

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

KRONİK HEPATİT HASTALARINDA HASTA UYUMUNUN TEDAVİ
YANITINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Seval SÖNMEZ YILDIRIM

Trabzon-2015

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

KRONİK HEPATİT HASTALARINDA HASTA UYUMUNUN TEDAVİ
YANITINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Seval SÖNMEZ YILDIRIM

Tez Danışmanı: Prof.Dr. İftihar KÖKSAL

Trabzon-2015

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
GRAFİKLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Giriş	3
2.2. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu	3
2.2.1. Viral Genom	4
2.2.1.1. Virüs Replikasyonu	5
2.2.2. Epidemiyolojisi	7
2.2.3. HBV Genotipleri	8
2.2.4. Bulaşma Yolları	8
2.2.5. Patogenez	9
2.2.6. Klinik Bulgular	9
2.2.7. Tanı	12
2.2.8. Karaciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Özellikler	13
2.2.9. Tedavi	14
2.2.9.1. Tedavi Seçenekleri	15
2.2.9.1.1. Pegileinterferonlar	15
2.2.9.1.2. Nükleoz(t)id Analogları	16
2.3. Hepatit C	17
2.3.1. Virüs Genomu	17
2.3.2. Yapısal Proteinler	18
2.3.3. Yapısal Olmayan Proteinler	19
2.3.4. Genotiplerin Coğrafik Dağılımı ve Subtipleri	20

2.3.5. Bulaş Yolları	21
2.3.6. Epidemiyoloji	22
2.3.7. Prognoz	22
2.3.8. Patogenez ve Patoloji	23
2.3.9. Klinik Özellikler ve Doğal Gidiş	23
2.3.10. HCV Enfeksiyonunun Karaciğer Dışı Belirtileri	25
2.3.11. Tanı	26
2.3.11.1. Laboratuvar Yöntemleri	27
2.3.12. Karaciğer Biyopsisi ve Histolojik Değişiklikler	28
2.3.13. Tedavi	28
2.4. Uyum	31
2.4.1. Uyumun ölçülmesi	34
2.4.2. Uyumsuzluk sebepleri	34
2.4.3. Uyumu artırıcı yöntemler	35
3. MATERYAL ve METOD	37
3.1. Olguların Seçimi	37
3.1.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri	37
3.1.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri	37
3.2. Kronik Hepatit Hastaların İzlemi	38
3.3. Uyum Değerlendirilmesi	38
3.4. Verilerin Toplanması	38
3.5. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1. Hepatit B	41
4.2. Hepatit C	45
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	54
6.1. Sonuçlar	54
6.2. Öneriler	55
7. ÖZET	57
8. SUMMARY	59
9. KAYNAKLAR	61
10. EKLER	68

TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Evreleme (Modifiye Knodall (Ishak) Sınıflaması)	14
Tablo 2. Kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı karaciğer dışı bulguları	26
Tablo 3. Tedavinin endikasyonları	29
Tablo 4. Tedaviye hasta temelli kara verilmesi ve öncelikle tedavi edilmesi gereken durumlar	29
Tablo 5. HCV tedavisinde kullanılan ve kullanılması beklenen antiviral ajanlar	31
Tablo 6. Kronik hepatit hastalarında ilaç aksatma sebepleri	41
Tablo 7. Hepatit B hastalarının özellikleri	42
Tablo 8. Hepatit B hastalarının haftalara göre hasta uyum sayıları ve yüzdeleri	44
Tablo 9. Hepatit C hastalarının özellikleri	45
Tablo 10. Hepatit C hastalarının haftalara göre hasta uyum sayıları ve yüzdeleri	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. HBV'nun elektron mikroskopik görünümü ve genetik yapısı	4
Şekil 2. HBV'nin yaşam döngüsü	7
Şekil 3. HBV enfeksiyonun klinik bulgular	10
Şekil 4. HBV enfeksiyonunda gözlenen serolojik değişiklikler	13
Şekil 5. HCV'nin genom organizasyonu	18

GRAFİKLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Grafik 1. Kronik hepatit hastalarının tedavi sonu uyum ve cevap ilişkisi	41
Grafik 2. Kronik hepatit B hastalarının tedavi sonu uyum-cevap ilişkisi	43
Grafik 3. Uyumlu kronik hepatit B hastalarının tedavi sonu cevap ilişkisi	44
Grafik 4. Kronik hepatit C hastalarının uyum ve hızlı virolojik yanıt ilişkisi	46
Grafik 5. Kronik hepatit C hastalarının uyum ve erken virolojik yanıt ilişkisi	46
Grafik 6. Kronik hepatit B ve C hastalarının haftalara göre uyum ve cevap değişimi	48

KISALTMALAR LİSTESİ

HCV	: Akut hepatit C virus enfeksiyonu
cccDNA	: Sirküler DNA
CDC	: Centers of Disease Control and Prevention (Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
EIA	: Enzim İmmun assay
EVY	: Erken Virolojik Yanıt
HAV	: Hepatit A Virüs
HbsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HSK	: Hepatosellüler Karsinom
KHB	: Kronik Hepatit B
KVY	: Kalıcı Virolojik Yanıt
pgRNA	: Pregenom RNA
RF	: Romatoid faktör
RIBA	: Rekombinant immunblot assay
RVR	: Rapid Virological Response (Hızlı virolojik yanıt)
TSY	: Tedavi Sonu Yanıtı
WHO	: World Healthy Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bütün dünyada yaygın olarak görülen viral hepatitler ülkemizde de önemli sağlık sorunlarından biridir (1).

Türkiye’de viral hepatit etkenlerinin yarısına yakını B tipi hepatitlerdir. Hepatit B virüsü (HBV) akut hepatitten kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomaya (HSK) kadar bir dizi karaciğer hastalığına neden olan bir DNA virüsüdür. Kronik hepatit (KHB); HBV ile sürekli enfeksiyon sonucu oluşan kronik nekro enflamatuvar hastalıktır (2).

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olup, tüm akut hepatit olgularının %20’sini oluşturmaktadır. HCV enfeksiyonunun doğal seyrine baktığımızda akut enfeksiyon geçiren kişilerin yaklaşık %15’inin virüsü atarak tamamen düzeldiğini, kalan %85’inde ise enfeksiyonun kronikleştiğini görürüz. Kronik HCV hepatiti olan hastaların %25’inde siroz oluşur ve bunların da önemli bir kısmında hepatoselluler karsinom (HSK) gelişir (3).

Viral hepatitlerde tedavinin ana amacı, virüs eradikasyonudur. Bunun dışındaki sekonder amaçlar; hepatik inflamasyonu azaltmak, kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek, HSK gelişme riskini, karaciğer transplantasyonu gereksinimini ve ekstrahepatik belirtileri azaltmak ve bulaşı engellemek olarak özetlenebilir. Kronik hepatit tedavisinde tedaviyi değerlendirme kriterleri; virüs replikasyonunun kalıcı olarak süpresyonu, karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesi ve karaciğer histolojisinde düzelmedir. Günümüzde bu amaçla kronik viral hepatit tedavisinde kullanılan birçok terapötik ajan vardır. Tedavi ile kalıcı yanıt oranları değişkendir. Kalıcı yanıtı etkileyen değiştirilebilir veya değiştirilemez birçok faktör bulunmaktadır. Viral yük, genotip ve hastanın ırkı kalıcı yanıtı etkileyebilen fakat değiştirmemiz mümkün olmayan özelliklerdir. Değiştirilmesi mümkün olan en önemli faktör hastaların tedaviye uyumlarıdır.

Tedaviye uyum üç alt başlık altında tanımlanabilir ve başarılı bir tedavi için üçünün de olması gerekir (4):

- a. İtaat etmek (compliance): Hastanın randevularına uyumu, ilaç alımı gibi tıbbi önerilere uyması, yaşam koşullarını hastalığın ve tedavinin gerektirdiği şekilde düzenlemesi,
- b. Concordance: Karar verme, uyum içerisinde çalışma
- c. Kooperasyon, uyum (adherence): Hastanın yazılan ilacı gerektiği şekilde, sayıda ve sürede içmesi, sağlık kuruluşu randevularına aksatmaksızın gitmesi olarak tanımlanabilir

Hastanın tedaviye uyumunu değerlendiren pek çok yöntem vardır. Karşılıklı görüşme, klinik değerlendirme, uyum anketleri, ilaç sayımı uygulanabilecek uyum değerlendirme yöntemleridir. Hastaların tedaviye uyumsuzluğunun birçok nedeni olabilir örneğin hastanın ilacını tedarik edememesi, sosyal nedenler ve ilaç yan etkisi gibi.

Hastanın tedaviye uyumu tedavi süresinin uzun olduğu hastalıklarda daha da önem kazanmaktadır. Literatür incelendiğinde bu alandaki çalışmaların daha çok psikiyatri, HIV gibi alanlarda olduğu görülmektedir. Kronik hepatitler ise bu konuda en az çalışmanın olduğu alanlardan biridir. Bu tez çalışmasında maliyeti yüksek ve uzun süreli tedavi gerektiren kronik hepatit hastalarında hasta uyumunun hastaların virolojik cevapları üzerine etkisini belirlemek ve uyumu etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giriş

Hepatit, enfeksiyöz (örn; viral, bakteriyel, fungal ve parazitik organizmalar sonucu) ve nonenfeksiyöz (örn; alkol, ilaç kullanımı, otoimmün hastalıklar, metabolik hastalıklar gibi) etkenler sonucunda oluşan karaciğerin nekroinflamatuvar olayına verilen genel bir addır.

Viral hepatit terimi klinik hastalık veya hastalığa bağlı histopatolojik değişikliklerin meydana gelmesi olarak tanımlanabilir. Viral hepatitlerin akut enfeksiyonu, kendini sınırlayan semptomatik enfeksiyondan fulminan karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir klinik formda seyredebilir

Türkiye’de en sık viral hepatit etkenleri hepatit A (HAV), hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) dir. Bu üç virüs bulantı, sarılık, iştahsızlık, karın ağrısı ile seyreden akut enfeksiyona yol açmaktadırlar. Ayrıca HBV ve HCV kronik hastalığa da sebep olmaktadır (5,6).

2.2. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

HBV enfeksiyonu global sağlık problemidir. Dünyada 350 milyondan fazla HBV taşıyıcısı olduğu bilinmekte bu taşııcılarında en az 1 milyonunda HBV ye bağlı karaciğer hastalığı meydana gelmektedir (7,8).

Hepadnaviridae ailesinin Ortohepadnavirus genusunda yer alan HBV, ailenin diğer üyeleri olan kuş ve memeli virusları gibi dar bir konak spektrumu ve doku tropizmine sahiptir. HBV 42 nm çapında, sferik bir biçimde ve zarflı bir virustur. Hepatositlerde replike olur ve kısmen çift sarmallı olan 3,2 kb uzunluğunda, 22 nm genişliğinde sirküler DNA genomu içerir (9). Aşırı sıcak ve neme çok dirençli olan virüs, oda sıcaklığında 6 ay, -80 derecede 24 ay- 20 derecede 15 yıl boyunca canlı kalabilmektedir (10).

2.2.1. Viral Genom

3.2 kb çift şeritli dairesel DNA içeren HBV genomu, kayan çerçeveler esasına göre farklı açık okuma çerçeveleri (Open Reading Frame: ORF) kullanır. Genom içerisinde bu proteinleri kodlayan genler şunlardır (9,11):

S geni (yüzey veya zarf geni) : pre-S1, pre-S2 ve S proteini kodlar.

C geni (kor geni): Nükleokapsid proteini ve e antijeni kodlar.

X geni: X proteinini kodlar.

P geni: DNA polimeraz, revers transkriptaz ve RNaz H aktivitesine sahip olan viral polimeraz enzimini kodlar.

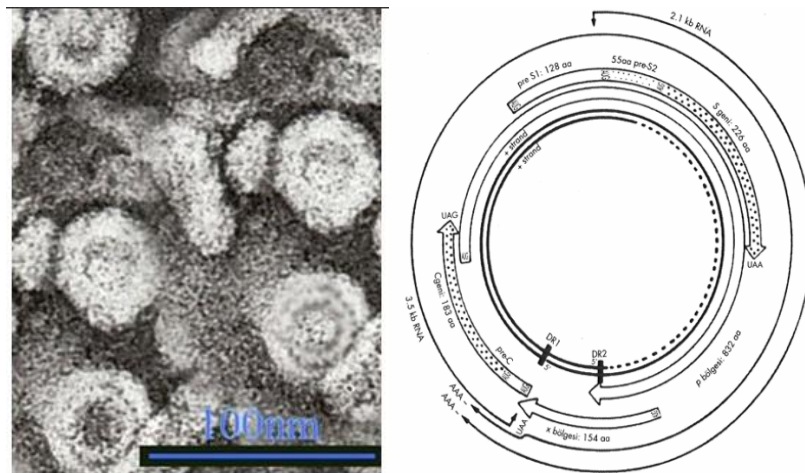
Bu gen bölgelerinden viral komponentler 4 ayrı mRNA tarafından oluşturulmaktadır. Bunlar;

1. 3,5 kb'lık mRNA: Precore/core, polimeraz proteinlerini sentezler. Genom replikasyonu için kalıp görevini görmektedir.

2. 2,4 kb'lık mRNA: Üç ayrı başlangıç kodonu içerir. Amino terminalindeki başlangıç kodonunda başlayan sentez ile preS1, preS2 ve S proteinlerini içeren L yüzey proteinini oluşturur. M yüzey proteini ise ikinci okuma kodonundan başlayarak sentezlenir, preS2 ve S proteinlerini içerir. S proteini en küçük protein olup üçüncü başlangıç kodonundan başlayarak sentezlenir.

3. 2,1 kb'lık mRNA: preS2 ve S proteinlerini sentezletir.

4. 0,7 kb'lık mRNA: X proteinini sentezletir.



Şekil 1. HBV nun elektron mikroskopik görünümü ve genetik yapısı (96 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

2.2.1.1. Virüs Replikasyonu

Virüs replikasyonu, pregenom olarak adlandırılan RNA (pg RNA) aracılığıyla kullanarak revers transkripsiyonla rc DNA sentezlenmesi basamaklarını içerir (12-13).

Virüsün hücre içine girmesi ve çekirdekte çift iplikli DNA'nın tamamlanması: Hepatosit reseptörü ve virüsün preS proteini etkileşerek virüsün hücre içine girişi gerçekleşir. Virüsün hücreye girmesini takiben membran füzyonu ile nükleokapsid sitoplazmaya girer, pasif difüzyon veya tübül taşıyıcı ile çekirdeğe taşınır. Virüs replikasyonunun başında polimeraz enzimi rc DNA'sının tamamlanmasında rol oynar. Negatif iplikçığın 5' ucuna tutunmuş olan viral polimeraz, pozitif iplikçığın 5' ucuna tutunmuş olan kısa RNA dizisinden başlayarak pozitif iplikçigi tamamlar. Oluşan kovalen bağlarla kapanmış sirküler DNA (covalently closed circular DNA=cccDNA) viral pg RNA için kalıp görevi gördüğünden enfeksiyonun başladığını gösterir. Virüs enfeksiyonundan 24 saat sonra karaciğerde cccDNA gösterilmiştir.

Pregenomik ve subgenomik RNA'ların sentezi: Çekirdekte hücresel RNA polimeraz II enzimi kullanılarak cccDNA'dan, mRNA'lar sentezlenir. "Core promoter" bölgesi viral replikasyonun merkezidir ve negatif iplikçikten pregenomik RNA (pg RNA) olarak adlandırılan 3,5 kb'lik en büyük RNA'yı sentezletir. Sentezlenen mRNA'lar sitoplazmaya taşınarak translasyona uğrar ve viral proteinler sentezlenir.

Virüs kapsidinin sentezi ve genomun replikasyonu: pg RNA önce 200-300 molekül çekirdek proteini sentezletir, sonra polimeraz sentezine izin verir, sentezlenen polimeraz kendi mRNA'sının 5' ucuna bağlanarak revers transkripsiyonu başlatır. Polimerazın sentezlenmesi pg RNA sentezlenmesini durdurur. pg RNA'nın 5' ucundaki enkapsidasyon dizisi adı verilen nükleotid dizileri, viral polimeraz enzimini bağlar ve viral koruyucu yapıyı başlar. Çekirdek proteinleri ikişer ikişer bir araya gelerek disülfit bağları ile stabilize olur, bu birimlerden 120 tanesi bir araya gelerek ikozahedral kapsidi oluşturur. Enkapsidasyon dizisi taşıyan pg RNA'lar kapsid içine yerleşir ve pg RNA'dan revers transkripsiyon ile negatif DNA iplikçisinin sentezi, viral çekirdek sitoplazmasında gerçekleşir. Negatif DNA sentezlendikten sonra viral polimerazın RN'az H aktivitesi ile pg RNA yıkılır ve DNA polimeraz aktivitesi ile 5' ucundaki RNA primeri kullanılarak pozitif iplik sentezlenir. Pozitif iplik sentezi için negatif iplikçığın 5' ucundaki DR1 bölgesindeki primer, DR2 bölgesine taşınır ve pozitif iplik sentezi buradan başlar. Her iki iplikçığın 5' uçları bu yüzden

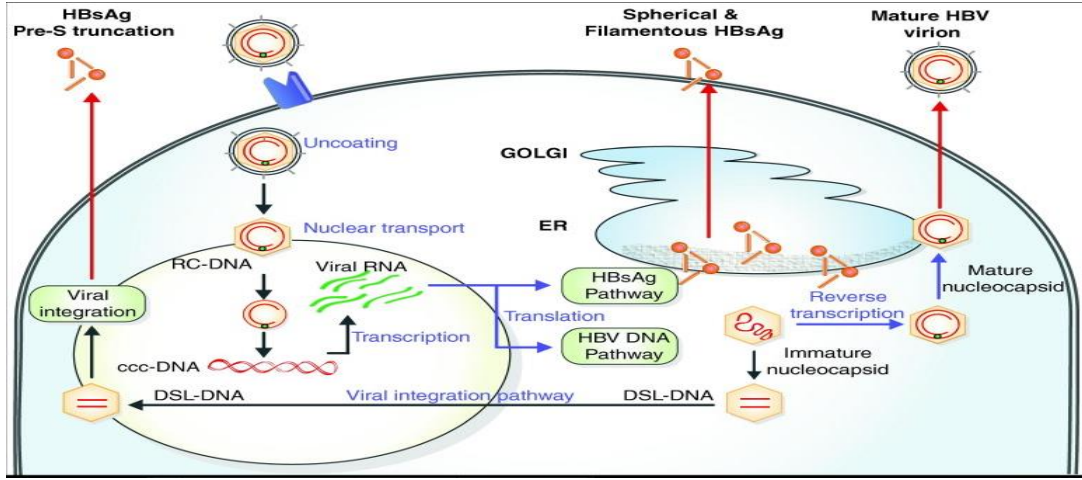
farklıdır. Pozitif ipçiğin sentezi tamamlanmaz ve eksik kalır. Her iki ipçik 5' ucundan bağlanarak rc DNA sentezi tamamlanmış olur.

Diğer proteinlerin sentezi: Zarf ya da yüzey proteinleri, 2,1 ve 2,4 kb'lik subgenomik mRNA'lerden sentezlenirler. Nükleokapsidin zarfını kazanması için gerekli olan yüzey proteinleri glikozillenmiştir ve Dane partikülünde yer alırlar. Büyük ve orta yüzey proteinleri tüm yüzey proteinlerinin %30'unu oluştururlar ve Dane partikülünde eşit miktarda bulunurlar. Küçük yüzey proteini ise Dane partikülünden 100 kat daha fazla sentezlenir ve infekte hücreden salınır. İnfekte kişilerde kana salınan ve fazla bulunan sferik ve filamentöz partiküller antikorlarla kompleksler oluşturur ve hastalık sırasında görülen immun kompleks sendromlarına yol açarlar (13). HBV replikasyonu sırasında endoplazmik retikulum zarına transmembranöz olarak yerleşen büyük yüzey proteininin iç kısımda kalan dizileri, virusun infekte edeceği hücre için reseptör görevini üstlenir.

Enfektivite proteini (HBeAg): Kor proteinini sentezleten başlangıç kodonundan daha önce yer alan diğer bir başlangıç kodonundan başlayarak preC+C proteini sentezlenir. Precore bölgesi bu proteini endoplazmik retikuluma yönlendiren sinyali taşır. Endoplazmik retikulumda konak proteazları proteinin karboksi terminalini ayırır ve HBeAg oluşur.

X proteini: Viral genom transkripsiyonu için gerekli olan bu protein, aynı zamanda kronik enfeksiyonda hepatosellüler karsinom (HSK) gelişmesinden de sorumlu tutulmaktadır (14).

Zarfın kazanılması ve hücreden salınma: Viral çekirdek endoplazmik retikulumdan geçerken zarf ve yüzey proteinlerini kazanır. Zarfın kazanılması için büyük yüzey proteini gereklidir. L proteini endoplazmik retikulum zarına yerleşir, zarın iç kısmında kalan bölümleri çekirdek proteinleri ile bağlanarak tomurcuklanır. Her üç yüzey proteinini de içeren zarflı viruslar golgi cihazına taşınır, burada S proteininin asparagin rezidüsü glikozillenir ve olgun viriyonlar veziküler transport ile hücre yüzeyine taşınarak salınırlar (15).



Şekil 2. HBV nin yaşam döngüsü (31 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

2.2.2. Epidemiyolojisi

Kronik hepatit B infeksiyonu coğrafik dağılıma (%1-20) göre farklılık göstermekle beraber dünyada yaklaşık 350-400 milyon insanı etkilemektedir (16).

Yüksek endemisite bölgeleri: HbsAg prevalansının $> \%8$ olduğu coğrafik bölgelerdir. Yüksek endemisite bölgelerinde hastalığın en genel bulaş yolu perinatal, okul öncesi çocukluk döneminde alınması ve iyatrojenik taşınımıdır. Alaska Eskimoları, Pasifik Asya sakinleri, Avusturya aborjinleri ve Hindistan, Sahra altı Afrika ve Asya kıtasının ortaları prevalansın yüksek olduğu bölgelerdir. Vietnam gibi bazı bölgelerde oran % 30 ları bulmaktadır.

Orta endemisite bölgeleri: HbsAg prevalansının %2-7 olduğu coğrafik bölgelerdir. Bu bölgelerde bulaş horizontaldir; perinatal bulaş %10-20 leri bulmaktadır. Doğu ve Güney Avrupa, Japonya, Orta-doğu ülkeleri, Latin ve kuzey Amerika ülkeleri orta endemisteye sahiptir.

Türkiye % 4 prevalans ile orta endemisite bölgesinde yer almaktadır (17). Ülkemizde yapılan çalışmalar HBV nin gençlik çağında ve aileden horizontal alındığını göstermektedir.

Düşük endemiste bölgeleri: HbsAg prevelansının $< \%2$ olan bölgeleri tanımlamaktadır. Bulaştan genellikle seksüel temas ve IV ilaç kullanımı sorumludur. ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avusturalya ve Yeni Zelanda düşük endemistenin olduğu coğrafik bölgelerdir (16).

2.2.3. HBV Genotipleri

İnfeksiyonun epidemiyolojisine etki eden faktörlerden biri de HBV genotipleridir. Coğrafik dağılım genotipik dağılıma göre (A-J) farklılık göstermektedir (13). Genotipik A Kuzey Amerika, Kuzeybatı Avrupa, Hindistan ve Afrika' da; B ve C Asya ülkelerinde, genotip D Doğu Avrupa ve Akdeniz ülkelerinde yaygın olarak görülmektedir. Genotip E Batı Afrika; genotip F Kuzey Amerika ve genotip G ise Fransa, Almanya, Meksika ve ABD'de saptanmıştır. Genotip H merkez Amerika (18), genotip I Vietnam ve genotip J de Japonya'da tespit edilmiştir (18).

Ülkemizde dominant olan genotip D ve subtip ayw olmakta birlikte bir çalışmada inaktif HBsAg taşıyıcı bir olguda genotip A2 ve subtip adw2 saptanmıştır (20).

2.2.4. Bulaşma Yolları

HBV, enfeksiyöz kan ve vücut sıvılarının deri ve mukoza ile teması sonrasında bulaşır. CDC (Centers of Disease Control and Prevention), en yüksek risk faktörünün damar içi madde bağımlılığının ardından cinsel temas olduğuna işaret etmektedir (21). Kan transfüzyonu ve diyaliz olgularının %3'ünden azında etken olarak görülmektedir.

Enfekte anneden bebeğine vertikal bulaş oranı %40-50 olup pek çok endemik bölgede bulaşın ana sebebidir. Anneden bebeğe bulaşma, doğum sırasında ve doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanının yutulması, sezeryan sırasında anne kanı ile temas veya plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma katılması gibi nedenlerle oluşur. İntrauterin bulaş oranı %5-10 gibi düşük bir değerdir.

Endemik bölgelerde çocuklar arasında bulaş minör travma sonrası sıkı temas sonucu muköz membranlar aracılığıyla oluşan horizontal bulaştır. Test edilen tüm vücut sıvılarında HbsAg pozitifliği saptanmış ve bunlar içinde semen ve tükürükte virüs yükü serumdakinden 10^3 kat daha az olmakla birlikte enfeksiyöz virionun varlığı kanıtlanmıştır. Buna rağmen HBV'nin oral yol ile bulaştığının net bir kanıtı yoktur. Diğer vücut sıvılarında ise virüs yükü daha düşük bulunduğundan bulaş oranı da düşüktür (22-23).

Vertikal ve horizontal bulaşa ek HBV cinsel ilişki ve parenteral bulaş ile de yayılmaktadır. Cinsel ilişki hastalığın düşük ve orta endemisite de olduğu bölgelerde major

bulaş yolu iken kan transfüzyonu ve güvenilir olmayan enjeksiyon pek çok ülkede HBV bulaşının ana sebebidir.

HBV vücut sıvılarında haftalarca yaşayabilmekte, traş bıçağı, diş fırçası gibi cansız yüzeylerde bulunabilmektedir.

2.2.5. Patogenez

Hepatitis B enfeksiyonunun patogenezini ve klinik manifestasyonunda konak immün yanıtı ile etkileşimi rol oynamaktadır. Hepatosit yüzeyinde bulunan HBV derive proteinlerinin CD4 ve CD8 lenfositleri uyarması sonucu immünolojik reaksiyon başlar. Bu immünolojik reaksiyon sonucu karaciğerde hasar meydana gelmektedir. Bağışıklık sisteminde oluşan hasar ya da eksiklik T hücre aracılı lenfositik yanıtta azalmaya yol açarak kronik hepatitis ile sonuçlanmaktadır (24-25).

2.2.6. Klinik Bulgular

HBV yaşam döngüsüne göre 5 klinik evre tanımlanmıştır (26). Yaş, cinsiyet, diğer virüslerle koenfeksiyon gibi faktörlerin bu evreleri etkilediği saptanmıştır.

Evre 1 İmmuntoleran dönemi: Sağlıklı erişkinlerde 2-4 hafta sürer, kuluçka dönemini temsil eder. Yenidoğanlarda ise onlarca yıl kalabilmektedir. Virüs replikasyonu yüksek, aminotransferazlarda yükselme ve klinik bulgu yoktur.

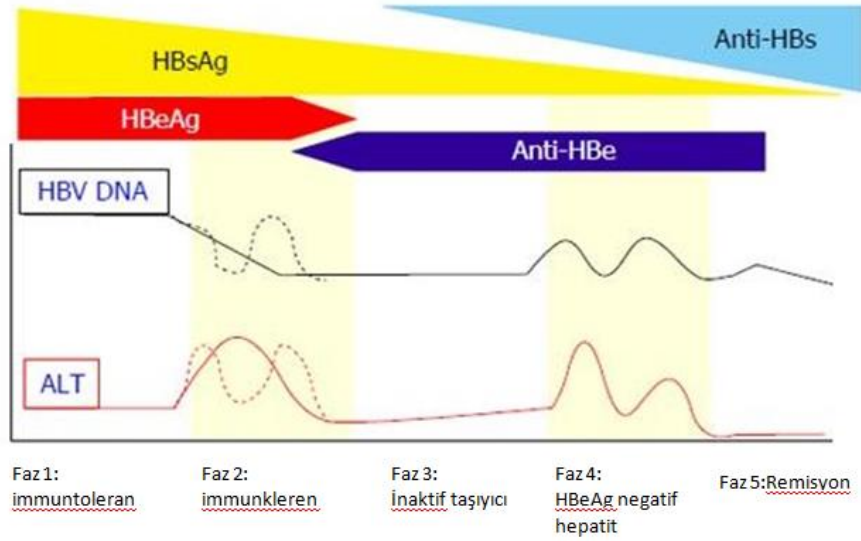
Evre 2 İmmunaktif/İmmunklerens dönemi: Sitopatik etki ile iltihabi reaksiyonun olduğu evredir. Akut enfeksiyonu olan hastalarda bu dönemin ortalama süresi 3-4 haftadır. Kronik enfeksiyonu olan hastalarda siroz gelişmeden önce 10 yıl ya da daha fazla süre geçtikten sonra immunklerens fazı izler. Bu fazı HSK gelişmesi veya kronik HbeAg negatif varyantların görülmesi izleyebilir.

Evre 3 İnaktif kronik enfeksiyon dönemi: Serumda viral replikasyon ölçülemeyecek kadar azdır. Aminotranferazlar referans aralığındadır. Bu evrenin en karakteristik özelliği viral genomun konak hepatosit genomuna entegre olmasıdır. HbsAg serumda saptanabilir düzeydedir.

Evre 4 Kronik hastalık dönemi: Evre 2 veya evre 3 ten sonra kronik HbeAg negatif hastalık meydana gelir

Evre 5 İyileşme dönemi: Virus serumda saptanamayacak düzeydedir.

HBV enfeksiyonunun görülen evreler şekil 3'te sunulmuştur.



Şekil 3. HBV enfeksiyonunun klinik bulgular (31 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Bu dönemlerin gelişmesi bazı etkilere bağlı olarak farklılık gösterir. Genetik özellikler, diğer viruslarla enfeksiyonlar, immunsupresyon, cinsiyet ve HBV mutantları gibi faktörler enfeksiyonun seyrini etkiler. Buna bağlı olarak da HBV enfeksiyonunu farklı klinik tabloları görülür (27). Bu tablolar şunlardır:

Akut faz: HBV nin akut fazının inkübasyon periyodu 1-6 aydır. Bu hastalığın predominant formu anikterik formudur. Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir fakat anikterik hepatit hastalarının kronik hepatit enfeksiyonu için eğilimleri vardır. İkterik formun prodromal periyodu vardır. Semptomlar kişinin immünesine göre değişmekle beraber en sık; anoreksi, bulantı, kusma, düşük derecede ateş, miyalji, anormal tat ve koku duyusu, sağ üst kadranda ve epigastrik bölgede ağrı gözlenebilir. Subfulminan veya fulminan hepatit hastalarında ise bu semptomlara ek koagülopati, mental fonksiyon bozukluğu, GİS kanama, koma, asit gözlenebilir.

Kronik faz: Kronik hepatit hastaları immüntoleran veya inaktif hepatit şeklinde gözlenebilir. Kronik aktif hepatit hastalarında ise bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı gibi akut hepatit bulguları gözlenebilir.

Akut HBV enfeksiyonu: İnkübasyon dönemi, alınan virus miktarı ve kişinin immünesine durumuna bağlı olarak 1-6 ay olarak belirlenmiştir. Akut enfeksiyon,

asemptomatik infeksiyon (%70), ikterik kolestatik hepatit (%30) nadiren de fulminan hepatit olarak farklı klinik tablolarda görülebilir (27).

Semptomatik akut hepatit tablosunun görülmesi kişinin yaşı ile ilişkilidir. Okul öncesi çocuklarda HBV infeksiyonu genellikle asemptomatik olarak geçirilir. Erişkinlerde ise %25 oranında yorgunluk, iştahsızlık, kas ağrıları, hafif ateş, kokulardan rahatsız olma, bulantı ve/veya sarılık ve hepatomegali gibi hepatik fonksiyon bozukluğu belirtileri görülür. Hastalarda hafif kilo kaybı, sağ üst kadranda ağrısı veya sağ üst kadranda dolgunluk görülebilir. Sarılıkla seyreden olgularda, idrar renginde koyulaşma, skleralar ve ciltte sararma gibi hiperbilirubinemi bulguları vardır. Nadiren fulminan seyreden infeksiyonda hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom ve kanama diyatezi ile akut karaciğer yetmezliği gelişir.

Fulminan hepatit %0,1-0,5 hastada gözlenmektedir. İnfekte hepatositlerin immün aracılı lizisi sonucu meydana gelir (28). Fulminan seyrin nedenleri henüz tam anlamı ile anlaşılamamıştır. Bir vaka kontrol çalışmasında fulminan hepatit hastalarında IV ilaç kullanımının diğer hastalara oranla yüksek olduğunu göstermiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vaka grubunda asetaminofen, alkol ve metamfetamin kullanımını yüksek bulunmuştur. Viral ya da çevresel faktörlerin fulminana gidişte rolü net değildir (29).

Akut hepatit hastalarının laboratuvar bulgularından ALT ve AST artışı 1000-2000 u/L arasında olup ALT artışı AST artışına oranla yüksektir. Anikterik hastalarda serum bilirubin konsantrasyonu normal olabilir. Protrombin zamanı prognozu belirlemede en önemli indikatördür. Serum ALT seviyesi 1-4 ay içerisinde normal seviyeye düşer. ALT yüksekliğinin 6 aydan fazla devam etmesi kronik hepatit gelişeceğini işaret etmektedir.

Kronik HBV İnfeksiyonu: Akut infeksiyonu takiben, HBsAg pozitifliğinin 6 ayı geçmesi durumunda kronik HBV infeksiyonundan kuşulanılmalıdır. Doğum sırasında infeksiyonu alan bebeklerde kronikleşme %80-90 oranındadır, 6 yaş altında olanlarda %30, erişkinlerde ise %5-10 civarındadır. Olguların çoğu asemptomatiktir. Fizik muayene normal olabilir ya da sarılık, splenomegali, asit, periferik ödem gibi dekompanse karaciğer bulguları gözlenebilir.

2.2.7. Tanı

Akut hepatit: Akut hepatit tanısı HbsAg, anti-HBc Ig M saptanmasına dayanır. Hastalığın erken evresinde replikasyon belirteçleri HBeAg ve HBV DNA serumda saptanabilir. İyileşme fazına HBV DNA kaybı, HBeAg serokonversiyonu ve HBsAg serokonversiyonu eşlik edebilir. Nadiren hastalar henüz anti-HBs nin pozitifleşmediği HBsAg'nin ise kaybolduğu pencere döneminde bulunabilirler. Bu durumda anti HBc Ig M akut HBV enfeksiyonun tek göstergesi olabilir.

Geçirilmiş HBV enfeksiyonu: Geçirilmiş HBV enfeksiyonu anti HBs ve anti HBc IG G pozitifliği ile karakterizedir. Aşılama sonrası HBs enfeksiyonuna karşı immünitenin en iyi göstergesi anti HBs dir.

Kronik HBV enfeksiyonu: Kronik HBV enfeksiyonu tanısı için HBsAg'nin 6 aydan uzun süreli varlığı gereklidir. Antiviral tedavi için HBV replikasyon belirteçlerinin varlığı gösterilmelidir.

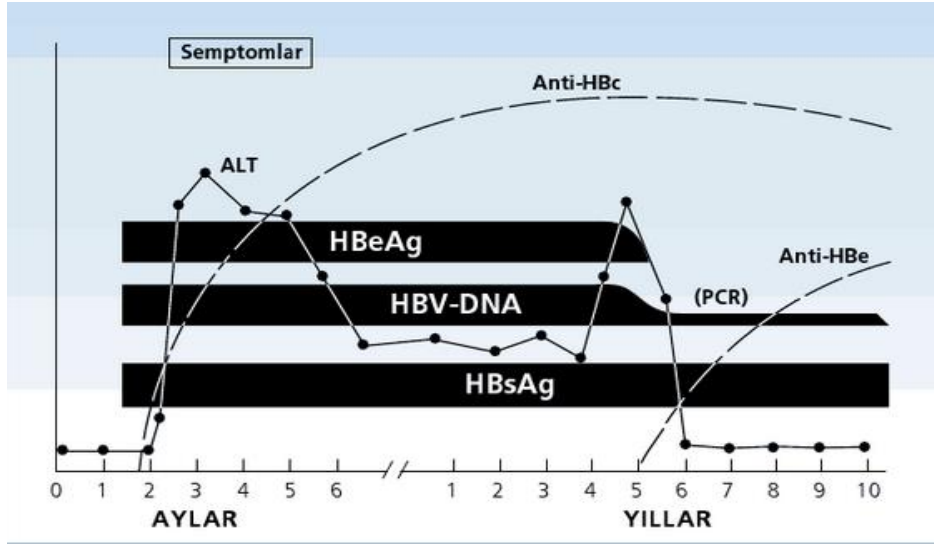
Serum ALT düzeyi normal olan, düşük düzeyde (<2000 IU/mL) veya saptanabilir HBV DNA sı olmayan HBeAg negatif hastalar inaktif taşıyıcı olarak nitelendirilirler. Bu hastalar genellikle iyi prognoza sahiptir ve anti viral tedavi gerektirmezler. Serum ALT ve HBV DNA düzeyindeki değişimleri saptamak amacı ile 3 ay aralarla kontrollerde serum düzeylerinin tekrar edilmeleri gerekmektedir (30). Dalgalı serum ALT seviyeleri olan HBeAg pozitif hastalar persistan HBV replikasyonuna bağlı HBV enfeksiyonu açısından düzenli aralıklarla incelenmelidir.

Okült HBV enfeksiyonu: Occult HBV enfeksiyonu 'HBsAg negatif hastalarda PCR ile saptanabilir HBV DNA nın gösterilmesi' olarak tanımlanabilir. Bu hastalar anti-HBc IgG markırına göre seropozitif veya seronegatif subtiplere ayrılır.

Düşük veya saptanabilir HBV DNA düzeyi olmayan hastalarda HBsAg saptanması başarısızlıkla sonuçlanabilir.

HBV varyantları ile enfeksiyon da HBsAg üretimini baskılanacağından serumda düzeyi saptanamayabilir.

HBV enfeksiyonunda gözlenen serolojik değişiklikler şekil 4'te sunulmuştur.



Şekil 4. HBV enfeksiyonunda gözlenen serolojik değişiklikler (97 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

2.2.8. Karaciğer Biyopsisi ve Histopatolojik Özellikler

Kronik aktif karaciğer hastalığı varlığında (örn; anormal aminotransferaz yüksekliği ve saptanabilir HBV DNA düzeyi) hastalığın derecesini belirlemede standart yöntem perkütan veya laparoskopik yapılabilen karaciğer biyopsisidir.

Akut Hepatit B de histolojik değişiklikler: Akut hepatit B enfeksiyonunda karakteristik bulgu karaciğer hücre ölümüdür. Hepatositlerin apoptoz sonucu ölümü ve küme halinde lobüller içine dağınık yerleşimi karakteristiktir. Apoptoza uğramayan hepatositlerde ise şişme ‘balon dejenerasyonu’ olarak tanımlanır. Lobüllerin nötrofiller ile diffüz infiltrasyonu görülebilir.

Kronik hepatit B de histolojik değişiklikler: Portal traktı içeren lenfoid inflamasyon karakteristik bulgudur. Viral parçacıklar ile şişmiş hepatositlerde hematoksilen eozin boyasıyla buzlu cam görünümü elde edilir. Portal alanlarda kronik inflamasyon sonucu plaka erozyonu sonucu piecemeal nekroz oluşmaktadır.

KHB olgularında karaciğer histopatolojisini değerlendirmek için çeşitli klasifikasyon sistemleri oluşturulmuştur. Nekroinflamatuvar aktivite iki ana parametrenin değerlendirilmesiyle belirlenir. Bu parametreler periportal inflamasyonun şiddeti ve fokal parenkimal nekrozun derecesidir. Bu amaçla skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

Tablo 1’de KHB tedavisinde kullanılan histolojik evreleme sınıflaması sunulmuştur.

Tablo 1. Evreleme (Modifiye Knodall (Ishak) Sınıflaması)

PORTAL İNFİLAMASYON
Yok 0
Bazı yada tüm portal alanlarda hafif 1
Bazı yada tüm portal alanlarda orta 2
Tüm portal alanlarda orta/belirgin 3
Tüm portal alanlarda belirgin 4
NOKTASAL LİTİK NEKROZ, APOPTOZ FOKAL İNFLAMASYON
Yok 0
10'luk büyütmede < 2 1
10'luk büyütmede 2-4 2
10'luk büyütmede 5-10 3
10'luk büyütmede >10 4
PERİPORTAL PERİSEPTAL İNTERFACE HEPATİTİS
Yok 0
Hafif (fokal birkaç portal alanda) 1
Hafif orta (portal alanların çoğunda) 2
Orta (çevrede devamlı <%50 portal alan ya da septada) 3
Ağır (çevrede devamlı >%50 portal alan yada septada) 4
KONFLUENT NEKROZ
Yok 0
Fokal 1
Bazı alanlarda zon 3 nekrozu 2
Çoğu alanda zon 3 nekrozu 3 Zon 3 nekrozu + seyrek portoportal portosentral köprüler 4
Zon 3 nekrozu + çok sayıda portoportal portosentral köprüler 5
Panasiner multiasiner nekroz 6
FİBROZİS
Yok 0
Bazı portal alanlarda genişleme, ince fibröz septa var/yok 1
Portal alanların çoğunda genişleme, ince fibröz septa var/yok 2
Portal alanların çoğunda genişleme, tek tük porto-portal fibrozis 3
Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis 4
Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis, tek tük pseudolobüller 5
Belirgin siroz 6
(56 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

2.2.9. Tedavi

Kronik hepatit B (KHB) tedavisinin amacı HBV replikasyonunu durdurmak veya belirgin oranda azaltmak, siroz, karaciğer yetersizliği ve hepatoselüler karsinoma gelişimini önlemektir. HBV-DNA'nın azalması ya da negatifleşmesi birincil hedef olarak

görülmektedir. Bunun yanı sıra ALT seviyesinin normale dönmesi, histolojik iyileşme sağlanması diğer hedefler arasındadır. Bu durum HBeAg'nin antiHBe serokonversiyonu ile birlikte HBV DNA düzeyini düşürmek, baskılamak olarak da tariflenebilir. Tedavinin hedefleri göz önüne alındığında tedaviye alınacak hastaların HBV DNA düzeyleri $>10^{4-5}$ kopya/ml, ALT düzeyi yüksek ve/veya karaciğer biyopsisinde aktif karaciğer hastalığı ile kanıtlanan inflamatuvar karaciğer hastalığı bulguları olmalıdır. Bazı hastalarda ALT düzeyi normal ve viral replikasyon düşük olmasına rağmen karaciğer hastalığının histolojik bulgularına rastlanabilir (31).

KHB enfeksiyonunda tedavi kriterleri HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda ayrı ayrı değerlendirmek gerekir (32).

HBeAg pozitif hastalarda; ALT düzeyi normal sınırın iki katını aşan hastalar spontan HBeAg serokonversiyonu için 6 ay beklenmelidir. 6 ay sonunda HBV DNA düzeyi $>10^5$ IU/ml ve ALT düzeyi yüksek ise veya HBV DNA $>10^5$ IU/ml ALT seviyesi normal ancak karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 ise tedavi başlanmalıdır.

HBeAg negatif hastalarda ise HBV DNA $> 10^4$ IU/ml, ALT düzeyi yüksekse ya da HBV DNA $>10^4$ IU/ml ALT düzeyi normal ancak karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 saptandıysa tedavi edilmeleri gereklidir. Bu hastalarda HBV DNA $< 10^4$ IU/ml ALT düzeyi normal olduğunda ise hastanın tedavi verilmeksizin izlemi gereklidir.

2.2.9.1. Tedavi Seçenekleri

Klinik kullanımda olan ve klinik araştırma aşamasında bulunan çeşitli etkin ilaçlar bulunmasına karşın, KHB tedavisinde İnterferon ve Pegileinterferonlar, lamivudin, adefovir, entekavir, telbuvudin ve tenofovir tüm dünyada kullanım lisansı almış ilaçlardır (31).

2.2.9.1.1. Interferon ve Pegileinterferonlar

IFN'lar antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatör ilaçlardır. HBV replikasyonunu baskılayarak karaciğerdeki hastalığın remisyonunu sağlarlar.

İnterferon molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması esasına dayanan pegilasyon teknolojisi, uzamış plazma ömrüne sahip interferonların oluşturulmasını sağlamıştır. Pegile interferonun hepatit tedavisinde etkinliği öncelikle kronik hepatit C tedavisinde gösterilmiştir. Kronik hepatit C tedavisinde standart interferonlardan çok daha etkili olduğunun anlaşılması, kronik hepatit B tedavisinde de klinik çalışma yapılması gerekliliğini doğurmuştur.

Kronik hepatit B tedavisinde tedavi öncesi ALT değerleri, histolojik aktivite indeksi ve düşük HBV DNA düzeyi pegile interferonlara en önemli tedavi yanıt belirteçleridir. Genotip Ave B’de yanıt genotip C ve D’den daha iyidir.

Pegile interferonların en sık yan etkisi üst solunum sistemi semptomları, ateş, saç dökülmesi, baş ağrısı, iştahsızlık, titreme, abdominal rahatsızlık, yorgunluk, eklem ağrısı, lokal eritamatöz reaksiyonlardır. %10 kadar hastada kilo kaybı görülebilir. Hemogram değişiklikleri ise tedavi esnasında en sık karşılaşılan laboratuvar bulgusudur. Tedavi esnasında gözlenen bu yan etkiler hastaların tedaviye uyumunu zorlaştıran en önemli faktörlerdir (31).

2.2.9.1.2. Nükleoz(t)id Analogları

Nükleoz(t)id analogları hücrel DNA polimerazlara bağlanmak için doğal substratlar ile yarışan, bu yolla yeni DNA zincir sentezini durdurarak viral replikasyonu önleyen bileşiklerdir. Çoğu sitoplazmada bulunan enzimler tarafından nükleozid 5'-trifosfatlara fosforillenir; ardından viral polimerazlar ile etkileşir (31).

FDA tarafından kronik hepatit B tedavisinde onay verilen nükleoz(t)id analogları 1998’de lamivudin, 2002’de adefovir dipivoksil ve Mart 2005’te entekavir, Ağustos 2008’de tenofovir ve Mayıs 2009’da telbuvidindir. Bu ajanlar güvenilirlik ve oral kullanılabilme avantajına sahiptirler (2). Ancak tedavi kesildikten sonra hastaların az bir kısmında kalıcı cevap oluşur. Bu nedenle hastaların büyük bir bölümünde uzun süre kullanılmaktadırlar. Güçlü olmayan antivirallerin uzun süreli kullanımı ise ilaca dirençli HBV mutantlarının sıklığında artışa ve ilacın etkinliğinin sınırlandırılmasına sebep olmaktadır.

Lamivudin: Viral reverse transkriptaz ile yarışarak viral replikasyonu bloke eden timidin analogudur. Yüksek ilaç direnci sebebi ile yerini diğer antiviral ilaçlara bırakmıştır.

Adefovir dipivoksil: Difosfat tuzlarına dönüşerek deoksiadenozintrifosfat ile yarışır ve DNA polimerazı inhibe eder.

Entekavir: HBV polimeraza etki eden guanozin nükleozid analogudur. Deoksiguanozintrifosfat ile yarışarak HBV polimeraz aktivitesini inhibe eder.

Tenofovir: Reverse transkriptaz ve HBV polimeraz inhibitörü nükleotid analogudur. Günümüzde tedavi-naif hastalarda ilk seçenek ilaçlardan biridir.

Telbuvudin: HBV DNA polimerazı inhibe ederek etki gösterir. IFN tedavisini tolere edemeyen hastalar için kullanılması düşünülebilir. Ancak ilaç direnci monoterapide kullanımını kısıtlamaktadır.

2.3. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu

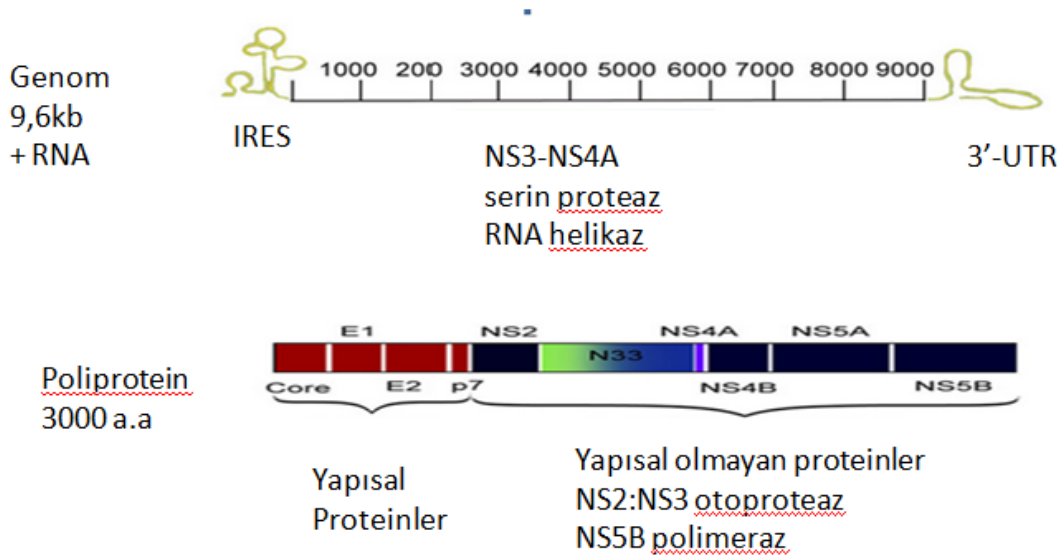
Hepatit C virus enfeksiyonu, 1989'da HCV'nin tanımlanmasından sonra önemi giderek iyi anlaşılan dünya çapında bir sağlık sorunudur. Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre dünya nüfusunun %3 'ü HCV ile enfektedir. HCV prevalansı şehirden şehre değişmekle beraber akut hepatit C hasta sayısında geçen yüzyıllara göre keskin bir düşüş dikkati çekmektedir. Fakat akut hepatit hastalarının %75'i kronikleştiği için hepatit C hastalarının prevalansı halen yüksek seyretmektedir (33).

2.3.1. Virüs Genomu

Hepatit C virusu (HCV) küremsi, zarflı ve yaklaşık 50 nm büyüklüğünde bir RNA virusudur. *Flaviviridae* ailesinde Hepacivirus adıyla ayrı bir cins olarak sınıflandırılmıştır (34). Küremsi partiküller 50-65 nm çapında ve yaklaşık 6 nm boyunda küçük çıkıntıları olan lipoprotein bir kılıfa sahiptir, bu kılıf ikozahedral simetrikli 30-35 nm çapında bir nükleokapsidi çevreler. İnfeksiyözitesi +4 °C'de göreceli -70 °C de kesinlikle stabildir. İnfekte plazmanın inaktivasyonu için 100 °C'de 5 dakika, 82 °C'de 72 saat ısıtılma, pastörizasyon, eter, kloroform, formalin veya solvent/deterjan ile muamele gibi yöntemler gereklidir (35).

HCV genomu tek bir geniş açık okuma penceresi (open reading frame = ORF) içeren yaklaşık 9500 baz çiftine sahiptir ve 10 yapısal proteine dönüşen 3111 poliaminoasit kodlar. Yapısal proteinler, core ve E1 ile E2 olarak adlandırılan 2 zarf proteini içerir. E2 proteinin 2 adet hipervariable bölgesi mevcuttur. Bu bölgeler yüksek mutasyon oranına sahiptir. E2 zarf proteini B lenfosit ve hepatositler üzerinde HCV koreseptörü olarak görev yapan bir CD81 bağlantı bölgesi içerir. Yapısal olmayan bileşenler, görevleri helikaz-

,proteinaz- ve DNA bağımlı RNA polimeraz olan NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B ve p7 bölgeleri içerir. NS5A bölgesi IFN yanıtta önemlidir ve IFN sensitif tanımlama bölgesi olarak tanımlanır. Bu enzimler viral replikasyonda önemlidir ve gelecek antiviral tedaviler için hedef noktayı oluştururlar (şekil 5).



Şekil 5. HCV nin genom organizasyonu (57 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

2.3.2. Yapısal Proteinler

Kor proteini: Kor proteinin dizisi 342.nükleotidde AUG kodonu ile başlar, bu kodon HCV poliproteininin translasyonu için başlama kodonudur. Translasyon sırasında polipeptid endoplazmik retikuluma transfer olurken sinyal peptidazlar tarafından sinyal dizisinin kesilmesiyle ilk ve olgun olmayan 191 aminoasitlik bir kor proteini oluşur. Daha sonra sinyal peptid peptidazlar tarafından olgun olmayan kor proteinin C-ucundan kesimleme yapılır ve 21-kDa ağırlığında 174-191 aminoasit boyunda olgun kor proteini oluşur.

Kor proteini viral nükleokapsiti meydana getirir. Ayrıca viral RNA'nın bağlanmasında ve RNA translasyonunun düzenlenmesinde görev alır.

Kılıf Glikoproteinleri: Kor bölgesinin kodlanmasından sonra HCV RNA genomu 2 kılıf glikoproteini daha kodlar; E1(192 aa.) ve E2 (363 aa). E1 proteini 33-35 kDa, E2 proteini ise 70-72 kDa ağırlığındadır. HCV glikoproteinlerinin olgunlaşması ve katlanması

kompleks bir süreçtir. ER şaperonlarında disülfid bağı oluşumu ve glikozillenme olur. E1 ve E2 nin C-ucundaki transmembran bölgeler heterodimerizasyonu sağlar (57).

E1 ve E2 160 ve 334 aminoasitlik geniş hidrofilik ektodomain ile birlikte tip 1 transmembran proteinleridir ve bu proteinlerin 30 aminoasitlik kısmı da kısa transmembran bölgesidir.

E2, HCV genomunun en değişken bölgesini oluşturur ve bu değişkenlikler etkin nötralize edici antikorlar için büyük sorun yaratır. E2 proteini virüsün reseptörlere bağlanması için gerekli olan bölgeyi bulundurur. E1 ve E2'nin C-ucundaki transmembran domainler heterodimerizasyonu sağlar. E1 ve E2'nin üç boyutlu yapısının keşfi reseptör bağlanma ve füzyon işlemlerinin aydınlatılması için önemlidir.

P7: Küçük olan p7 proteini (63 aa.) E2 ve NS2 bölgeleri arasına yerleşmiştir. Translasyon sırasında hücrel sinyal peptidazlar ile E2-p7 ve p7-NS2 oluşur. Fonksiyonel p7 membran proteini endoplazmik retikulumda lokalizedir ve iyon kanalı görevi görür. Bu viroporin rolüyle viral olgunlaşması ve salınımı için görev yapabilir.

2.3.3. Yapısal Olmayan Proteinler

NS2: 217 aminoasitlik yapısal olmayan bir proteindir. NS3 proteinin N-terminal ucu ile NS-3 sistein proteaz meydana getirirler. NS2 ve NS3 arasında poliprotein prekürsörüdür. Katalitik aktivitesi NS2 C ucunun yarısında ve NS3 N-ucunun üçte birinde bulunur. His 143, Glu 163 ve Cys 184 aminositleri proteolitik aktivite için gereklidir (57).

NS3: 631 aminoasitlik NS3 proteini çok fonksiyonlu bir proteindir. N-ucunun içte biri (189 aa) serin proteaz olarak, C-ucunun üçte ikisi (442 aa) ATPaz/RNA helikaz olarak görev yapar. NS4A, NS3 serin proteaza kofaktörlük yapar, viral RNA genomunun replikasyon sırasında bağlanmasını sağlar ve ve katlanmasını önler.

NS4A: Yapısal olmayan 4A proteini 54 aminoasitlik polipeptiddir. NS3 serin proteazın kofaktörüdür. 4 A proteinin N terminal ucu; NS3-4A kompleksinin membrana bağlılığından sorumludur. NS4A; endoplazmik retikulum membranına yerleşmiş diğer HCV proteinleri ile de ilişkilidir. NS4A proteini sadece endoplazmik retikulumda değil mitokondride de bulunmaktadır. Esas görevi replikasyonda olmasına rağmen patogeneizde de rol oynar.

NS4B: NS4B proteini 217 aminoasit içerir. Endoplazmik retikulum membranına lokalize olmuştur. NS4B'nin N-terminal bölgesi amfipatik karakter gösterir proteinin

endoplazmik retikuluma taşınmasını sağlar. Bu bölge HCV replikasyonu için en önemli bölgedir. Ayrıca nükleotid bağlanma bölgesi (129-134.aminoasit) tanımlanmıştır.NS4B proteinin görevi henüz tam olarak bilinmemesine rağmen, HCV replikasyon kompleksi için gerekli olan membranimsı ağların oluşumunda görev alır.

NS5A: 458 aminoasit içeren, membranda bir çok fonksiyona sahip olan bir fosfoproteindir. Farklı hücresel protein kinazlar tarafından fosforillenir fakat NS5A nın replikasyondaki rolü tam olarak anlaşılammıştır. NS5A proteinin önemli bir özelliği 40 aminoasitten oluşan IFNa(ISDR) bölgesinin IFNa tedavisine cevapta rol oynamasıdır. ISDR bölgesindeki mutasyonlar IFNa ile yapılan tedavilerde pozitif ilişki gösterir. ISDR interferon duyarlılığını belirleyen bölgedir.

NS5B: HCV replikasyonu, art iplikli RNA'ya komplementer eksi-zincirli RNA yapılmasıyla başlar. Daha sonra eksi-zincirli RNA'lardan artı-zincirli RNA'lar oluşur. Bu işlemi NS5B RdRp yapar. Bu enzim çok fazla çalışılmaktadır ve ana hedeflerden biridir.NS5B diğer RdRP yapar.NS5B diğer RdRp'ler gibi sağ el yapısındadır. Klasik parmaklar, aya ve başparmak subdomainleri bulunur. Parmaklar ve başparmak subdomainler birbirleriyle etkileşim içindedir ve çok iyi korunmuş aktif bölgesi vardır.NS5B'nin oligomerizasyonu RNA sentezi için önemlidir.NS5B'nin C-ucundaki 21 aminoasitlik kısımla membrana bağlanır.

ARFP/F proteinleri: Genotip 1a'da -2/+1 ribozomal çerçeve kayması sonucunda 160 aminoasit boyunda F proteinler üretilir. F proteini in vitro ve in vivo HCV replikasyonu için gerekli değildir. F proteininin HCV hayat döngüsünde ne gibi bir rol aldığı henüz bilinmemektedir (57).

2.3.4. Genotiplerin Coğrafik Dağılımı ve Subtipleri

HCV'nin genom düzeyinde değişkenliği fazladır. Bunun nedeni RNA'ya bağımlı RNA polimerazların düzeltme aktivitelerinin olmamasıdır. HCV viryonunun kandaki yarı ömrü yaklaşık 2,5 saat olduğu ve kronik enfekte kişilerde hergün ortalama 10^{10-12} viriyon olduğu hesaplanmıştır. Altı genotip ve doksandan fazla subtip tanımlanmıştır. Genotipe ek olarak konak içinde genetik farklılıkların oluşturduğu açık olmayan ilişkili varyantlar 'quasispesises' (türümsü) olarak adlandırılmıştır. Genomik sekanslarda %35'lere subtiplerde ise %20'lere varan farklılıklar vardır. Bu çalışmaların hem aşı çalışmalarındaki

başarısızlıkta hem de tedavi direncinde rolü olduğu düşünülmektedir. HCV genomunda en hızlı değişen bölge E2 bölgesindeki HVR-1 yapısıdır.

Hem insanlarda hem şempanzelerde yapılan çalışmalarda değişik genotiplerin biyolojik etkiler açısından fark göstermediği bulunmuştur. Viral genotipler antiviral tedaviye yanıt açısından önemlidir. Dünyada en yaygın genotip %40-80 oranında genotip 1 dir. Genotip 1 ayrıca HSK riskinde artış ve ciddi karaciğer hastalığı ile ilişkilidir. Genotip 1a ve 1b ABD yaygın iken diğer ülkelerde 1a daha nadir olarak görülmektedir (36).

- Genotip 1a Türkiye’de ortalama %6 oranında görülmektedir.
- Genotip 1b ise ABD de %20 oranında görülmekle beraber Türkiye yaklaşık %80 oranında görülmektedir (37).
- Genotip 1c ABD %1 den az oranda görülmektedir.
- Genotip 2a,2b,2c ABD de %10-15 oranında görülmekte olup tedaviye çok iyi yanıt verirler.
- Genotip 3a ve 3b Hindistan, Tayland, Pakistan, Avustralya ve Scotland’da yaygındır.
- Genotip 4 Orta doğu ve Afrika’da yaygındır.
- Genotip 5 Güney Amerika’da yaygındır.
- Genotip 6 Güney Asya özellikle Hongkong ve Makao’da yaygındır.

2.3.5. Bulaş Yolları

HCV’li kanın transfüzyonu en önemli bulaş yoludur.1990 lı yıllarda donör kanların HCV yönünden araştırılması sebebi ile transfüzyon ile HCV bulaşı 103 000 transfüzyonda 1 olguya kadar gerilemiştir (38).

Steril olmayan iğneler ile IV ilaç kullanıcıları veya ortak enjektör kullanan madde bağımlıları HCV enfeksiyonu için yüksek riske sahiptir. Pek çok gelişmiş ülkede yeni HCV enfeksiyonu IV ilaç bağımlıları ile ilişkilidir.

Sağlık çalışanlarına HCV bulaşı genellikle iğne batmaları veya diğer sağlık hizmeti ilişkili maruziyetler sonucu olmaktadır. Sağlık çalışanlarında iğne batması sonucu HCV bulaş riski %3’tür.Hastalar arası nozokomiyal bulaş kolonoskopi, diyaliz veya 1992 öncesi organ trasplantasyonu gibi cerrahi operasyon esnasında olmaktadır (39).

HCV ayrıca dövme, jilet paylaşımı ve akupunktur ile de taşınabilmektedir. Akupunktur esnasında tek kullanımlık iğne kullanımı HCV transmisyonunu en aza indirmiştir.

Yeung ve arkadaşları seksüel temas ve maternal-fetal transmisyonun HCV bulaşındaki rolünün % 5 olduğunu göstermiştir ; %10 olguda ise HCV bulaşında risk faktörü bulunamamıştır (40).

2.3.6. Epidemiyoloji

HCV enfeksiyonu tüm akut hepatit olgularının % 20'sini, tüm karaciğer hastalıklarının %40'ını oluşturmaktadır. Dünyada yılda ortalama 30000 den fazla yeni HCV enfeksiyonu bildirilmekte ve her yıl HCV'ye bağlı yaklaşık 8000-10000 ölüm gerçekleşmektedir (41). Yeni enfeksiyonlar en sık IV ilaç kullananlarda gözlenmektedir.

HCV, Türkiye'de kronik hepatitin önemli sebeplerindendir. Türkiye'de anti HCV oranı % 0,5-1 arasında değişmektedir. Özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesimizde %1,9'a ulaşmaktadır. Batı Avrupa'da HCV prevalansı %0,4 ile %3 arasında değişmektedir. Mısır'da ortalama %9 olmakla birlikte bazı kırsal kesimlerde %50'ye varan oranlarda görülmektedir (42).

2.3.7. Prognoz

HCV enfeksiyonu hastaların çok azında kendini sınırlar. Enfekte kişilerin %70-80'inde kronik enfeksiyon gelişir. Kronik enfeksiyon gelişenlerin %20'sinde ise 20 yıl sonrasında siroz geliştiği saptanmıştır (43). HBV koenfeksiyonu, demir kullanımı ve alfa-1 antitripsin eksikliği HCV ilişkili siroza ilerlemeyi hızlandırdığı gösterilmiştir (44,45). Transfüzyona bağlı HCV bulaşında siroz ve HSK gelişimi iki kat daha fazladır (46). Siroz, alkol ve HBV koenfeksiyonunda HSK'ya ilerleme daha sıktır.

Tedavi ile viral yük baskılanması kompanse / dekompanse siroz gelişimi, HSK gelişimini veya hospitalizasyon riskini %27, ölüm riskini ise %45 oranında azaltmaktadır. Viral yüke ek olarak hastanın ırkı, HCV genotipi de ilerleyici karaciğer hastalığında etkili olduğu belirlenmiştir. Karaciğer hasarına bağlı ölüm beyaz ırkta yüksek iken HCV genotip 3 hastalarında da genotip 2 ve 1 e göre risk daha fazla bulunmuştur (47).

2.3.8. Patogenez ve Patoloji

HCV enfeksiyonunun patogenezi henüz tam anlamı ile açıklanamamıştır. İnsanlarda HCV enfeksiyonunun yüksek oranda kronikleşiyor olması immunsistemin yetersiz kaldığının bir göstergesidir. HCV enfeksiyonunda virusun antijenlerine karşı gelişen ilk antikor yanıtları genellikle NS3 ve C (kapsid) proteinlerini içermektedir. Kronik enfeksiyonda tüm viral proteinlerdeki epitoplara karşı antikorlar saptanabilir. HCV'ye özgül antikorlar genellikle enfeksiyonun 7-31.haftalarında saptanabilir (48). Kronik HCV enfeksiyonunda gelişen antikorlarda immunopatolojik özelliklerin olabileceği ileri sürülmüştür. Kronik HCV enfeksiyonu ile mikis kriyoglobulinemi, B hücrelerin monoklonal ve poliklonal genişlemesi ve otoimmünite arasında ilişki kurulmaktadır (36). HCV ile enfekte hastaların %20-30'unda başlıca Ig M sınıfından olan romatoid faktör (RF) monoklonal yapıdadır ve soğukta presipite olan immunkompleksler ile birlikte mikis kriyoglobulinemi gelişimine neden olurlar. Hücre dizilerinde yapılan çalışmalarda HCV, C proteinin aşırı üretimiyle apoptoz inhibisyonu ve onkojenik potansiyel arasında bir bağ olabileceğine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir.

HCV enfeksiyonunda viral persistansın olası mekanizmaları iki başlık altında incelenir (49):

1. Virusa özgül imün yanıtın kalitatif /kantitatif yetersizliği: Yetersiz doğal imün yanıt, adaptif yanıtın uyarımında yetersizlik ve adaptif yanıtın sürdürülememesi olarak özetlenebilir.

2. Etkin imün yanıtın kaçışı: Bağışıklık sisteminin yeterli olamadığı alanlarda replikasyon, antijenin işlenmesi sırasında virüs engeli, konak imün yanıtın virüs tarafından baskılanması, virüsün sekans değişiklikleri, türümsülerin değişimi, replikasyon ve gen ekspresyonunun sitokinlere bağlı inhibisyonuna virusun duyarsız kalması şeklinde sıralanabilir.

2.3.9. Klinik Özellikler ve Doğal Gidiş

HCV enfeksiyonunun akut döneminin anikterik ve asemptomatik seyretmesi nedeniyle tanınması oldukça güçtür. Akut HCV enfeksiyonunda temastan bir-üç hafta sonra kanda HCV-RNA'nın ortaya çıkmasının yanı sıra, semptomatik vakalarda; halsizlik, iştahsızlık, hafif kas ağrıları, sarılık gibi belirtiler gözlemlenebilir. Virüs ile temas sonrası

olguların % 15-25'i iyileşirken, % 75-85'i kronikleşir. Virüsün alınma yaşı hastalığın kronikleşme riskini ve ilerlemesini belirleyen en önemli faktördür. Etnik köken, erkek cinsiyet, akut enfeksiyonu hafif, semptomsuz, anikterik geçirme, HIV (Human immunodeficiency virus) enfeksiyonunun eşlik etmesi kronikleşme oranını artıran diğer faktörlerdir. Çocuklarda ve adölesan dönemde HCV'nin spontan iyileşme oranı yaklaşık % 40-45'tir. Bu olguların ise % 2-4'ünde 20 yıl sonra siroz gelişir. Erişkinlerde ise virüsün kaybolma oranı son derece düşüktür ve 20 yıl veya daha uzun sürede siroza ilerleme oranı % 20'dir (36). Siroz gelişen olgularda karaciğer dekompanasyon oranı yılda % 4-5 ve karaciğer kanseri insidansı yılda % 1-5'tir.

HCV'nin doğal sürecinde hastaların çoğunda ilerleyici karaciğer hasarının ortaya çıkışı sinsidir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde 15-20 yıl içinde (hızlı fibrotik ilerleme), 1/3'ünde 20-30 yıl içinde (intermediate fibrotik ilerleme) ve 1/3'ünde ise 30 yıldan sonra (yavaş fibrotik ilerleme) siroz gelişir İlerleyici karaciğer hastalığının gelişmesine etki eden birçok faktör vardır. Bunlar yaş, cinsiyet, HBV ve HIV ile koenfeksiyon, alkol alımı, kronik immunsupresyondur (50).

Akut Hepatit C ve Fulminan Hepatit C: Akut HCV enfeksiyonunun inkübasyon süresi 2-26 hafta olup, ortalama 7-8 haftadır. Olguların % 75'inden fazlası anikterik veya subikteriktir. Görülebilecek semptomlar genellikle sarılık, idrar renginde koyulaşma ve sağ üst kadranda ağrıdır. Serum aminotransferaz düzeyi normal seviyenin 10-20 katından fazla olmakla beraber seviyeleri değişkendir. Serum bilirubin seviyeleri 3mg/dl'nin üzerindedir. İktek 4 hafta kadar sürer. Akut HCV'de nadiren fulminan hepatit gelişir. Fulminan hepatit gelişen vakalarda genellikle altta kronik HBV enfeksiyonu yer almaktadır. Akut HCV enfeksiyonunun % 25'inde iyileşme görülürken, % 25'inde karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalır. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir gösterir. Bu hastalarda aminotransferaz seviyeleri dalgalı seyreder.

Kronik hepatit C (KHC): En az altı ay boyunca serumda HCV-RNA'nın saptanması KHC olarak tanımlanır.

KHC hastalarının çoğunluğunda herhangi bir yakınma olmayıp semptomsuz seyreder. Görülebilecek semptomların başında halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi yakınmalar vardır. Genellikle siroz, karaciğer yetmezliği veya karaciğer kanseri ortaya çıkana kadar asemptomatik bir seyir söz konusudur. Bazı hastalarda karaciğer dışı belirtiler de olabilir. Serum aminotransferazlar HCV RNA dan bağımsız olarak dalgalı seyredebilir.

Hastaların üçte birinde ise normal görülebilir. Genellikle serum aminotransferazlar ile karaciğer histolojisi arasında da zayıf bir korelasyon mevcuttur (51) .

Karaciğer kanseri kronik hepatit C enfeksiyonunun geç dönem bir komplikasyonudur. KHC enfeksiyonu olanların % 2,5'inde ortaya çıkar. Genellikle sirotik olgularda görülür. HCV ilişkili sirozlu hastalarda karaciğer kanser gelişme insidansı her yıl için % 2-5 olarak bildirilmiştir ve kanser riski HCV enfeksiyonu olmayanlara göre 17 kat artmıştır (52). Sağ üst kadranda ağrısı bu hastalarda en sık görülen semptomdur. Bazı olgular ise asemptomatik olabilir. Serum alfa fetoprotein düzeyi çok yüksektir. Kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konur. Görüntüleme yöntemleri tanıya yardımcıdır

2.3.10. HCV Enfeksiyonunun Karaciğer Dışı Belirtileri

HCV enfeksiyonunun, sadece karaciğeri tutan bir enfeksiyon değil, sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. HCV, polimorfonükleer hücrelere, monositlere ve B lenfositlerine afinite gösterir; T hücreleri bu virüs ile enfekte değildir. HCV ile immün sistemin etkileşimi sonucu HCV'ye bağlı karaciğer dışı bulgular ortaya çıkar. 321 hastanın incelendiği bir çalışmada karaciğer dışı belirti gözlenme oranı %38 olarak bulunmuştur (53). KHCV seyriinde bir çok otoimmün veya lenfoproliferatif hastalık tanımlanmıştır (Tablo 2). Karaciğer dışı belirtilerden en sık esansiyel mikst kriyoglobulinemi görülmekle birlikte membranoproliferatif glomerülonefrit ve porfiria kutanea tarda bunların görülen başlıca bulgulardır (54).

Tablo 2. Kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı karaciğer dışı bulgular**1.Otoimmün hastalıklar**

Artrit
 Otoimmün tiroidit
 Diyabet
 İdiyopatik trombositopenik purpura
 Miyastenia gravis
 Sjögren sendromu

2.Dermatolojik hastalıklar

Eritema multiforme
 Eritema nodozum
 Liken planus
 Porfira kutanea tarda
 Kaşıntı
 Psöriyazis
 Vaskülit

3.Hematolojik hastalıklar

Aplastik anemi
 Esansiyel mikst kriyoglobulinemi
 Monoklonal gamopati
 Lenfoma

4.Nörolojik hastalık

Periferik nöropati

5.Oküler hastalıklar

“Mooren’s” korneal ülserleri
 Üveit

6.Akciğer hastalığı

İdiyopatik pulmoner fibrozis

7.Renal hastalıklar

Membranoproliferatif glomerülonefrit

(54 numaralı kaynaklardan alınmıştır.)

2.3.11. Tanı

Hepatit C tanısı, HCV enfeksiyonunun gösterilmesi ve karaciğer hasarının derecesinin belirlenmesini kapsar. Diğer yandan hastanın tedavi için aday olup olmadığının belirlenmesi de tanı sürecinin diğer bir kısmını oluşturur. Günümüzde kullanılan HCV tanı testleri iki gruba ayrılmaktadır (57). Bunlar;

- 1.HCV’ye karşı antikorları saptamayı sağlayan serolojik testler
- 2.Saptanabilir HCV RNA’nın belirlenmesinde kullanılan moleküler testleri içeririr.

Genotip tayini, serum fibroz paneli ve karaciğer biyopsisi tedaviye yanıtı ve prognozu belirleyen diğer tanı yöntemleridir.

Kimler Test Edilmelidir: Aminotransferaz yüksekliği veya anormal klinik bulgusu olanlar, prevelansı yüksek bölgelerde yaşayanlar, maruziyet öyküsü olanlara HCV enfeksiyonuna yönelik testlerin yapılması önerilmektedir (63).

2.3.11.1. Laboratuvar Yöntemleri

Günümüzde HCV enfeksiyonu için en basit tarama testi, “Enzyme Immunoassay” yöntemi ile antikor araştırılmasıdır. Günümüzde standart olarak ikinci ya da üçüncü jenerasyon testler kullanılmaktadır. EAI testi HCV’nin yapısal olmayan proteinlerinden 3,4 ve 5 ile kor (C22) rekombinant antijenlerine antikor üretimini saptamaktadır ve ortalama 8 hafta içerisinde pozitif sonuç vermektedir.

Bu test ile elde edilecek sonuç rekombinant immünblot assay (RIBA) yöntemi ile ya da HCV-RNA araştırılarak doğrulanabilir. RIBA ile her bir HCV antijenine karşı gelişen antikorlar araştırılır. Klinikte kullanımı çok sınırlıdır.

HCV-RNA’nın araştırılmasında düşük düzeydeki HCV RNA’yı saptamayan kantitatif yöntemler ile HCV RNA düzeyini belirleyen kantitatif yöntemler bulunmaktadır. Geçmişte kantitatif testler kalitatif testlere nazaran daha düşük duyarlılıkta iken günümüzde FDA’in onayladığı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) metodu yaygın kullanılmaya başlanmış daha duyarlı bir yöntemdir (55) .

HCV-RNA düzeyi tedaviye yanıt olasılığının değerlendirilmesi ve tedavi sırasındaki düzey değişikliklerinin izlenmesi için gereklidir.

Viral genotip tayini: HCV genotipi ELİSA yöntemi ile HCV epitoplarına karşı oluşan antikorların gösterilmesi esasına dayanır. HCV enfeksiyonunda tedaviye yanıt olasılığını, tedavi süresini belirlemek için tedavi öncesi genotip tayini yapılmalıdır (59,60).

Günümüzde yapılan pek çok araştırma HCV genotipine ek olarak kişinin genetik yapısının tedaviye yanıtı belirlemede önemli rolü olduğunu göstermiştir. 19.kromozomda yer alan IL28 genine yakın tek nükleotid polimorfizmi (SNP) rs12979860’ın tedaviye kalıcı virolojik yanıtı belirlemede önemli role sahip olduğu belirlenmiştir. Tek nükleotid polimorfizmi PCR yöntemi ile saptanabilmektedir ve kalıcı virolojik cevabın belirlenmesinde bağımsız prediktördür (58).

2.3.12. Karaciğer Biyopsisi ve Histolojik Değişiklikler

Karaciğer biyopsisi HCV tedavisi öncesi zorunlu değildir. Ancak biyopsi HCV ilişkili karaciğer hasarının aktivitesini ve derecesini göstermede faydalıdır. Tanı kesin değil ise, ek hastalık varlığında, ekstrahepatik manifestasyonları olmayan ve karaciğer enzimleri normal olan hastalarda ve immun kompromize hastalarda uzmanlar halen karaciğer biyopsisini önermektedir (57).

HCV enfeksiyonunda gelişen karaciğer patolojisi genel olarak diğer viral hepatitlerdeki patoloji ile uyumludur, bu nedenle de patognomomik değildirler. Lenfositik infiltrasyon, orta derece inflamasyon ve nekroz, portal ve köprüleşme fibrozisi görülebilen değişikliklerdir. Sirozlu hastalarda rejenerasyon nodülleri gözlenebilir. KHC olgularında karaciğer histopatolojisini değerlendirmek için çeşitli klasifikasyon sistemleri oluşturulmuştur. Nekroinflamatuvar aktivite iki ana parametrenin değerlendirilmesiyle belirlenir. Bu parametreler periportal inflamasyonun şiddeti ve fokal parenkimal nekrozun derecesidir. Bu amaçla İshak, Knodell ve Metavir aktivite indekslerini içeren skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu invaziv yöntemlerin yanı sıra günümüzde fibrozisi belirlemede ekstrasellüler matriks proteinleri (glikoprotein, propeptidler gibi) ve düzenleyici enzimlerini (lizil oksidaz, lizil hidrosilaz gibi) içeren non invaziv yöntemler de geliştirilmektedir. Görüntüleme yöntemlerinden karaciğer stiffness testi (Fibroscan) ise kronik hepatit C hastalarında günümüzde evrelemede kullanılabilecek non invaziv yöntemlerdendir (58).

2.3.13. Tedavi

HCV enfeksiyonunda tedavinin iki amacı vardır. Birincisi tedavi ile kalıcı virolojik yanıt (tedavi bitiminden 6 ay sonrasında saptanabilir HCV RNA olmaması) elde etmek, ikincisi ise siroz gelişimini, karaciğer kanseri ve karaciğer transplantasyonu gerektirecek ileri karaciğer hastalığı gelişimini önlemektir. Viral yük baskılanması ileri karaciğer hastalığını %27 azaltırken, ölüm riskini ise %45 azaltmaktadır (65,66). Bu nedenle viral yükü baskılamak amacı ile sekonder tedavi rejimleri geliştirilmiştir.

İnterferon ve ribavirin HCV tedavisinde kullanılan standart ilaçlardır. İnterferon-alfa-2b (2a) 1986 yılında FDA tarafından onaylanarak kullanılmaya başlanmıştır. 1998 yılında IFN ve ribavirin birlikte verilmiş, yapılan tedavinin daha etkin olduğunun

saptanması üzerine kombine tedaviye geçilmiştir. IFN-alfayı içeren başlangıç tedaviye polyethylene glycol (PEG) molekülünün eklenerek kullanımı da 1998 yılında gerçekleşmiştir (62).

Tablo 3’de kronik hepatit C enfeksiyonu için tedavi endikasyonları gösterilmiştir.

Tablo 3. Tedavinin endikasyonları

1.18 yaşından büyük olmak
2.Pozitif HCV antikoru ve HCV RNA düzeyi bulunmak
3.Kompanse karaciğer hastalığı varlığı
4.Hematolojik ve biyokimyasal parametreleri uygun aralıkta olmak (Hemoglobin erkekler için en düşük 13 g/dl, bayanlar için 12 g/dl,nötrofil sayısının 1500 mm ³ ’ün üzerinde olması ,serum kreatinin 1.5 mg/dl nin altında olması)
5.Tedavi isteği ve tedaviye uyumu

(62 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Tablo 4. Tedaviye hasta temelinde karar verilmesi ve öncelikle tedavi edilmesi gereken durumlar

1.HCV bulaşına sebep olabilecekler (Aktif ilaç kullanıcıları, homoseksüel ilişkisi bulunanlar,hemodiyaliz hastaları,mahkumlar)
2.Karaciğer biyopsisinde fibrozun olmaması ya da ılımlı fibrozun bulunması
3.HBV koenfeksiyonu
4.HIV koenfeksiyonu
5.Klinik olarak anlamlı karaciğer dışı bulguları olanlar
6.Fibrozis skoru S3 ve S4 olanlar, dekompanse siroz hastaları
7.Karaciğer transplantasyon endikasyonu olanlar
8.Karaciğer transplantasyonu sonrası HCV relapsı gözlenenler

(63 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Tedavi verilmesi planlanan hastalarda tedavi öncesi eşlik eden durumlara ilişkin testler mutlaka yapılmalıdır. Tedavi süresince ve tedavi sonrasında biyokimyasal, virolojik ve yan etkiler açısından çok iyi izlem gereklidir.

IFN tedavisi verilen olgularda yanıtı değerlendirirken bazı tanımlamalar kullanılmaktadır (66);

Biyokimyasal yanıt: ALT düzeylerinin normal olmasıdır.

Virolojik yanıt: HCV RNA’nın kaybolmasıdır.

Hızlı virolojik yanıt: Tedavinin 4.haftasında HCV RNA’nın negatifleşmesidir.

Erken virolojik yanıt (EVY): Tedavinin 12.haftasında HCV RNA düzeyinde en az iki logaritmalık azalma olması veya HCV RNA'nın kaybolmasıdır.

Tedavi sonu yanıt (TSY): Tedavi sonunda ALT düzeyinin normal olması biyokimyasal yanıt, HCV RNA'nın negatifleşmesi virolojik yanıt olarak tanımlanır.

Kalıcı virolojik yanıt (KVY) :Hem tedavi bitiminde hen de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV RNA'nın negatif olmasıdır.

Yanıtsızlık: Tedavi sonunda HCV RNA'nın pozitif kalmasıdır.

Alevlenme (breakthrough): Tedavi devam ederken HCV RNA negatifleşen hastada HCV RNA'nın pozitifleşmesidir.

Relaps(nüks): Tedavi sonunda virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.

Parsiyel yanıt: HCV RNA'nın 2 log azalmasına rağmen 24.haftada pozitifliğinin devam etmesidir.

Peg-IFN ve ribavirin kombinasyonu özellikle genotip 1 hastalarında standart tedavi olarak kabul edilse de naif hastaların çoğunda tedaviye yanıt alınamaması ve tedaviye bağlı yan etkilerin gözlenmesi yeni tedavi arayışlarına yol açmıştır. Bu amaçla günümüzde standart tedavi rejimlerine ek olarak proteaz inhibitörleri kombine tedavide üçüncü bir seçenek olarak kullanılmaktadır. HCV enfeksiyonda kullanıma giren ilk proteaz inhibitörü olan bosepravir FDA tarafından Mayıs 2011'de onay almıştır. Bunu diğer bir proteaz inhibitörü olan telaprevirin onay alması takip etmiştir. Bu iki proteaz inhibitörünün kullanıma girmesi ile HCV tedavinde yeni tanımlamalar yer almaya başlamıştır (66).

eRVR Telaprevir: HCV RNA tedavisinin 4 ve 12.haftasında negatif

eRVR Boseprevir: HCV RNA tedavinin 8. ve 24.haftasında negatif

8.hafta cevabı: Boseprevir tedavisi alan hastalarda HCV RNA tedavinin 8.haftasında negatif (4 hafta lead in ve 4 hafta boseprevirli tedavi)

Lead-in RVR: HCV RNA tedavinin 4.haftasında (lead-in fazında) negatif

Fakat bu iki proteaz inhibitörünün kullanımı, kullanıma girecek olan daha etkili proteaz inhibitörleri olması ve yan etki sıklığı sebebi ile önerilmemektedir. Üçüncü proteaz inhibitörü olan simeprevir ise Kasım 2013'de onay almış olup HCV enfeksiyonunun kombine tedavisinde kullanımı önerilmektedir.

HCV NS5B polimeraz inhibitörü olan sofosbuvir ise HCV replikasyonunu baskıladığından günümüzde kullanılan tedavi seçenekleri arasında önemli bir komponent olarak dikkati çekmektedir. Kasım 2014'de FDA tedavi naive ve tedavi deneyimli

hastalarda HCV tedavisinde simeprevirin sofosbuvir ile kombinasyonunu oral tedavi rejimi olarak onaylamıştır (66). Tedavi süresi ise siroz olmayan hastalarda 12 hafta, siroz hastalarında ise 24 haftadır.

Aralık 2014’de FDA NS5A inhibitörü ombitasvir, NS3/4A serin proteaz inhibitörü paritaprevir, CYP3A4 enzim inhibitörü olan ritonavirin bir non nükleozid NS5B polimeraz inhibitörü dasabuvir ile kombinasyonunu kompanse sirozlu hastalar ve genotip 1 kronik hepatit C hastalarının tedavisinde kullanımına onay vermiştir. Bu oral rejim ribavirinli ya da ribavirinsiz kullanılabilir. Günümüzde HCV tedavisinde kullanılan ve kullanıma girmesi beklenen direk etkili antiviral ajanlar tablo 4’te sunulmuştur (67).

Tablo 5. HCV tedavisinde kullanılan ve kullanılması beklenen antiviral ajanlar

Viral protein	NS3/4A	NS5A	NS5B
Görevi	Serin proteaz	HCV replikasyon kompleksinin komponenti	RNA bağımlı RNA polimeraz
İlaçlar	<u>Kovalent(ketoamid)</u> Boseprevir Telaprevir <u>Nonkovalent</u> Faldaprevir Simeprevir Paritaprevir Asunaprevir Grazoprevir	Ledipasvir Daclatasvir Ombitasvir Elbasvir Samatasvir PPI-668	<u>Nükleozid analogları</u> Sofosbuvir <u>Non nükleozid</u> GS-9669 Beclabuvir Dasabuvir

(67 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

HCV tedavisinde kullanılan ve gelişmekte olan medikal tedavi seçeneklerinin yanı sıra hastanın KVVY’nı olumlu etkileyen faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler tedavi öncesi döneme ilişkin faktörler ve tedavi dönemine ait faktörler olmak üzere ikiye ayrılır. Tedavi öncesi döneme ait faktörler arasında genç yaş, karaciğer biyopsisinde histolojik aktivitenin hafif olması, genotip 2 ve 3 olmak sayılabilir. Tedavi dönemine ait faktörler ise EVY alınması ve hastanın tedaviye uyumlu olmasıdır (69-71).

2.4. Uyum

Kronik hepatit hastalarında tedavide amaç kalıcı virolojik yanıtı sağlamak ve ileri karaciğer hastalığı gelişmesini önlemektedir. Bu amaçla hastaya verilen tedavinin şekli,

pozolojisi ve tolerabilitesi önemli faktörlerdir. Günümüzde kullanılan oral antiviraller iyi tolere edilmektedir. Potent ve aynı zamanda yüksek genetik direnç bariyeri olan ajanlarla tedavi daha iyi bir etkinlik sağlamaktadır. Yeni geliştirilmekte olan medikal tedavi seçeneklerinin yanı sıra etkin ve güvenli bir tedavide olmazsa olmaz diğer bir unsur hasta uyumudur. Hasta uyumu ile birlikte, “Hasta ilaç uyumu” ve bunu sağlayacak olan “Hasta-hekim uyumu” da önemli bir kriterdir (4).

Tedaviye uyum üç alt başlık altında tanımlanabilir ve başarılı bir tedavi için üçünün de olması gerekir (4):

a.İtaat etmek (compliance) : Hastanın randevularına uyumu, ilaç alımı gibi tıbbi önerilere uyması, yaşam koşullarını hastalığın ve tedavinin gerektirdiği şekilde düzenlenmesi,

b. Uyum (Concordance): Karar verme, uyum içerisinde çalışma

c.Kooperasyon, uyum (adherence): hastanın yazılan ilacı gerektiği şekilde, sayıda ve sürede alması sağlık kuruluşu randevularına aksatmaksızın gitmesi olarak tanımlanabilir.

İtaat etmek, uymak (Compliance): Kelime anlamı hoşgörü ve boyun eğme, itaat etmek, doktor tarafından reçete edilen ilaçları almak ve önerilerine uymak anlamına gelmektedir. Sağlık hizmetinde ise reçete edilen ilaç rejimine uymak olarak tanımlanmaktadır. Hastanın ilaç alım alışkanlıkları, yaşam şeklini öneriler doğrultusunda değiştirme de uyumun alternatif tanımlamaları arasındadır. Atlanmış ilaç dozu veya yaşamı tehtid edecek şekilde yanlış ilaç dozu alınması da uyumun tanımlamaları arasındadır. Sonuç odaklı tanımlamalarda ise yapılan aktiviteyi değil de sonuç vurgulanmak istendiğinden bu tanımlardan farklıdır. Örneğin, hipertansiyonun medikal tedavisine %80 uyum tansiyonu düşürmeye yetebilirken tedaviye %50 uyum tansiyon düşürülmesinde efektif olmayabilir.

Tedaviye uyumsuzluğun da pek çok aşaması ve tipi vardır. İlaç alımının gecikmesi, sağlık programlarına katılmama, randevuya uymama, doktorun tavsiyelerine uyumda zorlanma uyumsuzluğun farklı tipleridir. Reçete edilen ilacın eczaneden alınmaması primer uyumsuzluk, yanlış dozda ilaç kullanılması, ilaçları yanlış zamanda alma, bir ya da daha fazla ilaç kullanılması, tedaviyi sonlandırmada geç kalma ise sekonder tip uyumsuzluktur.

‘Concordance’: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain üyeleri medikal tedavi alımında ‘Compliance’ teriminin uyumu tanımlamada yetersiz olduğunu belirtmiş ve uyumsuzluğun hastanın kararı olduğu üzerine vurgu yapılmıştır. Karar verme, uyum

içerisinde çalışma anlamına gelen ‘concordance’ terimi de uyumu tanımlamada kullanılmaya başlanmıştır. Uyumun tanımlamalarının eş anlamlısı olarak kullanılan ‘concordance’ terimi uyum ile ilgili diğer tanımlamalarda kullanılan davranış tanımlamaların aksine hastanın ne düşünüp yaptığını ele almaktadır. ‘Concordance’ modelinin bel kemiğini kararı veren kişi yani hasta oluşturmaktadır. Köşe taşı ise empati oluşturmaktadır.

‘Adherence’: ‘Adherence’ uyumu tanımlamada günümüzde en çok kullanılan terimdir. Hasta tarafından belirli bir süre boyunca kullanımı öngörülen ilaç dozunun reçete edilen doza oranı olarak tanımlanmaktadır. ‘Adherence’ ayrıca reçete yazan kişi ile işbirliği içinde olma, ‘non adherence’ ise sosyal sebepler, hastalığın evresi, ekonomik faktörler, sağlık sistemindeki değişiklikler, ilaçların maliyeti gibi sebeplerle önerilen tedaviye uymama olarak da tanımlanabilir.

Hastaların tedavilerini kullanımdan kaçınmaları ilk olarak Hipokrat zamanında tüberküloz tedavisi ile fark edilmiştir. Sonrasında gelişen etkili tedavi seçenekleri uyumsuzluk probleminin üzerine yoğunlaşılmasına sebep olmuştur. WHO verilerine göre tedaviye zayıf uyum sağlık hizmetlerinde artışa ve kötüleşmeye neden olmaktadır. Klinik deneyimlerden elde edilen verilerle göre kronik hastalıklarda ortalama uyum %50 civarında bulunmuştur (4). Gelişmiş ülkelerde hastaların hipertansiyon sebebi ile reçete edilen tedavilerine %57 oranında uyduğu; antidepresan tedavilerinde ise uyumun %40-70 arasında olduğu belirlenmiştir. HIV tedavisinde ise antiretroviral tedaviye uyum %37-83 arasındadır (4). Kronik hepatitler ile yapılan çalışmalarda ise uyum oranları %50-95 arasında olup diğer kronik hastalıklardan daha yüksektir.

Kronik hepatit hastalarında diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi tedaviye uyum kritik öneme sahiptir (73). Uzun süreli tedavinin başarısı açısından uyum ve süreklilik, vazgeçilmesi imkansız olan iki ayrı unsurdur. Bir kronik tedavi sürecinde unutulmuş dozun olmaması **‘tam uyum’** olarak adlandırılmaktadır. Son 4 gün içerisinde bir doz unutulmuş veya hafta sonu bir doz unutulmuş olması **‘orta düzeyde uyum’** olarak adlandırılmaktadır. Son dört gün içerisinde birden fazla doz atlanmış veya hafta sonu birden fazla unutulmuş doza varsa **‘uyumsuzluk’** olarak değerlendirilir. Uyumsuzluk; ayrıca doz rejiminin sık sık değiştirilmiş olması, rejime nadiren sadık kalınmış olması veya tedavinin sonlandırılması şeklinde de olabilmektedir (75).

2.4.1. Uyumun Ölçülmesi

Uyumun nasıl ölçüleceği sorusu pek çok araştırmaya konu olurken halen uyumun ölçülmesinde altın standart bir metod geliştirilememiştir. Bu sebeple klinisyenin hasta uyumunu saptaması oldukça zor olabilmektedir. Tedaviye uyumu değerlendirmede direk ve indirek ölçümler olmak üzere geleneksel bir çok yöntem bulunmaktadır. Direk yöntemler vücut sıvılarında (kan, idrar...) ilacın kimyasal metabolitlerin ölçülmesi şeklinde olabilmektedir. Fakat bu direk yöntemler invaziv ve kabul edilebilir yöntemler değildirler. Bu sebeple uyumun değerlendirilmesinde daha çok indirek yöntemler kullanılmaktadır. Karşılıklı görüşme, klinik değerlendirme, uyum anketleri, ilaç sayımı uyum değerlendirme uygulanabilecek indirek yöntemlerdendir.

Kronik hepatit hastalarında yapılan çalışmalarda uyumu değerlendirmede kullanılan yöntemler ise genel ve özel yöntemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Genel yöntemler hastalık hakkında ayrıntılı bilgi vermezken uyum oranları abartılı sonuçlar verebilmektedir. Hasta veya doktor beyanı bu yöntemlere örnek verilebilir. Özel yöntemler ile hastalıklar daha iyi ele alınabilmekte; uyum oranları daha gerçekçi sonuçlar verebilmektedir (76).

2.4.2. Uyumsuzluk Sebepleri

İyi olmayan uyum ve kötü uyum hastalığın ilerlemesine ve ölüme neden olabilmektedir. Bu durum maliyeti de artırmaktadır. Hastaların tedaviye uyumsuzluğunun birçok nedeni olabilir. Demografik değişiklikler (yaş, cinsiyet, sosyal durum...) ve hastalığının durumu uyumu etkileyen zayıf indikatörlerdir. Psikiyatrik rahatsızlıklar, tedavi süresi, maliyet, ilaç alım sıklığı uyumsuzluğa sebep olan diğer faktörlerdir.

Hasta ile sağlık kurumu arasında kötü iletişim ve randevu sistemindeki hatalar sonucu oluşan uyumsuzluk, personelin olumsuz davranışları, ilaca erişimdeki sorun, farklı ilaç rejimlerine geçiş, eczaneye erişimde sıkıntı yaşamak ve yüksek tedavi maliyetleri sağlık sisteminden kaynaklanan uyumsuzluk nedenleri olarak sayılabilmektedir. Hasta hekim iletişimi ile ilişkili uyum sorunları da olabilmektedir. Hekim yoğun iş temposu nedeniyle hastaya hastalığını yeterince anlatmamış olabilir veya anlatmış olsa bile hasta durumu anlamamış olabilir. Hasta mevcut tedavinin yararı, süresi, amacı ve yan etkileri ile ilgili olarak yeterince aydınlatılmamış olabilir. İlaç rejimindeki karmaşa hastada uyumsuzluğa yol açmış olabilir.

Kronik hepatit hastalarında uyumsuzluğun en sık sebebi unutmadır. Bunu yan etki gelişmesi, kendini iyi hissetmek vb. gibi sebepler izlemektedir. Kronik hepatit hastalarında uyum değerlendirirken yan etki sebebi ile hekim tarafından yapılan doz azaltımları veya doz atlanması ile hasta kaynaklı uyumsuzlukların ayrımının yapılması gerekmektedir.

2.4.3. Uyumu Arttırıcı Yöntemler

Uyumu değerlendirmedeki zorluklar uyumu arttırıcı metodlar geliştirmeyi de zorlaştırmaktadır. Kısa süreli tedavi rejimlerinin seçilmesi, günlük daha az medikal tedavi alımı, düşük maliyet, hasta eğitimi ve memnuniyet değerlendirmesi uyumun geliştirilmesinde daha önceki çalışmalarda incelenmiş metodlardır. Ancak kronik ve asemptomatik hastalıklarda hiçbirinin yararı saptanamamıştır (76).

Uyumu geliştirilmesinde en çok savunulan yöntem hasta –doktor ilişkisinin geliştirilmesidir. Hastalık ve tedavi arasında bağ kurulması uyumu arttırıyor gibi görülse de tedavinin yan etkilerinin anlatılmasının hastaları olumsuz etkilediği saptanmıştır (76). Hasta eğitimi tedaviyi anlamayı ve doktorun önerilerine uyulmasını sağlaması açısından önemlidir. Doz formlarının oluşturulması, takvim kullanımı gibi... tedaviyi hatırlatıcı sistemler kullanmak uyumu arttırabilecek pratik yöntemlerdendir.

Uyumu arttırabilecek bir diğer yöntem ise 1998 yılında WHO tarafından tanımlanan töropatik hasta eğitimidir. Töropatik hasta eğitimi hastaların hastalıklarını optimum seviyede yönetebilecek aktiviteler yapmalarını sağlamaktadır. Sağlık merkezlerinde hastayı baz alarak yapılan aktif bir süreçtir. Bu yöntem hastalık hakkında farkındalığın artması, hastalık için fizikososyal desteğin sağlanması, tedavi reçete edilmesi gibi yöntemleri içermektedir.

Hastalarda tedaviye uyumu arttırmak için başlıca hedeflenmesi gereken üç unsur bulunmaktadır. Bunlar hastayı anlama, hastanın geri bildirim ve hasta motivasyonudur. Bu unsurların sağlanarak tedaviye uyumu arttırmada tüm yöntemlerin kombine kullanımı gerekmektedir. Bu sebeple; hastayı motive edici tedavi hedeflerinin belirlenmesi, tedavi rejimlerinin basitleştirilmesi, tedavi hatırlatıcı yöntemler kullanılması, aile desteği ve yan etkiler hakkında bilgilendirmek tedaviye uyumu arttırıcı stratejiler içinde mutlaka bulunması gereken yöntemlerdir.

Kronik viral hepatit tedavilerinde kalıcı viral yanıtın sağlanmasının hasta-ilaç uyumu ile doğrudan ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Uyumun, kronik hastalıkların uzun süreli tedavi yönetimi açısından önemli bir unsur olduğu ve uyumsuzluğun multifaktöriyel olduğu unutulmamalıdır.



3. MATERYAL ve METOD

Bu tez çalışması, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra, 01 Temmuz 2012-01 Temmuz 2014 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran tedavi başlanması planlanan naiv kronik hepatit B ve C hastalarında prospektif olarak yapıldı.

Sağlık Uygulama Tebliği kriterleri dikkate alınarak tedavi almayı hak kazanmış, tedavi alması planlanan naiv kronik hepatit hastalarının tedavi ile virolojik değişimleri, ilaç uyumlarının karşılaştırılması ve uyumu etkileyen faktörlerin belirlenmesi planlandı.

3.1. Olguların Seçimi

3.1.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Bilgilendirilmiş onam forumlarını onaylamış, çalışmaya katılmayı kabul eden 18 yaş üzeri ve 65 yaş altı daha önce tedavi almamış kronik hepatit B ve C hastaları çalışmaya alındı. Hastalar bir yıllık süre içerisinde uyum açısından değerlendirildi.

3.1.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

Kronik hepatit hastalarından 18 yaşın altında 65 yaş üzeri olanlar, çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler, HIV ile koenfekte ve gebe olanlar ile daha önce kronik hepatit tedavisi almış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Kronik Hepatit B ve C Hastalarının İzlemi

Yeni tedavi başlanmış kronik hepatit hastalarının takibi için klavuzlar eşliğinde hasta takip formu oluşturuldu (74), (E-2). Hepatit B hastalarının tedavi öncesinde, tedavi başlangıcından sonraki 12.hafta, 24.hafta, 36.hafta ve 48.hafta virolojik, biyokimyasal ve serolojik yanıtları değerlendirildi. Hepatit C hastalarının ise tedavi öncesinde, tedavi başlangıcından sonraki 4.hafta, 12.hafta, 24.hafta, 36.hafta ve 48.hafta virolojik, biyokimyasal ve serolojik yanıtları değerlendirildi.

3.3. Uyum Değerlendirilmesi

Hasta uyumu değerlendirilirken hastalara aylık reçete edilen oral antiviral ilaçların ve Peg IFN'ların sayımı ve hasta uyum anketleri kullanıldı (E-1). Peg IFN tedavisinde yan etki sebebi ile doktor tarafından doz ayarlanmasının sık olması ve hasta uyumsuzluğunun olmaması sebebi ile öncelikli olarak oral antiviral ilaçların sayımı değerlendirildi.

İlaç sayımında uyum değerlendirilirken unutulmuş doz olmaması tam uyum; son 4 gün içerisinde veya hafta sonu 1 doz unutmama orta düzeyde uyum; son 4 gün içerisinde birden fazla doz unutmama veya hafta sonu birden fazla doz unutmama uyumsuzluk olarak tanımlandı. Uyum yüzdesi aşağıdaki formüle göre hastalara bir önceki vizitte reçete edilen toplam ilaç sayısından kalan ilaçların sayısının çıkarılması ile elde edilen sonucun hastanın günlük alması gereken ilaç sayısının geçen vizite gün sayısı ile çarpımına bölümünün 100 ile çarpılması ile elde edildi (75).

$$\text{Uyum yüzdesi} = \frac{\text{reçete edilen toplam ilaç sayısı} - \text{kalan ilaç sayısı}}{\text{alınması gereken ilaç sayısı} \times \text{süre}} \times 100$$

3.4. Verilerin Toplanması

01 Temmuz 2012-01 Temmuz 2014 tarihleri arasındaki iki yıllık dönemde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve tedavi başlanması planlanan 97 naiv kronik hepatit hastası çalışmaya alındı. Öncesinde tedavi almış olan, gebeliği olan ve

bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayı kabul etmeyen 21 hastanın verileri değerlendirme dışı bırakıldı. 76 hastanın verileri değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (ad-soyad, yaş, cinsiyet), tanı tarihi, tedavide başlanması planlanan ilaç, biyopsi değerleri, yapılan görüntüleme yöntemleri ve hastaların laboratuvar bulguları 'Kronik Viral Hepatit Hasta Takip Formu'na kaydedildi (E-2).

3.5. İstatistiksel Analiz

Uyumu etkileyen risk faktörleri tek değişkenli analiz ile tanımlanarak, niteliksel veriler için *ki-kare* (χ^2) testi kullanıldı. Tanımlayıcı veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma, frekans, yüzde (%) olarak verildi. Analiz sonuçları p değeri, tahmini rölatif risk (odds Ratio; OR) ve %95 güven aralığı sunuldu. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere lojistik regresyon tekniği ile daha detaylı çok değişkenli ileri analiz yapıldı. Tüm analizler için SPSS 13.01 istatistik paket programı kullanıldı (76).

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 76 hastanın %60,5'i (n=46) KHB, %39,5'i (n=30) KHC hastası idi. Hastaların %42,1'i kadın cinsiyetteydi. Hastaların yaş ortalaması 45.18±13,2 idi. Hastaların %60,5'i ilkokul, %21,1'i lise,%18,4'ü ise üniversite mezunuydu.

Hastaların %39,5'inde hepatit dışında hipertansiyon, hiperlipidemi gibi ek bir hastalık mevcuttu. Hastaların %26,3'ü hepatit tedavisi dışında antihipertansif, antidiyabetik gibi ek bir ilaç kullanıyorken %73,7'si sadece hepatit ilaçlarını kullanıyordu.

Hastaların %47,4'ü tedaviye başlamadan önce öncesinde alkol kullandığını belirtti. Alkol kullanım oranı erkeklerde yüksekti.

Hastaların %48,7'sinde tedavi esnasında yan etki gözlemlendi. Yan etki en çok hepatit C hastalarında gözlemlendi ve yan etkiler değerlendirildiğinde yan etkilerin en çok IFN tedavisine bağlı olduğu görüldü. Psikiyatrik yakınma tüm hastalarda en sık gözlenen yan etki olup hastaların %67,1'inde mevcut idi. Duygu durum değişikliği hastalarda en sık gözlenen psikiyatrik yakınma olarak saptandı. Kronik hepatit C hastalarında halsizlik, eklem ağrısı ve iştahsızlık diğer gözlenen yan etkilerdi. Kronik hepatit B hastalarında ise halsizlik ve gastrointestinal semptomlar diğer gözlenen yan etkilerdi.

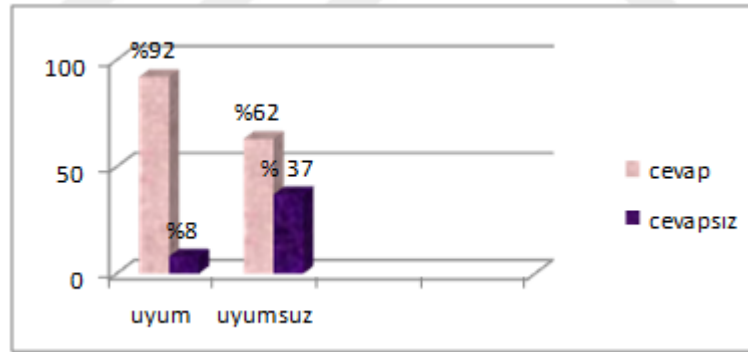
Hastaların ilaç sayımı verilerine göre %83,9'u bir vizitte en az bir tane olmak üzere tedavilerini almayı aksatırken 'unutma' tüm hastalarda %72,8 ile en sık ilaç aksatma sebebi idi. İlacının bitmesi, yan etkilerden kaçınma ise diğer ilaç aksatma sebepleri idi. Kronik hepatit B hastalarında ilacını aksatma daha çok gözlenirken en sık sebep 'unutma' idi. Kronik hepatit C hastalarında ise ilacını aksatma daha nadirdi. Yan etki sebebi ile çok az hasta ilacını aksatırken kronik hepatit C tedavisinde daha çok doktor tarafından yan etki sebebi ile ilacın dozunun ayarlanması öne çıkmaktaydı. Tablo 6'da KHB ve KHC hastalarının ilacını aksatma sebepleri görülmektedir.

Tablo 6. Hepatit hastalarında ilaç aksatma sebepleri

	KHB(%)	KHC(%)	TKH(%)
Unutma	89,2	22	60,5
İlacın Bitmesi	8	0	3,9
Yan etki	0,8	73	39
Duygu Durum Değişikliği	0,5	4	1,9
Kendini iyi hissetme	1	0,8	0,7
Diğer	0,5	0,2	0,4

Tüm kronik hepatit hastalarının %93'ü ilaçlarını kullanmayı hatırlamak için kendine özel bir hatırlatma yöntemi kullanırken telefon kurma en sık kullanılan yöntemdi.

Tedavi izlemi sonunda (48.hafta) tüm kronik hepatit hastalarının 68'inde (%92,6) uyum mevcut olup uyumlu hastaların %92,6'sında tedaviye cevap alınmıştır. 8 uyumsuz hastanın ise %62,5'inde tedaviye cevap alınabilmiştir. Uyumlu ve uyumsuz hastaların tedaviye cevap oranları istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,034)

Grafik 1. Kronik hepatit hastalarının tedavi sonu uyum ve cevap ilişkisi

4.1. Kronik Hepatit B

Hastaların %60,5'i (46) kronik hepatit B olup bu hastaların %26'sı (n=12) kadın cinsiyette idi. Hepatit B hastalarının %71,8'inde AntiHBe pozitifliği mevcut idi. Tedavi öncesi yapılan biyopsi sonuçlarına göre 8 (%17,3) hastanın fibrozis skoru ikinin altında, 25 (%54,3) hastanın iki ile dört arasında ve 11 (%23,9) hastanın ise dördün üzerindeydi. İki hastaya ise trombositopeni sebebi ile biyopsi yapılamamıştı. İki (%4,3) hastanın tedavi öncesi viral yükleri 10^3 ve altında, 16 (%34,7) hastanın 10^3 ile 10^6 arasında ve 27 (%

58,6) hastanın ise 10^6 'nın üzerindeydi. Hepatit B hastalarının tedavi öncesi viral yük ve fibrozisleri Tablo 7'da sunuldu.

Tablo 7. Kronik Hepatit B hastalarının özellikleri

	n	
Cinsiyet (E /K) (%)	74/26	
AntiHBe pozitifliği (%)	71,8	
Viral yük (%)	$\leq 10^3$	2(%4,3)
	10^3-10^6	16 (%34,7)
	$>10^6$	27 (%58,6)
Fibrozis (%)	F <2	8 (%17,3)
	F 2-4	25 (%54,3)
	F >4	11 (%23,9)

Uyum yüzdesi formülüne göre KHB hastalarının tedavi izlemi sonunda ortalama uyum yüzdesi %90,9 olup en düşük uyum oranı % 83'tü.

İlk 4 haftada 13(%28,2) hasta tam uyumlu iken 26(%56,5) hasta orta uyumlu 7(%15,2) hasta ise uyumsuz idi. İlk 4 haftada tedaviye tam uyumlu %92,3 (n=12) hastada viral yükte anlamlı düşüş gözlenirken bu oran orta uyumlu hastalarda %84,6(n=22) ve uyumsuz hastalarda ise %57,1(n=4) olarak saptandı.

Hastaların tedavinin takibinde tedaviye uyum oranları azalmıştır. Tedavinin 12.haftasında 9 (%19,5) hasta tam uyumlu 30 (%65,2) hastada orta düzeyde uyumlu 7 (%15,2) hasta ise uyumsuz idi. Tedavinin 12.haftasında uyumlu hastaların %66,7(n=6)'sinde, orta uyumlu hastaların %53,3 (n=16)'ünde ve uyumsuz hastaların ise %28,6(n=2)'sında viral yükte anlamlı düşüş gözlemlendi.

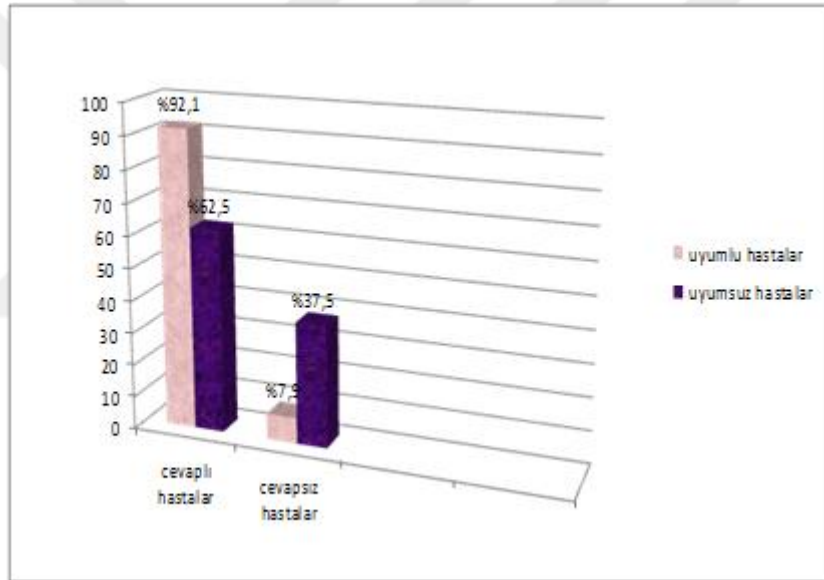
Tedavinin 24.haftasında ise uyum oranlarında belirgin düşüş gözlemlendi. Tedavinin 24.haftasında 17(%36,9) hasta tam uyumlu, 20(%43,4) hasta orta uyumlu, 9(%19,5) hasta uyumsuz olarak belirlendi. Tedavinin 24.haftasında tam uyumlu hastaların %70,6 (n=12)'sında cevap mevcuttu. Orta düzeyde uyumlu hastaların % 60,9(n=12)'unda, uyumsuz hastaların ise %22,2(n=2)'sinde cevap gerçekleşti.

Tedavinin 36.haftasında 16 (%34,7) hastada tam uyum mevcut idi. 24(%52,1) hasta orta düzeyde uyumlu, 6 (%13) hasta ise uyumsuz olarak belirlendi. Tam uyumlu hastaların %100 (n=16)'ünde cevap alındı. Orta uyumlu hastaların %79,2 (n=19)'unda tedaviye cevap alınabildi. Uyumsuz hastaların hiçbirinde tedaviye cevap alınamadı.

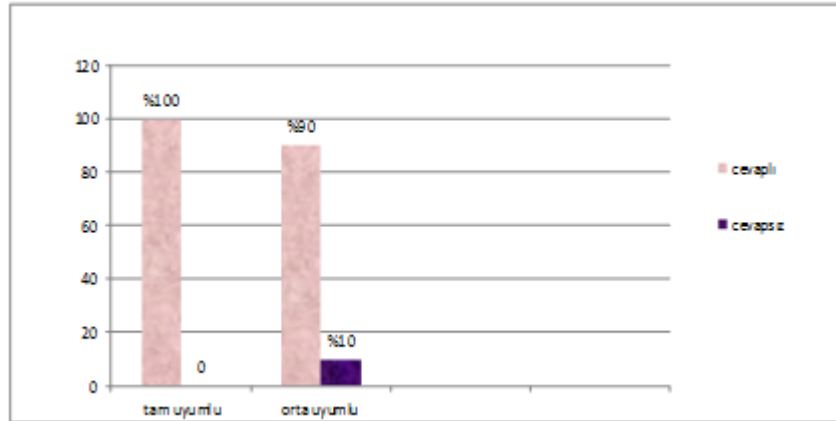
Tedavinin 48.haftasında ise 20 (%43,4) hasta tam uyumlu, 18(%39,1) hasta orta düzeyde uyumlu ve 8 (%17,3) hasta uyumsuz olarak belirlendi. Tam uyumlu hastaların %90 (n=18),orta düzeyde uyumlu hastaların %83 (n=15) ve uyumsuz hastaların %50'sinde (n=4) cevap alınabildi.

Tedavi sonunda ortalama uyum değerlendirilmesinde; hastaların 13 (%28,2) tam uyumlu, 26'sı (%56,5) orta düzeyde uyumlu, 7'si (%15,2) ise uyumsuz olarak belirlendi. Uyumlu hastaların %92,1'inde uyumsuz hastaların ise %62,5'inde viral yük negatifleşti. Uyumlu ve uyumsuz hastaların cevap oranları istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,048), (Grafik 2).

Grafik 2. Kronik hepatit B hastalarının tedavi sonu uyum-cevap ilişkisi



Uyumlu hastalardan tam uyumlu olanlarda %100 cevap alınırken, orta düzeyde uyumlu hastaların cevap oranı %90,3 olarak bulunmuştur. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (Grafik 3).

Grafik 3. Uyumlu kronik hepatit B hastalarının tedavi sonu cevap oranları

Kronik hepatit B hastalarının uyum cevap verileri Tablo 8’de ayrıntılı olarak görülmektedir.

Tablo 8. Hepatit B hastalarının haftalara göre hasta uyum sayıları ve yüzdeleri

Hafta	Uyum (n) (%)	Cevap (n) (%)
4.hafta	n =13 tam (%28,2) n =26 orta düzeyde (%56,5) n =7 uyumsuz (%15,2)	n =12 (%92,3) n=22 (%84) n=4(%57)
12.hafta	n =9 tam (%19,5) n =30 orta düzeyde (%65,2) n =7 uyumsuz(%15,2)	n =6 (%66,6) n =16(%53,3) n =2 (%28,6)
24.hafta	n =17 tam (%36,9) n =20 orta düzeyde(%43,4) n =9 uyumsuz(%19,5)	n =12 (%70,6) n =12 (%60,9) n =2 (%22,2)
36.hafta	n =16 tam (%34,7) n =24 orta düzeyde(52,1) n =6 uyumsuz (%13,4)	n =16 (%100) n =19 (%79,2) n =0
48.hafta	n =20 tam (43,7) n =18 orta düzeyde (%39,1) n =8 uyumsuz(%17,3)	n =18 (%90) n =15(%83) n =4 (%50)
Takip sonu	n =13 tam (%28,2) n =26 orta düzeyde (%56,5) n =7 uyumsuz(%15,2)	Uyumluların cevabı: %92,1 Uyumsuzların cevabı: %62,5

4.2. Kronik Hepatit C

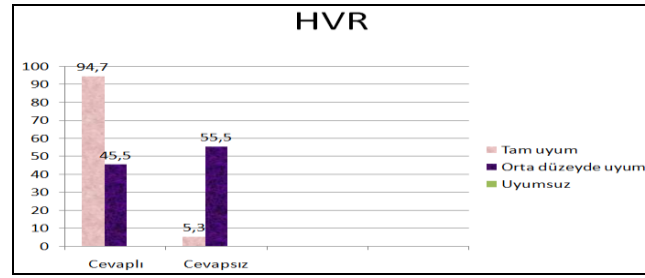
Kronik hepatit C hastaları tüm hastaların %39,5'i (n=30) olup %53,3'ü (n=16) kadın cinsiyette idi. Tedavi öncesi 26 hastaya karaciğer biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucuna göre yedi hastanın fibrozis skoru ikinin altında, 14 hastanın fibrozis skoru iki ile dört arasında 5 hastanın ise dördün üzerindeydi. Tedavi öncesi 22 hastanın viral yükü 10^3 ve 10^6 arasında 8 hastanın ise 10^6 'nın üzerindeydi.

Tablo 9. Kronik Hepatit C hastalarının özellikleri

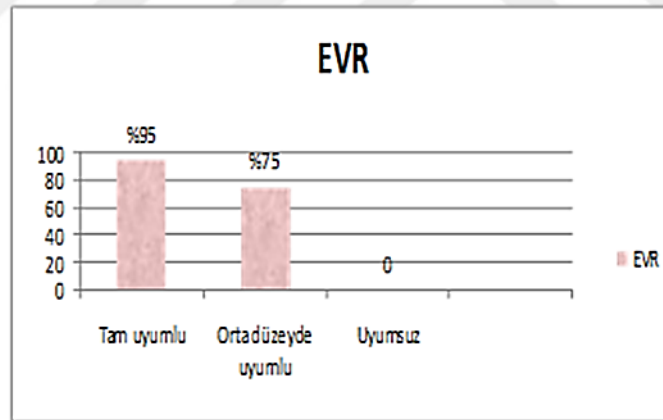
		n
Cinsiyet (E/K) (%)		46,7/39,5
Viral yük (%)	$\leq 10^3$	0
	10^3-10^6	22 (%73,3)
	$>10^6$	8 (%26,6)
Fibrozis (%)	F <2	7 (%23,3)
	F 2-4	14 (%46,6)
	F >4	5 (%16,6)

Uyum yüzde formülüne göre KHC hastalarının ortalama uyum oranı %95 olup en düşük uyum oranı %89'du.

Tedavinin 4.haftasında kronik hepatit C hastalarından 19 (%63,3) hasta tam uyumlu iken 11 (%36,6) hasta orta düzeyde uyumlu idi. Uyumsuz hastamız yoktu. Tam uyumlu hastaların %94,7'sinde (n=18) orta düzeyde uyumlu %45,5 (n=5) hastada hızlı virolojik yanıt gerçekleşti. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0,004), (Grafik 4).

Grafik 4. Kronik hepatit C hastalarının uyum-hızlı virolojik yanıt ilişkisi

Tedavinin 12.haftasında 21 (%70) hasta tam uyumlu iken, 8 (%26,6) hasta orta düzeyde uyumlu bir hasta ise uyumsuz idi. Tam uyumlu hastaların %95,2'sinde (n=20) cevap gerçekleşti. Orta düzeyde uyumlu hastaların ise %75'inde (n=6) erken virolojik yanıt gözlemlendi. Bir uyumsuz hastamızda ise virolojik cevap elde edilemedi. Kronik hepatit C hastalarının uyum ve erken virolojik cevap ilişkisini gösteren grafik aşağıda sunulmuştur (Grafik 5).

Grafik 5. Kronik hepatit C hastalarının uyum ve erken virolojik yanıt ilişkisi

Tedavinin 24.haftasında ise 24 (%80) hasta tam uyumlu idi.23 (%95,8)'ünde cevap sağlandı. Orta uyumlu 5 hastanın %80'inde (n=4) ve uyumsuz 1 hastanın %100'ünde (n=1) başarı sağlandı. Uyumsuz hastamız incelendiğinde fibrozis skorunun 2 ve hızlı ve erken virolojik yanıtının elde edildiği gözlemlendi.

Tedavinin 36.haftasında ise 22 (%73,3) hasta tam uyumlu olup %90,9'unda (n=20) cevap sağlandı. Orta düzeyde uyumlu 7 hastanın 4 (%57,1)'ünde ve 1 uyumsuz hastanın %100'ünde cevap sağlandı. Uyumsuz hastamız incelendiğinde fibrozis skorunun 2 ve hızlı virolojik yanıtının elde edildiği gözlemlendi.

Tedavinin 48.haftasında hastaların 22 (%73,3) si tam uyumlu, 7'si orta düzeyde uyumlu 1 hasta ise uyumsuz olarak belirlendi. Tam uyumlu hastaların % 100 (n=22), orta uyumlu hastaların % 85 (n=6) ve uyumsuz hastamızda da %100 de cevap alındı. Bu haftada uyumsuz hastamız incelendiğinde fibrozis skoru 2 ve erken ve hızlı virolojik yanıt elde edildiği gözlemlendi.

Takip sonunda KHC hastaların ortalama uyumları incelendiğinde 2 (%6,6)'sinde tam uyum, 28 (%93,3)'inde ise orta düzeyde uyum gözlemlendi. Uyumsuz hastamız olmadı. Tam uyumlu 2 hastadan ikisinde de cevap alınmadı. Bu iki hastanın tedavi öncesi viral yükleri 10^6 ve üzerinde, IL28 genotiplerinin ise CT olduğu ve bir hastada tedavi esnasında hızlı virolojik yanıt gerçekleşmediği gözlemlendi. Orta uyumlu 28 hastada ise tedaviye %100 cevap alındı. Bu oran ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.002$).

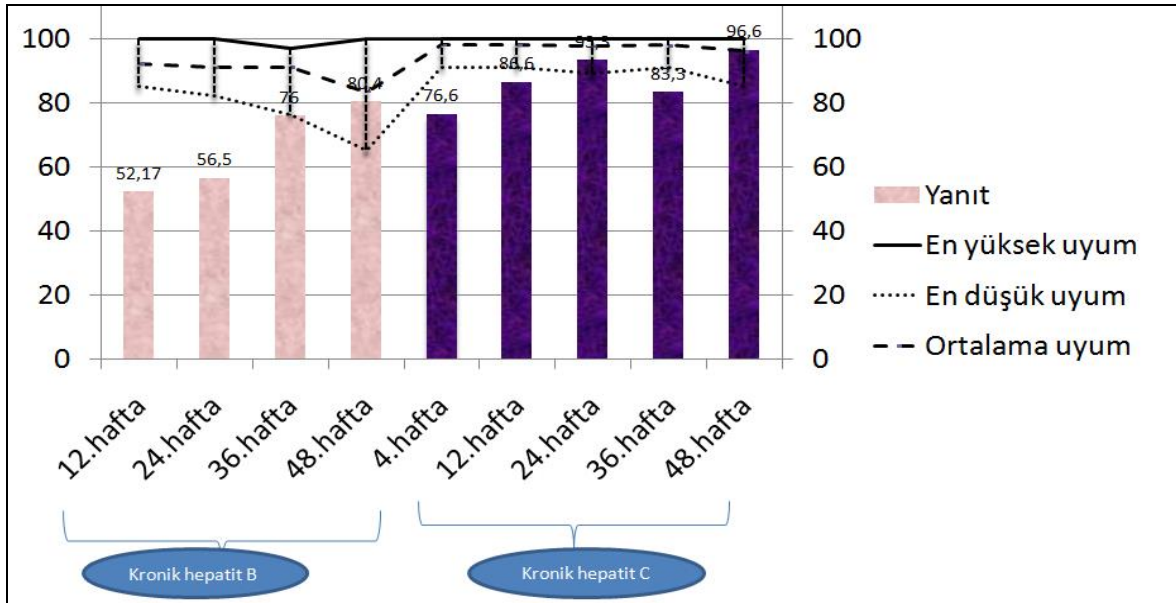
KHC tedavisinde uyum ve cevap verileri de Tablo 10'da ayrıntılı olarak sunulmuştur

Tablo 10. Kronik Hepatit C hastalarının haftalara göre hasta uyum sayıları ve yüzdeleri

Hafta	Uyum (n) (%)	Cevap (n) (%)
4.hafta	n =19 tam (%63,3) n =11 orta düzeyde (%36,6) n =0 uyumsuz	n =18 (%94,7) n =5 (%45,5)
12.hafta	n =21 tam (%70) n =8 orta düzeyde (%26,6) n =1 uyumsuz (%3,3)	n =20 (%95,2) n =6 (%75) n =0
24.hafta	n =24 tam (%80) n =5 orta düzeyde (%16,6) n =1 uyumsuz (%3,3)	n =23 (%95,8) n =4 (%80) n =1(%100)
36.hafta	n=22 tam (%73,3) n =7 orta düzeyde (%23,3) n =1 uyumsuz (%3,3)	n =20 (%90,6) n =4 (%57,1) n =1 (%100)
48.hafta	n =22 tam (%73,3) n =7 orta düzeyde (23,3) n =1 uyumsuz(%3,3)	n =22 (%100) n =6 (%85) n =1(%100)
Tedavi sonu	n =2 tam (%6,6) n =28 orta düzeyde(%93,3) Uyumsuz yok	n =0 n =28(%100)

Kronik hepatit B ve C hastalarının haftalara göre uyum- cevap ilişkisini gösteren grafik aşağıda sunulmuştur (Grafik 6).

Grafik 6. Kronik hepatit B ve C hastalarının haftalara göre uyum ve cevap değişimi



Kronik hepatit B hastalarında tedavinin süresi uzadıkça uyumun azaldığı dikkati çekmektedir. Kronik hepatit C hastalarında da benzer sonuçlar elde edildi. Ancak KHC hastalarında hastaların tedaviye uyum oranlarının aralığı (en yüksek uyum ile en düşük uyum) KHB hastalarına göre daha az olarak tespit edildi.

Tedaviye uyumun risk faktörleri incelendiğinde tedavinin KHB ve KHC hastalarında tedavinin her haftasında kadın cinsiyetin daha uyumlu olduğu belirlendi; ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.($p=0,192$)

Alkol kullanımının ek hastalık varlığının, eğitim durumunun, hastaların psikiyatrik yakınmalarının varlığı ve ek ilaç kullanımının tedaviye uyumu etkilemediği gözlemlendi. Hastaların fibrozis değeri ve genotipi de tedaviye uyumu etkilemediği belirlendi.

5. TARTIŞMA

Kronik hepatitler dünyada iki milyondan fazla insanı etkileyen major sađlık problemidir. Pek çok kronik hepatit hastası hastalıđı asemptomatik geçirirken % 40'dan fazla hastada ise zaman içinde siroz, karaciđer yetmezliđi ve hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonlar geliřmektedir. Antiviral tedavideki amaç kronik hepatitlerin bu istenmeyen komplikasyonlarını önlemek ve kūr sađlamaktadır. Gūnūmūzde kronik hepatit B ve C'nin tedavisinde gūvenilir, etkin ve tōropatik etkileri fazla oral antiviral ilaçlar ūzerinde çalıřılmaktadır. İlaçların gūcū kadar önemli bir faktōr de bu ilaçlara hasta uyumudur. Uyumun tedavi cevabı ūzerine olan etkisinin önemi anlařıldıktan sonra diyabet, hipertansiyon, epilepsi, astım ve HIV gibi pek çok kronik hastalıkta uyumun tedavi bařarisına etkisi arařtırılmıřtır. Yapılan bu çalıřmalardan gūnde dōrt defa alınan astım ilaçlarına uyum aralıđı %4,3-%93 ortalama %47 olarak saptanmıřtır (87). Onkoloji hastalarında kanser tedavisi ūzerine yapılan bařka bir çalıřmada ise ortalama uyum %80 olarak tespit edilmiřtir. Antidepresan tedavisi bařlanan psikiyatri hastalarında tedaviye bařladıktan 6-8 hafta sonra %32-42 hastanın reçete edilen ilaçları almadıklarını saptamıřlardır. Diyabet ūzerine yapılan çalıřmalarda ise hastanın vermiř olduđu beyana gōre hastaların %30-%60'ında ilaç alım zamanında hata olduđu tespit edilmiřtir (88,89). Tūm çalıřmalarda uyumun tedaviyi olumlu yōnde etkilediđi tespit edilmiřtir. Diđer kronik hastalıklarda yapılan çalıřmaların aksine literatūrde kronik hepatitlerde tedaviye uyum ve uyumdan sorumlu faktōrler ūzerine az sayıda çalıřma olduđu gōr÷lmektedir (77).

Kronik hepatit hastaları genellikle asemptomatik seyirli olduklarından uzun dōnem tedaviye uyum oranları suboptimal olabilmektedir. Uyumun ūlmūnūn zor olması sebebi ile çalışmalarda uyumun değerlendirilmesi amacı ile genel veya özel olarak sınıflanan pek çok metod geliştirilmiştir. Genel metodların kullanımı daha yaygın olup farklı hastalıkları karşılatırabilir. Ancak bu metodlar hastalıkların özel sorularla ele alınmasını sağlamaz. Eczane dolum verileri, hastanın ve doktorun vermiş olduğu bildirimler geçmişte yapılan çalışmalarda uyumluluğu ūlmede kullanılan pek de gūvenilir olmayan genel yōntemlerdir.

Bu yöntemler uyumun abartılmasına ve uyumsuzluğun fark edilmemesine sebep olabilir. Bu sebeple hasta uyum anketleri, ilaç sayımı gibi özel yöntemler geliştirilmiştir. Hasta uyumunun değerlendirildiği pek çok çalışmada uyum değerlendirilmesinde hasta beyanı kullanılmıştır. Fakat hasta beyanı ile yapılan uyum ölçümleri gerçek uyum oranından daha yüksek sonuçlarla verebilmektedir. İlaç sayımı ile uyum değerlendirme daha objektif sonuçlar vermektedir. Çalışmamızda da kronik hepatit B ve C hastalarında uyumu değerlendirmek amacı ile hastalara reçete edilen ilaçların sayımı ve uyum anketleri kullanıldı.

Çalışmamızda KHB hastaları için ortalama uyumu % 90'ın üzerinde saptadık. Yakın zamanda yapılmış hepatit B ve uyum ile ilgili diğer çalışmalarda ise uyum aralığı %81-%99 olarak belirtilmiştir (90-91). KHB'de uyum ile astım, hipertansiyon gibi diğer kronik hastalıklar karşılaştırıldığında KHB'de saptanan ortalama uyum oranları diğer hastalıklara göre yüksek saptanmıştır. Tedavide kullanılan günlük dozun tek olması, iyi tolerasyon ve minimal yan etki gelişimi KHB'de uyum oranının yüksek olmasının sebepleri olarak tahmin edilmektedir (80). Bu çalışmalarda hasta uyumu hasta beyanı, eczane verileri veya ilaç sayımı ile kullanılarak belirlenmiştir

Yapılan çalışmalarda 'ilaç almayı unutma' KHB hastalarında en sık tedaviyi aksatma sebebi olarak belirlenmiştir. Unutmanın kognitif ve motivasyonel faktörlerin bir ürünü olduğu bilinmektedir. Bu sebeple sadece tedaviyi hatırlatıcı yöntemler kullanmak uyumu arttırmamaktadır. Uzun süreli KHB tedavisi esnasında ilaca karşı ilgi ve motivasyon azalabilir. Bu da uyumun azalmasına sebep olacaktır. Bu durumda tedaviyi hatırlatıcı yöntemlere ek olarak hastaya önerilerde bulunmak ve tedavinin yararları hakkında bilgi vermek uyumu arttırmada etkili olacaktır (80). Çalışmamızda da KHB tedavisinde ilacı unutma en sık tedaviyi aksatma sebebi olarak belirlendi.

Çalışmamızda kronik hepatit C hastaları için ise ortalama uyum %95'in üzerindedir. Son zamanlarda hepatit C tedavisinde uyum ile yapılmış çalışmalarda ortalama uyum oranları %54,1 ile %95 arasında değişmektedir. Uyum oranlarının bu kadar geniş aralıkta olmasının sebebi uyumu hesaplamadaki değişen metodlar, takip süresi, sosyokültürel durum ve ekonomik özellikler gibi pek çok faktörlere bağlanmıştır. Çalışmamızda KHC hastalarında ortalama uyum yüzdesinin yüksek olmasının bir diğer sebebi hastaların kontrollere sık gelmeleri ve gelirken ilaç kutularını getireceklerini biliyor olmalarından kaynaklanabilir. KHC tedavisinin toleransı kişiden kişiye değişmektedir ve tedavi ile yan etki gelişip gelişmeyeceği tahmin edilememektedir. Yan etkiler bazen ciddi

olabilmektedir. KHC tedavisinde gelişen yan etkiler, kendi iyi hissetmeme, unutma, günlük rutinde değişiklik olması gibi sebepler en sık doz aksatma sebebidir (82). Çalışmamızda da KHC tedavisinde yan etkilerden kaçınma en sık ilacı aksatma sebebi olarak belirlendi.

Tedavide gelişen bu yan etkiler KHC tedavisinde doz azaltmanın ve tedaviyi aksatmanın ana sebebidir. KHC tedavisinde gelişen yan etki ile doz azaltımı veya tedaviye ara vermeler hasta kaynaklı uyumsuzluk ile karışabilir. Doktor tarafından doz azaltımı veya atlanması tedaviye uyumsuzluk olarak değerlendirilmemelidir. KHC’de ortalama uyum aralığının bu kadar geniş aralıkta olmasının bir diğer sebebi de literatürde yapılmış pek çok çalışmada KHC’de uyumu değerlendirirken doktor kaynaklı doz azaltımı ve hasta kaynaklı uyumsuzluğun birlikte değerlendirilmesidir (79-81). Oysa bizim çalışmamızda doktor tarafından doz azaltılması uyumsuzluk olarak değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda KHB ve KHC hastalarını birlikte değerlendirdik. KHB tedavisinde uyum ile KHC tedavisindeki uyum karşılaştırıldığında hepatit C hastalarının tedaviye uyumlarının daha yüksek olduğu söylenebilir. Bunun sebepleri arasında KHC hastalarının yan etki sebebi ile daha yakın takibi, sık hasta-doktor iletişimi sonrasında motivasyonun sağlanması, tedavi süresinin belli olması gibi sebepler sayılabilir (79-83).

HIV enfeksiyonu, hipertansiyon, hiperkolesterol gibi kronik hastalıklarda tedavi süresinin uzamasının uyum üzerine negatif etkisi bilinmektedir. Kronik hepatit hastalarında da ilaca ilginin ve hastanın motivasyonunun azalması gibi sebeplerle tedavi süresi uzadıkça hasta uyumun azaldığı çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (80-84). Çalışmamızda kronik hepatit B hastalarında tedavinin ilerleyen haftalarında ortalama hasta uyum oranlarında düşüş gözlenirken uyum aralığının da arttığı dikkati çekmektedir. Kronik hepatit C hastalarında da tedavinin ilerleyen haftalarında ortalama uyumda düşme gözlenmiştir. Uyum aralığının ise değişken olduğu gözlenmiştir.

KHB ve KHC tedavisine uyumun fazla olması virolojik yanıt oranlarının da yüksek olmasına sebep olmaktadır. KHB tedavisinde uyumu 12 haftalık intervallerle yapılan ziyaretlerde değerlendirilen bir çalışmada tedaviye uyum oranının yüksek olması ile viral yükte anlamlı düşüş saptanmıştır (85). Çalışmamızda da KHB hastalarının 12 haftalık izlemlerinde tedaviye uyumu tam olan hastalarda virolojik cevap oranları yüksek saptandı. Tedavi takibi sonu cevap oranları da benzer idi.

Hepatit C hastalarında da erken virolojik yanıt oranı ile tedaviye yüksek düzeyde uyum gösterme oranı korele idi. Tedavi izlemi sırasında tedaviye uyum oranı ile virolojik yanıt arasındaki pozitif korelasyonun yanı sıra tedaviye uyumsuz olarak değerlendirilen

hastalarda da virolojik yanıt olduğu gözlemlendi. Hepatit C hastalarında tedavi dozu hekim tarafından ayarlandığından cevabı etkileyen uyum dışında virüsün yapısı gibi ek faktörler olabileceği düşünüldü.

Uyum ile yapılmış çalışmalarda uyumu etkileyen faktörler incelendiğinde alkol kullanımı, eğitim durumu, depresyon, cinsiyet, fibrozis gibi faktörlerin analiz edildiği gözlemlenmiş (85-86).

Hipertansiyon gibi tedaviye uyumda cinsiyet arasında farkın incelendiğinde birçok çalışmada kadın cinsiyetin erkeklere göre tedaviye daha uyumlu oldukları saptanmıştır (84-92). Kronik hepatit hastalarında da benzer durum söz konusu olup bizim çalışmamızda kadınların tedaviye daha uyumlu olduğu saptandı.

Depresyon ve psikiyatrik durumlar hastanın motivasyonunu etkilemesi ve tedaviye uyumu zorlaştırması sebebi ile tedaviye uyumu negatif etkilemektedir. Bu faktörlerin analiz edildiği dört çalışmanın ikisinde bu faktörlerin uyum üzerine negatif etkisi olduğu saptanmıştır. İki çalışmada da uyum üzerine belirgin etkileri saptanamamıştır (86-93-94). Çalışmamızda da KHB ve KHC hastalarında psikiyatrik yakınma olmasının uyumu etkilemediği saptandı.

Alkol tüketimi, hastanın eğitim durumu, fibrozisin inlendiğinde bu faktörlerin uyum üzerine etkileri saptanamamıştır (86). Çalışmamızda da bu faktörlerin KHB ve KHC hasta uyumlarını etkilemediği saptandı.

Uyumu etkileyen faktörlerden genotip, ek ilaç kullanımı hakkındaki çalışmalarda ise bu faktörlerin uyum üzerine etkileri net değildir. Bazı çalışmalar bu faktörlerin uyum üzerine pozitif bazıları ise negatif etkisi olduğunu savunmaktadır (86-95). Çalışmamızda da genotip, ek ilaç kullanımı, hastanın ek komorbid hastalığının varlığının uyum üzerine etkisi saptandı.

Kronik hepatit tedavisi gibi uzun süreli tedavi gerektiren hastalıklarda tedaviye uyumsuzluk ilaca dirençli mutasyonlara sebep olabilmektedir. KHB tedavisi üzerine yayınlanmış pek çok kaynakta tedavide doz atlanması halinde dirençli suşların gelişme riski sebebi ile tedaviye optimum uyum gösterilmesi gerekliliğini vurgulanmaktadır (42-80).

Ayrıca kullanılacak yeni oral antivirallerin geliştirildiği günümüzde tedaviye uyum daha da önemli bir hal almaktadır. Özellikle HCV tedavisinde kullanıma giren direk etkili ajanlarla tedavi süreci daha da karmaşık bir hal almakta ve bu ilaçlardan bazıları günde üç ya da dört defa kullanılmaktadır. Bu tedavi sürecinde uyum daha da önem

kazanmaktadır. Yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesiyle viral yükün baskılanmasında ve antiviral tedaviye direncin önlenmesinde tedaviye uyumun daha da vurgulanması gerektiği bir gerçektir (84).



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

01 Temmuz 2012–01 Temmuz 2014 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran yeni tedavi başlanması planlanan KHB ve KHC hastalarında uyumun tedavi yanıtına etkisinin araştırılması amacı ile prospektif yapılan çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ve bunlara paralel olarak öneriler aşağıda sunulmuştur.

6.1. Sonuçlar

1. Çalışma döneminde toplam 97 hasta prospektif olarak irdelendi. Dışlama kriterlerine sahip toplam 21 hasta çalışma dışı bırakılarak 76 hastanın verileri değerlendirildi. Bu hastaların %60,5'i (n=46) KHB, %39,5'i (n=30) KHC hastası idi.
2. Hastalarımızın %39,5'inde hepatit dışında ek bir hastalık mevcut idi.KHB ve KHC hastalarında ek hastalık varlığının uyum üzerine etkili olmadığı belirlendi.
3. Hastalarımızın %26,3'ü hepatit tedavisi dışında ek bir ilaç kullanıyor idi. Ek ilaç kullanımının da uyum üzerine etkili olmadığı belirlenmedi
4. Eğitim durumunun hem KHB hem de KHC hastalarında uyum üzerine etkisinin olmadığı saptandı.
5. Kronik hepatit tedavisinde yan etki gelişimi sık gözlenen bir durumdur. Psikiyatrik yakınma KHC ve KHB hastalarında saptanan en sık yan etki idi.
6. Kronik hepatit tedavisinde 'unutma' %72,8 ile en sık ilaç aksatma sebebiydi.
7. Tedavi esnasında uyum oranının yüksek olduğu hasta grubunda cevap oranı da yüksek bulundu.
8. Kronik hepatit tedavisi sırasında tedavi süresi uzadıkça uyumda azalma olduğu gözlemlendi.

9. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi kronik hepatit hastalarında da kadın cinsiyetin daha uyumlu olduğu belirlendi.
10. Hastaların fibrozis değeri, genotipi de tedaviye uyumda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

6.2. Öneriler

1. Kronik hepatit hastaları klinik izlem ve tedavi yaklaşımları ile özel öneme sahip bir hasta grubudur. Bu hasta grubunda kalıcı virolojik cevabın elde edilmesinde ve tedaviye direnç gelişiminin önlenmesinde en önemli unsur tedaviye uyum ve hasta-hekim uyumudur. Bu hastaların özelliklerini ve tedavi başarısını etkileyen faktörleri iyi bilmek, kronik hepatit hastalarına yaklaşım stratejimizi belirlemede önemlidir.
2. Kronik hepatit tedavisinde tedaviye uyum değerlendirilirken eczane dolum verileri, hasta uyum anketleri, hastalara reçete edilen ilaçların sayımı gibi yöntemler kullanılmaktadır. Çalışmamızda uyum değerlendirmesinde ilaç sayımı ve hasta uyum anketleri kullanılmıştır. Aynı hekim tarafından yapılan kontrollerde reçete edilmiş ilaçların istenmesi ve hastalara reçete edilen ilaçların sayımı ile hasta uyum anketlerinin beraber kullanımı hasta uyumunu değerlendirmede kullanılacak caydırıcı ve etkili bir yöntem olarak gözükmektedir.
3. Kronik hepatit hastalarında tedaviye uyumu arttırmak için hastalara ilaç dozlarını hatırlatıcı özel yöntemler (telefon kurma gibi) geliştirilebilir.
4. Kronik hepatit hastalarının yakınları da hasta uyumunun tedaviye olan etkisi hakkında bilgilendirilmeli, kronik hepatit tedavi sürecinde uyum konusunda hastalara ilacını hatırlatma gibi yardımda bulunmalıdırlar.
5. Kronik hepatit hastalarında tedaviye uyumu etkileyen önemli unsurlardan biri yan etkidir. Özellikle KHC hastalarında yan etki sık gözlenmekte olup hepatit hastaları yan etki açısından daha yakın kontrollerle takip edilmelidir.
6. KHC tedavisinde uyum değerlendirilirken yan etki sebebi ile hekim kaynaklı ilaç dozunun azaltılması ve hasta kaynaklı uyumsuzluk ayrımının yapılması gerekmektedir.

7. Kronik hepatit hastalarının uyum oranlarına bakıldığında KHC hastalarının daha uyumlu olduğu gözlenmektedir. Tedavi süresi uzadığında uyumda azalmanın da
1. olduğu göz önüne alınarak kronik hepatit hastalarının sık aralıklarla takibi hasta-hekim ve hasta-ilaç uyumunun sağlanmasına yardımcı olmaktadır.
8. Özellikle komorbid hastalığı olan ve ek ilaç kullanan, tedavi esnasında yan etki gözlenen kronik hepatit hastaları ek ilaç kullanımını hakkında bilgilendirilmeli gerekirse t ropatik hasta eğitimi verilmelidir.
9. Virolojik yanıt değerlendirirken tedaviye uyum dışında genetik gibi değiştirilemez faktörler bulunduğu unutulmamalıdır. Kronik hepatit hastalarında cevap değerlendirmesinde bu unsurların beraber değerlendirilmesi gerekmektedir.

7. ÖZET

Kronik Hepatit B ve C Hastalarında Hasta Uyumunun Tedavi Yanıtına Etkisinin Araştırılması

Kronik hepatit tedavilerinde amaç yaşam kalitesini arttırmak ve komplikasyonları engellemektedir. Tedavinin başarısı kullanılan ilacın gücü dışında değiştirilebilir ve değiştirilemez pek çok faktöre bağlıdır. Değiştirilebilir faktörlerden biri de hasta uyumudur.

Tedaviye uyum; tam uyum, orta düzeyde uyum ve uyumsuz olarak tanımlanmıştır. İlaç dozunun unutulmaması tam uyum, , son dört gün içerisinde veya hafta sonu bir adet doz unutma orta düzeyde uyum, hafta sonu veya son dört gün içerisinde birden fazla doz unutma ise uyumsuz olarak ifade edilmektedir

Bu tez çalışmasında kronik hepatit tedavisinde hasta uyumunun virolojik yanıt üzerine etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Materyel–metod: Bu prospektif, müdahalesiz gözlemsel çalışmaya, KTÜ Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine 1 Temmuz 2012- 1 Temmuz 2014 tarihleri arasında başvuran naiv 76 hasta alındı. Tedavi başlanan hastaların 12. hafta, 24. hafta, 36,hafta ve 48. haftada virolojik ve biyokimyasal yanıtları değerlendirildi. Hepatit C hastalarında ilaveten 4.hafta yanıtları da değerlendirildi. Hasta uyumu her kontrolde reçete edilen ilaçların sayımı ve hasta uyum anketleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %60,5'i (n=46) kronik hepatit B, hastası olup bu hastaların %42,1'i kadındı. Hastaların yaş ortalaması 45,18±13,2 idi. Tüm kronik hepatit hastalarında unutma %72,8 ile en sık ilaç aksatma sebebi idi. Hastalarda 'telefon kurma' en sık kullanılan ilaç hatırlatma yöntemi idi

Tüm kronik hepatit hastalarının %92'sinde uyum mevcut olup uyumlu hastaların %92,1'inde, uyumsuz hastaların ise %62,5'inde tedaviye cevap alındı (p=0,034).

Kronik hepatit B hastalarının ortalama uyum yüzdesi %90,9 idi. Takip haftalarında tam uyumlu hasta sayısında azalma gözlenirken, tedaviye cevap oranları uyum ile doğru orantılı olarak tespit edildi.

Kronik hepatit C hastalarının ortalama uyum oranı %95 idi. KHC tedavisinde de takip haftalarında uyumlu hastalarda virolojik cevap oranları yüksek bulundu. KHB'den farklı olarak tedavi sonunda 2 hasta tam uyumlu olmasına rağmen tedaviye cevap alınamadı, 28 hasta orta düzeyde uyumlu olmasına rağmen bu hastalarda tam virolojik cevap elde edildi. KHC'de tedavi uyumu KHB'den farklı olup yan etki sebebi ile ilacın dozunun doktor tarafından azaltılması uyumsuzluk olarak değerlendirilmemiştir. KHC hastalarında tedavi cevabı, hasta uyumu dışında genotip, IL 28 gibi birçok nedenlere bağlıdır.

Sonuç: Kronik hepatitler gibi uzun süreli tedavilerin en önemli riski tedavi süresi uzadıkça hasta uyumunun azalmasıdır. Bu sorun tedavi başarısızlığına ve direnç gelişimine neden olabilir. Tedavi süresi uzadıkça uyumda azalma özellikle KHB hastalarında daha fazla görülmekle beraber KHC hastalarında tedavi başarısının uyum dışında pek çok faktöre bağlı olduğu görülmektedir. Günümüzde kullanılmaya başlanan yeni tedavi seçenekleri ile tedavi süresinin kısalması ve yan etkinin azalması hasta uyumunu arttırarak tedaviye cevabın da artmasına sağlayacaktır.

8. SUMMARY

Effect of Patient Compliance on Treatment Response in Patient with Chronic Hepatitis B and C

The aim of chronic hepatitis treatment is improving the quality of life and preventing complications. As well as the effectiveness of medical treatments, the success of treatment depends on many changeable and unchangeable factors. One of the changeable factors is patient compliance.

Compliance is defined full compliance, moderately compliance and incompatible compliance. Noted the drug dose is defined full compliance, forgetting one dose in a weekend or in the last four days is defined moderately compliance, forgetting multiple doses in a weekend or last four days are referred to as asynchronous.

This study aim to determine the effect of patient compliance to treatment response in chronic hepatitis B and C patient.

Materials and methods: 76 naive patients who admitted to KTU Medicine School Infection Diseases Department between 1 July 2012–1 July 2014, were taken to this prospective and observational study. 12 weeks, 24 weeks, 36 weeks and 48 week's. 4 weeks' patient virological and biochemical response were evaluated in CHV patients also. Patient compliance was assessed by counting prescribed drug which written in each control and patients compliance survey.

Results: %60,5 (n=46) of patients were chronic hepatitis B and %42,1 of patients were female gender. The patient average age was 45.18 ± 13.2 . 'Forgetfulness' is the common reason of disrupting drugs in chronic hepatitis patients with the ration of %72,8. 'Phone building' is the most frequently using method as medication reminders.

%92 of chronic hepatitis B patients were compliant. %92,1 of compliant patient and %62,5 of incompliant patient gave good response to therapy ($p=0,034$).

The average compliance ratio in chronic hepatitis B was %90,9. Number of fully compliant patient was decrease in treatment duration and virologic response ratio was found to be proportional to fit.

The average compliance ratio in chronic hepatitis C was %95. In chronic hepatitis C treatment virologic response were greater in compliant patients than the others. End of the therapy 2 compliant patient couldn't respond to therapy. 28 moderate-compliant patient gave good response to therapy. Compliance was different in CHC patients from CHB patients; reducing drug doses due to the side effect was described as compliance. Treatment response due to many reasons like genotype, IL 28 etc. In CHC patients.

Conclusion: The most important risk of long term treatment such as chronic hepatitis is reduction patient compliance. This problem can lead to treatment failure and resistance. Decline in compliance with longer duration of treatment is seen especially in CHB patient. Treatment success seems to be depend on many factors rather than adherence in CHC patients. Development of new treatment options in chronic hepatitis shorten the duration of treatment and decrease the side effect of treatment so this will allow to increase patient compliance.

9. KAYNAKLAR

1. Kim SU, Lee JH, Kim do Y, Ahn SH, Jung KS, Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis, *PLoS One*, 2012;7:e36676.
2. Akinobu Tawada, Tatsuo Kanda Osamu Yokosuka, Current and future directions for treating hepatitis B virus infection, *World J Hepatol*, 2015;18: 1541–52.
3. Asada A, Shioya M, Osaki R, Nishimura T, Takeuchi T, MHC class I-related chain B gene polymorphism is associated with virological response to pegylated interferon plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C infection, 2015;3: 247–53.
4. World Health Organization: Adherence to long-term therapies: evidence for action. Book *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action* 2003.
5. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K, Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006, *MMWR Surveill Summ*. 2008; 57: 1–24.
6. Previsani N, Lavanchy D. World Health Organization. *Chronic hepatitis B*, 2002; 2: 5-23.
7. Croagh CM Lubel JS, Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship, *World J Gastroenterol*, 2014; 20: 10395–404.
8. Maynard JE Hepatitis B: global importance and need for control Vaccine, 1990;8:18-20.
9. Ganem D. Knipe DM, Howley PM Fields BN, *Hepadnaviridae and their replication*. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 2703.
10. Kahila Bar-Gal G, Kim MJ, Klein A, Shin DH, Oh CS, Tracing hepatitis B virus to the 16th century in a Korean mummy, *Hepatology*, 2012;56: 1671–80.
11. Mahoney FJ, Update on diagnosis, manegement, and prevention of Hepatitis B infection, *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 351–66.
12. Seeger C, Mason WS, Hepatitis B virus biology, *Microbiol Mol Biol Rev*, 2000; 64: 51–68.

13. Vyas GN, Yen TSB, Specter S, Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis, *Viral Hepatitis-Diagnosis, therapy and prevention*. New Jersey: Humana Pres; 1999; 35: 221-9.
14. Andrisani OM, Barnabas IS, The transcriptional function of the Hepatitis B virus X protein and its role in hepatocarcinogenesis, *Int J oncol*, 1999; 15: 273-9.
15. Seyec JL, Chouteau P, Cannie I, Guguen-Guillouzo C, Gripon P. Role of the pre-S2 domain of the large envelope protein in Hepatitis B virus assembly and infectivity. *J Virol* 1998; 72: 5573-8.
16. Nebbia G, Peppas D, Maini MK. Hepatitis B infection: current concepts and future challenges, *QJM*, 2012; 105: 109-13.
17. Tosun S, Viral hepatitlerin ülkemizde değişen epidemiyolojisi, *ANKEM Derg*, 2013; 27: 128-34.
18. Kuo A, Gish R. Chronic hepatitis B infection. *Clin Liver Dis*. 2012; 16: 347-69.
19. Te HS, Jensen DM, Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview, *Clin Liver Dis*, 2010; 14: 1-21.
20. Emekdaş G, Tezcan S, Aslan G, Serin MS, Sezgin O, Determination of hepatitis B virus genotypes in chronic hepatitis B patients in Mersin province, *Mikrobiyol Bul*, 2012; 46: 432-45.
21. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for Acute Viral Hepatitis- United States, 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008; 57: 1-27.
22. De Martino M, Appendino C, Resti M, Rossi ME, Muccioli AT, Should hepatitis B surface antigen positive mothers breastfeed, *Arch Dis Child*, 1985; 60: 972-4.
23. 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: 1049-52.
24. Jung MC, Diepolder HM, Pape GR, T cell recognition of hepatitis B and C viral antigens, *Eur J Clin Invest*, 1994; 24: 641-50.
25. Chisari FV, Cytotoxic T cells and viral hepatitis, *J Clin Invest*, 1997; 99: 1472-7.
26. Gish RG, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY, Chronic hepatitis B: virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities, *Antiviral Research*, 2015; 121: 47-58.
27. AU Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, Chao M, Yeh CT, Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers, *Am J Gastroenterol*, 1998; 93: 354-7.
28. AU Wright TL, Mamish D, Combs C, Kim M, Donegan E, Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis, *Lancet*, 1992; 339: 952-8.

29. AU Sato S, Suzuki K, Akahane Y, Akamatsu K, Akiyama K, Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis, *Ann Intern Med*, 1995;122: 241-9.
30. Lok AS McMahon BJ, Chronic hepatitis B *Hepatology*,2007;45: 507-39.
31. <http://emedicine.medscape.com/article/177632-treatment> (Hepatitis B Treatment & Management; access in 2015)
32. Lok, ASF, McMahon B.J,Chronic Hepatitis B AASLD Practice Guidelines *Hepatology* 2009;50: 1–38.
33. Massard J, Ratziu V, Thabut D, Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C, *J Hepatol*, 2006; 44: 19 - 24.
34. Stuart C, Ray and David L. Thomas, Hepatitis C. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015;156;104-27.
35. Clark B, Molecular virology of hepatitis C virus, *J Gen Virol* 1997;78: 2397–410.
36. <http://emedicine.medscape.com/article/177792-clinical#showall>. (Hepatitis C clinic and management; access in 2015)
37. Kabakçı Alagöz G, Karataylı SC, Karataylı E, Celik E, Keskin O, Hepatitis C virus genotype distribution in Turkey remains unchanged after a decade: performance of phylogenetic analysis of the NS5B, E1, and 5'UTR regions in genotyping efficiency, *Turk J Gastroenterol*, 2014;25: 405-10.
38. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Detection of HIV–1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing, *N Engl J Med*,2004;351:760–8.
39. Rischitelli G, Harris J, McCauley L, Gershon R, Guidotti T, The risk of acquiring hepatitis B or C among public safety workers: a systematic review, *Am J Prev Med*,2001;20: 299–306.
40. Yeung LT, King SM, Roberts EA, Mother to infant transmission of hepatitis C virus, *Hepatology*, 2001;34: 223–9.
41. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Mayor LA, The prevalence of hepatitis C virus infection in United States, 1988 through 1994, *N Engl J MED*, 1999;341:556–62
42. Calvaruso V, Craxi A, 2011 European Association of THA Study of liver Hepatitis C Virus clinical practice guidelines, *Liver international* 2–8,2012;8: 1478–89.
43. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hürter D, Prognosis of chronic hepatitis: results of a large, prospective cohort study, *Hepatology*, 1998;28: 1687–95.

44. Obando J, Tortorelli K, Banner B, The major HFE gen mutation and chronic hepatitis C, *J Gastroenterology*. 1999;118:A593
45. Banner BF, Karamitsios N, Smith L, Bronkovsky HL, Enhanced phenotypic expression of alfa-1 antitrypsin deficiency in an MZ heterozygote with chronic hepatitis C, *Am J Gastroenterol*, 1998;93: 1541-5.
46. Gordon SC, Bayati N, Silverman A, Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission, *J Hepatology*. 1998;28: 562-7.
47. McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I, The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of veterans from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry, *JAMA Intern Med*, 2014; 174:204-12.
48. Rehman B, Interaction between the hepatitis C virus and immun system, *Semin Liver Dis*, 2000;20: 127-41.
49. Gremion C, Cerny A, Hepatitis C virus and the immun system: a concise review, *Rev Med Virol*, 2005;15: 235-68.
50. Wandeler G, Dufour J-F, Bruggmann P, Rauch A, Hepatitis C: a changing epidemic *Swiss Med Wkly*, 2015; 145:w14093.
51. <http://emedicine.medscape.com/article/177792-HCV> (Hepatitis C; access in 2015)
52. Chen SL, Morgan TR, The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection, *Int J Med Sci*, 2006; 3: 47-52.
53. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C *edicine (Baltimore)* 2000; 79: 47-56.
54. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL, Viral Hepatitis C, *Lancet*, 2003;362: 2095-100.
55. Colin C, Lanoir T, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature, *J viral Hepat*, 2001; 8:87-95.
56. Pineda JA, Caruz A, Rivero A, Neukam K, Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus, *Clin Infect Dis*, 2010,51:788-95.
57. <http://emedicine.medscape.com/article/177792-HCV> workup#c12 (Hepatitis C management; access in 2015)
58. Afdhal NH, FibroScan in the Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection, *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013; 9: 533-5.

59. Ghany MC, Strader DB, Thomas DL, Seef LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C, *Hepatology*, 2009; 49: 1335–74.
60. Zein NN, Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes, *Clin Microbiol Rev*, 2000; 13: 223–35.
61. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *N Engl J Med*, 1989; 321:1506–10.
62. Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007, *Ann Intern Med*. 2012;156:271–8.
63. David B, Geoffrey D. Xavier F Massimo Puoti, Christoph S, EASL Recommendation on treatment of hepatitis C 2015; *J Hepatology* 2015;2; 187–92.
64. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm377888.htm (FDA approves Sovaldi for chronic hepatitis C in FDA news release access in 2013)
65. Tucker M, FDA Approves 'Game Changer' Hepatitis C Drug Sofosbuvir, *Medscape Medical News*. Access in 2013
66. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Smeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment naive patients: the COSMOS randomised study, *Lancet*, 2014; 15;1756-65.
67. Herzer K, Papadopoulos-Köhn A, Achterfeld A, Canbay A, Hepatitis C virus recurrence post liver transplant, *World J Hepatol*. 2015; 28; 7: 1287–96.
68. J. A. Gutierrez, E. J. Lawitz and F. Poordad, Interferon-free, direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C, *J of Viral Hepatitis*, 2014;19: 1365-93.
69. Elefsiniotis IS, Pavlidis C, Ketikoglou I, Koutsounas S, Scarmeas N, Pantazis KD, Patient's age modifies the impact of the proposed predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon plus ribavirin, *European Journal of Internal Medicine*, 2008;19: 266–70.
70. Puoti M, Minola E, Antonini MG, Fracassetti O, Older age is associated with an impaired response to combination pegylated interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C, *Journal of Hepatology*, 2008;48: 305.
71. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment for chronic hepatitis C, A randomised trial, *Lancet*, 2001;358:958–65.

72. Patrice C, Denis O, Pascal M, Jean-Philippe L, Michel R, Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: A prospective, real-life, observational study *World J Gastroenterol*, 2008; 14: 6195-203.
73. Çelen M. K, Kronik Hepatit B'li Hastada Hekim-Hasta Uyumsuzluğunun İlaç Direncine Olan Etkisi *Turkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics*, 2013;6: 90–3.
74. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update, *Hepatology International*, 2008; 2: 263–83.
75. www.clinicalresearch.pitt.edu/content/docs/adherence-calculator Reserach Coordinator Orientation, University of Pittsburgh,2002)
76. Hayram M,Sağlık araştırmaları için temel istatistik *Art ofset matbaacılık ve yayıncılık*, 2011;132: 65–70.
77. Jain M.Adkar S.Waghmare C, Adherence to oral antivirals in patients with chronic hepatitis B infection, *Indian J Gastroenterol* 2014;33: 390–1.
78. Dominique L.Marie-Pierre R.Pageux G, Patient adherence issue in treatment of hepatitis C, *Patient Prefer and Adherence*, 2014; 8: 763–73.
79. Ravi S, Nasiri Toosi M, Karimzadeh I, Adherence to chronic hepatitis C treatment regimen: first report from a referral center in iran *Hepat Mon*, 2013;13: e11038.
80. Giang L. Selinger C.Lee A, Evaluation of adherence to oral antiviral hepatitis B treatment using structured questionnaires, *World J Hepatol*, 2012;4: 43–9.
81. Sun X, Patnode C, Williams C, İntervention to improve patient adherence to hepatitis C treatment, *Comparative Effectiveness review*, 2012; 91: 1-52.
82. Donna M,Evon Ph, Denise AC, Adherence to PEG/ribavirin treatment For Chronic hepatitis Prevelance, Patterns and Predictors of missed dose and Non persistence, *J Viral Hepat*, 2013;20: 536-49.
83. Van Vlerken LG, Arends P, Lieveld FI, Real life adherence of chronic hepatitis B patients to entecavir treatment, *Dig Liver Dis*, 2015; 47: 577–83.
84. Lo Re V 3rd, Teal V, Localio AR, Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes: a cohort study, *Ann Intern Med*, 2011;155:353–60.
85. Peng J, Yin J, Cai S, Yu T, Zhong C, Factors associated with adherence to nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients: results from a 1-year follow-up study, *Patient Prefer Adherence*, 2015; 9: 41–5.
86. Mathes T, Antoine SL, Pieper D, Factors influencing adherence in Hepatitis-C infected patients: a systematic review, *BMC Infect Dis*, 2014; 14: 203-7.
87. Bender B,Milgrom H,Rand C, Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem?, *Annals of Allergy,Asthma-İmmunology*,1997;79:177-85.

88. Karter AJ, Self-monitoring of blood glukose: language and financial barriers in managed care population with diabetes, *Diabetes care*,2000;23: 477-83.
89. Toljamo M,Hentien M, Adherence to self care and glycaemic control among people withinsuiln independent diabetes mellitus, *Journal of Advanced Nursing*, 2001,34: 780-86.
90. Peterson DL, Swindells S,Mohr J, Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection, *Ann Intern Med*, 2000; 133: 21-30.
91. Low-Beer S,Yip B, Adherence to triple therapy and viral load response, *L Acquir İmmune Defic Syndr*, 2000; 23: 360-1.
92. Choi-Known S,Known Su, Kim JS, Compliance with risk factor modification; early-onset versus late-onsetstroke patients, *Eur Neurol*,2005;54:204-11.
93. Lo Re 3rd,Teal V,Localio AR, Amorosa VK, Relationship between adherence to Hepatitis C virus Therapy and virological outcomes: a cohort study, *Ann İtern Med*, 2011,155:353-60.
94. Marcellin P,Chousterman M,Fontanges T, Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective real life, observational study, *Liver int* 2011;31: 516-24.
95. Sylvestre DL, Clements BJ, Adherence to hepatitis C treatment in recovering heroin users maintained on methadone, *Eur J Gastroenterol Hepatology*, 2007,19:741-7.
96. Hussain Z,Genomic Heterogeneity of Hepatitis Viruses,2013:doi:10.5772/55231.
97. Sonsuz A, Türkiyede sık karşılaşılan sorunlar 2, İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri sempozyum dizisi; 2007:79-90.

10. EKLER

Ek -1

KRONİK VİRAL HEPATİT B/C

Hasta Uyum Anketi

2012

HASTA ADI VE SOYADI:	TAKİP EDEN DOKTOR:
DOSYA NO:	TARİH:
TEDAVİ ZAMANI:	
28.gün	
12.hafta	
24.hafta	
36.hafta	
48.hafta	

ANKET SADECE HASTA TARAFINDAN HASTA VE AİLE BİREYLERİNDEN BİRİ HASTA VE DOKTOR TARAFINDAN DOLDURULMUŞTUR.

UYUMLULUK SORULARI

GİRİŞ: Sorular tedavinizde kullanılan antiviral ilaçlar hakkında olacaktır. Lütfen her soruyu dikkatli bir şekilde okuyunuz ve cevaplarınızı boşluk içine yazınız veya yanıtınızı gösteren cevap şıkkını işaretleyebilirsiniz.

LÜTFEN TARİHİ KAYDEDİNİZ:

BÖLÜM 1: MEDİKAL TEDAVİ ALIM SKALASI

Bu çalışmada tedavi ilaç alımı vey enjeksiyon şeklinde yapılmaktadır. Hastalarımızın bazen ilaçları reçete edildiği gibi günlük almayı hatırlamaları zor olabilir.

Hastalarımız meşgul olabilir ve ilaçlarını yanlarına almayı unutabilir.
Bazı hastalarımız ilaçlarını tarif edildiği gibi almada zorluk yaşayabilir.
Bazı hastalar ilaç yan etkisi nedeni ile doz atlayabilir.

Bu anket ilaç tedavinizi ne şekilde aldığınızı sorgulamak amacı ile düzenlenmiştir. Lütfen dürüst olun ve tedaviniz nasıl kullandığınız hakkında bilgi veriniz.

Lütfen 'EVET' veya 'HAYIR' işaretleyiniz.

- 1.İlaçlarınızı almayı unuttuğunuz oluyor mu?
- 2.Bazan unutma yerine ilaçlarınızı başka nedenlerle almayı unuttuğunuz olur.Son iki hafta içerisinde hiç ilaçlarınız almayı unuttuğunuz oldu mu?
- 3.Aldığınız zaman kendinizi kötü hissettiğinizden ilaçlarınız almayı unuttuğunuz oldu mu?
- 4.Seyahaa çıktığımızda ilaçlarınızı hiç almayı unuttuğunuz oldu mu?
- 5.Ribavirin tedaviniz düzgün aldınız mı?
- 6.İlaçlarınızı kullanmanızı hatırlatıcı özel bir sisteminiz varmı?
- 7.Hastalığınızın kontrol altında olduğunu hissettiğinizde hiç tedaviyi bırakmak istediğiniz oldu mu?
- 8.Hergün tedavi almak zor olabilir. Hiç ilaçlarınız alırken güçlük çektiniz mi?
- 9.Tedavileriniz almayı hatırlama konusunda ne kadar sıklıkla güçlük çekiyorsunuz ?

BÖLÜM II: UYUMLULUK SORULARI

1A.Son 4 gün içerisinde hiç antiviral tedavinizi almayı unuttuğunuz oldu mu?
(Eğer dozun bir kısmını unuttuysanız o dozun tamamını unutmuş sayılırsınız.)

...dün?	...iki gün önce?	...üç gün önce?	...dört gün önce?
Hiç unutmadım	Hiç unutmadım	Hiç unutmadım	Hiç unutmadım
Bir doz	Bir doz	Bir doz	Bir doz
İki doz	İki doz	İki doz	İki doz
hatırlamıyorum	hatırlamıyorum	hatırlamıyorum	hatırlamıyorum

1B.İnterferon tedavisi haftada bir kez yapılır.Son dört hafta içerisinde hiç tedavinizi almayı unuttuğunuz oldu mu? (Bir doz unuttuysanız 'EVET' unutmadıysanız 'HAYIR' işaretleyiniz. Emin değilseniz veya hatırlamıyorsanız 'HATIRLAMİYORUM' işaretleyiniz.)

İnterferon tedavinizi hiç unuttuğunuz oldu mu?

...son bir hafta içinde	İki hafta içinde	Üç hafta içinde	Dört hafta içinde
Evet unuttum	Evet unuttum	Evet unuttum	Evet unuttum
Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Hatırlamıyorum	Hatırlamıyorum	Hatırlamıyorum	Hatırlamıyorum

2.Ribavirin günde iki kez alınır. Son dört içinde takviminize ne kadar uydunuz?

- Hiç uymadım
- Bazı zamanlar uydum
- Yarisında uydum
- Sıklıkla uydum
- Sürekli uydum

3.İnterferon tedavisi için son dört günde takviminize ne kadar uydunuz ?

- Hiç uymadım
- Bazı zamanlar uydum
- Yarisında uydum
- Sıklıkla uydum
- Sürekli uydum

4.Bazı insanlar tedavilerini sadece hafta sonları almayı unuttur. Siz geçen hafta sonu(Cumartesi veya Pazar) tedavilerinizi almayı hiç unuttunuz mu?

Evet

Hayır

Hatırlamıyorum

5.En son tedavinizi unuttuğunuz zaman ne zamandı?

Geçen bir hafta içerisinde

1-2 hafta önce

2-4 hafta önce

1-3 ay önce

3 aydan daha fazla süre önce

Hiç tedavilerimi unutmadım

TEDAVİLİRİNİZİ DÜZENLİ OLARAK KULLANDIYSANIZ ANKETİ CEVAPLAMAYI DURDURUNUZ. AKSİ TAKDİRDE AŞAĞIDAKİ SORULARI CEVAPLAMAYA DEVAM EDİNİZ.

6.İnsanlar pek çok sebeple tedavilerini kullanmayı unutturlar. Aşağıda bir takım sebepler sıralanmıştır. Hangi seçenekler size uygunsa daire içine alınız.

	ASLA	NADİREN	BAZEN	SIKLIKLA
Evden uzağım				
Meşgulüm				
Unuttum				
Çok fazla ilaç kullanılması				
Yan etkilerden kaçınmak				
Diğer insanlardan çekinmek				
Günlük hayat rutininde değişiklik olsun diye				
İlaçların zararlı olması sebebi ile				
Uyumak				
Hastalanmak				
Duygu durum değişikliği				
İlaçların aynı saatte alınmasında problem yaşanması				
İlacın bitmesi				
Kendini iyi hissetmek				

7.ilacı almanızı unutmanıza sebep olan başka neden veya nedenler var mı?

Evet Hayır

Evet ise:

.....

Ek-2

KTÜ Tıp Fakültesi**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı****KRONİK VİRAL HEPATİT B HASTA TAKİP FORMU**

Hasta adı:	Dosya No:
Cinsiyet/Yaşı:	Daha önce Tedavi Alıp Almadığı:
Başlanan tedavi:	Tanı Tarihi:
Kullandığı ek ilaçlar:	Ek hastalık :
Eğitim durumu:	Hepatit aşılama durumu:
Hepatit paneli: HbsAg Antihbs HbeAg Antihbe Core-M Core-G Delta HIV HCV HAV-IgG HAV-IgM	Sigara/alkol:
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	
USG:	
Batın BT:	
KARACİĞER BİYOPSİ	FİBROSCAN

KTÜ Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

KRONİK VİRAL HEPATİT C HASTA TAKİP FORMU

Hasta adı:	Dosya No:
Cinsiyet/Yaşı:	Daha önce Tedavi Alıp Almadığı:
Başlanan tedavi:	Tanı Tarihi:
Kullandığı ek ilaçlar:	Ek hastalık :
Eğitim durumu:	Hepatit aşılama durumu:
Hepatit paneli: HbsAg Antihbs HbeAg Antihbe Core-M Core-G Delta HIV HCV HAV-IgG HAV-IgM	Sigara/alkol:
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	
USG:	
Batın BT:	
KARACİĞER BİYOPSİ	FİBROSCAN

