

# Hepatit B ve C'nin Kronikleşmesinde Cinsiyet Farklılığı Önemli Bir Faktör Olabilir

## Gender Differences Might Be an Important Factor on the Chronicity of the Hepatitis B and C

Dr. Burhan ÖZDİL,<sup>a</sup>  
Dr. Arif Mansur COŞAR,<sup>b</sup>  
Dr. Hikmet AKKIZ,<sup>a</sup>  
Dr. Macit Ümran SANDIKÇI,<sup>a</sup>  
Dr. Yaşar SERTDEMİR<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Gastroenteroloji BD,  
<sup>b</sup>Biyostatistik AD,  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Adana  
<sup>c</sup>Gastroenteroloji Bölümü,  
Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 07.04.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 05.09.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Burhan ÖZDİL  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Gastroenteroloji BD, Adana,  
TÜRKİYE/TURKEY  
burhanozdil@gmail.com

**ÖZET Amaç:** Cinsiyet farkının HBV ve HCV'ye sekonder kronik hepatit ve siroz gelişimi ve seyrine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** HBV ve HCV'ye sekonder kronik hepatit ve siroz vakaları çalışmaya alındı. Karaciğer biyopsileri bulunan toplam 337 (202 kronik hepatitli ve 135 sirozlu) hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Kronik hepatit ve sirozlu vakalarda cinsiyetlere göre sayısal bir farklılık olup olmadığına bakıldı. Kronik hepatitli vakalar da hepatik aktivite indeksi ve fibrosiz skorları ile cinsiyet farkı incelendi. Aynı zamanda sirotik vakalarda cinsiyetler arasında Child-Pugh puanları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Kronik hepatitli olgularda cinsiyet farkı görülmezken, siroz erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekteydi (%63'e karşın %37, p<0.005). Kronik hepatit nedeni olarak HBV erkeklerde daha sık bulundu (%68, p<0.0001). Kadınlar da ise en sık neden HCV idi (%56, p<0.0001). Sirozun en sık nedeni erkeklerde HBV (%69, p<0.0001), kadınlarda ise HCV idi (%72, p<0.0001). Hastalık progresyonu bakımından cinsiyetler arasında bir fark görülmedi. **Sonuç:** Kronik hepatit ve siroz etiolojisinde HBV ve HCV'nin görülme sıklığı belirgin cinsiyet farklılığı göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Cinsiyet; hepatit C virus; hepatit B virus; karaciğer sirozu

**ABSTRACT Objective:** The aim of this study is to assess the effects of gender differences to be infected and course of chronic viral hepatitis and cirrhosis due to HBV and HCV. **Material and Methods:** The patients with chronic hepatitis and cirrhosis due to HBV or HCV were included in the study. Totally 337 patients with liver biopsy (202 chronic hepatitis and 135 cirrhosis) were investigated retrospectively. It investigated that whether there is a gender difference or not, between patients chronic viral hepatitis and cirrhosis. Cases with chronic viral hepatitis were investigated if there is a gender difference due to histologic activity index and fibrosis score. At the same time, Child-Pugh scores were compared between genders in cases with cirrhosis. **Results:** There was no gender difference in chronic hepatitis group. But there was male predominance in the cirrhotic group (63% versus 37%, p<0.005). HBV as a cause of chronic viral hepatitis was more common in males (68%, p<0.0001). The most common cause of chronic viral hepatitis in females was HCV (56%, p<0.0001). The most common cause of cirrhosis was HBV in males (69%, p<0.0001) and HCV in females (72%, p<0.0001). There was no difference between genders in point of disease progression. **Conclusion:** HBV and HCV in the etiology of chronic viral hepatitis and cirrhosis of the view of the frequency show significant gender differences.

**Key Words:** Gender; hepatit C virus; hepatit B virus, liver cirrhosis

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2009;16(2):47-52

Viral hepatitlerin çoğunluğundaki etiyolojik ajan B ve C viruslarıdır. Dünyada yaklaşık 350 milyon kişi Hepatit B Virüsü (HBV) ile, 170 milyon kişi de Hepatit C Virüsü (HCV) ile infektidir.<sup>1,2</sup> HBV ve HCV'nin bulaşma yolları benzerdir. Kan transfüzyonu başlıca yoldur. Diğer

potansiyel risk faktörleri arasında enfekte cinsel partner ya da çok sayıda cinsel partner ile ilişki sayılabilir. Ayrıca sağlık çalışanları gibi enfekte kan ürünleriyle sık temas durumu ve perinatal maruziyet de potansiyel risk oluşturur.<sup>3-7</sup> Erişkin yaşta akut hepatit B'li vakaların %5'inde kronik hepatit gelişir. Bununla birlikte HBV yüzey antijeni (HBsAg) prevalansı coğrafik farklılık ve yaşam şartlarına göre ülkemizin de aralarında bulunduğu orta endemik bölgelerde %2-8 arasında değişmektedir.<sup>8</sup> Az sayıda yapılmış çalışmada HBsAg pozitifliği erkeklerde kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (Erkeklerde %14.8, Kadınlarda %8.8).<sup>9-12</sup> Bunun nedeni bilinmemektedir.

HCV prevalansı ortalama %1.8'dir. Akut C hepatitlerinin % 55-85'i kronikleşir ve bu vakaların % 5-20'sinde zamanla siroz gelişir.<sup>13,14</sup>

Bazı hastalıklara yatkınlıkta cinsiyet farklılığı vardır. Bunların başında otoimmün hastalıklar gelir ve kadınlarda daha fazla görülme eğilimi vardır. Bu farklılığın cinsiyet hormonlarının immünite üzerine etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>15</sup>

Çalışma planından önce PubMed, Medscape ve BioMed'ten literatür taraması yapıldı. Major hepatoloji kitapları gözden geçirildi.<sup>16,17</sup> Çok sayıda epidemiyolojik çalışma olmasına rağmen HBV ve HCV'ye sekonder hepatit ve siroz gelişen vakalarda cinsiyetle ilgili bir farkın olup olmadığı konusunda veriler oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı kronik hepatit gelişimi ile cinsiyet arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine 2004-2008 yılları arasında başvuran hastaların dosyası retrospektif olarak incelendi. Karaciğer biyopsileri yapılmış olan tüm HBV ve HCV'ye sekonder kronik viral hepatit ve sirozlu olguların verileri değerlendirilmeye alındı. Alkol, metabolik ve otoimmün nedenli kronik hepatitli vakalar çalışmaya alınmadı. Toplam 202 nonsirotik kronik hepatitli ve 135 sirozlu hastanın dosyası incelendi. Hastaların yaş or-

talaması kronik hepatitlilerde 45±12' yıl, sirozlularda 56±9' yıl idi. Biyopsi sonucu olan hastaların dosyalarından kronik hepatitli olgularda histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis skorları kaydedildi. Sirotik vakalarda Child-Pugh puanları belirlendi. Karaciğer biyopsilerinin histopatolojik incelemeleri İshak skorlama sistemine göre yapılmıştı.<sup>18</sup>

Verilerin yorumlanmasında SPSS 13 paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde  $\chi^2$  testi uygulandı. Gruplar arasındaki ilişki Student's *t*-testi ile değerlendirildi. Olasılık seviyesi 0.05'in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi.

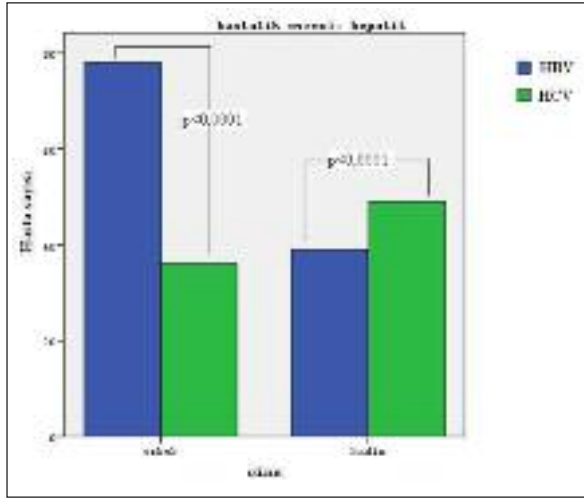
## BULGULAR

Öncelikle viral etiyojiye göre ayırım yapılmadan siroz ve hepatitli vakalarda cinsiyet farklılığı araştırıldı. Kronik hepatitli olgularda cinsiyetler arasında bir fark görülmedi. Sirozun erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu belirlendi (%63'e karşın %37,  $p<0.005$ , Tablo 1). Daha sonra etiyojik nedene göre ayırım yapılarak cinsiyetler arasında bir fark olup olmadığı incelendi. Kronik hepatit nedeni olarak HBV erkeklerde daha sık görülmekteydi (%68,  $p<0.0001$ ). Kadınlar da ise en sık neden HCV idi (%56,  $p<0.0001$ , Şekil 1). Siroz gelişen vakalarda erkeklerde etiyojik neden yine en sık HBV idi (%69,  $p<0.0001$ ). Kadınlarda en sık nedenin HCV olduğu görüldü (%72,  $p<0.0001$ , Tablo 2, Şekil 2).

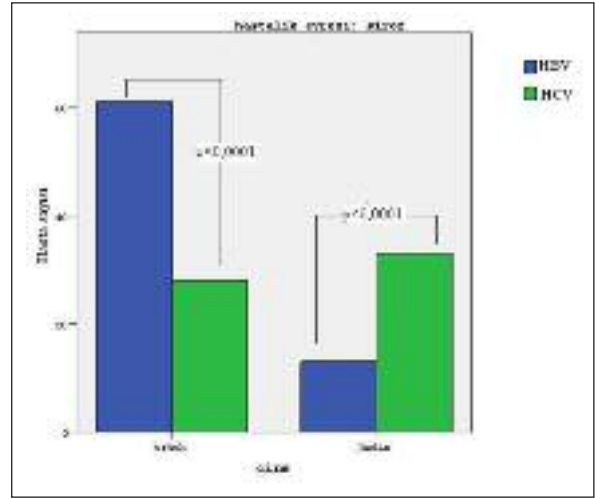
Kronik hepatitli olgularda etiyojik nedene göre cinsiyetler arasında HAI bakımından bir fark

**TABLO 1:** Tüm viral etiyojiler beraber değerlendirildiğinde hepatit evresinde cinsiyetler arası fark yok iken siroz gelişen vakalarda erkekler lehine anlamlı bir fark vardır.

Hastalık evresi	Cinsiyet	N	%	p
Kronik Hepatit	Erkek	105	% 52	0.478
	Kadın	97	% 48	
	Toplam	202		
Siroz	Erkek	85	% 63	0.005
	Kadın	50	% 37	
	Toplam	135		



**ŞEKİL 1:** Kronik hepatitli olgularda cinsiyetler arasında etiolojik neden farklılığı mevcuttur. Erkeklerde en sık hepatit nedeni HBV iken, kadınlarda en sık neden HCV'dir.



**ŞEKİL 2:** Sirozik vakalarda cinsiyetlere göre HBV ve HCV dağılımı görülmektedir. Erkeklerde siroz nedeni en sık HBV iken kadınlarda en sık neden HCV'dir.

**TABLO 2:** Hepatit ve siroz vakalarında, cinsiyetlere göre viral etkenler incelendiğinde belirgin farklar görülmektedir. Kronik hepatit evresinde erkeklerde HBV etiolojik faktör olarak ön planda iken kadınlarda HCV ön plandadır. Sirozik vakalarda ise HCV, HBV ye göre kadınlarda oldukça fazla görülmektedir.

Hastalık evresi	Cinsiyet	Virus	N	%	p
Kronik Hepatit	Erkek	HBV	78	%68	0.0001
		HCV	36	%32	
	Toplam		114		
	Kadın	HBV	39	%44	
HCV		49	%56		
Toplam		88			
Siroz	Erkek	HBV	61	%69	0.0001
		HCV	28	%31	
	Toplam		89		
	Kadın	HBV	13	%28	
HCV		33	%72		
Toplam		46			

**TABLO 3:** HBV ve HCV'ye sekonder kronik hepatitli vakalarda, cinsiyete göre HAI leri arasında belirgin bir fark görülmemektedir.

Virus	Cins	N	HAI	
			Ortalama±SD	p
HBV	Erkek	78	8.16±2.65	0.140
	Kadın	39	7.01±2.74	
	Toplam	117		
HCV	Erkek	36	8.84±2.91	0.699
	Kadın	49	8.54±2.69	
	Toplam	85		

**TABLO 4:** HBV ve HCV'ye sekonder kronik hepatitli vakalarda, cinsiyete göre fibrozis skorları arasında belirgin bir fark görülmemektedir.

Virus	Cins	N	Fibrozis Skoru	
			Ortalama±SD	p
HBV	Erkek	78	2.22±0.97	0.052
	Kadın	39	1.76±0.96	
	Toplam	117		
HCV	Erkek	36	2.25±0.96	0.437
	Kadın	49	2.43±0.91	
	Toplam	85		

olup olmadığı incelendi. Buna göre hem HBV hem de HCV'li vakalarda cinsiyetler arasında istatistiksel olarak bir fark görülmedi (Tablo 3). HBV'ye sekonder kronik hepatitli olgularda erkeklerde fibrozis skoru kadınlara göre daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı görünmemekteydi. (p=0.052). HCV'ye sekonder olgularda ise fibrozis skorları arasında cinsiyetler arasında bir fark görülmemiştir (Tablo 4). Siroz gelişen olgularda gerek

HBV ve gerekse HCV'de Child-Pugh puanlarında cinsiyetler arasında bir fark görülmemiştir (Tablo 5).

**TABLO 5:** HBV ve HCV ye sekonder siroz gelişen vakalarda cinsiyete göre Child-Pugh puanları arasında önemli bir fark görünmemektedir.

Virus	Cins	N	Child-Pugh Skoru	
			Ortalama±SD	p
HBV	Erkek	61	7.82±2.98	0.601
	Kadın	13	8.60±4.15	
	Toplam	74		
HCV	Erkek	28	8.33±3.04	0.504
	Kadın	33	7.68±2.44	
	Toplam	61		

## TARTIŞMA

Viral hepatitlerin bulaşma yolları, tedavi seçenekleri tedaviye yanıt ve nüks oranlarıyla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak cinsiyetin kronik hepatit ve siroz gelişimindeki rolü üzerine herhangi bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Bu nedenle yaptığımız retrospektif analizde HBV ve HCV'nin cinsiyetler arası bazı farklılıklar gösterdiğini saptadık. Kronik hepatitli hastalarda etiyolojik ayırım yapmadan cinsiyet farklılığına bakıldığında bir fark görülmedi. Ancak siroz gelişenlerde erkekler lehine bir artış vardı. Buna göre erkek özellik siroz gelişimi için kolaylaştırıcı bir faktördür. Etiyolojik nedenler incelendiğinde erkeklerde HBV, HCV'ye göre kronik hepatit ve siroz gelişiminde daha fazla rol almaktadır. Öte yandan kadınlarda hem kronik hepatit hem de siroz gelişiminde HCV, HBV'den daha fazla görülmektedir. HBV ve HCV ile ilgili cinsiyetler arasında HAI, fibrozis skoru ve Child-Pugh skorları arasında fark olmaması, cinsiyetin hastalık progresyonunda bir fark göstermediğini ortaya koymuştur. Bu sonuç cinsiyetler arası farkın bulaşma veya kronik hepatit gelişimi sırasında ortaya çıktığını düşündürmüştür.

HBV'nin toplumdaki prevalansı gelişmişlik durumuna göre değişmekle beraber orta endemik bölgelerde %8' civarındadır.<sup>8</sup> Bizim hasta grubumuzda da vakaların büyük kısmı HBV'li idi. Toplumda genel olarak HBV, HCV'ye göre daha fazla görülmektedir. Buna göre erkeklerde görülen sonuçlar toplumsal istatistiklere uygun bulunmakta-

dır. Kadınlarda HCV'nin HBV'den fazla görülmesi farklı nedenlerin olduğunu düşündürmektedir.<sup>19,20</sup> Yapılan bir çalışmada hepatit A (HAV) ve HBV'ye karşı aşı yanıtlarında kadınların erkeklerden daha fazla antikör geliştirdikleri bulunmuştur.<sup>21</sup> Özellikle kadınlarda viral enfeksiyonlara akut faz cevabı ve sitokin yanıtlarının erkeklerden fazla olduğu gösterilmiş bu nedenle immünitelerinin erkeklerden daha aktif olacağı düşünülmüştür.<sup>22-26</sup> Öte yandan erkeklerin kadınlara oranla enfeksiyonlara daha yatkın olduğu gösterilmiştir.<sup>27-29</sup> Kadınlarda erkekler arasındaki bu farkın östrojen başta olmak üzere sex hormonlarıyla ilişkili olduğunu düşünülmektedir. Üreme organları yanı sıra aralarında T lenfosit, monosit ve makrofajlarında bulunduğu bazı immün hücrelerin yüzeyinde östrojen reseptörleri bulunur. Östrojenin sitokin yapımı, immün hücre aktivasyon ve proliferasyonu aracılığı ile immünolojik etki gösterdiği ortaya konulmuştur.<sup>30</sup>

Hepatit B özellikle erişkinlerde %5 oranında kronikleşmektedir. Halbuki HCV'nin enfeksiyivitesi yüksektir ve %80-90 oranında kronikleşmektedir. HBV ve HCV'ye eşit derecede maruz kalan bir grup hastada hastanın immünitesi yeterince iyi ise HBV kronikleşmeden iyileşme olasılığı, öte yandan HCV'nin kronikleşme olasılığı yüksek olacaktır. Dolayısıyla kadınlardaki bu yüksek oran kadınların enfeksiyona daha fazla maruz kaldıklarını düşündürmektedir. HCV'te temel bulaşma yolu kan ve kan ürünleri ile temastır. Alter ve ark.nın çalışmasında kadınlarda HCV sıklığı özellikle aktif seksüel yaşam ve çocuk doğurma dönemlerinin başladığı 20-30 yaşlarında belirgin artmaktadır.<sup>31</sup> González ve ark.nın yaptığı çalışmada ise HCV ile enfekte kişilerin yarıya yakını kan transfüzyonu almış, %13'ünün intra-venoz ilaç kullandığı tespit edilmiştir. %38'lik kısımda ise bilinen bir bulaşma yolu tespit edilmemekle beraber bu vakaların 2/3'ünde cerrahi öyküsü tespit edilmiştir. Cerrahi geçiren vakaların büyük kısmı ise yine kadınlardan oluşmaktadır.<sup>32</sup> Kadınlar doğum, sezeryan ve jinekolojik muayeneler nedeniyle erkeklerden daha fazla cerrahi müdahale ile karşılaşmaktadır. Bu işlemler sırasında viral bulaşmayı gösteren ayrıntılı çalışmalar olmamakla beraber kadınlarda HCV sık-

lığının geçirilen cerrahilerle ilişkili olma olasılığı mevcuttur. Kadınlarda HBV klerensinin daha fazla görülmesi nedeniyle kronik HBV enfeksiyonunun daha az buna karşın HCV'nin daha fazla görüldüğünü düşünmekteyiz.<sup>21</sup>

Genel olarak literatürde HBV ve HCV'nin erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu ile ilgili çalışmalar yanında bizim bulgularımızdaki gibi HBV'nin erkeklerde, HCV'nin kadınlarda daha fazla hastalık nedeni olduğunu destekleyen çalışma-

lar da mevcuttur. Fakat bu çalışmalarda cinsiyet farklılığının nedenlerine yönelik yorum yapılmamıştır.<sup>33-35</sup>

Kadınların erkeklerden daha fazla immün reaktif olmaları seks hormonları ile ilişkili olabilir ve dolayısıyla bu farklılık tedaviye yanıt oranlarında da görülebilir. Bu çalışma sonuçlarına göre cinsiyet farklılığının tedavi seçiminde yeni bir hedef olabileceği ve sex hormonlarının da bu bakımdan araştırılmasının yararlı olacağı kanatındeyiz.

## KAYNAKLAR

- Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11(2):97-107.
- Hepatitis C. global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72(46):341-4.
- Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996; 334(26):1685-90.
- Puro V, Petrosillo N, Ippolito G. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. *Am J Infect Control* 1995;23(5):273-7.
- Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998;47(RR-19):1-39.
- Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):173-8.
- Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-16):1-31.
- McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2005;25 (Suppl 1):3-8.
- Fang JN, Jin CJ, Cui LH, Quan ZY, Choi BY, Ki M, et al. A comparative study on serologic profiles of virus hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2001;7(1):107-10.
- Lee CM, Lu SN, Changchien CS, Yeh CT, Hsu TT, Tang JH, et al. Age, gender, and local geographic variations of viral etiology of hepatocellular carcinoma in a hyperendemic area for hepatitis B virus infection. *Cancer* 1999; 86(7):1143-50.
- Hann HW, Hann RS, Maddrey WC. Hepatitis B virus infection in 6,130 unvaccinated Korean-Americans surveyed between 1988 and 1990. *Am J Gastroenterol* 2007;102(4):767-72.
- McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151(4):599-603.
- Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;144(10):705-14.
- Strader DB, Seeff LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(4):324-8.
- Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2007;6(6):366-72.
- Perrillo R, Nair S. Hepatitis B and D. Berenguer M, Wright TL. Hepatitis C. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006.p.1647-708.
- Ahmed A, Keeffe EB. Hepatitis C virus infection. In: Yamada T, ed. *Textbook of Gastroenterology.* 5<sup>th</sup> ed. Oxford: WB Saunders; 2009. p.2112-39.
- Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000;31(1):241-6.
- Heintges T, Wands JR. Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. *Hepatology* 1997;26(3):521-6.
- Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34(6):1329-39.
- Cook IF. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccine* 2008;26(29-30):3551-5.
- Klingström J, Lindgren T, Ahlm C. Sex-dependent differences in plasma cytokine responses to hantavirus infection. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15(5):885-7.
- Grossman C. Possible underlying mechanisms of sexual dimorphism in the immune response, fact and hypothesis. *J Steroid Biochem* 1989;34(1-6):241-51.
- Clark IA. The advent of the cytokine storm. *Immunol Cell Biol* 2007;85(4):271-3.
- Kash JC, Tumpey TM, Proll SC, Carter V, Perwitasari O, Thomas MJ, et al. Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus. *Nature* 2006;443(7111):578-81.
- Kobasa D, Jones SM, Shinya K, Kash JC, Copps J, Ebihara H, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature.* 2007;445(7125):319-23.
- Klein SL. The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(6): 627-38.
- Moore SL, Wilson K. Parasites as a viability cost of sexual selection in natural populations of mammals. *Science* 2002;297(5589):2015-8.

29. Melnick JL. Hepatocellular carcinoma caused by hepatitis B virus. In: Evans SA, Kaslow RA, eds. *Viral Infections of Humans, Epidemiology and Control*. 4<sup>th</sup> ed. New York: Plenum Publishing CO; 1997. p.969-77.
30. Bird MD, Karavitis J, Kovacs EJ. Sex differences and estrogen modulation of the cellular immune response after injury. *Cell Immunol* 2008;252(1-2):57-67.
31. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341(8):556-62.
32. González R, Soza A, Hernández V, Pérez RM, Alvarez M, Morales A, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in Chile. *Ann Hepatol* 2005;4(2):127-30.
33. Koulentaki M, Spanoudakis S, Kantidaki E, Drandakis P, Tzagarakis N, Biziagos E, et al. Prevalence of hepatitis B and C markers in volunteer blood donors in Crete. A 5-year study. *J Viral Hepat* 1999;6(3):243-8.
34. Fejza H, Telaku S. Prevalence of HBV and HCV among blood donors in Kosovo. *Virologia* 2009;6:21.
35. Aktaş F. [Hepatitis B: Roads contamination path and prevention]. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2001;12(2):57-60.