



T.C.  
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
İLERİ TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

THİ-QAR İLİNDE BAZI HBS MUTASYONLARININ  
BELİRLENMESİ VE HEPATİT B'DE BAZI KAN  
GÖSTERGELERİNİN TESPİTİ

WAFİYAH RAİSAN MOHAN ALKASSAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR / 2022



T.C.  
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
İLERİ TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

**THİ-QAR İLİNDE BAZI HBS MUTASYONLARININ  
BELİRLENMESİ VE HEPATİT B'DE BAZI KAN  
GÖSTERGELERİNİN TESPİTİ**

**WAFİYAH RAİSAN MOHAN ALKASSAR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç.Dr. Murat ÇANLI'  
İKİNCİ DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Amran MEZHER LAWAS**

**KIRŞEHİR / 2022**

Bu çalışma ..... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından İleri Teknolojiler Anabilim Dalı, .....Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

.....  
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi  
..... Fakültesi

Prof. Dr. ....  
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi  
..... Fakültesi

Prof. Dr. ....  
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi  
..... Fakültesi

Prof. Dr. ....  
..... Üniversitesi  
..... Fakültesi

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Wafiyah Raisan Mohan Alkassar



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi’nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.



## ÖNSÖZ

Bu çalışmayı tamamlamamda bana destek olan herkese en derin şükranlarımı sunarım. Sürekli verdiğiniz için hepinize kalbimin derinliklerinden teşekkür ederim. Siz benim ailemsiniz ve ne kadar teşekkür etsem de hakkınızı yerine getirmeyeceğim. Değerli hocalarım Doç.Dr. Murat ÇANLI ve Dr. Öğr. Üyesi Amran Mezher Lawas'a çalışmalarımda bana yardım ettiğiniz için hepinize teşekkür ediyorum. Umarım Allah hepinize sağlık verir, hepinize teşekkür ederim.

Haziran, 2022

Wafiyah Raisan Mohan Alkassar

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

<b>TEZ BİLDİRİMİ</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>ix</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>11</b>
1.1 Kısa Tarihçe .....	11
1.2 ÇALIŞMA HEDEFLERİ.....	12
<b>2. LİTERATÜR İNCELEMESİ</b> .....	<b>12</b>
2.1 HBV Epidemiyolojisi .....	13
2.2 Coğrafi dağılım .....	15
2.3 Patogenez .....	17
2.4 Hepatit B virüsü enfeksiyonunun moleküler biyoloji yöntemleriyle teşhisi .....	18
2.5 Mutasyonlar .....	18
2.6 Genetik değişkenlik .....	20
2.7 Genotipler .....	20
2.8 Farklı HBV genotiplerinin dağılımı.....	21
2.9 HBV genotipleri: Irak panoraması.....	22
2.10 Çift enfeksiyon ve rekombinasyon .....	23
2.11 HBV genotipleri ile enfeksiyonun klinik seyri arasındaki ilişki ve anti-viral tedaviye yanıtındaki farklılıklar .....	23
<b>3. MATERYALLER VE YÖNTEM</b> .....	<b>25</b>
3.1 Kimyasallar ve reaktifler: .....	25
3.2 Araştırma Türü ve Hasta Seçimi:.....	25
3.2.1 Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:.....	25
3.3 Araştırma metodolojisi .....	25

3.3.1 Araştırma adımları: .....	25
3.3.2 Biyolojik materyalin toplanması.....	26
3.4 Serolojik belirteçlerin tespiti ve analizi .....	26
3.5 Katılımcıların katılım akış şeması ve serolojik profillerin belirlenmesi.....	27
3.6. Mutasyon Örneklerinin Toplanması ve Gen çalışması.....	27
3.7 Numunelerden Nükleik Asit Arıtma.....	27
3.8. Numunelerde hepatit B virüsü DNA varlığının PCR yöntemi ile belirlenmesi ve gerçek zamanlı PCR ile viral yüklerin belirlenmesi .....	28
3.8.1 UV spektroskopisi kullanılarak HBV DNA'nın kantitatif tayini [50] .....	28
3.9. İmmünofloresan - Örnekler için gerçek zamanlı PCR gerçekleştirin.....	31
3.10 DNA'nın sınıflandırılması ve numunelerdeki spesifik mutasyonlar.....	32
3.11 İstatistiksel analiz.....	33
3.12 Etik hususlar .....	34
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>35</b>
4.1 Popülasyonun karakterizasyonu. ....	35
4.2 HBV serolojik belirteçlerinin sonuçları ve profillerin belirlenmesi. ....	36
4.2.1 HBV serolojik belirteçlerin yaygınlığı .....	36
4.3 Tek değişkenli analiz .....	39
4.4 Epidemiyolojik değişkenler .....	41
4.4.1 Kronik HBV taşıyıcıları ve virüs bulaşması için risk faktörleri. ....	42
4.4.2 HBV enfeksiyonu ve virüs bulaşması için risk faktörleri.....	44
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>46</b>
5.1. TARTIŞMA .....	46
5.1.1. HBV mutasyonları analizi .....	49
5.2.SONUÇ.....	52
5.2.1. Değerlendirme ve Öneriler .....	53
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>55</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>62</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>64</b>



## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1 Kar Valiliği'nin Özellikleri [13] .....	16
Şekil 2 .HBV'lerin UV Absorbans spektrumları .....	29
Şekil 3 Immuno-Real Time PCR” Aşamaları .....	32
Şekil 4 Araştırma katılımcılarına yardım akış şeması ve serolojik profillerin sınıflandırılması.....	34
Şekil 5 Analiz edilen 102 bireyde hepatit B virüsü serolojik belirteçlerinin yaşa göre dağılımı. ....	37
Şekil 6 C137Stop kodon oluşumu .....	51



## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Tablo 1.</b> Yarı örtüşen PCR - BileşenlerAşama 1 .....	30
<b>Tablo 2.</b> Yarı örtüşen PCR - Faz I PCR.....	31
<b>Tablo 3.</b> Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu - Prob ve ham maddelerle bağışıklama prosedürü .....	32
<b>Tablo 4.</b> PCR ürünlerinin saflaştırılması için kullanılan bileşenler .....	33
<b>Tablo 5.</b> Kontrol ile birlikte analiz edilen 110 bireyde ThiQar illerinde çalışılan popülasyonun cinsiyet ve yaş grubuna göre dağılımı (n=100). .....	35
<b>Tablo 6.</b> ELISA ile teste tabi tutulan 110 kişinin serolojik belirteçlerinin sonuçları ve ilgili serolojik sınıflandırmaları .....	36
<b>Tablo 7.</b> Analiz edilen 102 kişide serolojik belirteçlerin dağılımı.....	37
<b>Tablo 8.</b> 102 kişide* yaşa göre serolojik profilin dağılımı. ....	38
<b>Tablo 9.</b> Analiz edilen 102 kişide pozitif HBsAg sonucu ile cinsiyet ve yaş değişkenleri arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizi.....	39
<b>Tablo 10.</b> Analiz edilen 102 bireyde pozitif bir Total Anti-HBc sonucu ile cinsiyet ve yaş değişkenleri arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizi. ....	39
<b>Tablo 11.</b> Analiz edilen 102 kişide pozitif HBsAg sonucu ile bazı sosyodemografik özellikler arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizi. ....	40
<b>Tablo 12.</b> Analiz edilen 102 kişide pozitif bir Total Anti-HBc sonucu ile bazı sosyodemografik özellikler arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizi. ....	40
<b>Tablo 13.</b> Analiz edilen seçilmiş 102 bireyde risk faktörleri için pozitif geçmişin dağılımı. .....	41
<b>Tablo 14.</b> Analiz edilen 102 kişide "pozitif" bir HBsAg sonucu ile potansiyel risk faktörleri * arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli regresyon analizi .....	42
<b>Tablo 15.</b> Analiz edilen 102 kişide "pozitif" bir Total Anti-HBc sonucu ile potansiyel risk faktörleri * arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli regresyon analizi. ....	44

## SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
<b>HAV</b>	: Hepatit A virüsü
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HDV</b>	: Hepatit delta virüsü
<b>HEV</b>	: Hepatit E virüsü
<b>USE</b>	: Ulusal Sağlık Enstitüleri
<b>ELISA</b>	: Enzim bağılı immünosorbent deneyi
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### THİ-QAR İLİNDE BAZI HBS MUTASYONLARININ BELİRLENMESİ VE HEPATİT B'DE BAZI KAN GÖSTERGELERİNİN TESPİTİ

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES GENETICS AND  
BIOENGINEERING DEPARTMENT

Danışman: Doç. Dr. Murat ÇANLI

Viral hepatit , karaciğer dokusu için tropizmi olan hepatit A virüsü ( HAV ) , hepatit B virüsü ( HBV ) , hepatit C virüsü ( HCV ) , hepatit delta virüsü ( HDV ) ve hepatit E virüsü ( HEV ) gibi beş etiyolojik ajanın neden olduğu enfeksiyonlardır . Hepadnaviridae ailesinin bir üyesi olan Hepatit B virüsü ( HBV ) , DNA genomu yaklaşık 3,2 kb olan küçük , zarflı bir virüstür . Bu çalışmada , Thi - Qar ilinde bulunan hastalarda HBS mutasyonlarının belirlenmesi ve hepatit B deki bazı kan göstergelerinin tespiti yapılmıştır . Bu amaçla 100 uygulama gurubunda 100 de kontrol gurubunda olmak üzere 200 hasta üzerinde karşılaştırmalı örnekler toplandı ve incelendi . Hasta sayısı erkek 63 , kadın 47 idi . Numunelerin izolasyon tarihleri Mayıs 2020 ile Nisan 2021 arasında yer almıştır . Erkekler kadınlardan daha baskındı ve toplam katılımcı sayısının yarısından biraz fazlasını oluşturuyordu ( % 57.6 ) . Kontrolün yaşı ( n = 100 ) 8 ay ile 88 yıl arasında değişmekteydi ( ortalama : 31.6 yıl : standart sapma : 20.0 ) . Çalışmanın ilk aşamasında elde edilen ve ELISA ile analiz edilen 110 ömegin 56'sı ( % 50.7 ) HBV serolojik belirteçlerinden herhangi biri için pozitif ve n - 2 ömnek HBV için tanımlanmamış seroloji olarak sunuldu . İstatistiksel analiz için HBV HBsAg . Anti - HBc Total ve Anti - HBs serolojik belirteçlerinin prevalansı ve analiz edilen her bireyin yaşına göre serolojik profillerin belirlenmesi için belirsiz olarak sınıflandırılan tüm sonuçlar ( n - 8 ) 68.8 hariç tutulmuştur . Sonuç olarak , yakın zamanda mükemmelleştirdiğimiz " Immuno - Real Time PCR tekniğinin ELISA testinden daha duyarlı olduğu bulundu . Ayrıca dünyada ilk kez antijenik determinant " a " da erken bir " stop " kodon mutasyonunu da ortaya çıkardık . Dhi Qar Valiliği / Irak'ta bulunan HBV virüslerinde bazı genetik mutasyonlar keşfedildi.

2022, 64 Sayfa

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B virüsü; ELISA; Mutasyon

# **ABSTRACT**

## **M.Sc. THESIS**

### **Determination some mutation of HBs and Detection some blood indicators in Hepatitis B in Thi-Qar province**

**Wafiyah Raisan Mohan Alkassar**

**Kırsehir Ahi Evran University**

**GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES GENETICS AND  
BIOENGINEERING DEPARTMENT**

**Supervisor: Assoc. Dr. Murat ÇANLI**

Viral hepatitis are infections caused by five etiological agents, such as hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), hepatitis delta virus (HDV), and hepatitis E virus (HEV), which have tropism for liver tissue. Hepatitis B virus ( HBV ) , a member of the Hepadnaviridae family . It is a small enveloped virus with a DNA genome of about 3.2 kb. In this study, the determination of RLS mutations and some blood indicators in hepatitis B were performed in patients in Thi-Qar province. For this purpose, comparative samples were collected and analyzed on 200 patients, 100 in the treatment group and 100 in the control group. The number of patients was 63 male and 47 female . The isolation dates of the samples were between May 2020 and April 2021 . Men were more dominant than women and made up just over half of the total number of participants (57.6%). The age of the control (n = 100) ranged from 8 months to 88 years (mean: 31.6 years; standard deviation: 20.0). Of the 110 samples obtained in the first phase of the study and analyzed by ELISA, 56 (50.7 %) were positive for any of the HBV serological markers, and n-2 samples were presented as unspecified serology for HBV. HBV HBsAg for statistical analysis. All results (n-8) 8.8% were excluded for the determination of serological profiles based on the prevalence of Anti-HBc Total and Anti-HBs serological markers and the age of each individual analysed. As a result, our recently perfected "Immuno-Real Time PCR" technique was found to be more sensitive than the ELISA test. We also revealed, for the first time in the world, an early "stop" codon mutation in the antigenic determinant "a". HBV in Dhi Qar Governorate / Iraq Some genetic mutations have been discovered in viruses.

2022, 64 Pages

**Keywords.** Hepatitis B virus; ELISA; Mutation.

# 1. GİRİŞ

## 1.1 Kısa Tarihçe

Viral hepatit, karaciğer dokusu için tropizmi olan beş etiyolojik ajanın neden olduğu enfeksiyonlardır: hepatit A virüsü (HAV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüs (HCV), hepatit delta virüsü (HDV) ve hepatit E virüsü (HEV). (Tablo 1) [1]

Bu hastalıklar, Hıristiyanlık Dönemi'nden önceki dönemden beri bildirilen sarılığa yol açabilmektedir [2]. Babil'de 2500 yıldan fazla bir sarılık geçmişi vardır ve milattan 400 yıl önce Hipokrat salgın sarılığı tanımlamıştır. Başlangıçta, salgınlar savaş dönemleri ve insan felaketleriyle ilişkilendirildi. “Sefer sarılığı” ve “asker hastalığı” terimlerinin kökeni buradan gelmektedir. [3]

Lürmam, muhtemelen parenteral yolla bulaşan bir hepatit formunun ilişkisini . 1885'te belgelemiştir. Bu olay, Ekim 1883 ile Nisan 1884 arasında, Almanya'nın Bremen kentinde, büyük bir tersanedeki işçiler, çiçek hastalığı aşısı (insan lenfiyle hazırlanmış) dozlarını aldıktan sonra sarılık geliştirdiklerinde meydana geldi. 1289 işçide 2 ila 6 aylık aşı inokülasyonundan sonra 191'inde sarılık geliştiği gözlemlendi. Aynı aşı olmayanlarda olmadı [4].

20. yüzyılın başlarından itibaren, yeni hepatit salgınları, örneğin sifiliz tedavisi, şeker hastalarında insülin kullanımı, tek kullanımlık olmayan maddelerle kan şekerini ölçmek için kan toplanması ve sarıya karşı aşılama gibi enjekte edilebilir ilaçların kullanımı ile ilişkilendirildi. Dünya Savaşı sırasında askeri personelde ateş. 1947 yılında MacCallum, kısa kuluçka dönemi hastalık ve fekal-ağız yoluyla bulaşma için “hepatit A”, uzun kuluçka dönemi enfeksiyon ve kan ürünleri ve diğer vücut sıvıları ile bulaşma için “hepatit B” teriminin kullanılmasını önermiştir. Daha sonra, Krugman ve işbirlikçileri, çocuklarda deneysel çalışmalar yürütürken, bu iki viral hepatit arasındaki ayrımı ve ayrıca hastalığın klinik tablosu, epidemiyolojisi ve immünolojik değişikliklerle ilgili önemli bilgileri netleştirdiler [5].

1965 yılında, "Ulusal Sağlık Enstitüleri (USE)" genetikçisi Baruch Blumberg, bir Avustralya yerlisinin serum örneğinde, politransfüze edilmiş hemofili hastalarının serumuyla reaksiyona giren bir antijen keşfetti ve buna Avustralya antijeni (Au) adını

verdi. Bu antijen ayrıca lösemili, Down sendromlu ve akut hepatitli hastaların serumunda da bulunmuştur. 1968'de Prince, Avustralya antijeni ve hepatit B virüsünün ilişkisini doğruladı (Prince 1968). Daha sonra, elektron mikroskobu kullanarak, Dane ve meslektaşları, Avustralya antijenini (şimdi hepatit B yüzey antijeni veya HBsAg olarak bilinir) taşıyan hastaların serumundan hepatit B virüsünü tanımladılar [6].

## 1.2 ÇALIŞMA HEDEFLERİ

- Irak (Thi-Qar bölgesi) popülasyonunun farklı etnik kökenlerden oluştuğu gerçeği göz önüne alındığında, bu çalışmanın bir diğer amacı, Irak'ta bulunan farklı HBV genotiplerinin sıklığının genetikten elde edilen etnik kompozisyonu yansıtmayı yansıtmadığını belirlemektir.
- Diğer enfeksiyonlarla ilişkili hepatit B virüsü genomundaki genotipik dağılım ve mutasyonların değerlendirilmesidir.
- Thi-Qar vilayetinde ikamet eden popülasyonda Anti-HBc Total, HBsAg ve Anti-HBs markörlerini kullanarak hepatit B için serolojik analizlerin yapılmasıdır.
- HBeAg pozitif hastalarda HBV ve HBeAg DNA varlığını değerlendirilmesidir.
- HBV viral yükünü değerlendirmektir.
- Hepatit B'nin çeşitli sosyo-demografik ve epidemiyolojik faktörlerle ilişkisinin belirlenmesidir.
- Lamivudin direnci ile ilişkili HBV genomunda mutasyonların varlığını kontrol edilmesidir.

. Considering the fact that the Iraqi. (Thi-Qar region) population consists of different ethnic origins, another aim of this study is to determine whether the frequency of different HBV genotypes found in Iraq reflects the ethnic composition derived from genetics.

. To evaluate the genotypic distribution and mutations in the hepatitis B virus genome associate with other infections.

- . Serological analysis for hepatitis B using the Anti-HBc Total, HBsAg and Anti-HBs markers in the population residing in Thi-Qar province
- . To evaluate the presence of HBV and HBeAg DNA in HBeAg positive patients.
- . To assess the HBV viral load.
- . It is to determine the relationship between hepatitis B and various socio - demographic and epidemiological factors.
- . It is to check for the presence of mutations in the HBV genome associated with lamivudine resistance.





## 2- LİTERATÜR İNCELEMESİ

### 2-1 HBV Epidemiyolojisi

HBV dünyaya tamamıyla yayılmış olan viral bir bulaşma etkenidir. 2 milyar insanın yaşamının belli bir periyodunda bu virüsle yüzyüze geldiği, kronik olarak 350 milyon kişinin enfekte olduğu ve her yıl 2 milyon kişinin bu virüs enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir [7].

HBV virüsü bulaştığı kişilerin kanında, tükürüğünde, meni, adet kanında, vajinal salgılarında, anne sütünde, gözyaşında ve idrarında bulunabilir. İlgili virüsün vücut sıvılarının deri veya mukus yüzeyleri ile ilişkisi ya da perinatal olarak enfekte olan anneden bebeğe bulaşması olasıdır. Bulaşma paternleri ve HBV enfeksiyonunun yayılımı, bölgedeki HBV prevalansı ile alakalıdır. Kronik HBV enfeksiyonlarının dağılımı dikkate alındığında dünya, HBV endemik düzeyi açıdan 3 farklı bölgeye ayrılmıştır [8].

Yayılmının yüksek olduğu endemik bölgelerde kronik HBV enfeksiyon oranı %8'den fazla olarak bulunmuştur. Afrika kıtasının Sahra Çölü'nün güneyi, Japonya ve Hindistan hariç Güneydoğu Asya, Pasifik ve Amazon civarları, Kuzey Kutbu, Asya Cumhuriyetleri, Orta Doğu ve Karayipler'in bir bölümü yüksek endemik bölgeleri oluşturmaktadır. Ek olarak, taşıyıcıların yaygınlığının %5-10 arası olan Doğu Avrupa'nın bir kısmını da bu kategoriye eklenebilir. Bu alanlarda yaşayan insanlar dünya nüfusunun %45'ini oluşturmaktadır. Bu virüsün belirtilen bölgelerde temel yayılma şekli anneden çocuğa dikey geçiş olup, yaşam boyu HBV ile karşı karşıya gelme şansının %60'ın üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. HBV bulaşma oranı HBsAg pozitif anneden perinatal dönemde %90 kadar daha yüksektir. Dikey olarak bulaşan enfeksiyona ek olarak, enfeksiyon , bir HBV taşıyıcısı ile akraba ile temastan sonra bebklikten çocukluğa bulaşabilir. [9]

HBV'nin orta derecede endemik olduğu coğrafyada yer alan Irak ülkesinde [10], çeşitli yayınlarda HBsAg serprevalansının bölgelere göre %3,9 ile %12,5 arasında değiştiği bildirilmektedir. Türkiye'de ise, seroprevalansın en yüksek olduğu bölge Güneydoğu Anadolu olup, özellikle Diyarbakır %10 ile bölgenin en yüksek oranına sahip olan ildir. Bu sonuçlara göre ülkemizde yaklaşık 4 milyon taşıyıcının yaşadığı hesaplanmaktadır.

## 2.2 Coğrafi dağılım

Thi-Qar eyaleti (Şekil 2.2) Irak eyaletlerinden biridir ve adını İslam'dan önce Farslar ve Araplar arasındaki ünlü Dhi Qar savaşından almıştır. Valiliğin nüfusunun iki milyondan fazla olduğu tahmin ediliyor ve Sünni ve Sabi azınlıklara ek olarak ağırlıklı olarak Şii ve ayrıca Bataklık Araplarının varlığına ek olarak Bedevi ve Hatra'dan birçok Arap kabilesi ve bir Kürt azınlık bulunmaktadır. Kuruluşunun başlangıcında Liwa Al-Muntafiq (güney lehçesinde Al-Muntafaj) olarak biliniyordu, daha sonra Cumhuriyet döneminde adı Nasiriyah Tugayı oldu ve 1969'da adı Dhi Qar Valiliği olarak değiştirildi, Baas Partisi o dönemde Irak valiliklerinin isimlerini değiştirdiğinde, Böylece Nasiriyah Valiliği'nin adı Dhi Qar Valiliği oldu. [11] Thi-Qar ayaklanması, gözlemcilerin Irak makamlarına ve Irak'taki İran etkisine karşı protestolarda bir dönüm noktası teşkil edeceğine inandıkları olaylarda düzinelerce ölüm ve yaralanmayla sonuçlandı. HBV dokunmatik. Bu insanların yaklaşık 350 milyonu kronik HBV taşıyıcısıdır. HBV enfeksiyonunun ortaya çıkması ve bulaşması coğrafi bölge ve nüfus gruplarına göre önemli ölçüde farklılık gösterir (WHO, bilgi notu 204, 2007) [12].

Irak'ta HBV prevalansını değerlendirmek için çok az çalışma yapılmıştır. Thi-Qar bölgesinde HBsAg pozitif kan donörü prevalansı %3.3 iken, HBsAg pozitif %49.9'dur. Literatürde anti-HBc prevalansı %12 iken, Thi-Qar bölgesinde anti-HBc prevalansı %16 idi.



**Şekil 1** Thi-Qar valiliği profili [13]

Irak'ta, vilayetlerde, örneğin Basra-Irak'ta, yüzde 0,12'lik bir yaygınlık öneren tek tip bir viral hepatit prevalansı vardır, benzer bir Babylon valilik çalışmasında yaygın yaygınlık yüzde 0,7 olarak bulunmuştur.

Necef vilayetinde prevalansın sırasıyla %0.66 ve Kerbela'da %3.5 olduğunu bildirmiştir. Ocak 2015 ile Aralık 2019 arasında Thi-Qar eyaletinin ana kan bankasında [14] gerçekleştirilen Rana ve arkadaşlarının çalışmasının (2020) [15] sonuçları, HCV prevalansının 677/1323 (51.2) olduğunu göstermiştir.

HBV 634/1323 ve Dual (47,9) ve 12/1323 (yüzde 0,9) ile prevalans daha yüksekti. Hayatlarının bir yerinde 2 milyardan fazla insan, kabaca 350 milyonu kronik hepatit B taşıyıcısı olan HBV ile temasa geçmiştir. HBV enfeksiyonlarının insidansı ve bulaşma şekli, yerleşim yerine ve popülasyona bağlı olarak büyük ölçüde değişir (WHO, bilgi notu 204, 2007). Batı ülkelerinde kronik HBV enfeksiyonu çok nadirdir ve çoğunlukla yetişkinlikte edinilir, enfeksiyonların çoğu Asya'da ve Afrika'nın büyük bölümünde aynı hanedeki çocuklarla temas yoluyla anne ve çocuk arasında bulaşır [16].

Irak'ta, ülkenin geniş coğrafi yayılım alanı ve ekonomik ve kültürel çeşitliliği nedeniyle hepatit B taşıyıcılarının sıklığı büyük ölçüde değişmektedir. Irak'ta hepatit B taşıyıcılarının sıklığı çok çeşitlidir. Hepatit B serolojik belirteçleri için yüzde 5.94 seropozitiflik, City, thi-Qar'da tespit edilmiştir [17]. Irak'ın kuzeydoğu, orta-doğu ve Federal Bölgelerindeki büyük şehirlerde HBSAg prevalansı, yakın zamanda yapılan bir sero-epidemiolojik incelemede, incelenen yerlerde yüzde 1'den daha az bir sıklık ile değerlendirilmiştir [17]. Thi-Qar Irak'ta, bazı toplulukların kesin bir yerli grup olduğu ve nüfusun yüzde 3,3 ila 9'una ulaştığı daha büyük bir sıklık olduğu tahmin edilmektedir [18].

### **2.3 Patogenez**

HBV enfeksiyonları sırasında hücresel ve humoral düzeyde immün cevap karmaşıktır. Birçok çalışma, HBV'nin enfekte hepatositler üzerinde doğrudan sitopatik bir etkiye sahip olmadığını ve çeşitli viral proteinlere hücresel yanıtın klinik hastalık ve virüsün vücuttan atılması ile alakalı olduğunu göstermiştir. Aspartat transferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) enzimlerinin seviyeleri, intrahepatik hücre lizisi ile artar ve ardından klinik semptomlar ortaya çıkar. Yapılan araştırmalarda, viral zarf proteinlerine karşı bir antikor tepkisinin virüsü vücuttan temizlemeye yardım ettiği ve esasen viral klirensin hücre aracılı bir bağışıklık tepkisi ile gerçekleştiği tespit edilmiştir. Salgılanan sitokinlerin HBV genom replikasyonunu etkilediği ve viral klirensin ilerlemesinde büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Kronik enfeksiyonların zayıf bir T-hücre yanıtı nedeniyle geliştiği varsayılmaktadır. Yenidoğan ve erken çocukluk döneminde edinilen enfeksiyonlarda T hücre sistemi henüz gelişmediği için kronik enfeksiyon gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. [19] HBV enfeksiyonunun immünojenitesi, etkili bir hücre aracılı immün yanıtı kaynaklanır. Akut HBV enfeksiyonu sırasında, enfekte hücrelerin sitotoksik T hücreleri ve NK (doğal öldürücü) hücreler tarafından tahrip edilmesi nedeniyle karaciğer hasarı meydana gelir. Bu olay esas olarak CDT hücreleri tarafından salgılanan sitokinler tarafından düzenlenir ve Fas veya porin yolu yoluyla gerçekleşir. Ek olarak, hücresel olmayan antiviral mekanizmalar, hepatitin akut fazı sırasında virüsün vücuttan atılmasına yardım eder.

Öte yandan sitopatik etkiyi doğrudan uyaran TH1 tipi sitokin yanıtının ön plana çıktığı gösterilmiştir. HLA sınıf I ve II moleküllerinde ortaya çıkabilecek timik defektlerin de kronik enfeksiyon gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu yaklaşımlara

dayanarak Milich, HBV enfeksiyonunun prognozunu iyileştirmek için TH2 benzeri bir yanıtta TH1 benzeri bir yanıtı geçmek için sitokin tedavisinin uygulanması gerektiğini belirtmektedir.

#### **2.4 Hepatit B virüsü enfeksiyonunun moleküler biyoloji yöntemleriyle teşhisi**

HBV DNA'nın saptanması, HBV enfeksiyonunun izlenmesinde, virüsün varyantlarının belirlenmesinde ve kronik HBV enfeksiyonunun tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde yararlıdır. Sıvı faz hibridizasyonuna, hedef amplifikasyona ("Polimeraz Zincir Reaksiyonu"; gerçek zamanlı PCR amplifikasyonu; transkripsiyon aracılı amplifikasyon) ve sinyal amplifikasyonuna (bDNA) dayalı birkaç test, HBV DNA'nın saptanması ve nicelenmesinde kullanılmıştır (Pawlotsky, 2002) . PCR tabanlı testlerin analitik duyarlılığı, bDNA ve hibrit yakalama testlerinden önemli ölçüde daha yüksektir [20]

#### **2.5 Mutasyonlar**

HBV, aslına uygunluğu yüksek olmayan bir polimeraza sahiptir ve RNA veya DNA kopyalarken hata oranı, retrovirüsler ve diğer RNA virüsleri için tahmini oranlara daha yakın görünmektedir. Bu yüksek mutasyon oranı, muhtemelen, diğer DNA virüslerinde gözlenmeyen bir fenomen olan HBV genomunun replikasyonunu içeren ters transkripsiyon adımı nedeniyle oluşur. HBV genomundaki değişim sıklığının ölçülmesi, örtüşen dizilerin varlığı ve çoğu kodlama dizisinde eşanlı sitelerin olmaması nedeniyle son derece karmaşıktır. Bu hipotezi destekleyen, esas olarak ön-çekirdek ve çekirdek bölgelerindeki amino asit değişikliklerinin çoğunun zararlı olduğu ve bağışıklık tepkisinden kaçınmanın bir yolu olarak meydana gelmesi gerektiği gözlemi vardır.

Asemptomatik taşıyıcılardan alınan plazma izolatlarından alınan hepatit B virüsü DNA'sının analizinde, yaklaşık 1,4 ila 3,2 X 10<sup>-5</sup> ikame / alan / yıl mutasyon oranı tahmin edilmiştir. Öte yandan, fulminan hepatit ve transplantasyon nedeniyle karaciğer yetmezliği olan hastalardan izole edilen HBV DNA kullanılarak, saptanan mutasyon oranı üç kat daha yüksekti [21].

DNA polimeraz enzimlerinin ve ters transkriptazın aktivitesi verimli ve hızlıdır, ancak replikasyon sırasında hataların oluşmasına yardımcı olur. HBV dizilerindeki varyasyonlar, genomun neredeyse tüm bölgelerinde tespit edildi ve HBV, popülasyonda yarı türler olarak dolaşıyordu [22]. [23] HBsAg pozitif kronik hepatit B hastalarını analiz ederken iki

mutasyon tarif eder: G130N ve G145A [24] aşı kaçışını teşvik edebilen çeşitli mutasyonları tarif eder, örneğin: G145R, I / T126N / A, A128V, Q129H / R, G130N, M133L, K141E, P142S ve D144A. HBsAg-negatif fulminan hepatitli hastalarda, [25] 122 ve 123 amino asitleri arasındaki insersiyonu tarif eder. [26] HBsAg ve anti-HBs pozitif hastaları analiz ederek 145, 129. pozisyonlarda sıklıkla amino asit değişiklikleri bulmuştur.

Birkaç fonksiyonel çalışma, doğal HBV izolatlarının viral sekresyonunun analizine odaklanmıştır. Yönlendirilmiş mutasyon bölgeleri içeren çok sayıda kimera ve yapının inşası ve test edilmesi, S genindeki R169P mutasyonunun hem viral hem de alt viral partiküllerin salgılanmasını bloke etmekten sorumlu olduğunu ortaya çıkardı. R169P mutasyonu viral/subviral partikülün salgılanmasını bloke ederken, G119E mutasyonu hem virüsün salgılanmasını hem de monoklonal antikolar içeren ticari yöntemlerle viral tanınmayı engeller. [27], tümü spesifik HBsAg determinantlarının ekspresyonunun kesintiye uğramasını destekleyen I/T126N ve G145A mutasyonlarını tanımladı. Bu anlamda, son zamanlarda kaçış mutantı G145R'nin virion salgısını da değiştirdiği açıklanmıştır. I110M mutasyonu aynı zamanda viral partikülün salgılanmasını da önleyebilir, ancak bu klonlarda eşzamanlı M133T mutasyonunun varlığı I110M mutasyonunu baskılar ve viral partikülün salgılanmasına etkinlik kazandırır. M133T mutasyonunun, glikosilasyon için disülfid köprüleri arasında doğru katlamayı kolaylaştırabilen bir uzlaşma dizisi oluşturduğunu belirtmek ilginçtir.

Yayınlanan bir çalışmada [28], 119, 120, 121, 122, 123 ve 124. amino asitlerdeki mutasyonların, küçük proteinin 119 ila 128. amino asitleri arasındaki alt alanı tanımlayarak, HBV enfektivitesi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu doğrulamaktadır. S viral enfektivite için kritiktir. Viral zarf genindeki mutasyonlara ek olarak, çekirdek genindeki mutasyonlar da virüsün salgılanmasını değiştirme potansiyeline sahiptir, ancak kronik enfeksiyon sırasında viral partikülün salgılanmasını engelleyen mutasyonların nasıl yaygın olduğunu ve kapsamını doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu mutasyonların prevalansı, hastalığın şiddetini etkiler.

Viral polimeraz bölgesinde, antiviral tedaviye karşı dirence neden olan birkaç mutasyon zaten tarif edilmiştir. Bu mutasyonlar esas olarak uzun süreli tedaviden sonra ortaya çıkar. Yeni antiviral ilaçların geliştirilmesi için ilaç direnç mekanizmalarını anlamak ve antiviral ilaç direnci mutasyonlarının gelişiminin yönetimi ve önlenmesi için stratejiler geliştirmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Antivirallere direnç kazandıran mutasyonların çoğu,

esas olarak polimerazın katalitik alanında bulunur. Birincil mutasyonlar, esas olarak, bağlanma substratı, şablonu veya primerinin konumunu veya stabilitesini etkileyen dntps bağlanma bölgelerinin yakınında meydana gelir. Aksine, ikincil mutasyonlar, nükleotid bağlanma bölgesinin dışında meydana gelme eğilimindedir.

## 2.6 Genetik değişkenlik

- **Alt tipler:** 1971'de Le Bouvier, daha önce tarafından tanımlanan determinantla birlikte viral yüzey proteinindeki HBV'deki genetik değişkenliğin ilk raporunu yaptı, [29] y'nin diğer iki belirleyicisi. iki ek belirleyici, wer [30] tarafından tanımlanmıştır, bu da her HBV suşunun belirli bir alt tipe ait olarak karakterize edilebileceğini ileri sürer: adw, adr, ayw veya ayr. Courouce-Pauty ve diğerleri, çeşitli viral alt tiplerin coğrafi dağılımının bir modelini doğrulamakla kalmadı, aynı zamanda toplam dokuz HBV viral alt tipine (ayw1 ila ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq-) ulaşan ek alt tipleri de karakterize etti. ve adr +) (Tablo 2).1980'lerde, viral alt tiplerin belirleyicilerinin, 122 (d veya r) ve 160 (r veya w) konumlarındaki küçük yüzey proteininin tek bir amino asidinin değiştirilmesine dayandığı açık hale geldi. "d" ve "w" alt tiplerinin her ikisi de her iki pozisyonda da lizin içerirken, her iki pozisyonda da arginin varlığı "y" ve "r" alt tiplerini belirler. Ek alt tipler, 127, 144, 145, 158, 159, 177 ve 178 amino asitlerine eşlenmiştir.

## 2.7 Genotipler

Dizileme tekniklerinin evrimi, maliyetinin düşürülmesi ve yaygınlaşmasıyla birlikte, yalnızca viral S protein dizisine dayanan alt tiplendirme, yerini eksiksiz HBV genomunun dizilenmesine dayanan genotiplemeye bıraktı.[23], 18 HBV suşunun tam dizisini karşılaştırarak, bunların A'dan D'ye %8'den fazla farklılık gösteren dört gruba ayrıldığını gözlemlediler ve böylece HBV'nin alt tipler halinde sınıflandırılmasının tamamlanabileceğini öne sürdüler [31]. S gen dizilerini karşılaştırarak, daha sonra başka çalışmalarla [29-31] teyit edilen diğer iki E ve F grubunu tanımlamanın yanı sıra Okamoto'nunkine benzer sonuçlar buldu [32].

Son çalışmalar, farklı HBV genotiplerinin, genomun yaklaşık %4'ünde farklılık gösteren farklı etnik ve coğrafi kökenlere sahip alt gruplara ayrılabilmesini göstermektedir. Genotip A yakın zamanda Aa (Afrika / Asya) ve Ae (Avrupa) alt grubuna ayrıldı. Aa alt genotipi, G1809T, C1812T, G1862T ve G1888A mutasyonlarına sahip olması bakımından diğer tüm

genotiplerden farklıdır. [33], genotip D virüsünde gözlemlenene benzer şekilde pre-S1 bölgesinin sonunda 11 amino asidin delesyonunu gösteren A ' adı verilen genotip A izolatlarını tanımladı. Malawi. Bu izolatlar çoğunlukla ayw1 alt tipine aitti, ancak Afrika izolatları gibi preS1 alanındaki delesyonu sunmadılar. [34] de genotip B'ye ait iki alt grubun ayırt edilebileceğini gözlemlemiştir; esas olarak Japon popülasyonunda (Bj) gözlenen ve hiçbir rekombinasyonun gözlenmediği bir grup ve genotip C'nin HBV çekirdek bölgesinde bir rekombinasyon sunan bir Asya alt grubu (Ba). C genotipi, C Avustralya adı verilen ayrı bir alt gruba ayrılmasını öneren birkaç farklı özellik tanımladı. Güney Amerika genotipi F, FI ve FII olarak adlandırılan iki kısma ayrılabilir. İlk olarak Irak'ta tanımlanan FII, esas olarak Güney Amerika'da bulunurken, FI alt grubu Orta Amerika'da yaygındır. E, G ve H genotiplerinin alt bölümleri yoktur. E genotipinde alt genotiplerin bulunmamasının, yakın zamanda genotip oluşumundan kaynaklandığına inanılmaktadır. G ve H genotipleri durumunda, daha yakın zamanda tanımlanmaları nedeniyle, hala tam olarak dizilen ve GenBank'ta depolanan az sayıda genom vardır ve bunları alt genotiplere sınıflandırmak için henüz hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bugüne kadar yapılan rekombinasyon analizlerinden, en az bir yeni HBV genotipinin henüz tanımlanmadığına dair işaretler bulunmaktadır.

## **2.8 Farklı HBV genotiplerinin dağılımı**

A'dan H'ye kadar belirlenen ve aralarında %8'den fazla nükleotid dizisindeki farklılıkla tanımlanan farklı viral genotipler, spesifik coğrafi dağılıma sahiptir. Genotip A, kuzey ve orta Avrupa'da yaygındır, ancak Kuzey Amerika ve Sahra altı Afrika'da da yaygındır. B ve C genotipleri Asya'da daha sık görülür. Genotip D, Akdeniz bölgesinde baskın genotip olarak geniş bir dağılıma sahiptir ve genotip E, esas olarak Batı Afrika'da bulunur. F genotipi, hepsi arasında en büyük farklılığa sahiptir ve Amerika'ya özgü popülasyonlarda bulunur. G genotipi Fransa ve ABD'de bulunur ve H genotipi Orta Amerika ve ABD'de ayrıca yerli popülasyonlarda bulunur [30].

Farklı HBV alt genotiplerinin de spesifik coğrafi dağılımları vardır ve sadece genotip D ve onun alt genotipleri D1, D2 ve D3 tüm dünyada mevcut olarak tanımlanmıştır [15].



## 2.9 HBV genotipleri: Irak panoraması

Irak topraklarında dolaşan HBV genotipleri hakkında az sayıda çalışma bulunmasına ek olarak, hemen hemen hepsi belirli hasta gruplarına (kronik hastalar, hemodiyaliz ünitelerindeki hastalar veya HIV hastaları) yöneliktir. Ancak tüm bu çalışmalar, A, D ve F genotiplerinin Irak topraklarında dolaştığını göstermektedir. B ve C gibi diğer genotiplerin de Irak'ta dolaşımında olduğu tanımlanmıştır, ancak bunlar nadirdir ve yalnızca Asyalı torunlarda bulunur. Ülkemizde de G genotipinin varlığına dair yakın tarihli bir rapor da bulunmaktadır. [35], Santa catarina eyaletinde 22 farklı diyaliz ünitesinden 813 hemodiyaliz hastasını analiz etti. Bu hastalarda genotip A (%30,6) D (%57,1) ve F (%12,2) belirlendi. HBV enfeksiyonu ile toplam hemodiyaliz süresi arasındaki ilişkiyi gösteren tek değişkenli analizler Diyaliz hijyeni ve ekipmanın sterilizasyonu için kullanılan ekipman tipi Diyaliz filtrelerinin yeniden kullanım sayısı Çalışan başına düşen hasta sayısı ve HCV enfeksiyonu

[36], tümü Irak'ın Güneydoğu bölgesinden kronik hepatit B'li 46 hastanın serumunu analiz etti. Bu çalışmada 19 hasta genotip A (%41,3), 26 hasta genotip D (%56,5) ve sadece 1 hasta genotip F (%2,2) olarak tanımlanmıştır.

Irak'ta [37], hemodiyaliz ünitesindeki hastalarla yapılan bir çalışma, bu bireylerin yaklaşık %12'sinin HBsAg pozitif olduğunu ortaya koymuştur. 26 örneğin genotipik analizi, sırasıyla %50,0, %46,2 ve %3,8 oranlarında genotip A, D ve F'nin varlığını ortaya koydu. Daha sonra, aynı coğrafi bölgede ve ayrıca diyaliz hastalarında yapılan yeni bir çalışma, HBV genotip A'nın %67, genotip D virüsünün %30 ve F'nin %3 prevalansını bulmuştur.

Wasit Eyaletinde[37], bir hemodiyaliz ünitesindeki hastalarla da yapılan bir çalışmada, dördü HBsAg pozitif olan 100 kişiden alınan numuneler analiz edildi ve bunlardan üçünün HBV genotip A'ya sahip olduğu belirlendi[38] ülkenin çeşitli bölgelerinden HBsAg pozitif 103 kronik HBV taşıyıcısından alınan serumu analiz etti ve bu popülasyonda beş viral genotipin varlığını ortaya koydu: A, B, C, D ve F. Genotip A en sık bulundu (%59,5), ardından genotipler D (%24,3), C (%13,6), F (%9,7) ve B (%2,9) gelir. Bu örnekte bulunan genotip B ve C, Asya kökenli hastalardan alınan serumlarda tanımlanmıştır.

Ülkenin Kuzey ve Kuzeydoğu bölgelerinde [39] yürütülen bir çalışma, A, D ve F genotiplerinin varlığını ortaya koymuştur ve Kuzey bölgesinde genotip A'nın prevalansı %55,6, D %22,2 ve F %22,2'dir.

[40] tarafından daha kapsamlı bir çalışma yapılmıştır. A genotipinin daha sık görüldüğü ülkenin Thi-Qar bölgesinde, Thi-Qar bölgesinde ise en sık bulunan genotip D genotipi olmuştur. Valilik Thi-Qar bölgesi en sık görülen genotip A (%54,2, ardından F (%29,2) ve D (%16,6) idi. Analiz edilen güneydoğu bölgelerinde en yaygın genotip A genotipiydi ve aynı Güneydoğu bölgesi, Kürdistan Bölgesi vilayetinde sadece A ve D genotiplerinin varlığı rapor edilmiş olup, ikincisi en sık bulunanıdır.

## **2.10 Çift enfeksiyon ve rekombinasyon**

Birden fazla HBV genotipi ile çift enfeksiyon serolojik yöntemlerle tespit edilebilir. Kronik hastalarda her zaman akut hastalığın alevlenmesinin eşlik ettiği görünen aynı veya farklı.

HBV genotiplerine sahip süperenfeksiyonlar zaten tarif edilmiştir. İnterferon ile tedavi edilen hastalarda yapılan çalışmalarda, vakaların %67'sinde birden fazla genotipte koenfeksiyon gözlenmiştir. Ayrıca bu hasta grubunda serokonversiyon sonrası genotip A'dan (adw) genotip D'ye (ayw) geçiş sıktır. Yeniden düzenlemelerin ortaya çıkması ve S-öncesi bölgede birkaç baz değişikliğinin meydana gelmesi, viral genomun o bölgesinde etkili olan bir seçim sürecini düşündüren kanıtlardır. Ek olarak,

Birden fazla HBV genotipi tarafından enfeksiyonun tespiti, multipleks PCR veya spesifik genotip problemlerini kullanan yöntemlerle tespit edilmesi kolaydır. Farklı yöntemler kullanılarak HBV ile enfekte hastaların %4,4, %10,9, %12,5, %12,5, %3, %17,5'inde çift enfeksiyon gözlemlendi. A, B ve C genotipleri tarafından üçlü enfeksiyon bile enjekte eden uyuşturucu kullanıcılarının %0,9'unda rapor edilmiştir [41].

## **2.11 HBV genotipleri ile enfeksiyonun klinik seyri arasındaki ilişki ve anti-viral tedaviye yanıtındaki farklılıklar**

Ön klinik çalışmalar HBV genotipi arasında bir ilişki olduğunu gösterse de, enfeksiyonun doğal seyri ve antiviral tedavi analizlerine yanıt, konu hakkında kesin bir sonuca varmak için tamamlayıcı önlemler gereklidir.

[42], HBV genotip C'nin daha şiddetli karaciğer hastalığı ve interferon tedavisine (IFN) daha az yanıt ile ilişkili olduğunu ve HBV genotip C taşıyıcılarının daha sık HBeAg pozitif olduğunu öne sürmüştür 03. [43] HBV genotip B'yi daha şiddetli bir karaciğer hastalığıyla

ilişkilendirdi. Hindistan'da, HBV genotip D'li hastalarda, genotip A ile enfekte olan hastalardan daha önce hepatoselüler karsinom gelişen daha şiddetli hepatit görülmüştür. Karaciğer nakli yapılan hastalarda yapılan bir çalışma, genotip A ile enfekte olan hastaların daha düşük rekürrens riskine sahip olduğunu göstermektedir.

İnterferon tedavisine yanıt, spesifik HBV genotipleri ile ilişkili görünmektedir. Genotip C ve D'ye sahip bireyler, genotip A ve B ile enfekte olmuş bireylere kıyasla IFN'ye daha düşük yanıt verir. A ve B genotiplerinin en iyi yanıtı, genotip C ve D'deki çekirdek promotördeki mutasyonların daha hızlı gelişmesiyle ilgili olabilir. Direnç lamivudin ile antiviral tedaviye, bir yıllık tedaviden sonra viral genotipten bağımsız gibi görünmektedir, ancak HBe-Ag varlığı ile ilişkili olabilir.

HBV genotiplerinin belirli bir coğrafi dağılımı olduğundan, viral genotiplerin enfekte bireylerin etnik kökenleriyle ilişkili olduğunu söylemek doğru olur. Beyaz ırkta genotip A, Asyalılarda genotip B ve C baskındır [25].

### **3. MATERYALLER VE YÖNTEM**

#### **3.1 Kimyasallar ve reaktifler:**

Bu çalışmada kullanılan tüm kimyasallar ve reaktifler, Sigma-Aldrich (ABD), Merck Almanya'dan ve SD ince kimyasallardan (Hindistan) satın alınmıştır ve AR kalitesi yaklaşık %95-99 saflıktadır. Tüm reaktifler pH 7,02 olan çift damıtılmış su ile hazırlanmıştır.

#### **3.2 Araştırma Türü ve Hasta Seçimi:**

Hastalar ve Kontrol Grupları: Bu çalışmaya 110 katılımcı dahil edildi. (Hepatit B virüsü serotipleri için pozitif 56 hasta ve HBV için tanımlanmamış serumları olan 54 sağlıklı hasta) . Yaşları 8 ay ile 88 yıl arasında değişmekteydi. Hasta sayısı erkek 63, kadın 47 idi.

Örnekler Mayıs 2020- Nisan 2021 tarihleri arasında Al-Hussein Eğitim Hastanesi'nde ve farklı zamanlarda toplanmıştır. Numunelerin izolasyon tarihleri farklı zamanlardaydı Mayıs 2020 ile Nisan 2021 arası. Hasta ve hepatit B hastasının yaşı ve cinsiyetine göre numuneler alındı.

##### **3.2.1 Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:**

Thi-Qar Valiliği yerleşim yerlerinde ikamet eden tüm sakinler, yalnızca yerleşik olmayanlar olarak kabul edilenler hariç, bu çalışmaya dahil edildi.

#### **3.3 Araştırma metodolojisi**

##### **3.3.1 Araştırma adımları:**

Bu araştırma, Basra Üniversitesi'nin bir kolu olan Thi-Qar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, Nasiriyah, Irak'ta Mayıs 2020 ve Nisan 2021 döneminde gerçekleştirilmiştir. Araştırma projesi sırasında izlenen adımlar aşağıdaki gibidir.

- a) Hedef bölgenin demografik araştırması;
- b) Aile kaydı;
- c) Biyolojik materyalin toplanması;
- d) Serolojik belirteçlerin tespiti ve analizi;

e) Her bireyin serolojik profillerinin belirlenmesi.

### 3.3.2 Biyolojik materyalin toplanması

Hastaların kaydından sonra, tek kullanımlık bir şırınga ve iğne kullanılarak venipunktür yoluyla 5 ml periferik kan alındı ve kalifiye profesyoneller tarafından yapıldı. Tüpler, elde edilen örneklerin uygun şekilde korunmasını sağlamak için ideal sıcaklık koşullarına uyularak soğutucularda, Basra Üniversitesi, Nasiriyah, Irak'ın bir şubesi olan Thi-Qar Üniversitesi Tıp Fakültesi Epidemiyoloji Laboratuvarı'na taşındı.

Numuneler 2500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi, serum elde edildi, daha sonra erpendorff® tipi bir saklama tüpüne aktarıldı ve hepatit B'nin serolojik belirteçlerini belirlemek için ileri testler için -20°C'de dondurucuda saklandı.

### 3.4 Serolojik belirteçlerin tespiti ve analizi

Hepatit B için aşağıdaki serolojik belirteçler (HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc Total), üreticinin metodolojisine kesinlikle uyularak immünoenzimatik testler – ELISA kullanılarak belirlendi.

**a) HBsAg:** HBV taşıyıcı durumunu tanımlar. Bu belirteç, hepatit B virüsünün yüzey antijenini temsil eder ve varlığı, akut enfeksiyonu kronik olandan ayırt etmeden bu virüs tarafından enfeksiyonu gösterir.

**b) Toplam Anti-HBc:** hepatit B virüsü ile önceki teması gösteren antikolar.

**c) Anti-HBs:** Genel olarak, bu antikolar, aktif HBV enfeksiyonu veya aktif bağışıklama (virüse karşı aşı) veya yakın zamanda pasif (hepatit B'ye karşı hiperimmün serum) yoluyla elde edilen bir bağışıklık durumunu gösterir.

Anti-HBs için seroloji ile ilgili olarak, DO tarafından yapılan kesme okumasının 1,5 katı sonucu olan muayeneler pozitif olarak kabul edildi. Anti-HBc Total işaretçisi için, optik yoğunluk okumaları kesme değerinin altında olan tüm muayeneler dikkate alındı. HBsAg ve Anti-HBs belirteçlerinin serolojik testleri, pozitifler için öngörülen cut-off ve cut-off değeri arasındaki bir sonuçla gri bölge olarak belirlendi ve daha sonra belirsiz olarak adlandırıldı.

### **3.5 Katılımcıların katılım akış şeması ve serolojik profillerin belirlenmesi**

HBV için serolojik belirteçlerin sonuçları elde edildiğinden hasta bakımının akış şeması hazırlanmış ve serolojik profiller de belirlenmiştir. HBsAg ve Anti - HBc Total'e reaktif olan tüm bireyler kronik HBV taşıyıcıları olarak sınıflandırıldı. Total Anti - HBc için negatif olan hastalar . HBsAg ve Anti - HB'ler " taşıyıcı olmayan / asla enfekte / duyarlı " olarak sınıflandırıldı . Total Anti - HBc için pozitif seroloji ve HBsAg için negatif olması durumunda, bir Anti - HBs testi yapıldı . Her iki belirteç (Total Anti - HBc ve Anti - HBs ) pozitif bulunduğu , hasta yaşamın bir noktasında virüsle temas etmesi nedeniyle immün olarak sınıflandırıldı . Total Anti - HBc pozitif ve Anti - HBs negatif olanlar izole vakalar olarak sınıflandırıldı . Sadece Anti-HBs için pozitif seroloji gösteren hastalar aşılama ile immün olarak sınıflandırıldı. Son olarak, 3 serolojik belirteç (Total Anti-HBc. Anti-HBs ve HBsAg) reaktiflerini sunan tüm hastalar belirsiz olarak sınıflandırıldı.

### **3.6. Mutasyon Örneklerinin Toplanması ve Gen çalışması**

Hastalığa neden olan hastalardan alınan kandan ayrılan serumlar kullanıldı. 2006-2007 yılları arasında tez çalışması sırasında seroloji laboratuvarına başvuran ve hepatitin tüm bulguları HBsAg negatif olan kişiler. Anti-HBc pozitif olan anti-HBs, anti-HBeAg ve anti-HBe tez çalışmasına dahil edilmiştir. ELISA testlerinin yapıldığından emin olmak için bu kişilerden alınan serum örnekleri iki kez incelendi. Bu amaçla hepatit B'li kişilerin serumu pozitif.

### **3.7 Numunelerden Nükleik Asit Arıtma**

Örneklerden DNA saflaştırması Örneklerden DNA saflaştırması, Affigene DNA ekstraksiyon kiti (Sangtec Molecular Diagnostics, İsveç) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla örneklerin serumu (200 µl) (1.5 ml) steril Eppendorf tüplere aktararak lizis tamponu (200 µl) ve proteinaz K (25) ilave edildi ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübasyondan sonra örnekler 600 °C'de 300 ul Santigrut ile 15 dakika karıştırıldı. Grup DNA bağlama kolonlarına aktarıldı ve 11.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüjden sonra örnekler sırasıyla 500 ve 600 µl yıkama tamponu I ve 2 ile yıkandı. Boş numune kolonları, numunelerde kalmış olabilecek etanolün buharlaşması için 1 dakika boyunca 11.000 rpm'de santrifüjlendi ve 1.5 mL temizlendi. Eppendorf türlerine aktarıldılar ve 5 dakika daha oda sıcaklığında bırakıldılar. Örneklerden DNA izolasyonu için kolonlara 35 adet yumurta kabuğu solüsyonu eklenmiş ve 3 dakika oda sıcaklığında

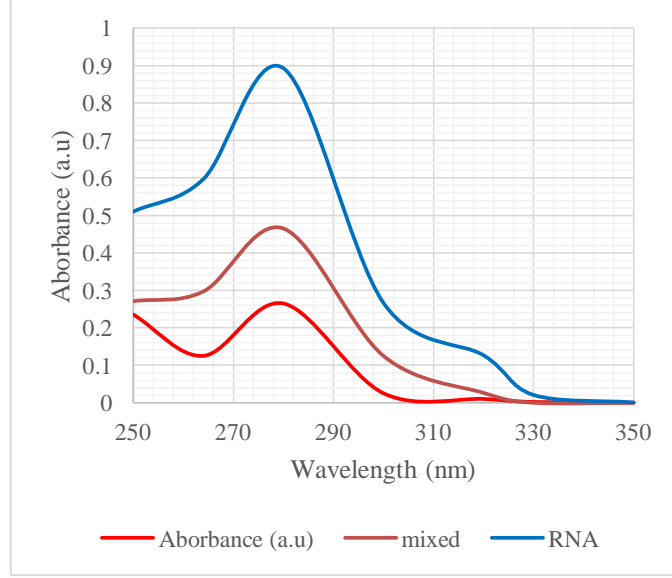
tutulmuştur. Santrifüj DNA ekstraksiyonu 000 rpm'de tamamlandı. DNA saflaştırma ürünleri, bir sonraki teste kadar 200 °C'de saklandı.

### **3.8. Numunelerde hepatit B virüsü DNA varlığının PCR yöntemi ile belirlenmesi ve gerçek zamanlı PCR ile viral yüklerin belirlenmesi**

Örneklerin DNA ekstraksiyonu tamamlandıktan sonra, tüm gruplar (n = 30) hepatit B virüsü pozitif numuneler için ve bir grup (HBV = 50) negatif numuneler için test edildi. Grup numuneleri (HBV = 30), HBV DNA varlığı açısından test edildi. Ve iç içe PCR yöntemi de. Yarı yuvalanmış PCR testinin sonuçlarını doğrulamak ve viral yükü belirlemek. Sekansları Tablo 3.1'de verilen başlangıç materyalleri, yarı örtüşen PCR için kullanıldı. Yarı yuvalanmış PCR'nin ikinci adımı. Pol59F ve HBV14 primerleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Karışım ikinci aşama işlemler için hazırlanır. Hazırlanan karışıma 3 Faz 1 ürünü eklendi. Böylece HBV genomunun 57-707'si. (Tablo 2)

#### **3.8.1 UV spektroskopisi kullanılarak HBV DNA'nın kantitatif tayini**

Günümüzde, ultraviyole (UV) spektrofotometrisi, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), dijital PCR, izotermal amplifikasyon teknikleri ve biyosensörler dahil olmak üzere HBV DNA'yı ölçmek için bir dizi moleküler teknoloji kullanılmaktadır. [46] DNA veya RNA içeren bir numune tarafından absorbe edilen UV miktarı, numunedeki DNA veya RNA içeriğine bağlıdır. Kalibrasyon, standart DNA miktarları ile UV ışık absorpsiyonunun ölçülmesi ve sonuçların bir kalibrasyon eğrisi üzerinde çizilmesiyle yapılır. Daha sonra bilinmeyen numuneler tarafından UV ışık absorpsiyon oranı ölçülür ve bu kalibrasyon eğrisi üzerinde çizilir (Şekil 2).



**Şekil 2 . HBV'lerin UV Absorbans spektrumları**

UV absorpsiyon spektrumlarını elde etmek için SEC-MALLS çalışmaları için uygun tamponla körleştirilmiş bir Agilent 8453 UV-Visible spektrofotometresi kullanıldı. Her numune, Milli-Q su ve %70 etanol ile uygun şekilde temizlenmiş bir kuvars küvet içinde çalıştırıldı. Deneylerimizde RNA polinükleotitleri için 260 nm'de (RNA<sub>260nm</sub>) nükleotit başına 8.000 M/cm'lik bir sönme katsayısı kullandık. Saf RNA için 2.0'lık bir 260 nm/280 nm oranı kullanılarak, 4000 M/cm'lik bir RNA<sub>280nm</sub> hesaplandı. RNA<sub>260nm</sub> = 7000 M/cm ve RNA<sub>280nm</sub> = 4400 M/cm yok olma katsayıları bu çalışmada kullanılsa da DNA virüsleri için yeterli olacaktır. Nükleik asit ve protein spektrumları arasındaki kalitatif ve kantitatif farklılıklar ayırt edilebilir (Şekil 2). 260 nm dalga boyunda maksimum ışık absorpsiyonu, pürinleri ve pirimidinleri istifleyerek elde edilir ve ssRNA için elde edilen absorpsiyon oranı yaklaşık 2.0'dır. Glukozaminler, triptofanlar ve disülfid bağları, protein absorbansının büyük kısmını oluşturur. 280 nanometre (nm) civarında, protein absorpsiyonu zirvesini ve belirgin bir omuz sergiler. Proteinin 260 nm/280 nm oranı 0.61'dir. Protein, RNA ve protein/RNA karışımlarının tipik UV absorbans spektrumları. Bu spektrumların şekli ve ayrıca 260/280 nm oranı, kalitatif ve kantitatif farklılaşmaya izin verir. UV absorbans spektrumlarını doğru bir şekilde değerlendirmek için, her dalga boyunda ışık saçılımı dikkate alınmalıdır. Proteinin 260 nm/280 nm oranı 0.61'dir. Protein, RNA ve protein/RNA karışımlarının tipik UV absorbans spektrumları. Bu spektrumların şekli ve ayrıca 260/280 nm oranı, kalitatif ve kantitatif farklılaşmaya izin verir. UV absorbans spektrumlarını doğru bir şekilde değerlendirmek için, her dalga



boyunda ışık saçılımı dikkate alınmalıdır. Proteinin 260 nm/280 nm oranı 0.61'dir. Protein, RNA ve protein/RNA karışımlarının tipik UV absorbans spektrumları. Bu spektrumların şekli ve ayrıca 260/280 nm oranı, kalitatif ve kantitatif farklılaşmaya izin verir. UV absorbans spektrumlarını doğru bir şekilde değerlendirmek için, her dalga boyunda ışık saçılımı dikkate alınmalıdır.

Yarı örtüşen PCR'nin ilk adımı, HBV12 ve HBV14 primerleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan karışıma numune setlerinden elde edilen DNA saflaştırma ürünlerinden 15 µl ilave edildi. Ayrıca ikinci amacımız hedef DNA'yı "Immuno- Real Time PCR" yönteminde kullanıma hazırlamaktır. Bu amaçla biotin işaretli HBV14 primeri istendi. Elde edilen birinci adım PCR ürünü, pozitif kontrol numunesinden saflaştırıldı, ardından UV spektrofotometre ile nicelendirildi (Şekil 2) ve nicelendirildi (1012 kopya/ml) ve "immünofloresan-gerçek zamanlı PCR" için hedef DNA olarak kullanıldı. " yöntem. (Şekil 1)

**Tablo 1.** Yarı örtüşen PCR - BileşenlerAşama 1

Bileşen	Miktar	Konsantrasyon
DNase-RNase İçermeyen Su İçin	23,5 litre	50 µl'lik son reaksiyon hacmini tamamlamak için
dNTP karışımı	1.0 µl	
Birincil HBV14	1.0 µl	200 mM (Fermantas)
Birincil HBV12	1.0 µl	Primer 25 Mm nihai konsantrasyonu
10x Taktik Tampon	5.0 litre	Primer 25 mM'nin nihai konsantrasyonu
MgCl	3,0 litre	1x (Fermantalar)
Taq DNA Polimeraz	0,5 µl	
örnek DNA	15.0 litre	
Toplam hacim	50.0 µl	

**Tablo 2.** Yarı örtüşen PCR - Faz I PCR

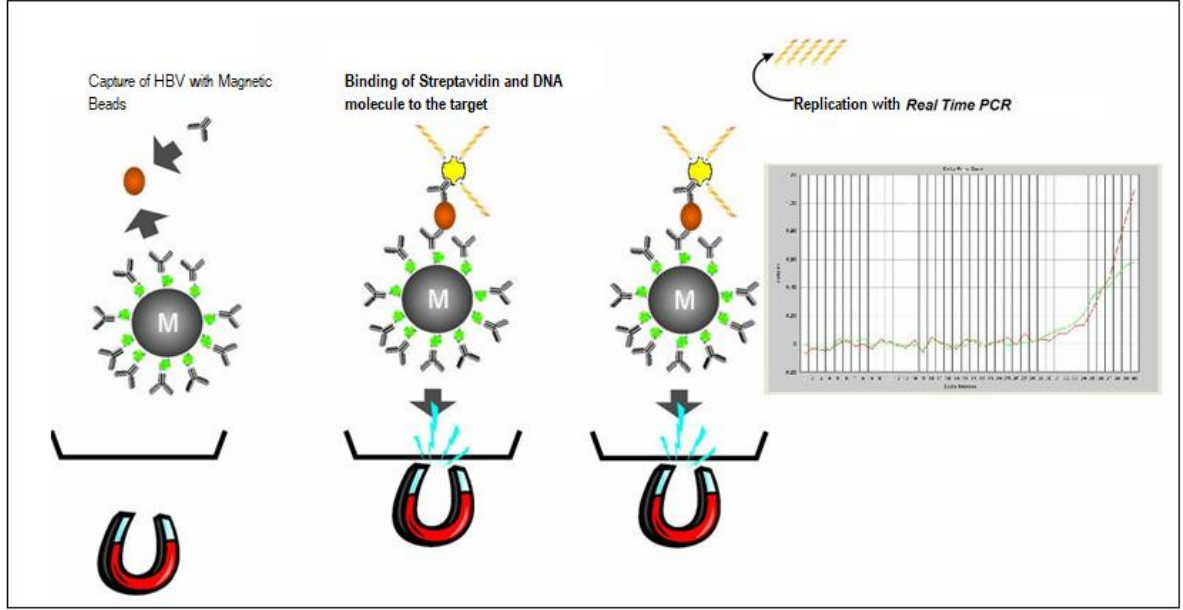
Sahne	Sıcaklık	Süre (Dakika)	Yorum
Denatürasyon			
	95 Oc	02.00	
1. Bekleme			
	95 Oc <sup>v</sup>	00.45	
	49 Oc	01.00	45 Döngü PCR ile Amplifikasyon
2. PCR			
Aşaması	72 Oc	02.00	
3. Bekleme			
	72 oC		05.00 Uzatımı
	tamamlanmayan ürünlerin tamamlanması		
4. Bekleme			
	04 Oc	Sonsuz	İkinci Aşama PCR'ye Kadar Saklamak İçin

### 3.9. İmmüno Floresan - Örnekler için gerçek zamanlı PCR gerçekleştirin

"Immuno-Real Time PCR" yöntemi klasik ELISA yöntemi ile "Real Time PCR" yönteminin kombinasyonundan elde edilen yeni bir tanı yöntemi olduğu için klasik, konjuge (antikor) ELISA yönteminden farklı olarak enzim markörü ile işaretlenmiştir. Antijen-antikor bağlanması (geleneksel ELISA'daki konjugasyon gibi) adımlarını takiben, antikora bağlı DNA, genellikle kısıtlama enzimi lizisi ve ardından saflaştırma yoluyla sistemden çıkarılır ve saflaştırılmış DNA dizisi, gerçek zamanlı PCR ile saptanır. kemilüminesans veya Kolorimetrik yöntemler, geleneksel ELISA'daki gibi [17, 22]. Antijen-antikor bağlanması (geleneksel ELISA'daki konjugasyon gibi) adımlarını takiben, antikora bağlı DNA, genellikle kısıtlama enzimi lizisi ve ardından saflaştırma yoluyla sistemden çıkarılır ve saflaştırılmış DNA dizisi, gerçek zamanlı PCR ile saptanır. kemilüminesans veya Kolorimetrik yöntemler, geleneksel ELISA'daki gibi [17, 22].

Antijen-antikor reaksiyonlarında sistem için hazırladığımız hedef DNA'ya bağlanmak için streptavidin molekülünü köprü olarak (biotin etiketli sekonder antikor ile biotin etiketli

hedef DNA'mız arasında köprü oluşturmak için) kullanırız. Antikor konjugasyonu için gerekli olan DNA (hedef DNA, 1012 kopya/tahlil) semi-PCR prosedürünün ilk adımında biotinlenmiş primer çiftleri kullanılarak HBV polimeraz gen bölgesi amplifiye edilerek ve saflaştırılarak elde edilmiştir, daha önce de belirttiğimiz gibi yuvalanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3 Immuno-Real Time PCR” Aşamaları

HBV genom numarası X68292 , Primer Express v 3.0'a ( Applied Biosystems Foster City , ABD ) dayalı Real Time PCR için primer ve prob ( Tablo 3 )

**Tablo 3.** Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu - Prob ve ham maddelerle bağışıklama prosedürü

Astarın Adı	Yön	Sıra
HBV-IPCR-f	Düz	ETİKETGGCTTTCCCCACTGT
HBV-IPCR-r	Tersi	GGCCCAATACCACATCA
HBV-Probu	Düz	FAM-TGGGTTTCAGCTATATGG-MGB

### 3.10 DNA'nın sınıflandırılması ve numunelerdeki spesifik mutasyonlar

Daha önce bildirildiği gibi, herhangi bir örtüşen pozitif PCR ürünü ile izole edilen anti-HBc pozitif numuneler setinin amplifiye HBV DNA fragmanları, DNA dizilimi ile analiz edilmiştir. DNA

dizilemesinden önce. Karışım Tablo 3.5'te hazırlandı ve yazılım kullanılarak bir MI Research PT 100 PCR cihazında inkübe edildi. (Tablo 4)

**Tablo 4.** PCR ürünlerinin saflaştırılması için kullanılan bileşenler

Sahne	Sıcaklık	Zaman (Dk)	Açıklama
1. Bekleme	37 oC	15.00	Enzim Reaksiyonları
2. Bekleme	85 oC	15.00	Enzim İnaktivasyonu

dNTP ve kullanılmayan primerlerden saflaştırılan PCR numunelerinin DNA dizilimi Applied Biosystems Big Dye v1.1 kiti (ABD) kullanılarak yapıldı. bu amaç için . EG Cevadex G50 12 ml DNase-RNase içermeyen distile su ile yarım saat nemlendirin.

Temizleme kolonları, 700 ul sulu Sephadex G-50'nin 2000 g'de 2 dakika santrifüj edilmesiyle hazırlandı ve DNA bağlanması olmadan dönen kolonlara (Macherey Nagel) aktarıldı.

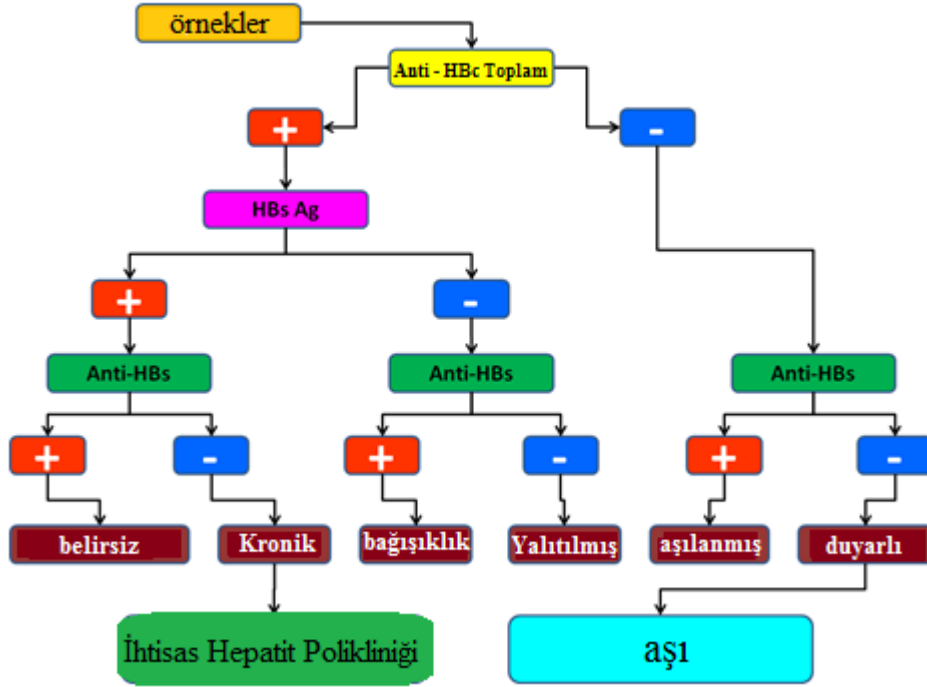
Periyodik sıralama ürünleri, aşağıdaki çalıştırma parametreleri kullanılarak bir 310 Genetic Analyzer üzerinde çalıştırıldı.

Öncelikle elde edilen elektrot verileri ve kalite kontrolleri için Applied Biosystems Sequence Analysis v1.4 yazılımı kullanılarak baz adlandırma işlemleri yapılmıştır. Daha sonra elektromanyetik diyagramlar DNA Star SeqManll yazılımında iki yönlü eşleştirme ve karşılaştırmaya tabi tutulmuştur. Sonuç olarak standart DNA dizileme verileri, tüm filogenetik analiz programlarının veri analizi için okuyabileceği \*.fasta formatında hazırlanmıştır.

### 3.11 İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için EpiInfo Yazılımı (3.5.2) kullanıldı. İlk olarak, Excel® 2007 kullanılarak, araştırma sırasında elde edilen ad, yaş, katılan ailelerin kayıt numarası, QEF ve EEI bilgileri, tanımlayıcı analiz ve tek değişkenli analiz gibi tüm bilgilerin tablo haline getirildiği bir veritabanı oluşturuldu. Kategorik değişkenlerin oluşumunu analiz etmek için, uygun olduğunda oranları karşılaştırmak için Yates düzeltmesi ile ki-kare testi uygulanarak

2x2 olasılık tabloları kullanıldı. Frekansın 5'ten düşük olması durumunda, Fisher testi benimsenerek ki-kare geçerli kabul edilmedi. Anlamlılık düzeyi  $\alpha = \%5$  (0.05) kabul edildi ve güven aralığı %95 idi.



Şekil 4 Araştırma katılımcılarına yardım akış şeması ve serolojik profillerin sınıflandırılması.

### 3.12 Etik hususlar

Araştırma konuları, katılımlarıyla ilgili tüm bilgileri aldı ve onayları, onay şartlarını imzalayarak resmileştirildi. Reşit olmayan bireyler söz konusu olduğunda, ebeveynler veya vasiler, araştırmanın önemi, amacı, toplama prosedürleri, pozitif HBV serolojisi durumunda tıbbi takip ve garanti edilen bilgilerin gizliliği hakkında elle ve sözlü olarak bilgilendirildi. Okuma yazma bilmeyenler için onam formunun okunması ve araştırmaya ilişkin tüm açıklamalar yapılmıştır. Doğrulama, özellikle katılımcının parmak izinden sonra gerçekleşti. Araştırma tamamen 1975 Dünya Tabipler Meclisi ve Sağlık Bakanlığı tarafından daha önce analiz edilen ve Basra Üniversitesi, Nasiriyah, Irak tarafından onaylanan ilkelere uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Popülasyonun karakterizasyonu.

Başlangıçta, araştırmaya Khamisiyah'ın 45 sakini ve al-Rifai, Qalat Sukkar, Ash Shatrah, Suq al-Shuyouk ve al-Chibayish kasabalarından kalan 38 kişi katıldı. Erkekler kadınlara göre daha baskındı ve toplam katılımcı sayısının yarısından biraz fazlasını oluşturuyor (%57.6). Kontrolün yaşı (n=110) 8 ay ile 88 yıl arasında değişmekteydi (ortalama: 31.6 yıl; standart sapma: 20.0). (Tablo 5), her iki lokasyonda da çalışılan nüfusun cinsiyet ve yaş grubuna göre dağılımını göstermektedir. Hasta sayısı erkek 63, kadın 47 idi. Numunelerin izolasyon tarihleri farklı zamanlardaydı Mayıs 2020 ile Nisan 2021 arası.

**Tablo 5.** Kontrol ile birlikte analiz edilen 110 bireyde ThiQar illerinde çalışılan popülasyonun cinsiyet ve yaş grubuna göre dağılımı (n=100).

Yaş grubu	Hastalar (n=110)						Kontrol (n=100)	
	Erkek		Kadın		Toplam		Erkek	Kadın
	N	%	N	%	N	%	N	N
0 ila 5	3	2.4	3	3	6	5.5	5	5
06 ila 12	7	6.1	6	5.9	13	12	6	6
11 ila 15	8	7.7	7	6.5	16	14.2	9	4
16 ila 20	5	4.2	5	4.2	9	8.5	7	4
21 ila 30	7	6.8	6	5.5	14	12.3	7	8
31 ila 40	8	7.6	7	6.4	15	13.9	4	4
41 ila 50	9	8.5	6	5.6	16	14.1	2	5
51 ila 60	8	7	3	2.4	10	9.4	2	5
61'den fazla	8	7.3	4	2.9	11	10.1	13	4

n: analiz edilen birey sayısı; % : n'ye göre yüzde.

## 4.2 HBV serolojik belirteçlerinin sonuçları ve profillerin belirlenmesi.

Araştırmanın ilk aşamasında elde edilen ve ELISA ile analiz edilen 110 örnekten 56'sı (%50.7) HBV serolojik belirteçlerinden herhangi biri için pozitif ve n=2 örnek HBV için belirlenmemiş seroloji olarak sunuldu. (Tablo 6), ELISA testine gönderilen bireylerin serolojik sonuçlarını ve ilgili serolojik sınıflandırmaları göstermektedir.

**Tablo 6.** ELISA ile teste tabi tutulan 110 kişinin serolojik belirteçlerinin sonuçları ve ilgili serolojik sınıflandırmaları

Serolojik Belirteçlerin Sonuçları (Reaktif)	Serolojik Sınıflandırma	Toplam	
		N	%
HBs Ag +Anti-HBc Total	Kronik Taşıyıcı	2	1.8
Anti-HBs	Aşılanmış	20	17.9
HBs Ag +Anti-HBc Total	Yalıtılmış	13	11.5
Anti-HBc Total + Anti-HBs	Bağışıklık	20	18.4
Anti-HBc Total + Anti-HBs + HBsAg	Belirsiz	1	1.2
Reaktif işaretleyici yok	Duyarlı	54	49.2
<b>Toplam</b>	-	110	100

n: belirli bir işaretleyici için reaktif bireylerin sayısı; %: analiz edilen numunelerin toplamına ilişkin yüzde (110).

### 4.2.1 HBV serolojik belirteçlerin yaygınlığı

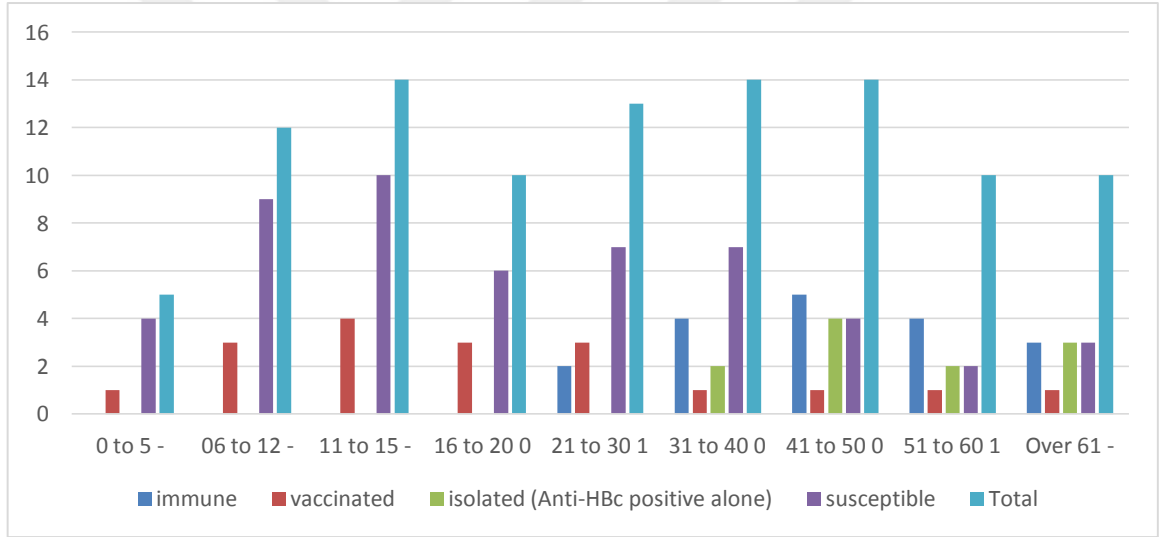
HBV HBsAg, Anti-HBc Total ve Anti-HBs serolojik belirteçlerinin prevalansının istatistiksel analizi ve analiz edilen her bireyin yaşına göre serolojik profillerin belirlenmesi için, belirsiz (n=8) %8.8 olarak sınıflandırılan tüm sonuçlar hariç tutulmuştur. 110 kişiden 102'si dikkate alınmaya başlandı. Analiz edilen 102 kişi arasında serolojik belirteç HBsAg'nin prevalansı %1.8 (n=2) idi. Total Anti-HBc belirteci için prevalans %26,6 (n=27), Anti-HBs için prevalans %32.1 (n=33) bulundu (Tablo 7).

**Tablo 7.** Analiz edilen 102 kişide serolojik belirteçlerin dağılımı.

İşaretçiler	N	n*	%
HbsAg	102	2	1.8
Anti-HBs		27	26.6
Anti-HBc Toplam		33	32.1

N: analiz edilen birey sayısı; n\*: belirli bir işaretleyici için reaktif bireylerin sayısı; %: analiz edilen kişi sayısına ilişkin yüzde.

HBV serolojik profillerine ve her katılımcının yaş aralığına gelince, 21-30 yaş arası bireylerde daha yüksek HBsAg belirteci sıklığı gözlemlendi (Şekil 5). En genç kronik taşıyıcı 18 yaşında, en yaşlısı ise 59 yaşındaydı. Bu toplamın on biri erkek, biri kadındı.



**Şekil 5** Analiz edilen 102 bireyde hepatit B virüsü serolojik belirteçlerinin yaşa göre dağılımı.

Genel olarak, Total Anti-HBc, 11-15 yaş arasındakiler hariç, hemen hemen tüm yaş gruplarında mevcuttu. 41-50 yaş arası erkek bireyler enfeksiyon belirteci varlığına göre daha yaygındı.

Tüm yaş gruplarında bulunan bir antikor olan Anti-HBs ile ilgili olarak, bu belirteç daha çok Total Anti-HBc ile ilişkili olmasına rağmen, 41-50 yaş arası bireyler arasında bir baskınlık vardı. (Tablo 8), analiz edilen 102 bireyde yaşa göre HBV için serolojik profilleri göstermektedir.



**Tablo 8.** 102 kişide\* yaşa göre serolojik profilin dağılımı.

Yaş grubu	serolojik profil											
	Kronik		Bağışıklık		Aşılma		izole (tek başına Anti-HBc pozitif)		duyarlı		Toplam	
	N	%	N	%	N	%	N	%	n	%	n	%
0 ila 5	-	-	0	0,2	1	0,9	-	-	4	4,2	5	5,30
06 ila 12	-	-	0	0,2	3	3	-	-	9	8,5	12	11,70
11 ila 15	-	-	-	-	4	3,9	-	-	10	10	14	13,90
16 ila 20	0	0,2	0	0,2	3	2,9	0	0,2	6	5,2	10	8,70
21 ila 30	1	0,6	2	1,7	3	2,6	0	0,3	7	7,1	13	12,34
31 ila 40	0	0,3	4	4,1	1	0,8	2	2,1	7	6,5	14	13,80
41 ila 50	0	0,3	5	4,7	1	1,4	4	3,9	4	3,5	14	13,80
51 ila 60	1	0,5	4	4,2	1	1,2	2	1,8	2	1,7	10	9,40
61'den fazla	-	-	3	3,2	1	1,2	3	3,2	3	2,6	10	10,20

\* Belirsiz (8/110) hariç tutulmuştur; n: yaş grubundaki birey sayısı; belirsiz; (-): yuvarlamadan kaynaklanmayan sifira eşit sayısal veriler.

### 4.3 Tek değişkenli analiz

Pozitif bir HBsAg sonucu ile cinsiyet ve yaşı değişkenleri arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizi için, çalışmanın ilk aşamasında elde edilen veriler kullanıldı, bu nedenle 102 kişi dikkate alındı (belirsiz sonuçlar hariç).

Cinsiyet ve yaşı değişkenleri ile HBsAg arasındaki tek değişkenli analiz, erkeklerin ve 20 yaşın üzerindeki bireylerin kronik HBV taşıyıcısı olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu ortaya koydu ( $p<0.05$ ) (Tablo 3.4). Total Anti-HBc belirteci ile cinsiyet ve yaşı değişkenleri için ilişki devam etti ( $p<0,001$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Analiz edilen 102 kişide pozitif HBsAg sonucu ile cinsiyet ve yaşı değişkenleri arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizi.

Değişkenler		HBsAg seropozitifliği				Olasılık oranı	CI-95%	P
		Evet		Numara				
		n	%	N	%			
Seks	<i>Erkek</i>	3	2.9	99	97.1	8.3	1.0-64.0	0.01
	<i>Kadın</i>	0	0,4	102	99.6			
Yaşı	□□□□	0	0,4	102	99.6	0.1	0.0-1.0	0.01
	> 21	3	2.8	99	97.2			

**Tablo 10.** Analiz edilen 102 bireyde pozitif bir Total Anti-HBc sonucu ile cinsiyet ve yaşı değişkenleri arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizi.

Değişkenler		Toplam Anti-HBc Seropozitifliği				Olasılık oranı	CI-95%	P
		Evet		Numara				
		N	%	N	%			
Seks	<i>Erkek</i>	39	37.9	63	62.1	1.9	1.3-2.6	<0,001
	<i>Kadın</i>	25	24.2	77	75.8			
Yaşı	□□□□	2	1.9	100	98.1	0.01	0.0-0.4	<0,001
	> 21	53	52	49	48			

Sosyodemografik özelliklerin analizinde araştırmanın ikinci aşamasında QEF'den gerekli bilgiler elde edilmiştir. İncelenen 110 kişiden %50,3'ünün yığma evlerde yaşadığı, %62,1'inin 1-5 odalı konutlara sahip olduğu, %76,9'unun evin içinde banyosu olduğu ve bu toplamın %94,1'inin fosseptik, 91 Evlerin %'sine ortak bir kuyudan su temin edilmektedir ve sakinlerin %100'ünün elektriğe erişimi vardır.

Pozitif bir HBsAg sonucu ile sosyodemografik değişkenler arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizinde (Tablo 10), analiz edilen belirteçle ilgili anlamlı bir bilgi elde edilmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 11.** Analiz edilen 102 kişide pozitif HBsAg sonucu ile bazı sosyodemografik özellikler arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizi.

Değişkenler		HBsAg seropozitifliği				Olasılık oranı	CI-95%	P
		Evet		Numara				
		N	%	N	%			
	<i>Evet</i>	-	-	102	100			
<i>okuma yazma bilmeyen</i>	<i>Numara</i>	3	2.5	99	97.5	-	0.0-11.8	0.7
<i>Medeni hal</i>	<i>Evli*</i>	3	3.4	99	96.6	2.4	0.4-13.4	0,2
	<i>bekarlar</i>	1	1.4	101	98.6			
<i>oda sayısı</i>	□ □	3	3.2	99	96.8	3.1	0.3-27.0	0,2
	> 5	1	1	101	99			

Pozitif Total Anti-HBc sonucu ile sosyo-demografik değişkenler arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizinde (Tablo 11), okuma yazma bilmeyen, evli, dul, boşanmış ve ayrılmış bireylerin HBV enfeksiyonu riski ile ilişkili olduğu bulundu.

**Tablo 12.** Analiz edilen 102 kişide pozitif bir Total Anti-HBc sonucu ile bazı sosyodemografik özellikler arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizi.

Toplam Anti-HBc Seropozitifliği		Evet	Numara	Olasılık oranı	CI-95%	P
Değişkenler						

		N	%	N	%		
<i>okuma yazma bilmeyen</i>	<i>Evet</i>	58	57.1	44	42.9	3.2	1.0-9.7
	<i>Numara</i>	29	28.9	73	71.1		
<i>Medeni hal</i>	<i>Evli*</i>	48	47.5	54	53	4.4	2.5-7.9
	<i>Bekarlar</i>	17	16.5	85	83.5		
<i>oda sayısı</i>	□□□	34	32.9	68	67.1	1.3	0.7-2.3
	> 5	27	26.5	75	73.5		

#### 4.4 Epidemiyolojik değişkenler

(Tablo 12), analiz edilen 110 kişide bazı epidemiyolojik faktörlerin oluşumunu göstermektedir. Parenteral tip geçişi destekleyen risk faktörleri için diş çekimi (%77.7), ameliyat öyküsü (%36.7), kan transfüzyonu %11.7, dövme (%7) ve enjeksiyon ön plana çıkarılabilir. Kişisel hijyen malzemelerinin paylaşıldığı görüşülen bireylerin yarısından fazlası (%53,9) tarafından bildirilmiştir. Bunların %2,8'i (n=7) diş fırçası, %42,9'u (n=110) pense, %3,9'u (n=10) jilet ve %4,3'ü (n= 11) tırnak makası kullanmaktadır.

**Tablo 13.** Analiz edilen seçilmiş 102 bireyde risk faktörleri için pozitif geçmişin dağılımı.

Risk faktörleri (Olumlu veya olumsuz geçmiş)	Oluşum	
	N	%
<i>Ameliyatlar?</i>		
<i>Evet</i>	37	36,7
<i>Numara</i>	65	63.9
<i>Kişisel hijyen malzemelerinin paylaşılması?#</i>		
<i>Evet</i>	55	53.9
<i>Numara</i>	47	46.1

<i>Diş çekimi?</i>		
<i>Evet</i>	79	77.7
<i>Numara</i>	23	22.3
<i>Meraklı tarafından enjeksiyon?</i>		
<i>Evet</i>	6	5.9
<i>Numara</i>	96	94.1
<i>prezervatif kullanımı?</i>		
<i>Evet</i>	24	23.8
<i>Numara*</i>	78	76.2
<i>Kan nakli geçmişi?</i>		
<i>Evet</i>	12	11.7
<i>Numara</i>	90	88.3
<i>Piercing ve dövmeleler?</i>		
<i>Evet</i>	7	7
<i>Numara</i>	95	93

n: demografik değişken için “EVET” yanıtı veren kişi sayısı; %: analiz edilen toplam birey sayısına göre yüzde; Hayır\*: “Kullanma”, “Cinsel aktivitede bulunma” ve “Bazen kondom kullanır” yanıtını veren kişilere karşılık gelmektedir. #: dahil diş fırçaları, tırnak pensesi, jilet ve tırnak makası.

#### 4.4.1 Kronik HBV taşıyıcıları ve virüs bulaşması için risk faktörleri.

(Tablo 14 )110 kişide “pozitif” bir HBsAg sonucu ile risk faktörleri arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizini göstermektedir. Bu analiz için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

**Tablo 14.** Analiz edilen 102 kişide "pozitif" bir HBsAg sonucu ile potansiyel risk faktörleri \* arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli regresyon analizi

risk faktörleri geçmiş	HbsAg				IC %95	P	
	<u>Reaktif</u>		<u>Reaktif olmayan</u>				VEYA
	N	%	N	%			

*Kan nakli?*

*Evet* - - 102 100 - 0.0-4.9 0,4

*Numara* 3 2.7 99 97.3

*Ameliyat?*

*Evet* 3 3.2 99 96.8 1.7 0.3-8.8 0,3

*Numara* 2 1.9 100 98.1

*Dövme/Piersing?*

*Evet* - - 102 100 - 0.0-11.0 0,6

*Numara* 8 7.6 94 92.4

*Çıkarma?*

*Evet* 3 2.5 99 97.5 1.4 0.1-12.0 0,5

*Numara* 2 1.8 100 98.2

*Meraklı tarafından enjeksiyon?*

*Evet* - - 102 100 - 0.0-10.9 0,6

*Numara* 3 2.5 99 97.5

*Hijyen malzemeleri paylaşılınsın mı? §*

*Evet* 1 1.4 101 98.6 0,4 0.0-2.3 0,2

*Numara* 3 3.4 99 96.6

*prezervatif kullanıyor musun*

*Evet* 3 3.3 99 96.7 1.6 0.2-9.0 0,4

*Numara* 2 2.1 100 97.9

*Ailede hepatit var mı?*

*Evet* 3 2.6 99 97.4 1.2 0.2- 0,5

Numara 2 2.1 100 97.9

n: kişi sayısı; \*HBsAg: hepatit B virüsü yüzey antijeni. VEYA: bahis oranı; %95 CI: %95 güven aralığı. §: diş fırçaları, tırnak kerpeteni, jilet ve tırnak makası dahil; (-): yuvarlamadan kaynaklanmayan sıfıra eşit sayısal veriler.

#### 4.4.2 HBV enfeksiyonu ve virüs bulaşması için risk faktörleri.

(Tablo 15), “pozitif” bir Total Anti-HBc sonucu ile risk faktörleri arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizini göstermektedir. Bu analizde ameliyat, ekstraksiyon, meraklı kişiler tarafından enjeksiyon, kişisel hijyen materyallerinin paylaşılması ve kondom kullanmama öykülerinin istatistiksel olarak anlamlı değişkenler olarak gösterildiği doğrulanmıştır ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 15.** Analiz edilen 102 kişide "pozitif" bir Total Anti-HBc sonucu ile potansiyel risk faktörleri \* arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli regresyon analizi.

risk faktörleri için pozitif geçmiş	<u>Anti-HBc Toplam</u>				VEYA	IC %95	P
	<u>Reaktif</u>		<u>Reaktif olmayan</u>				
	N	%	N	%			
<i>Kan nakli?</i>							
<i>Evet</i>	27	26,7	75	73.3	0.7	0.3-1.7	0,3
<i>Numara</i>	34	33.2	68	66.8			
<i>Ameliyat?</i>							
<i>Evet</i>	47	45,7	55	54.2	2.5	1.4-4.4	<0,00 1
<i>Numara</i>	25	24.7	77	75.3			
<i>Dövme/Piersing?</i>							
<i>Evet</i>	32	31.6	70	68.4	0.9	0.3-2.6	0,5
<i>Numara</i>	33	32.5	69	67.5			

*Çıkarma?*

*Evet* 37 36,7 65 63.3 2.7 1.2-5.7 <0,001

*Numara* 18 17.5 84 82.5  
*Meraklı tarafından enjeksiyon?*

*Evet* 61 60 41 40 3.3 1.1-9.8 0.02

*Numara* 31 30.7 71 69.3  
*Hijyen malzemeleri paylaşılınsın mı? §*

*Evet* 29 28.3 73 71.7 0,5 0.3-1.0 0.03

*Numara* 38 37.3 64 62.7  
*prezervatif kullanıyor musun*

*Evet* 22 21.3 80 78.7 0,4 0.2-0.9 0.02

*Numara* 37 35.9 65 64.1  
*Ailede hepatit var mı?*

*Evet* 36 35.3 66 64.7 1.2 0.7-2.1 0,2

*Numara* 31 30 71 70

n: kişi sayısı; \*Toplam Anti-HBc: hepatit B virüsü çekirdek antijenine karşı antikorlar, virüsle önceden temasın göstergesidir; VEYA: bahis oranı; %95 CI: %95 güven aralığı. §: Diş fırçaları, tırnak makası, jilet ve tırnak makası



## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

### 5.1. TARTIŞMA

Son yıllarda, Thi-Qar valiliği ekonomik açıdan bir geçiş döneminden geçti. Thi-Qar yöreleri, okuma yazma bilmeme ve savaş etkilerinden kaynaklanan etkilerden doğrudan etkilenmiştir. Bölgede ömür boyu yaşayan birçok aile, yerli veya göçmen, 1991 savaşıyla evleri yıkılacağı için evlerini terk etmek ve başka yerlere taşınmak zorunda kaldı [47]. Bu araştırmanın temel amacı, hepatit B belirteçlerinin prevalansını ve al-Rifai kasabalarında HBV'nin bulaşmasında rol oynayacak olası epidemiyolojik faktörleri değerlendirmektir. Qalat Sukkar, Ash Shatrah, al-Gharraf. Sug al-Shuyouk, Khamisiyah ve al-Chibayish, Thi-Qar vilayetinin bölgeleri. Çalışma, kronik taşıyıcılar için prevalansı %1.8 olan düşük bir endemik model tanımladı. Irak'ta HBV dağılımının oldukça düzensiz olduğu bilinmektedir. Irak nüfusu, üç endemikite modelini de sunabilir: düşük, yüksek ve orta. Amazon'da, HBV için kronik taşıyıcıların yüzdesi, kronik taşıyıcı vakalarının olmadığı yerlerden, örneğin al-Gharraf'ta, Thigar'da (AM) olduğu gibi, kronik hasta taşıyıcılarının yaygınlığının daha yüksek olduğu diğer bölgelerde değişiklik gösterebilir. Kronik hastalarda prevalansı %3.3'tür. Thi-Qar'da, B virüsünün yaygınlığına ilişkin çalışmalar oldukça azdır, ancak büyük çoğunluk, kronik taşıyıcılar söz konusu olduğunda orta düzeyde bir yaygınlığa işaret etmektedir: İran'da %4.8 ve Ash Shatrah bölgeleri arasında yukarı Qalat Sukkar'da ve kronik taşıyıcıların %6.7'si ile el-Gharraf. Bulunan kronik taşıyıcıların yaş grubu, 18 ila 59,9 yaşları arasında değişmekte olup, çoğunluk 21 ila 30 arasında (%33,3) ve büyük çoğunluğu erkektir (%91,6). Erkek kronik taşıyıcıların yüksek prevalansı, literatürde erkeklerin kronik enfeksiyona ilerleme eğiliminin daha yüksek olduğu bildirildiğinden ve belki de erkeklerin kadınlara kıyasla HBV'ye daha fazla maruz kalmasıyla ilişkili olduğundan, dikkat edilmesi gereken bir bulgudur. HBSA ve Total Anti-HBc arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli analizinde. Bu serolojik belirteçlerin erkeklerle ilişkileri elde edildi (sırasıyla p=0.01 ve p<0.001), bu da kronik bir taşıyıcıysanız erkeklerin olmaya ve ayrıca HBV ile enfekte olmaya karşı daha fazla duyarlı olduğu bilgisini güçlendirdi. Rastgele cinsel ilişki (birden fazla partner), eşcinsellik, uyuşturucu kullanımı, tıraş bıçağı paylaşımı vb. HBV'nin insandaki doğal seyirinde önemli epidemiyolojik değişkenler olarak rapor edilen durumlardır, Dikey geçiş, bölgelerde HBV bulaşının en büyük aracını temsil etmektedir. HBV prevalansının yüksek olduğu durumlarda, şu anda, analiz edilen bireyler arasında çok sık görülmemektedir, Birincisi,

kronik HBSag taşıyıcılarının yüzdelik diliminin ağırlıklı olarak erkek olması ve ikincisi, HBSAG'nin varlığının altı yaş altı çocuklar arasında kanıtlanmaması nedeniyledir. 5 yaşında olmasına rağmen bu yaş grubunda HBV enfeksiyonu oluşumu. Yetişkinlikte edinilen enfeksiyon genellikle iyi bir klinik evrime ve tedaviye yanıt verdiğiinden, doğum sırasında ve 5 yaşına kadar enfekte olan çocuklara kıyasla farklı bir durum olduğundan, yaş HBV enfeksiyonunun evriminde kesinlikle belirleyici bir faktördür. Kronik HBV taşıyıcısı olma şansı %90'dır. Ankette Anti-HBc Total'in küresel prevalansı %32.1 olup, tarafından bulunan %7.9'luk toplam Irak oranını aşan bir yüzdendir [48]. Bu belirteç için yaygınlık, ayrıca nadir görülen bir bulgu olarak kabul edilmedi ve bu çalışmada özellikle bekleniyordu. Kuzey Irak, diğer Irak bölgelerine kıyasla HBV enfeksiyonu prevalansının en yüksek olduğu bölge olarak kabul edilmektedir. Thi-Qar'da, bazı araştırmalar, örneğin Irak'ta prevalansı sırasıyla %68 ve %46,4 (kişisel iletişim) ve Karitiana'da bulunan seçilmiş şehirlerin nehir kıyısındaki topluluklarında enfeksiyon belirteci ile ilgili artan prevalansı göstermektedir [48]. Önceki enfeksiyon belirteci neredeyse artan bir şekilde tüm yaş gruplarında mevcuttu. 16 yaşından itibaren bu serolojik belirteçte kademeli bir artış görülürken 41-50 yaş arası bireylerde prevalansı zirveye ulaşırken, daha yaşlı gruplarda gençlere göre artmaya devam etmektedir. Yaş gruplarında, bölgenin HBV enfeksiyonu için yüksek risk altında olduğu düşünüldüğünden, virüsle erken temasın varlığı hala bir endişe kaynağıdır. Kişilerarası temas yoluyla veya viral ajanı içeren vücut sıvıları yoluyla yatay bulaşma, oldukça endemik bölgelerde çocukluk döneminde yaygın bulaşma yollarıdır. DSÖ'ye göre, düşük endemik alanlarda, ergenler ve genç yetişkinler HBV'nin bulaşmasında birincil hedefler iken, orta düzeyde endemik alanlarda tüm yaş grupları değişken bir şekilde dahil edilmektedir. Kültürel ve sosyoekonomik yönlerden etkilenir. 16 yaşından itibaren Anti-HBc Total'deki artış, bu yaş grubundan itibaren HBV ile enfekte bireylerin ortaya çıkması, daha önce belirtildiği gibi düşük endemik bölgelerde bulunan bulaşma modeliyle tutarlı olduğundan, cinsel yolla bulaşmanın önemini göstermektedir. [49] da çalışmalarında Irak dahil altı Latin Amerika ülkesinde 16 yaşından itibaren Total Anti-HBc pozitifliğinde bir artış buldular. Cinsel aktivitenin bu yaş grubunda bu virüsün önemli bir bulaşma yolu olabileceğini düşündürmektedir. Tek değişkenli analiz sırasında Total Anti-HBc belirteci ile değişken yaş grubu arasında da bir ilişki gözlemlendi (sırasıyla  $p < 0,001$ ), bu da 20 yaşın üzerindeki HBV ile enfekte olma riskine daha duyarlı olduğunu ortaya koydu. Daha genç yaş gruplarında (0-5 yaş ve 6-10 yaş) enfekte bireylerin küçük bir yüzdesi bulundu. Yatay bulaşma ile ilişkili bölgede HBV enfeksiyonunun

yüksek prevalansı, bazı çalışmalarda öne sürüldüğü gibi HBV'nin dolaşımını bozuyor olabilir. Analiz edilen bireylerin yarısından fazlası (%53,9) başka bir aile üyesiyle diş fırçası, tıraş bıçağı/epilatör, tırnak kerpeteni/makas gibi kişisel hijyen için bazı nesne/mutfak aletlerini paylaştığını bildirdi. Tek değişkenli analizde, bu nesnelerin paylaşımı istatistiksel olarak Total Anti-HBe ile ilişkilendirildi (p=0,03). Kişisel nesnelere paylaşma alışkanlığı, değerlendirilen bölgede sık görülen bir durum gibi görünmektedir ve ayrıca Thi-Qar bölgesinde yapılan bazı çalışmalarda perkütan maruz kalma, kişisel davranışlar, özellikle yakın ve ev içi temasın dahil olduğu bildirilmiştir. Özellikle küçük çocuklarda viral yayılma faktörleri. Diş çekimi (p<0,001), ameliyat (p<0,001), merakla enjeksiyon (p=0,02) ve cinsel ilişki sırasında kondom kullanmama (p=0,02) öyküsü de tek değişkenli HBV enfeksiyonu riski ile ilişkilidir. Kan ve türevleri yoluyla parenteral maruziyetin virüs bulaşmasının ana mekanizmalarından biri olduğu literatürde bulunanlarla uyumlu olan analiz. Diş çekimi perkütan iletim ile ilgili olarak öne çıkan değişkendir (%77). Halihazırda bu diş prosedürünü geçirmiş olan bireylerin yüksek yüzdesi, bölgedeki tıbbi ve diş bakımının güvencesizliğini göstermektedir. Ek olarak, parenteral/perkütan yolla HBV'ye maruz kalma, sağlık yetkililerinin cerrahi uygulamada kullanılan ekipmanın sterilizasyonu da dahil olmak üzere biyogüvenlik standartlarının doğru uygulanıp uygulanmadığını değerlendirmeleri için bir uyarı işaretidir. Tıbbi ve dişçilik prosedürleri sırasında HBV bulaşma riskini ortadan kaldırmak veya en aza indirmek için etkili enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır. Bazı sosyo-demografik yönleri içeren tek değişkenli analizle ilgili olarak, enfeksiyon belirteci ile iki değişken ilişkilendirilmiştir: ilki, okuma yazma bilmeme değişkeniydi (p=0,03), bulaşma biçimlerine ilişkin bilgi ve bilgi eksikliği ile gerekçelendirilebilecek bir durum. ve bu kitle tarafından HBV'nin yayılması, bu da bireylerin viral ajana daha fazla maruz kalmasını sağlar. İkincisi, "evli" medeni durum değişkeniydi (p<0,001), burada bekar kişilerin sabit bir cinsel partner olmaması nedeniyle daha fazla cinsel maruziyet nedeniyle enfekte olma riskinin daha yüksek olduğunu düşünmek daha tutarlı olsa da, "evli" durumu da sadece bir kişiyle istikrarlı bir ilişkiyi garanti etmeyebilir. "Evli" değişkeni içinde, kafa karıştırıcı bir önyargı olarak kabul edilebilecek başka değişkenlerin (dul, boşanmış veya ayrılmış) olduğu da dikkate alınmalıdır. Ankette en yaygın HBV serolojik belirteci olan anti-HBs tüm yaş gruplarında (%36,6) mevcuttu. Bununla birlikte, analiz edilen bireylerin sadece %17,9'unun HBV aşısı ile gerçekten aşılandığı gözlemlendi. 20 yaşın altındaki bireylerin (n=260) sadece %27,3'ü (n=71) aşı yöntemleriyle bağışıklı. 20 yaşın altındaki duyarlı

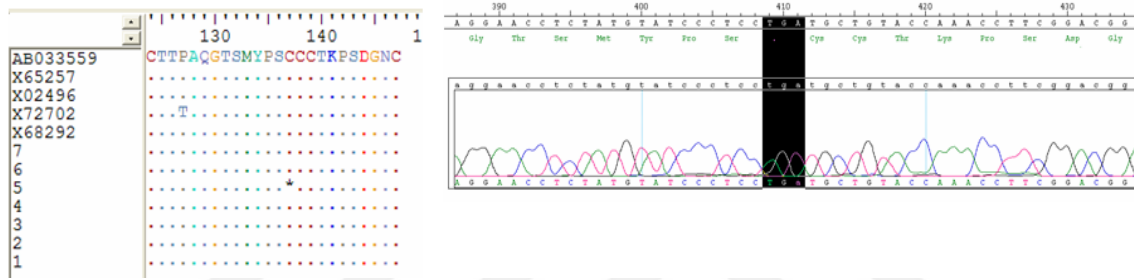
bireylerin yüzdesi %70.7'ye (n=184) tekabül etmekte olup, bu da analiz edilen bölgede düşük aşılama kapsamını göstermektedir. [50] Valiliğin Orta-Kuzey bölgesinde, 10 yaşın üzerindeki bireyler arasında aşılama kapsamının düşük olduğu ve duyarlı kişilerin %74'ünün 11 ila 20 yaşları arasında olduğu benzer bir durum tespit etti. Bu veriler, çocuklarda hepatit B'nin düzenli ve zorunlu aşılmasının 1997 yılında Ulusal Bağışıklama Programı (PNI) takvimine dahil edilmesi ve aslında uygulanmaya başlaması nedeniyle HBV'ye karşı aşılama ve profilaksi programlarındaki açık kusuru ortaya koyabilmektedir. Yani 1998'de, 15 yaşın altındaki çocukların büyük çoğunluğunun analiz edilen yerlerde HBV'ye karşı bağışık olması için yeterli zaman vardır. Aşı, genç insanlar arasında enfeksiyonun azaltılmasından sorumludur. Bazı anketler, aşının uygulanmasından sonra olumlu sonuçlar ortaya koymaktadır. Khamisiyah şehri hem çocukları hem de yetişkinleri kapsamaya başlayan geniş aşı kapsamı, hepatit B vakalarının sayısında azalmayla sonuçlanmıştır. Khamisiyah'ta, aşının uygulanmasından sonra 5 yaşın altındaki çocuklarda HBV'de önemli bir azalma olmuştur. Hepatit B'ye karşı aşı, çocuklar ve ergenler için aşı takviminin bir parçasıdır ve Birleşik Sağlık Sisteminde (SUS) mevcuttur. Bununla birlikte, aşı kampanyaları sırasındaki çabaların çoğu, özellikle ergenler ve genç yetişkinler gibi nüfusun başka bir kesimini bir kenara bırakarak, özellikle çocuklara ve yeni doğanlara yöneliktir. HBV'nin bulaşmasıyla mücadele için önleyici ve etkili önlemler gereklidir ve bunun için Federal, Valilik ve Belediye Sağlık Kurumları, bu nüfusun %100'ü HBV'ye karşı bağışık olana kadar aşı kapsamını genişletmek için aşı kampanyalarını yoğunlaştırmalıdır. Bu çalışmada bulunan veriler Thi-Oar'ın tüm popülasyonuna genellenemese de hepatit B'nin epidemiyolojik durumunu değerlendirmek için faydalıdır. Serolojik ve HBV hakkında daha doğru veriler sağlayarak tüm bölgenin epidemiyolojik bir profilini çıkarmak mümkün olacak şekilde bu virüsün yayılmasında rol oynayan bulaşma faktörleri.

### **5.1.1. HBV mutasyonları analizi**

Hepadnaviridae (Hepatit İlişkili DNA Virüsü), küçük veya bazik bir yüzey proteini (S-küçük), konakçı hücrenin lipid zarının bir orta yüzey proteini (M-) ve üç viral glikoproteinden oluşur. Orta ila büyük yüzey proteini (L). Bu üç parçacık biçiminden S proteini zarfta en yaygın olanıdır ve antijen A'nın ortak belirleyicisini taşır. HBsAg , enfekte bir hastanın kanında 300 µg / mL kadar yüksek olabilir ve HBsAg , hepatit B

enfeksiyonu tanısında birincil immünolojik belirteç olarak kullanılır(5,55,32,42). Hepadnaviridae ailesinin üyeleri DNA virüsleri olarak sınıflandırılmasına rağmen , üremeleri sırasında enzim revers transkriptaz ( ters transkripsiyon ' . RT ) ve bir şablon olarak ilke RNA'yı kullanarak DNA yaparlar . Mutasyona uğramış HBV suşları vakalarında immünolojik testler tanı yöntemi olarak kullanışlı değildir Anti - HBc IgG , akut enfeksiyon sırasında pozitif hale geldiğinden ve yaşam boyunca tespit edilebildiğinden , akut , kronik veya önceki HBV enfeksiyonunun bir göstergesidir ve bir kişinin hepatit B olduğunu gösterir . Serolojik belirteçle olmadan saptanan saf HBc IgG antikorları Diğerleri : uzun bir pencere periyoduna . Hipoviralemi gelişen enfeksiyonlarda kan erumundaki HBsAg miktarı ELISA yöntemi ile saptanan değerlerden daha düşük olabilir . Bu görece yüksek oranın nedeni , HBc pozitif olan 3 izole vakanın varlığıdır . ( HBV DNA'sı pozitif ) Serimizde Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı izlemektedir . Bu olgular göz ardı edilirse , hepatit B virüsünün orta derecede endemik olduğu ülkemizde kabul edilebilir olan 21 örneğin 5'inde ( % 23 ) hepatit B virüsü DNA'sı saptanacaktır [ 13 ] . HBsAg varyantlarının oluşmasının iki nedeni olabileceği düşünülmektedir . Birincisi , vahşi virüsün pasif ve aktif bağışıklama ile baskılanması ve mutasyona uğramış tip virüsler için pozitif seçime neden olmasıdır . Tedavide kullanılan antiviral ajanların ikinci bir neden olarak polimeraz geninde mutasyonlara neden olabileceği ve HBsAg'yi kodlayan S geninin bölgesinin P genindeki mutasyonlardan etkilenerek antijenik yapıda değişikliğe uğrayabileceği öne sürülmüştür . HBsAg'nin polimeraz genine müdahale ettiği için [ 56 , 31 ] . Vijayakumar ve ark . HBsAg - pozitif anneler ve bebeklerinde , spesifik HBsAg ' a ' bağışıklama varyantları belirlendi.İmmünoglobulin profilaksisi uygulanmasına rağmen karaciğer transplantasyonundan 5 ay sonra hepatit B virüsü ile yeniden enfeksiyon bildirilmiştir. tanımlanan spesifik HBsAg ' a ' ve aşılama yoluyla uygulanan başarılı HBV enfeksiyon önleme protokollerinin , vahşi türleri strese sokarak mutant suşların yayılmasında rol oynayabileceği . Bu immünosupresyondan çok kodon 144 ve 145'in etkilendiğini bildirdiler [ 56 ] . [ 57 ] , antiviral tedaviler ve yüzey mutantları hakkında kapsamlı bir inceleme yaptı ve lamivudin direncine neden olan M204V değişikliğinin , yüzey proteininde 1.195 M'lik bir değişikliğe neden olabileceğini ve ayrıca W 196S'yi değiştirebileceğini bildirdi . Adefovir direncine neden olan N236T zarf proteinini etkilemese de , A181T mutasyonunun W172 durdurma kodonunun oluşumuna yol açacağını bildirmişlerdir . Entekavir ile ilişkili 1169T , S184G ve S2021 modifikasyonlarının F161L'ye neden olabileceğini bildiriyorlar . Yüzey proteinindeki L /

V176G ve sV194F mutasyonları , M250V değişikliği ise S geninin dışında kalmış ve etki göstermemiştir [ 58 ] . Bildirilen bu mutasyonların HBsAg sentezinde bir bozukluğa neden olduğu ve serolojik testleri etkisiz hale getirdiğine inanılsa da , çeşitli çalışmalar serolojik testlerin bu mutasyonların bazılarını tespit edebildiğini göstermiştir [ 59 , 6 , 61 ] . Örnekte HBV DNA kopyalarının sayısının 100'den az olduğunu ve yanlış negatifler olduğunu buldular . Ayrıca araştırmacılar , 0.4 ng / ml HBsAg veya Kanda 0.1 ünite IU / ml HBV DNA bulunmalıdır [ 59 ] . Kan bankası için özel bir sorun teşkil edecek bu tanısal sorunlara rağmen , HBV taramasında kullanılan anti - HB veya anti - DNA teknikleri düşünülmüştür [35,53].



**Şekil 6** C137Stop kodon oluşumu

Pakistanlı kan donörleri üzerinde yaptıkları çalışmada , anti - HBs - negatif HBc'li hastaların % 76'sında anti - HBs tespit edebilmişlerdir [ 62 ] . HBV sessiz enfeksiyonunda anti - HBC'ler için izole pozitiflik % 5,9 bulunmuştur [ 62 ] . Hepatit B virüsü ile kronik enfeksiyonda , virüsün düşük seviyesi virüsün tespit edilmesini engelleyebilir . Böyle sessiz bir enfeksiyon , hastanın karaciğer kanseri geliştirme riskini de artırır . Birkaç konakçı faktör ( örneğin HNF1 , 3 , interleokinler ve interferon ) HBV replikasyonunda rol oynar . Böyle sessiz bir enfeksiyon geliştiren . kişilerde bu genlerde mutasyon veya polimorfizm olabileceği düşünülebilir . Ayrıca viruse ait mutasyonlar da ilginç araştırmaların konusudur [ 63 , 43 , 39 ] . Sessiz hepatit B virüs enfeksiyonlarında promotör mutas onların HBsAg sentezi ve salınımı üzerine etkilerinin araştırılması . ELISA ile riski belirlemek için HBV antijenik yapılarının kullanılması gerektiği genel kabul görmüş bir görüştür . Özellikle kan bankalarında bu tür sessiz enfeksiyonlarda verdikleri bilgiler yetersiz olduğu için rahatlıkla uygulanabilmektedir . Ayrıca DNA tarama testleri , uygulanması zor olsa da seroloji testleri için çok önemli bir doğrulayıcı testtir ve anti - HBc verileriyle birlikte kullanıldığında HBV bulaşma riskini azaltır [ 64 , 11 , 65 , 66

, 14 ] . Örneğin enfeksiyondan sonraki pencere periyodunun DNA bazlı testler uygulanarak geri çekilebileceğini ve tanının 2,56 gün önce yapılabileceğini göstermiştir [ 67 ] . Ülke genelinde 15 hastaneden toplanan 88 kronik hepatit B hastası üzerinde yapılan çalışmada , 78 hastanın genotipinin genotip D olduğu bulmuşlardır [ 68 ] . HBsAg'den sonra HBeAg . 2003 yılında periton diyalizi uygulanan bir hastanın anti - HBc IgM ve anti - HBs serolojik testlerinin sonuçları pozitif çıktı . Analiz ettiğimiz polimeraz geni bölgesinde numune 18'de N53S , L911 , F221Y amino asitlerinde değişiklik , numune 9'da L146M değişikliği , numune 4'te L217R amino asit değişikliği gözlemlendi . Tüm örneklerde bu bölgedeki H124Yve Y135S değişimi birlikte gözlemlendi ( örnek 4'te H124Y değişimi yoktu ) .

## 5.2. SONUÇ

Valiliğin kırsal kesiminde yer alan iki nehir kenarı yerleşiminin seroprevalansını tespit etmek temel amacı olan bu araştırma, literatürdeki mevcut verilerle tamamlanarak, aşağıdaki değerlendirmelerle sonuca varmamızı sağlıyor:

1. Bulunan kronik taşıyıcıların prevalansı %1,8 olup, bu, analiz edilen bölgede HBV'nin endemikliğinin düşük olduğunu gösterir;
2. Analiz edilen bireylerin %32.1'inde önceki Total Anti-HBc enfeksiyonunun belirteci mevcuttu ve bu, bölgede HBV enfeksiyonunun yüksek prevalansına işaret ediyor;
3. Anti-HBs, çalışmada en yaygın serolojik belirteçti (%36.6), ancak büyük çoğunluğunda önceki enfeksiyon veya HBV ile teması gösteren Total Anti-HBc ile ilişkilidi;
4. Tüm yaş gruplarında çok sayıda HBV duyarlı birey (%49.2) bulundu, bu durum bölgedeki kronik taşıyıcıların sayısını artırabilecek bir durum, çünkü enfeksiyon anındaki yaş doğal HBV tarihinde çok önemli.
5. Pozitif bir HBsAg sonucu ile sosyo-demografik değişkenler arasındaki tek değişkenli analiz, erkek olmakla 20 yaş üstü olmak arasında ilişkiler gösterdi.
6. Erkek olmak, okuma yazma bilmeyen, evli, dul, boşanmış, ayrılmış ve ayrıca 20 yaşından büyük olmak HBV enfeksiyonu ile ilişkili olabilecek sosyodemografik koşulları oluşturmaktadır.
7. HBsAg belirteci ile risk faktörleri arasındaki olası ilişkilerin tek değişkenli regresyon analizi istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi. Ancak Total Anti-HBc için genel olarak ameliyat olmak, diş çekimi, meraktan iğne kullanmak, kişisel hijyen materyallerini paylaşmak ve cinsel ilişki sırasında kondom kullanmamak HBV enfeksiyonu için önemli risk faktörleri olarak sunuldu;

8. Anti-HBs belirteci analizinde gösterildiği gibi, 20 yaşın altındakiler arasında aşılanmamış kişilerin yüksek yüzdesi (%70.7) ile düşük aşı kapsamının varlığı doğrulandı.
9. Epidemiyolojik verilerin elde edilmesindeki sınırlamalara ve bu çalışmada sunulan sonuçlar Thi-Qar popülasyonuna genellenemez olmasına rağmen, bunlar, çalışılan yerlerde hepatit B'nin epidemiyolojik durumunu değerlendirmek için şüphesiz faydalıdır. Özellikle Khamisiye bölgesinde gözlenen nüfus artışı ile birlikte daha derin bir epidemiyolojik profil ve daha geniş bir örneklemi içeren çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Hepatit B virüsü ( HBV ) , zarflı Hepadnaviridae ailesinin bir üyesidir . Hepatit B enfeksiyon oranlarının dünya çapında 2 milyar kişiye ulaşması bekleniyor . Hepatosellüler karsinom ve siroz gibi kronik karaciğer hastalıkları taşıyıcıların % 20-25'inde ortaya çıkabilir . Hepatit B virüsü , diğer virüsler gibi mutasyona uğrayabilir . Bu mutasyonlar , spesifik IgA içeren sitelerde meydana gelebilir. İzole HBC pozitif bireylerde ' antijenik sürücü'deki mutasyonları belirlemek ve tanımlamak için ' gerçek zamanlı immüno floresan ' teknolojisini kullanmayı planladık . Bu amaca ulaşmak için , HBsAg'yi daha hassas bir şekilde tespit edebilen benzersiz bir Immuno Real Time PCR ' yaklaşımını geliştirdik . Çalışma üç ana numune grubunu içermiştir : hepatit B ( 30 numune ) , hepatit B ( 30 numune ) pozitif izole edilmiş HBc ( 30 numune ) ( 24 numune ) . Yeni immünojenik gerçek zamanlı PCR işlemi , önceki ELISA tekniğinden ( 200-400 pg / ml ) 20-40 kat ( 10 pg / ml ) analitik olarak daha duyarlıydı . Tanısal uygulama ile ilgili olarak . HBV - pozitif DNA kullanılarak , antijene özgü ' a'nın anti HBc mutasyonları , DNA dizilimi kullanılarak değerlendirildi . ' Immuno - Real Time PCR yöntemi , izole edilen tüm anti - HBc - pozitif numunelerde HBsAg'nin pozitif olduğunu ve bir tanesinin ( % 33 ) HBV DNA için uygun olduğunu ortaya koymaktadır ( bu numunede erken S proteinine neden olan durmuş bir kodon oluşumu mutasyonu vardır ) .Erken durdurma kodon mutasyonu dışında , spesifik A antijeninde antijenik değişikliklerle.

### 5.2.1. Değerlendirme ve Öneriler

Hepatit B'nin sağlık kaybı açısından küresel yükü ve göreceli sıralaması, çoğu bulaşıcı hastalığın aksine, son yirmi yılda artmıştır. Pek çok endemik ortamda zamanında ve doğru test stratejilerinin uygulanması zayıftır ve bakımla bağlantıyı engellemektedir. Hızlı testler, özellikle uzak ve savunmasız popülasyonlar arasında, sınırlı kaynak ortamlarında test alımını iyileştirmek için uygundur, ancak bakım noktasında testin hizmet sunumu ve sonraki bakımla bağlantı ve alımı üzerindeki etkisine dair kanıt yoktur. Aktif olmayan taşıyıcılarla yapılan testlerde gözden kaçan düşük kantitatif HBsAg ve minimal hastalık progresyonu ilişkisi göz önüne alındığında, azaltılmış RDT duyarlılığının klinik etkisi



üzerine araştırmalara ihtiyaç vardır. Testlerin immün kaçış varyantları bağlamında doğrulanması ve daha az invaziv toplama yöntemlerinin kullanılması, demografik spesifik test stratejilerinin geliştirilmesini destekleyecektir. Son olarak, birlikte enfeksiyon, ilaç direnci ve HBV yönetimine ve hamile kadınlarda anneden çocuğa bulaşmanın önlenmesine yönelik yetersiz yaklaşımların yarattığı artan küresel zorluk göz önüne alındığında, HIV pozitif kohortlarda RDT'lerin düşük duyarlılığına ilişkin endişeler özel bir değerlendirmeyi gerektirmektedir [36]. . Viral yükün, CD4 ve ART rejimine maruz kalmanın HBsAg tanı doğruluğu üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalara, özellikle de serokonvert olmuş veya ilerlemiş olabilecek yüksek riskli bireylerde belirli bir süre sonra tekrar HBsAg testinin potansiyel ihtiyatlılığına acilen ihtiyaç vardır.

Özetle, bu meta-analiz, HBsAg'yi saptamak için serum, plazma veya tam kan üzerinde gerçekleştirilen RDT'lerin, EIA'lar kullanılarak, laboratuvar HBsAg saptama yöntemlerine kıyasla >%90'lık bir havuzlanmış duyarlılığa ve >%98 özėüllüėe sahip olduğunu göstermektedir. referans standardı. Duyarlılık, genel olarak ve HBsAg testlerinin markaları içinde büyük farklılıklar gösterir. RDT'lerin duyarlılığı HIV pozitif bireylerde daha düşük olabilir, ancak laboratuvarlara sınırlı erişimi olan ortamlarda ikili HIV-HBV RDT'leri kullanarak taramadan en fazla fayda sağlayacak olan ART deneyimi olmayan bireylerde muhtemelen daha az olabilir. Çeşitli ortamlarda ve popülasyonlarda RDT kullanmanın etkisini değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. DSÖ kılavuzları şu anda RDT'lerin HBsAg testini ölçeklendirmede, uzak ortamlar veya ulaşılması zor popülasyonlar gibi mevcut laboratuvar altyapısına erişimin zayıf olduğu veya mevcut olmadığı ortamlarda bir rol önermektedir. Bunların kullanımı, yüksek gelirli ölkelerde, test yapmaya isteksiz olabilecek veya sağlık hizmetlerine ve sosyal yardım programlarına zayıf erişime sahip olabilecek popülasyonlarda hepatit testi alımını artırmak için de uygun olabilir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Trepo, Christian. (2014). A brief history of hepatitis milestones. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 34 Suppl 1. 29-37. 10.1111/liv.12409.
2. Block, Timothy & Alter, Harvey & London, William & Bray, Mike. (2016). A historical perspective on the discovery and elucidation of the hepatitis B virus. *Antiviral Research*. 131. 10.1016/j.antiviral.2016.04.012.
3. Althaqafy, Majid & Balkhy, Hanan & Memish, Ziad & Makhdom, Yahya & Ibrahim, Adel & Al-Amri, Abdulfattah & Al-Thaqafi, Abdualhakeem. (2013). Hepatitis B virus among Saudi National Guard Personnel: Seroprevalence and risk of exposure. *Journal of infection and public health*. 6. 237-245. 10.1016/j.jiph.2012.12.006.
4. Tang, Lydia & Covert, Emily & Wilson, Eleanor & Kottiril, Shyam. (2018). Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA*. 319. 1802. 10.1001/jama.2018.3795.
5. Wu, Jia-Feng & Chang, Mei-Hwei. (2015). Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life -the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts. *Journal of Biomedical Science*. 10.1186/s12929-015-0199-y.
6. Chu, Chia-Ming & Liaw, Yun-Fan. (2016). Natural History of Hepatitis B Virus Infection. 10.1007/978-3-319-22330-8\_11.
7. Lavanchy, Daniel & Kane, Mark. (2016). Global Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection. 10.1007/978-3-319-22330-8\_9.
8. Custer, Brian & Sullivan, Sean & Hazlet, Thomas & Iloeje, Uchenna & Veenstra, David & Kowdley, Kris. (2004). Global Epidemiology of Hepatitis B Virus. *Journal of clinical gastroenterology*. 38. S158-68. 10.1097/00004836-200411003-00008.
9. Ott, J.J. & Stevens, G.A. & Groeger, J & Wiersma, Steven. (2012). Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 30. 2212-9. 10.1016/j.vaccine.2011.12.116.
10. Hussein, Khwam. (2008). Epidemiology of Hepatitis HBV and HCV at Thi-Qar Province – Iraq.
11. Mohammed, Adel. (2021). Follow up the diabetic patients in thi-qar province in the last 3 years.

12. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
13. I.Qasim, Zaynab & Ziboon, Abdul-Razzak & Falih, Khaldoon. (2018). TransCad analysis and GIS techniques to evaluate transportation network in Nasiriyah city. MATEC Web of Conferences. 162. 03029. 10.1051/mateconf/201816203029.
14. Alkhafaji, Yahya & Othman, Rana. (2020). Prevalence of Hepatitis B and C in Thi-Qar Province -Iraq from 2015-2019. 7. 43-48.
15. Rana A. Othman. 2020. Prevalence of Hepatitis B and C in Thi – Qar Province – Iraq from 2015 – 2019. European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 7(2), pp. 43 – 48, DOI: <https://doi.org/10.31838/ejmcm.07.02.06>.
16. Hennessey, Karen & Mendoza Aldana, Jorge & Bayutas, Benjamin & Lorenzo-Mariano, Kayla & Diorditsa, Sergey. (2013). Hepatitis B control in the World Health Organization's Western Pacific Region: Targets, strategies, status. Vaccine. 31S9. J85-J92. 10.1016/j.vaccine.2012.10.082.
17. Ahmed, Nadya & Al-Ubaydi, Hadi & Munshed, Fading Abbas & Naeem, Ali. (2019). SEROLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF TOXOPLASMA GONDII INFECTION AMONG TYPE2 DIABETES MELLITUS IN THI-QAR PROVINCE. 10.35124/bca.2019.19.2.2831.
18. Fazaal, AlaaHameed & Kredy, Husam & Atya, Ahmed. (2020). Evaluating some biochemical parameters and their correlation with viral load in patients with Hepatitis B virus, Thi-Qar, Iraq. Annals of Tropical Medicine and Public Health. 23. 10.36295/ASRO.2020.232121.
19. Al-Naaimi, Ahmed. (2013). Epidemiology of Viral Hepatitis B and C in Iraq: Analysis of a national survey 2005-2006. ZANCO Journal of Medical Sciences. 17. 370-380.
20. Khazaal, Ruaa & Khteer Al-Hadraawy, Saleem & Hussein, Khwam. (2020). Molecular identification and Phylogenetic Analysis of Enterobius vermicularis isolated from children in Thi- Qar City of Iraq. International Journal of Pharmaceutical Sciences. 12. 1919-1930. 10.31838/ijpr/2020.SP1.293.
21. Hafedh Hussein, Murtada & Abid, Intidhaar & Shakeir, Amany & Albadry, Bushra. (2019). Prevalence of hepatitis B infections in local and incoming populations of the public health laboratory reviewers in Al-Nasiriyah city, Iraq. 3. 27-30

22. Abed, Nuha & Abed Al-Hussein Hafedh, Alyaa & Khalaf, Moslim. (2021). Descriptive study for the patients with scabies in Dhi-Qar province, southern of Iraq.
23. Kohno H, Inoue T, Tsuda F, Okamoto H, Akahane Y. Mutations in the envelope gene of hepatitis B virus variants co-occurring with antibody to surface antigen in sera from patients with chronic hepatitis B. *J Gen Virol* 1996; 77: 1825-1831.
24. Cooreman MP, Leroux-Roels G, Paulij WP. Vaccine- and hepatitis B immune globulin-induced escape mutations of hepatitis B virus surface antigen. *J Biomed Sci* 2001; 8(3): 237– 247.
25. Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. *J Clin Virol* 2005; 32(2): 102-12.
26. Lada O, Benhamou Y, Poynard T, Thibault V. Coexistence of Hepatitis B Surface Antigen (HBs Ag) and Anti-HBs Antibodies in Chronic Hepatitis B Virus Carriers: Influence of “a” Determinant Variants. *J Virol* 2006: 2968–2975.
27. Yamamoto K, Horikita M, Tsuda F, Itoh K, Akahane Y, Yotsumoto S, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M. Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. *J Virol* 1994; 68(4): 2671-2676.
28. Jaoudé GA, Sureau C. Role of the Antigenic Loop of the Hepatitis B Virus Envelope Proteins in Infectivity of Hepatitis Delta Virus. *J Virol* 2005; 10460-10466.
29. Levene C, Blumberg BS. Additional specificities of Australia antigen and the possible identification of hepatitis carriers. *Nature* 1969; 221:195-196.
30. Bancroft WH, Mundon FK, Russell PK. Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen. *J Immunol* 1972; 109(4): 842–848.
31. Norder H, Couroucé AM, Magnius LO. Molecular basis of hepatitis B virus serotype variations within the four major subtypes. *J Gen Virol* 1992; 73:3141-3145.
32. Arauz-Ruiz P, Norder H, Visonfi KA, Magmus LO. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Central America reflected in the genetic variability of the small S gene. *J Infect Dis* 1997; 176: 851-858.
33. Kramvis A, Weitzmann L, Owiredu WK, Kew MC. Analysis of the complete genome of sub-group A hepatitis B virus isolates from South Africa. *J Gen Virol* 2002; 83(4): 835– 839.

34. Sugauchi F, Mizokami M, Orito E, Ohno T, Kato H, Suzuki S, Kimura Y, Ueda R, Butterworth LA, Cooksley WG. A novel variant genotype C of hepatitis B virus identified in isolates from Australian Aborigines: complete genome sequence and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2001; 82(4): 883–892.
35. Carrilho FJ, Moraes CR, Pinho JR, Mello IM, Bertolini DA, Lemos MF, Moreira RC, Bassit LC, Cardoso RA, Ribeiro-dos-Santos G, Da Silva LC. Hepatitis B virus infection in Haemodialysis Centres from Santa Catarina State, Southern Brazil. Predictive risk factors for infection and molecular epidemiology. *BMC Public Health* 2004; 4: 13.
36. Hamied, Lazim & Abdullah, Rana & Al-Shuwaikh, Arwa. (2010). Seroprevalence of Hepatitis B and Hepatitis C virus infection in Iraq. *The New Iraqi Journal of Medicine*. 6. 69-73..
37. Al-Rubaye, Ali & Tariq, Ziad & Alrubaiy, Laith. (2016). Prevalence of hepatitis B seromarkers and hepatitis C antibodies in blood donors in Basra, Iraq. *BMJ Open Gastroenterology*. 3. e000067. 10.1136/bmjgast-2015-000067.
38. Sitnik R, Pinho JRR, Bertolini DA, Bearnr dini AP, Silva LC, Carrilho FJ. Hepatitis B Virus Genotypes and Precore and Core Mutants in Brazilian Patients. *J Clin Microbiol* 2004; 2455– 2460.
39. Oliveira CM, Farias IP, da Fonseca JC, Brasil LM, de Souza R, Astolfi-Filho S. Phylogeny and molecular genetic parameters of different stages of hepatitis B virus infection in patients from the Brazilian Amazon. *Arch Virol* 2008; 153(5):823-830.
40. Jalil, Abduladheem Turki & Dilfy, Saja & Karevskiy, Aleksandr & Mubark, Nawras. (2020). VIRAL HEPATITIS IN DHI-QAR PROVINCE: DEMOGRAPHICS AND HEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS.
41. Chen WN, Chong JO. Human hepatitis B virus mutants: significance of molecular changes. *FEBS Letters* 1999; 453:237-242.
42. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterol* 2000a; 118(3): 554-559.
43. Lindh M, Horal P, Dhillon AP, Furuta Y, Norkrans G. Hepatitis B virus carriers without pre-core mutations in hepatitis B e antigen-negative stage show more severe liver damage. *Hepatology* 1996; 24(3): 494-501.

44. Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, Bulkow LR, Hurlburt KJ, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, Williams JL, Chulanov VP. Hepatitis B virus genotypes in Alaska Native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F. *J Infect Dis* 2007; 195(1):5-11.
45. Sillanpää, M., Melén, K., Porkka, P. et al. Hepatitis C virus core, NS3, NS4B and NS5A are the major immunogenic proteins in humoral immunity in chronic HCV infection. *Virol J* 6, 84 (2009). <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-84>
46. Desjardins P, Conklin D. NanoDrop microvolume quantitation of nucleic acids. *J Vis Exp*. 2010;(45):pii 2565
47. Al-Shammari, Ahmed. (2016). Environmental pollutions associated to conflicts in Iraq and related health problems. *Reviews on environmental health*. 31. 245–250. 10.1515/reveh-2015-0024.
48. Hafudh, Alyaa & Ateia, Saad & Abed, Alaa & Abdulah, Riyadh & Abdul-Azeez, Saad. (2019). EVALUATION OF THE ANTI-HBC ANTIBODY SCREENING TEST IN DENOTATION OF HBS AG. AMONG BLOOD DONORS IN THI-QAR PROVINCE/IRAQ.
49. SILVEIRA, T. R.; FONSECA, J. C.; RIVERA, L.; FAY, O. H.; TAPIA, R.; SANTOS, J. I.; URDANETA, E.; CLEMENS, S. A. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 6(6):378- 83, 1999.
50. SOUTO, F.J.D.; SOURCES, C.J.F.; OLIVEIRA, S.S.; YONAMINE, F.; SANTOS, D. R. L.; GASPAR, AM C. Prevalence of Hepatitis B in a rural area of a hyperendemic municipality in Mato Grosso Amazonia: Epidemiology situation. *Epidemiol Serv Saúde*. 13(2):93-102, 2004.
51. Malve, Brice & Eschlimann, Marine & Galgey, Shaunagh & Fenaux, Honorine & Zoulim, Fabien & Goehringer, François & Rabaud, C. & May, Tad & Jeulin, Helene & Schvoerer, Evelyne. (2017). Impact of deletions and mutations in Hepatitis B virus envelope proteins on serological profile and clinical evolution. *Virus Research*. 238. 10.1016/j.virusres.2017.06.028.
52. Magnius, Lars & Taylor, John & Mason, William & Sureau, Camille & Dény, Paul & Norder, Helene. (2018). ICTV virus taxonomy profile: Deltavirus. *Journal of General Virology*. 99. 10.1099/jgv.0.001150.

53. Hameed, Layla & Abedalrahman, Sarab & Al Ameen, Marwah. (2020). Epidemiology of Hepatitis B in Salahaldeen. *World Family Medicine Journal/Middle East Journal of Family Medicine*. 18. 37-41. 10.5742/MEWFM.2020.93888.
54. Bartholomeusz A., Locarnini S. (2006): Hepatitis B Virus Mutations Associated With Antiviral Therapy. *Journal of Medical Virology*, 78: 52–55.
55. Al-Hasani, Halah. (2020). THE STUDY OF RISK FACTORS OF HEPATITIS B INFECTIONS AMONG PATIENTS WHO INFECTED WITH RENAL FAILURE IN DIYALA CITY, IRAQ. 7.
56. Abbas, Naaz & Arshad, Yousra & Shakoori, Abdul. (2006). Mutations in the hepatitis B virus core gene and its efficacy as a vaccine – A Review.. *Proc. Pakistan Congr. Zool*. 26. 103-129.
57. Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A., Overby, L., Bradley, D. W. & Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244, 359–362.
58. Stapleton, Jack T et al. “The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae.” *The Journal of general virology* vol. 92,Pt 2 (2011): 233-46. doi:10.1099/vir.0.027490-0
59. Kim, Hong & Lee, Seoung-Ae & Kim, Bum-Joon. (2016). X region mutations of hepatitis B virus related to clinical severity. *World Journal of Gastroenterology*. 22. 5467. 10.3748/wjg.v22.i24.5467.
60. Makvandi, Manoochehr & Soleimani, Rahim & Samarbafzadeh, Alireza & Neisi, Niloofar & Sharifi, Zohreh & Gholampour, Azadeh & Masjedizadeh, Abdolrahim & Shayesteh, Ali. (2018). Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection in Ahvaz City, Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 19. 2125-2129. 10.22034/APJCP.2018.19.8.2125.
61. Dawood, Ali & Thanoon, Eman & Mohammed, Fadya & Microbiology, Ph. (2019). Prevalence of Hepatitis B Virus Markers amongst Patients in Mosul-Iraq. 6. 27-31.
62. Tandon, B & Acharya, Subrat & Tandon, A. (1996). Epidemiology of hepatitis B infection in India. *Gut*. 38 Suppl 2. S56-9. 10.1136/gut.38.Suppl\_2.S56.

63. Mohsen, Rana & Al-azzawi, Raghad & Ad'hiah, Ali. (2019). Hepatitis B virus genotypes among chronic hepatitis B patients from Baghdad, Iraq and their impact on liver function. *Gene Reports*. 17. 100548. 10.1016/j.genrep.2019.100548.
64. Chen, Chien-Hung & Lee, Chuan-Mo & Lu, Sheng-Nan & Changchien, Chi-Sin & Eng, Hock-Liew & Huang, Chao-Min & Wang, Jing-Houng & Hung, Chao-Hung & Hu, Tsung-Hui. (2005). Clinical Significance of Hepatitis B Virus (HBV) Genotypes and Precore and Core Promoter Mutations Affecting HBV e Antigen Expression in Taiwan. *Journal of clinical microbiology*. 43. 6000-6. 10.1128/JCM.43.12.6000-6006.2005.
65. Chaar, Mira & Candotti, Daniel & Crowther, R & Allain, Jean-Pierre. (2010). Impact of Hepatitis B Virus Surface Protein Mutations on the Diagnosis of Occult Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 52. 1600-10. 10.1002/hep.23886.
66. Shakir, Ali & Al-Suraifi, Kamil & Darwish, Ahmed & Al-Rubaie, Jabbar & Maseer, Sareaa & Al-Mayahie, Sareaa & Mohammed, Naeem & Al-Abedy, Mohsen. (2016). Unusual HBV Mixed Genotype Infections Among Hepatitis Type B Iraqi Patients in Wasit Province/Iraq.
67. Uetrecht, Charlotte & Versluis, Cees & Watts, Norman R & Wingfield, Paul & Steven, Alasdair C & Heck, Albert. (2008). Stability and Shape of Hepatitis B Virus Capsids In Vacuo. *Angewandte Chemie*. 120. 6343–6347. 10.1002/ange.200802410



## **EKLER**

### **(A) GÖNÜLLÜ OLARAK (A) PROJEYE KATILMAK İÇİN DAVET EDİLİRSİNİZ: “DHI-QAR VALİLİĞİNDE HEPATIT B'DE BAZI HBS MUTASYONLARININ TAYİNİ VE BAZI KAN GÖSTERGELERİNİN TESPİTİ**

Thi-Qar Valiliği, viral hepatit (hepatit B dahil) için yüksek endemisiteye sahip bir bölgenin özelliklerini sunduğundan, bu çalışma haklıdır. İnsan aglomerasyonları bu hastalığın bulaşmasını kolaylaştırma eğilimindedir ve bu nedenle önemli bir nüfus artışının beklendiği bölgede izlenmesi ve önleyici tedbirlerin uygulanması önemlidir. B, Basra Üniversitesi, Nasiriyah, Irak'ın bir şubesi olan Thi-Qar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yerleşim yerlerinde yaşayan insanlarda.

Kabul edilen prosedürler şunlar olacaktır: biyolojik materyalin (kan) ve verilerin toplanması (anket uygulaması). Sağlıklı gönüllü araştırmaya katılmayı kabul ettiğinde kendisine Bilgilendirilmiş Onam Formu (FICF) ve araştırma ile ilgili açıklamalar gönderilecektir. Venipunktür ile 5 ml kan alımı yapılacaktır. Rahatsızlık vardır ve kan alma anında hafif acı verici bir his olacaktır. Bu koleksiyon eğitimli bir profesyonel (biyomedikal) tarafından gerçekleştirilecek ve steril ve tek kullanımlık malzeme kullanılacaktır. Bu kan örneği ile hepatit B antijenlerinin ve/veya antikorlarının varlığını belirlemek için laboratuvar testleri yapılacaktır. Yararlarına gelince, bu araştırma doğrudan bir fayda sağlamayacaktır, ancak pozitif hastalar Tıp Fakültesi İhtisas Polikliniğine sevk edilecektir.

### **AÇIKLAMA GARANTİSİ, REDDETME ÖZGÜRLÜĞÜ VE GİZLİLİK GARANTİSİ:**

Araştırma hakkında istediğiniz her konuda bilgilendirileceksiniz. İsteddiğiniz zaman katılmayı reddetme, onayınızı geri çekme veya katılımınızı durdurma özgürlüğüne sahipsiniz. Katılımınız isteğe bağlıdır ve katılmayı reddetmeniz herhangi bir ceza veya

menfaat kaybı gerektirmez. Laboratuvar tespitlerinin sonuçları kaydedilecek ve size gönderilebilecek ve gizli kalacaktır. Adınız veya katılımınızı gösteren materyaller izniniz olmadan yayınlanmayacaktır. Bu çalışmadan kaynaklanabilecek herhangi bir yayında kimliğinizi belirlemeyeceksiniz. Bu bilgilendirilmiş rızanın bir kopyası, Basra Üniversitesi, Nasiriyah, Irak'ın bir şubesi olan Thi-Qar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde dosyalanacak ve bir diğeri size sağlanacaktır.

#### KATILIM MASRAFLARI, GERİ ÖDEME VE OLASI ZARARLAR İÇİN TAZMİNAT:

Çalışmaya katılmanız size herhangi bir maliyet getirmeyecektir ve ek bir maddi tazminat söz konusu olmayacaktır.

#### (A) KATILIMCISI (A) VEYA SORUMLUSUNUN AÇIKLAMASI:

Ben mi, -----, Bilgilendirilmiştim

(a) yukarıdaki araştırma amaçlarından açık ve ayrıntılı bir şekilde ve şüphelerimi netleştirdim. İstedğim zaman yeni bilgi talep edebileceğimi ve kararımı motive edebileceğimi biliyorum. Profesör ..... bana bu araştırmadaki tüm verilerin gizli kalacağına dair güvence verdi. Ayrıca ek giderler olursa bunların araştırma bütçesinden karşılanacağını da biliyorum. Tereddüt halinde öğrencileri ve/veya Danışman hocayı arayabilirim:

ortak çalışan:

Bu ücretsiz ve bilgilendirilmiş onam formunun bir kopyasını aldığımı ve şüphelerimi okuma ve netleştirme fırsatı verildiğini beyan ederim.

Katılımcı İmzası Araştırmacı İmzası.

## ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Wafiyah Raisan Mohan Alkassar
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	
Uyruğu	<input type="checkbox"/> T.C. <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	DHI QAR ÜNİVERSİTESİ
Fakülte	BİLİM FAKÜLTESİ
Bölümü	BIYOLOJİ BÖLÜMÜ
Mezuniyet Yılı	2006/2007

Yüksek Lisans	
Üniversite	KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
Enstitü Adı	FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Anabilim Dalı	İLERİ TEKNOLOJİLER ABD
Programı	
Mezuniyet Tarihi	2022