdaki tabloya göre, enfekte kişilerin en yüksek oranı kadınlarda %3,33 iken, enfekte olanlar içinde en düşük oran %2,33 ile erkekler bulunmuştur. Aşağıdaki Şekil 4.10, aynı zamanda Çizelge 4.10'da gösterilen oranları belirtmektedir.

Çizelge 4.10 Cinsiyete göre HBV

HBV	Cinsiyet	Enfekte	
		Sayı	Oran
	erkek	7	2,33%
	kadın	10	3,33%

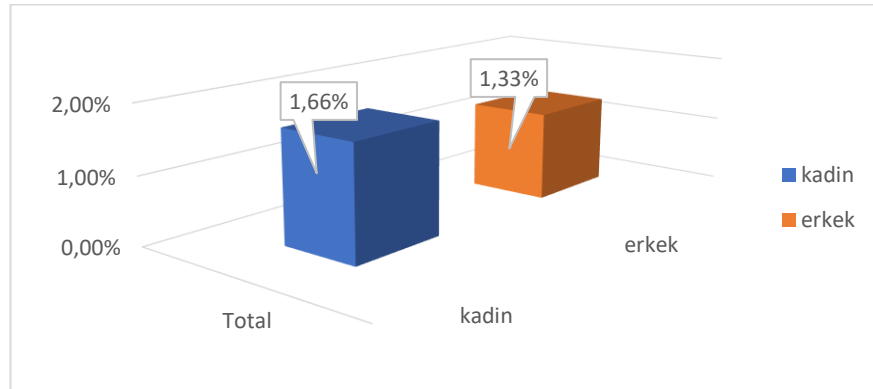


Şekil 4.10 Cinsiyete göre HBV

Yukarıdaki Çizelge 4.11'e göre, enfekte kişilerin en yüksek oranı kadınlarda %1,66 iken, erkekler %1,33 ile en düşük olanı almıştır. Aşağıdaki Şekil 4.11, aynı zamanda Çizelge 4.11'de gösterilen oranları belirtmektedir.

Çizelge 4.11 Cinsiyete göre HAV

HAV	Cinsiyet	Enfekte	
		sayı	Oran
	erkek	4	1,33%
	kadın	5	1,66%

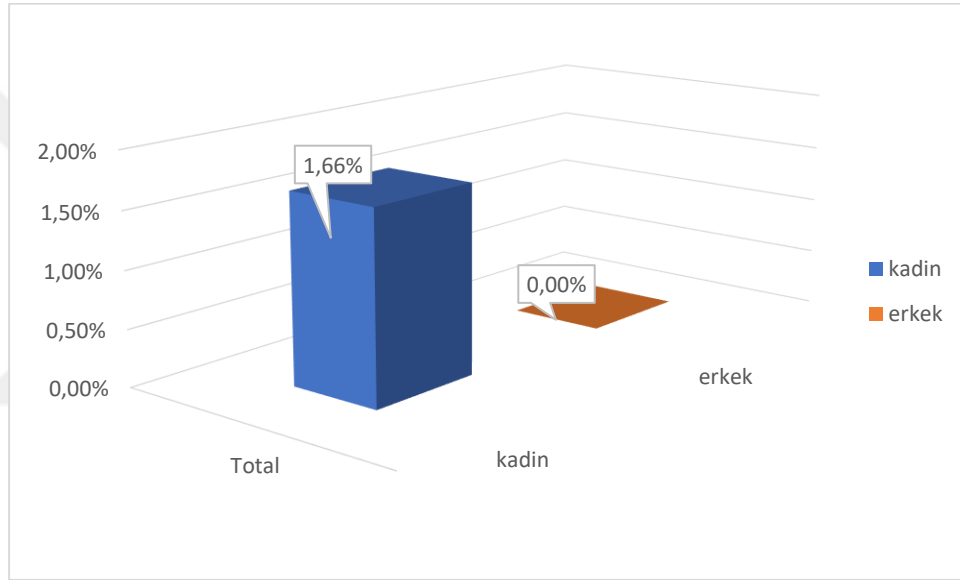


Şekil 4.11 Cinsiyete göre HAV

Çizelge 4.12'e göre, enfekte kişilerin en yüksek oranı kadınlarda %1,66 iken, erkeklerde HCV bulunamamıştır. Aşağıdaki Şekil 4.12, yukarıdaki Çizelge 4.12'de gösterilen oranları belirtmektedir.

Çizelge 4.12 Cinsiyete göre değişiklik gösteren Hepatit türü (HCV) insidansı

HCV	Cinsiyet	Enfekte	
		Sayı	Oran
	Erkek	0	0%
	Kadın	5	1,66%



Şekil 4.12 Cinsiyete göre HCV

Yukarıdaki Çizelge 4.13'de, Sig. değerinin (0,000) olduğu, yani 0,05'ten küçük olduğu anlaşılmaktadır.

Çizelge 4.13 Yaş değişkeni ve hepatit türleri

Kruskal-Wallis test tablosu	
Ki-Kare	751,583
Df	3
Sig.	0,000

Bu araştırma sonucu Null hipotezini kabul etmemekteyiz ve yaş grupları ile hepatitin değişken tipleri arasında önemli bir fark olduğunu belirten alternatif hipotezi kabul etmekteyiz.

Yaş değişkeni ile hepatit Virüsü varyantı arasında anlamlı bir fark olduğu ortaya çıktığı için, yaş değişkeni ile anlamlı farklılık gösterecek her türlü hepatit arasında mann-Whitney testi yapılmıştır. Test aşağıdaki programda gösterilmektedir.

Çizelge 4.14 üzerinden Sig değerinin (0,000) 0,05'ten küçük olduğu, yani yaş değişkeni ile HBS tipi arasında anlamlı bir fark olduğunu ifade ettiği görülmektedir.

Çizelge 4.14 HBS ve Yaş

Mann-Whitney test tablosu	
Mann-Whitney	11096,0
Sig.	0,000

Yaş değişkeni ile HAV tipi arasında yapılan test, aşağıdaki Çizelge 4.15'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.15 Yaş ve HAV

Mann-Whitney test tablosu	
Mann-Whitney	10392,0
Sig.	0,000

Çizelge 4.15'de Sig değerinin (0,000) 0,05'ten küçük olduğu, yani yaş değişkeni ile HAV tipi arasında anlamlı bir fark olduğunu ifade ettiği görülmektedir.

Yaş değişkeni ile HCV tipi arasında yapılan test aşağıdaki Çizelge 4.16'da gösterilmektedir.

Çizelge 4.16 Yaş ve HCV

Mann-Whitney test tablosu	
Mann-Whitney	10040,0
Sig.	0,000

Çizelge 4.16’da Sig değerinin (0,000) olduğu ve 0,05’ten küçük olduğu, yani yaş değişkeni ile HCV tipi arasında anlamlı bir fark olduğu belirtilmiştir.

Meslek grupları ile hepatit tipi varyantı arasındaki farkları test etmek için bir Kruskal-Wallis testi kullanılmaktadır. Sonuçlar aşağıdaki Çizelge 4.17’de gösterilmektedir:

Çizelge 4.17 Mesleki değişken ve Hepatit

Kruskal-Wallis test tablosu	
Ki-kare	1757,609
Df	3
Sig.	0,000

Çizelge 4.17’de Sig değerinin 0,05’ten küçük (0,000) olduğu, yani değişken meslek ve değişken hepatit tipleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirtilmiştir.

Mesleğin değişkeni ile hepatit virüsü türlerinin varyantı arasında anlamlı bir fark olduğu ortaya çıkmasından dolayı, Mann-Whitney, mesleğin değişkeni ile anlamlı bir farklılığa sahip olacak herhangi bir hepatit türü arasında test edilmiştir.

Yukarıdaki Çizelge 4.18’e göre Sig değerinin (0,000) 0,05’ten küçük olduğu, yani değişken meslek ile HBS türü arasında anlamlı bir fark olduğunu ifade ettiği görülmektedir.

Çizelge 4.18 Mann Whitney'e göre HBS ve meslek

Mann-Whitney test tablosu	
Mann-Whitney	19961,0
Sig.	0,000

Meslek değişkeni ile HAV tipi arasında yapılan test aşağıdaki Çizelge 4.19'da gösterilmektedir.

Çizelge 4.19 Meslek ve HAV

Mann-Whitney test table	
Mann-Whitney	28345,0
Sig.	0,000

Çizelge 4.19 üzerinden Sig değerinin (0,000) 0,05'ten küçük olduğu, yani değişken meslek ile HAV türü arasında anlamlı bir fark olduğunu ifade ettiği görülmektedir.

Meslek değişkeni ile HCV tipi arasında yapılan test sonucu aşağıdaki Çizelge 4.20'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.20 Meslek ve HCV

Mann-Whitney test tablosu	
Mann-Whitney	36730,0
Sig.	0,000

Yukarıdaki Çizelge 4.20'ye göre Sig değerinin (0,000) 0,05'ten küçük olduğu, yani meslek değişkeni ile HCV tipi arasında anlamlı bir farklılık olduğunu ifade ettiği görülmektedir.

Kruskal-Wallis testi, cinsiyet varyantı ile hepatit virüsü varyantı arasındaki farkları test etmek için kullanılmıştır. Sonuçlar aşağıdaki Çizelge 4.21’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.21 Cinsiyet ve Hepatit

Kruskal-Wallis test tablosu	
Ki-kare	713,945
Df	3
Sig.	0,000

Çizelge 4.21 aracılığıyla Sig değerinin (0,000) olduğu ve 0,05'ten küçük olduğu, yani hepatitin cinsiyet değiştirici ve değişken tiplerinde anlamlı bir fark olduğu belirtilmiştir.

Cinsiyet varyantı ile hepatit virüsü varyantı arasında önemli bir fark olduğu ortaya çıkmasından dolayı, mann-Whitney, cinsiyet varyantı ile anlamlı bir farklılığa sahip olacak herhangi bir hepatit virüsü türü arasında test edilecektir.

Test aşağıdaki programda gösterilmektedir:

Çizelge 4.22 üzerinden Sig değerinin (0,000) 0,05'ten küçük olduğu, yani cinsiyet değişkeni ile HBS tipi arasında anlamlı bir fark olduğunu ifade ettiği görülmektedir.

Cinsiyet değişkeni ile HAV tipi arasında yapılan test aşağıdaki Çizelge 4.23’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.22 Cinsiyet ve HBS

Mann-Whitney test tablosu	
Mann-Whitney	54900,0
Sig.	0,000

Çizelge 4.23 Cinsiyet ve HAV

Mann-Whitney test tablosu	
Mann-Whitney	78750,0
Sig.	0,000

Çizelge 4.23 üzerinden Sig değerinin (0.000) 0,05'ten küçük olduğu yani cinsiyet değişkeni ile HAV tipi arasında anlamlı bir fark olduğunu ifade ettiği görülmektedir.

Cinsiyet varyantı ile HCV tipi arasında yapılan test aşağıdaki Çizelge 4.24'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.24 Cinsiyet ve HCV

Mann-Whitney test tablosu	
Mann-Whitney	102600,0
Sig.	0,000

Çizelge 4.24 üzerinden Sig değerinin (0,000) olduğu ve bu değer 0,05'ten küçük olduğu, yani cinsiyet değişkeni ile HCV tipi arasında anlamlı bir fark olduğunu ifade ettiği görülmektedir.

4.1.2 HBV ile ilgili meslek için göreceli risk faktörü

Göreceli risk faktörünün bulunabilmesi için, tip (HBS) ile ilgili olarak yaralı ve enfekte olmayan sağlık memurunun mesleğine yönelik hazırlık takvimi aşağıdaki gibi oluşturulmuştur.

Yukarıdaki Çizelge 4.25, HBS hepatiti için sağlık görevlisi olan olmayan ve mesleklere göre enfekte ve enfekte olmayan kişi sayısını göstermektedir.

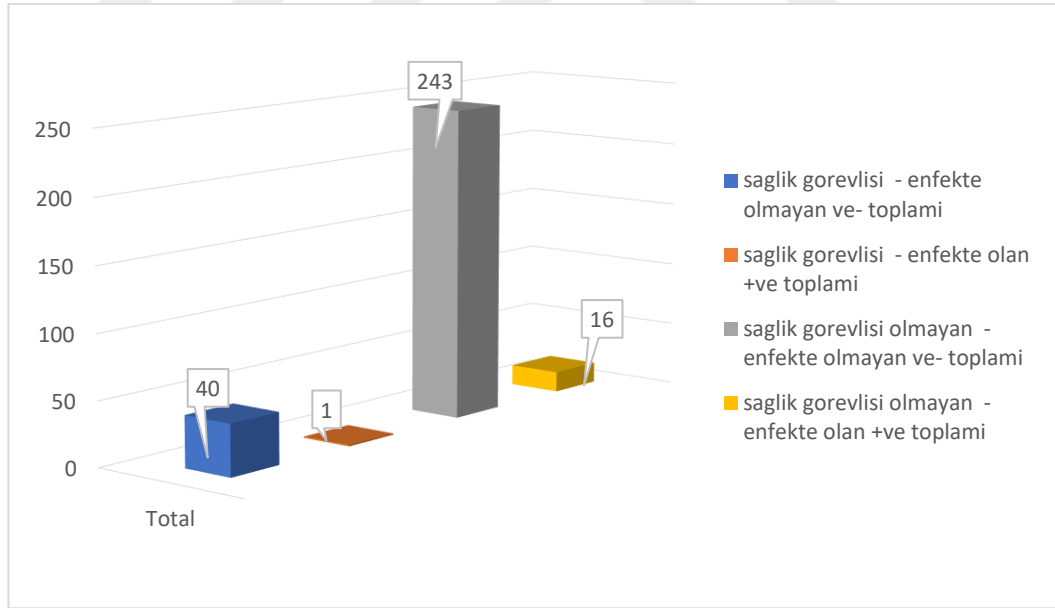
Çizelge 4.25 Sağlık memuru mesleğine göre ve tipe (HBV) göre enfekte olan ve olmayan kişi sayısı

Mevki	Ve- Enfekte olmayan	Ve+ Enfekte	Toplam
Sağlık görevlisi olmayan	243	16	259
Sağlık görevlisi	40	1	41
Toplam	283	17	300

Çizelge 4.26, 2,403'lük bir göreceli risk faktörünü göstermektedir. Yani sağlık görevlisi için HBS enfeksiyonu riski, sağlık görevlisi olmayan bir görevliden 2,4 daha fazladır. Bu, aşağıdaki Şekil 4.13'de açıklanabilir:

Çizelge 4.26 Göreceli risk faktörü tablosu (HBV)

Modül	İşlem değeri
Göreceli Risk Faktörü	2,403
N	300



Şekil 4.13 Göreceli risk faktörü (HBV)

4.1.3 HAV'da meslek için göreceli risk faktörü

Göreceli risk faktörünün bulunabilmesi için, tip (HAV) ile ilgili olarak enfekte ve enfekte olmayan sağlık memurunun mesleğine yönelik hazırlık takvimi aşağıdaki gibi oluşturulmuştur.

Yukarıdaki Çizelge 4.27, hepatit virüsü tipi HAV için sağlık görevlisi veya sağlık görevlisi olmayan meslek çalışanları tarafından Enfekte ve Enfekte olmamış kişi sayısını göstermektedir. Göreceli risk faktörü aşağıdaki gibi bulunabilir:.

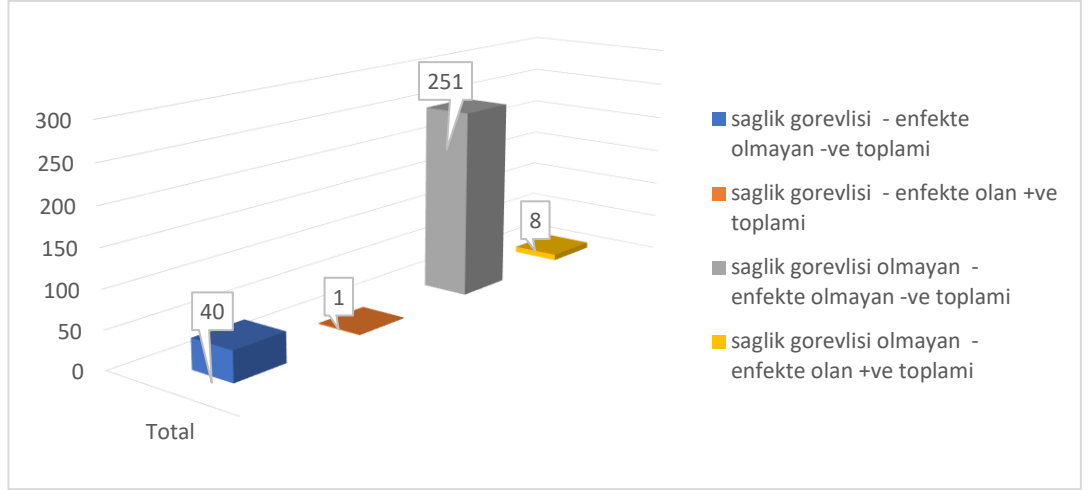
Çizelge 4.27 Sağlık görevlisi mesleğine göre enfekte ve HAV olmayan kişi sayısı

Hepatit Virus Durumu	Ve- Enfekte olmayan	Ve+ Enfekte	Toplam
Sağlık görevlisi olmayan	251	8	259
Sağlık görevlisi	40	1	41
Toplam	291	9	300

Yukarıdaki Çizelge 4.28, 1,237'lik bir göreceli risk faktörünü göstermektedir, yani bir sağlık görevlisi için HAV riski, sağlık görevlisi olmayan bir görevliye göre 1,2 kat daha ciddidir. Bu, aşağıdaki Şekil 4.14'de açıklanabilir.

Çizelge 4.28 Göreceli risk faktörü tablosu (HAV)

Modül	İşlem değeri
Göreceli Risk Faktörü	1,237
N	300



Şekil 4.14 Göreceli risk faktörü (HAV)

4.1.4 HCV ile ilgili meslek için göreceli risk faktörü

Göreceli risk faktörünün bulunabilmesi için tip (HCV) enfekte olan ve olmayanlar için sağlık memurunun mesleğine yönelik hazırlık takvimi oluşturulmuştur.

Yukarıdaki Çizelge 4.29, HCV hepatiti için sağlık görevlisi olan veya olmayan mesleklere göre enfekte olmuş ve enfekte olmamış kişilerin sayısını göstermektedir..

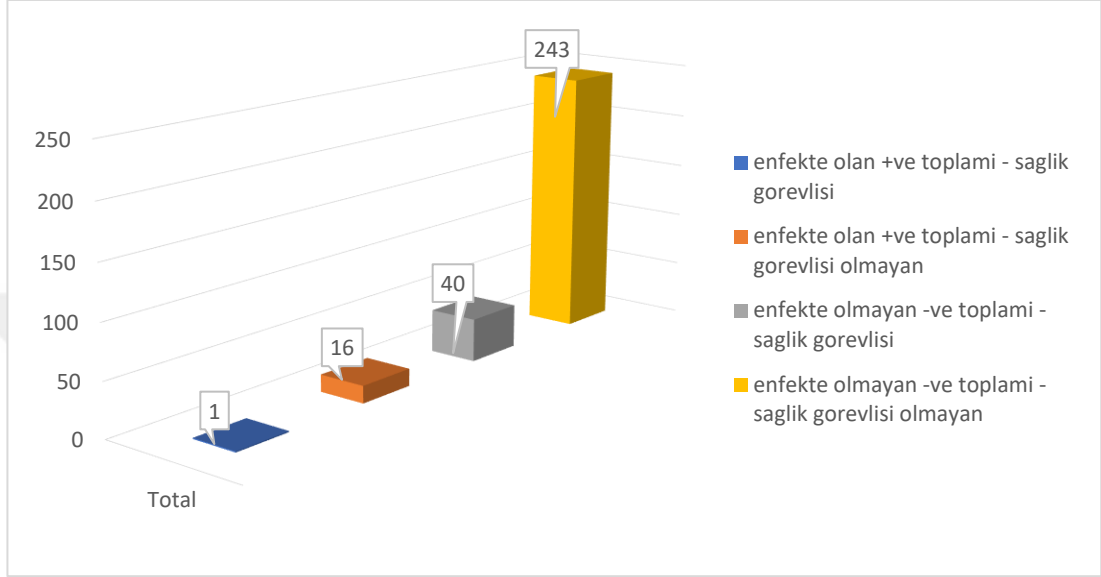
Çizelge 4.29 Sağlık görevlisi mesleğine göre tip (HCV) için enfekte olan ve olmayan kişi sayısı

Hepatit Virus Durumu	Ve- Enfekte olmayan	Ve+ Enfekte	Toplam
Sağlık görevlisi olmayan	243	16	259
Sağlık görevlisi	40	1	41
Toplam	283	17	300

Yukarıdaki Çizelge 4.30, 2,403'lük göreceli bir risk faktörünü göstermektedir, yani sağlık görevlisi için HBS enfeksiyonu riski, sağlık görevlisi olmayan bir görevliden 2,4 daha fazladır Şekil 4.15.

Çizelge 4.30 Göreceli risk faktörü tablosu (HCV)

Modül	İşlem değeri
Göreceli Risk Faktörü	2,403
N	300



Şekil 4.15 Göreceli risk faktörü (HCV)

4.2 Tartışma

Bu çalışmanın bulguları, kadınlarda HAV prevalansının erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Türkiye'de yapılan araştırmada (Turky *et al.* 2011) HAV'da cinsiyet farklılaşması saptanmamıştır. Misan ilinde (Kadhem *et al.* 2019) gerçekleştirilen ve HAV prevalansının yüzde 54,47 ile erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu bulan çalışmanın bulguları ile karşılaştırıldığında, bunun tam tersinin doğru olduğu görülmektedir. Erkekler için HBV prevalansında en yüksek yüzdeyi almış olup, aynı yükselme Kadhem'de (Kadhem *et al.* 2019) en çok enfekte olan erkeklerin 1548 pozitif viral hepatit vakasının yaklaşık yüzde 84.03'üyle ilgili bir araştırma da da belirtilmiştir. Toplamda, Irak'ta hepatit C virüsünün sıklığı çok düşük olduğundan, araştırmacılar bulgularında cinsiyetler arasında herhangi bir eşitsizlik gözlemlememiştir (Ageely *et al.* 2015).

Bu çalışmanın sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, 1-20 yaş grubunun HAV'li kişilerin en yüksek orana sahip olduğu ortaya çıkmaktadır. 1-5 yaş arasındaki HAV oranlarının çoğunun, vakaların %50'sinde (O'Connor *et al.* 2018) ve İskoçya da yapılan bir çalışmada vakaların yaklaşık %41 oranında en yüksek insidans olabileceği durumlarda hemen hemen aynı görünmektedir (Li *et al.* 2015).

Bu çalışmanın verilere göre, serbest meslek sahibi en yüksek hepatit A virüsü enfeksiyon oranına sahiptir. Ev hanımı için HCV enfeksiyonu prevalansının en yüksek olduğu meslek olduğu bulunmuştur. HBV durumunda en yüksek yüzdesinin %1,66 ile öğrencilerde olurken, diğer gruplara kıyasla %0,33 en düşük yüzdesinin ise işçi, sağlık memuru, çocuk ve emeklilerde olduğu görülmektedir.

Ayrıca Babylon Şehrindeki hastalarında yapılan bir çalışmada, HAV'ın HBV ve HCV'den önemli ölçüde daha büyük olduğu, yüzde 88,5'lik yüzdelerle, yeterli hijyen uygulanmadığı, sağlık bilinci eksikliği, kontamine yiyecek veya su tüketimi ve bireyin sosyo ekonomik durumu ve bilgi eksikliği gibi sayısız faktörden kaynaklanabileceği bulunmuştur (Radhi *et al.* 2019).

Bununla birlikte, HBV durumunda, prevalans çok daha büyük ve geniştir ve B tipinin iyileşmesine dair kesin bir gösterge bulunmamaktadır. Enfeksiyondan sonra bile, belirli semptomlarla kanıtlandığı gibi, bir kez daha enfekte olmuş gibi görünmektedir.

Bu çalışmanın bulgularına göre en büyük enfeksiyon oranının HBV'den kaynaklandığı belirlenmiştir. Ortadoğu'da, HBV prevalansı Irak ve İran'da yaklaşık yüzde 3'ten Yemen'de ve Suudi Arabistan'ın bazı bölgelerinde yaklaşık yüzde 7'ye kadar değişmektedir. En yüksek yaygınlık oranları Yemen'de ve Suudi Arabistan'ın bazı bölgelerinde görülmektedir (Alavian *et al.* 2012, Abdullah 2013, Hussein and Taher 2015).

HBV insidansı bir coğrafi bölgeden diğerine önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Bu da başka bir ilgi noktasını gündeme getirmektedir. Irak'ın orta kesiminden gelen ve

Babil Şehrinde HBsAg pozitif prevalansının araştırıldığı araştırmada seroprevalans yüzde 0,7 civarında bulunmaktadır.

Kuzey Irak'ta da benzer bulgular bulunmaktadır. 1 ile 20 yaş arasındaki en büyük HAV enfeksiyonları (Hussein and Taher 2015), aynı enfeksiyonlar 14 yaşından küçük hastaların viral hepatit vakalarının yüzde 95,11'ini oluşturduğu (Kadhem *et al.* 2019) rapor edilmiştir. Sonuç olarak, HBV insidansının nedenlerinin arasında ve ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine göre HBV, enfekte bir bireyin kanı, spermi veya diğer vücut sıvıları ile doğrudan temas yoluyla bulaşabilmektedir (Framework 2015).

HCV virüs insidansı tüm dünyada yaklaşık %3 ve bu kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada HCV rölatif risk faktörünün aşı olduğu için en düşük olduğu ve tarif edildiği gibi en düşük enfeksiyonları temsil ettiği bulunmuştur (Ageely *et al.* 2015).

HCV prevalansına ilişkin benzer sonuçlar, Basra'dan gelen hastalar arasında %0,12 ile en düşük bulunmaktadır (Al-Rubaye *et al.* 2016). Bu, uyuşturucu kullanımına atfedilebilir. Bu çalışma önemli bulunmaktadır, çünkü işlerinin veya yaşam tarzlarının doğası gereği potansiyel mesleklerin yaygınlığı hakkında temel bilgiler sağlamıştır. Bu bilgi bilinçli kararlar vermek için kullanılabilirdiği için önemli bulunmaktadır.

HBV'yi önlemek için ek çabalar ve yetişkinler için bağışıklama, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından şiddetle tavsiye edilmektedir. Bu konuyu daha iyi anlayabilmek için daha büyük örneklemlerli araştırmalara ihtiyaç vardır. Örneklem büyüklüğü belirlenmiş olduğundan ve belirli bir yerden geldiği için, sonuçların Irak'ın tamamındaki yaygınlığı tam olarak yansıtmaması olasıdır.

5 SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1 Sonuç

Yaş grubunun istatistiksel tanımından, incelenen örneğin en büyük yüzdesini 21 ile 40 arasında değişen yaş grubunun oluşturduğu görülmektedir. Ev hanımları kategorisi, meslek değişkenine bakıldığında, araştırılan örneklemin en büyük oranına sahip olduğunu kanıtlamıştır. İki cinsiyete ilişkin verilerin incelenmesi, en yüksek yüzdeyi erkek grubun aldığını ortaya koymaktadır. HBV'li hastaların oranı, yaş ortalaması 1 ila 20 ve 41 ila 60 arasında olan incelenen gruplarda en yüksekti. İstatistiksel açıklamaya göre, 1-20 yaş grubunun HAV ile enfekte olan kişilerin en büyük oranına sahip olduğu görülmektedir. Ek olarak, HCV ile enfekte olan hastaların yüzdesinin her üç yaş grubunda da (1-20, 21-40 ve 41-60) aynı olduğunu belirtilmektedir.

Öğrenciler, en yüksek HBV enfeksiyonu prevalansını göstermektedir. Verilere göre, ev hanımı ve öğrenciler en yüksek hepatit A virüsü enfeksiyon oranına sahiptir. Ev hanımı için HCV enfeksiyonu prevalansının en yüksek olduğu meslek olduğu bulunmuştur. Cinsiyet kriteri incelendiğinde HBV'lilerin en büyük orana kadınlarda olduğu gösterilmektedir. Değişkeninin istatistiksel analizine göre, HAV hepatitinin en yüksek prevalansına kadınların sahip olduğu keşfedilmiştir. HCV hepatiti en yüksek oranda kadınlarda iken, erkeklerde bulunamamıştır. Yaş değişkenini hepatit tipinin varyasyonu ile karşılaştıran Kruskal-Wallis testinin sonuçlarına göre, yaş grupları ile hepatit türleri arasında önemli bir fark olduğu görülmüştür.

Meslek grupları değişkeni ile hepatit tipinin varyasyonunu karşılaştıran Kruskal-Wallis testinin sonuçlarına göre, meslek grupları ile hepatit türleri arasında anlamlı bir fark olduğu ortaya çıkmıştır.

Cinsiyet varyantı ile hepatit varyantı arasındaki farkları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis yöntemi kullanılarak test edildiğinde, cinsiyet parametresi ile hepatit virüsünün arasında önemli bir fark olduğunu ortaya çıkardı.

5.2 Öneriler ve Tavsiye

- Araştırmanın daha fazla nüfus üzerinde ve birden fazla Irak vilayetinde yapılması gerekmektedir.
- Hepatitli hastaları daha uzun süre takip ederek ölüm ve hastalık oranını tespit edilmelidir.
- Farklı hepatit türlerinin genom modellerini incelenmesi gerekir.



KAYNAKLAR

- Abdullah, S. M. 2013. Prevalence of hepatitis B and C in donated blood from the Jazan Region of Saudi Arabia. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 20(2): 41.
- Acheson, D., & Fiore, A. E. 2004. Hepatitis A transmitted by food. *Clinical Infectious Diseases*, 38(5): 705-715.
- Ageely, H., Mahfouz, M. S., Gaffar, A., Elmakki, E., Elhassan, I., Yasin, A. O., & Bani, I. 2015. Prevalence and risk factors of hepatitis B virus in Jazan Region, Saudi Arabia: cross-sectional health facility based study. *Health*, 7(04): 459.
- Aggarwal, R., & Goel, A. 2015. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 28(5): 488-496.
- Ajelli, M., & Merler, S. 2009. An individual-based model of hepatitis A transmission. *Journal of Theoretical Biology*, 259(3): 478-488.
- Alavian, S. M., Tabatabaei, S. V., Ghadimi, T., Beedrapour, F., Kafi-Abad, S. A., Gharehbaghian, A., & Abolghasemi, H. 2012. Seroprevalence of hepatitis B virus infection and its risk factors in the west of Iran: a population-based study. *International Journal of Preventive Medicine*, 3(11): 770.
- Al-Juboury, A. W., Salih, H. A. L. M., Al-Assadi, M. K., & Ali, A. M. 2010. Seroprevalence of Hepatitis B and C among blood donors in Babylon Governorate-Iraq. *Med J Babylon*, 7(1-2): 121-9.
- Al-Naaimi, A. S., Turkey, A. M., Khaleel, H. A., Jalil, R. W., Mekhleef, O. A., Kareem, S. A., & Dhadain, A. A. 2012. Predicting acute viral hepatitis serum markers (A and E) in patients with suspected acute viral hepatitis attending primary health care centers in Baghdad: A one year cross-sectional study. *Global Journal of Health Science*, 4(5): 172.
- Al-Rubaye, A., Tariq, Z., & Alrubaiy, L. 2016. Prevalence of hepatitis B seromarkers and hepatitis C antibodies in blood donors in Basra, Iraq. *BMJ Open Gastroenterology*, 3(1): 67.
- Alter, M. J., Gallagher, M., Morris, T. T., Moyer, L. A., Meeks, E. L., Krawczynski, K., & Margolis, H. S. 1997. Acute non-A–E hepatitis in the United States and the role

- of hepatitis G virus infection. *New England Journal of Medicine*, 336(11): 741-746.
- Amin, J., Law, M. G., Bartlett, M., Kaldor, J. M., & Dore, G. J. 2006. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *The Lancet*, 368(9539): 938-945.
- Anugwom, C. M., Allaire, M., Akbar, S. M. F., Sultan, A., Bollipo, S., Mattos, A. Z., & Debes, J. D. 2021. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: surveillance strategy directed by immune-epidemiology. *Hepatoma Research*, 7.
- Aragonès, L., Bosch, A., & Pintó, R. M. 2008. Hepatitis A virus mutant spectra under the selective pressure of monoclonal antibodies: codon usage constraints limit capsid variability. *Journal of Virology*, 82(4): 1688-1700.
- Armstrong, G. L. 2003. Commentary: Modelling the epidemiology of hepatitis C and its complications. *International Journal of Epidemiology*, 32(5): 725-726.
- Armstrong, G. L., Wasley, A., Simard, E. P., McQuillan, G. M., Kuhnert, W. L., & Alter, M. J. 2006. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Annals of Internal Medicine*, 144(10): 705-714.
- Ataallah, T. M., Hanan, K. A., Maysoun, K. S., & Sadoon, A. A. 2011. Prevalence of hepatitis B and C among blood donors attending the National Blood Transfusion Center in Baghdad, Iraq from 2006-2009. *Saudi Medical Journal*, 32(10): 1046-1050.
- Baral, S., Antia, R., & Dixit, N. M. 2019. A dynamical motif comprising the interactions between antigens and CD8 T cells may underlie the outcomes of viral infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(35): 17393-17398.
- Barrett, C. E. 2019. Impact of Public Health Interventions on Drinking Water–Associated Outbreaks of Hepatitis-A United States, 1971–2017. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68.
- Bertoletti, A., & Le Bert, N. 2018. Immunotherapy for chronic hepatitis B virus infection. *Gut and Liver*, 12(5): 497.
- Bethea, E. D., Chen, Q., Hur, C., Chung, R. T., & Chhatwal, J. 2018. Should we treat acute hepatitis C. A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology*, 67(3): 837-846.

- Bidawid, S., Farber, J. M., & Sattar, S. A. 2000. Contamination of foods by food handlers: experiments on hepatitis A virus transfer to food and its interruption. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(7): 2759-2763.
- Blom, K., Cuapio, A., Sandberg, J. T., Varnaite, R., Michaëlsson, J., Björkström, N. K., & Ljunggren, H. G. 2018. Cell-mediated immune responses and immunopathogenesis of human tick-borne encephalitis virus-infection. *Frontiers in Immunology*, 9: 2174.
- Boucheron, P., Lu, Y., Yoshida, K., Zhao, T., Funk, A. L., Lunel-Fabiani, F., & Shimakawa, Y. 2021. Accuracy of HBeAg to identify pregnant women at risk of transmitting hepatitis B virus to their neonates: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(1): 85-96.
- Brochado, Ó., Martínez, I., Berenguer, J., Medrano, L., González-García, J., Jiménez-Sousa, M. Á., & Resino, S. 2021. HCV eradication with IFN-based therapy does not completely restore gene expression in PBMCs from HIV/HCV-coinfected patients. *Journal of Biomedical Science*, 28(1): 1-14.
- Bruening, J., Lasswitz, L., Banse, P., Kahl, S., Marinach, C., Vondran, F. W., & Gerold, G. 2018. Hepatitis C virus enters liver cells using the CD81 receptor complex proteins calpain-5 and CBLB. *Plos Pathogens*, 14(7): e1007111.
- Busch, K., & Thimme, R. 2015. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Medical Microbiology and Immunology*, 204(1): 5-10.
- Butler, E. K., Gersch, J., Mc, Namara, A., Luk, K. C., Holzmayer, V., de Medina, M., & Cloherty, G. A. 2018. Hepatitis B virus serum DNA and RNA levels in nucleos (t) ide analog-treated or untreated patients during chronic and acute infection. *Hepatology*, 68(6): 2106-2117.
- Castaneda, D., Gonzalez, A. J., Alomari, M., Tandon, K., & Zervos, X. B. 2021. From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 27(16): 1691.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. 1997. Demographic Differences in Notifiable Infectious Disease Morbidity-United States, 1992-1994. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 46 (28): 637-41.
- Chen, D. Y., Wolski, D., Aneja, J., Matsubara, L., Robilotti, B., Hauck, G., & Lauer, G. M. 2020. Hepatitis C virus-specific CD4+ T cell phenotype and function in

- different infection outcomes. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(2): 768-773.
- Chowdhury, A., Santra, A., Chaudhuri, S., Dhali, G. K., Chaudhuri, S., Maity, S. G., & Mazumder, D. N. G. 2003. Hepatitis C virus infection in the general population: a community-based study in West Bengal, India *Hepatology*, 37(4): 802-809.
- Cooke, G. S., Lemoine, M., Thursz, M., Gore, C., Swan, T., Kamarulzaman, A., & Ford, N. 2013. Viral hepatitis and the Global Burden of Disease: a need to regroup. *Journal of Viral Hepatitis*, 20(9): 600-601.
- Costa-Mattioli, M., Di Napoli, A., Ferre, V., Billaudel, S., Perez-Bercoff, R., & Cristina, J. 2003. Genetic variability of hepatitis A virus. *Journal of General Virology*, 84(12): 3191-3201.
- Cristina, J., & Costa-Mattioli, M. 2007. Genetic variability and molecular evolution of hepatitis A virus. *Virus Research*, 127(2): 151-157.
- Dandri, M. 2020. Epigenetic modulation in chronic hepatitis B virus infection. In *Seminars in Immunopathology* (Vol. 42, No. 2, pp. 173-185). Springer Berlin Heidelberg.
- Deroubaix, A., & Kramvis, A. 2021. In vitro expression of precore proteins of hepatitis B virus subgenotype A1 is affected by HBcAg, and can affect HBsAg secretion. *Scientific Reports*, 11(1): 1-16.
- Din, A., Li, Y., & Liu, Q. 2020. Viral dynamics and control of hepatitis B virus (HBV) using an epidemic model. *Alexandria Engineering Journal*, 59(2): 667-679.
- European Association For The Study Of The Liver. 2017. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 67(2): 370-398.
- Ferrantelli, F., Manfredi, F., Chiozzini, C., Anticoli, S., Olivetta, E., Arenaccio, C., & Federico, M. 2018. DNA vectors generating engineered exosomes potential CTL vaccine candidates against AIDS, hepatitis B, and tumors. *Molecular Biotechnology*, 60(11): 773-782.
- Ferrari, C., Penna, A., Bertoletti, A., Valli, A., Antoni, A. D., Giuberti, T., & Fiaccadori, F. 1990. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *The Journal of Immunology*, 145(10): 3442-3449.

- Foster, M., Ramachandran, S., Myatt, K., Donovan, D., Bohm, S., Fiedler, J., & Jorgensen, C. 2018. Hepatitis A virus outbreaks associated with drug use and homelessness-California, Kentucky, Michigan, and Utah, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(43): 1208.
- Framework, I. L. 2015. Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity (DNPAO) Sources of Evidence.
- Francis, D. P., Favero, M. S., & Maynard, J. E. 1981. Transmission of hepatitis B virus. In *Seminars in liver disease* (Vol. 1, No. 01, pp. 27-32). © 1981 by Thieme Medical Publishers.
- Franco, E., Bagnato, B., Marino, M. G., Meleleo, C., Serino, L., & Zaratti, L. 2012. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World Journal of Hepatology*, 4(3): 74.
- Franco, E., Meleleo, C., Serino, L., Sorbara, D., & Zaratti, L. 2012. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World Journal of Hepatology*, 4(3): 68.
- Frank, C., Mohamed, M. K., Strickland, G. T., Lavanchy, D., Arthur, R. R., Magder, L. S., & Sallam, I. 2000. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *The Lancet*, 355(9207): 887-891.
- Ghany, M. G., Morgan, T. R., & AASLD-IDSAs hepatitis C guidance panel. 2020. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 71(2): 686-721.
- Gholam, P. 2019. Drug Hepatotoxicity, *An Issue of Clinics in Liver Disease*, E-Book (Vol. 24, No. 1). Elsevier Health Sciences.
- Giadans, C. G., Ríos, D. A., Ameigeiras, B., Haddad, L., De Matteo, E. N., Valva, P., & Preciado, M. V. 2021. Intrahepatic immune infiltrate in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C: Similar but not the same. *Journal of Viral Hepatitis*, 29(2): 124-134.
- Goto, K., Roca Suarez, A. A., Wrensch, F., Baumert, T. F., & Lupberger, J. 2020. Hepatitis c virus and hepatocellular carcinoma: When the host loses its grip. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9): 3057.

- Gras, J., Mahjoub, N., Charreau, I., Cotte, L., Tremblay, C., Chas, J., & IPERGAY Study Group. 2020. Early diagnosis and risk factors of acute hepatitis C in high-risk MSM on preexposure prophylaxis. *Aids*, 34(1): 47-52.
- Grebely, J., Prins, M., Hellard, M., Cox, A. L., Osburn, W. O., Lauer, G., & Dore, G. J. 2012. Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. *The Lancet Infectious Diseases*, 12(5): 408-414.
- Gu, Y., Chen, L., Lian, Y., Gu, L., Chen, Y., Bi, Y., & Huang, Y. 2020. Serum HBV pregenomic RNA is correlated with Th1/Th2 immunity in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *Journal of Medical Virology*, 92(3): 317-328.
- Hamied, L., Abdullah, R. M., & Abdullah, A. M. 2010. Seroprevalence of Hepatitis B and Hepatitis C virus infection in Iraq. *The N. Iraqi J. Med*, 6(3): 69-73.
- Hansson, B. G., & Purcell, R. H. 1979. Sites that bind polymerized albumin on hepatitis B surface antigen particles: detection by radioimmunoassay. *Infection and Immunity*, 26(1): 125-130.
- Harris, A. M., Iqbal, K., Schillie, S., Britton, J., Kainer, M. A., Tressler, S., & Vellozzi, C. 2016. Increases in acute hepatitis B virus infections-Kentucky, Tennessee, and West Virginia, 2006-2013. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(3): 47-50.
- Hassan-Kadle, M. A., Osman, M. S., & Ogurtsov, P. P. 2018. Epidemiology of viral hepatitis in Somalia: systematic review and meta-analysis study. *World Journal of Gastroenterology*, 24(34): 3927.
- He, L., Tzarum, N., Lin, X., Shapero, B., Sou, C., Mann, C. J., & Zhu, J. 2020. Proof of concept for rational design of hepatitis C virus E2 core nanoparticle vaccines. *Science Advances*, 6(16): eaaz6225.
- Horowitz, B., Ben-Hur, E., Chin, S., Margolis-Nunno, H., & Gottlieb, P. 1995. Viral Inactivation of Blood Products: A General Overview. *Journal of the Japan Society of Blood Transfusion*, 41(5): 447-457.
- Hou, C., Hua, Z., Xu, P., Xu, H., Wang, Y., Liao, J., & Di, B. 2020. Estimating the prevalence of hepatitis B by wastewater-based epidemiology in 19 cities in China. *Science of The Total Environment*, 740: 139696.
- Hruska, J. F., & Robinson, W. S. 1977. The proteins of hepatitis B Dane particle cores. *Journal of Medical Virology*, 1(2): 119-131.

- Huang, Y., Zheng, S., Guo, Z., de Mollerat du Jeu, X., Liang, X. J., Yang, Z., & Liang, Z. 2022. Ionizable liposomal siRNA therapeutics enables potent and persistent treatment of Hepatitis B. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1): 1-14.
- Hussein, N. R., & Taher, A. M. 2015. The seroprevalence of HBV and HCV Infection in newly recruited police in Duhok city, Kurdistan Region, Iraq. *Int J. Sci Basic Appl Res*, 24(1): 112-6.
- Hussein, N. R., Haj, S. M., Almizori, L. A., & Taha, A. A. 2017. The prevalence of hepatitis B and C viruses among blood donors attending blood bank in Duhok, Kurdistan region, Iraq. *International Journal of Infection*, 4(1).
- Hwang, E. W., & Cheung, R. 2011. Global epidemiology of hepatitis B virus (HBV) infection. *North American Journal of Medicine and Science*, 4(1).
- Imam, H., Khan, M., Gokhale, N. S., McIntyre, A. B., Kim, G. W., Jang, J. Y., & Siddiqui, A. 2018. N6-methyladenosine modification of hepatitis B virus RNA differentially regulates the viral life cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(35): 8829-8834.
- Jaroszewicz, J., Serrano, B. C., Wursthorn, K., Deterding, K., Schlue, J., Raupach, R., & Cornberg, M. 2010. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *Journal of Hepatology*, 52(4): 514-522.
- Jefferies, M., Rauff, B., Rashid, H., Lam, T., & Rafiq, S. 2018. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World Journal of Clinical Cases*, 6(13): 589.
- Jonas, M. M. 2009. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver International*, 29: 133-139.
- Jost, I., Shalamova, L. A., Gerresheim, G. K., Niepmann, M., Bindereif, A., & Rossbach, O. 2018. Functional sequestration of microRNA-122 from Hepatitis C Virus by circular RNA sponges. *RNA Biology*, 15(8): 1032-1039.
- Kadhem, S. B., Jumaa, Z. M. E. M. G., & Rhaymah, M. S. 2019. Prevalence of viral hepatitis infections in Misan Province, Iraq, 2013 through 2017. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(4): 1263-1268.
- Kaewdech, A., Tangkijvanich, P., Sripongpun, P., Witeerungrot, T., Jandee, S., Tanaka, Y., & Piratvisuth, T. 2020. Hepatitis B surface antigen, core-related antigen and

- HBV RNA: predicting clinical relapse after NA therapy discontinuation. *Liver International*, 40(12): 2961-2971.
- Karkhah, A., Javanian, M., & Ebrahimpour, S. 2018. The role of regulatory T cells in immunopathogenesis and immunotherapy of viral infections. *Infection, Genetics and Evolution*, 59: 32-37.
- Kashyap, B., Tiwari, U., & Prakash, A. 2018. Hepatitis B virus transmission and health care workers: epidemiology, pathogenesis and diagnosis. *Indian Journal of Medical Specialities*, 9(1): 30-35.
- Khattak, M. F., Salamat, N., Bhatti, F. A., & Qureshi, T. Z. 2002. Seroprevalence of hepatitis B, C and HIV in blood donors in northern Pakistan. *J. Pak Med Assoc*, 52(9): 398-402.
- Kim, B. H., & Kim, W. R. 2018. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the United States. *Clinical Liver Disease*, 12(1): 1.
- Kuprianov, V. V., Nikolaeva, L. I., Zykova, A. A., Dedova, A. V., Grischechkin, A. E., Kapustin, I. V., & Ravin, N. V. 2020. Combination of three adjuvants enhances the immunogenicity of a recombinant protein containing the CTL epitopes of non-structural proteins of hepatitis C virus. *Virus Research*, 284: 197984.
- Kurma, K., Boizard-Moracchini, A., Galli, G., Jean, M., Vacher, P., Blanco, P., & Legembre, P. 2021. Soluble CD95L in cancers and chronic inflammatory disorders, a new therapeutic target. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1876(2): 188596.
- Lai, C. L., Yuen, M. F., Hui, C. K., Garrido-Lestache, S., Cheng, C. T. K., & Lai, Y. P. 2002. Comparison of the efficacy of lamivudine and famciclovir in Asian patients with chronic hepatitis B: results of 24 weeks of therapy. *Journal of Medical Virology*, 67(3): 334-338.
- Lai, J. C. T., Wong, G. L. H., Yip, T. C. F., Tse, Y. K., Lam, K. L. Y., Lui, G. C. Y., & Wong, V. W. S. 2018. Chronic hepatitis B increases liver-related mortality of patients with acute hepatitis E: a territorywide cohort study from 2000 to 2016. *Clinical Infectious Diseases*, 67(8): 1278-1284.
- Landers, T. A., Greenberg, H. B., & Robinson, W. S. 1977. Structure of hepatitis B Dane particle DNA and nature of the endogenous DNA polymerase reaction. *Journal of Virology*, 23(2): 368-376.

- Lauer, G. M., & Walker, B. D. 2001. Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*, 345(1): 41-52.
- Lavanchy, D. 2005. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *Journal of Clinical Virology*, 34: S1-S3.
- Lavie, M., Hanouille, X., & Dubuisson, J. 2018. Glycan shielding and modulation of hepatitis C virus neutralizing antibodies. *Frontiers in Immunology*, 9: 910.
- Le Bert, N., Gill, U. S., Hong, M., Kunasegaran, K., Tan, D. Z., Ahmad, R., & Bertoletti, A. 2020. Effects of hepatitis B surface antigen on virus-specific and global T cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 159(2): 652-664.
- Le Bert, N., Salimzadeh, L., Gill, U. S., Dutertre, C. A., Facchetti, F., Tan, A., & Bertoletti, A. 2020. Comparative characterization of B cells specific for HBV nucleocapsid and envelope proteins in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 72(1): 34-44.
- Lemon, S. M. 1994. The natural history of hepatitis A: the potential for transmission by transfusion of blood or blood products. *Viral Safety of Plasma-Derived Replacement Factors for Hemophilia*, 19-23.
- Lemon, S. M., Ott, J. J., Van Damme, P., & Shouval, D. 2018. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *Journal of Hepatology*, 68(1): 167-184.
- Levin, M. L., Maddrey, W. C., Wands, J. R., & Mendeloff, A. I. 1974. Hepatitis B transmission by dentists. *Jama*, 228(9): 1139-1140.
- Li, K. K., Penrice, G. M., & Gunson, R. N. 2015. An outbreak of hepatitis A virus associated with a multi-national inner-city nursery in Glasgow, Scotland. *Journal of Clinical Virology*, 69: 12-15.
- Li, T. Y., Yang, Y., Zhou, G., & Tu, Z. K. 2019. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review. *World Journal of Gastroenterology*, 25(27): 3527.
- Liaw, Y. F., & Chu, C. M. 2009. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*, 373(9663): 582-592.

- Liu, S., Zhou, B., Valdes, J. D., Sun, J., & Guo, H. 2019. Serum hepatitis B virus RNA: a new potential biomarker for chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 69(4): 1816-1827.
- Liu, X., Li, M., Wang, X., Dang, Z., Jiang, Y., Wang, X., & Yang, Z. 2019. PD-1+ TIGIT+ CD8+ T cells are associated with pathogenesis and progression of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 68(12): 2041-2054.
- Liu, Z., Yang, Q., Shi, O., Ye, W., Chen, X., & Zhang, T. 2018. The epidemiology of hepatitis B and hepatitis C infections in China from 2004 to 2014: an observational population-based study. *Journal of Viral Hepatitis*, 25(12): 1543-1554.
- Lok, A. S. F., & McMahon, B. J. 2001. Chronic hepatitis B.
- Lok, A. S., & McMahon, B. J. 2007. Chronic hepatitis B. *Hepatology-Baltimore Then Orlando-*, 45(2): 507.
- Magri, M. C., Manchiero, C., Prata, T. V. G., da Silva Nunes, A. K., de Oliveira Junior, J. S., Dantas, B. P., & Tengan, F. M. 2020. The influence of gene-chronic hepatitis C virus infection on hepatic fibrosis and steatosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 97(2): 115025.
- Mani, N., Cole, A. G., Phelps, J. R., Ardzinski, A., Cobarrubias, K. D., Cuconati, A., & Sofia, M. J. 2018. Preclinical profile of AB-423, an inhibitor of hepatitis B virus pregenomic RNA encapsidation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(6): e00082-18.
- Mannucci, P. M., Gdovin, S., Gringeri, A., Colombo, M., Mele, A., Schinaia, N., & Italian Collaborative Group*. 1994. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Annals of Internal Medicine*, 120(1): 1-7.
- Matheny, S. C., & Kingery, J. E. 2012. Hepatitis a. *American Family Physician*, 86(11): 1027-1034.
- McCaustland, K. A., Bond, W. W., Bradley, D. W., Ebert, J. W., & Maynard, J. E. 1982. Survival of hepatitis A virus in feces after drying and storage for 1 month. *Journal of Clinical Microbiology*, 16(5): 957-958.

- McGlynn, K. A., Petrick, J. L., & El-Serag, H. B. 2021. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 73: 4-13.
- McMahon, B. J., Alward, W. L., Hall, D. B., Heyward, W. L., Bender, T. R., Francis, D. P., & Maynard, J. E. 1985. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *Journal of Infectious Diseases*, 151(4): 599-603.
- McMahon, B. J., Holck, P., Bulkow, L., & Snowball, M. 2001. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Annals of Internal Medicine*, 135(9): 759-768.
- Merola, J., Jow, A. Z., & Sigal, S. H. 2019. Hepatitis A, B, and C. In *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases* (pp. 697-710). Springer, New York, NY.
- Merzah, M. A., Mohammed, A. A. A. L. G., Al-Aaragi, A. N. H., & Salim, M. 2019. Epidemiology of Viral Hepatitis from 2007 to 2016 in Karbala Governorate, Iraq. *Journal of Research in Health Sciences*, 19(2): e00445.
- Miguères, M., Lhomme, S., & Izopet, J. 2021. Hepatitis A: epidemiology, high-risk groups, prevention and research on antiviral treatment. *Viruses*, 13(10): 1900.
- Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A. D., & Wiersma, S. T. 2013. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 57(4): 1333-1342.
- Mojsiejczuk, L., Elizalde, M. M., López, G., Figueredo, D., Marquez, N., Campos, R. H., & Flichman, D. 2019. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Paraguay. *Infection, Genetics and Evolution*, 71: 91-97.
- Moon, A. M., Singal, A. G., & Tapper, E. B. 2020. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(12): 2650-2666.
- Morozov, V. A., & Lagaye, S. 2018. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World Journal of Hepatology*, 10(2): 186.
- Nguyen, D. B., Bixler, D., & Patel, P. R. 2019. Transmission of hepatitis C virus in the dialysis setting and strategies for its prevention. In *Seminars in Dialysis* (Vol. 32, No. 2, pp. 127-134).

- Niu, M. T., Polish, L. B., Robertson, B. H., Khanna, B. K., Woodruff, B. A., Shapiro, C. N., & Margolis, H. S. 1992. Multistate outbreak of hepatitis A associated with frozen strawberries. *Journal of Infectious Diseases*, 166(3): 518-524.
- Nomura, M., Tsuge, M., Uchida, T., Hiraga, N., Kurihara, M., Tsushima, K., & Chayama, K. 2018. CTL-associated and NK cell-associated immune responses induce different HBV DNA reduction patterns in chronic hepatitis B patients. *Journal of Viral Hepatitis*, 25(12): 1555-1564.
- O'Connor, L., McGovern, E., O'Meara, M., Dean, J., Ward, M., & O'Connor, M. 2018. Extensive hepatitis A outbreak in an urban childcare facility in Ireland, associated with considerable adult morbidity. *Epidemiology & Infection*, 146(6): 705-711.
- Oladeinde, B. H., Ekejindu, I. M., Omoregie, R., Odia, I., Aguh, O. D., & Okwu, U. M. 2018. New strains of hepatitis B virus genotype E circulating in Nigeria. *International Journal of Health Sciences*, 12(6): 25.
- Ou, G., Liu, X., & Jiang, Y. 2021. HLA-DPB1 alleles in hepatitis B vaccine response: A meta-analysis. *Medicine*, 100 (14).
- Panel, A. I. H. G. 2018. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases: an official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67(10): 1477.
- Paoli, J. D., Wortmann, A. C., Klein, M. G., Pereira, V. R. Z. B., Cirolini, A. M., Godoy, B. A. D., & Simon, D. 2018. HBV epidemiology and genetic diversity in an area of high prevalence of hepatitis B in southern Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 22: 294-304.
- Papastergiou, V., Lombardi, R., MacDonald, D., & Tsochatzis, E. A. 2015. Global epidemiology of hepatitis B virus (HBV) infection. *Current Hepatology Reports*, 14(3): 171-178.
- Peeridogaheh, H., Meshkat, Z., Habibzadeh, S., Arzanlou, M., Shahi, J. M., Rostami, S., & Teimourpour, R. 2018. Current concepts on immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Virus Research*, 245: 29-43.
- Petruzzello, A. 2018. Suppl-1, M3: epidemiology of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) related hepatocellular carcinoma. *The Open Virology Journal*, 12: 26.

- Pierce, B. G., Keck, Z. Y., Wang, R., Lau, P., Garagusi, K., Elkholy, K., & Fount, S. K. 2020. Structure-based design of hepatitis C virus E2 glycoprotein improves serum binding and cross-neutralization. *Journal of Virology*, 94(22): e00704-20.
- Pondé, R. A. A. 2016. Acute hepatitis B virus infection or acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: the differential serological diagnosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 35(1): 29-40.
- Pondé, R. A. D. A. 2019. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Archives of Virology*, 164(11): 2645-2658.
- Popping, S., Hullegie, S. J., Boerekamps, A., Rijnders, B. J., de Knegt, R. J., Rockstroh, J. K., & van de Vijver, D. A. 2019. Early treatment of acute hepatitis C infection is cost-effective in HIV-infected men-who-have-sex-with-men. *PloS one*, 14(1): e0210179.
- Qu, B., & Urban, S. 2019. Quantification of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA in Infected Cell Culture Models by Quantitative PCR. *Bio-Protocol*, 9(7): e3202-e3202.
- Radhi, M. M., AL-Rubaey, N. K. F., AL-Jubori, R. H. K., & Hindi, N. K. K. 2019. Prevalence of viral hepatitis infections in Babylon province, Iraq, during the interval from 2014 to 2018. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, 22: 194-200.
- Ramière, C., Charre, C., Mialhes, P., Bailly, F., Radenne, S., Uhres, A. C., & Cotte, L. 2019. Patterns of hepatitis C virus transmission in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-negative men who have sex with men. *Clinical Infectious Diseases*, 69(12): 2127-2135.
- Rasche, A., Lehmann, F., Goldmann, N., Nagel, M., Moreira-Soto, A., Nobach, D., & Equid HBV Consortium. 2021. A hepatitis B virus causes chronic infections in equids worldwide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(13): e2013982118.
- Redlinger, T., O'Rourke, K., & VanDerslice, J. 1997. Hepatitis A among schoolchildren in a US-Mexico border community. *American Journal of Public Health*, 87(10): 1715-1717.

- Rehermann, B., & Bertolotti, A. 2015. Immunological aspects of antiviral therapy of chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *Hepatology*, 61(2): 712-721.
- Revell, P. A., Chisari, F. V., Block, J. M., Dandri, M., Gehring, A. J., Guo, H., & Zoulim, F. 2019. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 4(7): 545-558.
- Roumy, V., Ruiz, L., Macedo, J. C. R., Gutierrez-Choquevilca, A. L., Samaillie, J., Encinas, L. A., & Hennebelle, T. 2020. Viral hepatitis in the Peruvian Amazon: Ethnomedical context and phytomedical resource. *Journal of Ethnopharmacology*, 255: 112735.
- Ruggieri, A., Gagliardi, M. C., & Anticoli, S. 2018. Sex-dependent outcome of hepatitis B and C viruses infections: synergy of sex hormones and immune responses. *Frontiers in Immunology*, 9: 2302.
- Sartorius, K., Makarova, J., Sartorius, B., An, P., Winkler, C., Chuturgoon, A., & Kramvis, A. 2019. The regulatory role of microRNA in hepatitis-B virus-associated hepatocellular carcinoma (HBV-HCC) pathogenesis. *Cells*, 8(12): 1504.
- Sawai, H., Nishida, N., Khor, S. S., Honda, M., Sugiyama, M., Baba, N., & Tokunaga, K. 2018. Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Scientific Reports*, 8(1): 1-8.
- Schöbel, A., Rösch, K., & Herker, E. 2018. Functional innate immunity restricts Hepatitis C Virus infection in induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes. *Scientific Reports*, 8(1): 1-12.
- Shen, S., Xie, Z., Cai, D., Yu, X., Zhang, H., Kim, E. S., & Guo, H. 2020. Biogenesis and molecular characteristics of serum hepatitis B virus RNA. *PLoS Pathogens*, 16(10): e1008945.
- Shepard, C. W., Finelli, L., & Alter, M. J. 2005. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(9): 558-567.
- Shi, R., Lu, T., & Wang, C. 2020. Dynamic analysis of a fractional-order delayed model for hepatitis B virus with CTL immune response. *Virus Research*, 277: 197841.

- Shin, E. C., & Jeong, S. H. 2018. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(9): a031708.
- Sidorkiewicz, M. 2021. Hepatitis C virus uses host lipids to its own advantage. *Metabolites*, 11(5): 273.
- Smith, P. F., Grabau, J. C., Werzberger, A., Gunn, R. A., Rolka, H. R., Kondracki, S. F., & Morse, D. L. 1997. The role of young children in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Epidemiology & Infection*, 118(3): 243-252.
- Song, J. E. 2016. Diagnosis of hepatitis B. *Annals of Translational Medicine*, 4(18).
- Steffen, G., Sperle, I., Leendertz, S. A., Sarma, N., Beermann, S., Thamm, R., & Dudareva, S. 2020. The epidemiology of hepatitis B, C and D in Germany: a scoping review. *PloS one*, 15(3): e0229166.
- Steffen, R., Kane, M. A., Shapiro, C. N., Billo, N., Schoellhorn, K. J., & van Damme, P. 1994. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *Jama*, 272(11): 885-889.
- Stone, J., Fraser, H., Walker, J. G., Mafirakureva, N., Mundia, B., Cleland, C., & Vickerman, P. 2021. Modelling the impact of prevention and treatment interventions on HIV and hepatitis C virus transmission among people who inject drugs in Kenya. *Med Rxiv*.
- Sulaiman, H. A., Sie, A., Rustam, M., Melani, W., Corwin, A., & Jennings, G. B. 1995. Prevalence of hepatitis B and C viruses in healthy Indonesian blood donors. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(2): 167-170.
- Sultana, N. 1999. Prevalence of Anti Hepatitis C Antibodies in Patients with Liver Disease and the Normal Population. *Pak J. Med Res* 38: 106–11.
- Summers, J. E. S. S. E., Smith, P. M., & Horwich, A. L. 1990. Hepadnavirus envelope proteins regulate covalently closed circular DNA amplification. *Journal of Virology*, 64(6): 2819-2824.
- Takahashi, K., Akahane, Y., Gotanda, T., Mishiro, T., Imai, M., Miyakawa, Y., & Mayumi, M. 1979. Demonstration of hepatitis B e antigen in the core of Dane particles. *The Journal of Immunology*, 122(1): 275-279.

- Tang, L. S., Covert, E., Wilson, E., & Kottlilil, S. 2018. Chronic hepatitis B infection: a review. *Jama*, 319(17): 1802-1813.
- Tao, J., Zhang, W., Yue, H., Zhu, G., Wu, W., Gong, W., & Liu, A. 2019. Prevalence of hepatitis B virus infection in Shenzhen, China, 2015–2018. *Scientific Reports*, 9(1): 1-9.
- Tellinghuisen, T. L., Evans, M. J., von Hahn, T., You, S., & Rice, C. M. 2007. Studying hepatitis C virus: making the best of a bad virus. *Journal of Virology*, 81(17): 8853-8867.
- Thimme, R. 2021. T cell immunity to hepatitis C virus: Lessons for a prophylactic vaccine. *Journal of Hepatology*, 74(1): 220-229.
- Tong, Y., Lavillette, D., Li, Q., & Zhong, J. 2018. Role of hepatitis C virus envelope glycoprotein E1 in virus entry and assembly. *Frontiers in Immunology*, 9: 1411.
- Torre, P., Aglitti, A., Masarone, M., & Persico, M. 2021. Viral hepatitis: Milestones, unresolved issues, and future goals. *World Journal of Gastroenterology*, 27(28): 4603.
- Trickey, A., Fraser, H., Lim, A. G., Peacock, A., Colledge, S., Walker, J. G., & Vickerman, P. 2019. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 4(6): 435-444.
- Tu, T., Budzinska, M. A., Vondran, F. W., Shackel, N. A., & Urban, S. 2018. Hepatitis B virus DNA integration occurs early in the viral life cycle in an in vitro infection model via sodium taurocholate cotransporting polypeptide-dependent uptake of enveloped virus particles. *Journal of Virology*, 92(11): e02007-17.
- Turky, A. M., Akram, W., Al-Naaimi, A. S., Omer, A. R., & Al-Rawi, J. R. 2011. Analysis of acute viral hepatitis (A and E) in Iraq. *Global Journal of Health Science*, 3(1): 70.
- Tzarum, N., Wilson, I. A., & Law, M. 2018. The neutralizing face of hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein. *Frontiers in Immunology*, 9: 1315.
- Van Bömmel, F., van Bömmel, A., Krauel, A., Wat, C., Pavlovic, V., Yang, L., & Böhm, S. 2018. Serum HBV RNA as a predictor of peginterferon alfa-2a response in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *The Journal of Infectious Diseases*, 218(7): 1066-1074.

- Van Den Berg, F., Limani, S. W., Mnyandu, N., Maepa, M. B., Ely, A., & Arbuthnot, P. 2020. Advances with RNAi-based therapy for hepatitis B virus infection. *Viruses*, 12(8): 851.
- Victor, K., Nikolaeva, L., Zykova, A., Dedova, A., Vakhrameev, A., & Ravin, N. 2022. Activation of human dendritic cells by nanoparticles carrying CTL epitopes of non-structural proteins of hepatitis C virus. *Archives of Microbiology and Immunology*, 6: 39-50.
- Vlachogiannakos, J., & Papatheodoridis, G. V. 2020. New epidemiology of hepatitis delta. *Liver International*, 40: 48-53.
- Wang, H., Luo, H., Wan, X., Fu, X., Mao, Q., Xiang, X., & Deng, G. 2020. TNF- α /IFN- γ profile of HBV-specific CD4 T cells is associated with liver damage and viral clearance in chronic HBV infection. *Journal of Hepatology*, 72(1): 45-56.
- Wang, J., Yu, Y., Li, G., Shen, C., Li, J., Chen, S., & Zhang, W. 2018. Natural history of serum HBV-RNA in chronic HBV infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 25(9): 1038-1047.
- Wang, L., Sun, Y., Song, X., Wang, Z., Zhang, Y., Zhao, Y., & Ma, C. 2021. Hepatitis B virus evades immune recognition via RNA adenosine deaminase ADAR1-mediated viral RNA editing in hepatocytes. *Cellular & Molecular Immunology*, 18(8): 1871-1882.
- Wang, M., & Feng, Z. 2021. Mechanisms of hepatocellular injury in hepatitis A. *Viruses*, 13(5): 861.
- Weisfuse, I. B., Graham, D. J., Will, M., Parkinson, D., Snyderman, D. R., Atkins, M., & Hadler, S. C. 1990. An outbreak of hepatitis A among cancer patients treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Journal of Infectious Diseases*, 161(4): 647-652.
- Xiao, H., Zhu, X. W., Chen, X. G., Yang, Y., Dou, G. F., Wang, W. W., & Niu, Y. J. 2019. Correlation between CTL and Th1 cell proportion in peripheral blood of liver transplantation recipients and the success of hepatitis B vaccination. *Zhonghua yixuezhazhi*, 99(8): 611-615.
- Yang, Y., Tu, Z. K., Liu, X. K., & Zhang, P. 2018. Mononuclear phagocyte system in hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 24(44): 4962.

- Zahran, A. M., Hetta, H. F., Rayan, A., Eldin, A. S., Hassan, E. A., Fakhry, H., & El-Badawy, O. 2020. Differential expression of Tim-3, PD-1, and CCR5 on peripheral T and B lymphocytes in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma and their impact on treatment outcomes. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 69(7): 1253-1263.
- Zhao, Q., Hu, Z., Cheng, J., Wu, S., Luo, Y., Chang, J., & Guo, J. T. 2018. Hepatitis B virus core protein dephosphorylation occurs during pregenomic RNA encapsidation. *Journal of Virology*, 92(13): e02139-17.
- Zoratti, M. J., Siddiqua, A., Morassut, R. E., Zeraatkar, D., Chou, R., van Holten, J., & Druyts, E. 2020. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a systematic literature review and meta-analysis. *Clinical Medicine*, 18: 100237.

