



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HBsAg POZİTİF HASTALARDA
HASTALIK KAYNAKLI GENEL İYİLİK
HALİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melike ŞAHİNER

Antalya, 2018



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HBsAg POZİTİF HASTALARDA
HASTALIK KAYNAKLI GENEL İYİLİK
HALİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melike ŞAHİNER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dilara İNAN

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Antalya, 2018

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli hocalarıma sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasındaki desteklerinden dolayı başta değerli hocam Prof.Dr. Dilara İNAN olmak üzere Tıp Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Yeşim ŐENOL'a, Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Meltem AKDEMİR'e ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan canım eşime, her türlü yorgunluk ve sıkıntıda bana mutlu olabilmeyi öğreten küçük kızıma ve her zaman yanımda olan aileme de sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Virüsü	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Mikrobiyolojik özellikleri	4
2.1.2.1. Hepatit B virüsünün yapısı	4
2.1.2.2. Hepatit B virüsünün genomik özellikleri	5
2.1.2.3. Hepatit B virüsünün yaşam döngüsü	6
2.2. Epidemiyoloji	8
2.3. Hepatit B Virüsünün Bulaşma Yolları	11
2.3.1. Vertikal / perinatal bulaş	11
2.3.2. Horizontal bulaş	12
2.3.3. Cinsel yolla bulaş	12
2.3.4. Parenteral / perkütan bulaş	13
2.3.5. Nozokomiyal bulaş	13
2.4. Hepatit B Enfeksiyonu İmmünpatogenezi	15
2.5. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Fazları	16
2.6. Klinik	18
2.6.1. Akut hepatit B	18
2.6.2. Kronik hepatit B	19
2.7. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı	20
2.7.1. Biyokimyasal testler	20
2.7.2. HBV DNA düzeyi	20

2.7.3. Karaciğer biyopsisi	21
2.7.4. HBsAg kantitasyonu	21
2.8. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi	22
2.8.1. Akut hepatit B tedavisi	22
2.8.2. Hepatit B reaktivasyonunun tedavisi	22
2.8.3. Kronik hepatit B tedavisi	23
2.8.3.1. Interferon / Pegile-Interferon Alfa (PEG-IFN α)	24
2.8.3.2. Nükleos(t)id analogları (NA)	25
2.8.3.3. Kronik hepatit B tedavisinin süresi	25
2.8.3.4. Tedaviye uyum	26
2.9. Kronik Hepatit B ile Psikiyatrik Hastalıkların İlişkisi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Araştırma Örnekleme	29
3.2. Toplanan Veriler	29
3.3. İstatistiksel Analiz ve Bulgular	30
4. BULGULAR	31
4.1. Sosyodemografik Veriler	31
4.2. Hastaların Kronik Hepatit B Hastalığıyla İlgili Özellikleri	33
4.3. Hastaların GSA-12 Değerleri	35
4.3.1. Cinsiyete göre GSA-12 puanı	35
4.3.2. Öğrenim durumuna göre GSA-12 puanı	35
4.3.3. Gelir durumuna göre GSA-12 puanı	36
4.3.4. Yaşa göre GSA-12 puanı	37
4.3.5. Medeni duruma göre GSA-12 puanı	37
4.3.6. Alışkanlıklara göre GSA-12 puanı	37
4.3.7. Çevrenin hastalığını bilme durumuna göre GSA-12 puanı	37
4.3.8. Tedavi süresine göre GSA-12 puanı	37
4.3.9. HBV DNA düzeyine göre GSA-12 puanı	37
4.3.10. Ailedeki hepatit öyküsüne göre GSA-12 puanı	38
4.3.11. Hastalık süresine göre GSA-12 puanı	38
4.3.12. Bulaşma yoluna göre GSA-12 puanı	38
4.3.13. Ek hastalık durumuna göre GSA-12 puanı	39

4.3.14. Hastalığın evresine göre GSA-12 puanı	39
4.3.15. Tedavi alma durumuna göre GSA-12 puanı	39
4.3.16. Son altı ayda ALT düzeyine göre GSA-12 puanı	39
4.3.17. HBV göstergelerine göre GSA-12 puanı	39
4.3.18. Biyopsi sonucuna göre GSA-12 puanı	39
4.3.19. Psikiyatrik hastalık öyküsüne göre GSA-12 puanı	39
4.4. Hastaların Algılanan Sağlık Sonuçları	40
4.4.1. Cinsiyete göre algılanan sağlık durumu	40
4.4.2. Yaşa göre algılanan sağlık durumu	40
4.4.3. Medeni duruma göre algılanan sağlık durumu	40
4.4.4. Evde birlikte yaşadığı kişi sayısına göre algılanan sağlık durumu	41
4.4.5. Sürekli yaşanılan yere göre algılanan sağlık durumu	41
4.4.6. Gelir durumuna göre algılanan sağlık durumu	41
4.4.7. Eğitim durumuna göre algılanan sağlık durumu	41
4.4.8. Çevrenin hastalığını bilme durumuna göre algılanan sağlık durumu	41
4.4.9. Alışkanlıklar ve algılanan sağlık durumu	41
4.4.10. Eşlik eden hastalık olmasına göre algılanan sağlık durumu	41
4.4.11. HBV DNA düzeyine göre algılanan sağlık durumu	42
4.4.12. Hastalık süresine göre algılanan sağlık durumu	43
4.4.13. Bulaşma yoluna göre algılanan sağlık durumu	43
4.4.14. Hastalığın evresine göre algılanan sağlık durumu	43
4.4.15. Tedavi alma durumuna göre algılanan sağlık durumu	43
4.4.16. Tedavi süresine göre algılanan sağlık durumu	43
4.4.17. Son altı aydaki ALT düzeyine göre algılanan sağlık durumu	43
4.4.18. HBV göstergelerine göre algılanan sağlık durumu	44
4.4.19. Biyopsi sonucuna göre algılanan sağlık durumu	44
4.4.20. Psikiyatrik hastalık öyküsüne göre algılanan sağlık durumu	44
4.4.21. Ailede hepatit öyküsüne göre algılanan sağlık durumu	44
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	53
7. ÖZET	55

8. ABSTRACT	56
9. KAYNAKLAR	57
10. EKLER	71
Ek 1. Etik Kurul Onayı	71
Ek 2. Anket Formu	72



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD	The American Association for the Study of Liver Diseases (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Birliği)
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AFP	Alfa – Fetoprotein
AHB	Akut Hepatit B
ALP	Alkalin Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
APASL	The Asian Pacific Association for the Study of the Liver
BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
cccDNA	Covalently Closed Circular (Kovalan Bağlarla Kapanmış Halkasal) DNA
CDC	Center for Diseases Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
CTP	Child-Turgot Pugh
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DR	Direct Repeats
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GGT	Gamma Glutamil Transferaz
GSA	Genel Sağlık Anketi
HBcAg	Çekirdek Antijeni
HBsAg	Viral Yüzey Antijeni
HBV	Hepatit B Virus
HCV	Hepatit C Virüsü
HDV	Hepatit Delta Virüsü

HIV	Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmünyetmezlik Virüsü)
HSK	Hepatosellüler Karsinom
IFN	Interferon
KHB	Kronik Hepatit B
KHC	Kronik Hepatit C
MELD	Model For End Stage Liver Disease
NIH	National Institutes of Health (ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü)
NA	Nükleos(t)id Analogları
ORF	Open Reading Frame (Açık Okuma Çerçevesi)
pgRNA	Viral Pregenom RNA
PT	Protrombin Zamanı
rcDNA	Relaxed Circular (Gevşek Sirküler) DNA
SP	Sağlık Personeli
VHSD	Viral Hepatitle Savaşım Derneği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil

Sayfa

2.1. Kronik hepatit B'nin doğal seyri

18



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. HBV'nin bulaşma yolları ve epidemiyolojisi	10
4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri	31
4.2. Hastaların ruhsal özellikleri	32
4.3. Hastaların zararlı alışkanlık özellikleri	32
4.4. Hastaların kronik hepatit B hastalığı ile ilgili özellikleri	33
4.5. Hastaların HBV tetkik ve tedavi özellikleri	34
4.6. Hastaların GSA-12 puanı değerleri	35
4.7. GSA puanının cinsiyete göre karşılaştırılması	35
4.8. GSA-12 puanının öğrenim durumuna göre karşılaştırılması	36
4.9. GSA-12 puanının gelir durumuna göre karşılaştırılması	36
4.10. GSA-12 puanının son altı aydaki HBV DNA düzeyine göre karşılaştırılması	38
4.11. GSA-12 puanının ailedeki hepatit öyküsüne göre karşılaştırılması	38
4.12. Algılanan sağlık durumunun cinsiyet açısından karşılaştırılması	40
4.13. Algılanan sağlık durumunun ek hastalık olma açısından karşılaştırılması	42
4.14. Algılanan sağlık durumunun son altı ayda HBV DNA düzeyi açısından karşılaştırılması	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ve morbiditeleri küresel bir sağlık problemidir (1). Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri HBV ile karşılaşmıştır ve bugün 350-400 milyon kişi HBV yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcısıdır (2). Türkiye'deki verilere göre ise, ülkemizde 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu bildirilmiştir. Türkiye HbsAg prevalansı açısından değerlendirildiğinde, orta endemik ülkeler arasında (%2-7) yer almaktadır (3).

Çok sayıda çalışma kronik hepatitli hastalarda psikiyatrik bozuklukların normal popülasyondan daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur (4, 5). Kronik hepatitli bir hastada, psikiyatrik bozukluğun tedavi edilmemesi hastanın antiviral tedavi uyumunu etkileyecek ve hastalığın gidişinin kötüleşmesine neden olacaktır, aynı zamanda hastanın aile, meslek ve sosyal alandaki işlevlerini de olumsuz yönde etkileyecektir. Kronik hepatitli hastalarda görülen psikiyatrik bozukluklar ve alkol/madde kullanımı bozuklukları, hastaların yaşam kalitesinde de azalmaya neden olmaktadır (6). Tedaviden önce psikiyatrik hastalık tanısı konulmuş olan veya alkol/madde kullanımı nedeniyle antiviral tedavisi ertelenen hastalarda daha geç dönemde tedavi başlanması tedaviye uyumu etkilemekte ve bu hastaların tedaviyi bırakma oranları anlamlı şekilde daha yüksek olmaktadır. Kronik hepatitler ile psikiyatrik hastalıklar ve alkol/madde kullanım bozukluklarının birlikte sık görülmesi nedeniyle kronik hepatitli hastaların takip ve tedavileri sırasında psikiyatristlerin de katılımının gerekliliği vurgulanmaktadır (7).

KHB ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki birden fazla koşuldan etkilenmektedir. Bunlar arasında kişinin kronik bir hastalığının olmasının getirdiği ruhsal-toplumsal yük, sosyodemografik özellikler, karaciğerde oluşan nekroinflamatuvar aktivite, hastanın tedavi alıp almadığı, hastalığın seyri, ek hastalıkları olması, alkol, sigara, madde kullanımı, psikiyatrik hastalığının olmasının etkileri sayılabilir (8).

Genel Sağlık Anketi-12 (GSA-12) psikotik olmayan depresyon ve bunaltı belirtilerinin saptanmasında güvenle kullanılabileceği belirtilen, kendi kendine yönetilebilen, psikolojik sıkıntıyı ölçen bir anket çalışmasıdır. Ruhsal hastalıkları

inceleyen toplumsal çalışmalarda ilk aşama tarama testi olarak kullanılmaktadır (9, 10).

Algılanan sağlık anketi; genel sağlık durumunu belirtmek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir anket çalışmasıdır. Subjektif bir sağlık göstergesidir ve bireylerin kendi sağlıklarını nasıl değerlendirdiklerini göstermektedir. Ölüm, hastalık gibi objektif sağlık göstergeleri ile yakından ilişkili olduğu için sağlık durumunun değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (11). Sorulan soru "Genel olarak sağlığınız son 15 gün içinde nasıldı?" şeklindedir. Yanıtlar "mükemmel", "çok iyi", "iyi", "orta", "kötü" biçiminde alınmaktadır (12).

Ülkemizde ve dünyada HBsAg pozitif hastalarda depresyon ve anksiyete gibi psikolojik morbiditeleri tespit etmede çeşitli ölçekler kullanılmış olup, bu amaçla bu hasta grubunda ilk defa tarafımızca GSA-12 ve algılanan sağlık anketi kullanılmıştır.

HBsAg pozitif hastalarda hastalık süresinin uzun olması, beraberinde komplikasyonların gelişmesi ve psikolojik morbidite yaşam kalitesini, tedaviye uyumu ve hastalığın prognozunu etkilemektedir. Bu çalışmada, GSA-12 ve algılanan sağlık anketi ile bu hasta grubunda iyilik hali değerlendirilerek, psikolojik morbiditeyi erken saptamak, gerekli önlemleri almak, hastanın tedavi uyumunu arttırmak ve iyilik halini etkileyen faktörleri incelemek amaçlanmıştır. HBsAg pozitif saptanmış ve polikliniğimize başvuran hastalarda GSA-12 ve tek soruluk algılanan sağlık anketi yapılmış olup, hastaların dosyalarından klinik ve laboratuvar bilgileri kayıt altına alınmıştır. Hastalar inaktif asemptomatik taşıyıcı, IFN tedavisi almış, yanıt alınmış ve takipte olan hastalar, IFN tedavisi almış, nüks olmuş ve oral antiviral tedavi alan hastalar, tanı konulduğundan beri aynı oral antiviral tedaviyi kullanan hastalar ve tanı konularak tedavi başlanıp, daha sonra tedavi değişikliği gereken hastalar olarak alt gruplara ayrılarak, hastalıkla ilgili klinik, laboratuvar ve demografik verilere göre hasta grupları arasındaki ilişkinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

2.1.1. Tarihçe

Viral hepatit ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda tanımlanmış, Hipokrat epidemik (enfeksiyöz) sarılığın tarif etmiş ve tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür. Bu salgınların çoğu muhtemelen hepatit A virüsüne bağlı olduğu halde HBV'nin epidemik bulaş kan ve kan ürünleri kullanımının yaygın olduğu yerlerde gözlenmeye başlamıştır (13). Direkt kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında Lurman tarafından tanımlanmış, Bremen'de çiçek aşısı yapılan 1289 tersane işçinin 191'inde aşı uygulamasından sonra, birkaç hafta ile 8 ay arasındaki süre içinde sarılık ortaya çıktığı saptanmış, aşılanmamış kişiler ise sağlıklı kalmışlardır (14). HBV'nin tarihçesinde 1965 yılı dönüm noktasıdır. Hepatit araştırmalarında bu tarihe kadar olan süre "gümüş çağ" bundan sonraki dönem ise "altın çağ"dır. National Institutes of Health (NIH)'da serum proteinlerinde kalıtsal polimorfizmi araştıran Blumberg ve arkadaşları Avustralyalı bir yerlinin serumunda, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış bir hastanın serumu ile agar jelde presipitasyon veren bir antijen bulunduğunu göstermişler ve günümüzde "hepatit B yüzey antijeni" (HBsAg) olarak bilinen bu proteine "Avustralya antijeni-Au antijeni" adını vermişlerdir. Dane ve arkadaşları 1970'de HBV'nin kısmen saflaştırılmış preparatlarının elektron mikroskopik incelemelerinde üç değişik partiküle rastlamışlardır. Bunlardan enfektif özelliğe sahip, 42 nm çapında olanlara "Dane partikülü" adı verilmiş ve sonraki yıllarda, kor antijeni, DNA polimeraz ile viral DNA tanımlanmıştır (15,16). Özellikle son 40 yıldaki gelişmeler virüsün tanı, tedavi ve korunmasında önemli katkılar sağlamıştır. Bu sayede HBV'den korunmak için 1981 yılında plazma kökenli aşı kullanıma sunulmuştur. 1986 yılından itibaren ise daha güvenli olan rekombinant aşılar kullanılmaya başlanmıştır (17).

HBV enfeksiyonu, bütün dünyada sık görülen ciddi seyirli bir karaciğer hastalığıdır. Günümüzde dünya nüfusunun yaklaşık %5'inde KHB enfeksiyonu saptanmıştır. Ülkemizde akut ve kronik karaciğer hastalıklarının en başta gelen

nedeni HBV enfeksiyonudur; HBsAg taşıyıcılığı %5-8, kronik karaciğer hastalıklarında HBsAg pozitifliği %40-70 oranındadır (18,19).

2.1.2. Mikrobiyolojik özellikleri

2.1.2.1. Hepatit B virüsünün yapısı

HBV, bilinen en küçük (42 nm çapında), zarflı DNA virüsleri olan Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus cinsinde yer alan bir virüstür. HBV sadece insan ve şempanzeleri enfekte etmektedir. Yüksek doku ve tür özgüllüğü yanında kendine özgü genomik organizasyonu ve asimetrik replikasyon mekanizması HBV'nin karakteristik özellikleridir. Hepadnavirüsler genom replikasyonunda revers transkripsiyonu kullandıkları için, retrovirüslerle uzaktan ilişkili kabul edilirler (20).

HBV, hepatositlere olan tropizmi nedeniyle karaciğerde replike olur ve klinik hepatite yol açar. HBV genomu 3200 bp uzunluğunda ve kısmen çift sarmallı DNA yapısındadır. Konak hücreden kazanılan lipid zarf üzerinde viral yüzey antijeni (HBsAg) bulunur. Virüsün kapsidi 27 nm çapında ikozahedral simetride olup; çekirdek antijeni (HBcAg), viral genom ve polimeraz enzimi içerir (21, 22).

HBV ile enfekte hastaların kanında elektron mikroskobu ile üç ayrı viral partikül saptanmıştır. 42-47 nm çapındaki yuvarlak partiküller, tam bir viriyon olup, enfeksiyöz kabul edilen Dane partikülleridir. Bu partiküller 25-27 nm çapında elektron yoğun bir çekirdek ve yaklaşık 7 nm kalınlığındaki lipid zarf yapısı nedeniyle çift katmanlı olarak görünür. HBV yüzey antijeninin farklı formlarını (küçük ve orta yüzey antijenleri) içeren 17-25 nm çapında ve değişken uzunluktaki filamentöz yapılar ile 17-25 nm çapındaki küçük yuvarlak partiküller viral nükleik asit içermediklerinden enfeksiyöz değildir. Virüs replikasyonu sırasında fazla miktarda üretilen yüzey antijenlerini taşıyan ve oldukça immünojenik olan bu partiküllere karşı da nötralizan antikorlar sentezlenir (23-25). Yuvarlak partiküllerin kandaki konsantrasyonu 10^{14} partikül/ml'ye ulaşabilir. KHB enfeksiyonunda kandaki virüs konsantrasyonu ise 10^9 viriyon/ml kadardır (26).

Dane partiküllerinin sadece 7 nm kalınlığındaki dış bölgesi lipid tabakası içine entegre olmuş HBsAg'den meydana gelir ve bu tabakanın altında 28 nm çapındaki "Core" bölgesi bulunur. Dış tabaka non-anyonik deterjanlara duyarlıdır. "Core" bölgesi anti-HBs antikoru ile reaksiyon vermez, anti-HBc ile reaksiyon verir. Normalde kanda çıplak "core" partikülü bulunmadığından, serolojik olarak HBcAg kanda tespit edilemez (27, 28).

2.1.2.2. Hepatit B virüsünün genomik özellikleri

HBV genomu kısmen çift iplikçikli, sirküler ayrıca kovalent olarak kapalı olmayan yapıda, yaklaşık 3200 bp uzunluğundadır. Pozitif polariteli iplikçik, negatif iplikçikten daha kısadır ve değişken uzunluktadır. Negatif ve pozitif iplikçikler 5' ucundaki hidrojen bağları ile bir arada tutulur. İplikçiklerin 5' uçları arasındaki 244 bp'lik bölgede her iki iplikçik üzerinde "Direct repeats 1 (DR1)" ve "Direct repeats 2 (DR2)" olarak tanımlanan, 10-12 nükleotidlik benzer diziler bulunur. Negatif iplikçik 5' ucunda DR1 ve 3' ucunda DR2 dizileri bulunur. Pozitif iplikçik sentezinin D2'den başlaması nedeniyle DR1 ve DR2 dizileri, iplikçik 5' ucunda yer alır. Negatif iplikçik 5' ve 3' uçları arasında kısa bir aralık bulunur. Pozitif iplikçik 5' ucunda kovalen bağlı, 18 nükleotid uzunluğunda, pregenomik RNA'dan oluşan oligonükleotid RNA bulunur. Viral genomun bu yapısı relaxed circular (rcDNA) olarak adlandırılır. Viral genom, olgun viriyon içinde bulunan rcDNA formu haricinde, replikasyon sırasında covalently closed circular DNA (cccDNA) olarak isimlendirilen yeni oluşan kapsidlerin içinde polimeraz enzimi ile birlikte bulunan pregenomik RNA (pgRNA) formu halinde bulunur. Çekirdek içinde viral yaşam döngüsünün sağlanması ve prodüktif HBV enfeksiyonu gelişimini, yani enfeksiyonun sürdürülebilir olmasını sağlayan, cccDNA'nın oluşumudur (26, 29).

HBV proteinlerini sentezlerken aynı genomik diziler, kayan çerçeveler esasına göre farklı açık okuma çerçeveleri (Open Reading Frame=ORF) olarak kullanılır. Genomdaki nükleotid dizileri, mRNA sentezi için kullanılır. Aynı zamanda aynı ORF içinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur. Böylece birbiri ile ilişkili, birden fazla protein sentezi sağlanmış olur. HBV'nin dış kılıfı üzerinde üç çeşit protein bulunur. Küçük protein HBsAg'yi, ortanca protein Pre-S2'yi ve

büyük protein ise Pre-S1'i oluşturur (30, 31). Bunlar okuma işleminin başladığı yere göre;

1. Büyük protein (Large Protein: L): Okuma birinci kodundan başlarsa, S geninin ön kısmındaki, 389 aminoasitlik, Pre-S1+Pre-S2+S bölgelerine ait "Large Protein" olarak okunur.
2. Orta Protein (Middle Protein: M): Okuma ikinci başlangıç kodundan başlarsa, Pre-S2+S bölgelerine ait "M Protein" olarak okunur ve 281 aminoasit içerir.
3. Küçük Protein (Small Protein: S): Okumanın üçüncü kodundan başlamasıyla, 226 aminoasitlik "S Protein" okunur (28, 32).

C Geni: Okumanın başladığı bölgeye göre 183 aminoasitlik HBcAg veya 212 aminoasitlik HBcAg prekürsörü olan polipeptidi ve HBeAg polipeptidi sentezlemektedir. HBcAg kanda sadece Dane partikülleri içinde bulunmaktadır. HBeAg'nin immünotolerans oluşumunda rol aldığı görülmüştür (32).

P Geni: Genomun 3/4'ünü oluşturup reverse transkriptaz aktiviteye sahip olan DNA polimerazı kodlar. P geni replikasyonun belli bölümlerinde regülatör rolü oynar.

X Geni: Bu gen transkripsiyonel ve transaktivatör görevi olan X proteinini kodlar. X proteininin HBV genomunda spesifik bir bölgeyi etkileyip, tüm viral genlerin ekspresyonunu stimüle ettiği düşünülmektedir (33).

2.1.2.3. Hepatit B virüsünün yaşam döngüsü

HBV'nin tek kanıtlanmış replikasyon bölgesi hepatositler olup, lenfositlerdeki replikasyon da virüs persistansı için ikincil bir rezervuar olabilir. HBV reseptör aracılı olarak hepatosite girdikten sonra viriyon çekirdeğe gider ve viral DNA cccDNA molekülüne dönüşerek bir minikromozom fonksiyonu görmeye başlar. cccDNA'nın transkripsiyonuyla viral RNA molekülleri, RNA translasyonu da gen ürünleri sentezlenmektedir. Sitoplazmada enkapsidasyonun ardından revers transkripsiyon gerçekleşerek, viriyon morfogenezi ile yeni viriyonlar salınmaktadır. Replike olan progeni, HBV çekirdeğe dönerek cccDNA havuzunu zenginleştirebilir.

Virüsün hücre içine girmesi

HBV enfeksiyonundaki ilk adımın, hücre tipine bağlı olmayan ve hepatositler dışında diğer hücrelerde de bulunan, heparan sülfat proteoglikanlarına tutunmayla başladığı düşünülmekte, bu ilk ve geri dönüşümlü olabilen tutunmayı virüsün hepatositlerde bulunan henüz tanımlanmamış özgül hepatosit reseptörlerine geri dönüşümsüz tutunması izlemektedir. Hepatositlerde bu özgül reseptörlerin olası varlığı, Hepadnaviridae üyelerinin hepatotropizmini açıklamaktadır. Buna ek olarak HBV'nin hepatositlere bazolateral membrandan girdiği ve hücre polarizasyonunun tutunmada önemli rol oynadığı bildirilmiştir (34, 35).

Bu adım olasılıkla virüsün aktivasyonunu da gerektirmektedir ve büyük zarf proteini preS1'in amino (N) terminal bölgesinin reseptör bağlanmasını gerçekleştirmede gerekli olduğu düşünülmektedir (34, 36).

Deneyisel çalışmalar HBV'nin endositozla hücre içine alındığı ve ardından endositik vezikülden nükleokapsidin salındığını ya da viral zarfın plazma membranına füzyonu sonrası HBV'nin hepatosite girdiğini düşündürmektedir (37).

Viral tutunmayı takiben membran füzyonu ile nükleokapsid sitoplazmaya girer, pasif difüzyon veya tübüler taşınım ile çekirdeğe taşınır. Viral replikasyon başında viral polimeraz enzimi, pozitif iplikçiğin 5' ucuna tutunmuş kısa RNA dizisinden başlayarak pozitif iplikçiği tamamlar. Daha sonra polimeraz, oligonükleotid RNA ve negatif iplikçikteki 8 nükleotidlik fazla diziler molekülden ayrılır. Her iki iplikçik 3' ve 5' uçlarından birbirine bağlanarak cccDNA yapısı oluşur. Bu yapı viral pgRNA için kalıp görevi görür. Hepatosit içinde DNAGiraz ve topoizomerazların etkisiyle süpersarmal oluşturur ve bir minikromozom halinde kalır. Çekirdek içine girdikten sonra viral yaşam döngüsünün sağlanması ve prodüktif HBV enfeksiyonu gelişmesi, yani enfeksiyonun sürdürülebilir olması cccDNA'nın oluşmasıyla olanaklıdır (38). Sonrasında viral mRNA'ların transkripsiyonu için kalıp oluşturulur. En uzun mRNA ile yeni genomlar, kapsit kor proteinleri ve viral DNA polimeraz üretilir ve sonrasında hücre dışına salınım gerçekleşir (21). HBV genotipi A'dan H'ye kadar 8 farklı grupta tanımlanmıştır.

Ancak son yapılan araştırmalarda J'ye kadar subtip tariflenmiştir (39). Ülkemizde yaygın olarak genotip D görölmektedir (40).

Direnç özellikleri

Kanda bulunan HBV, cansız yüzeyde en az 1 hafta kuruluğa dayanabilir (41). 30-32°C'de saklandığında en az 6 ay, -20°C'de ise 15 yıl enfektivitesini korur. Virus; eter ve asit etkisinde 6 saatte, 98°C'de bir dakikada ve 60°C'de 10 saatte enfektivitesini yitirmektedir. Diğer zarflı virüsler gibi deterjanlarla inaktif olmayan HBV ile kontamine olan materyal %10'luk çamaşır suyu ile dezenfekte edilebilir.

2.2. Epidemiyoloji

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonları, küresel bir halk sağlığı problemidir. Dünyada yaklaşık 240 milyon hepatit B virüsü taşıyıcısı vardır ve yine yaklaşık olarak her yıl 600.000 kişinin HBV'nin neden olduğu siroz ve kanser nedeniyle yaşamını kaybettiği bildirilmektedir. Birçok ülkede efektif aşılama programlarının uygulanmasıyla akut HBV enfeksiyonlarının insidansında önemli bir azalma olmasına rağmen, henüz rutin aşılama programına ulaşamayan ülkelerin varlığı ve yaş nedeniyle rutin aşılama programı dışında kalmış olan kitlelerde HBV, morbidite ve mortalitenin önemli nedeni olmaya devam etmektedir (42).

HBV, sigaradan sonra en önemli ikinci kanserojen olup, fulminan hepatit, siroz ve karaciğer kanseri gibi ölümcül hastalıklara neden olabilmektedir. Bu derece yaygın ve ciddi enfeksiyon hastalığı ile mücadelede başarılı olunması için, epidemiyolojisinin iyi bilinmesi gereklidir. Serumda HBsAg ve Anti-HBs gibi göstergeler sayesinde, HBV enfeksiyonunun prevalansı çok iyi araştırılabilmektedir. HBV enfeksiyonunun yaygınlığı ve bulaş yolları dünyada değişkenlik göstermektedir. HBV göstergeleri ve taşıyıcıların prevalansı dikkate alınarak dünya düşük, orta ve yüksek riskli olarak bölgelere ayrılmıştır. Orta Asya, Güney Asya, Sahraaltı Afrika ve Amazon bölgeleri yüksek endemisite ($\geq 8\%$); Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kuzey Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda düşük endemisite ($> 2\%$) ve Ortadoğu, Doğu Avrupa, Akdeniz havzası ise orta endemisite (2-8%) bölgeleri olarak bilinmektedir (43).

Düşük endemisite ülkelerinden biri olan ABD’de 1990-2006 yılları arasında akut HBV enfeksiyonu insidansında %80 civarında bir azalma görülmüştür ve bu azalma çoğunlukla yenidoğan ve adölesan yaş gruplarında olmuştur (44). Bu ülkede insidans 2007 yılında yaklaşık 100.000’de 1.5 kadardır. Akut HBV enfeksiyonlarının çoğunluğu 25-44 yaş grubundadır ve en önemli risk faktörlerinin damar içi madde kullanımı ile cinsel temas olduğu belirlenmiştir. Bu durum sağlık otoritelerini, bağışıklamadaki hedef yaş gruplarının belirlenmesi ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması konularında harekete geçirmiştir. Ülkenin sağlık istatistikleri kurumu tarafından aşılamanın insidans üzerindeki etkileri incelendiğinde, 6-19 yaş grubunda aşılama ile %1.9’dan %0.6’ya; 20-49 yaş grubunda aşılama ile %5.9’dan %4.6’ya düşüş sağlandığı, 50 yaş üzerinde ise herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (45).

Farklı çalışmalarda, HBV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde doğanlarda kronikleşme oranının, başka bir ülkeye yerleşme durumunda köken aldığı ülkeye benzediği gösterilmiştir. Hastalığın bulaşımında rol oynayan faktörlerden birisi de nüfus göçüdür. (46). Göç yoluyla enfeksiyonun taşınmasına Kanada, Avustralya ve Batı Avrupa ülkeleri gibi düşük endemisite bölgelerinde daha çok rastlanılmaktadır. Bu yüzden 2008 yılı Center for Diseases Control and Prevention (CDC, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) kılavuzunda, HBsAg prevalansının >%2 olduğu bölgelerde doğan kişilerde hepatit B’ye yönelik tarama testlerinin yapılması önerilmiştir (47). Yine aynı kılavuzda, yüksek endemik bölgelerde doğup doğum sonrasında aşılamanı, intravenöz ilaç bağımlıları, homoseksüel erkekler, hemodiyaliz hastaları, HBsAg pozitif anneden doğan bebekler, kanser kemoterapisi ya da organ transplantasyonu uygulanacaklar, etiyolojisi belli olmayan karaciğer enzim yüksekliği olanlara da HBV tarama testlerinin uygulanması gerektiği bildirilmektedir (47). HBV epidemiyolojisi ve bulaşma yolları Tablo 2.1’de belirtilmektedir.

Tablo 2.1. HBV'nin bulaşma yolları ve epidemiyolojisi (1).

	Yüksek	Orta	Düşük
HBV taşıyıcılık oranı	≥ %8	%2-7	≤ %2
Coğrafi dağılım	Güneydoğu Asya, Çin, Pasifik Adaları, Alaska, Sahraaltı Afrika	Akdeniz havzası Doğu Avrupa, Japonya, Güney Amerika, Ortadoğu	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda
Enfeksiyonun kazanılma yaşı	Perinatal / Erken çocukluk	Erken çocukluk	Yetişkin
Enfeksiyonun bulaşma yolu	Anneden bebeğe, Perkütan	Perkütan, cinsel ilişki	Cinsel ilişki, perkütan

Ülkemizdeki epidemiyolojik duruma bakacak olursak, toplam 3.5 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu ve farklı coğrafi bölgelerde farklı prevalans oranlarının söz konusu olduğu saptanmaktadır (48). Ülkemizde çoğunluğu erişkinlerden oluşan normal popülasyonlarda 1976-1997 yılları arasında yapılan değişik çalışmalarda HBsAg ve AntiHBs pozitifliği incelendiğinde, HBsAg pozitifliği ortalama %6.1, anti-HBs pozitifliği ortalama %34.6 olarak bulunmuştur. Daha sonra 2000'li yıllarda yapılan çalışmalarda kitlesel aşılama öncesi ve sonrasında HBV prevalansında önemli bir değişikliğin olmadığı gösterilmiştir. Bu durumun nedenlerinden biri erişkin aşılama çalışmalarının henüz yaygınlaşmamış olmasıdır. Ülkemizde son on yıl içinde toplumun değişik kesimlerindeki kişileri kapsayan çalışmalarda HBsAg pozitiflik oranı %0.7-12 (ortalama %5) olarak bildirilmektedir. Bu çalışmaların birbiriyle karşılaştırılması oldukça zordur, ancak HBsAg pozitifliğinin Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yaşayan kişilerde ve yine bu bölgelerden göç alan yerlerde yaşayanlarda daha yüksek oranlarda olduğu gözlemlenmektedir (49).

Türkiye'de 1999-2009 yılları arasında yayınlanmış olan HBsAg prevalansı ile ilgili toplam 129 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, ülkemizde HBsAg prevalansı %4.57 olarak hesaplanmış ve yaklaşık 3.3 milyon kronik HBV'li kişi bulunduğu tahmin edilmiştir. Popülasyon genişliğine göre bölgesel HBsAg prevalans oranları ise Batı bölgelerde %3.47, İç Anadolu'da %4.86, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da %6.72 olarak hesaplanmıştır (50). Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) ve Türk Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği

(TKAD) tarafından 2008-2011 yılları arasında toplumu bilinçlendirme ve epidemiyolojik değişimi belirleme çalışmaları yapılmıştır. Bu saha çalışmalarına göre; 2008-2011 yılları arasında HBsAg prevalansı sırasıyla %2.4, %1.9, %3, %2.7 olarak belirlenmiştir. HBsAg pozitifliği en yüksek %4.1 oranı ile Güneydoğu Anadolu bölgesinde, en düşük %1.4 oranı ile Ege bölgesinde saptanmıştır (48).

Aynı dernekler, Sağlık Bakanlığı ile işbirliği yaparak, 2009-2011 yılları arasında “Otobüs Projesi”ni gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada çeşitli eğitici sunumlar yapılmış ve tüm coğrafi bölgeleri kapsayacak şekilde gönüllülerden kan örnekleri alınmıştır. Yaklaşık 40.000 üzerinde kan örneği alınarak incelenmiş ve HBsAg pozitifliği %6, anti-HBs pozitifliği ise %16 olarak bulunmuştur. Bu çalışma verisindeki yüksek HBsAg oranının, çalışmaya başvuran kişilerin çoğunlukla daha önceden bilinen kronik HBV enfeksiyonlu hasta gruplarından oluşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (48).

2.3. Hepatit B Virüsünün Bulaşma Yolları

Perinatal (vertikal), enfekte kişilerle temas yoluyla (horizontal), cinsel temasla ve parenteral yolla, kan ya da diğer enfekte sıvılarla temas yoluyla bulaş olabilmektedir. HBV'nin dominant bulaş yolu coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Yüksek prevalanslı bölgelerde perinatal enfeksiyon sık görülmektedir (51, 52). Orta sıklıkla HBV enfeksiyonu görülen yerlerde baskın bulaş şekli özellikle erken çocuklukta olan horizontal bulaştır. Düşük prevalanslı bölgelerde ise korunmasız cinsel temas ve intravenöz ilaç kullanımınıdır (53) (Tablo 2.1).

2.3.1. Vertikal / perinatal bulaş

Vertikal bulaş uterus, doğum sırasında ve doğum sonrasında gerçekleşebilmektedir. Sıklıkla doğum eylemi sırasında bebek vajinal kanaldan geçerken, bebeğin kan ve sekresyonları yutması ile olur. Sezaryen sırasında anne kanı ile temas, plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarıyla teması ile de bulaş olabilir (54). HBeAg pozitif anneden bebeğe geçiş

oranı %90, HBeAg negatif anneden bebeğe geçiş oranı %25'dir. Maternal yüksek HBV DNA seviyeleri embriyoya geçişi arttırmaktadır (55). Profilaktik immunglobulin ve takiben 3 doz aşı uygulaması ile bulaş oranı %5-10'a düşürülebilmektedir (56). Yüksek viremi olan (HBV DNA >10⁶ kopya/mL) annelerde, postnatal aşılama rağmen bulaş %9-10 olabilmektedir (57).

Yapılan çalışmalarda immunprofilaksi ve aşılama yapan infantlara emzirme ile bulaş saptanmamıştır (58, 59). Ancak meme ucu çatlağı olan annelerde emzirmeden kaçınılması ve taşıyıcı annelerin süt bağışında bulunmaması önerilmektedir.

2.3.2. Horizontal bulaş

Aile içinde yakın temasla oluşan bulaşma yoludur. Kan bulaşmış sekresyonlar ile mukoza ya da sağılam olmayan cildin uzun dönemli, sık temasları sonucu oluşabilir. Çocuklar arasında cilt, mukoz membranlar veya başka çocuklarla yakın temas sonrası ufak yaralanmalarla doku bütünlüğünün bozulması sonrasında horizontal yolla bulaşma söz konusu olmaktadır. Ev halkının kullandığı kontamine havlu, diş fırçası, tıraş makinesi, banyo malzemeleri, oyuncaklarla bile bulaşma olabildiğı bildirilmiştir. Bu durumda virüsün diş ortamlarda uzun süre yaşayabilmesi ve cansız yüzeylerde bulunabilmesi rol oynamaktadır (7).

Anne ve çocuk, kardeşler, arkadaşlar arası yakın temaslarda, küçük cilt sıyrıkları, ısırıklar ile bulaş olabileceğı gösterilmiştir (60). Horizontal bulaşta enfeksiyonun kronikleşme riski %8-15'tir. Ülkemizde en yaygın geçiş yolunun horizontal ve vertikal yol olduğı görülmüştür (61).

2.3.3. Cinsel yolla bulaş

HBsAg pozitif kişiyle, korunmasız cinsel temas ile bulaş gerçekleşmektedir. Gelişmiş ölkelerde en sık cinsel yolla bulaş görölmektedir (52). HBV'nin kanın yanı sıra tükürük ve semen gibi vücut sıvılarında bulunması, bu yolun da bulaşmada rol oynayabileceğini göstermiştir. Genital sekresyonlar, kandan daha az konsantrasyonlarda virüs içermelerine rağmen bulaşmaya neden olmaktadır. Bu yolla bulaş, HBV'nin düşük ya da orta endemik olduğı bölgelerde daha sık

görülmektedir. Homoseksüel ilişki, HBV için en riskli bulaşma yoludur. Özellikle rektal mukozadaki travmalara bağlı enfekte kan ve semenle bulaşma olmaktadır. ABD gibi düşük endemisite bölgelerinde bu yolla bulaşma oranı yüksektir ve yeni HBV olgularının %39'undan heteroseksüel, %24'ünden ise homoseksüel cinsel ilişki sorumlu tutulmuştur (58). HBV'nin cinsel yolla bulaşmasının engellenmesi için tek eşlilik ve çiftlerin aşılınması, çok eşlilik söz konusu ise kondom kullanımı gibi uygulamalar önerilmektedir.

2.3.4. Parenteral / perkütan bulaş

HBV'nin parenteral bulaşı denildiğinde, damar içi ilaç bağımlıları, transfüzyon ve diyaliz, akupunktur, sağlık bakımı uygulamaları, dövme, manikür / pedikür gibi işlemler sırasında oluşan bulaştan bahsedilir (44). Bütünlüğü bozulmuş deriye, HBV ile enfekte bireyin kan ve vücut sıvılarının teması risk yaratır. Yapılan bir çalışmada posttransfüzyonel hepatit B oranı %0,6 bulunmuştur (62).

ABD ve Kuzey Avrupa'da damar içi ilaç bağımlılığı, HBV bulaşındaki (%23) en önemli yoldur. Bağımlılık süresinin uzaması, yapılan enjeksiyon sıklığı ve enjeksiyonun hazırlanması sırasındaki araç ve gereçlerin kontaminasyonu ile doğru orantılı olarak artmaktadır. ABD'deki ilaç bağımlılarında her yıl %16 yeni HBV enfeksiyonu söz konusudur (44). Bu grupların taranması, bilgilendirme ve tek kullanımlık şırınga uygulamaları ile bulaşma riski düşürülmeye çalışılmaktadır.

Kan ve kan ürünleri yani transfüzyon yoluyla HBV'nin bulaşımına, yüksek riskli bireylerin kan donörü olarak kullanılmaması, donör sorgulama formları ile yeni ve gelişmiş tarama testlerinin uygulanması sonrasında gittikçe daha az oranda rastlanılmaktadır (62).

2.3.5. Nozokomiyal bulaş

HBV'nin sağlık bakımı ile ilgili uygulamalar sırasında bulaşımına giderek daha yüksek oranlarda rastlanılmaktadır. Bulaşma sıklıkla hastadan hastaya veya hastadan sağlık personeline (SP) enfekte kontamine materyalle ya da iğne batması sonucu gerçekleşmektedir. SP'deki HBV enfeksiyon oranı, HBV'ye karşı aşısız

tüm personelin aşılması, aşısı olmayan ya da aşıya yanıtız SP'ye ise karşılaşma sonrası profilaksinin uygulanmasıyla önemli oranlarda düşmüştür. HBV'ye karşı bağışık olmayan bireylerde bulaşma riski kaynağın HBsAg, HBeAg ve HBV DNA durumuna göre değışmektedir (63).

Nozokomiyal bulaşma sıklıkla uzun süreli sütür atma işlemleri sırasında cerrahların parmaklarındaki kesiler ve eldivendeki yırtıklar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında diyabetik hastalardaki kan şekeri takibi sırasında, EEG için kullanılan subdermal elektrotlar ve ilaç uygulamaları sırasındaki güvenli olmayan girişimler HBV bulaşmasındaki diğerk riskli uygulamalardır (63).

ABD'de Viral Hepatitleri Önleme Komitesi 1993 yılında HBV'yi mesleki bir hastalık olarak kabul etmiş ve ülkenin mesleki güvenlik ve sağıık yetkili kurumu, işverenlerin kan ve diğerk enfeksiyöz materyalle uğraşan sağıık çalışanlarını HBV'ye karşı aşılmasını şart koşmuştur. Ülkemizde de Sağıık Bakanlığı'nın son düzenlemelerine göre HBV için risk grubunda olan sağıık personelinin işe girmeden önce HBV serolojilerine bakılarak ücretsiz aşılanması ve riskli yaralanma sonrası çalıştığı kurum tarafından takipleri yapılmaktadır. CDC 2012 yılında HBV enfeksiyonlarının nozokomiyal bulaşmasının önlenmesinde daha önceki yani 1991 yılındaki kılavuzunu yenilemiştir (64). Buna göre, standart önlemlerin yanında, sağıık çalışanlarından hastalara bulaşmanın önlenmesi için de birtakım önlemler söz konusudur. HBV taşıyan sağıık personelinin viral yükünün 8000 IU/ml üzerinde olması durumunda, personelden hastaya bulaşmanın önlenmesi için sağıık personeline antiviral tedavinin başlanması, yeni kılavuzun önerileri arasındadır (64).

Organ vericileri, HBsAg yönünden rutin olarak taranmaktadır. HBsAg pozitif donörden böbrek ve kornea gibi karaciğerk dışındaki organların nakli sonrasında da bulaşmanın söz konusu olduğu bilinmektedir. Fransa'dan bir raporda, 11.115 kan, organ ve hücre donöründe HBV'ye yönelik tüm göstergeleri negatif olanlarda %0.07 oranında HBV DNA pozitifliğine rastlanıldığı bildirilmiştir (65). Uzmanlar, bu grup hastalarda bu testin maliyet etkinliği konusunda daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmektedir.

2.4. Hepatit B Enfeksiyonu İmmünpatogenezi

HBV enfeksiyonunun seyrini, virüs ile doğal ve adaptif immün yanıtlar arasındaki ilişki belirlemektedir.

İntrasellüler HBV'nin eliminasyonu yalnızca HBV-spesifik sitotoksik T lenfosit (CTL)'in sitolitik aktivitesi ile değil, aynı zamanda karaciğeri infiltre eden T hücreleri ve diğer hücrelerce sentezlenen, başta IFN- γ ve TNF- α olmak üzere, viral gen ekspresyonu ve replikasyonunu baskılayan faktörlerle de ilişkilidir. Hem insanlardaki enfeksiyonlarda hem de hayvan modellerinde karaciğer hasarı ve klinik semptomlar başlamadan önce HBV DNA'nın belirgin biçimde baskılanması ve viral replikasyonun kontrolü bu görüşü desteklemektedir.

Akut HBV enfeksiyonunda HBV antijenlerine karşı CD4 ve CD8 T hücre aracılı yanıtlar periferik kanda kolayca saptanabilir ve viremik hastalarda kronik hastalara göre belirgin ölçüde daha kuvvetlidir. CD4 T hücreleri için en önemli immünojen HBV nükleoproteini iken, CD8 T hücreleri hem yapısal hem de yapısal olmayan HBV antijenleri tarafından uyarılabilir.

KHB enfeksiyonu ve aktif viral replikasyonu olan hastalarda periferik kandaki CD4 ve CD8 T hücreleri, fonksiyonel baskılanma nedeniyle HBV antijen stimülasyonuna yanıt vermez ya da çok az yanıt verir. Bu hastalarda HBV-spesifik CTL'ler ile virüs spesifik olmayan T hücreleri karaciğerde saptanabilir ve hepatosit hasarının patogenezinde önemli rol oynarlar.

HBeAg, HBV'ye karşı neonatal T hücre toleransının patogenezinde önemli rol oynar.

HBV-spesifik CD4 ve CD8 T hücre aracılı yanıtlar akut hepatit tablosunun üzerinden on yıllar geçtikten sonra bile saptanabilir. Dolayısıyla akut hepatit tablosunun iyileşmesi enfeksiyonun eradikasyonu değil, etkin ve kalıcı immün yanıtla kontrolü anlamına gelmektedir.

HBV zarf antijenlerine karşı gelişen antikor yanıtı T hücre bağımlıdır ve serbest viral partiküllerin yok edilmesi ile duyarlı hücrelerde enfeksiyonun önlenmesi yollarıyla virüsün kontrolünde kritik role sahiptir (49).

2.5. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Fazları

Kronik Hepatit B (KHB) tanımı, hepatit B virüsü varlığının ve karaciğerde nekroenflamatuvar aktivitenin 6 aydan fazla devam etmesi ile birlikte HBV DNA'nın anlamlı düzeyde ölçülebilir olması şeklinde ifade edilir ama HBV enfeksiyonunun doğal seyri karmaşıktır. Hastalık seyri enfeksiyonun yaşı, viral faktörler (genotip, viral mutasyonlar, HBV replikasyon düzeyi), konak faktörleri (yaş, cinsiyet ve immün durum) ve ekzojen faktörler (diğer hepatotropik virüslerle birlikteliği veya alkol) gibi birçok faktörden etkilenir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyrini tanımlamak hastalığın sessiz seyretmesi, erken dönemde semptomların bulunmaması ve hastalığın heterojen olması nedeniyle zordur. Ancak gerek hastalığın yönetilmesi gerekse daha iyi terapötik stratejilerin belirlenmesi için bilinmesi gerekmektedir. Rutin pratikte kronik HBV enfeksiyonu hastalığın progresyonuna göre 4 kategoriye ayrılabilir (66):

1- *İmmuntolerans Fazı*: Doğumda ve erken çocuklukta alınan enfeksiyondan sonra ortaya çıkmaktadır. Nadiren geç çocukluk ve erişkin dönemde de görülebilmektedir.

Muhtemelen konakçının immun sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yetersiz immun yanıt ya da intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immun tolerans nedeniyle HBV ile enfekte hepatositlere karşı yeterli immun yanıt gelişmemektedir. Bunun sonucunda HBV aşırı replike olmakta, fakat immun yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Transaminaz değerleri bu nedenle normal kalmaktadır. Bu dönemde karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Bu faz çok düşük spontan HBeAg serokonversiyonu ile birlikte 10-30 yıl sürmektedir. Vakaların çoğunda bilinmeyen bir mekanizma ile "İmmun Tolerans Dönemi" sona erer, immun sistem uyarılır ve hastada "İmmun Klirens Dönemi" başlar.

2- *İmmun Klirens Fazı*: Genellikle adölesan ve erişkin dönemde izlenmektedir. Bu dönemde bilinmeyen nedenlerle immun sistem aniden aktive olur ve HBV ile enfekte hepatositlere karşı bir reaksiyon başlar. Bu faz; hepatit aktivitesinin devamlı olduğu, ALT değerinin üst sınırının 5 katının üzerine kadar yükselme gösterebildiği, akut alevlenmelerle ve bazen hepatik dekompanzasyon

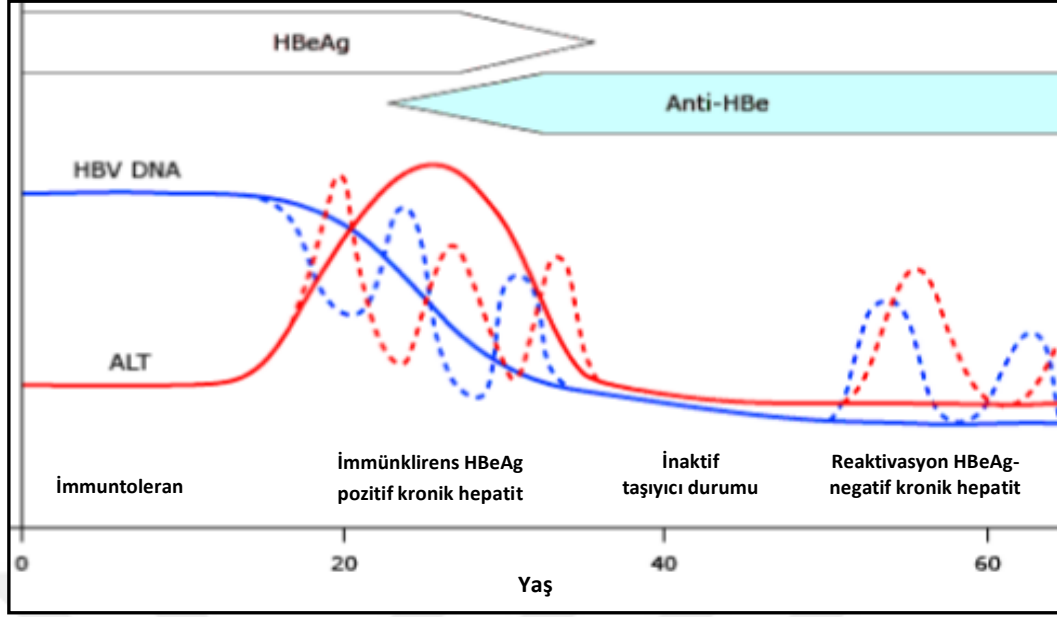
ile sonuçlanabilen fazdır (67). Bazı hastalarda HBeAg'i pozitif olanlarda bu faz fibrozis gelişimi ve siroz ile sonuçlanmaktadır. Ancak çoğu hastada bu dönem HBV DNA'nın kaybolması ve anti-HBe oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Tahmin edilen yıllık spontan HBeAg serokonversiyonu yaş, ALT düzeyi, HBV genotopine bağlı olarak %2-15 olarak belirtilmiştir (68). Genotip A ve B enfekte hastalarda, genotip C ve D ile enfekte olan hastalara göre daha genç yaşlarda HBeAg serokonversiyonu gözlenmektedir (69). HBeAg serokonversiyonunu genellikle klinik remisyon veya inaktif faz takip eder. Bu da normal serum ALT, düşük HBV DNA ve karaciğer histolojisindeki iyileşme ile karakterizedir. HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen kişiler ilerleyici karaciğer hastalığı yönünden daha büyük risk altındadır. Bu hastalar yakından takip edilmeli ve tespit edildiklerinde tedavi edilmelidirler.

3-Non Replikatif Faz (İnaktif Hepatit B Taşıyıcılığı): HBeAg'den anti-HBe serokonversiyonu sonrası non replikatif faz başlar.

HBV DNA titresi yalnızca PCR metodu ile saptanacak düzeyde azalmıştır. Serum ALT düzeyi normal seviyeye iner. Karaciğerde nekroinflamasyon resolüsyonu olur. Bu faz ömür boyu devam edebilir. Fakat hastaların bir kısmında spontan ya da immunsupresyon ile HBV reaktivasyonu gelişir.

4- Reaktivasyon Fazı: HBeAg serokonversiyonundan sonra, %1-4 hastada HBeAg reversiyonu (HBeAg pozitif hepatit) ile veya daha sık olarak "prekor veya bazal kor promoter mutasyonu" (HBeAg negatif kronik hepatit) ile HBV reaktivasyonu geliştiği gözlenmiştir. HBeAg serokonversiyonu sonrası relaps insidansı %2-3 olarak bulunmuştur (70). Erkek cinsiyet, genotip C, 40 yaş sonrası HBeAg serokonversiyonu gelişen hastalarda daha sık relaps olduğu gözlenmiştir (71).

HBeAg'nin erken dönemde serokonversiyonu ve HBeAg pozitif fazın kısa sürmesi uzun dönem remisyon ile ilişkili bulunmuştur.



Şekil 2.1. Kronik hepatit B'nin doğal seyri (72).

2.6. Klinik

HBV enfeksiyonlarına bağlı klinik tabloların asemptomatik hepatit taşıyıcılığından, kronik hepatite kadar değişen formları mevcuttur. Özellikle akut formdan kronik tabloya geçiş, siroz ve hepatosellüler kanserle sonuçlanabilmektedir.

2.6.1. Akut hepatit B

Etkenin alınmasından sonra hastalığın ortaya çıkış süresi ortalama 40-160 gündür. Bu sürenin sonunda yaklaşık üçte iki hastada herhangi bir yakınmanın görülmediği subklinik ya da anikterik form ortaya çıkmaktadır (73). İmmün sistemin matürasyonunu tamamlamamış olduğu bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde sıklıkla bu form görülmektedir. Sadece üçte bir hastada ikterle seyreden klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Klinik tablo 3-10 günlük bir prodromal dönemle başlamaktadır. Bu dönemde halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve kusma yakınmalarının yanında eklem ağrısı, döküntü de olabilmektedir. Skleralarda ve tüm vücutta yaygın ikter ile idrar renginde koyulaşma ve bazen de ona eşlik eden dışkı renginde açılma, sağ üst kadranda ağrısı hastanın genellikle doktora başvuru yakınmalarıdır ve yaklaşık 1-3 hafta arasında devam etmektedir. Kliniğin giderek

kötüleşmesi, karaciğerde hepatositlerdeki ağır nekroz, fulminan hepatit tablosuna neden olabilir. Akut hepatit B (AHB)'li hastaların %0,1-0,5'inde iyileşme döneminde halsizlik ve yorgunluk haftalar hatta bazen aylar sürebilir. Akut yani virüsün hepatositlerde replikasyonunun olduğu dönemde virüs kendine ait antijenleri üretmektedir (HBeAg, HBsAg ve HBcAg). Etken sitopatik bir virüs olmamasına rağmen oluşturduğu karaciğer hasarı immünolojik mekanizmalara bağlıdır (74).

2.6.2. Kronik hepatit B

AHB geçiren bir hastada beklenen iyileşme süresi 6 aydan kısadır. Bu süre (6 ay) sonunda HBsAg pozitifliğinin devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir (75). Bu hastaların bir kısmında sadece HBsAg taşıyıcılığı devam ederken geri kalanlarda hem HBsAg pozitif hem de virus replikasyonu ile beraber karaciğerde hasar da devam eder (76). Taşıyıcılık ile kronik hepatit arasındaki ayırım karaciğerdeki nekroenflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konmasıyla mümkündür. HBsAg pozitif, transaminaz yüksekliği olan kronik bir hastada immunohistokimyasal yöntemlerle hepatositte HBsAg ve HBcAg gösterildiğinde kesin tanı konulur (77). Erişkin dönemde enfekte olunması durumunda kronikleşme riski %5-10 civarında görülmektedir (78). Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir, bu nedenle de hastalar genellikle enfekte olduklarının farkında değildirler. Bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetler oluşabilir (18). Klinik bulgu olarak da sarılık, spider nevus, splenomegali ile küçülmüş veya büyümüş karaciğer görülebilir (16). İmmun kompleksler nedeniyle, karaciğer dışı organların etkilenmesine bağlı olarak poliarteritis nodoza, vaskülitik raş, glomerulonefrit ve poliartralji bulunabilir (79).

Bazı faktörler KHB kliniğinin ağırlığını tahmin etmek için ön belirleyici olarak kabul edilmiştir. Enfekte kişinin ileri yaşta olması, HBV genotip C ile enfekte olması, HBV DNA düzeylerinin yüksek olması, alkol alışkanlığının olması ve Hepatit C Virüsü (HCV), Hepatit Delta Virüsü (HDV) ya da edinsel immün yetmezlik virüsü (HIV) ile koenfeksiyon olması siroza ilerleme riskinin

yüksek olduğunun göstergeleridir. Hepatoselüler Karsinom (HSK)'a ilerleyiş için risk faktörleri ise; erkek cinsiyet, ailede HSK öyküsü, ileri yaş, anti-HBe'nin HBeAg'ye geri dönme öyküsü, siroz varlığı, HBV genotip C ile enfeksiyon, kor promoter mutasyonu ve birlikte HCV enfeksiyonunun varlığı şeklinde sıralanabilir. Bazı çevresel faktörler de kişiden bağımsız olarak siroza ya da HSK'ye ilerleme olasılığını artırabilir. Bu çevresel faktörler aşırı alkol alımı, sigara kullanımı ve aflatoksin gibi karsinojen maddeler ile maruziyet olarak sıralanabilir (67).

KHB'li olgularda transaminaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptanıyor ise hastalık ilerliyor anlamına gelir. Bu ilerlemenin en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özefagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve HSK olarak sıralanabilir. İlerlemekte olan hastaların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroz gelişimi, sirozlu hastaların da %20'sinde HSK tespit edilir (18,78).

2.7. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı

2.7.1. Biyokimyasal testler

Aminotransferazlar (ALT: Alanin aminotransferaz ve AST: Aspartat aminotransferaz), gamma-glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), bilirubin, serum albümin ve globülin, kan sayımı, protrombin zamanı (PT) karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmede kullanılırlar. Genellikle ALT, AST'den daha yüksektir. Hastalık siroza ilerlerse oran tersine döner. Serum albümin düzeyinde progresif düşme ve/veya globülinde artma ve PT'de uzama, sıklıkla eşlik eden trombosit sayısında azalma siroz gelişiminde gözlenen değişikliklerdir (80).

2.7.2. HBV DNA düzeyi

HBV DNA düzeyi hem tanı, hem tedavi kararı, hem de tedavinin izlenmesi için gerekli bir ölçümdür. Bu amaçla sensitivite, spesifisite, doğrulukları ve geniş dinamik aralıkları nedeniyle gerçek zamanlı PCR testleri önerilmektedir. Serum HBV DNA düzeyleri IU/ml olarak ifade edilir. IU/ml olarak verilen değer, kopya/ml'ye çevrilmek istendiğinde 5 ile çarpılmalıdır (80, 81).

2.7.3. Karaciğer biyopsisi

Karaciğerdeki nekroenflamasyon ve fibrozis düzeyini belirlemek, böylece tedavi kararını vermek için kullanılır. İnvazif bir yöntemdir. Ciddi komplikasyon riski oldukça düşüktür (1/4.000-10.000). Önemli olan, özellikle fibrozisi gösterebilecek yeterli miktarda biyopsi örneğinin alınmasıdır. Son yıllarda invazif olmayan yöntemlere ilgi oldukça artmıştır, bunlar arasında serum markerleri ve transient elastografi bulunmaktadır. Transient elastografi sirozun saptanmasında yüksek doğruluk derecesine sahiptir, ancak yüksek ALT düzeyiyle birlikte ciddi enflamasyonu bulunanlarda sonuçlar kafa karıştırıcı olabilmektedir. Karaciğer sertliğinin ölçümünde optimal sınır değer, çalışmalara göre farklılık göstermektedir (80, 82, 83).

2.7.4. HBsAg kantitasyonu

Serum HBsAg'nin kantitasyonu son yıllarda standardize edilmiştir ve klinik kullanımı giderek ilgi çeken bir testtir. Viral replikasyondan çok, aktif cccDNA'nın dolaylı çoğalması ile konak immün sistemi arasındaki dengenin göstergesidir. Özellikle pegile interferonla ilgili çalışmalarda, HBsAg kinetiği ile pegile interferon tedavisine yanıtın tahmin edilebileceği, böylece tedavinin bireyselleştirilebileceği üzerinde durulmuştur (84). Tedavi verilmeyen hastalarda ise HBV enfeksiyonunun fazlarının yorumlanmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir (85). HBsAg kantitasyonu ile entekavire ve tenofovire yanıtı değerlendiren çalışmalar nispeten az olsa da tenofovire ilgili verilerde HBeAg pozitif hastalarda, HBsAg kaybı oluşanlarda oluşmayanlara göre 24. haftada HBsAg düzeyinde başlangıca göre daha fazla düşme saptanmıştır (-2,41'e karşılık -0,20 log₁₀IU/ml) (86). HBeAg negatif olanlarda ise 3. yılda başlangıca göre sınırdan bir düşme görülmüştür. HBsAg kaybı olanlarda bu düşme daha hızlı olmuştur (87). Entekavir alanlarda ise, HBeAg pozitif hastalarda 48. haftada HBsAg düzeyinde düşme olmuş, bu düşmenin özellikle HBeAg kaybı olanlarda daha belirgin olduğu görülmüştür (88).

2.8. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi

2.8.1. Akut hepatit B tedavisi

Özgün bir tedavisi bulunmayan AHB olgularında semptomlara yönelik destek tedavisi yapılmalıdır. Akut enfeksiyon sırasında nükleoz(t)id analogları (NA) ile tedavi verilir verilmemesi konusunda tedavinin etkili olduğunu gösteren çok az veri bulunduğu için bir fikir birliği oluşmamıştır (89, 90). Dolayısıyla antiviral tedavinin AHB olgularının çoğunda endikasyonu yoktur ama sadece aşağıdaki belli hasta gruplarında önerilebilir:

- i. Fulminan hepatitli olgular
- ii. Aşağıdaki kriterlerden ikisine sahip olan ciddi AHB olguları
 - a. Hepatik ensefalopati
 - b. Serum bilirubin değerinin 10 mg/dl'den fazla olması
 - c. INR (international normalized ratio) değerinin 1.6'dan fazla olması (özellikle artış devam ediyorsa)
- iii. Uzamış klinik tablo (semptomların ısrarla devam etmesi veya bilirubinün 4 haftadan fazla 10 mg/dl üzerinde olması)
- iv. İmmün yetmezlikli hastalar, HCV veya HDV koenfeksiyonu veya altta yatan karaciğer hastalığı olanlar

Bu endikasyonlar AHB'nin KHB reaktivasyonundan ayırt edilmesinde de taslağı oluşturmaktadır (89).

AHB tedavisinde hepatik nekroenflamasyon riskini artıracığından interferon kesinlikle verilmemelidir. NA tedavisi başlanabilir. Hastanın klinik durumu düzeldikten sonra ve HBsAg kaybolduktan sonra antiviral tedavi kesilebilir (13, 91, 92).

2.8.2. Hepatit B reaktivasyonunun tedavisi

Hepatit B reaktivasyonu hem HBeAg-pozitif hem de HBeAg-negatif hastalarda gelişebilir (93, 94). Bu reaktivasyon sırasında hastaların bir kısmında akut alevlenme olarak adlandırılan sarılık ve hepatik dekompanzasyon gelişebilir ve kronik hastalık zemininde akut karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir (90).

Hepatit B reaktivasyonu gelişen olgulara yoğun destek tedavisi ve yakın monitörizasyonun yanı sıra komplikasyonların tedavisi gerekir. KHB'nin ciddi reaktivasyonunda immün aktivite çok fazladır ve bu nedenle hepatik dekompanzasyona yol açabileceğinden interferon bazlı tedaviler kontrendikedir. Oral NA'ları tedavide seçenek olarak kullanılabilir. Ciddi reaktivasyonda karaciğer transplantasyonu yaşam süresini uzatır. KHB'nin akut alevlenmesinde, antienflamatuar aktivitesi nedeniyle kortikosteroidler denenmektedir. Yeni bir çalışmada, günde 10 mg intravenöz deksametazon 56 hastaya 5 gün süreyle lamivudin tedavisine ek olarak uygulanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hayatta kalımı etkileyen bağımsız faktör olarak gösterilmiştir (95).

2.8.3. Kronik hepatit B tedavisi

KHB tedavisinde amaç siroz, son dönem karaciğer hastalığı, HSK ve ölüme gidişi önleyerek yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve yaşam süresinin uzatılmasıdır.

Hedefe ulaşmak için öncelikle HBV replikasyonunun sürekli baskılanması gerekir. Bu süreçte KHB'nin histolojik aktivitesinde azalma gerçekleştiğinde, özellikle sirotik olmayan olgularda siroz ve HSK gelişme riski de azalacaktır (96). Ancak, KHB enfeksiyonu tamamen eradike edilememektedir. Bunun nedeni ise enfekte hepatositlerin içinde bulunan, mevcut tedavilerle yok edilemeyip devamlılığını koruyan ve çoğunlukla HBV reaktivasyonlarının da sorumlusu olan cccDNA'dır (97, 98). Dahası, HBV genomu, konak genomuna integre olarak onkojen etki yaratıp HSK gelişmesine yol açabilir (99-101).

Hepatit B enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde esas hedef hastalığın progresyonunu, özellikle siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK'ya ilerlemesini önlemektir. KHB'nin progresyonu için tanımlanan risk faktörleri şunlardır (102):

- HBV DNA veya bazı hastalarda ALT düzeylerinin sürekli yüksek seyretmesi
- Kor ve prekor mutasyonu bulunması (sıklıkla HBV genotip C ve D enfeksiyonlarında)
- Erkek cinsiyet
- İleri yaş

- Ailede HSK öyküsü
- Alkol ve sigara kullanımı
- Alfa-fetoprotein (AFP) yüksekliği
- HDV, HCV ya da HIV koenfeksiyonu

Tedavide en iyi prognozu sağlamak için gerekli olan, viral yükü azaltarak ve hastanın immün yanıtını destekleyerek sağlanan sinerjik yaklaşımdır (103).

Tedavi Endikasyonları

Uygulamadaki kılavuzlarda tedavi kararlarının,

- Hastanın klinik durumuna
- Serum HBV DNA ve ALT düzeylerine
- Karaciğer histolojisine (mümkünse) göre verilmesi önerilmektedir (2, 80, 104).

Tenofovir ile adefovir tedavilerinin karşılaştırıldığı, 348 hastanın izlendiği bir Faz 3 çalışmada, tedavi başlangıcında ve 5 yıl sonrasında yapılan biyopsilerde, olguların %51'inde fibroziste en az 1 derece azalma olduğu ve sirozlu 96 hastanın 71'inde (%74) sirozun gerilediği ortaya çıkmıştır (105).

KHB tedavisi için onay almış ilaçları standart interferon alfa (IFN α), pegile IFN α (PEG-IFN α) ve NA'ları; lamivudin, adefovir dipivoksil, telbivudin, entekavir, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid (TAF) oluşturmaktadır (106, 107).

2.8.3.1. Interferon / Pegile-Interferon Alfa (PEG-IFN α)

IFN hem antiviral hem de immünmodülatör etki gösteren ve bu nedenle daha yüksek oranda HBeAg ve HBsAg kaybına yol açıp daha kalıcı viral supresyona neden olan tedavi alternatifidir. Faz 3 klinik çalışmalarda, pegile interferonun lamivudinle ve lamivudinsiz bir yıllık tedavileri sonunda HBeAg pozitif hastalarda %29-32 HBeAg serokonversiyonu ve tedavi bitiminden 24 hafta sonrasında %3-7 HBsAg kaybı gerçekleşmiştir (108, 109).

Interferonun Yan Etkileri: Parenteral olarak uygulanan IFN α tedavisinin yan etkileri oldukça fazladır. Halsizlik, grip benzeri belirtiler, ruhsal değişiklikler,

kemik iliği supresyonu, otoimmün hastalıkların gelişmesi veya alevlenmesi gibi bulgular yan etkiler arasında sayılabilir.

2.8.3.2. Nükleoz(t)id analogları

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL) ve Asian Pasific Association for the Study of the Liver (APASL) kılavuzlarının başlangıç tedavisi için ortak önerileri PEG-IFN α , entekavir, TDF veya TAF monoterapisidir (2, 80, 104). Ancak APASL kılavuzunda, TDF'in maliyeti ve bazı Asya ülkelerinde TDF'e ulaşım mümkün olmadığı için, tedavi naiv hastalarda birinci seçenek tedavi olarak entekavir, adefovir, telbivudin veya lamivudin önerilmektedir (104). ALT alevlenmesine bağlı hepatik dekompanseasyonu önlemek için APASL kılavuzu, ALT değeri NÜS'nin 5 katından daha yüksek olan hastalara NA kullanımını önermekte ve IFN α önermemektedir (104). Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na (107) göre ise, NA olarak öncelikle entekavir veya TDF tercih edilmelidir. Halen diğer NA ile tedavi almakta olan hastalardan HBV DNA negatifliği devam edenlerde kullanılan ilaçla ilgili bir yan etki veya komplikasyon oluşmadıkça tedaviye aynı şekilde devam edilebilir. Ancak diğer NA'larını almakta olan sirotik hastalarda TDF'e geçiş yapılmalıdır. TAF onaylanmış olup, ülkemizde henüz ruhsatlanmamıştır (107). Dört kılavuz da akut karaciğer yetmezliği olan, dekompanse sirozu veya KBH'nin ciddi alevlenmesi bulunan olgularda IFN α önermemektedir.

2.8.3.3. Kronik hepatit B tedavisinin süresi

Bütün kılavuzlarda PEG-IFN α tedavisi süresi hem HBeAg-pozitif olgularda hem de HBeAg-negatif olgularda 48-52 hafta olarak önerilmektedir (2, 80, 104). Nükleo(z)tid analoglarıyla tedavinin sonlandırılması konusunda ise kılavuzların farklı önerileri bulunmaktadır. Bütün kılavuzlar HBeAg pozitif olgularda HBeAg serokonversiyonu gelişip HBV DNA kaybı gerçekleştikten sonra 6-12 ay konsolidasyon tedavisinin ardından NA'larının kesilebileceğini belirtmektedir (2, 80, 104).

Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na (107) göre; NA için tedavi süresi sirozlu (kompanze veya dekompanze) hastaların oral antiviral tedaviye koşulsuz ve süresiz olarak devam etmesini önermektedir. Sirozu olmayan HBeAg pozitif kronik B hepatitli hastalarda HBeAg serokonversiyonundan sonra tedaviye en az bir yıl daha devam edildikten sonra kesilmesini önermektedir. Siroz olmayan HBeAg negatif KHB'li hastalarda tedavinin, HBsAg negatifliği sağlanmadan kesilmemesi gerektiğini önermektedir (107).

2.8.3.4. Tedaviye uyum

Tedavinin etkili olabilmesi için ilaçların önerildiği şekilde uygulanması şarttır. PEG-IFN α faz 3 çalışmalarında olguların yarısında doz azaltımına gidilmiş, %2-7'sinde tedavi erken sonlandırılmıştır. KHC'deki PEG-IFN α ve ribavirin tedavisinde olduğu gibi, KHB'de de düşük doz veya kısa süren tedavide kalıcı yanıt oranları daha düşük olabilir (106). Nükleoz(t)id analoglarının çok uzun süre kullanılmaları gerektiği için bu ilaçlarla tedavide uyum daha önemli bir unsurdur ve uyumu az olan olgularda ilaç direnci gelişme riski fazladır. Entekavir ve TDF için yapılan faz 3 çalışmalarda, birinci yıl içinde %2 olguda virolojik alevlenme olmuş ancak bunların hiçbirinde ilaca dirençli varyant tespit edilmemiştir ve bu alevlenmelerin tedaviye uyumsuzluk nedeniyle ortaya çıktığına karar verilmiştir. Gerçek yaşamda, klinik çalışmalardan farklı olarak bu ilaçlara uyumun daha az olması muhtemeldir. Çünkü hastalar daha az motive edilmekte, kontroller daha seyrek yapılmakta ve hastaların maliyetleri her zaman karşılanamamaktadır. Bu nedenle bu özel hasta grubuna, tedavi uyumunun tedavi yanıtına ne kadar etkili olduğu hekim tarafından ayrıntılı anlatılmalıdır (49).

2.9. Kronik Hepatit B ile Psikiyatrik Hastalıkların İlişkisi

Ülkemizde hepatit B görülme sıklığı aşı çalışmalarıyla birlikte azalmasına rağmen hala orta endemik ülkeler arasındadır. Özellikle son yıllarda kronik hastalığı olanlarda depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklar sıklıkla görülmektedir. Bazı çalışmalarda çeşitli psikiyatrik belirtilerin hepatitlerle birlikte görülebileceği sonucuna varılmıştır. Bu hastalardaki psikiyatrik bozukluklar tedaviye uyumu ve hastalığın prognozunu etkilemektedir (6, 110).

KHB hastalarında yapılan çalışmalarda karaciğer hastalığının şiddetini ölçen Child-Turgot Pugh (CTP) sınıflaması ve karaciğer son dönem hastalığı modeli (model for end stage liver disease-MELD) puanı ile yaşam kalitesi alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (111, 112). Bianchi ve arkadaşları, 120 kronik karaciğer hastasında CTP sınıflaması ile Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puanları ve Psikolojik Genel İyilik Endeksi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (113). Karaciğer biyopsisi ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların genellikle hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda ve görece küçük örneklemelerle yapıldığı ve sonuçlarının çelişkili olduğu dikkat çekmektedir (8).

Kronik hepatit tedavisinde kullanılan ilaçlar, özellikle interferonun depresyon başta olmak üzere psikiyatrik bozukluklara yatkınlığı artırdığı daha önce bildirilmiştir (114, 115). Ancak interferona bağlı bu etkilerin KHC hastalarında daha belirgin olduğu ve KHB hastalarının interferon tedavisinden daha az etkilendiği de bildirilmiştir (116).

Kronik hepatitlerle psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkide ruhsal-toplumsal etkenlerin etkisiyle ilgili çalışmalar da ilgi çekici sonuçlar vermiştir (8). Birçok çalışmada hepatit C hastalarında depresyon ve anksiyetenin hepatit B hastalarından daha sık olduğu bildirilmişken, Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında bir fark görülmemiştir (117, 118). Aradaki farktan hepatit C hastalarıyla ilgili çalışmaların daha çok depresyon oranlarının yüksek olduğu Avrupalılarda, hepatit B ile ilgili çalışmaların ise Asyalılarda yapılmış olmasının sorumlu olduğu öne sürülmüştür (119). Tayvan'da yapılan bir çalışmada kronik hepatit hastalarında interferon tedavisine rağmen depresyon oranının düşük bulunması da bu bulguyu desteklemektedir (120). Bu nedenle hepatit B ile depresyon arasındaki ilişkinin Türkiye toplumunda belirlenmesi Asya kökenli bir ırk olması bakımından da ayrıca önemlidir (8).

Genel Sağlık Anketi (GSA-12): Genel Sağlık Anketi (GSA), 1972 yılında Goldberg tarafından 60 maddelik olarak geliştirmiş, son haftalarda ortaya çıkmış ruhsal sorunların araştırılması ya da taranması amacıyla birçok dil ve kültüre uyarlanmıştır. GSA; ruhsal hastalıkları inceleyen toplumsal çalışmalarda ilk aşama tarama testi olarak kullanılır. Psikotik olmayan depresyon ve bunaltı belirtilerinin saptanmasında güvenle kullanılabilirliği belirtilirken, psikotik ve

manik hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Daha kısa bir anket elde etmek için yapılan çalışmalar sonucu 30, 28 ve 12 maddelik GSA'lar ortaya çıkmıştır. Türkçe'ye çevrilerek geçerlik güvenirlik çalışması Kılıç tarafından yapılmış ve iç tutarlılığı 84, tekrar test korelasyonu 67 olarak bulunmuştur (9, 10). GSA-12'de 12 soru vardır. Her bir soru son birkaç haftadaki belirtileri sorgular ve dörder seçeneclidir. Anket sorularına verilen yanıtlardan a ve b seçeneklerine "0", c ve d seçenekleri için "1" puan verilmekte ve katılımcılar 0-12 arasında puan alabilmektedir. Araştırmada "2 ve üzerinde" puan alanlar, GSA-12 sonucuna göre ruhsal sorunlar açısından riskli grup olarak kabul edilmiştir (121). Her soru, hiçbir zaman, her zamanki kadar, her zamankinden sık, çok sık olmak üzere 4 seçenekten oluşmaktadır. Mevcut çalışmada 0-0-1-1 GSA tipi puanlama kullanılmıştır. Ankette alınan puan arttıkça ruhsal sağlığın kötüleştiği ve psikiyatrik rahatsızlık olasılığının arttığı kabul edilmektedir (121). Ruhsal sağlık durumunu saptamada kullanılması önerilen GSA-12 ruhsal belirti sayısına dayandığından kişinin ruhsal durumunu ilgilendiren bir ön tanıya olanak tanıyan bir ölçektir. Bu anlamda iki ve daha fazla sayıda belirti veren kişide olası bir ruhsal rahatsızlık olabileceği ve ileri inceleme gerektirdiği bildirilmektedir (10).

Algılanan Sağlık Ölçeği: Genel sağlık durumunu belirtmek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir ankettir. Subjektif bir sağlık göstergesidir ve kişilerin kendi sağlıklarını nasıl değerlendirdiklerini gösterir. Hastalık gibi objektif sağlık göstergeleri ile yakından ilişkili olduğu için sağlık durumunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir ölçektir (11). Sorulan soru "Genel olarak sağlığımız son 15 gün içinde nasıldı?" şeklindedir. Yanıtlar "mükemmel", "çok iyi", "iyi", "orta", "kötü" biçiminde alınmaktadır (12).

Ülkemizde ve dünyada HBsAg pozitif hastalarda depresyon ve anksiyete gibi psikolojik morbiditeleri tespit etmede çeşitli ölçekler kullanılmış olup, bu amaçla bu hasta grubunda ilk defa tarafımızca Genel Sağlık Anketi ve Algılanan Sağlık Anketi kullanılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Örnekleme

Bu çalışma kesitsel nitelikte bir çalışma olarak planlandı. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran HBsAg pozitif olan hastalar arasında yapıldı. Örnek seçimi yapılmadan, 2017 yılı Ocak-Ağustos ayları arasında başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden HBsAg pozitif 100 hasta çalışmaya alındı.

Çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı (Karar tarihi; 28.12.2016, Karar sayısı; 707) (Ek-1).

Çalışma için 12 sorudan oluşan Genel Sağlık Anketi-12, tek soruluk algılanan sağlık anketinin dahil olduğu ve sosyodemografik özellikler ile hepatit B hastalığı hakkında sorular içeren, toplamda 38 sorudan oluşan anket formları hazırlandı.

Çoktan seçmeli 38 sorudan oluşan anket formu ve ayrıca hastaların dosyalarından klinik ve laboratuvar bilgileri kayıt altına alındı. Hastalar anket formlarıyla ilgili önceden bilgilendirilerek, yazılı onamları alındı. Hastalara anket formlarının tez çalışmasında bu hastalık grubunda iyilik halinin değerlendirilerek, psikolojik morbiditeyi erken saptamak, gerekli önlemleri almak, hastanın tedavi uyumunu arttırmak ve bunu etkileyen faktörleri incelemek amacıyla kullanılacağı bilgisi verildi. Hastalar ile karşılıklı birebir soru-cevap şeklinde anket formlarının cevaplandırılması sağlandı ve her bir soruya verilen cevaplar ayrı ayrı değerlendirildi. Ayrıca hastalık ile ilgili diğer veriler için hastaların dosyalarında bulunan klinik ve laboratuvar bilgileri araştırmacılar tarafından kaydedildi.

3.2. Toplanan Veriler

Araştırmanın bağımlı değişkenleri; algılanan sağlık durumu ve ruhsal sağlık durumudur. Algılanan sağlık durumunu ölçmek için, tek soruluk algılanan sağlık anketi ve ruhsal sağlık durumunu ölçmek için GSA-12 anketi kullanılmıştır.

Araştırmanın bağımsız değişkenleri ise: yaş, cinsiyet, geldiği yer (il ve ilçe), ailesi ile birlikte yaşama durumu, öğrenim durumu, gelir düzeyi, sigara, alkol ve

bağımlılık yapıcı madde kullanımı, tedavi alma durumu, tedavi süresi, hastalık süresi, hangi tedaviyi aldığı ve tedavi değişikliği, ek hastalık varlığı, HBsAg durumu, HBsAb durumu, HBeAg durumu, son altı aydaki ALT ve HBV DNA düzeyi, psikiyatrik hastalık öyküsü, ailede hepatit varlığıdır.

Anket Formları: HBsAg pozitif hasta grubunda iyilik halinin değerlendirilerek, psikolojik morbiditeyi erken saptamak, gerekli önlemleri almak, hastanın tedavi uyumunu arttırmak ve bunu etkileyen faktörleri incelemek amacıyla 12 sorudan oluşan Genel Sağlık Anketi-12, tek soruluk algılanan sağlık anketi ve yaş, cinsiyet, medeni durum gibi sosyodemografik özellikler ve hepatit B hastalığı ile ilgili sorular içeren, toplamda 38 sorudan oluşan anket formları hazırlandı (Ek-2).

3.3. İstatistiksel Analiz ve Bulgular

Tanımlayıcı istatistikler ortalama (Ortalama), standart sapma (s. sapma), minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunulmuştur.

İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı tabloların yanı sıra “ki kare analizi” uygulanmıştır. Analizlerde 0,05’den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS-20 paket programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya katılan hastaların %54'ü erkek, %46'sı kadın hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmaya katılan hastaların yaş dağılımları, medeni durumları, eğitim seviyeleri, gelir durumları, evde birlikte yaşadığı kişi sayısı, sürekli yaşadığı yerler Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri.

Özellik	n (100)	%
Cinsiyet		
Erkek	54	54,0
Kadın	46	46,0
Yaş grubu		
18-29 yaş	10	10,0
30-60 yaş	81	81,0
60 yaş ve üzeri	9	9,0
Medeni durum		
Bekar	14	14,0
Dul	4	4,0
Evli	82	82,0
Öğrenim durumu		
Okuryazar değil	1	1,0
İlkokul	24	24,0
Ortaokul	17	17,0
Lise	23	23,0
Üniversite	35	35,0
Gelir durumu		
Gelir giderden az	27	27,0
Gelir gidere eşit	59	59,0
Gelir giderden fazla	14	14,0
Evde birlikte yaşadığı kişi sayısı		
2 ve daha az	14	14,0
2-5 kişi	81	81,0
5 kişiden fazla	5	5,0
Sürekli yaşadığı yer		
İl	63	63,0
İlçe	28	28,0
Köy	9	9,0
TOTAL	100	100

Çalışmaya katılan hastaların ruhsal özellikleri sorusunda; hastaların %6'sı ruhsal açıdan kendini kötü hissettiğini belirtmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %21'i psikiyatrik hastalık öyküsü tariflemektedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların ruhsal özellikleri.

Özellik	n (100)	%
Ruhsal olarak hissettiği durum		
Kötü	6	6,0
Orta	29	29,0
İyi	48	48,0
Çok iyi	13	13,0
Mükemmel	4	4,0
Psikiyatrik hastalık öyküsü		
Var	21	21,0
Yok	79	79,0
TOTAL	100	100

Hastaların zararlı alışkanlıkları değerlendirildiğinde %22'sinin sigara, %9'unun alkol kullandığı tespit edildi. Hastaların hiç birisi damar içi madde kullanmıyordu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların zararlı alışkanlık özellikleri.

Özellik	n (100)	%
Sigara kullanma durumu		
Kullanıyor	22	22,0
Kullanmıyor	78	78,0
Alkol kullanma durumu		
Kullanıyor	9	9,0
Kullanmıyor	91	91,0
Madde kullanma durumu		
Kullanıyor	0	0,0
Kullanmıyor	100	100,0
TOTAL	100	100

4.2. Hastaların Kronik Hepatit B Hastalığıyla İlgili Özellikleri

Hastaların çevresindeki kişilerin hastanın hepatit taşıyıcısı olup olmadığını bilme durumu sorusunu; %72'si evet, %28'i hayır olarak yanıtlamıştır. Hastaların %54'ü ailesinde hepatit B öyküsü olduğunu belirtmiştir. Hastalığın süresi, tedavi süreleri, olası bulaşma yolu, eşlik eden hastalık, hastalığın evresi ile ilgili bulgular Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların kronik hepatit B hastalığı ile ilgili özellikleri.

Özellik	n (100)	%
Çevresindeki kişilerin hepatit taşıyıcısı olduğunu bilme durumu		
Evet	72	72,0
Hayır	28	28,0
Ailede hepatit hastalığı öyküsü		
Var	54	54,0
Yok	46	46,0
Hepatit hastalığının süresi		
0-6 ay	6	6,0
6 ay-1 yıl	2	2,0
1-5 yıl	10	10,0
5 yıldan fazla	82	82,0
Tedavi süresi		
0-6 ay	5	5,0
6 ay-1 yıl	1	1,0
1-5 yıl	29	29,0
5 yıldan fazla	37	37,0
Asemptomatik	28	28,0
Bulaşma yolu		
Bilmiyor	53	53,0
Parenteral-perkütan yol	20	20,0
Cinsel temas	3	3,0
Anneden	19	19,0
Horizontal	5	5,0
Ek hastalığa sahip olma durumu		
Var	28	28,0
Yok	72	72,0
Hastalığın evresi		
Asemptomatik taşıyıcı	33	33,0
IFN almış, yanıtı ve takipte	2	2,0
IFN almış, nüks olmuş, oral antiviral alan hasta	4	4,0
Tamı konulduğundan beri aynı oral antiviral ilacı kullanan hasta	39	39,0
Tamı koyulup oral antiviral başlanıp, tedavi değişikliği gerekmiş olan hastalar	22	22,0
TOTAL	100	100

Hastaların %67'si KHB'ye yönelik tedavi almaktaydı. HBV DNA düzeyleri, ALT seviyeleri, HBV göstergelerinin dağılımı Tablo 4.5'de gösterilmiştir. Hastaların %32'sine biyopsi yapılmamıştı. Biyopsi yapılan hastalarda en sık saptanan fibrozis düzeyi %26'sında F2, %22'sinde F3 idi. Hastaların %4'ünde biyopsi sonucuna ulaşılamadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların HBV tetkik ve tedavi özellikleri.

Özellik	n (100)	%
Şu an tedavi alma durumu		
Evet	67	67,0
Hayır	33	33,0
Son altı ayda HBV DNA düzeyi		
<2000 IU/ml	84	84,0
>2000 IU/ml	16	16,0
Son altı ayda ALT düzeyi		
Normal	89	89,0
Normalin üst sınırından yüksek	11	11,0
HBs Ag		
Pozitif	99	99,0
Negatif	1	1,0
HBe Ag		
Pozitif	9	9,0
Negatif	84	84,0
Grey zone	7	7,0
HBs Ab		
Pozitif	4	4,0
Negatif	96	96,0
Biyopsi sonucu		
F1	5	5,0
F2	26	26,0
F3	22	22,0
F4	10	10,0
F5	0	0,0
F6	1	1,0
Yapılmamış	32	32,0
Bilinmiyor	4	4,0
TOTAL	100	100

4.3. Hastaların GSA-12 Değerleri

Çalışmaya katılan hastaların GSA-12 puanlamasına göre, %54'ü 0-1 puan, %46'sı 2 ve üzeri puan almıştır. Yani, hastaların %46'sı GSA-12'ye göre kendisini psikolojik açıdan kötü hissetmektedir ve bu kişilerin ruhsal bozukluk olasılığı daha fazladır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların GSA-12 puanı değerleri.

Özellik	n (100)	%
GSA puan		
0-1 puan	54	54,0
2 puan ve üzeri	46	46,0
TOTAL	100	100,0

4.3.1. Cinsiyete göre GSA-12 puanı

GSA-12 puanı açısından kadın ve erkeklerin karşılaştırılmasında, kadınların %65,2'sinin GSA-12 puanı 2 puan ve üzeri iken, erkeklerde bu oran %29,6'dı ($\chi^2=12,6$, $p<0,001$) (Tablo 4.7). HBsAg pozitif hastalarda GSA-12 ile bakıldığında ruhsal bozukluk olasılığının cinsiyete göre anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüştür. HBsAg pozitif kadınlarda ruhsal bozukluk olasılığının, HBsAg pozitif erkeklerden daha fazla olduğu görülmüştür.

Tablo 4.7. GSA puanının cinsiyete göre karşılaştırılması.

Cinsiyet	GSA puanı					
	0-1 puan		2 puan ve üzeri		Toplam	
	n	%	n	%	n	%*
Kadın	16	34,8	30	65,2	46	100,0
Erkek	38	70,4	16	29,6	54	100,0
Toplam	54	54,0	46	46,0	100	100,0

χ^2 : 12,665

p: 0,001

*sadır yüzdesi

4.3.2. Öğrenim durumuna göre GSA-12 puanı

GSA-12 puanı açısından eğitim durumunun karşılaştırılmasında, okur-yazar olmayan ya da ilköğretim mezunu olanların %75,0'inde GSA-12 puanı 2 puan ve

üzeri iken, ortaokul mezunlarında bu oran %47,1; lise mezunlarında bu oran %39,1; üniversite mezunlarında ise bu oran %31,4'tü ($\chi^2=10,5$, $p<0,03$). Eğitim düzeyi ile GSA-12 puanının ters orantılı olduğu saptanmıştır. HBsAg pozitif hastalarda eğitim düzeyi düştükçe ruhsal bozukluk olasılığının istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı ve eğitim düzeyi arttıkça ruhsal bozukluk olasılığının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. GSA-12 puanının öğrenim durumuna göre karşılaştırılması.

GSA-12 puanı						
Eğitim Durumu	0-1 puan		2 puan ve üzeri		Toplam	
	n	%	n	%	n	%*
Okur yazar değil- ilkokul	7	25,0	18	75,0**	24	100,0
Ortaokul	9	52,9	8	47,1	17	100,0
Lise	14	60,9	9	39,1	23	100,0
Üniversite	24	68,6	11	31,4	35	100,0
Toplam	54	54,0	46	46,0	100	100,0

χ^2 : 10,569

p: 0,032

*sıra yüzdesi

** farklılığı yaratan sıra

4.3.3. Gelir durumuna göre GSA-12 puanı

Gelir durumuna göre GSA-12 puan dağılımı değerlendirildiğinde; geliri giderinden az olanların %70,4'ünde GSA-12 puanı 2 puan ve üzeri olarak saptandı ($\chi^2=9,3$, $p<0,009$) (Tablo 4.9). HBsAg pozitif hastalarda gelir durumu azaldıkça ruhsal bozukluk olasılığının istatistiksel olarak arttığı görülmüştür. HBsAg pozitif hastalarda gelir düzeyi arttıkça ruhsal bozukluk olasılığının ters orantılı olarak azaldığı görülmüştür.

Tablo 4.9. GSA-12 puanının gelir durumuna göre karşılaştırılması.

GSA-12 puanı						
Gelir Düzeyi	0-1 puan		2 puan ve üzeri		Toplam	
	n	%	n	%	n	%*
Geliri giderinden az	8	29,6	19	70,4**	27	100,0
Geliri giderine eşit	36	61,0	23	39,0	59	100,0
Geliri giderinden fazla	10	71,4	4	28,6	14	100,0
Toplam	54	54,0	46	46,0	100	100,0

χ^2 : 9,337

p: 0,009

*sıra yüzdesi

** farklılığı yaratan sıra

4.3.4. Yaşa göre GSA-12 puanı

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; yaş ile GSA-12 puanı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.3.5. Medeni duruma göre GSA-12 puanı

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; medeni durum ile GSA-12 puanı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.3.6. Alışkanlıklara göre GSA-12 puanı

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; sigara, alkol, madde kullanımı ile GSA-12 puanı açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.3.7. Çevrenin hastalığını bilme durumuna göre GSA-12 puanı

evresinin hastalığını bilme durumuyla GSA-12 puanı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.3.8. Tedavi süresine göre GSA-12 puanı

HBsAg pozitif hastalarda tedavi süresi ile GSA-12 puanı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.3.9. HBV DNA düzeyine göre GSA-12 puanı

Tablo 4.10'da hastanın son altı aydaki HBV DNA düzeyine göre GSA-12 puanı dağılımları gösterilmiştir. HBV DNA düzeyi <2000 IU/ml olanların %41,7'sinde GSA puanı 2 puan ve üzeri iken, HBV DNA düzeyi >2000 IU/ml olanlarda bu oran %68,8 olarak saptanmıştır (χ^2 : 4,0 ve $p<0,04$). HBsAg pozitif hastalarda HBV DNA düzeyi azaldıkça ruhsal bozukluk olasılığının istatistiksel olarak azaldığı görülmüştür.

Tablo 4.10. GSA-12 puanının son altı aydaki HBV DNA düzeyine göre karşılaştırılması.

GSA-12 puanı						
Son altı aydaki HBV DNA düzeyi (IU/ml)	0-1 puan		2 puan ve üzeri		Toplam	
	n	%	n	%	n	%*
<2000	49	58,3	35	41,7	84	100,0
>2000	5	31,2	11	68,8	16	100,0
Toplam	54	54,0	46	46,0	100	100,0

χ^2 : 3,969

p: 0,046

*sıra yüzdesi

4.3.10. Ailedeki hepatit öyküsüne göre GSA-12 puanı

GSA-12 puanı ile ailedeki hepatit öyküsü karşılaştırıldığında, ailede hepatit öyküsü olanların %57,4'ünde GSA-12 puanı 2 puan ve üzeri iken, ailede hepatit öyküsü olmayanlarda bu oran %32,6 idi (χ^2 :6.150, p:0,013). HBsAg pozitif hastalarda ailede hepatit öyküsü olanlarda, olmayanlara göre ruhsal bozukluk olasılığı daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. GSA-12 puanının ailedeki hepatit öyküsüne göre karşılaştırılması.

GSA-12 puanı						
Ailede hepatit öyküsü	0-1 puan		2 puan ve üzeri		Toplam	
	n	%	n	%	n	%*
Var	23	42,6	31	57,4	54	100,0
Yok	31	67,4	15	32,6	46	100,0
Toplam	54	54,0	46	46,0	100	100,0

χ^2 : 6,150

p: 0,013

*sıra yüzdesi

4.3.11. Hastalık süresine göre GSA-12 puanı

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; hastalık süresi ile GSA-12 puanı açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

4.3.12. Bulaşma yoluna göre GSA-12 puanı

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; bulaşma yolu ile GSA-12 puanı açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

4.3.13. Ek hastalık durumuna göre GSA-12 puanı

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; ek hastalıkları olanlar (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalıkları, alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı, Hepatit C, Hepatit D, HIV ve diğer hastalıklar) ile GSA-12 puanı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.3.14. Hastalığın evresine göre GSA-12 puanı

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; hastalığın evresi ile GSA-12 puanı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.3.15. Tedavi alma durumuna göre GSA-12 puanı

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; şu an tedavi alıp almama durumu ile GSA-12 puanı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.3.16. Son altı ayda ALT düzeyine göre GSA-12 puanı

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; son altı aydaki ALT düzeyi ile GSA-12 puanı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.3.17. HBV göstergelerine göre GSA-12 puanı

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; HBsAg, HBeAg, HBsAb durumu ile GSA-12 puanı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.3.18. Biyopsi sonucuna göre GSA-12 puanı

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; biyopsi sonucu ile GSA-12 puanı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.3.19. Psikiyatrik hastalık öyküsüne göre GSA-12 puanı

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; hastanın psikiyatrik hastalık öyküsü ile GSA-12 puanı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.4. Hastaların Algılanan Sağlık Anketi Sonuçları

Genel sağlık durumunu belirtmek amacıyla yaygın olarak kullanılan algılanan sağlık anketi, HBsAg pozitif hastalarda depresyon ve anksiyete gibi psikolojik morbiditeleri tespit etmek için tarafımızca kullanılmıştır. HBsAg pozitif 100 hastanın algılanan sağlık anketi sonuçları ve tabloları aşağıda verilmiştir.

Çalışmaya katılan hastalar algılanan sağlık anketine göre, %6'sı kötü, %29'u orta, %48'i iyi, %13'ü çok iyi ve %4'ü mükemmel hissettiğini belirtmiştir.

4.4.1. Cinsiyete göre algılanan sağlık durumu

Algılanan sağlık durumu açısından kadın ve erkeklerin karşılaştırılmasında, kadınların %50,0'inin algılanan sağlık durumu iyi iken, erkeklerde bu oran %78,8'di ($\chi^2=8,425$, $p<0,05$). Erkeklerin algılanan sağlık durumları kadınlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Algılanan sağlık durumunun cinsiyet açısından karşılaştırılması.

Algılanan Sağlık Durumu						
Cinsiyet	Orta - Kötü		İyi		Toplam	
	n	%	n	%	n	%*
Kadın	23	50,0	23	50,0	46	100,0
Erkek	12	22,2	42	78,8	54	100,0
Toplam	35	35,0	65	65,0	100	100,0

χ^2 : 8,425

p: 0,004

*sattır yüzdesi

4.4.2. Yaşa göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; yaş ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.4.3. Medeni duruma göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; medeni durum ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.4.4. Evde birlikte yaşadığı kişi sayısına göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; evde birlikte yaşadığı kişi sayısı ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.4.5. Sürekli yaşanılan yere göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; sürekli yaşanılan yer ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.4.6. Gelir durumuna göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; gelir durumu ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.4.7. Eğitim durumuna göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; eğitim durumu ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.4.8. Çevrenin hastalığını bilme durumuna göre algılanan sağlık durumu

Çevresinin hastalığını bilme durumuyla algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.4.9. Alışkanlıklar ve algılanan sağlık durumu

Sigara, alkol, madde kullanımı ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.4.10. Eşlik eden hastalık olmasına göre algılanan sağlık durumu

Eşlik eden hastalık olmasına göre algılanan sağlık durumu karşılaştırıldığında, ek hastalığı olanların %42,9'u iyi iken ek hastalığı olmayanlarda bu oran %73,6'ydı (χ^2 : 8,381, $p<0,05$). Ek hastalığı olanlar ek başka

bir hastalığı olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak kendilerini daha kötü hissetmektedir ($p<0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Algılanan sağlık durumunun ek hastalık olma açısından karşılaştırılması.

Algılanan Sağlık Durumu						
Ek hastalığı olma durumu	Orta - Kötü		İyi		Toplam	
	n	%	n	%	n	%*
Var	16	57,1	12	42,9	28	100,0
Yok	19	26,4	53	73,6	72	100,0
Toplam	35	35,0	65	65,0	100	100,0

x^2 : 8,381

p: 0,004

*sattır yüzdesi

4.4.11. HBV DNA düzeyine göre algılanan sağlık durumu

Tablo 4.14’de algılanan sağlık durumu ile son altı ayda HBV DNA düzeyi karşılaştırılmıştır. Buna göre; son altı ayda HBV DNA düzeyi <2000 IU/ml olanların %70,2’si iyi iken, son altı ayda HBV DNA düzeyi >2000 IU/ml olanlarda bu oran %37,5’tu (x^2 : 6,332, $p<0,05$). Son altı ayda HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml’nin altında olanlar 2000 IU/ml’nin üzerinde olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde kendilerini daha iyi olarak hissetmektedir ($p<0,05$).

Tablo 4.14. Algılanan sağlık durumunun son altı ayda HBV DNA düzeyi açısından karşılaştırılması.

Algılanan Sağlık Durumu						
Son altı ayda HBV DNA düzeyi (IU/ml)	Orta - Kötü		İyi		Toplam	
	n	%	n	%	n	%*
< 2000	25	29,8	59	70,2	84	100,0
> 2000	10	62,5	6	37,5	16	100,0
Toplam	35	35,0	65	65,0	100	100,0

x^2 : 6,332

p: 0,012

*sattır yüzdesi

4.4.12. Hastalık süresine göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; hastalık süresi ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.4.13. Bulaşma yoluna göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; bulaşma yolu ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.4.14. Hastalığın evresine göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; hastalığın evresi ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.4.15. Tedavi alma durumuna göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; şu an tedavi alıp almama durumu ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.4.16. Tedavi süresine göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; tedavi süresi ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.4.17. Son altı aydaki ALT düzeyine göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; son altı aydaki ALT düzeyi ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.4.18. HBV göstergelerine göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; HBsAg, HBeAg, HBsAb durumu ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.4.19. Biyopsi sonucuna göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; biyopsi sonucu ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.4.20. Psikiyatrik hastalık öyküsüne göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; hastanın psikiyatrik hastalık öyküsü ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.4.21. Ailede hepatit öyküsüne göre algılanan sağlık durumu

Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; hastanın ailede hepatit B öyküsü ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Kronik hepatitte hastalığın uzun soluklu olması sebebiyle ve kullanılan antiviral tedaviye bağılı olarak depresyon ve diğere non-psikiyatrik psikolojik hastalıklar yaygın görülmektedir. Interferon kullanımının yan etkisi olarak depresyon, anksiyete, intihar girişimi riski tanımlanmıştır (122).

GSA-12 ölçeğinde 2 ve üzeri puan alanlar non-psikiyatrik psikolojik hastalık açısından anlamlıdır. Bazı çalışmalarda HBsAg pozitif hastaların depresyon düzeyleri ve psikolojik morbiditeyi ölçmek amacıyla, BDÖ, durumluk ve sürekli kaygı envanteri (STAI I-STAI II), DSM-IV psikiyatrik bozukluk kriterleri, Hamilton Depresyon ve Hamilton Anksiyete Ölçekleri kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda psikolojik morbidite ve non-psikiyatrik psikolojik bozuklukları ölçmek amacıyla GSA-12 ölçeği ve algılanan sağlık anketi kullanılmıştır.

Savaş ve ark.'nın yapmış olduğu 75 olgunun alındığı BDÖ ve STAI I-STAI II'nin kullandığı çalışmada, 17 ve üzeri puan alanların oranı %34,7 bulunmuştur (110). BDÖ'nde 17 ve üzerinde alınan puanlar olası depresyon olarak sınıflandırılmaktadır (123). Hepatit B hastalarında anket yöntemi ile depresyon durumu ve bu durumu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesinin amaçlanmış olduğu İnci ve ark.'nın yaptığı çalışmada (124), BECK depresyon puan ortalamalarına bakıldığında hastaların %34,1'inin 17 ve üzeri puan aldığı görülmüştür. Kunkel ve ark.'nın (125) KHB'li 50 göçmende BDÖ ile yapmış olduğu çalışma incelediğinde %54'ünün normal, %16'sında hafif depresyon, %24'ünde orta depresyon, %6'sında ağır depresyon olduğu belirlenmiştir. Özkan ve ark.'nın yapmış olduğu %43,9'u HBV, %56,1'i HCV hastalarından oluşmuş olan çalışmada %48,6'sında en az bir psikiyatrik bozukluk olduğu ve hastaların %15'inin majör depresyonu olduğu saptanmıştır (117). Ateşçi ve ark.'nın (126) yapmış olduğu çalışmada, DSM-IV psikiyatrik bozukluk kriterlerine göre 43 hepatit B taşıyıcısının 14'ünde (%30,2) majör depresyon bulunmuştur. Altındağ ve ark.'nın yapmış olduğu Türkiye'deki bir çalışmada (127) BDÖ ve sağlık ilişkili yaşam kalitesi ölçeği kullanılmıştır ve BDÖ ortalama puanları hepatit B hastalarında 10,8; hepatit B taşıyıcılarında da 9,7 olarak bulunmuştur. Hepatit B hastalarında 17 puan ve üzeri %20, hepatit B taşıyıcılarında %13,3 olarak

bulunmuştur (127). Bizim çalışmamızda ise, katılan hastaların GSA-12 puanlamasına göre, %54'ü 0-1 puan, %46'sı 2 ve üzeri puan almıştır. Yani, hastaların %46'sı GSA-12'ye göre kendisini psikolojik açıdan kötü hissetmektedir ve bu kişilerin ruhsal bozukluk olasılığı daha fazladır.

Savaş ve ark.'nın yaptığı 47'si (%62,7) erkek, 28'i (%37,3) kadın, 75 hastanın alındığı çalışmada (110) sosyodemografik özelliklerle anksiyete ve depresyon puanları karşılaştırıldığında, kadın hastalarda durumluk anksiyetenin erkeklerden anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. BECK depresyon ölçeği kullanılarak yapılan İran'daki bir çalışmada, KHB veya KHC'de depresyon prevalansı genel popülasyondan daha fazla iken, kadınlar ve erkeklerde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (128). Koskinas ve ark.'nın yaptığı çalışmada 132 kronik hepatitli hastada depresyon oranı kadınlarda erkeklerden yüksek bulunmuştur (129). İnci'nin yaptığı çalışmada, hastaların cinsiyetine göre depresyon puanı arasında fark saptanmamıştır (130). Çelik ve ark.'nın Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği ve Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeğiyle yaptığı çalışmada hepatitli kadın hastalarda hem depresyon hem de anksiyete puanları erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (8). Demir ve ark.'nın toplam 444 hasta ile yaptığı çalışmada da cinsiyet ile depresyon puanı arasında fark saptanmamıştır (131).

Bizim çalışmamızda; çalışmaya katılan hastalardan %54'ü erkek, %46'sı kadın hastalardan oluşmaktaydı. GSA-12 puanı açısından kadın ve erkeklerin karşılaştırılmasında, kadınların %65,2'sinin GSA-12 puanı 2 puan ve üzeri iken, erkeklerde bu oran %29,6'dı ($\chi^2=12,6$, $p<0,001$). HBsAg pozitif hastalarda GSA-12 ile bakıldığında ruhsal bozukluk olasılığı cinsiyete göre anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüştür. HBsAg pozitif kadınlarda ruhsal bozukluk olasılığının, HBsAg pozitif erkeklerden daha fazla olduğu saptanmıştır.

Algılanan sağlık durumu açısından kadın ve erkeklerin karşılaştırılmasında, kadınların %50'sinin algılanan sağlık durumu iyi iken, erkeklerde bu oran %78,8'di ($\chi^2=8,425$, $p<0,05$). Erkeklerin algılanan sağlık durumları kadınlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.

Özkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaş, bir hastanın bir psikiyatrik olgu olarak etiketlenip etiketlenmeyeceğini öngörmede önemli bir faktör olarak çıkmamıştır (117). İran'da yapılan çalışmada hastaların hafif depresyonu olan ve depresyonu olmayan hastalarda hastalığa karşı farkındalığının ortalama süresi, orta ve şiddetli depresyonlu hastalardan anlamlı derecede fazla bulunmuş ve yaşlılık ve daha uzun hastalık süresi, depresyonun derecesini azaltabilir sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak yaş anlamlı bulunmuştur (128). İnci'nin yaptığı çalışmada, hastaların yaş ile depresyon puanı arasında fark saptanmamıştır (130). Demir ve ark.'nın toplam 444 hasta ile yaptığı çalışmada da yaş ile depresyon puanı arasında fark saptanmamıştır (131). Çelik ve ark.'nın Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği ve Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeğiyle yaptığı çalışmada hepatitli hastalarda yaşla depresyon gelişmesi arasında bir ilişki bulunmamıştır (8).

Bizim çalışmamızda hastaların %10'u 18-29 yaş, %81'i 30-60 yaş ve %9'u 60 yaş ve üzeri hastalardan oluşmaktaydı. HBsAg pozitif hastalarda yaş ile GSA-12 puanı açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamıza katılan HBsAg pozitif hastalarda; yaş ile algılanan sağlık durumu arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Demir ve ark.'nın (131) yaptığı Hamilton Depresyon ve Hamilton Anksiyete Ölçekleri'ni kullandığı çalışmada, KHB'li hasta ve taşıyıcılarda aile öyküsü ve ailede siroz varlığı ile Hamilton depresyon ve anksiyete puanı arasında ilişki tespit edilmemiştir (131). Çelik ve ark.'nın yaptığı çalışmada KHB hastalarından ailesinde KHB öyküsü olanlarda anksiyete puanları ($p=0.048$) yüksek bulunmuştur (8).

Bizim çalışmamızda; çalışmamıza katılan HBsAg pozitif hastalarda, ailede hepatit öyküsü ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak HBsAg pozitif hastalarda, ailede hepatit öyküsü ile GSA-12 puanı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. HBsAg pozitif hastalarda ailede hepatit öyküsü olanlarda, olmayanlara göre ruhsal bozukluk olasılığı GSA-12 puanına göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durumun, hastanın ailesinde ileri evre KHB'nin olumsuz sonuçlarını görmüş olması ve bunun getirdiği kaygı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Savaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada (110) anksiyete ve depresyon puanları ile hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Demir ve ark.'nın yaptığı Hamilton Depresyon ve Hamilton Anksiyete Ölçekleri'ni kullandığı çalışmada, KHB'li hasta ve taşıyıcılarda, hastalığın süresi ile Hamilton depresyon ve anksiyete puanı arasında ilişki tespit edilmemiştir (131). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; hastalık süresi ile hem GSA-12 puanı açısından, hem de algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

İnci ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların almış oldukları antiviral tedavi süresi ile depresyon durumu arasında ilişki saptanmamıştır (124). Bizim çalışmamızda da, çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; tedavi süresi ile algılanan sağlık durumu ve GSA-12 puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Savaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada, anksiyete ve depresyon puanları açısından alkol ve sigara kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (110). İnci ve ark.'nın yaptığı çalışmada alkol kullanımının depresyon durumunu etkilemediği görülmüş ancak sigara kullananlarda depresyon puanı kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (124). Bizim çalışmamızda da benzer olarak, sigara, alkol, madde kullanımı ile GSA-12 puanı açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde çalışmamıza katılan HBsAg pozitif hastalarda; sigara, alkol, madde kullanımı ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

İnci ve ark.'nın yaptığı çalışmada, eğitim düzeyinin depresyon durumunu etkilemediği görülmüştür (124). Savaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada da eğitim durumunun depresyon ile ilişkili olmadığı görülmüştür (110).

Bizim çalışmamızda ise; GSA-12 puanı açısından eğitim durumunun karşılaştırılmasında, okur-yazar olmayan ya da ilkokul mezunu olanların %75,0'inde GSA-12 puanı 2 puan ve üzeri iken, ortaokul mezunlarında bu oran %47,1; lise mezunlarında bu oran %39,1; üniversite mezunlarında ise bu oran %31,4'tü ($\chi^2=10,5$, $p<0,03$). GSA-12 puanı ile eğitim durumu arasında anlamlı

ilişki bulunmuştur. HBsAg pozitif hastalarda eğitim düzeyi düştükçe ruhsal bozukluk olasılığının, GSA-12 ile bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı görülmüştür. HBsAg pozitif hastalarda eğitim düzeyi arttıkça ruhsal bozukluk olasılığının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür, ancak çalışmamıza katılan HBsAg pozitif hastalarda; eğitim düzeyi ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

İnci ve ark.'nın yaptığı çalışmada çalışmaya katılan hastalardan %4,7'sinin psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu ancak psikiyatrik hastalık öyküsü varlığının depresyon durumunu etkilemediği görülmüştür (124). Savaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada da psikiyatrik hastalık öyküsü varlığının depresyon varlığını etkilemediği görülmüştür (110). Bizim çalışmamızda, çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; hastanın psikiyatrik hastalık öyküsü ile GSA-12 puanı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde çalışmamızda HBsAg pozitif hastalarda; psikiyatrik hastalık öyküsü ile algılanan sağlık durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

İnci ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada KHB ve inaktif taşıyıcılar karşılaştırıldığında BDÖ puan ortalamasının, hastalarda taşıyıcılara göre anlamlı oranda yüksek olduğu belirlenmiştir (132). Çelik ve ark. yaptığı çalışmada interferon tedavisi kullanmakta olan hastalarla oral antiviral kullanan hastalar arasında veya halen antiviral tedavi görenlerle görmeyenler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (8). Savaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalık özellikleriyle anksiyete ve depresyon puanlarının karşılaştırılmasında ise ilaç tedavisi alan (genel olarak interferon tedavisi) grupta depresyon puanlarının, almayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (110). İran'da yapılan çalışmada, tedavi almayan hastaların %66,7'si, interferon kullanan hastaların %100'ü, interferon/ribavirin kullanan hastaların %94,4'ü ve lamivudin kullanan hastaların %64'ünde depresyon görülmüştür. İlaç kullanmayan hasta ile kullanan hasta arasında anlamlı fark saptanmamıştır (128). Bizim çalışmamızda; hastaların %67'si tedavi almakta iken (KHB hastası), %33'ü taşıyıcı olduğu için almıyordu. Çalışmamıza katılan HBsAg pozitif hastalarda; şu an tedavi alıp almama durumu ile yani hastalar ve taşıyıcılar arasında, hem GSA-12 puanı açısından hem de

algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kronik hastalığı olan kişilerde bir başka hastalığın varlığı yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve psikiyatrik bozuklukları kolaylaştırmaktadır. Evon ve ark.'ları yaptıkları çalışmada KHC'li hastalarda altta yatan hastalık varlığında depresyon gelişme riskinin arttığını bildirmişlerdir (7). Hussain ve ark.'nın yaptığı çalışmada KHC'li hastalarda altta yatan hastalık varlığında psikiyatrik bozuklukların anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (133). Demir Aktuğ ve ark.'nın yaptığı çalışmada hem hasta hem de taşıyıcı tüm KHB olgularında ek hastalık olması durumunda Hamilton anksiyete puanı anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş ve Hamilton depresyon puanı ise ek hastalığı olan taşıyıcılarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (131). Altındağ ve ark.'nın çalışmasında KHB'li taşıyıcı ve hastalarda kontrol grubuna kıyasla yaşam kalitesi daha düşük, depresyon puanları daha yüksek bulunmuşken; taşıyıcılarla kronik hepatit hastaları arasında fark bulunmamıştır (127). İnci ve ark.'nın yaptığı çalışmada ek hastalık varlığının depresyon durumunu etkilemediği görülmüştür (124). Lee ve arkadaşları farklı etiyojilere bağlı kronik hepatit hastalarında kardiyovasküler hastalık ek tanısının depresyon ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir (134). Çelik ve ark.'nın yaptığı çalışmada eşlik eden tıbbi hastalık varlığında hem depresyon hem de anksiyete puanı yüksek olarak saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda, hastaların %28'inin ek hastalığı olduğu, %72'sinin ek hastalığı olmadığı saptanmıştır. Çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda; ek hastalıkları olanlar (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalıkları, alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı, Hepatit C, Hepatit D, HIV ve diğer hastalıklar) ile GSA-12 puanı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak, algılanan sağlık durumu açısından ek hastalık durumunun karşılaştırılmasında, ek hastalığı olanların %42,9'u iyi iken, ek hastalığı olmayanlarda bu oran %73,6'ydı ($x^2: 8,381$, $p<0,05$). Ek hastalığı olanlar ek başka bir hastalığı olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak kendilerini daha kötü hissetmekteydi ($p<0,05$). Çalışmamızda ek hastalıklar ayrıntılı olarak da sorgulanmıştır ancak kişi sayısının az olması nedeniyle anlamlı sonuca ulaşamamıştır. Bu nedenle ek hastalıkların

ayrı ayrı anlamlı olup olmadığını araştırmak için, çalışmayı daha geniş çaplı, daha fazla kişi üzerinde yapmak gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Krueger ve ark.'nın KHC'li hastalarda tedavi sırasında depresyon gelişimini inceledikleri çalışmalarında viral yük, karaciğer fonksiyon testleri ile tedavi sırasında depresyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilememiştir (135). Demir Aktuğ ve ark. yaptığı çalışmada bütün grupta ALT düzeyi ile Hamilton depresyon ve anksiyete puanı arasında ilişki saptanmamıştır (131). Çelik ve ark.'nın Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği ve Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeğiyle yaptığı çalışmada (8) hastaların biyokimya değerleri ve karaciğer biyopsisindeki fibrozis ile depresyon ve anksiyete puanları arasındaki ilişkiyi test etmek için bakılan korelasyon analizinde biyokimya değerleri ve karaciğer biyopsisindeki fibrozis ile depresyon ve anksiyete puanları arasında bir ilişki saptanmamıştır (8). Karaciğer biyopsisi ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, genellikle hepatit C virüsü ile infekte hastalarda ve görece küçük örneklerle yapıldığı görülmüş ve sonuçlarının çelişkili olduğu dikkat çekmiştir (8). Kunkel ve ark.'ları Kore'den ABD'ye göç etmiş olan ve hepatit B virüsünün belirtisiz taşıyıcısı veya kronik hepatit hastası olan 50 kişide yaptığı çalışmada, SGOT ve SGPT gibi karaciğer enzimlerinde yükselme ile BDÖ kısa formu puanları arasında ilişki saptanmıştır (125). Bizim çalışmamızda çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda diğer çalışmalardaki sonuçlara benzer olarak; son altı aydaki ALT düzeyi ile hem GSA-12 puanı açısından hem de algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak, çalışmamızda HBsAg pozitif hastalarda HBV DNA düzeyi ile GSA-12 puanı açısından anlamlı sonuca ulaşılmıştır. HBsAg pozitif hastalarda HBV DNA düzeyi azaldıkça ruhsal bozukluk olasılığının istatistiksel olarak azaldığı görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda algılanan sağlık durumu açısından son altı ayda HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml'nin altında olanlar 2000 IU/ml'nin üzerinde olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde kendilerini daha iyi olarak hissetmektedir ($p<0.05$). Bu durumun kişinin hastalığının kontrol altında olmasını laboratuvar olarak bilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Ayrıca bizim çalışmamızda çalışmaya katılan HBsAg pozitif hastalarda HBsAg, HBsAb, HBeAg ile hem GSA-12 puanı açısından hem de algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak bununla ilgili yapılmış başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamıza katılan HBsAg pozitif hastalarda; gelir düzeyi ile algılanan sağlık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ancak, HBsAg pozitif hastalarda GSA-12 puanı ile gelir durumu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. HBsAg pozitif hastalarda gelir durumu azaldıkça ruhsal bozukluk olasılığının istatistiksel olarak arttığı görülmüştür. HBsAg pozitif hastalarda gelir düzeyi arttıkça ruhsal bozukluk olasılığının ters orantılı olarak azaldığı görülmüştür.

Psikiyatrik morbidite ve özellikle depresyon, hepatit B virüs taşıyıcıları ve KHB hastaları için, hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu olumsuz etkileyen önemli bir problem olarak görülmektedir. Bu problemin erken tanınmasını sağlayabilecek ve uygulaması kolay olan, çok zaman almayan GSA-12 ve algılanan sağlık anketi gibi anket yöntemlerinin uygulanmasıyla hastalar daha erken dönemde ilgili kliniklere yönlendirilebilecektir. Psikiyatri ve ilişkili servisleri içeren multidisipliner değerlendirme bu hasta grubu için bir gerekliliktir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Önceden bilinen herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmasa da KHB hastalarının ve hepatit B taşıyıcılarının tedavi öncesi ve takipleri sırasında psikiyatrik yönden sorgulanması, gerekli olduğu durumlarda psikiyatrik desteğin alınması yararlı olacaktır. Bu hastalarda depresyon ve diğer psikolojik problemler görülebileceği akılda tutulmalı ve hastalar bu açıdan yakından izlenmelidir. KHB tedavi süresinin uzun olduğu ve uzun süreli tedavilerde tedavi uyumunun önemi göz önüne alındığında, KHB tedavisi almakta olan hastalarda depresyon ve psikolojik hastalık varlığı tedavi başarısını olumsuz yönde etkileyebilir. Her ne kadar depresyon kronik hepatit hastalarında daha sık bulunmuşsa da hastalığın yol açtığı izolasyon ve gelecekte enfeksiyonun şiddetini artırabileceğine dair korkular taşıyıcıları da psikiyatrik açıdan riskli bir hale getirmektedir. Psikiyatrik değerlendirme, erken müdahale ve psikiyatristlerin desteği, HBsAg pozitif hastaların takibinde, hasta uyumu ve tedavi başarısı açısından oldukça önemlidir.

Depresyon ve psikolojik rahatsızlıkların tek başına ortaya çıkardığı sorunların yanı sıra bazı durumlarda tıbbi hastalıkları tetiklemesi, tıbbi hastalıkların seyrini olumsuz yönde etkilemesi, tedaviye uyumu bozması nedeniyle hekimlerin bu grup hastalarda depresyon ve psikolojik morbidite tanısını atlamaması ve gerekli tedaviyi yapabilmek için çok dikkatli olmaları gerekmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri daha önce KHB ve taşıyıcı olan hastalarda, genel sağlık durumunu ve ruhsal durumu saptamak, non psikiyatrik psikolojik hastalıkları erken teşhis etmek için yapılan bir çalışma olması ve diğer benzer çalışmalardan farklı olarak GSA-12 ve Algılanan Sağlık Anketi'nin kullanılmış olmasıdır. Ayrıca kronik hepatitle psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki biyokimyasal, moleküler, patolojik, ruhsal ve toplumsal etkenler ile birlikte incelenmiştir. HBsAg pozitif hastalarda, genel iyilik hali ve psikolojik hastalıkların erken tanısında, GSA-12 ve Algılanan Sağlık Anketi'nin kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmanın uzunlamasına bir desende olmayıp kesitsel verileri sunması, hasta sayısının kısıtlı olması, sadece non-sirotik hastaların yer alması sınırlılıklar arasında sayılabilir. Bu sınırlılıkların ortadan kaldırılmasıyla yapılacak yeni çalışmalar, KHB ile non-psikiyatrik psikolojik bozukluklar arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.



7. ÖZET

HBsAg Pozitif Hastalarda Hastalık Kaynaklı Genel İyilik Halinin Değerlendirilmesi

Hepatit B virus enfeksiyonu ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemiz hepatit B virus enfeksiyonları açısından orta endemik bölgede yer almaktadır. HBsAg pozitif hastalarda, Genel Sağlık Anketi (GSA-12) ve algılanan sağlık anketi ile bu hastalık grubunda iyilik halinin değerlendirilerek, psikolojik morbiditeyi erken saptamak, gerekli önlemleri almak, hastanın tedavi uyumunu arttırmak ve bunu etkileyen faktörleri incelemek amaçlanmıştır.

Çalışmaya Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde kronik hepatit B enfeksiyonu ve taşıyıcısı olarak takip edilen HBsAg pozitif 100 hasta alındı. Olgulara GSA-12 ve Algılanan Sağlık Anketi uygulandı. Ayrıca hastaların sosyodemografik bilgileri, hastalıkla ilgili takip ve tedavi bilgileri belirlendi.

Çalışmaya alınan hastaların %54'ü erkek, %33'ü asemptomatik taşıyıcı idi. Hastaların %64'ünün GSA-12'ye göre kendilerini kötü hissettikleri saptandı. Kadınların hem GSA-12 (p:0,001), hem de algılanan sağlık anketiyle (p:0,004) kendilerini erkeklere göre daha kötü hissettiği belirlendi. Eğitim düzeyi arttıkça ruhsal bozukluk olasılığının azaldığı (p:0,032), eşlik eden hastalığı olanlarda algılanan sağlık durumunun daha kötü olduğu (p:0,004) saptandı. GSA-12 ile HBV DNA düzeyi azaldıkça ruhsal bozukluk olasılığının düştüğü (p:0,046) ve algılanan sağlık anketi ile HBV DNA düzeyi düşük olanların anlamlı şekilde kendilerini daha iyi hissettiği belirlendi (p:0,012).

HBsAg pozitif hastalarda non-psikiyatrik psikolojik ve ruhsal hastalıkların erken teşhisi için psikiyatri ile birlikte koordineli çalışılması gerekmektedir. Bu hasta grubunda, erken teşhis için GSA-12 ve Algılanan Sağlık Anketi kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B virus enfeksiyonu, Genel Sağlık Anketi-12, Algılanan Sağlık Anketi

8. ABSTRACT

Assessment of Overall Wellbeing Due to Disease in HBsAg Positive Patients

Hepatitis B virus infection is an important health problem for our country. Our country is located in the medium endemic region in terms of hepatitis B virus infections. It was aimed to determine the psychological morbidity early, to take the necessary precautions, to increase the patient's compliance with the treatment and to examine the factors affecting it in the HBsAg-positive patients by evaluating the general health questionnaire (GHQ-12) and the perceived health questionnaire.

100 patients with chronic hepatitis B infection and carriers with HBsAg positive were included in the Study in Infectious Diseases Polyclinic. In the cases, the GHQ-12 and the Perceived Health Questionnaire were applied. In addition, sociodemographic information, follow-up and treatment information of the patients were determined.

54% of patients in the study were male and 33% of asymptomatic carriers. 64% of the patients were found to feel worse according to GHQ-12. It was found that women felt themselves worse than men in both GHQ-12 (p: 0.001) and the Perceived Health Questionnaire (p: 0.004). As the level of education increased, the likelihood of mental disorder decreased (p: 0,032) and the Perceived Health Questionnaire was worse (p: 0.004). The lower the HBV DNA level with GHQ-12, the lower the probability of psychiatric disorder (p: 0.046), and the lower the HBV DNA level, the better the Perceived Health Questionnaire was significantly better (p: 0.012).

In HBsAg-positive patients, it is necessary to work in coordination with psychiatry for early diagnosis of non-psychiatric psychological and psychiatric diseases. In this group of patients, GHQ-12 and the Perceived Health Questionnaire can be used for early diagnosis.

Key words: Hepatitis B virus infection, General Health Questionnaire-12, Perceived Health Questionnaire

9. KAYNAKLAR

1. Andreani T. HBV-carriers: When is monitoring and surveillance sufficient? (point of view). *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2011;35:813-8.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
3. WHO.Chronic Hepatitis B. www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs204/en/ - 31k.
4. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thi-bault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39(2):222-230.
5. Keskin G, Gümüş AB, Orgun F. Quality of life, depression, and anxiety among hepatitis B patients. *Gastroenterol Nurs* 2013;36(5):346-56.
6. Batista-Neves SC, Quarantini LC, de Almeida AG, Bressan RA, Lacerda AL, de-Oliveira IR, et al. High frequency of unrecognized mental disorders in HCV-infected patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:80-2.
7. Evon DM, Verma A, Dougherty KA, Batey B, Russo M, Zacks S, et al. High deferral rates and poorer treatment outcomes for HCV patients with psychiatric and substance use comorbidities. *Dig Dis Sci* 2007;52:3251-8.
8. Çelik M, Aktuğ Demir N, Sümer Ş, Demir LS. Kronik hepatit B hastalarında sosyodemografik özellikler, antiviral tedavi ve nekroinflamatuvar aktivitenin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2015;16:405-12.
9. Sağduyu A, Ögel K, Özmen Ö, Boratav C. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde depresyon. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2000;11(1):3-16.
10. Kılıç C. Genel sağlık anketi: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;7(1):3-9.

11. Kunst AE, Mackenbach JP. Measuring socioeconomic inequalities in health. WHO Regional Office for Europe (Document EUR/ ICP/RPD 416). Copenhagen, 1994.
12. Belek İ. Sosyoekonomik Konumda ve Sağlıkta Sınıfsal Eşitsizlikler, Antalya'da Beş Yıllık Bir Araştırma. Ankara, Türk Tabipler Birliği Yayınları 2004.
13. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. Clin Microbiol Rev 1999;12:351-66.
14. Mandell GL, Douglas RG, Bennelt JE (Eds.). Principles and Practice of Infectious Disease. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone 1990:1204-31-57.
15. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology 1993; 104: 955-63.
16. Kıyan M. Hepatit B virusu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2002. 1. Baskı, İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2002:69-105.
17. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000 - Summary of a workshop. Gastroenterology 2001;120:1828-53.
18. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonunun epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K, Badur S, Eds. Viral Hepatit 2001. İstanbul Deniz Ofset 2001;121-8.
19. Selimoğlu MA. Kronik hepatit B ve hepatit C virüs enfeksiyonlarında antiviral tedavi. Çocukluk Çağı Karaciğer Hastalıkları. Erzurum 2000;89-108.
20. Nassal M. Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. Virus Res 2008;134:235-49.
21. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. World J Gastroenterol 2007;13(1):48-64.
22. Wang GH, Seeger C. Novel mechanism for reverse transcription in hepatitis B viruses. J Virol 1993;67:6507-12.

23. Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description, and diagnosis. In: Specter S. *Viral Hepatitis-Diagnosis, Therapy, and Prevention*. New Jersey: Humana Press 1999;35
24. Hollinger FB. Hepatitis B virus. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996;2738.
25. Ganem D. Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996;2703
26. Kann M. Structural and Molecular Virology. In: Lai CL, Locarnini S (eds). *Hepatitis B virus*. London: International Medical Press 2002;9-22.
27. Monges B, Remade JB, Monges G, Payan H: Apport de la microscopie électronique à l'étude de serum de sujets HBsAg positifs. *Path Biol* 1981;143.
28. Tiollais P, Buentia MA. Hepatitis B virus. *Scientific Am* 1991;48-54.
29. Jilbert AR, Burrell CJ, Triatni M, Kann M. Hepatitis B Virus Replication. In: Lai CL, Locarnini S (eds). *Hepatitis B Virus*. London: International Medical Press 2002:43-53.
30. Terrault NA, Wright TL. Viral Hepatitis A through G. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. New York: WB Saunders Company 1998;1123-55.
31. Smith HM, Lau JYN, Davies SE, Daniels HM, Alexander GJM, Williams R. Significance of serum IgM anti-HBc in chronic Hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 1992;36:16.
32. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is a function of the secreted Hepatitis B antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6599.

33. Robinson WS, Clayton DA, Grenman RL. DNA of a human hepatitis B, virus candidate. *J Virol* 1974;14:384.
34. Schulze A, Gripon P, Urban S. Hepatitis B virus infection initiates with a large surface protein-dependent binding to heparan sulfate proteoglycans. *Hepatology* 2007;46:1759-68.
35. Schulze A, Mills K, Weiss TS, Urban S. Hepatocyte polarization is essential for the productive entry of the hepatitis B virus. *Hepatology* 2012;55:373-83.
36. Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2010;52:282-4.
37. Urban S. New insights into hepatitis B and hepatitis delta virus entry. *Future Virol* 2008;3:253-64.
38. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis* 2007;11:685-706.
39. Hernandez S, Venegas M, Brahm J, Villanueva RA. Full-genome sequence of a hepatitis B virus genotype F1b clone from a chronically infected Chilean patient. *Genome Announc* 2014;2(5):e01075-14.
40. Leblebicioglu H, Eroglu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(6):537-41.
41. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981;1(8219):550-1.
42. UpToDate. Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection. Erişim tarihi: 28.07.2015. Available from: www.uptodate.com
43. Kwon Y, Hong Lee C. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol* 2011;17:87-95.

44. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;57:1.
45. Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W. The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination. *J Infect Dis* 2010;202:192-201.
46. Kowdley KV, Wang CC, Welch S, Roberts H, Brosgart CL. Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born persons living in the United States by country of origin. *Hepatology* 2012;56:422-33.
47. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-8):1-20.
48. Tosun S. Türkiye'deki hepatit B epidemiyolojisi yayınlarının metaanalizi. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral Hepatit 2013*, 1.baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Yayınevi 2013;27-80.
49. Aksoy KE ve ark. *Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı*, Content Ed Net Türkiye, İstanbul 2015.
50. Toy M, Onder FO, Worman T, Bozdayı M, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age and region specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systemic review. *BMC Infec Dis* 2011;11:337-49.
51. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982;146(2):198-204.
52. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990;263(9):1218-22.
53. Kim WR. Epidemiology of hepatitis B in the United States. *Hepatology* 2009;49(5Suppl):28-34.

54. Zhang RL, Wang MY, Chen QY, Xiu XY, Ren KH, Qiu LY, et al. [Study on the risk factors related vertical transmission of HBV positive couples to their infant]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2012;33(12):1283-7.
55. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292(15):771-4.
56. Wong F, Pai R, Van Schalkwyk J, Yoshida EM. Hepatitis B in pregnancy: a concise review of neonatal vertical transmission and antiviral prophylaxis. *Ann Hepatol* 2014;13(2):187-95.
57. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012;19(2):18-25.
58. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2(7938):740-1.
59. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002;99(6):1049-52.
60. Degertekin H, Gunes G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public Health* 2008;122(12):1315-7.
61. Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. *Turk J Gastroenterol* 2008;19(4):207-30.
62. Soldan K, Ramsay M, Collins M. Acute hepatitis B infection associated with blood transfusion in England and Wales, 1991-7: review of database. *BMJ* 1999;318(7176):95.
63. Chapman LE, Sullivent EE, Grohskopf LA. Recommendations for postexposure interventions to prevent infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, or human immunodeficiency virus, and tetanus in persons

wounded during bombings and other mass-casualty events--United States 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:RR-6.

64. Updated CDC Recommendations for the Management of Hepatitis B Virus–Infected Health-Care Providers and Students. US Government Printing Office; US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2012.
65. Challine D, Chevaliez S, Pawlotsky JM. Efficacy of serologic marker screening in identifying hepatitis B virus infection in organ, tissue, and cell donors. *Gastroenterology* 2008;135:1185-91.
66. Fattovich G, Brollo L, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis B. *Gut* 1991;32:294-8.
67. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
68. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH, et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007;47:760–7.
69. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007;133:1452–7.
70. Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJ, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC et. al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985;5:431-4.
71. Chu CM, Liaw YF, et al. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1458-65.
72. Yim HJ, Lok AS, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006;43:173.

73. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immun mechanisms. *Hepatology* 2000;32:1117-24.
74. Mason WS, Litwin S, Xu C, Jilbert AR. Hepatocyte turnover in transient and chronic hepadnavirus infections. *J Viral Hepat* 2007;14:22-8.
75. Sonsuz A. Kronik hepatit B ve C. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri* 2007;58:79-90.
76. Kılıçturgay K. Akut Viral Hepatitler. *Aktuel Tıp Dergisi (Gastroenteroloji ve Hepatoloji Özel Sayısı)*, 2003;8(5):25-31.
77. Krawitt EL. Chronic Hepatitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed. New York: Churchill-Livingstone 1995;1153-9.
78. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362:2089-94.
79. Kurt H. Hepatit B Virüs İnfeksiyonu. In. Tekeli E, Balık İ (Eds.). *Viral Hepatit 2003*. 1.Baskı, İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003;129-34.
80. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2012;57:167–85.
81. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Pawlotsky JM. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:1716–23.
82. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612-21.
83. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in

- chronic liver disease: a metaanalysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650–9.
84. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B Virus surface antigen levels: A guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-50.
 85. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010;52:514–22.
 86. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132–43.
 87. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. HBsAg kinetics in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 4 years. *J Hepatol* 2011;54:740A.
 88. Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, Scherbeijn SM, Boucher CA, Hansen BE, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol* 2011;54:449–54.
 89. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:5627.
 90. Jindal A, Kumar M, Sarin SK. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver Int* 2013;33(1):164-75.
 91. Lok AS, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:1839-46.

92. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005;1426-41.
93. Chan HL, Hui Y, Leung NW, et al. Risk factors for active liver disease in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infected patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3547-51.
94. Sung JJ, Chan HL, Wong ML, et al. Relationship of clinical and virological factors with hepatitis activity in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infected patients. *J Viral Hepat* 2002;9:229-34.
95. Zhang XQ, Jiang L, You JP, et al. Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure *Hepatol Res* 2011;41:46-53.
96. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
97. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? *Hepatology* 2001;34:194-203.
98. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652-7.
99. Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004;127:56-61.
100. Bonilla GR, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:760-77.
101. Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis* 2011;32:1122-32.

102. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009;150(2):104-10.
103. Nebbia G, Peppia D, Maini MK. Hepatitis B infection: current concepts and future challenges. *QJM* 2012;105(2):109-13.
104. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012;6:531-61.
105. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-75.
106. Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology* 2012;142:1360–8,e1361.
107. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayınları. <http://www.vhsd.org/tr/page/turkiye-viral-hepatitliler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7.html>
108. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–95.
109. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206–17.
110. Savaş N, Öner S, Tamam L, Öner H, Saltoğlu N, Aytaç N, Akbaba M. ÇÜTF Balcalı Hastanesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde İzlenen Kronik B Hepatitli Hastalarda Anksiyete ve Depresyon Görülme Sıklığı. *Flora Dergisi* 2002;7(3):177-84.
111. Kanwal F, Hays RD, Kilbourne AM, Dulai GS, Gralnek IM. Are physician derived disease severity indices associated with health-related quality of life

- in patients with end-stage liver disease? *Am J Gastroenterol* 2004;99:1726-32.
112. Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, Price LL, Guyatt G. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:579-83.
 113. Bianchi G, Marchesini G, Nicolino F, Graziani R, Sgarbi D, Loguercio C, et al. Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2005;37:593-600.
 114. Rifflet H, Vuillemin E, Oberti F, Duverger P, Lainé P, Garré JB, et al. Suicidal impulses in patients with chronic viral hepatitis C during or after therapy with interferon alpha. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:353-7.
 115. Gohier B, Goeb JL, Rannou-Dubas K, Fouchard I, Calès P, Garré JB. Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:115-8.
 116. Marcellin P, Lau GK, Zeuzem S, Heathcote EJ, Pockros PJ, Reddy KR, et al. Comparing the safety, tolerability and quality of life in patients with chronic hepatitis B vs chronic hepatitis C treated with peginterferon alpha-2a. *Liver Int* 2008;28:477-85.
 117. Özkan M, Corapçioğlu A, Balcioglu I, Ertekin E, Khan S, Ozdemir S, et al. Psychiatric morbidity and its effect on the quality of life of patients with chronic hepatitis B and hepatitis C. *Int J Psychiatry Med* 2006;36:283-97.
 118. Al Huthail YR. Comparison of the prevalence of psychiatric co-morbidities in hepatitis C patients and hepatitis b patients in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol* 2013;19(4):165-71.
 119. Ferenci P, Staufer K. Depression in chronic hepatitis: the virus, the drug, or the ethnic background? *Liver Int* 2008;28:429-31.
 120. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56:553-9.

121. Öner N. Türkiye’de Kullanılan Psikolojik Testler. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Matbaası, 1992.
122. Janssen H, Brouwer J, van der Mast R, et al. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:241–3.
123. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri’nin geçerliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi* 1988;6:118-26.
124. İnci A, Fincancı M, Kesmezacar Ö, Soysal F, Fidan M. Kronik Hepatit B Hastalarında Depresyon Görülme Sıklığı. *Istanbul Med J* 2014;15:86-9.
125. Kunkel EJ, Kim JS, Hann HW, Oyesanmi O, Menefee LA, Field HL, et al. Depression in Korean immigrants with hepatitis B and related liver diseases. *Psychosomatics* 2000;41:472-80.
126. Ateşçi FC, Çetin BC, Oğuhanoğlu NK, Karadağ F, Turgut H. Psychiatric disorders and Functioning in Hepatitis B Virüs Carriers. *Psychosomatics*. 2005;46(2):142-7
127. Altındağ A, Cadirci D, Sirmatel F. Depression and health related quality of life in non-cirrhotic chronic hepatitis B patients and hepatitis B carriers. *Neurosciences* 2009;14:56-9.
128. Alian S, Masoudzadeh A, Khoddad T, Dadashian A, Mohammadpour RA. Depression in Hepatitis B and C, and Its Correlation With Hepatitis Drugs Consumption (Interfron / Lamivodin / Ribaverin). *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2013Spring-Summer;7(1):24–9.
129. Koskinas J, Merkouraki P, Manesis E, Hadziyannis S. Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment. *Dig Dis* 2002;20:284-8.
130. İnci A. Kronik Hepatit B Hastalarında Depresyon Düzeyinin Araştırılması, *Viral Hepatit Dergisi* 2013;19(3):103-5.
131. Demir Aktuğ N, Çelik M, Kölgeliler S, Sümer Ş, Aksöz S, Saltuk Demir L, Çağkan İnkaya A. İnaktif Hepatit B Taşıyıcıları ve Kronik Hepatit B

Hastalarının Depresyon ve Anksiyete Düzeylerinin Karşılaştırılması. Türk Psikiyatri Dergisi 2013;24:1-5.

132. İnci A, Fincancı M, Kesmezacar Ö, Soysal F, Fidan M. Kronik Hepatiti B Hastalarında Depresyon Durumu ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. Poster sunum XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi 12-15 Nisan 2012 Antalya
133. Hussain KB, Fontana RJ, Moyer CA ve ark. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 2001;96:2737-44.
134. Lee K, Otgonsuren M, Younoszai Z, Mir HM, Younossi ZM. Association of chronic liver disease with depression: a population-based study. Psychosomatics 2013;54(1):52-9.
135. Krueger C, Hawkins K, Wong S ve ark. Persistent pro-inflammatory cytokines following the initiation of pegylated IFN therapy in hepatitis C infection is associated with treatment-induced depression. J Viral Hepat 2011;18:e284-91.

10. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı.

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2016

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Dilara İNAN
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		HBsAg (+) Hastalarda Hastalık Kaynaklı Genel İyilik Halinin Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 707	28.12.2016
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	
Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.		

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Başkan

Öğr.Gör.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye
(Sorumlu Araştırmacı)

Prof.Dr.Necmiye HADİMOĞLU
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Selahattin KUMRU
Üye

Doç.Dr.Gülsüm Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Öğuz DURSUN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY
Üye (İzinli)

Yrd.Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye

Ek 2. Anket Formu.

HbsAg(+) Hastalarda Hastalık Kaynaklı İyilik Halinin Değerlendirilmesi

Adı Soyadı:

Tarih:

1	Yaşınız:	1. 18-29 yaş arası <input type="checkbox"/> 2. 30-60 yaş arası <input type="checkbox"/> 3. >60 yaş üzeri <input type="checkbox"/>	
2	Cinsiyetiniz:	1. Kadın <input type="checkbox"/> 2. Erkek <input type="checkbox"/>	
3	Medeni durum	1. Bekar <input type="checkbox"/> 2. Dul <input type="checkbox"/> 3. Evli <input type="checkbox"/> 4. Diğer <input type="checkbox"/>	
4	Öğrenim durumunuz	1. İlkokul <input type="checkbox"/> 2. Ortaokul <input type="checkbox"/> 3. Lise <input type="checkbox"/> 4. Üniversite <input type="checkbox"/> 5. Okur-yazar değil <input type="checkbox"/>	
5	Gelir düzeyiniz	1. Gelirim giderimden az <input type="checkbox"/> 2. Gelirim giderime eşit <input type="checkbox"/> 3. Gelirim giderimden fazla <input type="checkbox"/>	
6	Evde birlikte yaşadığınız kişi sayısı	1. <2 veya az <input type="checkbox"/> 2. 2-5 kişi <input type="checkbox"/> 3. 5 kişiden fazla <input type="checkbox"/>	
7	Sürekli yaşadığınız yer	1. İl <input type="checkbox"/> 2. İlçe <input type="checkbox"/> 3. Köy <input type="checkbox"/>	
8	Sigara kullanıyor musunuz?	1. Evet <input type="checkbox"/> 2. Hayır <input type="checkbox"/>	Evet ise; Kaç yıldır?..... Ne kadar?.....
9	Alkol kullanıyor musunuz?	1. Evet <input type="checkbox"/> 2. Hayır <input type="checkbox"/>	Evet ise; Kaç yıldır?..... Ne sıklıkta? 1. Nadiren <input type="checkbox"/> 2. Ara sıra <input type="checkbox"/> 3. Sık sık <input type="checkbox"/>
10	Madde kullanıyor musunuz?	1. Evet <input type="checkbox"/> 2. Hayır <input type="checkbox"/>	Evet ise; Kaç yıldır?..... Madde türü?.....
11	Çevrenizdeki kişiler sizin hepatit taşıyıcısı olduğunuzu biliyor mu?	1. Evet <input type="checkbox"/> 2. Hayır <input type="checkbox"/>	

ALGILANAN SAĞLIK ANKETİ

Son 15 günde sağlığını nasıl algılıyorsunuz?

1. Kötü 2. Orta 3. İyi 4. Çok İyi 5. Mükemmel

Son birkaç hafta içinde herhangi bir tıbbi şikayetiniz olup olmadığını, genel olarak sağlığınızın nasıl olduğunu öğrenmek istiyoruz. Bütün soruları size en uygun yanıtı işaretleyerek yanıtlayınız. Geçmişteki değil, yalnız son dönemdeki ve şu andaki şikayetlerinizi sorduğumuzu unutmayınız. Soruların hepsini yanıtlamanız çok önemlidir.

Endişeleriniz nedeniyle uykusuzluk çekiyor musunuz?	Hayır, hiç çekmiyorum	Her zamanki kadar	Her zamankinden sık	Çok sık
Kendinizi sürekli zor altında hissediyor musunuz?	Hayır, hiç hissetmiyorum	Her zamanki kadar	Her zamankinden az	Çok sık
Yaptığınız işe dikkatinizi verebiliyor musunuz?	Her zamankinden iyi	Her zamanki kadar	Her zamankinden az	Çok sık
İşe yaradığınızı düşünüyor musunuz?	Her zamankinden çok	Her zamanki kadar	Her zamankinden az	Her zamankinden çok daha az
Sorunlarınızla uğraşabiliyor musunuz?	Her zamankinden çok	Her zamanki kadar	Her zamankinden az	Her zamankinden çok daha az
Karar vermekte güçlük çekiyor musunuz?	Hayır, hiç çekmiyorum	Her zamanki kadar	Her zamankinden sık	Çok sık
Zorlukları halledemeyecek gibi hissediyor musunuz?	Hayır, hiç hissetmiyorum	Her zamanki kadar	Her zamankinden sık	Çok sık hissetmiyorum
Değişik yönlerden baktığınızda kendinizi mutlu hissediyor musunuz?	Her zamankinden çok	Her zamanki kadar	Her zamankinden az	Her zamankinden çok daha az
Günlük işlerinizden zevk alabiliyor musunuz?	Her zamankinden çok	Her zamanki kadar	Her zamankinden az	Her zamankinden çok daha az
Kendinizi keyifsiz ve durgun hissediyor musunuz?	Hayır, hiç hissetmiyorum	Her zamanki kadar	Her zamankinden çok	Çok sık
Kendinize güveninizi kaybediyor musunuz?	Hayır, hiç kaybetmiyorum	Her zamanki kadar	Her zamankinden fazla	Çok fazla
Kendinizi değersiz biri olarak görüyor musunuz?	Hayır, hiç görmüyorum	Her zamanki kadar	Her zamankinden sık	Çok sık

1	Hastalığın süresi	1. 0-6 ay <input type="checkbox"/> 2. >6 ay - 1 yıl <input type="checkbox"/> 3. >1-5 yıl <input type="checkbox"/> 4. 5 yıl üstü <input type="checkbox"/>	
2	Tedavi süresi	1. 0-6 ay <input type="checkbox"/> 2. >6 ay - 1 yıl <input type="checkbox"/> 3. >1-5 yıl <input type="checkbox"/> 4. 5 yıl üstü <input type="checkbox"/>	
3	Bulaşma yolu	1. Parenteral-perkütan <input type="checkbox"/> 2. Cinsel temas <input type="checkbox"/> 3. Anneden <input type="checkbox"/> 4. Horizontal <input type="checkbox"/> 5. Bilinmiyor <input type="checkbox"/>	
4	Ek hastalıkları olanlar	1. Var <input type="checkbox"/> 2. Yok <input type="checkbox"/>	Varsa hangisi? 1. DM <input type="checkbox"/> Süre?..... 2. HT <input type="checkbox"/> Süre?..... 3. KKY <input type="checkbox"/> Süre?..... 4. Alkolik karaciğer hastalığı <input type="checkbox"/> Süre?..... 5. Otoimmün karaciğer hastalığı <input type="checkbox"/> Süre?..... 6. HCV <input type="checkbox"/> Süre?..... 7. HDV <input type="checkbox"/> Süre?..... 8. HIV <input type="checkbox"/> Süre?..... 9. Diğer <input type="checkbox"/> Süre?.....
5	Hastalığının evresi	1. Asemptomatik taşıyıcı <input type="checkbox"/> 2. IFN almış, yanıtı ve takipte olanlar <input type="checkbox"/> 3. IFN almış, nüks olmuş, oral antiviral alan hastalar <input type="checkbox"/> 4. Tanı konulduğundan beri aynı oral antiviral ilacı kullanan hastalar <input type="checkbox"/> 5. Tanı koyulup oral antiviral başlanıp, tedavi değişikliği gerekmiş olan hastalar <input type="checkbox"/>	
6	Şu an tedavi alıyor mu	1. Evet <input type="checkbox"/> 2. Hayır <input type="checkbox"/>	

7	Son altı ayda HBV DNA düzeyi:	1. <2000 IU/ml <input type="checkbox"/> 2. >2000 IU/ml <input type="checkbox"/>	
8	Son altı ayda ALT düzeyi	1. Normal <input type="checkbox"/> 2. NÜS'ten yüksek <input type="checkbox"/>	
9	HBs Ag	1. Pozitif <input type="checkbox"/> 2. Negatif <input type="checkbox"/>	
10	HBe Ag	1. Pozitif <input type="checkbox"/> 2. Negatif <input type="checkbox"/> 3. Greyzone <input type="checkbox"/>	
11	HBs Ab	1. Pozitif <input type="checkbox"/> 2. Negatif <input type="checkbox"/>	
12	Biyopsi sonucu:	1. F1 <input type="checkbox"/> 2. F2 <input type="checkbox"/> 3. F3 <input type="checkbox"/> 4. F4 <input type="checkbox"/> 5. F5 <input type="checkbox"/> 6. F6 <input type="checkbox"/> 7. Yapılmamış <input type="checkbox"/> 8. Bilinmiyor <input type="checkbox"/>	
13	Psikiyatrik öyküsü	1. Var <input type="checkbox"/> 2. Yok <input type="checkbox"/>	
14	Ailede hepatit öyküsü	1. Var <input type="checkbox"/> 2. Yok <input type="checkbox"/>	