



TC
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONLU ÇOCUK HASTALARDA
KLİNİK ÖZELLİKLER VE YAŞAM KALİTESİNİ ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

Dr. Ayşe YÜKSEL

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Halil Haldun EMİROĞLU**

KONYA - 2019

TC
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONLU ÇOCUK HASTALARDA
KLİNİK ÖZELLİKLER VE YAŞAM KALİTESİNİ ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

Dr. Ayşe YÜKSEL

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Halil Haldun EMİROĞLU**

KONYA - 2019

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Ayşe Yüksel

Uzmanlık Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Halil Haldun Emiroğlu

Tezin Adı : Kronik Hepatit B Enfeksiyonlu Çocuk Hastalarda
Klinik Özellikler Ve Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

Araştırma Görevlisi Ayşe Yüksel hazırlamış olduğu tezini 12.06.2019 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ:

TEZ BAŞARILI (✓)

TEZ BAŞARISIZ ()

Jüri

Prof.Dr.Halil Haldun Emiroğlu

Jüri

Dr.Öğr.Üyesi Fatih Akın

Jüri

Dr.Öğr.Üyesi Alaaddin Yörlmaz

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği destek, göstermiş olduğu ilgi, özveri ve katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Halil Haldun EMİROĞLU hocama, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile ufkumu açan, üzerimde emeği olan saygıdeğer hocalarıma, tez hazırlık aşamasında psikiyatrik ölçeklerin belirlenmesi, puanlanması ve yorumlanması ile ilgili olarak bilgi ve özverisi ile çalışmalarına katkıda bulunan ve desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Fatih Hilmi ÇETİN hocama sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez hazırlık aşamasında manevi desteğini ve psikiyatrik ölçekleri uygulamamda yardımını esirgemeyen asistan arkadaşım Dr. Tuğçe ÖZEK'e, bilgi, tecrübe ve değerli yorumları ile tezime katkıda bulunan kuzenim Dr. Seher YÜKSEL'e, manevi destekleri ile yanımda olan diğer asistan ve hemşire arkadaşlarım ile bölüm sekreterimiz Seyit Ali TABAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen, her koşulda yanımda olduklarını hissettiren sevgili annem Nezahat YÜKSEL, babam Yakup YÜKSEL ve ablam Belgin YÜKSEL ÇAKIR'a sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Hepatit B Virüsü.....	3
2.2.1. HBV yapısı, moleküler biyoloji ve replikasyon döngüsü	3
2.2.2. Bulaş yolları.....	4
2.2.3. Epidemiyoloji.....	6
2.2.3.1. Ülkemizde Hepatit B Epidemiyolojisi	7
2.2.4. Patogenez.....	8
2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular	9
2.2.5.1. Akut Hepatit	9
2.2.5.2. Fulminan Hepatit	10
2.2.5.3. Kronik Hepatit B	10
2.2.6. Tanı	15
2.2.6.1. Test Çeşitleri.....	16
2.2.6.2. Tanısal Algoritmalar	19
2.2.7. Tedavi	20
2.2.7.1. Antiviral Tedavi İçin Hastaların Seçimi	21
2.2.7.2. Tedavi seçenekleri	22
2.2.7.3. Danışmanlık	23
2.2.7.4. İzlem	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Kullanılan Psikometrik Ölçekler	27
3.2. İstatistiksel Analiz	28
4. SONUÇLAR	30
5. TARTIŞMA	40
6. ÖZET	50
7. KAYNAKLAR.....	52
8. EK-A: ETİK KURUL ONAYI.....	60
.....	60

I. ŞEKİL ve GRAFİK DİZİNİ

Şekil 2.1. Kronik Hepatit B hastalığının Dünyadaki Dağılımı
Grafik 2.1. Yıllara ve Yaş Gruplarına Göre Akut Hepatit B İnsidansı

II. TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Epidemiyoloji ve hepatit B virüs enfeksiyonunun bulaşma yolları
Tablo 2.2. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun evrelerinin özellikleri
Tablo 2.3 Bağını Katsayısının Anlamı
Tablo 6.1. Demografik bulgular ile klinik ve laboratuvar özellikleri
Tablo 6.2. Laboratuvar özelliklerine göre hasta sayıları
Tablo 6.3. Psikometrik değerlendirme sonuçları
Tablo 6.4. Hasta grubunun evrelere göre psikometrik değerlendirme sonuçları
Tablo 6.5. Evrelere göre KINDL alt ölçek karşılaştırma puanları
Tablo 6.6. Yakınlıklar ile yaşam kalitesi ilişkisi

III. SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT: Alanin-transferaz
ALP: Alkalen fosfataz
Anti-HBe: Hepatit B envelop (zarf) antijenine karşı antikor
Anti-HBs: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
AST: Aspartat- transferaz
cccDNA: Kovalan kapalı sirküler DNA
CMV: Sitomegalovirus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EBV: Epstein Barr Virus
EIA: Enzyme immunoassay
Hb: Hemoglobin
HBcAg: Hepatit B core antijeni
HBsAg: Hepatit B envelop (zarf) antijeni
HBsAg: Hepatit B surface antijeni
HBV: Hepatit B virus
HCC: Hepatoselüler karsinoma
HCV: Hepatit C Virus
HDV: Hepatit D Virus
HIV: İnsan İmmün yetmezlik virusu
HSV: Herpes Simplex Virus
GGT: Gamma-glutamil transpeptidaz
IU: International Unit
qHBsAg: Kantitatif HBsAg
KHB: Kronik Hepatit B
L: litre
mL: mililitre
PEG-IFN: Pegile interferon
SİYAK: Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi
VZV: Varisella Zoster Virus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Türkiye’de yaklaşık 3 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu bilinmektedir. Tedavi edilmediğinde siroza ve hepatosellüler karsinoma (HCC) neden olabilen bu hastalığın etkeni olan HBV, human immunodeficiency virüsten (HIV) yüz kat daha bulaşıcıdır. Ciddi sağlık sorunlarına, işgücü kayıplarına ve ekonomik yüke neden olan bu hastalıkla mücadelede erken tanı ve tedavinin yanı sıra korunmaya yönelik tedbirler son derece önemlidir (1).

Kronik HBV enfeksiyonunun erişkinlerin yaşam kalitesini düşürdüğü gösterilmiştir, ancak kronik HBV enfeksiyonlu çocuklarda Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (SİYAK) konusunda çok az bilgi vardır. SİYAK, hastalık yönetiminin karmaşık ve önemli bir unsurudur. Bozulmuş yaşam kalitesi, ilaç tedavisine uyumsuzluk, depresyon, kaygı ve sağlık üzerineolumsuz etkiler ile ilişkilendirilmiştir. Kronik HBV enfeksiyonlu çocuklarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, ileride bu hastalarda gelişme riski olan erişkin depresyonunun azaltılması ve HBV enfeksiyonu tedavisine olan uyumun artırılmasında rol oynayabilir. Daha da önemlisi, hastalar ve aileleri, kronik hastalık yönetimi için uygulanan tedavilerin yaşam kalitesini ve fonksiyonlarını nasıl etkilediğine bakarak tedavi olmak için onay verebilir. Yaşam kalitesinin ölçümü, ekonomik kaynakların, çocuklar ve ailelerinin en çok desteğe ihtiyacı olan psikososyal ve eğitim alanlarda kullanılmasını sağlayabilir(2).

Bu çalışmada, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Polikliniği’ne başvuran, kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı ile izlenen çocuk hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hepatit karaciğerin herhangi bir nedenle oluşan akut ya da kronik enflamasyonudur. Hepatite en sık neden olan etkenler virüsler olmakla birlikte en sık sebep olan hepatotropik virüsler hepatit A, B, C, D, E virüsleridir. Hepatotropik virüslerden başka daha seyrek hepatit yapan non-hepatotropik virüsler de (Human immunodeficiency virüs (HIV), herpes simplex virüs (HSV), Epstein Barr virüs (EBV), Cytomegalovirüs (CMV), Varisella Zoster virüs (VZV), coxsackie B, adenovirüs, enterovirüs, parvovirüs B19 gibi) vardır. Çocuk yaş grubunda virüsler dışında otoimmün, metabolik (Wilson hastalığı vb.) ve toksik (ilaç vb.) nedenlerle de hepatit gelişebilir (3).

HBV, sessiz enfeksiyondan hafif bir akut hepatit, fulminan hepatik yetmezlik, kronik hepatit, siroz ve HCC'ye kadar değişen klinik tablolara neden olabilen bir DNA virüsüdür (4).

Hastalığın seyri karmaşık olmakla birlikte akut hastalık olarak başlayıp zamanla kronikleşebilmektedir ve HBV enfeksiyonu dünyada en yaygın görülen kronik viral enfeksiyondur (5). Akut HBV enfeksiyonu birkaç haftadan birkaç aya kadar sürebilir ve sonunda doğal bağışıklık gelişerek iyileşebilir. Kronik HBV enfeksiyonu ise ağır karaciğer hastalıklarına yol açan ve ömür boyu sürebilen bir hastalıktır (6).

HBV kısmi çift sarmal, sirküler DNA'sı olan zarflı bir virüstür (5). Sadece insanda ve hepatositlerde enfeksiyon yapar (7). HBV enfeksiyonunun serolojik göstergeleri; Hepatit B yüzey (surface) antijeni (HBsAg), Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor (Anti-HBs), Hepatit B zarf (enveloped) antijeni (HBeAg), Hepatit B zarf antijenine karşı antikor (Anti-HBe), Hepatit B çekirdek (cor) antijenine karşı antikor (Anti-HBcIgG, Anti-HBcIgM)'dir (5).

2.1. Tarihçe

Filogenetik çalışmalar, HBV'nin insanlarda en az 33.600 yıl önce var olduğunu ve insan popülasyonları ile birlikte göç etmiş olduğunu ileri sürmektedir (8). Şimdiye kadar bilinen en eski insan virüsü izolatı onaltıncı yüzyılda Koreli bir mummydan laparoskopik alınan karaciğer biyopsisi ile elde edilmiştir (9, 10). Viral hepatitler ise ilk kez MÖ beşinci yüzyılda tanımlanmıştır. Kan ve kan ürünleri yoluyla salgınlara neden olduğu 1883 yılında Almanya'da çiçek aşılması sırasında

bildirilmiştir.HBV ilk kez Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında "Avusturalya (Au) Antijeni" olarak adlandırılmıştır. Tüm viryonun elektron mikroskopik görüntüleri 1970 yılında saptanarak "Dane Partikülleri" adını almıştır (11).

2.2. Hepatit B Virüsü

HBVenfeksiyonu, önemli bir küresel sağlık sorunudur. Dünya çapında 360 milyondan fazla insan (dünya nüfusunun% 6'sı) HBV ile kronik olarak enfektedir. Her ne kadar HBV enfeksiyonu sıklığı, birçok ülkede aşılama programlarının uygulanması ve kan bağışçılarının taranmasından bu yana önemli ölçüde azalmış olsa da her yıl önemli sayıda çocuk HBV ile enfekte olmakta, kronik enfeksiyona ilerlemekte, izlem ve tedavi gerektirmektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde oldukça iyi bir klinik seyirgöstermesine karşın, kronik taşıyıcıların erişkinlikten önce %3–5 oranında siroz ve %0,01-0,03 sıklıkta HCC'ye ilerlediği bildirilmektedir. Dünya çapında evrensel aşılamanın hedefi, HBV enfeksiyonunu ve komplikasyonlarını önlemektir.Erişkin yaş grubu hastalar için çocuk yaş grubundaki hastalara göre daha fazla sayıda onaylanmış, güvenli ve etkili antiviral tedaviler mevcuttur. Doğru tedavi seçimi ve tedaviye yönelik doğru zamanlama yapılması antiviral direnç riskini azaltmak için gereklidir. Her ne kadar kronik HBV enfeksiyonu olan yetişkin hastaların yönetimi ile ilgili birkaç yönerge uluslararası dernekler (AASLD, EASL, APASL) tarafından yayınlanmış olsa da, enfekte olmuş çocuklara klinik yaklaşım konusundaki görüşler (ESPGHAN) daha sınırlıdır (12). Kronik HBV aracılı karaciğer hastalığının gelişimi karaciğer fibrozisine, siroza ve sonunda HCC'ye yol açabilir. Son zamanlarda, viral giriş reseptörü sodyum taurokolat taşıyıcısı polipeptidin keşfi, viral fizyopatolojinin daha iyi anlaşılmasını kolaylaştırmıştır(13).HBV dalak, kemik iliği, lenf bezleri, vasküler yapılar, böbrekler, sinir sistemi, cilt, kanda mononükleer hücreler gibi ekstrahepatik yapıları enfekte edebilir (11, 14).

2.2.1. HBV yapısı, moleküler biyoloji ve replikasyon döngüsü

HBV, hepadnaviridae ailesinden orthohepadnavirüs cinsindedir. 42 nm çapında, sferik biçimde, çift kılıflı, küçük sirküler DNA genomuna sahip zarflı bir virüstür. Karaciğerde replike olup hepatik disfonksiyona sebep olur. Konak hücreden

kazanılmış olan lipid zarf üzerinde HBsAg bulunur (15).HBV ile enfekte hastaların kanında elektron mikroskobu ile üç ayrı viral partikül gösterilmiştir. Dane partikülü tam HBV viryonu olup enfeksiyözüdür. Sferik partiküller ile filamentöz partiküller ise HBV yüzey antijeninin farklı formlarını içerirler ve enfeksiyöz değildir. Virüs replikasyonu sırasında fazla miktarda üretilen ve oldukça immünojenik olan bu partiküllere karşı nötralizan antikorlar sentezlenmektedir(15).HBV viryonları, 40-42 nm çapında, üç ilişkili zarf glikoprotein (yüzey antijenleri) ile birlikte bir dış lipoprotein zarf içeren çift kabuklu partiküllerdir(16, 17). Zarfın içindeki yapı viral nükleokapsittir(18). Viral kapsit, enfekte hücrelerde ve mRNA transkriptlerinde viral DNA'nın sentezinden sorumlu olan bir viral genom, 3.2 kb'lık bir gevşek-dairesel, kısmen çift katlı DNA ve aynı zamanda bir revers transkriptaz olarak görev yapar bir polimeraz içerir(19).

2.2.2. Bulaş yolları

HBV, immün olmayan yani Anti-HBs negatif olan insanlara hasta olan kişilerden bulaşır. Hepatit B aşısı, dünya çapında bulaşma riskini önemli ölçüde azaltmıştır.HBV bulaşının baskın yolu farklı coğrafi bölgelere göre değişir. Anneden çocuğa bulaşma, yüksek prevalanslı bölgelerde baskın geçiş şeklidir (20, 21). Buna karşılık, özellikle erken çocukluk döneminde horizontal bulaşma, orta prevalanslı alanlarda çoğu kronik HBV enfeksiyonu vakasını oluştururken, yetişkinlerde korunmasız cinsel ilişki ve madde kullanımı düşük prevalanslı bölgelerde ana bulaş yollarıdır.Ülkemizde en yaygın bulaş yolu horizontal bulaşmadır (22, 23)ve mekanizması tam olarak netlik kazanmamıştır. Deneysel çalışmalar HBsAg pozitif tükrüğün ancak insan ısırığı ile ciltaltı dokuya ya da dolaşıma geçerse enfeksiyon oluşturabileceğini göstermiştir. HBV en az yedi gün boyunca çevresel yüzeyler üzerinde canlı kalabilir. Biberonlar, oyuncaklar, tıraş makineleri, yemek kapları, hastane ekipmanları gibi cansız nesnelere aracılığıyla müköz membran ve açık cilt yaralarına temas yoluyla HBV inokülasyonu oluşabilir(11).

HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerin enfeksiyon oranı, doğumda hepatit B Ig ve aşısı almayanlarda%90 gibi yüksek bir düzeydedir (24). Anneden çocuğa bulaşma, anne karnındayken, doğum sırasında ya da doğumdan sonra oluşabilir. Bununla birlikte, çoğu enfeksiyon doğum sırasında bebeğin vajinal kanaldan geçerken kan ve sekresyon yutması sonucu ortaya çıkar. Sezaryen sırasında anne

kanı ile temas, plasenta hasarı sonucunda maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarından enfekte maternal sıvılarla temas bulaşma neden olabilir(22, 25). Yenidoğanın doğumdan sonraki 12 saat içinde pasif ve aktif immünizasyonu, HBV bulaşma riskini %95'ten fazla azaltabilir. Profilaksi yapılmadığında anneden bebeğe bulaşan HBV enfeksiyonlarında çocukların kronik HBVenfeksiyonu olma ihtimali %90'ın üzerindedir. Fakat profilaksinin doğru kullanımına rağmen, bulaş yine de gerçekleşebilir. Anne HBeAg pozitifse ve/veya yüksek HBV viral yükü altındaysa risk çok daha yüksek olur.Yüksek viral yükü olan annelere uygulanacak antiviral tedavi bulaşma riskini daha da azaltabilir.

Emzirme ile bulaş:HBsAg anne sütü örneklerinin %72'sinde tespit edilmiş olmakla birlikte annenin meme başı çatlağı varsa bulaşma ihtimali söz konusudur. HBsAg pozitif anneden doğan bebeğin ilk 72 saatte aşılınması önerilir, emzirilmesinde sakınca yoktur(22).

Babadan geçiş:HBV'nin babalardan bebeklerine geçmesi genotipik ve filogenetik analizlerde mümkündür. Tayvan'da yapılan bir çalışmada, HBsAg-negatif anneler ve HBsAg-pozitif babalardan doğan bebeklerde HBV enfeksiyon oranı %65 olarak bulunmuştur (26).Bu geçişlerin çoğunun, korunmasız bebeklerin babalarının enfekte olmuş kanı ve vücut sıvıları ile yakın temasından kaynaklandığına inanılmaktadır(27-30).

Kan transfüzyonu yoluyla geçiş: Dünya sağlık örgütü donörlere hem HBsAg hem de Anti-HBc ile tarama önermektedir (31).Kan transfüzyonu yoluyla bulaş, donörlerin HBsAg ile taranmasından sonra önemli ölçüde azalmış olup bu azalma, taramaya Anti-HBc'nin eklenmesi ile daha da artmıştır(32).

Hastane enfeksiyonu:HBV hastane ortamında da bulaşabilir(33, 34). Bulaş genellikle hastadan hastaya/ hastadan sağlık çalışanlarına kontamine aletler aracılığıyla veya kaza ile enfekte iğnenin batması yoluyla olur.

Transplant alıcıları: HBsAg-pozitif donörlerden HBsAg-negatif alıcılara bulaşan HBV enfeksiyonu özellikle de bağışıklığı olmayan (anti-HBs negatif) alıcılarda ciddi klinik sonuçlara yol açabilmektedir.Hematopoetik kök hücre ve solid organ nakli sonrası HBV enfeksiyonunun bulaştığı bildirilmiştir. Solid organ transplant alıcıları arasında transplant sonrası HBV enfeksiyonu riski öncelikle seronegatif karaciğer alıcılarında görülür(35). Ancak, böbrek gibi ekstrahepatik

organ ve hatta HBsAg pozitif bağışçılardan kornea gibi avasküler doku alan vakalar arasında da rapor edilmiştir (36, 37).

2.2.3. Epidemiyoloji



Şekil 2.1. Kronik Hepatit B hastalığının Dünyadaki Dağılımı

Dünya çapında yaklaşık iki milyar insanın HBV ile geçmişte veya aktif olarak enfekte olduğu ve 248 milyon kişinin de taşıyıcı (HBsAg-pozitif) olduğu tahmin edilmektedir (38, 39).HBsAg'nin genel prevelansı %3,6 olmakla birlikte coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterir.Kronik HBV prevelansı: düşük endemik bölgelerde (örn. ABD, Kanada, Batı Avrupa) %2, orta endemik bölgelerde (örn. Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya, Orta Doğu ve Güney Amerika'nın bazı bölgeleri) %2-7, yüksek endemik bölgelerde (örn. Batı Afrika, Güney Sudan) %8 olarak bulunmuştur(38-40).

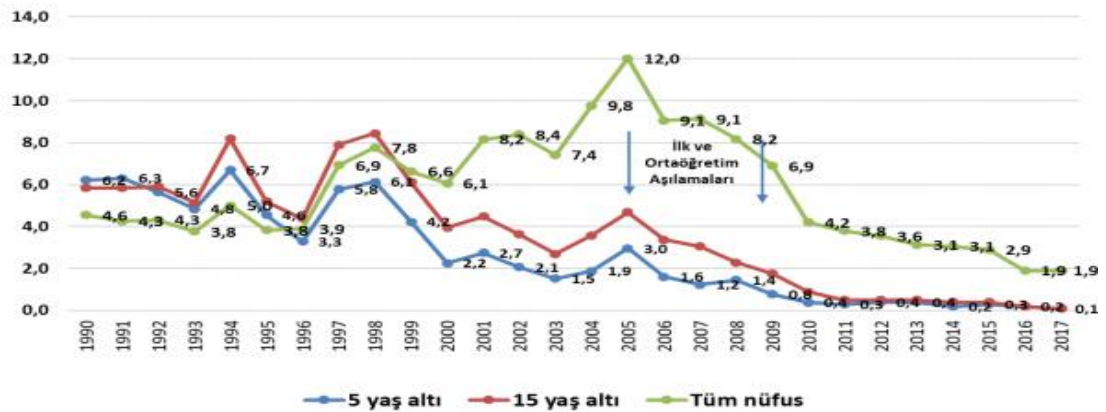
Tablo 2.1. Epidemiyoloji ve hepatit B virüsenfeksiyonunun bulaşma yolları (39)

	Yüksek	Orta	Düşük
Taşıyıcı oran	≥ %8	% 2-7	≤ %2
Coğrafi dağılım	Afrika'nın Sahra altı bölgeleri (örn.Batı ve Güney Afrika)	Akdeniz havzası, Doğu Avrupa, Asya merkezi, güneydoğu Asya, Çin, Japonya, Latin ve güney Amerika bölgeleri (örn. Peru, Kolombiya), Orta doğu	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Meksika, Avustralya, Yeni Zelanda
Baskın enfeksiyon yaşı	Perinatal ve erken çocukluk çağı	Erken çocukluk	Yetişkin
Baskın bulaş yolu	Anneden çocuğa, perkütan	Perkütan, cinsel	Perkütan, cinsel

Dünyanın farklı bölgelerinde kronik HBV enfeksiyonlu hastaların yaygınlığı, enfeksiyonun edinildiği yaş ile ilişkilidir. Perinatal dönemde edinilmiş enfeksiyonda akutdan kroniğe dönüşme oranı yaklaşık %90 iken, 1-5 yaşlarında edinilmiş enfeksiyonda %20-50, erişkin dönemde enfeksiyonda <%5'tir (24, 41, 42).Düşük endemik bölgelerde görülen kronik HBV enfeksiyonlu hastaların çoğu yüksek endemik bölgelerde doğmuştur (43-48).

2.2.3.1. Ülkemizde Hepatit B Epidemiyolojisi

Ülkemizde hepatit B için sağlık bakanlığı verilerine göre özellikle 2005 yılından bu yana sıfır yaş grubu dahil çocukluk dönemine ait akut HBV bildirimlerinin oldukça azaldığı gözlenmiştir. Bununla birlikte en fazla akut HBV görülen dönem genç erişkin yaş grubu olup bu durum cinsel yol ve horizontal yolla bulaşmanın hala önemli olduğunu düşündürmektedir (49).



Grafik 2.1. Yıllara ve Yaş Gruplarına Göre Akut Hepatit B İnsidansı (Yüzbinde), Türkiye, 1990-2017(50).

2009'da erişkinlerde yapılan bir çalışmada, ülkemizde HBsAg pozitifliği %4 ve antiHBc pozitifliği %30,6 saptanmıştır. 18 yaş üstü her üç kişiden biri HBV ile karşılaşmış durumdadır ve erişkin yaş grubunda 2 milyondan fazla HBsAg pozitifliği olduğu düşünülmektedir. Bu kişilerden yalnızca %12'sinin durumdan haberdar olduğu bildirilmiştir ve ülkemizdeki farkındalığın son derece düşük olduğunu göstermesi açısından önemlidir(50).

HBsAg pozitifliğinin yaş ve bölge özelinde değerlendirildiği bir sistematik derlemede (1999-2009)pozitifliğin %4,6, yaklaşık 3,3 milyon kişinin ise kronik HBV ile enfekte olduğu bildirilmiştir. En düşük prevalansın 0-14 yaş grubunda (%2,8), en yüksek prevalansın 25-34 yaş grubunda (%6,3) olduğu saptanmıştır (50).

Sağlık Bakanlığı'mızın verilerine göre 2012-2016 yılları arasında gerçekleştirilen karaciğer nakillerinin yaklaşık yarısını (%40-50) HBV enfeksiyonuna bağlı akut-kronik karaciğer yetmezliği ve HCC oluşturmaktadır (50). Yaşamın ilk 5 yılı, HBV enfeksiyonunu önlemede kritik zamanı oluşturmaktadır. Birleşmiş Milletler 5 yaş altı kronik HBV enfeksiyonu insidansını, hepatitle mücadelede belirleyici bir faktör olarak kabul etmektedir (50). Yapılan çalışmalarda HBVenfeksiyonu prevalansının batıdan doğuya doğru gidildikçe arttığı, Eskişehir, Antalya, Adana, Elazığ, Sivas, Şırnak ve Erzurum'da yüksek oranlarda olduğu, Diyarbakır'da HBsAg pozitiflik oranının %10'lara ulaştığı bildirilmektedir(51).

2.2.4. Patogenez

HBV sitopatik değildir, hem karaciğer hasarı hem de viral etki bağışıklık sistemi tarafından kontrol edilir. Enfeksiyonun klinik sonucu, HBV replikasyonu ile konak bağışıklık yanıtı arasındaki karmaşık etkileşime bağlıdır (5). HBV, doğal immün yanıtın zayıf bir indükleyicisidir (5).Akut enfeksiyonun rezolüsyonu esas olarak edinsel immün yanıt yoluyla sağlanır(5).

HBV'ye bağışıklık yanıtı olumsuz sonuçlanıyorsa olabilir. Aşırı agresif immün yanıtın, fulminan HBV enfeksiyonunun nedeni olduğu düşünülmektedir (5).Tekrarlayan ALT yükselmeleri siroz ve HCC riskini artırır. Hücresel bağışıklık yanıtlarının aracılık ettiği hepatik etkilenmenin yanısıra, ekstrahepatik belirtiler - özellikle glomerülonefrit ve poliarteritis nodoza dahil olmak üzere vaskülitler-

dolaşımdaki bağışıklık üreten hümorale tepkilerin dengesizliğinin bir sonucu olarak gelişebilir (5).

2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

HBV enfeksiyonunun kliniği akut ve kronik hastalığa göre değişir. Akut hastalık sırasında belirtiler subklinik veya anikterik hepatitten ikterik hepatit ve fulminant hepatite kadar ilerleyebilirken, kronik hastalıkta asemptomatik taşıyıcılıktan kronik hepatit, siroz ve HCC'ye kadar uzanır. Ekstrahepatik bulgular hem akut hem de kronik enfeksiyonla birlikte görülebilir(52).

2.2.5.1. Akut Hepatit

Akut HBV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %70'inde subklinik veya anikterik hepatit, %30'unda ikterik hepatit gelişmektedir. Hastalık, diğer hepatit virüsleri ile koenfekte olan veya alta yatan karaciğer hastalığı olan hastalarda daha şiddetli olabilir (53). Fulminan hepatik yetmezlik hastaların yaklaşık %0,1-0,5'inde görülür. Fulminan HBV enfeksiyonunun, abartılı immün yanıt nedeniyle enfekte hepatositlerin lizisine bağlı olduğuna inanılmaktadır (54).

Kuluçka dönemi 1-4 ay sürer. Prodromal dönemde serum hastalığı benzeri bir tablo gelişebilir. Bunun konstitüsyonel semptomlar, iştahsızlık, bulantı, sarılık ve sağ üst kadranda karın ağrısı izleyebilir. Semptomlar ve sarılık genellikle 1-3 ay sonra kaybolur, ancak bazı hastalar serum aminotransferaz düzeylerinin normalleşmesinden sonra bile uzun süreli yorgunluk hissedebilir(52). Akut enfeksiyon semptomatik olabilir fakat(55) çoğu enfekte vakayüksek titreli viremiye (10) ve tüm hepatositlerin %75-100'ü enfekte olmasına rağmen asemptomatiktir (10). Virüs, enfeksiyonun erken evrelerinde doğal bağışıklık yanıtını aktive etmez(10).

Akut hastalık sırasında yapılan laboratuvar testlerinde ALT ve AST düzeylerinde (1000-2000 U/L'ye kadar) yükselme görülür. Tipik olarak ALT, AST'den daha fazla yükselir. Protrombin zamanı prognozun en iyi göstergesidir. İyileşen hastalarda serum aminotransferazların normalizasyonu genellikle 1-4 ay içinde gerçekleşir. ALT'nin 6 aydan daha uzun bir süre dirençli yüksekliği, kronik hepatite ilerlemeyi gösterir(52). Akut HBV enfeksiyonu yetişkinlerde %90, çocuklarda %10 geçicidir (11). Bağışıklık sistemi sağlam kişilerde akut enfeksiyondan kronik HBV enfeksiyonuna ilerleme oranı esas olarak enfeksiyonun

edinildiği yaş ile ilgilidir. Perinatal olarak edinilmiş bir enfeksiyon için bu oran yaklaşık %90'dır (24)ve erişkinlerde edinilmiş bir enfeksiyon için %5'ten azdır (41).

2.2.5.2. Fulminan Hepatit

Fulminan HBV enfeksiyonu hastaların yalnızca %0,1-0,5'inde olmak üzere seyrek görülen bir tablodur. Klinikte tipik olarak semptom başlangıcından sonraki 28 gün içinde koagülopati, ensefalopati ve serebral ödem gibi karaciğer yetmezliği bulgularının eşlik ettiği hızlı ilerleyen akut hepatit tablosu vardır. Fulminan hepatik yetmezliğin patogenezi net değildir ancak viral etkene karşı agresif immün yanıtla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

2.2.5.3. Kronik Hepatit B

Kronik HBV enfeksiyonu, genellikle Asya ve Afrika'da perinatal veya çocukluk döneminde edinilir. Perinatal yolla enfekte olmuş kişilerde, normal ALT düzeyleri, HBeAg pozitifliği, yüksek HBV-DNA düzeyleri ve minimal karaciğer enflamasyonunun görüldüğü veya hiç karaciğer enflamasyonunun olmadığı uzun bir dönem vardır (56).Enfekte kişiler, hastalık progresyonu olmaksızın uzun yıllar boyunca bu "yüksek replikatif, düşük enflamatuvar" fazda kalabilirler. Bu faz daha önce "immüntolerans dönemi" olarak adlandırılırdı(56). HBeAg'nin serokonversiyonunun genellikle ergenliğin başlangıç dönemlerinde meydana geldiği çocuklarda yüksek ALT ve HBV-DNA düzeyleri yaygındır(56).Prevalansın düşük olduğu Batı ülkelerinde HBV enfeksiyonu, genellikle yetişkinlikte cinsel ilişki veya enjeksiyonla madde kullanımı yoluyla meydana gelir ve hızlı bir şekilde "immünlirens" aşamasına geçer (56).

Akut hepatit öyküsü, kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların sadece küçük bir yüzdesinde vardır. Düşük veya orta prevalanslı bölgelerde bu oran %30-50'dir. Kronik HBV enfeksiyonlu birçok hasta asemptomatiktir.Bazı hastalarda yorgunluk gibi nonspesifik semptomlar görülebilirken bazılarında ise akut hepatiti veya hepatik yetmezliği taklit eden klinik alevlenmeler görülebilir. Bu hastalarda fizik muayene normal olabileceği gibi kronik karaciğer hastalığının belirtileri de olabilir. Dekompanse sirozlu hastalarda sarılık, splenomegali, asit, periferik ödem ve ensefalopati görülebilir. Laboratuvar testleri normal olabilir, ancak çoğu hastanın serum AST ve ALT değerlerinde hafif ve orta dereceli bir yükselme görülür.

Alevlenmeler sırasında serum ALT konsantrasyonu normalin üst sınırının 50 katı kadar yükselebilir ve 1000 ng/mL kadar yüksek alfa-fetoprotein (AFP) konsantrasyonları görülebilir (57). Hipersplenizm (azalmış beyaz kan hücresi ve trombosit sayıları) veya hepatik sentez fonksiyonunda bozulma (hipoalbuminemi, uzamış protrombin zamanı, hiperbilirubinemi) gibi belirtilerin varlığında hastalığın siroza ilerlediği düşünülür (56).

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri

Akut HBV enfeksiyonu sırasındaki semptomların ortaya çıkışı ve sonucu enfeksiyonun edinildiği yaşa bağlı olarak değişir. Enfeksiyon bebek ve çocuklarda çoğunlukla asemptomatik seyrederken yetişkinlerin yaklaşık %70'i subklinik/anikterik hepatit ve %30'u ikterik hepatit tablosundadır. Erişkinlerde akut HBV enfeksiyonunun %1'inden azı fulminan hepatite ilerler ve karaciğer transplantasyonu yapılmazsa %80 oranında mortal seyreder (58).

HBsAg, HBV'ye maruz kaldıktan 2-10 hafta sonra, semptomların başlangıcından ve aminotransferazlarda artıştan önce ortaya çıkar ve genellikle 4-6 ay içinde kaybolur. Anti-HBs, iyileşen kişilerde HBsAg'nin serolojik olarak negatifleşmesinden birkaç hafta öncesi veya sonrasında görülebilir. HBsAg'nin 6 aydan uzun süre pozitif olması enfeksiyonun kronikleştiğini gösterir.

Ekstrahepatik Bulgular

Dolaşımdaki immün komplekslerin aracılık ettiği düşünülen ekstrahepatik bulgular, kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların %10-20'sinde görülür. Akut hepatit serum hastalığı benzeri bir klinik, ateş, deri döküntüleri, artralji ve artrit gibi bulgularla ortaya çıkabilir. Kronik HBV enfeksiyonunun iki büyük ekstrahepatik komplikasyonu poliarteritis nodoza (PAN) ve glomerüler hastalıktır.

Kronik HBV Enfeksiyonunun nevreleri

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, virüs replikasyonu ve konak immün yanıtı arasındaki etkileşimle belirlenir. HBV ile ilişkili karaciğer hastalığının ilerlemesinde rol oynayabilen diğer faktörler arasında cinsiyet, diğer hepatit virüsleri

ile koenfeksiyon ve altta yatan başka karaciğer hastalıkları (toksik hepatit, metabolik hastalık vb.) bulunmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunun sonucu, HBV replikasyonunun durduğu süreçteki karaciğer hastalığının şiddetine bağlıdır. Kronik HBV enfeksiyonunun dört evreden oluştuğu düşünülmektedir: immüntolerans evresi (HBeAg-pozitif immün aktif kronik hepatit B), inaktif taşıyıcılık, reaktivasyon evresi (HBeAg-negatif immün aktif kronik hepatit B) (59).

Tablo 2.2. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun evrelerinin özellikleri (60)

Testler	Sonuçlar	Yorum
ALT	Normal	İmmüntolerans
HBsAg	Pozitif ≥ 6 ay	
Anti-HBs	Negatif	
HBeAg	Pozitif	
HBV DNA	≥ 20.000 IU/mL (10^5 kopya/mL)	
ALT ve/veya AST	Aralıklı veya sürekli yüksek	
HBsAg	Pozitif ≥ 6 ay	
Anti-HBs	Negatif	
HBeAg	Pozitif	
HBV DNA	≥ 20.000 IU/mL (10^5 kopya/mL)	
ALT	Normal	İnaktif kronik HBV (latent) enfeksiyonu
HBsAg	Pozitif ≥ 6 ay (qHBsAg < 1.000 IU/mL)	
Anti-HBs	Negatif	
HBeAg	Negatif	
Anti-HBe	Pozitif	
HBV DNA	≤ 2.000 IU/mL (10^4 kopya/mL)	
ALT	Normal veya yüksek	
HBsAg	Pozitif ≥ 6 ay	
Anti-HBs	Negatif	
HBeAg	Negatif	
Anti-HBe	Pozitif	HBeAg negatif, immün aktif kronik hepatit B
HBV DNA	≥ 2.000 IU/mL (10^4 kopya/mL)	

1) İmmüntolerans (yüksek replikatif, düşük enflamatuvar)

Perinatal olarak edinilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda başlangıç fazı; yüksek serum HBV-DNA, HBeAg pozitifliği, normal veya düşük serum ALT, hafif karaciğer nekroenflamasyonu ya da hiç inflamasyon olmaması, düşük IL-10 üretimi, pro-enflamatuvar sitokinlerin artışı (IL-6, IL-8 ve TNF- α ile karakterize olan), biyopside fibrozisin yavaş ilerlemesi veya hiç olmaması ile karakterizedir. Bu aşamada bağışıklık sistemi “eğitilmiş” olup bağışıklık tepkisinin alt kümelerinin

değişmesi veya olgunlaşmasıyla daha sonra tekrar aktif hale getirilebilir(56). HBV replikasyonu yüksek olmasına rağmen karaciğer hastalığının görülmemesi tipik olarak HBV'ye karşı immüntoleransla ilişkilidir (61).İmmüntoleransın, normal ALT düzeylerine sahip olan HBeAg-pozitif Asyalı hastalarda interferon tedavisine zayıf yanıtın başlıca nedeni olduğuna inanılmaktadır (62).İmmüntolerans fazı genellikle 10-30 yıl sürer ve bu süre içinde çok düşük bir spontan HBeAg klirensi görülür (63, 64).

2) İmmünaktif, HBeAg-pozitif kronik hepatit B (immünklirens fazı)

İmmüntolerans fazından immün aktif veya immünklirens fazına geçiş, perinatal olarak edinilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda ikinci ve üçüncü dekatlarda ortaya çıkar. Bu evrede, spontan HBeAg klirensi yıllık %10-20'ye yükselir (63, 64).İmmünklirens fazı, başlangıçta yüksek HBV DNA ve ALT düzeyleri ile karakterize iken sonradan giderek azalan veya hiç saptanamayan HBV DNA ve yüksek ya da normal ALT düzeyleri ile karakterizedir.ALT düzeyleri, enflamasyonda veya aralıklı hepatit ataklarında akut değişiklikler gösterir ve sonuçta wild-type enfeksiyonda HBeAg kaybına neden olurs(56).HBeAg serokonversiyonu sıklıkla, ancak her zaman olmamakla birlikte, serum ALT'de ani artışlar ile birlikte görülür (57, 65, 66).Çoğu alevlenmeler asemptomatiktir ve rutin takip sırasında ortaya çıkar. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (67, 68). Tüm alevlenmeler HBeAg serokonversiyonuna ve HBV DNA'nın serumdan temizlenmesine yol açmaz, bu durum abortif immünklirens olarak adlandırılır (57, 66).

3) İnaktif kronik HBV enfeksiyonu

“Non-replikatif faz” (önceden “inaktif taşıyıcılık” olarak bilinirdi), hiç saptanamayan veya düşük düzeylerde saptanan serum HBV-DNA, HBeAg negatifliği ve normal ALT ile karakterizedir (56).Bu fazdaki hastalarda HBeAg negatif ve anti-HBe pozitifdir. Bazı hastalarda, HBV-DNA PCR ile serumda saptanamaz. Normal serum ALT düzeyleri ve karaciğer biyopsilerinde nekroenflamasyonun rezolüsyonu ile karaciğer hastalığı remisyonudadır (69).Kronik HBV enfeksiyonunun değişkenseyrinden dolayı, hastalar 12 aylık bir gözlem

periyodu boyunca en az 3kez ALT düzeyi ve 2-3 kez HBV-DNA düzeyibakılmadıkça “inaktif taşıyıcı” olarak sınıflandırılmamalıdır. Çalışmalar, HBsAg ve HBV-DNA'nın aynı anda bakılmasının HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu ile inaktif taşıyıcılığı ayırmada yardımcı olabileceğini bildirmektedir. HBsAg <1000 IU/ml olan HBeAg negatif bir hastada serum HBV-DNA'nın <2000 IU/ml olması yüksek tanısal doğrulukla (%94) inaktif taşıyıcılığı tanımlar.

4) İmmünaktif, HBeAg-negatif kronik hepatit B

HBeAg-negatif immün aktif kronik hepatit B, kalıcı nekroenflamasyon ile karakterize, bağışıklık klirensi girişimlerinin etkisiz olduğu, orta-yüksek HBV-DNA düzeyleri olan ve karaciğer hastalığının ilerleyici olduğu bir fazdır(56).Bazı hastalarda orta düzeyde HBV replikasyonu ve aktif karaciğer hastalığı (artmış serum ALT ve karaciğer biyopsilerinde kronik enflamasyon) bulguları devam etmektedir, ancak HBeAg-negatif'tirler (70, 71).

5) HBsAg-negatif faz

HBsAg negatif kronik HBV enfeksiyonu, HBsAg kaybının olduğu ancak cccDNA gibi replikasyonda etkili HBV genomlarının intrahepatik kalıcılığı ile karakterize fazdır. Karaciğerde saptanabilir HBV-DNA, serumda saptanamayan veya çok düşük ancak saptanabilir HBV-DNA fazları vardır. Bazı durumlarda tüm HBV serum belirteçleri negatiftir (56). Erişkin hastalarda HBsAg klirensi yılda %1'den daha az görülmekteyken, enfeksiyonu süt çocuğu ve çocukluk çağında edinenlerde bu oran %0,05 - %0,8 arasında değişmektedir (11).

6) Gizli HBV enfeksiyonu:

HBsAg negatif bir hastada HBV DNA'nın pozitif bulunmasıdır. Anti-HBs ve Anti-HBc antikoru birlikte pozitif olabilir ya da tek başına Anti-HBc pozitif bulunabilir. Moleküler analiz yöntemleri sayesinde daha önce enfekte olduğu bilinen HBsAg negatif kişilerde HBV genomunun persiste edebildiği bilinmektedir. Bu persistans cccDNA nedeniyle oluşmaktadır. cccDNA, dayanıklılığı ve hepatosit

nükleusunda uzun süre kalıcı olabilmesi nedeniyle gizli enfeksiyonun moleküler temelini oluşturur (11).

2.2.6. Tanı

HBV enfeksiyonunun tanısı, günümüzde HBsAg olarak adlandırılan Avustralya antijeninin keşfiyle değiştirilmiştir. Takip eden yirmi yıl boyunca HBsAg ve diğer HBV antijenleri ve antikorları için serolojik analizler geliştirilmiş, moleküler biyoloji tekniklerindeki ilerlemeler, HBV-DNA'nın doğrudan saptanabildiği hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizlerinin gerçekleştirilmesini sağlamıştır. HBV enfeksiyonu için tanısal testler akut veya kronik hepatit belirtileri ve semptomları olanlara (örn. yükselmiş ALT/AST) ve HBV'ye maruz kalma riski yüksek olan asemptomatik hastalara (HBV prevalansı \geq %2 olan ülkelerde doğan kişiler, hamile kadınlar, immünsüpresif tedavi gerektirenler, kan, plazma, organ, doku veya semen bağışçıları, HBV ile enfekte annelerden doğan bebekler) aşılama öykülerinden bağımsız olarak yapılmalıdır.

Ek olarak, aşılanmamış veya aşılanmış ancak aşılama öncesi tarama yapılmayan, HBV enfeksiyonu için yüksek risk altında olan asemptomatik bireyler de taranmalıdır.

HBV enfeksiyonunun klinik belirtileri ve semptomları olan hastalar için hangi testlerin uygulanacağı klinik bulgulara dayanarak belirlenir (akut/kronik enfeksiyon). Asemptomatik bireylerin taramasında HBsAg ve anti-HBs kullanılırken (60), HIV'li hastalar, tedavi gerektiren HCV enfeksiyonu olanlar, immünsüpresif tedavi gerektiren hastalar, kan ve organ bağışçıları için anti-HBc de istenmelidir. Anti-HBc, immünitinin önceden geçirilmiş HBV enfeksiyonu ile mi HBV aşılamasından sonra mı kazanıldığını ayırt etmeyi sağlar ve gizli enfeksiyonu olanları tespit etmeye yardımcı olur. Bu, önceden geçirilmiş enfeksiyonu olan veya gizli HBV enfeksiyonlu hastaların bazı durumlarda reaktivasyon riski altında olması ve anti-HBc'nin pozitif olduğu hastaların HBV'yi başkalarına kan veya organ bağış yoluyla bulaştırma olasılığı nedeniyle önemlidir.

2.2.6.1. Test Çeşitleri

Serolojik belirteçler - HBV ile enfeksiyon, hepatit B antijenleri ve antikorlarının serum seviyelerinde karakteristik değişikliklerle ilişkilidir. Bu belirteçler farklı klinik durumları tanımlamak için kullanılır.

Hepatit B yüzey antijeni ve antikoru - HBsAg, HBV enfeksiyonunun serolojik göstergesidir. Enzim immunoassay kullanılarak tespit edilebilir.

HBsAg, hepatit semptomları ve serum ALT yükselmesi başlamadan önce, HBV'ye maruz kaldıktan 1-10 hafta sonra serumda görünür. İyileşen hastalarda, HBsAg genellikle 4-6 ay sonra tespit edilemez hale gelir. HBsAg'nin altı aydan fazla devam etmesi enfeksiyonun kronikleştiği anlamına gelir. Gerçek akut HBV enfeksiyonlu bağışıklığı normal erişkin hastaların %5'inden daha azının kronik enfeksiyona ilerlediği tahmin edilmektedir (72). Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar arasında, HBsAg'nin klirens oranı yılda yaklaşık %0,5'tir (73). HBsAg'nin kaybolmasını, anti-HBs'nin ortaya çıkışı izler. Çoğu hastada, anti-HBs yaşam boyu devam eder, bu nedenle de uzun süreli bağışıklık sağlar. Bununla birlikte, bazı hastalarda, anti-HBs birkaç haftadan birkaç aya kadar olan bir pencere periyodunda tespit edilemeyebilir, bu sırada ne HBsAg ne de anti-HBs serumda pozitifdir. Bu dönemde, serolojik tanı hepatit B cor antijenine karşı IgM antikorlarının tespiti (anti-HBc IgM) ile konulabilir.

HBsAg ve anti-HBs birlikteliği HBsAg pozitif bireylerin %5-30'unda bildirilmiştir (74). Çoğu durumda, antikorlar dolaşımdaki viryonları nötralizeedemezler. Bu nedenle bu bireyler HBV taşıyıcısı olarak kabul edilmelidir.

Hepatit B çekirdek antijeni ve antikoru - HBcAg, enfekte hepatositlerde gösterilebilen bir hücre içi antijendir. Serumda tespit edilemez. HBcAg'ye karşı oluşan antikor (anti-HBc) HBV enfeksiyonu boyunca tespit edilebilir. Akut enfeksiyon sırasında, anti-HBc ağırlıklı olarak IgM sınıfındadır. HBsAg'nin ortadan kalkması ile anti-HBs'nin ortaya çıkışı arasındaki pencere döneminde anti-HBcIgM HBV enfeksiyonunun tek göstergesidir.

Anti-HBcIgM'nin tespiti genellikle akut HBV enfeksiyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, anti-HBcIgM, akut enfeksiyondan sonra iki yıla kadar tespit edilebilir. Ayrıca, anti-HBcIgM titresi, kronik HBV enfeksiyonu alevlenmeleri sırasında da saptanabilir seviyelere çıkabilir (75). Bu, özellikle endemik bölgelerde akut hepatit ile başvuran, gerçekte kronik HBV enfeksiyonunun alevlendiği birçok

HBsAg-pozitif hastanın yanlışlıkla akut HBV enfeksiyonu tanısı alması gibi tanısal bir problem ortaya çıkarabilir (41, 72). Anti-HBcIgG pozitifliği, akut HBV enfeksiyonunun iyileştiği hastalarda anti-HBs ile birlikte devam eder. Ayrıca, kronik HBV enfeksiyonuna ilerleyenlerde HBsAg ile birlikte devam eder.

İzole anti-HBc - HBsAg ve anti-HBs serumda negatifken izole anti-HBc pozitifliğinin, düşük prevalanslı bölgelerde kan bağışçılarının %0,4-1,7'sinde ve endemik ülkelerdeki populasyonun %10-20'sinde olduğu bildirilmiştir(76). Anti-HBc'nin izole pozitifliği çeşitli durumlarda görülebilir:

- 1) Anti-HBc'nin ağırlıklı olarak IgM sınıfı olduğu akut HBV enfeksiyonunun pencere döneminde,
- 2) Anti-HBs, akut HBV enfeksiyonunun iyileşmesinden yıllar sonra saptanamayan seviyelere düştüğünde,
- 3) HBsAg titresi, kronik HBV enfeksiyonlu kişilerde tespit için cut-off seviyesinin altına düştüğünde (73).
- 4) Testin yanlış negatif HBsAg sonuçlarına neden olduğu HBsAg mutasyonlarının varlığında.

Bu, HBsAg'nin tespiti için enzim immünassay testlerinde poliklonal HBV yüzey antikorları yerine monoklonal HBV yüzey antikorları kullanıldığında ortaya çıkar (77).

İzole anti-HBc pozitifliği etiyolojisinin belirlenmesi için yapılacak değerlendirme, anti-HBc, HBsAg, anti-HBs ve anti-HBe için kontrol tetkiklerini içermelidir.

İzole anti-HBc'nin klinik önemi, nedene bağlı olarak değişebilir. Örnek olarak, okkült HBVenfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığı ve HCC ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, izole anti-HBc'li hastalarda bazal DNA seviyesine bakılmaksızın, yoğun immünsüpresyon zemininde HBV replikasyonunun ters serokonversiyonla yeniden aktivasyonu (yani HBsAg'nin yeniden ortaya çıkması) ortaya çıkabilir. Profilaktik antiviral tedavi, bu hastalarda reaktivasyon riskini azaltabilir (78-81).

Hepatit B e antijeni ve antikorları - HBeAg, precore proteinden işlenen bir salgı proteinidir. Genellikle HBV replikasyon ve bulaşıcılığının bir belirteci olduğu düşünülmektedir. HBeAg varlığı genellikle serumda yüksek HBV-DNA seviyeleri ve taşıyıcı annelerden bebeklerine (82-84) ve hastalardan sağlık çalışanlarına daha yüksek bulaştırıcılık oranları ile ilişkilidir (85). HBeAg'nin anti-HBe'ye serokonversiyonu, akut enfeksiyonu olan hastalarda, HBsAg'nin anti-HBs'ye serokonversiyonundan önce oluşur. Ancak HBeAg serokonversiyonu kronik HBV

enfeksiyonu olan hastalarda yıllar boyunca gecikebilir. Perinatal yolla edinilmiş HBV enfeksiyonu olan HBeAg-pozitif hastalarda, normal ALT konsantrasyonları ve karaciğerde minimal enflamasyon görülebilir (86, 87). HBeAg'den anti-HBe'ye serokonversiyon, genellikle serum HBV-DNA'da azalma ve karaciğer hastalığının remisyonu ile ilişkilidir (88, 89). Bununla birlikte, bazı hastalarda HBeAg serokonversiyonundan sonra aktif karaciğer hastalığı görülmeye devam etmektedir (70, 71, 90). Bu tür bireyler, düşük seviyeli wild type HBV ile veya HBV varyantları ile enfekte bireyler olabilirler (91).

Serum HBV-DNA analizi - HBV replikasyonunun göstergesi olan serum HBV-DNA ölçümü için kalitatif ve kantitatif testler geliştirilmiştir. Bu testlerin duyarlılık sınırı kullanılan tekniklere bağlıdır. Günümüzde HBV-DNA analizi için çoğunlukla real-time PCR tekniği kullanılmaktadır, sonuçlar International Unite (IU)/mL cinsinden rapor edilmektedir. Akut HBV enfeksiyonundan iyileşmeye genellikle serumda hibridizasyon veya branched-DNA (bDNA) analizleriyle belirlenen HBV-DNA'nın kaybolması eşlik eder. Bununla birlikte, HBV DNA, PCR yöntemi ile test edilmesi halinde serumda yıllarca tespit edilebilir (92). Bu durum virüsün "iyileşmeden" sonra da devam ettiğini, ancak bağışıklık sistemi tarafından kontrol edilebildiğini göstermektedir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda da benzer bulgular kaydedilmiştir. Spontan veya tedaviye bağlı HBeAg serokonversiyonuna, genellikle HBV-DNA'nın hibridizasyon yöntemleri ile serumdan kaybolması eşlik eder, ancak PCR analizleri HBsAg serokonversiyonu olan hastalar dışında genellikle pozitif kalır (93).

Klinik kullanım - Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda serum HBV-DNA testlerinin ana klinik rolü, HBV replikasyonunu ve antiviral tedavi için gerekliliği değerlendirmektir. HBV enfeksiyonu için tedavi endikasyonları, aktif karaciğer hastalığının ve yüksek HBV-DNA seviyelerinin varlığıdır. HBeAg-pozitif hastalarda tedavinin başlatılması için 20.000 IU/mL'lik bir cut-off ve HBeAg-negatif hastalar için daha düşük 2000 IU/mL eşiği önerilmektedir. Serum HBV-DNA'nın baskılanması, antiviral tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Etkili antiviral ajanlar ile HBV-DNA'nın PCR ile saptanamayan seviyelere bastırılması amaçtır. HBV-DNA'nın <20 IU/mL'den daha düşük tespit limitiyle real time PCR analizi gibi duyarlı kantitatif yöntemler kullanılarak izlenmesi virolojik atılım olan hastaları belirleyecektir (94). Nadiren HBV-DNA testleri, HBsAg negatif hastalarda

karaciğer hastalığının etiolojisinin tanımlanmasına yardımcı olur (95). Bu özellikle, HBsAg negatifleşmiş olan fulminan HBV enfeksiyonlu hastalarda önemlidir.

2.2.6.2.Tanısal Algoritmalar

HBV için yapılan tetkikler, HBV enfeksiyonunun tanısını teyit etmede ve antiviral tedavi için hastaların seçiminde ve izlenmesinde faydalıdır.

Akut hepatit - Akut HBV enfeksiyonu tanısı, serumda HBsAg ve anti-HBcIgM'nin saptanmasına dayanır. Enfeksiyonun ilk aşamasında, HBV replikasyon belirteçleri olan HBeAg ve HBV-DNA da pozitifdir. İyileşmeye HBV-DNA'nın kaybolması, HBeAg'nin anti-HBe'ye ve ardından HBsAg'nin anti-HBs'ye serokonversiyonu eşlik eder. Nadiren HBsAg'nin negatif olduğu ve anti-HBs'nin henüz pozitif olmadığı pencere dönemindeki hastalar da mevcuttur. Viral kliresin daha hızlı olduğu fulminan HBV enfeksiyonlu hastalarda daha yaygın olan bu durumda, anti-HBcIgM, akut HBV enfeksiyonunun tek belirteçidir.

Geçirilmiş HBV enfeksiyonu - Geçirilmiş HBV enfeksiyonu, anti-HBs ve anti-HBcIgG pozitifliği ile karakterizedir. Aşılama sonrası HBV enfeksiyonuna bağışıklık, sadece anti-HBs varlığı ile gösterilir.

Kronik HBV enfeksiyonu - Kronik HBV enfeksiyonu tanısı, 6 aydan fazla süre HBsAg'nin pozitifliği ile koyulur. HBV replikasyonu için ek testler (HBeAg ve serum HBV-DNA) hastanın antiviral tedavi gerektirip gerektirmediğini belirlemek için yapılmalıdır. Kronik HBV enfeksiyonu olan tüm hastalar karaciğer hastalığının ilerleyişini anlayabilmek için düzenli olarak izlenmelidir, çünkü HBV-DNA ve ALT düzeyleri enfeksiyon süreci boyunca değişebilir. Ayrıca başlangıçta tedavi gerektirmeyen hastalar, takip sırasında tedavi gerektirebilir.

ALT normal, HBV-DNA düşük (<2000 IU/mL) veya negatif olan HBeAg-negatif hastaların "inaktif taşıyıcı" olduğu kabul edilir. Bu hastalar genellikle iyi prognozludur ve antiviral tedavi gerektirmezler. Bu hastaları ALT ve/veya HBV-DNA düzeylerinde dalgalanma olan HBeAg-negatif immün aktif kronik hepatitli hastalardan doğru bir şekilde ayırt etmek için bazı testler gereklidir. Bu nedenle, bu hastaların ilk yıl boyunca üç aylık aralıklarla ALT +/- HBV-DNA tetkiklerinin yapılması önerilir (96). İnaktif kronik hepatit B olan hastalar da izlenmeye devam edilmelidir, ancak daha uzun aralıklarla izlenebilir. Serum ALT düzeyleri yüksek olan HBeAg-negatif hastalar, karaciğer hastalığının persistan HBV replikasyonu

(HBeAg üretimini ortadan kaldıran/azaltan precore veya bazal cor promoter bölgesinde mutasyonlu wild type veya varyantları) ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için serum HBV DNA ile değerlendirilmelidir. HBsAg seviyelerinin ölçülmesi, inaktif taşıyıcıların HBeAg-negatif immün aktif kronik hepatitli hastalardan ayırt edilmesine yardımcı olabilir (97). Diğer hepatit virüsü (-leri) ile süperenfeksiyonu dışlamak için HCV ve HDV için ek testler de yapılmalıdır.

Gizli HBV enfeksiyonu - HBsAg negatif olan hastalarda PCR ile saptanabilir HBV-DNA'nın varlığı ile tanımlanan gizli HBV enfeksiyonu olan bir grup hasta vardır. Bu tür hastalar, en sık anti-HBc olmak üzere diğer HBV belirteçlerinin pozitif mi yoksa negatif mi olduğuna bağlı olarak "seropozitif" veya "seronegatif" olarak alt sınıfa ayrılmıştır (98-100). Bu hastaların çoğu, saptanamayan HBsAg ile düşük/saptanamayan serum HBV-DNA düzeylerine sahiptir. HBV-DNA sıklıkla karaciğerde bulunur ve bu kişilerden karaciğer transplantasyonu de novo HBV enfeksiyonuna neden olabilir (80, 101). Gizli HBV enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığı ve HCC ile ilişkilendirilmiştir.

2.2.7. Tedavi

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların ilk değerlendirmesi şunları içerir:

Anamnez ve fizik muayene:

Öyküde, HCV ve/veya HIV ile koenfeksiyon için risk faktörleri ve ailede HBV enfeksiyonu, karaciğer hastalığı ve HCC riski sorgulanmalıdır.

Fizik muayene:

Hastalar büyüme parametreleri ve kronik karaciğer hastalığı belirtileri açısından değerlendirilmelidir (spider-telenjipektazi, palmar eritem, hepatosplenomegali, sarılık, asit, ödem, erkeklerde jinekomasti)

Laboratuvar inceleme:

-Trombosit, albümin ve protrombin zamanı ile tam kan sayımı genellikle kronik HBV enfeksiyonlu çocuklarda normaldir. Düşük albümin veya uzamış protrombin zamanı olası karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret eder. Düşük trombosit sayısı, portal hipertansiyon ve splenik sekestrasyona neden olabilecek siroz olasılığını artırır.

-Karaciğer biyokimyasal testleri ALT, AST, total bilirubin, alkalen fosfataz ve HBV replikasyonu için yapılan testlerin (HBeAg, Anti-HBe ve HBV-DNA) sonuçları,

antiviral tedavi gerektiren hasta seçimi için önemli etkileri olan HBV enfeksiyonunun fazını belirlemek için kullanılır.

Koenfeksiyon için tetkik yapılması hem hastalığın seyri hem de tedavi seçimi için önemlidir. Testlerin seçimi koenfeksiyon için risk faktörlerine bağlıdır;

HCV- Eğer en başta dışlanmadıysa tüm HBV enfeksiyonlu çocuklar HCV için taramalıdır. HCV ile koenfeksiyon, progresif karaciğer hastalığı riskini artırır ve ayrıca HCV tedavisi sırasında HBV enfeksiyonunun reaktivasyon riski nedeniyle antiviral tedavi hakkında verilecek kararı etkiler (60).

HAV- İmmün olup olmadığı bilinmeyen ve HAV için yüksek endemik bölgelerdeki çocuk hastalarda anti-HAVIgG bakılmalıdır. İmmün olmayan hastalar aşılanmalıdır.

HDV- Anti-HDV, HDV koenfeksiyonunun prevalansı yüksek olan ülkeler (Doğu Avrupa, Akdeniz ve Orta Amerika ülkeleri) de dahil olmak üzere, HIV ile enfekte hastalarda ya da homoseksüeller gibi HDV enfeksiyonu için risk faktörü olan hastalarda bakılmalıdır (60, 102).

HIV- HIV testi, HBV enfeksiyonu olan çocuklar, HIV prevalansı yüksek olan ülkelerde doğanlar, intravenöz madde kullanan ergenler gibi HIV için herhangi bir risk faktörü bulunan kişilere yapılmalıdır (12). Bunun nedeni, HIV ve HBV'nin bulaş yollarının benzer olması ve HIV ile koenfeksiyonun, karaciğer hastalığının ve HCC'nin hızlı ilerlemesi riskini arttırmasıdır. Ayrıca koenfeksiyonun, antiviral tedavi seçiminde de önemli etkileri vardır (60).

Kronik HBV enfeksiyonu ve sirozu olan erişkinlerde HCC taraması önerilmektedir (60). Çocuklar içinse ileri derecede fibrozis veya sirozu olanlar ile birinci derece yakınlarında HCC olanlarda tarama önerilmektedir (60, 103).

2.2.7.1. Antiviral Tedavi İçin Hastaların Seçimi

Tedavinin amacı siroz ve HCC'ye ilerlemeyi azaltmaktır. Tedavi için hasta seçimi öncelikle kronik HBV enfeksiyonunun evresi ile belirlenir. İmmüntolerans evresindeki hastalara HBeAg serokonversiyonunu çok değiştirmediği ve ileride gelişebilecek ilaç direnci ile ilişkili olabileceği için tedavi önerilmemektedir (104).

Çocuk hastada siroz veya başka ciddi karaciğer hastalığı belirtileri olduğu istisnai klinik durumlarda, ALT düzeyleri normal olsa bile tedavi başlanması düşünülebilir. Benzer yaklaşım serum ALT düzeyine bakılmaksızın siroz ve sürekli olarak yüksek HBV-DNA düzeylerine sahip yetişkinler için kullanılır (60). HBeAg-

pozitif immün aktif kronik hepatit B evresindeki hastalar için tedavi ALT ve HBV-DNA düzeyleri ve izlem süresi ile belirlenir (104). İnaktif kronik hepatit B enfeksiyonu evresindeki hastalar tedavi edilmemeli ancak izlenmelidir çünkü bazıları HBeAg-negatif immün aktif evreye yeniden aktif hale gelir, bazıları ise HBeAg- pozitif immün aktif evreye geri döner. Bu durum kalıcı ise ilerleyici karaciğer hasarı riskini azaltmak için tedavi gereklidir. HBeAg-negatif immün aktif evredeki yetişkinler süresiz olarak tedavi edilir. Bu aşamada, yönetimle ilgili pediatriye özgü bir kılavuz bulunmamaktadır, çünkü çocuklukta nadir görülür. HCV, HDV veya HIV ile koenfekte olan hastalarda tedavi kararı ve seçimi özel değerlendirme gerektirir.

İmmünesüpresif tedavi alacak hastalar (örneğin kemoterapi, anti-TNF alfa tedavisi veya organ nakli), immüntolerans veya inaktif kronik hepatit B enfeksiyonu evresinde olsalar bile HBV enfeksiyonu tedavisi başlamak uygundur. Bu durumda bir nükleos(t)it sıklıkla reaktivasyonu önlemek için kullanılır.

2.2.7.2.Tedavi seçenekleri

Çocuklarda kronik HBV enfeksiyonu için tedavi seçenekleri tipik olarak interferon (IFN) veya nükleos(t)it analoglarını içerir. Bu ilaçlar birinci basamak tedavi için uygundur ve seçim öncelikle hastanın yaşına, hastanın ve ailesinin tercihlerine bağlıdır.

IFN ile tedavi belirli bir süre (tipik olarak 6 aylık tedavi) ile sınırlı olması sebebiyle avantajlıdır. Bu nedenle, ALT düzeyi normalin üst sınırının iki katından daha fazla ve HBeAg pozitif olan, subkutan tedavi almak isteyen ve bir immünstimülatör ajan tarafından kötüleştirilebilecek hiçbir komorbid hastalığı olmayan hastalar için iyi bir seçimdir. IFN, yan etkileri nedeniyle altta yatan otoimmün bozukluğu, organ nakli, dekompanse karaciğer hastalığı veya ciddi nöropsikiyatrik hastalığı olan hastalar için iyi bir seçenek değildir (104).

Entekavir veya tenofovir, subkutan IFN ile kısa süreli tedaviden ziyade bir oral ajanla uzun süreli tedaviyi tercih eden hastalar için iyi seçeneklerdir. Bu ilaçlar ayrıca IFN'ye (IFN-alfa tedavisinin tamamlanmasından 6 ay sonra saptanabilir HBV DNA ve yüksek serum ALT ile tanımlanır) cevap vermeyenler veya IFN'ye kontrendikasyonu olan kişiler için de uygundur. Entekavir ve tenofovir arasındaki seçim, öncelikle hastanın yaşına ve varsa önceki nükleos(t)it tedavisinin geçmişine bağlıdır. Saf nükleos(t)it alan hastalarda (erişkin verilere göre) entekavire karşı daha

az ilaç direnci görülmektedir ancak daha önce lamivudin alan hastalarda direnç daha yüksek olduğundan bu hasta grubunda entekavirden kaçınılmalıdır. ABD’de entekavir iki yaş ve üstü çocuklarda kullanım için onaylanmıştır(104). Ülkemizde 16 yaşından itibaren kullanılabilir. Tenofovir ise 12 yaş ve üstü çocuklar için lisanslıdır (60). Viral direnci indüklediği görülmektedir.

Çocuklarda kullanım için lisans verilen diğer ilaçlar lamivudin ve adefovirdir.

2.2.7.3.Danışmanlık

Kronik HBV enfeksiyonlu çocukların aile üyeleri, HBV serolojik belirteçleri negatif gelmişse aşılanmalıdır. Hastalara ve ailelerine perinatal geçiş, kan ve diğer bulaş yolları konusunda danışmanlık verilmelidir (60). Hanehalkı üyeleri kanla kirlenmiş olabilecek diş fırçalarını veya tırnak makası gibi kişisel eşyaları paylaşmamalıdır. Kronik HBV enfeksiyonu olan çocukların tüm aktivitelere katılmasına izin verilmeli, bu çocuklar okuldan ve spor aktivitelerinden soyutlanmamalıdır (60). Kronik HBV enfeksiyonlu çocuklar için bakım merkezlerinde, okullarda, spor kulüplerinde ve kamplarda evrensel önlemler almak dışında özel bir düzenleme yapılması gerekmez (60). Ayrıca ergenler cinsel bulaşın önlenmesi, alkol ve uyuşturucu kullanımının karaciğer hastalığında ilerleme ve artmış HCC riski ile ilişkili olduğu konusunda bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır. Kronik HBV enfeksiyonlu gebe kadınlara bebeklerinin perinatal enfeksiyonunu önlemek için uygulanan prosedürler (doğumdan hemen sonra hepatit B immünglobulin (HBIG) ve aşı) konusunda bilgi verilmelidir (104).

2.2.7.4.İzlem

Kronik HBV enfeksiyonunun tüm evrelerindeki çocuklara, antiviral tedavinin gerekliliğini belirlemek, hastalığın ilerleme gösterip göstermediğini ve hepatik dekompanseasyon ile HCC’ye ilerleyip ilerlemediğini izlemek için düzenli laboratuvar testleri yapılmalıdır (104). Takip sıklığı, enfeksiyonun evresine bağlıdır. İmmün aktif evredeki çocukların sık izlenmesi önemlidir fakat enfeksiyonun diğer evrelerinde hastalık aktivitesi genellikle ılımlı olduğu için bu çocukların tetkikleri daha az sıklıkla yapılabilir.

İmmüntolerans evresindeki hastalar her 6-12 ayda bir karaciğer biyokimyasal testlerinin (serum ALT) ve her 12 ayda bir HBeAg ve anti-HBe ile izlenmelidir. Bu

hastalar için HBV-DNA'nın izlenmesi gerekli değildir çünkü sonucun yüksek gelmesi olasıdır ve bu sonuç hasta yönetimini değiştirmeyecektir.

HBeAg-pozitif immün aktif kronik hepatit B evresindeki hastalarda ALT yükselirse (> 40 IU/mL), biyokimyasal ve serolojik testler daha sık yapılmalıdır (örn. her 3-6 ayda bir). Karaciğer dekompanseasyonu için klinik şüphe varsa (sarılık veya sistemik semptomlar), değerlendirme yakın takip ile hepatik sentez fonksiyon testlerini içermelidir (PT ve INR).

İnaktif kronik hepatit B enfeksiyonu evresinde olan hastalar, her 6-12 ayda bir karaciğer biyokimyasal testleri (serum ALT) ve her 12 ayda bir HBeAg ve anti-HBe ile izlenmelidir. ALT yükselirse, HBV serolojik testleri ve HBV DNA bakılmalıdır. Hastalık yıllar süren bir sessizliğin ardından bile tekrar aktifleşebilir (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.12.2017 tarihli ve 2017/356 sayılı onayı sonrası, Aralık 2017-Aralık 2018 arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Polikliniği'nde izlenen 7-18 yaş arası HCC'si olmayan ve non-sirotik kronik hepatit B enfeksiyonu tanılı çocuklar ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran aynı yaş aralığındaki herhangi bir kronik hastalığı olmayan, hepatit B taraması yapılmış ve tarama sonucu negatif gelen sağlıklı çocuklar çalışmaya alındı.

Kronik hepatit B enfeksiyonlu çocuklar ve ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul edenlere yazılı onam formu imzalatılarak hasta grubu oluşturuldu. Hasta grubunu oluşturan 32 çocuğun poliklinik dosyaları ve hastanemizin elektronik otomasyon sistemindeki kayıtlı bilgileri retrospektif olarak incelendi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran herhangi bir kronik hastalığı olmayan çocuklar arasından basit rasgele yöntem ile seçilen çocukların ailelerinden izin alındı. Alınan imzalı onam sonrası çalışmaya katılması kabul edilen 36 çocuk ile kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Her iki gruptaki çocukların yaş, cinsiyet, anne eğitim durumu ve annede hepatit B enfeksiyonu varlığı araştırıldı. Hasta grubundaki çocuklarda bunlara ek olarak tanı konulma şekli (tarama sırasında veya klinik yakınma ile olmak üzere), karaciğer biyopsisi yapılma durumu ve yapıldı ise sonucu, tedavi alıp almadığı ve alıyor ise aldığı tedavi de kaydedildi.

Tüm çocuklara yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla psikometrik ölçekler verilerek anketler uygulandı. Çocukların yaşam kalitelerideğerlendirilirken psikometrik ölçek olarak PİERS-HARRİS çocuklarda öz kavramı ölçeği, ÇADÖ_Y çocuk formu (Çocuklarda Anksiyete-Depresyon Ölçeği), yaş aralığına uygun olarak 13-16 yaş için Kiddo-KINDL, 8-12 yaş için Kid-KINDL ve 4-7 yaş için Kiddy-KINDL kullanıldı. Annelerine de çocukları hakkındaki tutum ve düşüncelerini anlama amaçlı ÇADÖ_Y-Ebeveyn ölçeği verildi. Çocukların yaşam kalitesi ve psikolojik durumunun annelerdeki psikolojik sorunlardan etkilenme olasılığı nedeni ile de annelere erişkin yaş grubuna uygun ölçekler (BECK depresyon, BECK anksiyete) uygulandı. Ayrıca hasta grubundaki çocuklarda yaşam kalitesinin kronik

HBV enfeksiyonunun evresinden etkilenme durumu da ilgili ölçeklere göre korelasyon testleri ile değerlendirildi.

Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarımızın poliklinik dosyalarında sık tanımlanan yakınmalardan yola çıkılarak tüm çocukların halsizlik/yorgunluk, çabuk yorulma, bulantı, iştahsızlık, sağ üst kadranda karın ağrısı, sarılık/solgunluk semptomlarını “var” veya “yok” şeklinde cevaplamaları istendi. Hasta ve kontrol grupları arasında semptom sıklıkları ve psikometrik ölçek puan ortalamaları yönünden fark olup olmadığı değerlendirildi. Ayrıca hasta grubunda yakınmaların sıklığının cinsiyet ve laboratuvar bulgularına göre değişip değişmediği de değerlendirildi.

Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalar AASLD 2018 kılavuzu esas alınarak evrelerine (immüntolerans, HBeAg-pozitif immün aktif kronik hepatit B, inaktif kronik HBV enfeksiyonu, HBeAg-negatif immün aktif kronik hepatit B) göre 4 grupta incelendi (60). Hastalık evresinin klinik özellikler (halsizlik/yorgunluk, çabuk yorulma, iştahsızlık, bulantı, sağ üst kadranda karın ağrısı, sarılık/solgunluk) ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi planlandı. Bu amaçla hastalara uygulanan ölçeklerin ortalama puanları evrelere, semptomlara ve laboratuvar bulgularına göre karşılaştırıldı.

Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesinde, hasta ve kontrol grubundaki halsizlik/yorgunluk yakınmalarının sıklığını etkileyebilecek Hb değerleri yönünden her iki grubun ortalamaları karşılaştırıldı. Sarılık/solgunluk ile ilgili olarak da bilirubin değerleri karşılaştırıldı. Hasta grubunun kronik hepatit B enfeksiyonu ile ilgili olan laboratuvar göstergelerinden ALT için normalin üst sınırı olarak hastanemizin referans aralıklarına göre 55 U/L düzeyi (Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe enzimatik kolorimetrik metodla belirlenen) sınır kabul edildi. Hastalar kantitatif HBsAg (Elecsys HBsAg II, cobas e analyzers) (qHBsAg) düzeyine göre <1000 IU/mL ve ≥ 1000 IU/mL, HBV-DNA (COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan, HBV V2.0) düzeyine göre ise <2000 IU/mL ve ≥ 2000 IU/mL olarak gruplandırıldı (60). Ayrıca hastalar HBeAg pozitif ve negatif olma durumlarına göre de sınıflandırıldı.

3.1. Kullanılan Psikometrik Ölçekler

Sosyodemografik Anket Formu:Araştırmacı tarafından geliştirilen bilgi formu yoluyla hastaların demografik verileri ve hastalıkla ilgili semptomlar hakkında bilgi toplandı.

Kiddo-KINDL (13-16 yaş), Kid-KINDL (8-12 yaş), Kiddy-KINDL (4-7 yaş) Yaşam Kalitesi Ölçeği:Bu form, yaş gruplarına göre çocukların ve ergenlerin bedensel, ruhsal ve sosyal yönlerini hastalıktanbağımsız olarak ölçen ve yaşam kalitesi boyutunudeğerlendiren bir ölçektir. Ölçeğin bir toplamyaşam kalitesi puanı ve altı alt ölçek puanı (bedensel iyilik,ruhsal iyilik, özsaygı, aile, arkadaş ve okul) vardır. Ayrıca kronik hastalığı olan çocuklar için “hastalık”bölümünden oluşan yedinci bir alt ölçek bir puanlaması da bulunur. Her alt başlık için maddelere verilen puanlarınsayılması, 0-100 arasında ölçeklendirilecek şekilde dönüştürülmesi ve özetlenmesi ile puan hesabı yapılır. Ölçeklerde puanlar pozitif yönelimlidir. Puan arttıkçaalgılanan yaşam kalitesi de iyileşmektedir. Geçerlilikve güvenilirlik çalışması Eser ve ark. tarafından yapılmıştır (105).

PIERS-HARRİS ÇocuklardaÖz-KavramıÖlçeği(PH):

“KendimHakkındaDüşüncelerim”adılıdeanılmaktaolanölçek9ile16yaşgruplarındaki öğrencilerin için geliştirilmiştir.Ölçek öğrencilerin kendilerine yönelik düşünce, duygu ve tutumlarını değerlendirme amaçları. Çocuklardaöz-kavramının(benlikanlayışı)gelişimini,boyutlarını,kişilikveçevreöğeleriyleolan ilişkilerini araştırmada ve betimlemede kullanılan bir ölçektir.

Buölçek80tanımlayıcıifadedenoşmaktadır. Ölçeğin yanıtlanması evet ya da hayır şeklindedir. Yanıtlar bir anahtarla puanlanır. Kuramsal olarak 0

ile80arasındadeğişenpuanlardede edilir. Yüksekpuanlarolumluöz-kavramının, düşükpuanlardaolumsuzöz-kavramınınvarlığınıifade eder.Ölçekte bazı maddeler ters puanlanabilmektedir. Ölçeğin amacı olumlu algılama ve düşünceleri saptama olduğundan olumsuz yönde ifade edilmiş maddeler için verilen “hayır” yanıtı doğru olarak kabul edilir. Bireyin yanıtlama şeklini etkilememesi için bu ölçekteki olumlu ve olumsuz ifadeler dengelendirilmiştir. Böylece belirli bir yanıtlama tarzı, sosyal beğenilirlik ya da yanıtma önlenmeye çalışılmıştır. Cevap anahtarına göre her doğru cevaba 1 puan verilir. Buna göre toplam ölçek puanı 0–80 arasında değişmektedir. Uygulamalar genelde ham puanların 25 ile 75 arasında olduğu göstermiştir. Ayrıca ölçeğin alt testleri (FaktörI: Mutluluk/Doyum, FaktörII: Kaygı, FaktörIII: Popülarite,

Sosyal Beğeniyada Gözde Olma, Faktör IV: Davranış ve Uyum, Faktör V: Fiziksel Görünüm, Faktör VI: Zihinsel ve Okul Durumu) ayrı birer puan olarak hesaplanmaktadır. Bu alt testlerde de aldıkları yüksek puanlar o alt testin ilişkili olduğu konuda bireyin kendine olan güveninin yüksek olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde bu alt testlerden alınan düşük puanlar bireylerin o alt testin ilişkili olduğu konuda bireyin kendisiyle ilgili olumsuz düşüncelere sahip olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması Çataklive Öner tarafından yapılmıştır (106).

Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği- Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)

Çocuk ve ergenlerde anksiyete bozuklukları ve depresyonu taramak amacıyla geliştirilmiştir. Ebeveyn ve çocuk formu mevcuttur. Yaygın anksiyete bozukluğu (6 madde), ayrılık anksiyetesi bozukluğu (7 madde), panik bozukluk (9 madde), obsesif-kompulsif bozukluk (6 madde), sosyal anksiyete bozukluğu (9 madde), majör depresif bozukluk (10 madde) olmak üzere 6 alt ölçek ve 47 maddeden oluşmaktadır. Her madde 0 ile 3 arası puanlanmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Görmez ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (107).

Beck Depresyon Ölçeği: Depresyonda görülen duygusal, bedensel, bilişsel belirtileri ölçmeye yarayan, 21 belirti kategorisini içeren kendini değerlendirme ölçeğidir. Alınacak en yüksek puan 63'tür. Toplam puanın yüksekliği depresyonun şiddetini gösterir. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bu ölçeğin ülkemizdeki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (108).

Beck Anksiyete Ölçeği: Bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçen, 21 maddeden oluşan, 0-3 puan arası puanlanan Likert tipi bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplam puanın yüksekliği kişinin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir, Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu ölçeğin ülkemizdeki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (109).

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri bilgisayar ortamına aktarılmış olup istatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 21.0 paket programı seçildi. Sayısal veriler özetlenirken normal dağılıma uymaları durumunda ortalama \pm standart sapma (SS), normal dağılım

bulunmadığında ise ortanca ve en küçük ile en büyük değer aralıkları; kategorik verilerin özetlenmesinde sayı ve yüzdeler kullanıldı.

Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk testi, varyans homojenliği ise Levene testi ile kontrol edildi.

İki grup arasındaki sayısal veriler araştırılırken normal dağılıma uyan değişkenler için bağımsız gruplarda t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun ortalamaları arasındaki fark ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile araştırıldı. Bağıntı analizi Spearman's korelasyon katsayısı (r) (110) ile yapıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. Ayrıca bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin çözümlenmesi için doğrusal regresyon analizi de kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Tablo 2.3 Bağıntı Katsayısının Anlamı(110)

Bağıntı katsayısı (r)	Anlamı
0 – 0.25	Hiç bağıntı yok ya da çok zayıf bağıntı
0.25 – 0.50	Zayıf – orta derecede bağıntı
0.50 – 0.75	İyi derecede bağıntı
0.75 – 1.00	Çok iyi derecede bağıntı

4. SONUÇLAR

Yaş ortalamaları hasta grubu ($14,78 \pm 3,56$) ve kontrol grubunda ($13,69 \pm 3,05$) benzerdi ($p=0,18$) (tablo 6.1.). Hasta ve kontrol grubundaki çocukların demografik bulguları, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 6.1. Demografik bulgular ile klinik ve laboratuvar özellikleri

	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p değeri
Toplam	32 (100)	36 (100)	
Kız	16 (50)	28 (77,8)	
Erkek	16 (50)	8 (22,2)	
Yaş ortalaması (yıl) (ort ± SS)	$14,78 \pm 3,56$	$13,69 \pm 3,05$	
Kız	$15,25 \pm 3,66$	$13,64 \pm 3,28$	0,18
Erkek	$14,31 \pm 3,52$	$13,88 \pm 2,23$	
Annede kronik HBV enfeksiyonu varlığı	27 (84)	0 (0)	
Annelerin Eğitim Durumu			
Okur-yazar değil	3 (9,4)	0 (0)	
İlkokul mezunu	19 (59,4)	14 (38,9)	0,026
Ortaokul mezunu	2 (6,3)	5 (13,9)	
Lise mezunu	2 (6,3)	11 (30,6)	
Üniversite mezunu	6 (18,8)	6 (16,7)	
Yakınma ve semptomlar			
Halsizlik ve yorgunluk hissi	23 (71,9)	13 (36,1)	0,003
İştahsızlık	17 (53,1)	8 (22,2)	0,008
Sağ üst kadrın karın ağrısı	12 (37,5)	3 (8,3)	0,004
Çabuk yorulma	20 (62,5)	8 (22,2)	0,001
Bulantı	14 (43,8)	6 (16,7)	0,014
Sarılık/solgunluk*	9 (28,1)	1 (2,8)	0,005
Hb (gr/dL)	$14,14 \pm 1,30$	$13,66 \pm 1,29$	0,13
Tanı yaşı (yıl) (ort ± SS)			
Kız	$10,88 \pm 4,23$	-	-
Erkek	$9,75 \pm 6,22$		
Tanı şekli			
Tarama sırasında	25 (78,1)	-	-
Klinik yakınma ile başvuru sırasında	7 (21,9)		
Hastalık evresine göre dağılım			
İmmüntolerans	8 (25)	-	-
HBeAg-pozitif immün aktif kronik	9 (28,1)		

hepatit B			
İnaktif kronik HBV enfeksiyonu	2 (6,3)		
HBeAg-negatif immün aktif kronik hepatit B	13 (40,6)		
ALT (U/L)	34 (9-360)	12 (7-21)	<0.001
Bilirubin (mg/dL)	0,51 (0,17-1,93)	0,46 (0,25-1,01)	0,59
HBV-DNA (IU/mL)	1583(2-17x10 ⁷)	-	-

*Hastanemiz laboratuvar sonuçlarında Hb ve bilirubin düzeylerinin normal olmasına karşın, hastanın kendisi ve/veya çevresindekiler tarafından tanımlanan skleralar ve/veya cilt renginde sararma, soluklaşma/solukluk

Halsizlik/yorgunluk yakınması olan 23 hastanın aynı zamanda 19'unda (%82,6) çabuk yorulma şikayeti de mevcutken, halsizlik/yorgunluğu olmayan 9 hastanın sadece 1'inde (%11,1) çabuk yorulma vardı (p<0,001). Halsizlik/yorgunluk yakınmasına 23 hastanın 17'sinde (%73,9) iştahsızlık da eşlik ediyorken, yakınması olmayan 9 hastanın iştahsızlığı da yoktu (p<0,001). Halsizlik/yorgunluğu olan 23 çocuğun 12'sinde (%52,2) karın ağrısı da varken, bu yakınmanın olmadığı 9 çocuğun hiçbirinde karın ağrısı yoktu (p=0,006). 23 tane halsiz/yorgun olduğunu söyleyen çocuktan 14'ünde aynı zamanda bulantı (%60,9) da var iken bu yakınması olmayan 9 çocuğun hiçbirinde bulantı yoktu (p=0,002). Bu durum halsizlik/yorgunluk yakınmasının kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda temel semptom olarak kabul edilebileceğini, bu semptomun varlığı durumunda diğer yakınmaların da görülme olasılığının artacağı şeklinde yorumlanabilir.

Hasta grubundaki çocuklarda fiziksel yakınmaların (halsizlik/yorgunluk, iştahsızlık, karın ağrısı) sıklığının cinsiyete göre değişmediği görüldü (sırasıyla p değerleri: 0,69; 0,72; 0,46).

Tablo 6.2. Laboratuvar özelliklerine göre hasta sayıları

Belirteç	Düzy	n (%)
ALT	<55 U/L	26 (81,3)
	≥55 U/L	6 (18,8)
HBsAg	<1000 IU/mL	11 (34,4)
	≥1000 IU/mL	21 (65,6)

HBeAg	Pozitif	16 (50)
	Negatif	16 (50)
Anti-HBe	Pozitif	18 (56,3)
	Negatif	14 (43,8)
HBV-DNA	<2000 IU/mL	18 (56,3)
	≥2000 IU/mL	14 (43,8)

HBeAg-pozitif 16 hastanın 14'ünde (%87,5), HBeAg negatif olan 16 hastanın ise 9'unda (%56,2) halsizlik/yorgunluk saptanmıştır (p=0,049). Bu sonuç halsizlik/yorgunluk yakınmasına HBeAg pozitif hastalarda daha sık rastlandığını göstermiştir.

Hasta ve kontrol grubundaki çocuklar ile annelerinin psikometrik değerlendirme sonuçları tablo 6.3'te özetlenmiştir.

Tablo 6.3. Psikometrik değerlendirme sonuçları

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
	Ort.± SS	Ort.± SS	
Çocukların psikometrik değerlendirmesi			
ÇADÖY-Ç depresyon	48,25±12,52	52,36±15,64	0,24
ÇADÖY-Ç total anksiyete	48,91±13,39	53,19±13,45	0,19
ÇADÖY-Ç total anksiyete-depresyon	48,13±14,49	53,28±13,98	0,14
KINDL			
Bedensel	60,00±23,89	65,49±22,91	0,35
Duygusal	67,51±20,68	72,13±17,88	0,34
Özgüven	46,13±25,47	62,43±23,31	0,01
Aile	82,03±19,35	83,50±14,81	0,73
Okul	43,46±20,65	51,26±18,49	0,11
Arkadaşlar	67,51±24,22	74,22±15,76	0,19

KINDL toplam	59,20±13,37	68,17±11,36	0,005
PIERS-HARRİS			
Faktör 1(Mutluluk/Doyum)	9,48±2,73	10,21±2,42	0,26
Faktör 2(Kaygı)	7,29±2,29	7,39±2,53	0,86
Faktör 3(Popularite, SosyalBeğeniyadaGözdeOlma)	8,67±1,97	9,27±1,60	0,18
Faktör 4(DavranışveUyum)	12,06±2,98	11,87±2,30	0,78
Faktör 5(FizikselGörünüm)	6,09±2,68	6,30±2,56	0,75
Faktör 6(Zihinsel ve Okul Durumu)	3,87±1,99	4,66±1,74	0,09
PIERS-HARRİS toplam	47,48±9,15	49,78±8,52	0,30
Annelerin psikometrik değerlendirmesi			
ÇADÖ _Y -E depresyon	57,34±13,96	56,06±13,04	0,695
ÇADÖ _Y -E total anksiyete	56,75±15,09	57,61±12,09	0,795
ÇADÖ _Y -E total anksiyete-depresyon	58,09±14,80	57,81±12,32	0,930
BECK depresyon	17,34±11,17	14,11±9,59	0,204
BECK anksiyete	13,31±11,31	13,11±10,32	0,939

Hasta ve kontrol grubu KINDL yaşam kalitesi puanları karşılaştırıldığında kronik HBV enfeksiyonlu çocukların toplam yaşam kalitesi ve özgüven puanlarının sağlıklı gruba göre anlamlı düşük olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla 0,005 ve 0,01).

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların annelerinin depresyon ve anksiyete riski yönünden benzer oldukları görüldü. Annelerin eğitim durumuna göre depresyon (p=0,10), total anksiyete (p=0,24), total anksiyete-depresyon (p=0,09), BECK depresyon (p=0,31) ve BECK anksiyete (p=0,13) puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Kronik HBV enfeksiyonu olan çocukların evrelere göre psikometrik değerlendirme sonuçları tablo 6.4'te özetlenmiştir.

Tablo 6.4. Hasta grubunun evrelere göre psikometrik değerlendirme sonuçları

	İmmüntolerans ort±ss	HBeAg-pozitif immün aktif kronik hepatit B ort±ss	İnaktif kronik HBV enfeksiyonu ort±ss	HBeAg-negatif immün aktif kronik hepatit B ort±ss	P
ÇADÖ_{Y-Ç} depresyon	47,63±9,38	58,67±12,93	38±5,66	43±10,49	0,012
ÇADÖ_{Y-Ç} total	53,88±17,05	53,22±11,52	39,50±13,44	44,31±11,05	0,21
ÇADÖ_{Y-Ç} total anksiyete- depresyon	52,50±15,24	55±11,50	38,90± 12,02	42,15±14,29	0,11
KINDL toplam	62,70±9,85	50,76±13,97	69,77±6,52	61,53±13,42	0,12
PIERS- HARRİS toplam	46,63±4,89	44,67±10,55	54±0,01	47,92±9,67	0,24

Total anksiyete, total anksiyete-depresyon, KINDL toplam ve PIERS HARRİS toplam ölçek puanı ortalamaları arasında evrelere göre istatistiksel yönden anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü (p değerleri sırasıyla 0,21, 0,11, 0,12 ve 0,24). ÇADÖ depresyon alt ölçek puanı ortalamasının ise HBeAg-pozitif immün aktif kronik hepatit B döneminde diğer evrelere göre daha yüksek olduğu bulundu (p=0,01).

Tablo 6.5. Evrelere göre KINDL alt ölçek karşılaştırma puanları

	Ort ±SS	ANOVA p
Bedensel		0,54
İmmüntolerans	48,18±18,99	

HBeAg-pozitif immün aktif kronik hepatit B	62,48±23,59	
İnaktif taşıyıcı	62,45±44,19	
HBeAg-negatif immün aktif kronik hepatit B	64,28±24,62	
Duygusal		0,26
İmmüntolerans	66,94±18,99	
HBeAg-pozitif immün aktif kronik hepatit B	57,63±19,70	
İnaktif taşıyıcı	84,35±4,45	
HBeAg-negatif immün aktif kronik hepatit B	72,08±22,03	
Özgüven		0,97
İmmüntolerans	49,10±23,51	
HBeAg-pozitif immün aktif kronik hepatit B	46,51±33,09	
İnaktif taşıyıcı	50,00±0,00	
HBeAg-negatif immün aktif kronik hepatit B	43,67±24,53	
Aile		0,16
İmmüntolerans	82,11±15,06	
HBeAg-pozitif immün aktif kronik hepatit B	74,28±22,42	
İnaktif taşıyıcı	65,60±4,38	
HBeAg-negatif immün aktif kronik hepatit B	89,89±18,13	
Arkadaşlar		0,03
İmmüntolerans	79,42±17,93	
HBeAg-pozitif immün aktif kronik hepatit B	48,58±27,89	
İnaktif taşıyıcı	81,25±8,83	
HBeAg-negatif immün aktif kronik hepatit B	72,09±19,37	
Okul		0,01
İmmüntolerans	49,88±19,62	
HBeAg-pozitif immün aktif kronik hepatit B	28,37±14,75	
İnaktif taşıyıcı	71,85±13,22	
HBeAg-negatif immün aktif	46,08±19,44	

kronik hepatit B		
Hastalık		0,88
İmmüntolerans	63,24±29,31	
HBeAg-pozitif immün aktif kronik hepatit B	56,21±25,80	
İnaktif taşıyıcı	72,90±2,96	
HBeAg-negatif immün aktif kronik hepatit B	61,54±25,50	

Evrelere göre KINDL alt ölçek puanları karşılaştırıldığında arkadaşlar ve okul ile ilgili alt ölçek puanlarının HBeAg pozitif ve negatif immün aktif hepatit B döneminde diğer evrelere göre anlamlı derecede düştüğü görüldü (p değerleri sırasıyla 0,03; 0,01).

Her iki grupta cinsiyete göre KINDL toplam ve alt ölçek puanlarında fark olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$). Hasta grubunda cinsiyete göre ÇADÖ_v-Ç depresyon ($p = 0,29$), total anksiyete ($p = 0,08$), total anksiyete/depresyon ($p = 0,08$) ve PİERS-HARRİS toplam ($p = 0,49$), ölçek puan ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi.

ALT, HBV-DNA, HBsAg düzeyi ile fiziksel semptomlar ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki

Serum ALT düzeyleri (< 55 U/L ve ≥ 55 U/L) ile halsizlik/yorgunluk, iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı, sarılık/solgunluk yakınmaları arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı herhangi bir fark saptanmadı (sırası ile p değerleri: 0,489; 0,461; 0,483; 0,209; 0,186).

Serum HBV-DNA düzeyleri (< 2000 IU/mL ve ≥ 2000 IU/mL) ile halsizlik/yorgunluk yakınması arasındaki ilişki araştırıldığında bu yakınmanın ≥ 2000 IU/mL olan hastalarda daha sık (%55,6'ya karşın %92,9) tanımlandığı dikkati çekti ($p = 0,02$).

Serum HBV-DNA düzeyi ile iştahsızlık yakınması arasındaki ilişki incelendiğinde (< 2000 IU/mL olanların %33,3'ünde iştahsızlık tanımlanırken, ≥ 2000 IU/mL olanların ise %78,6'sında iştahsızlık yakınması vardı ($p = 0,01$). Diğer taraftan serum HBV-DNA düzeylerinin karın ağrısı, bulantı ve sarılık/solgunluk ile istatistiksel anlamlılık ilişkisi yoktu (p değerleri sırasıyla: 0,58; 0,53; 0,40).

Serum qHBsAg düzeylerinin (< 1000 IU/mL ve ≥ 1000 IU/mL) halsizlik/yorgunluk, karın ağrısı, bulantı, sarılık/solgunluk yakınmaları arasındaki

ilişki araştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı herhangi bir fark saptanmadı (sırası ile p değerleri: 0,083; 0,501; 0,373; 0,115).

Kronik HBV enfeksiyonu olan çocuklardan ALT \geq 55 U/L olanların ayrılık anksiyetesi ölçek puan ortalaması (64,33 \pm 15,73), ALT<55 U/L olanların ortalamasına (51,13 \pm 12,39) göre daha yüksek idi (p=0,033). ALT ile ÇADÖ-Y-Ç ayrılık anksiyetesi ölçek puanı arasında pozitif yönde ve zayıf-orta düzeyde bir ilişki saptandı (r= 0,46 ve p=0,008).

ALT<55 U/L olanların depresyon ölçek puan ortalaması (45,88 \pm 11,67), ALT \geq 55 U/L olanların ortalamasına (58,50 \pm 11,64) göre daha düşük bulundu (p=0,023). ALT ile ÇADÖ depresyon ölçek puanı arasında pozitif yönde ve orta seviyede bir ilişki olduğu görüldü (r=0,52 ve p=0,002).

Total anksiyete ölçek puanı değerlendirildiğinde, ALT<55 U/L olanların ortalaması (47,77 \pm 13,58) ile ALT \geq 55 U/L olanların ortalamaları (53,83 \pm 12,38) benzerdi (p=0,325).

Total anksiyete-depresyon ölçek puanına göre ALT<55 U/L olanların ortalaması (46,46 \pm 14,68) ile ALT \geq 55 U/L olanların ortalamalarının (55,33 \pm 12,16) benzer olduğu görüldü (p=0,181). ALT ile total anksiyete-depresyon ölçek puanı arasında pozitif yönlü ve orta seviyede bir ilişki bulundu (r=0,40 ve p=0,025).

KINDL özgüven ölçek puan ortalamaları karşılaştırıldığında ALT<55 U/L olanlardaki ortalama (49,71 \pm 24,37), ALT \geq 55 U/L olanlardaki ortalamaya (27,48 \pm 25,22) göre daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,07).

KINDL hastalık ile ilgili alt ölçek puanları ALT<55 U/L olanlarda (66,49 \pm 23,15), ALT \geq 55 U/L olanlarda (37,45 \pm 19,57) idi (p=0,029).

KINDL toplam ölçek puan ortalamaları karşılaştırıldığında ise ALT<55 U/L olanlardaki ortalamanın (61,49 \pm 12,49), ALT \geq 55 U/L olanlardaki ortalamaya (47,28 \pm 12,47) göre daha yüksek olduğu görüldü (p=0,02). ALT ile KINDL toplam ölçek puanı arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki saptandı (r=0,33 ve p=0,063). Bu durum ALT \geq 55 U/L hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

PİERS-HARRİS toplam ölçek puanına göre ALT<55 U/L olanların ortalaması (48,69 \pm 8,61) ile ALT \geq 55 U/L olanların ortalaması (41,67 \pm 9,29) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel yönden anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0,086). ALT ile PİERS HARRİS toplam ölçek puanı arasında negatif yönlü ve orta seviyede bir ilişki saptandı (r=0,42 ve p=0,015).

Bu sonuçlar kronik HBV enfeksiyonlu çocuklardan ALT \geq 55 U/L olanların ALT $<$ 55 U/L olanlara göre ayrılık anksiyetesi ve depresyon puanlarının daha yüksek, KINDL benlik kavramı ve toplam ölçek puanlarının ise daha düşük olduğunu, yani ALT düzeyindeki yüksekliğin anksiyete ve depresyon riskini artırdığını buna karşın yaşam kalitesini düşürdüğünü gösterdi.

ALT $<$ 55 U/L ve \geq 55 U/L olanlar arasında ÇADÖ(Y)-Ç genel anksiyete, panik, sosyal fobi arasında herhangi bir ilişki bulunamadı.

HBV-DNA düzeyinin $<$ 2000 IU/mL veya \geq 2000 IU/mL olmasının psikometrik ölçek puanları üzerinde etkisinin olmadığı görüldü ($p>$ 0,05).

Ayrıca qHBsAg düzeyi $<$ 1000 IU/mL ve \geq 1000 IU/mL olan hastalar arasında da psikometrik ölçek puanları yönünden istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>$ 0,05).

HBeAg pozitif/negatif olma durumunun KINDL toplam ve alt ölçek puanlarında fark oluşturmadığı görüldü ($p>$ 0,05)

Kronik HBV enfeksiyonlu çocuk hastalarda belirtilen yakınmaların yaşam kalitesi üzerine etkisi tablo 6.6'da özetlenmiştir.

Tablo 6.6. Yakınmalar ile yaşam kalitesi ilişkisi

	Var (ort. \pm SS)	Yok (ort. \pm SS)	p
Halsizlik/yorgunluk			
ÇADÖ _Y -Ç depresyon	51,30 \pm 12,15	40,44 \pm 10,27	0,02
ÇADÖ _Y -Ç total anksiyete	52,61 \pm 11,82	39,44 \pm 12,07	0,01
ÇADÖ _Y -Ç T. aksiyete-depresyon	52,57 \pm 11,14	36,78 \pm 16,46	0,00
PIERS-HARRİS toplam	45,96 \pm 8,25	51 \pm 10,37	0,15
KINDL toplam	57,12 \pm 12,36	64,28 \pm 15,12	0,18
İştahsızlık			
ÇADÖ _Y -Ç depresyon	52,88 \pm 11,99	43 \pm 11,26	0,02
ÇADÖ _Y -Ç total anksiyete	50,82 \pm 12,26	46,73 \pm 14,68	0,39
ÇADÖ _Y -Ç T. aksiyete-depresyon	51,53 \pm 11,50	44,27 \pm 16,84	0,16
PIERS-HARRİS toplam	45,41 \pm 7,27	49,60 \pm 10,48	0,19
KINDL toplam	56,07 \pm 10,32	62,53 \pm 15,69	0,18
Sağ üst kadranda karın ağrısı			
ÇADÖ _Y -Ç depresyon	48,33 \pm 11,40	48,20 \pm 13,43	0,97

ÇADÖY-Ç total anksiyete	52±12,82	47,05±13,70	0,31
ÇADÖY-Ç T. aksiyete-depresyon	51,33±12,59	46,20±15,50	0,34
PİERS-HARRİS toplam	45,75±10,21	48,35 ±8,36	0,43
KINDL toplam	57,18±13,91	60,47±13,25	0,51
Çabuk yorulma			
ÇADÖY-Ç depresyon	52,70±11,83	40,83 ±10,19	0,00
ÇADÖY-Ç total anksiyete	52,85±11,84	42,33 ±13,70	0,02
ÇADÖY-Ç T. aksiyete-depresyon	53,10 ±11,09	39,83±16,09	0,01
ÇADÖY-Ç panik	56,60±12,79	44,17±9,31	0,00
ÇADÖY-Ç obsesyon-kompulsiyon	51,85±10,42	43,17±9,88	0,02
KINDL toplam	57,12±12,36	64,28±15,12	0,18
Bulantı			
KINDL toplam	53,99±11,91	62,96± 13,41	0,06
Sarılık/solgunluk			
KINDL toplam	56,97±9,57	59,97±14,57	0,59

KINDL okul alt ölçek puanlarının halsizlik/yorgunluk yakınmasının varlığında 38,27±16,81, yokluğunda 56,15±24,53 olduğu görüldü (p=0,026)

KINDL bedensel alt ölçek puanları ise sarılık/solgunluk yakınmasının varlığında 44,42±19,73, yokluğunda 65,43±23,14 idi (p=0,030).

5. TARTIŞMA

Semptomlar

Kronik karaciğer hastalarında sık görülen klinik semptomlar halsizlik/yorgunluk, iştahsızlık, karın ağrısı, sarılık, kas krampları, dikkat gerektiren işlerde odaklanma problemleri ve uyku bozukluklarıdır (111). Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda kronik karaciğer hastalarında görülen bedensel klinik semptomların bir kısmı görülebilmektedir. Hann ve ark.'larının kronik HBV enfeksiyonlu erişkin hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada halsizlik/yorgunluk, iştahsızlık ve bulantı yakınmalarının sırasıyla %90, %79, %78 olmak üzere en sık görülen üç semptom olduğu bildirilmiştir (112). Schwarzenberg ve ark.'larının 5-18 yaş grubundaki 244 kronik HBV enfeksiyonlu çocuk üzerinde yaptığı çalışmada ise yakınmaların sıklık sıralaması değişmekle birlikte Hann ve ark.'larının çalışmasında belirtilen yakınmalar ile benzer olduğu görülmüştür (2). Bizim çalışmamızda da her iki çalışmanın sonuçları ile benzer şekilde en sık ifade edilen semptomlar halsizlik/yorgunluk (%71), iştahsızlık (%53,1) ve bulantı (%43,8) idi. Bu iki çalışmadan farklı olarak çalışmamızda yakınmaların sıklıkları, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hasta grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca halsizlik/yorgunluk yakınmasının varlığı diğer semptomların (iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı) varlığı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ortalama Hb düzeylerinin her iki grupta benzer ve normal sınırlarda olması, halsizlik/yorgunluk ve çabuk yorulma yakınmalarının hasta grubundaki çocuklarda daha sık görülmesindeki nedenin Hb düzeyi ile ilişkili olmadığı anlamında yorumlanabilir. Ayrıca hasta grubundaki çocuklarda halsizlik/yorgunluk yakınma sıklığını artırabilecek hipotiroidi veya başka herhangi bir nedenin de bulunmaması yakınmaların kronik hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak kronik HBV enfeksiyonu olan erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik komorbiditelerin daha fazla halsizlik/yorgunluk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (113). Arslan ve ark.'larının 20 kronik aktif hasta, 20 inaktif taşıyıcı ve 20 sağlıklı kontrol gruplarını içeren çalışmalarında kronik hepatit B enfeksiyonlu çocuk hastalarda depresyon/anksiyete gibi psikolojik belirtilerin normal sağlıklı çocuklara göre artmadığı bildirilmiştir (114). Bu nedenle çocuk yaş grubunu kapsayan çalışmamızda

halsiz ve yorgun olduğu ifade edilen hastaların gerçekten hastalığa bağlı mı halsiz ve yorgun hissettiğini yoksa zaten altta yatan depresyon, anksiyete gibi belirtiler nedeni ile mi halsiz ve yorgun olduklarını söylemek zordur. Hasta grubundaki çocukların %28,1'i, kontrol grubundakilerin ise %2,8'inde hastanın kendisi ve/veya çevresindekiler tarafından tanımlanan sarılık/solgunluk öyküsü bu tabloya yol açan nedenler yönünden araştırıldığında bu durum laboratuvar bulgularında her iki grubun Hb ve bilirubin düzeylerinin normal olması nedeniyle anemi veya hiperbilirubinemi ile açıklanamamıştır. Değişik toplumlarda Gilbert sendromunun prevalansının %4 ile 16 arasında değiştiği bildirilmektedir (115). Hasta grubumuzdaki %28,1 oranı Gilbert prevalansına göre yüksektir. Ancak hasta sayısının az olması nedeniyle Gilbert prevalansına göre kıyaslama yapılması da çok doğru bir değerlendirme değildir. Hasta ve kontrol grubunda tanımlanan sarılık/solgunluk öyküsü hastaların hastaneye başvurma dönemleri dışında gelişip düzelen Gilbert sendromuna bağlı olası hiperbilirubinemi ile açıklanmaya çalışılabilir. Diğer taraftan sarılık/solgunluk ifadesi bizim tıbben düşündüğümüz hiperbilirubinemi veya anemi olmaksızın hastalığın kendisinden kaynaklanan farklı bir bulgu olabileceği gibi hastaların kendileri ve çevresindekilerin hepatit B enfeksiyonunu halk arasında "sarılık hastalığı" olarak tanımlamalarından kaynaklanan subjektif bir değerlendirmeden de kaynaklanıyor olabilir. Ancak hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sık tanımlandığı için hastalığın kendisinden kaynaklanan ve objektif bir bulgu olabileceği de düşünülebilir. Ayrıca sarılık/solgunluk yakınmasının varlığında KINDL bedensel alt ölçek puanlarının anlamlı derecede düştüğü görüldüğü için de çalışma grubumuzun sayısının az olması nedeniyle sayı olarak daha fazla ve kontrol aralıklarının daha sık olduğu hastaları içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Semptomların laboratuvar ile ilişkisi

Evon ve ark.'ları erişkin kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda yaptıkları çalışmada biyokimyasal (serum ALT, AST, bilirubin ve alkalen fosfataz düzeyleri) veya virolojik belirteçler (HBeAg pozitif/negatif olma durumu, HBV-DNA düzeyleri) ve kronik hepatit B enfeksiyonunun evreleri ile halsizlik/yorgunluk skorları arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyamadıklarını bildirmişlerdir (116). Bizim çalışmamızda ise Evon ve ark.'larının çalışmasından farklı olarak çocuk yaş

grubundaki hastalar değerlendirilmiş, fiziksel semptomların serum ALT, qHBsAg, HBV-DNA düzeyleri ve HBeAg durumu (pozitif/negatif) ile ilişkisi araştırılmıştır. HBeAg-pozitifliğinin çocuk hastalarda daha sık halsizlik/yorgunluk ile ilişkili olduğu dikkati çekmiştir. HBV-DNA düzeyinin ≥ 2000 IU/mL olması ise halsizlik/yorgunluk ve iştahsızlık yakınmaları ile bağlantılı bulunmuştur. ALT ve qHBsAg düzeylerinin yakınmalar ile ilişkisi gösterilememiştir. Sonuç olarak HBV-DNA düzeyinde artış ve HBeAg pozitifliği ile hissedilen halsizlik/yorgunluk arasında pozitif yönde bir ilişkinin bulunması ile ALT ≥ 55 U/mL olanlarda yaşam kalitesinin bozulması (depresyon/anksiyete), hastaların antiviral tedaviden fayda görebileceğini, yakınmalarının azalacağını ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürülebilir.

Evon ve ark.'larının PROMİS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) ölçeğini kullanarak erişkin kronik HBV enfeksiyonlu hastalardaki halsizlik/yorgunluğun derecesini değerlendirdiği çalışmada kadınların erkeklere göre daha yüksek halsizlik/yorgunluk puanları olduğu bildirilmiştir (116). Evon ve ark.'larının çalışmasından farklı olarak bizim halsizlik/yorgunluk semptomunu çocuk hastalarda sadece sıklık açısından değerlendirdiğimiz çalışmamızda ise sıklıklar her iki cinsiyette benzer bulunmuştur.

Yaşam kalitesi genel bilgi

Genel olarak "kalite" iyiliğin bir derecesidir. Yaşam kalitesi, belli yaşam koşullarında bireyi etkileyen rahatsızlıkların bedensel, sosyal ve ruhsal etkilerine günlük yaşamda verilen bireysel yanıt olarak tanımlanabilir (117). Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesini "bireylerin içinde yaşadıkları kültür ve değerler sistemindeki yaşam algıları" olarak tanımlamıştır (117). Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi kavramı ise kişinin kendi sağlığı ile ilgili hoşnutluğunun öznel algısı olarak belirtilir (118). Sağlık, genel yaşam kalitesinin çok önemli bir parçasıdır. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi kavramı ve ölçekleri 1980'li yıllarda tanımlanmaya başlamıştır (119) ve son 30 yılda yaşam kalitesini değerlendiren ölçeklerin geliştirilmesiyle kronik karaciğer hastalığı olanlarda da bu değerlendirme önem kazanmıştır (120). Yaşam kalitesi ve sağlığın güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu anlamak gerekir, çünkü hastalık bireysel refah ve günlük yaşamdaki fiziksel, duygusal ve sosyal alanlarda işleyiş üzerinde önemli bir etkiye sahiptir(121). Kronik hepatit B enfeksiyonlu erişkin hastaların

yaşam kalitesinde düşüş görüldüğü bazı çalışmalarda gösterilmiş olsa da (122) kronik HBV enfeksiyonlu çocukların yaşam kalitesinin değerlendirildiği çalışma çok az sayıdadır (2). Bu sebeple tartışmanın ilerleyen bölümlerinde önce erişkin çalışmalardan örnekler sunulup, daha sonra da eğer var ise çocuk çalışmalarından söz edilip çalışmamızla karşılaştırılacaktır.

Semptomların yaşam kalitesi ile ilişkisi

Fiziksel semptomların yaşam kalitesinde azalmaya yol açması beklenen bir durum olduğundan, kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda psikososyal sorunlar ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi tedavi ve izlem açısından önemlidir. Chen ve ark.'ları yaptıkları çalışmada erişkin kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda yaşam kalitesinin çeşitli faktörlerden etkilendiğini göstermişler ve hastalık şiddeti, klinik semptom (halsizlik/yorgunluk, karın ağrısı, bulantı gibi) varlığı ve düşük öz yeterliliğe sahip olmanın hastanın yaşam kalitesini etkileyen önemli faktörler arasında olduğunu bildirmişlerdir (123). Karacaer ve ark.'ları da erişkinlerde yaşam kalitesi üzerine etkili olan faktörleri değerlendirdikleri çalışmada, hastalığın aktivasyonu nedeniyle hastaların yaşam kalitesinin düşebileceğini tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Serum ALT düzeyi aktif hastalığı olanlarda genellikle daha yüksek bulunmuş ve yaşam kalitesi ile ALT düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Bunun da hastaların sık sık kontrol muayeneleri için geri çağırılması ve bu durumun hastalarda kaygının artmasına neden olması ile ilişkili olduğunun düşünüldüğü bildirilmiştir (120). Yorgunluk farklı klinik patolojilerden kaynaklanabilen önemli bir bulgudur, kronik viral hepatitli hastalarda en sık bildirilen semptomdur ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesindeki azalmalarla ilişkilidir(116, 124). Yorgunluk yakınması, bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların (interferon, vb) yan etkisi veya hastalığın kendisine özgü (enfeksiyon, kanser, multipl skleroz, vb) bir semptom veya klinik bir sendrom olarak ortaya çıkabilmektedir ve günlük aktiviteleri yerine getiremeyecek kadar kendini halsiz/bitkin hissetme durumudur. Fiziksel (enerji eksikliği/çabuk yorulma, zayıflık, halsizlik, güçsüzlük, hareketlerde uyuşukluk ve fiziksel aktivite kapasitesinde azalma), kognitif (dikkat gerektiren işlerde zorlanma, düşüncede yavaşlama gibi) ve duygusal (ilgi ve motivasyon azalması gibi) semptomlar ile karakterize olabilmektedir (125).

Yaşam kalitesi gibi, yorgunluk da hastalığın davranışsal ve psikolojik yönlerine katkıda bulunan çok boyutlu bir kavramdır(126).Bazı kronik hastalıklarda yorgunluğun yaşam kalitesi üzerindeki etkisi incelenmiştir (127, 128) fakat bu iki biyopsikososyal gösterge arasındaki ilişki kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda yeterince çalışılmamıştır. Birçok klinik faktör yorgunluğu etkileyebilir. Farklı bölgelerdeki sosyal, demografik, kültürel ve yaşam tarzı faktörlerindeki farklılıklar da yorgunluk seviyelerini etkileyebilir. Önceki çalışmalar kronik hastalıklarda yorgunluğun belirleyicisinin depresyon, uykukalitesi, öz yeterlik, stres, cinsiyet ve sosyal destek olduğunu göstermiştir (129). Saffari ve ark.'larının 418 kronik HBV enfeksiyonlu erişkin hasta üzerinde yaşam kalitesi ve yorgunluğu değerlendirmek ve bu hastalarda yorgunluk ile ilişkili sosyodemografik ve sağlıkla ilişkili faktörleri tespit etmek amacıyla yaptıkları çalışmada yaşam kalitesini etkileyen en yaygın psikolojik belirtinin anksiyete/depresyon olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yorgunluğun duygusal semptomları içinde yer alan motivasyon azalması dışındaki diğer belirtilerinin (fiziksel, kognitif) sağlıklı erişkinlere göre daha yüksek oranda bulunduğu ve yaş, cinsiyet, eğitim, hastalık evresi ve yaşam kalitesi ile ilgili tüm alt ölçeklerin yorgunluk düzeyi ile anlamlı ilişkisi olduğu bildirilmiştir (130). Bizim çalışmamızda ise halsizlik/yorgunluk yakınması olan hastalarda KINDL okul alt ölçek puanının yakınması olmayanlara göre belirgin düşük olduğu, total anksiyete, depresyon ve total anksiyete-depresyon puanlarının ise yüksek olduğu görülmüştür. Bu da hastanın kendisini halsiz/yorgun hissetmesi sonucu ders çalışma kapasitesi ve konstrasyonunda azalmaya bağlı okul başarısında düşüş ile ilişkili olabilir.

Yaşam kalitesinin hasta ve sağlıklı grupta karşılaştırılması

Sağlıklı bir popülasyondan elde edilen sonuçlara dayanılarak, bazı sonuçlar kronik HBV enfeksiyonlu hastaların yaşam kalitesinde bir azalma varmış gibi değerlendirilmektedir. Fakat yaşam kalitesi başlangıçta normal olup viral hepatitin ilerlemesi nedeniyle kötüleşebilir. Uzun yıllar boyunca, kronik HBV enfeksiyonlu hastalar, genel popülasyondaki yaşam kalitesini ölçmek için geliştirilen genel ölçekler kullanılarak yaşam kalitesi açısından değerlendirilmiştir (120, 131-133)

Arslan ve ark.'nın 2003 yılında kronik HBV enfeksiyonlu çocuklarda yaptığı çalışmada hasta ve sağlıklı grubun anksiyete/depresyon puanları açısından birbirlerinden anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir (114). Arslan ve

ark.'larının çalışmasına benzer şekilde Azoicai ve ark.'nın 45 kronik viral hepatitli çocuk ve adolesan üzerinde yaptığı çalışmada genç yaşta olma ve bu yaşlarda karaciğer fonksiyon bozukluğunun daha düşük oranlarda olması nedeniyle hastalığın daha pozitif karşılanabildiği ve yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkili olmadığı ifade edilmiştir (134). Arslan ve ark.'ları ile Azoicai ve ark.'larının çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu KINDL yaşam kalitesi puanları karşılaştırıldığında kronik HBV enfeksiyonlu çocukların toplam yaşam kalitesi ve özgüven puanlarının sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum hastalığın kronik seyirli olması, halsizlik/yorgunluk semptomlarının varlığı ve hastalık evresi ile ilişkili olarak sık kontrol gerektirmesi gibi nedenlere bağlı olabilir. Ayrıca hastalığın bulaşıcı olması sebebiyle hastalarda hastalığının başkaları tarafından öğrenilmesi halinde dışlanma, damgalanma gibi durumlar açısından kaygı meydana geliyor ve bu da özgüvenlerinde azalmaya neden oluyor olabilir.

Woo ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise kronik HBV enfeksiyonlu erişkin hastalarda ileri evre karaciğer hastalığı (siroz, HCC vb.) bulunması dışında hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının yaşam kalitelerinin benzer olduğu görülmüştür (135). Modabbernia ve ark.'ları da yaşam kalitesi, zihinsel sağlık, damgalanma ve başa çıkma gibi psikososyal konuları ele alan bir derlemede kronik HBV enfeksiyonunun ciddiyetinin artmasının yaşam kalitesinde düşüşe yol açtığını, sirozun yaşam kalitesini kötüleştirdiğini, tedavi ve psiko-eğitimin ise yaşam kalitesini iyileştirdiğini bildirmişlerdir (124). Bondini ve ark.'ları, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda diğer kronik karaciğer hastalığı olan hastalara (kronik HCV enf., primer biliyer siroz gibi) göre daha iyi yaşam kalitesi sonuçları görüldüğünü, yaşam kalitesinin yaş, cinsiyet ve ALT düzeyi ile ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Sağlıklı populasyon ile ise yaşam kalitesi puanlarının benzer, yararlılık/kamu hizmeti puanlarının sağlıklı gruba göre düşük olduğunu ifade etmişlerdir (136).

Laboratuvar ve yaşam kalitesi ilişkisi

Kronik hepatit B enfeksiyonlu erişkin hastaların, hastalık için özel bir ölçek kullanılarak değerlendirilmesinde Spiegel ve ark.'larının "Hepatit B Yaşam Kalitesi Ölçeği"ni geliştirmesi önemli bir boşluğu doldurmuştur (137). Bu gelişmeden sonra, literatürde hepatit B yaşam kalitesi ölçeği ile yürütülen az sayıda çalışma bildirilmiştir (138, 139).

Kronik hepatit B enfeksiyonu olan erişkin hastalarda farklı ölçeklerin kullanıldığı çalışmalarda, Türkiye'de yaşam kalitesinin oldukça düşük olduğu görülmüştür(131, 133).Karacaer ve ark.'ları 2016 yılında erişkinlerde hepatit B yaşam kalitesi ölçeğini kullanarak ve farklı özellikleri göz önüne alarak geniş ve heterojen bir kronik hepatit B hasta grubunun hepatit B yaşam kalitesi ölçeğini değerlendirmişlerdir. Yüksek ALT düzeyleri ile hepatit B yaşam kalitesi ölçeğinin tüm alt ölçek ve toplam puanları arasında negatif yönde bir ilişki olduğu görülmüştür. HBV-DNA düzeyi ile psikolojik iyilik hali ve toplam hepatit B yaşam kalitesi ölçeği puanı arasında bir ilişki bulunamamış, diğer alt ölçekler ile negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (120). Bondini ve ark.'ları erişkinler kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda yaptıkları çalışmada ALT düzeyi ile yaşam kalitesi arasında ilişki bulmadıklarını bildirmişlerdir (136). Schwarzenberg ve ark.'larının çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada ise Evon ve ark.'larının çalışmasına benzer şekilde yüksek ALT düzeylerinin bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada anne eğitim düzeyinin, evlat edinilme durumunun ve semptom varlığının yaşam kalitesi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur (2). Bizim çalışmamızda ise kronik HBV enfeksiyonlu çocuklardan ALT \geq 55 U/L olanların ALT $<$ 55 U/L olanlara göre ÇADÖY-Ç ayrılık anksiyetesi ve depresyon puanlarının daha yüksek, KINDL özgüven ve toplam ölçek puanlarının ise daha düşük olduğu, yani ALT düzeyindeki yüksekliğin anksiyete ve depresyon riskini artırdığını buna karşın yaşam kalitesini düşürdüğü, anne eğitim durumunun ise yaşam kalitesini etkilemediği bulunmuştur. Ayrıca KINDL özgüven ve toplam ölçek puanlarının ALT \geq 55 U/L olanlarda daha düşük, hastalık alt ölçek puanının daha yüksek olduğu bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamsızdır. Yine de hastalarda yaşam kalitesinin ve özgüvenin daha düşük bulunması ve hastalık alt ölçek puanlarının yüksek bulunması aslında hastalığın aktivasyon dönemlerinde hastaların daha fazla psikososyal ve fiziksel desteğe ihtiyacı olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçlar klinisyenlerin hem tedaviye başlamayı değerlendirmesini hem de erken dönemde psikiyatri konsültasyonu istemesini sağlaması bakımından önemlidir.

Evrelere göre yaşam kalitesi

Ong ve ark.'ları kronik HBV enfeksiyonlu erişkin hastalar ile sağlıklı ve hipertansif kontrol grupları arasında yaptıkları yaşam kalitesi değerlendirmesinde;

inaktif hepatit B taşıyıcılarında yaşam kalitesinin sağlıklı kontroller ile benzer, hipertansif kontrollere göre daha iyi olduğunu, HBV ilişkili karaciğer hastalığının progresyonu ile de kötüleştiğini bulmuşlardır (140). Zhuang ve ark.'ları non-sirotik kronik HBV enfeksiyonlu, kompanse ve dekompanse siroz tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında yaptıkları çalışmada yaşam kalitesi puanlarının tüm kategorilerde hasta grubunda anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmiş, bu düşüklüğün hastalığın başlangıcında daha çok zihinsel ve psikososyal alanda olduğunu, hastalık ilerledikçe fiziksel bozulmada artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (122). Che ve ark.'ları kronik karaciğer hastalığının şiddeti ile yaşam kalitesini değerlendirdikleri erişkin çalışmasında kronik hepatit B enfeksiyonunun evresi ilerledikçe yaşam kalitesinin önemli ölçüde bozulduğunu bildirmişlerdir. Kötü yaşam kalitesi karaciğer yetmezliği ve HCC ile ilişkili bulunurken, yaş yalnızca yorgunluk ve kaygı düzeyleri ile ilişkili olup yaşam kalitesinin cinsiyete göre değişmediği görülmüştür (141). Lam ve ark.'ları kronik hepatit B enfeksiyonlu erişkin hastalar ile normal populasyon üzerinde yaptıkları çalışmada yaşam kalitesinin hasta grubunda anlamlı derecede düşük olduğunu, hastalık evresinin ilerlemesi, antiviral tedavi alıyor olma, bilirubin düzeyleri, kadın cinsiyet, daha genç yaşta olma ve komorbid psikiyatrik hastalık varlığının da daha kötü yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (142). Bizim çalışmamızda evrelere göre yapılan değerlendirmede HBeAg-pozitif immün aktif hepatit B evresindeki hastaların diğer evrelere göre ÇADÖ depresyon puanlarının daha yüksek, KINDL toplam ve alt ölçek puan karşılaştırmalarında ise arkadaşlar ve okul ile ilgili alt ölçek puanlarının HBeAg pozitif ve negatif immün aktif hepatit B döneminde diğer evrelere göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Bunların sebebinin ise immün aktif dönemdeki hastaların daha sık kontrole gidip gelmesi, hastaneye yatırılmasının veya ilaç kullanmasının gerekmesi, daha sık okulundan ve arkadaşlarından uzak kalması ve kullandığı ilaca bağlı yan etkiler (depresyon puanı artışı) olabileceği düşünülmüştür. PİERS-HARRİS, ÇADÖ-Y-Ç ve KINDL diğer alt ölçek puanlarında ise anlamlı fark görülmemiştir.

Annelerin duygudurum/egitim durumu ile çocukların yaşam kalitesi ilişkisi

Huang ve ark.'nın yaptığı çalışmada, özel bakım gereksinimi olan çocuklarda halsizlik/yorgunluk yakınması ve yaşam kalitesindeki bozulmanın ailenin çocuğa olan tutumundan etkilendiği gösterilmiştir (143). Bizim çalışmamızda da çocukların

yaşam kalitesinin annenin psikolojik durumu, çocuğa karşı tutumu ve eğitim durumundan etkilenebileceği düşüncesiyle bu açıdan değerlendirme yapılmıştır. Eğitim düzeylerinin karşılaştırılmasında kontrol grubundaki annelerin eğitim düzeyi daha yüksek olduğu halde yaşam kaliteleri her iki grupta benzer bulunmuştur. Ayrıca annelere uygulanan psikometrik testlerde hem hasta hem de kontrol grubundaki çocukların annelerinin toplam yaşam kalitesi puanlarının da fark göstermediği anlaşılmıştır. Her ne kadar halsizlik/yorgunluk yaşam kalitesinin fiziksel boyutunu etkileyen bir faktör olsa da çocuklarda her iki grubun yaşam kaliteleri arasında fark olmaması, hastalarımızda halsizlik/yorgunluk yakınmasının kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasında annelerin etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak kronik HBV enfeksiyonlu çocuk hastalarda KINDL toplam ve özgüven alt ölçek puanları sağlıklı çocuklara göre anlamlı düzeyde düşüktür. Halsizlik/yorgunluk, çabuk yorulma gibi yorgunluğun fiziksel boyutu ile ilişkili yakınmalara hasta grupta sağlıklı çocuklara göre daha yüksek oranda rastlanmaktadır ve her iki cinsiyet benzer düzeyde etkilenmektedir. Serum ALT düzeyi ≥ 55 U/L ve/veya HBeAg-pozitifliği olan hastalarda bu semptomlar daha sık görülmektedir. Yorgunluk yaşam kalitesini etkileyen faktörler arasında önemli bir yer tutmakla birlikte KINDL okul alt ölçek puanlarını düşürecek; fakat toplam yaşam kalitesini etkilemeyecek düzeydedir. Kronik HBV enfeksiyonlu çocuk hastalarda HBV-DNA düzeyi ≥ 2000 IU/mL olması durumunda yaşam kalitesinde bozulma (depresyon/anksiyete) riski artmaktadır. Hastalığın evreleri arasında yaşam kalitesini en olumsuz (depresyon/anksiyete) etkileyen evre HBeAg-pozitif immün aktif hepatit B dönemidir. HBeAg pozitif ve negatif immün aktif dönemler ayrıca KINDL arkadaş ve okul alt ölçek puanlarında düşüş ile ilişkilidir. Hasta çocuklardaki yaşam kalitesi annenin tutumu ve eğitim düzeyinden etkilenmemektedir. HBV-DNA düzeyinde artış ve HBeAg pozitifliği ile hissedilen halsizlik/yorgunluk arasında pozitif yönde bir ilişkinin bulunması ile ALT ≥ 55 U/mL olanlarda yaşam kalitesinin bozulması (depresyon/anksiyete), hastaların antiviral tedaviden fayda görebileceğini, yakınmalarının azalacağını ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürebilir. Hasta sayımızın az olması, okul çağı çocuklar için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi ile güçlük-güçlükler anketi yapılmaması, çalışmamızın sadece ölçek taraması ile yapılmış olması, ebeveyn değerlendirmesinde DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme yapılmaması çalışmamızın negatif yönleridir. Sonraki çalışmalarda hepatite spesifik yaşam kalitesi

ölçeği ve genel anksiyete ölçeklerinden ziyade hastane veya hastalığa ait işleme ilgili ölçeklerin kullanılması daha iyi sonuçların elde edilmesini sağlayabilir. Kronik hepatit B enfeksiyonlu çocuk hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesinin erişkin çağ depresyonunun önlenmesinde, tedaviye uyumun artırılmasında önemli etkileri olacağını, çocuk yaş grubunda yaşam kalitesini değerlendiren çok merkezli ve daha çok sayıda hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.



6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kronik hepatit B enfeksiyonlu çocuk hastalarda klinik özellikler ve yaşam kalitesini etkileyen faktörlerin belirlenmesi

Dr. Ayşe YÜKSEL

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta uzmanlık tezi/Konya – 2019

Hepatit B virüsü enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur, ciddi sosyal ve ekonomik kayıplar ile ilişkilidir. Yaşam kalitesi, belli yaşam koşullarında bireyi etkileyen rahatsızlıkların bedensel, sosyal ve ruhsal etkilerine günlük yaşamda verilen bireysel yanıt olarak tanımlanabilir. Kronik HBV enfeksiyonunun erişkinlerin yaşam kalitesini düşürdüğü gösterilmiştir, ancak kronik HBV enfeksiyonlu çocuklarda yaşam kalitesi konusunda çok az bilgi vardır.

Çalışmamıza Aralık 2017-Aralık 2018 arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Polikliniği'nde izlenen 7-18 yaş arası HCC'si olmayan ve non-sirotik kronik hepatit B enfeksiyonu tanılı 32 çocuk ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran aynı yaş aralığındaki herhangi bir kronik hastalığı olmayan, hepatit B taraması yapılmış ve tarama sonucu negatif gelen 36 sağlıklı çocuk alındı.

Hasta çocuklarda KINDL toplam ve özgüven alt ölçek puanları sağlıklı çocuklara göre anlamlı düzeyde düşüktü. Halsizlik/yorgunluk gibi yakınmalar hasta grupta daha yüksek oranda ve her iki cinsiyette benzer düzeyde idi. Hastalar arasında serum ALT düzeyi ≥ 55 U/L ve/veya HBeAg-pozitifliği olanlarda daha sık semptom görülmekte, HBV-DNA düzeyi ≥ 2000 IU/mL olması durumunda yaşam kalitesinde bozulma (depresyon/anksiyete) riski artmakta idi. HBeAg pozitif ve negatif immün aktif dönemler ayrıca KINDL arkadaş ve okul alt ölçek puanlarında düşüş ile ilişkili idi. Hasta çocuklardaki yaşam kalitesi annenin tutumu ve eğitim düzeyinden etkilenmemekte idi.

Kronik HBV enfeksiyonlu çocuklarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini etkileyen faktörlerin belirlenmesi, bu faktörlere yönelik önlem ve tedavi ile yaşam kalitesini iyileştirebilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit b, çocuk, yaşam kalitesi.

SUMMARY

SELÇUK UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

Determination of Clinical Features and Factors Affecting Quality of Life in Children with Chronic Hepatitis B Infection

Dr. Ayşe YÜKSEL

Child Health and Diseases Department

Hepatitis B virus infection is an important health problem in our country as all over the world and is associated with serious social and economic loss. Quality of life can be defined as the individual response in daily life to the physical, social and psychological effects of the disorders affecting the individual under certain life conditions. Chronic HBV infection has been shown to decrease the quality of life in adults, but little is known about the quality of life in children with chronic HBV infection.

Between December 2017 and December 2018, 32 children without HCC and with non-cirrhotic chronic hepatitis B infection who were followed up in Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Outpatient Clinic of Selçuk University Faculty of Medicine and 36 healthy children, who had no chronic disease in the same age range, who had been screened for hepatitis B and had negative results were included in the study.

KINDL total and self-confidence subscale scores were significantly lower in patients compared to healthy children. Complaints such as fatigue were higher in the patient group and were similar in both genders. Symptoms were more frequent among patients with serum ALT level ≥ 55 U / L and / or HBeAg-positivity, and the risk of impairment in quality of life (depression / anxiety) was increased if the HBV-DNA level was ≥ 2000 IU / mL. HBeAg positive and negative immune active periods were also associated with a decrease in KINDL friends and school subscale scores. The quality of life was not affected by the mother's attitude and education level in patients.

Evaluation of the quality of life in children with chronic HBV infection and identifying the factors affecting the quality of life associated with the disease may improve quality of life through prevention and treatment of these factors.

Keywords: Chronic hepatitis b, children, health related quality of life.

7. KAYNAKLAR

1. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği. 11 Aralık Türkiye Hepatit B Yol Haritası Çalıştayı. 2012.
2. Schwarzenberg SJ, Ling SC, Cloonan YK, et al. Health-related Quality of Life in Pediatric Patients With Chronic Hepatitis B Living in the United States and Canada. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:760-9.
3. Yigit O, Ural O, Aktug-Demir N, Sumer S, Guler O, Demir LS. Kronik Hepatit B Hastalari ve Inaktif Hepatit B Virusu Tasiyicilarinda Depresyon, Anksiyete Duzeyleri ve Yasam Kalitesinin Degerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2017;30:136-42.
4. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 2009;49:S13-21.
5. Boni C, Laccabue D, Lampertico P, et al. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2012;143:963-73.
6. Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW. *Textbook of gastroenterology*: Blackwell Publishing Ltd.; 2009.
7. Akarca US. Hepatit B Virusu Yapısı ve Moleküler Biyolojisi, Doğal Mutant ve Varyantları. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatology Special Topics* 2010;3:16-23.
8. Paraskevis D, Magiorkinis G, Magiorkinis E, et al. Dating the origin and dispersal of hepatitis B virus infection in humans and primates. *Hepatology* 2013;57:908-16.
9. Khaila Bar-Gal G, Kim MJ, Klein A, et al. Tracing hepatitis B virus to the 16th century in a Korean mummy. *Hepatology* 2012;56:1671-80.
10. Busch K, Thimme R. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Med Microbiol Immunol* 2015;204:5-10.
11. Yiğit Ö. Kronik hepatit B'li hastalar ve inaktif hepatit B taşıyıcılarında depresyon, anksiyete düzeyleri ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi; 2015.
12. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013;59:814-29.
13. Makvandi M, Soleimani Jelodar R, Samarbafzadeh A, et al. Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection in Ahvaz City, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19:2125-9.
14. Akhan S BS, Tekeli E. Kronik hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlar. Köksal İ LH, editor. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2007. 23-34 p.
15. Vyas G, Yen T. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description, and diagnosis. Specter S (ed). *Viral Hepatitis-Diagnosis, Therapy and Prevention*. New Jersey: Humana Press; 1999.
16. Dane D, Cameron C, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970;295:695-8.

17. Ganem D. Assembly of hepadnaviral virions and subviral particles. *Hepadnaviruses*: Springer; 1991. p. 61-83.
18. Robinson WS, Lutwick LI. The virus of hepatitis, type B. *N Engl J Med* 1976;295:1168-75.
19. Summers J, O'Connell A, Millman I. Genome of hepatitis B virus: restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1975;72:4597-601.
20. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990;263:1218-22.
21. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982;146:198-204.
22. Birengel E, Tekeli E. *Kronik hepatitlerin epidemiyolojisi*. H. KİL, editor. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009.
23. Akarca US. Chronic hepatitis B A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up Turkish Association for the Study of Liver. *Turk J Gastroenterol* 2007;19:207-30.
24. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292:771-4.
25. Kurtaran B. *Hepatit virüslerinin bulaşma yolları*. Tabak F, Tosun S, editors. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 127-36 p.
26. Lin CL, Kao JH, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Application of hepatitis B virus genotyping and phylogenetic analysis in intrafamilial transmission of hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2005;41:1576-81.
27. Ahmed MM, Huang TH, Xie QD. A sensitive and rapid assay for investigating vertical transmission of hepatitis B virus via male germ line using EGFP Vector as reporter. *J Biomed Biotechnol* 2008;2008:495436.
28. Ahmed MM, Huang TH, Xie QD. An improved experimental model for studying vertical transmission of hepatitis B virus via human spermatozoa. *J Virol Methods* 2008;151:116-20.
29. Huang JM, Huang TH, Qiu HY, et al. Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes. *World J Gastroenterol* 2003;9:736-40.
30. Hadchouel M, Scotto J, Huret JL, et al. Presence of HBV DNA in spermatozoa: a possible vertical transmission of HBV via the germ line. *J Med Virol* 1985;16:61-6.
31. WHO. *Global hepatitis report*. 2017.
32. Goh KT. Prevention and control of hepatitis B virus infection in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1997;26:671-81.
33. Thompson ND, Perz JF, Moorman AC, Holmberg SD. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med* 2009;150:33-9.
34. Gerberding JL. The infected health care provider. *N Engl J Med* 1996;334:594-5.
35. De Feo TM, Poli F, Mozzi F, et al. Risk of transmission of hepatitis B virus from anti-HBC positive cadaveric organ donors: a collaborative study. *Transplant Proc* 2005;37:1238-9.
36. Hoft RH, Pflugfelder SC, Forster RK, Ullman S, Polack FM, Schiff ER. Clinical evidence for hepatitis B transmission resulting from corneal transplantation. *Cornea* 1997;16:132-7.

37. Fabrizio F, Bunnapradist S, Martin P. Transplanting kidneys from donors with prior hepatitis B infection: one response to the organ shortage. *J Nephrol* 2002;15:605-13.
38. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212-9.
39. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546-55.
40. Zhang Q, Qi W, Wang X, et al. Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C Infections and Benefits of Programs for Hepatitis Prevention in Northeastern China: A Cross-Sectional Study. *Clin Infect Dis* 2016;62:305-12.
41. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987;92:1844-50.
42. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K, Centers for Disease C, Prevention. Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;57:1-24.
43. Kowdley KV, Wang CC, Welch S, Roberts H, Brosgart CL. Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born persons living in the United States by country of origin. *Hepatology* 2012;56:422-33.
44. Ghany MG, Perrillo R, Li R, et al. Characteristics of adults in the hepatitis B research network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:183-92.
45. Mossong J, Putz L, Patiny S, Schneider F. Seroepidemiology of hepatitis A and hepatitis B virus in Luxembourg. *Epidemiol Infect* 2006;134:808-13.
46. MacLachlan JH, Allard N, Towell V, Cowie BC. The burden of chronic hepatitis B virus infection in Australia, 2011. *Aust N Z J Public Health* 2013;37:416-22.
47. Roberts H, Kruszon-Moran D, Ly KN, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in U.S. households: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1988-2012. *Hepatology* 2016;63:388-97.
48. Jung M, Kuniholm MH, Ho GY, et al. The distribution of hepatitis B virus exposure and infection in a population-based sample of U.S. Hispanic adults. *Hepatology* 2016;63:445-52.
49. S. T. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *ANKEM Derg* 2013;27 128-34.
50. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı, Sağlık Bakanlığı Yayın No : 1102, Ankara, 2018.
51. Emiroglu HH, Altunay H, Oguz S. Prevalence of hepatitis B virus carriers among soldiers and civilians in Turkey. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:614-5.
52. Lok A. Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history.: UptoDate; 2018 [updated Apr 02, 2018; cited 2019 08.08.19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-clinical-manifestations-and-natural-history>.
53. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *Am J Gastroenterol* 1998;93:354-9.
54. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1992;339:952-5.

55. N°204 WHOHBFs. [updated July 2014; cited 2014 6 September 2014]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
56. Gish RG, Given BD, Lai CL, et al. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Res* 2015;121:47-58.
57. Lok AS, Lai CL. alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989;9:110-5.
58. Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014;384:2053-63.
59. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006;43:S173-81.
60. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99.
61. Hsu HY, Chang MH, Hsieh KH, et al. Cellular immune response to HBcAg in mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992;15:770-6.
62. Bertolotti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol* 2015;12:258-63.
63. Liaw YF, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Yang CY, Huang MJ. Age-specific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: a comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 1984;13:385-91.
64. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:1839-43.
65. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983;84:216-9.
66. Liaw YF, Pao CC, Chu CM, Sheen IS, Huang MJ. Changes of serum hepatitis B virus DNA in two types of clinical events preceding spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1-3.
67. Kumar M, Chauhan R, Gupta N, Hissar S, Sakhuja P, Sarin SK. Spontaneous increases in alanine aminotransferase levels in asymptomatic chronic hepatitis B virus-infected patients. *Gastroenterology* 2009;136:1272-80.
68. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990;10:29-34.
69. Chu CM, Chen YC, Tai DI, Liaw YF. Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:535-40.
70. Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, et al. Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* 1986;90:1268-73.
71. Lok AS, Hadziyannis SJ, Weller IV, et al. Contribution of low level HBV replication to continuing inflammatory activity in patients with anti-HBe positive chronic hepatitis B virus infection. *Gut* 1984;25:1283-7.
72. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology* 1989;9:452-6.

73. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991;13:627-31.
74. Tsang TK, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. *Dig Dis Sci* 1986;31:620-4.
75. Maruyama T, Schodel F, Iino S, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1994;106:1006-15.
76. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988;8:766-70.
77. Halperin SA, Ward B, Cooper C, et al. Comparison of safety and immunogenicity of two doses of investigational hepatitis B virus surface antigen co-administered with an immunostimulatory phosphorothioate oligodeoxyribonucleotide and three doses of a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 18-55 years of age. *Vaccine* 2012;30:2556-63.
78. Chung HT, Lee JS, Lok AS. Prevention of posttransfusion hepatitis B and C by screening for antibody to hepatitis C virus and antibody to HBcAg. *Hepatology* 1993;18:1045-9.
79. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1978;298:1379-83.
80. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology* 1997;113:1668-74.
81. Bohorquez HE, Cohen AJ, Girgrah N, et al. Liver transplantation in hepatitis B core-negative recipients using livers from hepatitis B core-positive donors: a 13-year experience. *Liver Transpl* 2013;19:611-8.
82. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976;294:746-9.
83. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977;105:94-8.
84. Hwang LY, Roggendorf M, Beasley RP, Deinhardt F. Perinatal transmission of hepatitis B virus: role of maternal HBeAg and anti-HBc IgM. *J Med Virol* 1985;15:265-9.
85. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, et al. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. *N Engl J Med* 1976;295:909-13.
86. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988;8:1130-3.
87. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, Lee CY, Beasley RP. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies. *Hepatology* 1988;8:374-7.
88. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981;94:744-8.

89. Realdi G, Alberti A, Rugge M, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1980;79:195-9.
90. Lieberman HM, LaBrecque DR, Kew MC, Hadziyannis SJ, Shafritz DA. Detection of hepatitis B virus DNA directly in human serum by a simplified molecular hybridization test: comparison to HBeAg/anti-HBe status in HBsAg carriers. *Hepatology* 1983;3:285-91.
91. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989;2:588-91.
92. Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, Chisari FV. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994;93:230-9.
93. Lok AS, Chung HT, Liu VW, Ma OC. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1993;105:1833-8.
94. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
95. Brechot C, Degos F, Lugassy C, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985;312:270-6.
96. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
97. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. *J Hepatol* 2011;55:1121-31.
98. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology* 2001;34:204-6.
99. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology* 2001;34:194-203.
100. Minuk GY, Sun DF, Uhanova J, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J Hepatol* 2005;42:480-5.
101. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652-7.
102. Xue MM, Glenn JS, Leung DH. Hepatitis D in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:271-81.
103. Haber BA, Block JM, Jonas MM, et al. Recommendations for screening, monitoring, and referral of pediatric chronic hepatitis B. *Pediatrics* 2009;124:e1007-13.
104. Broderick A, Jonas M. M. Management of hepatitis B virus infection in children and adolescents.: UpToDate; 2018 [cited 2019 08.08.19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-hepatitis-b-virus-infection-in-children-and-adolescents>.
105. Eser E, Yüksel H, Baydur H, et al. Çocuklar İçin Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği (Kid-KINDL) Türkçe Sürümünün Psikometrik Özellikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008;19:409-17.
106. Çataklı M, Öner N. Çocuklarda öz kavramı ölçeği: Piers-Harris ölçeğinin bir çeviri ve güvenilirlik çalışması. *Boğaziçi Üniversitesi Dergisi* 1986;12:85-100.
107. Gormez V, Kılınçaslan A, Oregul AC, et al. Psychometric Properties of the Parent Version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a Clinical Sample of Turkish Children and Adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev* 2017;48:922-3.

108. Sahin N. Beck depresyon envanterinin geçerliđi üzerine bir alıřma, Psikoloji Dergisi. Psikoloji Dergisi 1989;118,26.
109. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. J Cogn Psychother 1998;12:163-72.
110. Hayran M, Özdemir O. Bilgisayar, İstatistik ve Tıp, Hekimler Yayın Birliği Medikal Araştırma Grubu, Medikomat Basım Yayın. Ankara; 1995.
111. Rodes J, Benhamou J-P, Blei A, Reichen J, Rizzetto M. Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2007.
112. Hann HW, Han SH, Block TM, et al. Symptomatology and health attitudes of chronic hepatitis B patients in the USA. J Viral Hepat 2008;15:42-51.
113. Atesci FC, Cetin BC, Oguzhanoglu NK, Karadag F, Turgut H. Psychiatric disorders and functioning in hepatitis B virus carriers. Psychosomatics 2005;46:142-7.
114. Arslan N, Buyukgebiz B, Ozturk Y, Akay AP. Depression and anxiety in chronic hepatitis B: effect of hepatitis B virus infection on psychological state in childhood. Turk J Pediatr 2003;45:26-8.
115. Thoguluva Chandrasekar V, John S. Gilbert Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470200>.
116. Evon DM, Wahed AS, Johnson G, et al. Fatigue in Patients with Chronic Hepatitis B Living in North America: Results from the Hepatitis B Research Network (HBRN). Dig Dis Sci 2016;61:1186-96.
117. The Group, WHOQOL. What quality of life? World Health Organization quality of life assessment. . World Health Forum 1996; 17:354-356 1996.
118. Khanna D TJ. Health-related quality of life. . Am J Manag Care 2007:18-23.
119. Khanna D, Tsevat J. Health-related quality of life--an introduction. Am J Manag Care 2007;13 Suppl 9:S218-23.
120. Karacaer Z, Cakir B, Erdem H, et al. Quality of life and related factors among chronic hepatitis B-infected patients: a multi-center study, Turkey. Health Qual Life Outcomes 2016;14:153.
121. González-Ramírez LP, Gómez-Martínez, R. Sociodemographic Factors and Quality of Life in Children and Adolescents under Cancer Treatment. Psychology 2017:563-75.
122. Zhuang G, Zhang M, Wu Q, Zhou K. Significant impairment of health-related quality of life in mainland Chinese patients with chronic hepatitis B: a cross-sectional survey with pair-matched healthy controls. Health Qual Life Outcomes 2014;12.
123. Chen P, Zhu JW, Chen T, et al. [Clinical value of health-related quality of life evaluation in community patients with hepatitis B]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2017;25:313-6.
124. Modabbernia A, Ashrafi M, Malekzadeh R, Poustchi H. A review of psychosocial issues in patients with chronic hepatitis B. Arch Iran Med 2013;16:114-22.
125. Miranda-Pettersen K, Morais-de-Jesus M, Daltro-Oliveira R, et al. The fatigue impact scale for daily use in patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus chronic infections. Ann Hepatol 2015;14:310-6.

126. Smets E, Garssen B, Bonke Bd, De Haes J. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39:315-25.
127. Cohen B, Zoega H, Shah S, et al. Fatigue is highly associated with poor health-related quality of life, disability and depression in newly-diagnosed patients with inflammatory bowel disease, independent of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:811-22.
128. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:363-75.
129. Flo E, Chalder T. Prevalence and predictors of recovery from chronic fatigue syndrome in a routine clinical practice. *Behaviour research and therapy* 2014;63:1-8.
130. Saffari M, Pakpour AH, Al FZ, Koenig H. Is there an association between Health Related Quality of Life, socio-demographic status and Fatigue in Patients with Chronic Hepatitis B? *Acta Gastroenterol Belg* 2017;80:229-36.
131. Ucmak H, Ergun UG, Celik M, et al. Assessment of the life quality in inactivated HBsAg carriers. *Viral Hepatit Dergisi* 2007;12:5-13.
132. Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, et al. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value in Health* 2008;11:527-38.
133. Taşbakan MI, Sertöz ÖÖ, Pullukçu H, Çalık Ş, Sipahi OR, Yamazhan T. Comparison of quality of life in hepatitis B virus carriers versus chronic hepatitis B virus carriers versus the normal population. *Turk J Med Sci* 2010;40:575-83.
134. Azoicai AN, Moraru E, Azoicai D. [Evaluation of quality of life in children with chronic hepatitis]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2009;113:745-50.
135. Woo G, Tomlinson, G., Yim, C. Health state utilities and quality of life in patients with hepatitis B. *Can J Gastroenterol* 2012;26:445-51.
136. Bondini S, Kallman J, Dan A, et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007;27:1119-25.
137. Spiegel BMR, Bolus R, Han S, et al. Development and validation of a disease-targeted quality of life instrument in chronic hepatitis B: The hepatitis B quality of life instrument, version 1.0. *Hepatology* 2007;46:113-21.
138. Pinar R, Palaz N, Tabak F. Psychometric properties of the Hepatitis B quality of life instrument's Turkish version. *Nobel Med* 2014;10:58-67.
139. Poorkaveh A, Modabbernia A, Ashrafi M, et al. Validity, reliability and factor structure of Hepatitis B Quality of Life Questionnaire version 1.0: findings in a large sample of 320 patients. *Archives of Iranian medicine* 2012;15:290-7.
140. Ong SC, Mak B, Aung MO, Li SC, Lim SG. Health-related quality of life in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2008;47:1108-17.
141. Che Y-H, You J, Chongsuvivatwong V, et al. Dynamics and Liver Disease Specific Aspects of Quality of Life Among Patients with Chronic Liver Disease in Yunnan, China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4765-71.
142. Lam ETP, Lam CLK, Lai CL, Yuen MF, Fong DYT, So TMK. Health-related quality of life of Southern Chinese with chronic hepatitis B infection. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7.
143. Huang IC, Anderson M, Gandhi P, et al. The Relationships Between Fatigue, Quality of Life, and Family Impact Among Children With Special Health Care Needs. *Journal of Pediatric Psychology* 2013;38:722-31.

8. EK-A: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2017/21

Toplantı Tarihi : 06.12.2017

Karar Sayısı 2017/356 S.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Halil Haldun EMİROĞLU'nun "Kronik Hepatit B Enfeksiyonlu Hastalarda Klinik Özellikler ve Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 01.12.2017 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç.Dr.Halil Haldun EMİROĞLU'nun "Kronik Hepatit B Enfeksiyonlu Hastalarda Klinik Özellikler ve Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.



10. ÖZGEÇMİŞ

Kimlik bilgileri:

Adı Soyadı: Ayşe YÜKSEL

Doğum yeri: Kula/Manisa

Medeni hali: Bekar

E-posta: ayseyuksel18@hotmail.com

Adresi: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Konya

Eğitim:

Lise: Sekine Evren Anadolu Lisesi

Üniversite: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzmanlık: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dil:

İngilizce