



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA TEDAVİ UYUMU VE UYUMU
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Seyit Ahmet ÖZÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Selma ATEŞ

KAHRAMANMARAŞ - 2025



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA TEDAVİ UYUMU VE UYUMU
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Seyit Ahmet ÖZÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Selma ATEŞ

KAHRAMANMARAŞ - 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecinde destekleri ile yanımda olan tecrübesi ve birikimlerini her daim sevgiyle aktaran değerli danışman hocam Prof. Dr. Selma ATEŞ'e

Asistanlık sürecince hem hastane içinde hem hastane dışında bilgi, birikim ve tecrübelerini her zaman bir abi gibi aktaran değerli hocam Prof. Dr. Selçuk NAZİK'e

Beş yıllık eğitimimde her zaman güler yüzleriyle yardımcı olan Doç. Dr. Fatma CEYHAN ve Dr. Öğr. Üyesi Evrim GÜLDEREN KUŞCU hocalarıma

Asistanlık çalışma ortamında kıdemlim olarak desteklerini hissettiğim zorlukları paylaştığımız Uzm. Dr. Naime Sıla GÖÇER, Uzm. Dr. Nadide DEMİR MERCAN, Uzm. Dr. Hacer KANDİLCİK, Uzm. Dr. Fuat YAĞIZ ve Uzm. Dr. Meryem GÜRLER ÇINKI'ya

Benden sonra asistanlığa başlayan deprem sonrası dönemde zorlukları paylaştığımız KSÜ Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde güzel bir asistan ortamı oluşmasında emekleri olan asistan arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Zehra Gül BOZBUĞA, Arş. Gör. Dr. Harun ASİL, Arş. Gör. Dr. Ayşenur ÇEVİK, Arş. Gör. Dr. Zeynep URFALIOĞLU GÖNEN, Arş. Gör. Dr. Melike Nisa ALTUN, Arş. Gör. Dr. Beyzanur KÖSE, Arş. Gör. Dr. Cansu NACAR, Arş. Gör. Dr. Ayşe İrem GÜRSOY, Arş. Gör. Dr. Sıraç DAĞ, Arş. Gör. Dr. Yüksel Şevval BİNBOĞA ve Arş. Gör. Dr. Muhammed ÇEVİK'e

Rotasyonlarım boyunca yardımları olan İç Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, Çocuk Hastalıkları, Radyoloji bölümlerindeki hocalarım ve asistan arkadaşlarıma

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve kıymetli arkadaşlarıma

Kendisini tanıdığım günden beri her daim yanımda olan sevgisini kalbimde daimi bir şekilde hissettiğim hayat arkadaşım, can yoldaşım, biricik eşim Hatice ASKER ÖZÇELİK ve annesinin karnında henüz gözlerini dünyaya açmamış ilk göz ağrım oğluma teşekkür ederim.

Ocak-2025

Seyit Ahmet ÖZÇELİK

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA TEDAVİ UYUMU VE UYUMU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Seyit Ahmet ÖZÇELİK

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Ocak-2025

ÖZET

Amaç: Kronik Hepatit B (KHB) küresel olarak önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Oral nükleoz(t)id analogları (NA) dışında viral baskılanmayı sağlayan bir tedavi ve yaşam tarzı değişikliği olmadığı için ilaç uyumunun önemi açısından diğer kronik hastalıklardan farklılık göstermektedir. Bu çalışmada KHB tanısıyla kliniğimizde takip edilen hastalarda tedavi uyumu ve uyumu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde takip edilen en az bir yıldır oral nükleoz(t)id analogu alan hastalar gözlemsel-kesitsel bir çalışmada değerlendirildi. Hastaların sosyo-demografik verileri ve klinik özelliklerini elde etmek için sosyo-demografik veri formu kullanıldı. Hastaların anksiyete puanı Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ile hesaplandı. Eczane kayıtlarının incelenmesiyle son bir yıllık ilaç dökümü yapılarak Medication Possession Ratio (MPR) hesaplandı. Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8 (MTUÖ-8) ile MTUÖ-8 puanı elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 257 hastanın %62,7'si erkek, %37,3'ü kadındı. Ortalama yaş $44,42 \pm 12,15$ yıl idi. Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8'e göre yüksek uyum %28,8, orta uyum %35,4, düşük uyum %35,8 ve ortalama MTUÖ-8 puanı 5,94 hesaplandı. Medication Possession Ratio'ya göre uyum %52,9, ortalama MPR 0,84 hesaplandı. Çalışmada kullanılan tedavi uyum ölçekleri olan MTUÖ-8 puanı ve MPR arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı. Kadınlarda MTUÖ-8'e ve MPR'ye göre tedavi uyumu düşük saptanırken sadece MPR'ye göre bu durum istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Hastalığı öğrenme ve tedavi süresi beş yılın üstündekilerde her iki ölçeğe göre tedavi uyumu daha düşük görüldü. Her iki ölçeğe göre

tedavi uyumları düşük olan hastaların güncel HBV DNA düzeyinin 100 IU/mL üstünde olması istatistiksel olarak anlamlı izlendi. Beck Anksiyete Ölçeğine göre anksiyete puanı yüksek olan hastaların tedavi uyumları istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Anksiyete puanı (BAÖ) ile tedavi uyum ölçek skorları (MTUÖ-8, MPR) arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç: Kronik Hepatit B hastalarında özellikle tespit edilebilir HBV DNA düzeyleri olanlarda tedavi uyumunun her vizitte (3-6 ay) değerlendirilmesi önemlidir. Değerlendirmede hasta bazlı anket yerine MPR gibi eczane kayıtlarının incelendiği tedavi uyum ölçüm yöntemlerinden birinin önceliklendirilmesi düşünülmelidir. Tedavi uyumu kadınlarda, hastalığı öğrenme ve tedavi süresi beş yılın üstündekilerde, BAÖ puanı yüksek olanlarda ve güncel HBV DNA düzeyi 100 IU/mL'nin üstünde olanlarda diğer hasta gruplarına göre daha sık değerlendirilmelidir. Bu gruplarda tedavi uyumu konusunda daha dikkatli olunması optimal tedavi uyumuna ulaşmak için yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, Antiviral Ajan, İlaç Uyumu, Kronik Hepatit B

Sayfa Adedi: 80

Danışman: Prof. Dr. Selma ATEŞ

EVALUATION OF MEDICATION ADHERENCE AND FACTORS AFFECTING ADHERENCE IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS

(Specialization Thesis)

MD. Seyit Ahmet ÖZÇELİK

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

January-2025

ABSTRACT

Objective: Chronic hepatitis B (CHB) remains a significant problem worldwide. It differs from other chronic diseases in terms of the importance of medication adherence since there is no treatment and lifestyle change that provides viral suppression other than oral nucleos(t)id analogs (NA). The aim of this study was to evaluate medication adherence and factors affecting adherence in patients followed up in our clinic with the diagnosis of CHB.

Materials and Methods: Patients receiving oral nucleos(t)id analog (NA) for at least one year in Kahramanmaraş Sütçü İmam University Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic were evaluated in an observational cross-sectional study. A socio-demographic data form was used to obtain socio-demographic data and clinical characteristics of the patients. Anxiety score of the patients was calculated with Beck Anxiety Scale (BAS). Medication Possession Ratio (MPR) was calculated by analyzing pharmacy records for the last one year. Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8) was used to obtain the MMAS-8 score.

Results: Of the 257 patients included in the study, 62,7% were male and 37,3% were female. The mean age was 44,42±12,15 years. According to the Morisky Medication Adherence Scale-8, high adherence was 28,8%, moderate adherence was 35,4%, low adherence was 35,8% and mean MMAS-8 score was 5,94. According to Medication Possession Ratio, adherence was 52,9% and mean MPR score was 0,84. A statistically significant positive correlation was found between the medication adherence scales used in the study, which were the MMAS-8 score and MPR. Medication adherence was found to be lower in women according to MMAS-8 and MPR, but this was statistically significant only according to MPR. Medication adherence according to both scales was

found to be lower in those who had more than five years of learning about the disease and treatment duration. It was statistically significant that the current HBV DNA level was above 100 IU/mL in patients with low medication adherence according to both scales. Patients with high anxiety scores according to Beck Anxiety Scale had statistically significantly lower medication adherence. There was a statistically significant negative correlation between anxiety scores (BAS) and medication adherence scale scores (MMAS-8, MPR).

Conclusion: In patients with chronic hepatitis B, it is important to evaluate adherence to medication at each visit (3-6 months), especially in those with detectable HBV DNA levels. Instead of a patient-based questionnaire, one of the medication adherence measurement methods that examine pharmacy records, such as MPR, should be prioritized in the evaluation. Medication adherence should be evaluated more frequently in women, those with a disease learning and treatment duration of more than five years, those with a high BAS score and those with a current HBV DNA level above 100 IU/mL compared to other patient groups. More careful attention to medication adherence in these groups will help to achieve optimal medication adherence.

Key words: Antiviral Agent, Anxiety, Chronic Hepatitis B, Medication Adherence

Pages: 80

Advisor: Prof. Dr. Selma ATEŞ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hepatit B virüsü.....	3
2.1.1. Virüsün genel özellikleri.....	3
2.1.2. Hepatit B virüsü genotipleri.....	5
2.1.3. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Bulaş.....	7
2.1.5. Patogenez.....	9
2.1.6. Klinik.....	10
2.1.7. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun klinik evreleri.....	11
2.1.8. Tanı.....	14
2.1.9. Tedavi.....	20
2.1.10. Direnç.....	22
2.2. Tedavi Uyumu.....	22
2.2.1. Uyumun değerlendirilmesi.....	22
2.2.2. Uyumsuzluğun nedenleri.....	23
2.2.3. Uyum artırıcı yöntemler.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Yöntem.....	25

3.2. Kullanılan Ölçekler.....	25
3.3. İstatiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ.....	53
7. KAYNAKLAR.....	55
8. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	62
9. TABLOLAR DİZİNİ.....	63
10. EKLER DİZİNİ.....	64
11. EKLER.....	65

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3TC	: Lamivudin
ADV	: Adefovir
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Anti HBc	: Hepatit B Kor Antikoru
Anti HBe	: Hepatit B Zarf Antikoru
Anti HBs	: Hepatit B Yüzey Antikoru
BAÖ	: Beck Anksiyete Ölçeği
cccDNA	: Covalently Closed Circular DNA
CTL	: Sitotoksik T Lenfositler
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ETV	: Entekavir
HAİ	: Histolojik Aktivite İndeksi
HBcAg	: Hepatit B Core=Çekirdek Antijeni
HBeAg	: Hepatit B Envelope=Zarf Antijeni
HBsAg	: Hepatit B Surface=Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
IFN	: İnterferon
KHB	: Kronik Hepatit B
LdT	: Telbivudin
MHC-II	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MPR	: Medication Possession Ratio
mRNA	: Messenger RNA
MTUÖ-8	: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8

NA	: Nükleoz(t)id Analouğu
N�S	: Normalin �st Sınırı
pegIFNa	: Pegile İnterferon Alfa
RNA	: Ribonükleik Asit
TAF	: Tenofovir Alafenamid Fumarat
TDF	: Tenofovir Disoprosil Fumarat
TXF	: Tenofovir Disoprosil Fumarat ve Tenofovir Alafenamid Fumarat



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B enfeksiyonu zarflı bir DNA “Deoksiribonükleik Asit” virüsü olan Hepatit B virüsünün (HBV) etken olduğu bir enfeksiyondur. Hepatit B virüsü enfeksiyonu akut veya kronik olabilir ve belirti göstermeyen enfeksiyondan hafif hastalığa, şiddetli veya nadiren fulminant hepatite kadar geniş bir yelpazede seyrebilmektedir (1,2). Kronik Hepatit B (KHB) tanısı kan veya serumda altı aydan uzun süre boyunca tespit edilebilen HBsAg (Hepatit B surface=yüzey antijeni) pozitifliğinin varlığı ile tanımlanır ve çeşitli hastalık evrelerini kapsar. Kronik enfeksiyon riskini belirlemede yaş önemli bir faktördür. Çocukluk döneminde enfekte olma kronikleşme riskini belirgin şekilde artıran bir durumdur (3).

Dünya genelinde yaklaşık 296 milyon kişinin kronik HBsAg taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Hepatit B'nin 2022'de tahminen 1,1 milyon ölüme yol açtığı bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2030 yılına kadar viral hepatiti bir halk sağlığı sorunu olarak ortadan kaldırmayı hedef olarak belirlemesine rağmen mevcut durum devam ederse 2015'ten 2030'a kadar yıllık küresel HBV ölümlerinin %39 artması beklenmektedir (4). Hepatit B virüs taşıyıcıları, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom (HCC) gelişme riski altındadır (5). Enfekte bireylerin yaklaşık %15–40'ında siroz, karaciğer yetmezliği veya HCC gelişme olasılığı bulunmaktadır (6). Hepatit B virüs enfekte olmuş kan ve semen ile vajinal sıvı gibi diğer vücut sıvılarına maruz kalma yoluyla bulaşır. Bu nedenle virüs yaşamın tüm evrelerinde bulaşabilir. Yüksek endemik bölgelerde HBV enfeksiyonu genellikle doğumda veya erken çocukluk döneminde anne-kökenli olarak geçiş yapmaktadır (7). Düşük endemik bölgelerde ise HBV enfeksiyonlarının çoğu yatay bulaş yoluyla, yani intravenöz uyuşturucu kullanımı veya korunmasız cinsel ilişki gibi riskli davranışlar aracılığıyla erken yetişkinlik döneminde edinilmektedir (8).

Hepatit B virüs enfeksiyonu önlenabilir bir hastalıktır. Kırk yıldan fazla bir süredir mevcut olan güvenli ve etkili bir aşı, kronik enfeksiyon gelişimini %95 oranında önlemektedir. 1991 yılında DSÖ, HBV aşısının tüm ulusal bağışıklama programlarına eklenmesini önermiştir (9). Doğumda veya erken çocukluk döneminde uygulanan hepatit B aşısı, çoğu endemik bölgede hepatit B'nin insidansını ve prevalansını azaltmada etkili olmuştur (10). Kronik HBV enfeksiyonu aşı ile yüksek oranda önlenebilir. Buna rağmen kronik enfeksiyon oluştuğunda uzun vadeli karaciğer hastalığını önlemenin tek

seçeneği antiviral tedavidir (11). Kronik Hepatit B’de oral nükleoz(t)id analogları (NA) tedavisi, dünya genelinde HBV’ye karşı temel tedavi yöntemidir. İlk basamak tedavi seçenekleri arasında entekavir, tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid bulunmaktadır (12). Tedavide kullanılan ajanlar ile virüsün tamamen eradikasyonu sağlanamamaktadır. Tedavi primer hedefi kalıcı viral baskılanmadır. Virüs replikasyonundaki azalma sonucu virüs enfektivitesi ve patojenitesinde ayrıca nekroinflamasyonda azalma meydana gelir.

Tedavi uyumu bu noktada önemli olmakta olup uyumun kaybolması durumunda viral baskılanmanın ortadan kalkması, virüs replikasyonunda artma ve karaciğerdeki nekroinflamasyonda artışı ortaya çıkarır. Aynı zamanda tedavi uyumsuzluğu ile ilaç direncinde de artış görülür. Artan dirençle beraber dirençli suşların oranının artması ve virüse bağlı gelişen morbiditeler tedavi maliyetlerinin artmasına sebep olmaktadır. Sonuçta tüm bunlar tedavi uyumunun önemini ortaya kaymaktadır.

Tedavi uyumu DSÖ tarafından bir kişinin davranışlarının sağlık hizmeti sağlayıcısının belirlediği önerilerle ne ölçüde uyum sağladığı şeklinde tanımlanmıştır (13). Tedavi başarısında değiştirilebilen faktörlerin başında gelen tedavi uyumunu değerlendirmek ve artırmak için yapılan çalışmalar genellikle kronik hastalıklar ile ilgili olup kronik HBV enfeksiyonu ile ilgili ülkemizdeki bazı çalışmalar mevcuttur. . Uyumun doğru bir şekilde değerlendirilmesi etkili ve verimli tedavi planlaması için gereklidir. Uyum davranışını ölçmek için bir “altın standart” yöntem olmayıp mevcut yöntemlerin birbirine karşı üstünlüğü tartışmalıdır (14).

Çalışmamızda Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde takipli en az bir yıldır KHB tedavisi alan hastalarda tedavi uyumunu ve uyumu etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

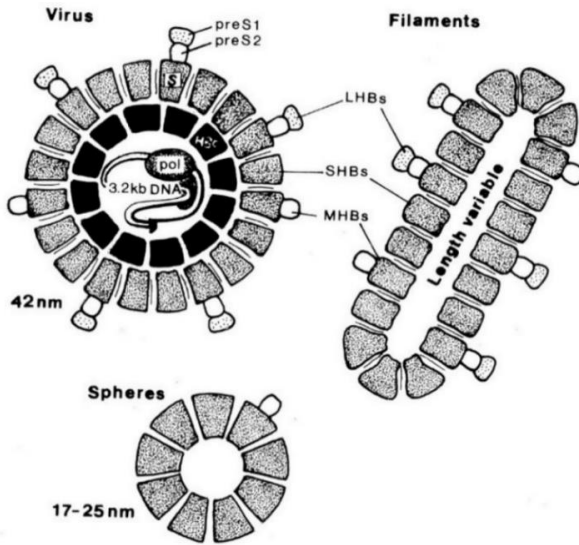
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

Hepatit B virüsü dünya çapında 350 milyondan fazla kişiyi kronik olarak enfekte ederek kronik karaciğer hastalığının ve karaciğer kanserinin yaygın nedenlerinden biridir. Hepatit B virüsü enfeksiyonu, akut (fulminant karaciğer yetmezliği dahil) hepatitten kronik hepatit, siroz ve HCC'ye kadar geniş bir yelpazede karaciğer hastalığı neden olabilir (15).

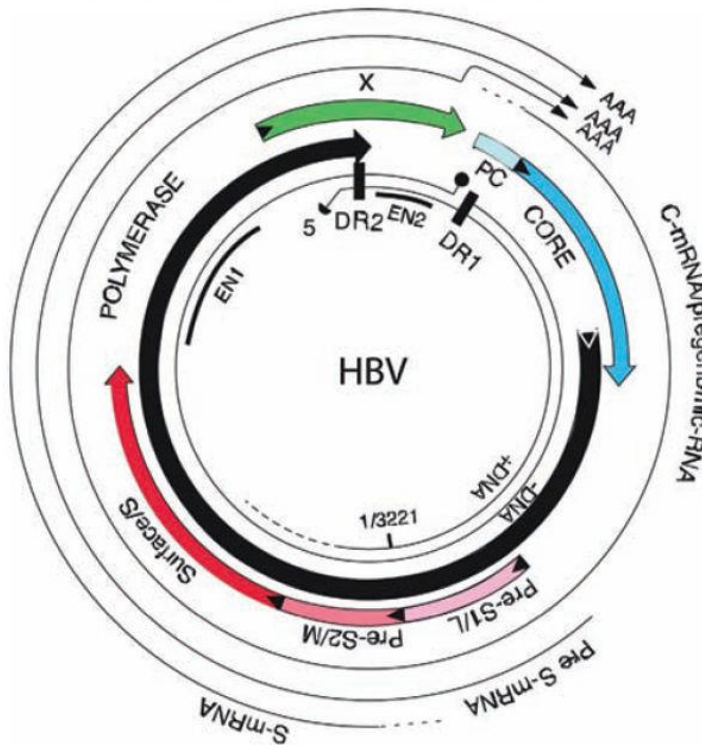
2.1.1. Virüsün genel özellikleri

Hepatit B virüsü, *Hepadnaviridae* ailesine ait küçük, zarflı ve hepatotropik DNA virüslerinden biridir. Virüs yalnızca hepatositlerde çoğalır ve bir araya gelir. Oluşan virionlar hücrel sekresyon yoluyla sitopatik olmayan bir şekilde salgılanır. Enfekte hücrelerde üç farklı HBV partikülü gösterilmiştir. Dane partikülü olarak isimlendirilen, yaklaşık 42 nm çapındaki küresel şekilli partikül enfektif özelliktedir. 22 nm çapındaki küresel partikül ile tübüler partiküller ise nükleik asit içermeyip enfektif değildirler. Dane partikülünün çekirdeğinde bulunan viral genom son derece kompakt bir yapıya sahiptir. Hepadnavirüs partikülleri Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir (16).



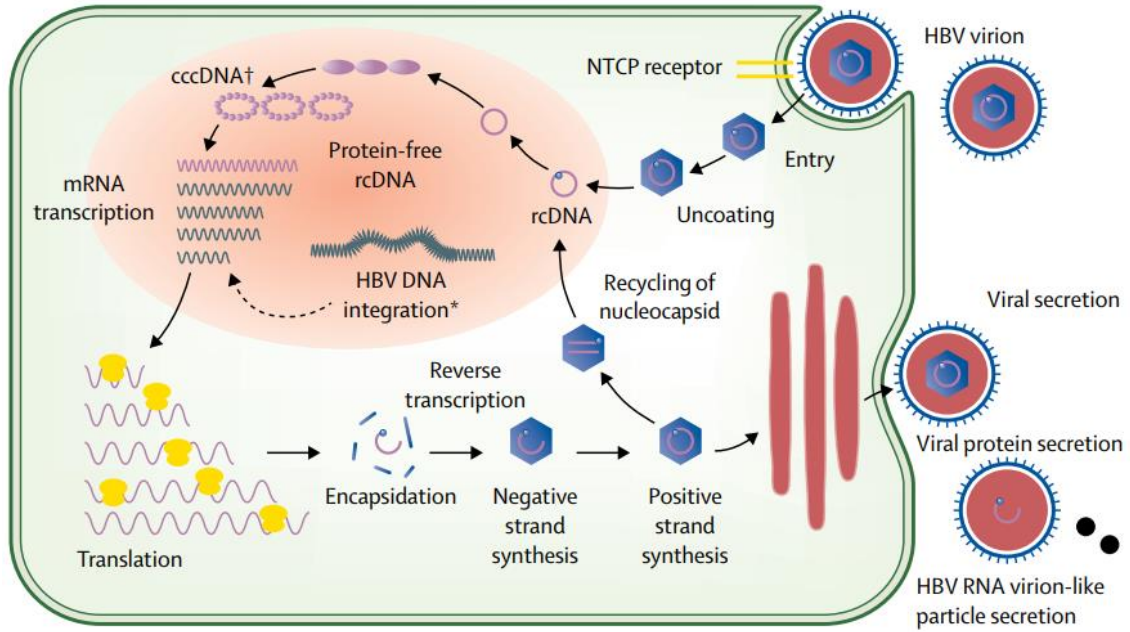
Şekil 1. Hepadnavirüs partiküllerinin şematik diyagramla gösterilmesi.

Küçük (3,2 kb), kısmen çift iplikçikli ve gevşek dairesel (relaxed-circular) çember şeklinde DNA yapısındadır. İplikçiklerden uzun olanı L veya negatif zincir, kısa olanı ise S veya pozitif zincir olarak isimlendirilir. Genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal üzerinde S, C, X ve P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisi (Open Reading Frame=ORF) tanımlanmıştır. Hepatit B virüsü yedi protein kodlar: preCore, core, pol, X (HBx) ve üç zarf proteini (L, M ve S). C geninden kodlanan PreCore, N-terminal sinyal peptiti içeren core proteinidir ve enfekte hücrelerden salgılanmadan önce N ve C uçlarında proteolitik olarak işlenir; bu işlenmiş form, HBeAg (hepatit B envelope=zarf antijeni) olarak bilinir. C geninden kodlanan diğer protein Core, viral nükleokapsitin alt birimidir. HBcAg (hepatit B core=çekirdek antijeni) buradan sentezlenmektedir. P geninden kodlanan Pol, DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA (ribonükleik asit) bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptiti sentezler. X geni (HBx), cccDNA'nın (covalently closed circular DNA) etkin transkripsiyonu için gereklidir ve kodlanan küçük protein virüsün yapısal proteini olarak bilinmemektedir. S geninden kodlanan L, M ve S zarf proteinleri Pre-S1/Pre-S2/HBsAg olarak adlandırılır (17,18) Şekil 2'de Hepatit B virüsü genom yapısı şematik olarak gösterilmiştir (17).



Şekil 2. Hepatit B virüsünün genom yapısı

Virüsün hepatosite tutunması genomun pre-S1 ve pre-S2 bölgeleri tarafından organize edilir. Virüs hepatosite girdikten sonra viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşaması olarak nükleokapsid ile viral DNA viriondan ayrılarak hepatosit çekirdeğine taşınır. Sonrasında ise kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular-cccDNA) meydana gelir. Konak hücre RNA'sı yardımı ile cccDNA'dan viral mRNA (messenger RNA) sentezlenir. Viral mRNA'lar çekirdekten sitoplazmaya geçerek burada yeniden HBV DNA sentezini gerçekleştirir. Viral kapsid endoplazmik retikulumdan geçerken yüzey proteinlerini taşıyan zarfla kaplanır. Oluşan virüs ve yapılan kılıf antijenleri hücre dışına veya kana salınır. Ayrıca sentezlenen virüs yeniden çekirdek içine girerek hücre içinde reenfeksiyonun sürmesine neden olur (12).



Şekil 3. Hepatit B virüsünün yaşam döngüsü (12).

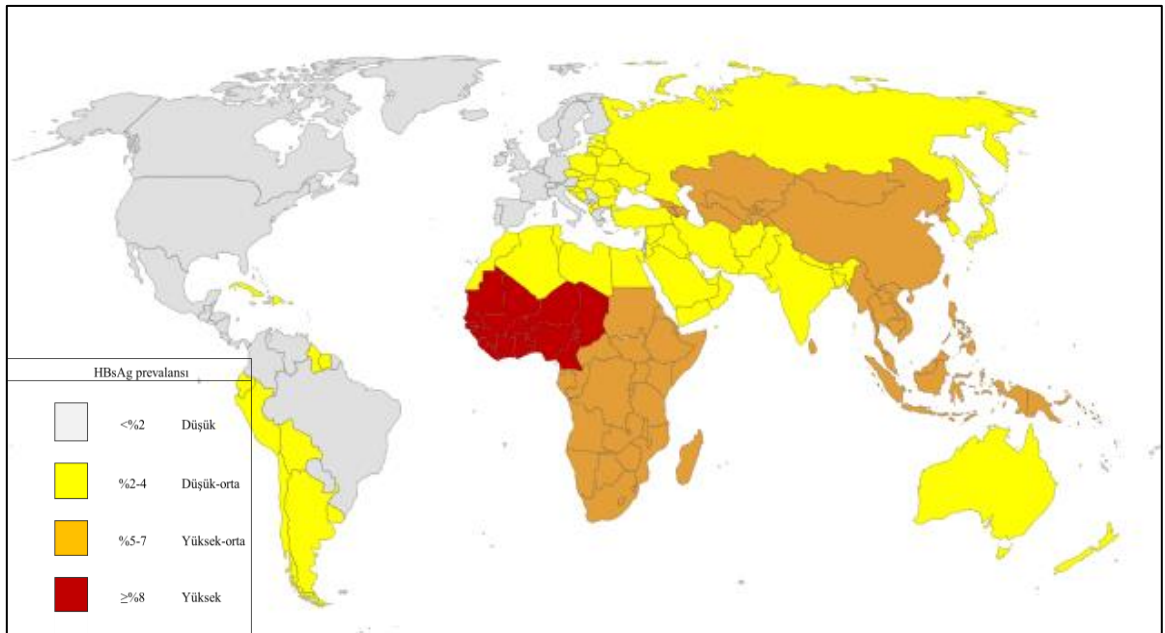
2.1.2. Hepatit B virüsü genotipleri

Coğrafik ve etnik orijine göre HBV'nin farklı genotipleri olup bunlar A-H arasında sekiz farklı genotiptir. Türkiye'de hakim olan genotip D'dir. Genotip A Kuzey Amerika, Afrika ve Kuzey Avrupa'da, B ve C, Asya-Pasifik'te, D Akdeniz ülkeleri ve Hindistan Yarımadası'nda, E Sahra altı Afrika'da, F Orta ve Güney Amerika'da yaygın görülmektedir. Genotip G'nin yoğunlaştığı bölgeler bilinmemektedir. Kuzey Amerika ve Fransa'da tespit edildiğine ve Tayvan'da hepatosellüler kanserli hastalarda genotip C ile

kombine olarak saptandığına dair yayınlar mevcuttur. Genotip H'nin dağılımı ise henüz anlaşılamamıştır (19).

2.1.3. Epidemiyoloji

Hepatit B global bir sağlık problemi olup dünya çapında 350 milyondan fazla HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (20). HBsAg prevalansına göre yapılan değerlendirmelerde ülkeler ve bölgeler düşük (<%2), orta (%2-8) ve yüksek (>%8) olarak ayrılmıştır. Orta endemisite bölgeleri kendi arasında düşük-orta (%2-4) ve yüksek-orta (%5-7) olarak ayrılmıştır. Tozun ve ark.'ın yaptığı TURHEP çalışmasında 2015 yılında %4-4,5 HBsAg prevalansı saptanmıştır (21). Türkiye tahmin edilen prevalans ile orta endemisite bölgesinde bulunmaktadır. HBsAg prevalansına göre yüksek prevalansa sahip bölgelerden olan Sahra altı Afrika %12'ye varan prevalans oranlarına sahiptir. Diğer yüksek prevalansa sahip bölgeler ise Doğu Asya, Güney Amerika'nın bazı bölgeleri ve Okyanusya olarak görülmüş olup orta ve yüksek gelir seviyesine sahip bölgelerde orta prevalansın olduğu görülmüştür. Nadir olarak Orta ve Kuzey Amerika ve Batı Avrupada %2'in altında düşük endemisite bölgeleri saptanmıştır (22). Ülkemizde ise Güneydoğu Anadolu bölgesinde diğer bölgelerimize göre yüksek prevalans (%7,3), Ege bölgesinde ise düşük prevalans (%2,3) saptanmıştır (21).



Şekil 4. Hepatit B enfeksiyonu prevalansı, 19-49 yaş arası, 2005 (22).

Yüksek endemik bölgelerde bulaşın çoğu perinatal olarak veya erken çocukluk döneminde gerçekleşir. Orta düzeyde endemik bölgelerde enfeksiyon tüm yaş gruplarında yaygın olmakla birlikte yüksek kronik enfeksiyon oranı esas olarak bebeklik ve erken çocukluk dönemindeki bulaşma nedeniyledir. Düşük endemik bölgelerde ise enfeksiyon genellikle risk gruplarında bulunan yetişkinlerde görülür (23). TURHEP çalışmasında HBsAg pozitifliği için Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşamak, erkek cinsiyet, evli olmak, eğitim seviyesinin lise altı olması, orodental müdahaleler ve tek kullanımlık olmayan şırınga kullanım öyküsü ülkemizdeki önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur (21).

Yapılan çalışmalar küresel olarak HBsAg prevalansında bir azalma olduğunu göstermektedir. Ancak iyileşmelere rağmen, kronik HBV enfeksiyonu özellikle bazı Afrika ülkelerinde yüksek prevalans göstermekte ve prevalansta artış sinyali vermektedir. HBsAg prevalansındaki azalmaların orta-yüksek gelir seviyesine sahip ülkelerde hepatit B aşılması, kan ürünlerinin taranması, sağlık çalışanlarının taranması ve maruziyet sonrası korunma önlemleri ve güvenli enjeksiyon malzemelerinin kullanımının artması gibi çalışmaların artmasına bağlanmaktadır (24).

2.1.4. Bulaş

Hepatit B virüsünün bulaşı temel olarak kan yoluyla meydana gelen perkütan veya mukozal maruziyetlerden kaynaklanmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda beyin-omurilik sıvısı (BOS), sinovyal sıvı, plevral sıvı, karın zarı sıvısı ve amniyotik sıvı gibi bazı vücut sıvılarının da potansiyel olarak enfekte edici olduğu gösterilmiştir. Dışkı, burun akıntısı, tükürük, balgam, ter, gözyaşı, idrar ve kusmuk ise kan içermiyorsa potansiyel olarak enfekte edici kabul edilmez. Hepatit B virüsü sağlam ciltten kendiliğinden geçmez ve havadan bulaşma söz konusu değildir (25). En yüksek konsantrasyonlar serumda HBeAg tespit edilen bireylerde bulunur. Bu aktif HBV replikasyonunu gösterir. Semen ve tükürük gibi vücut sıvılarındaki HBV konsantrasyonu genellikle kanda bulunan seviyelerden 1.000-10.000 kat daha düşüktür (26). Temel olarak dört bulaş yolu mevcuttur.

1) Parenteral (perkütan) bulaş

Enfekte kan ve vücut sıvıları ile kutanöz veya mukozal temas ile HBV bulaşmaktadır. Hemodiyaliz hastaları, çoğul transfüzyon yapılan hastalar, damar içi uyuşturucu

bağımlıları, dövme yaptıranlar, piercing taktıranlar, özellikle cerrahlar olmak üzere sağlık çalışanları, patoloji uzmanları ve hemodiyaliz çalışanları bulaş açısından yüksek risk grupları olarak gösterilebilir. Kontamine iğne batmasına bağlı HBV enfeksiyon riski kaynağın HBeAg durumuna bağlıdır. Bağışıklığı olmayan sağlık çalışanları için, temas sonrası profilaksi uygulanmadığında, bir iğne batması sonrası HBV enfeksiyonu riski, kaynak hasta HBeAg pozitifse %37-62 ve hasta HBeAg negatifse %23-37'dir (27). Hepatit B virüsünün kan transfüzyonu ve organ nakli yoluyla bulaşması bağışçı tarama ve viral profilaksi yöntemlerinin uygulanmasıyla neredeyse tamamen ortadan kaldırılmıştır (28).

2) Anneden çocuğa (vertikal) bulaş

Anne kökenli enfeksiyonların geçişi genellikle “perinatal enfeksiyon” olarak bilinir. Perinatal dönem, gebeliğin 28. haftasından doğumdan sonraki 28 güne kadar olan zamanı kapsar. Bundan dolayı doğum öncesi, doğum sırasında ve erken çocukluk döneminde bulaşı kapsayan “anneden çocuğa bulaş (AÇB)”- “mother to child transmission (MTCT)” kavramı bulaş yolu açısından daha doğru kullanım olmaktadır. Anneden çocuğa bulaş Güneydoğu Asya ve Uzak Doğunun yüksek endemik bölgelerinde yaygındır. Bu dönemde olan bulaşların kronikleşme oranı yüksek olduğundan dolayı en önemli bulaş yoludur (29). Doğumda enfekte olanlarda KHB geliştirme riski yaklaşık %90 iken, 1-4 yaş arası çocuklarda %30'a ve yetişkinlerde ise %5'in altına düşer (4).Yenidoğanların aşılması ile HBV enfeksiyonu gelişmesi %70-95 oranında azalmaktadır (30).

3) Seksüel bulaş

Hepatit B virüsünün cinsel yolla bulaştığı çalışmalarda gösterilmiştir. Vajinal ilişki ile bulaş tam net değerlendirilememekle birlikte normal popülasyona göre partnerlerinde HBV enfeksiyonu bulunan kişilerde daha yüksek prevalans görülmüştür. Erkek homoseksüellerde ve çoklu partneri olan kişilerde daha yüksek prevalans oranları görülmektedir (31).

4) Horizontal bulaş

Hepatit B virüsü kuruluk, basit deterjanlar ve alkole karşı dirençlidir. Oda sıcaklığında yedi günden uzun süre hayatta kalabilir (25). Hepatit B virüsü çevresel yüzeylerde en az yedi gün boyunca stabil ve enfektif kalabildiğinden, enfeksiyon dolaylı yoldan kirlenmiş yüzeyler ve diğer nesnelere aracılığıyla da yayılabilir (32).

2.1.5. Patogenez

Hepatit B virüsünün sitopatik etkisi olmadığından karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden ziyade konak immün yanıtının rolü vardır. Bunu yüksek viral replikasyonu olan ancak normal karaciğer enzim düzeyine ve histopatolojisine sahip kronik taşıyıcılar desteklemektedir. Bu durumun aksi olarak düşük viral replikasyonun fakat yaygın hepatoselüler nekrozun olduğu HBV'ye bağlı fulminant hepatit tablosu karaciğer hasarında immunopatogenezin rol aldığını göstermektedir. Konağın yanıtında viral yayılımı belirleyen değişkinlerle immün sistem değişkinleri arasındaki denge önem arz etmektedir. Akut enfeksiyonda viral antijenlere karşı CD4+T ve CD8+T hücre yanıtları ön planda olmaktadır. Kronik enfeksiyonlarda ise CD4+T ve CD8+T hücre yanıtları dikkat çekici şekilde azalmıştır (33).

Hepatit B virüs enfeksiyonu patogenezini incelemek için yapılan hayvan çalışmalarında sitotoksik hücrelerin virüsle enfekte hepatositlerin hasarında ve virüsün temizlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir. Ayrıca virüsün temizlenmesinde inflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği ikincil mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir. Özellikle TNF-alfa (Tümör nekroz faktör-alfa) ve IFN-gamma (İnterferon-gamma) iki ayrı yolu aktive ederek nükleokapsidlerin ve viral RNA'nın yıkılmasına öncülük etmektedir. Bu yanıtlar karaciğerde Kupffer hücreleri tarafından desteklenmekte ve hepatosit hasarı olmadan virüsün temizlenmesini sağlamaktadır (34).

Akut enfeksiyonda sitokinlerin etkisiyle HBV DNA düzeyi düşürüldükten sonra doğal ve özgül immün yanıt hücreleri ile karaciğerde hepatit tablosu gelişir. CD8+ sitotoksik T lenfositleri ile enfekte hepatositlerin temizlenmesi ve ALT (Alanin Aminotransferaz) yükselmesi görülür. Daha sonrasında HBcAg, HBeAg ve HBsAg antijenlerine karşı CD4+T hücre yanıtları ile antikor oluşumu gerçekleşir. HBcAg'ye yönelik MHC-II (Majör Histokompatibilite Kompleksi) sınırlı CD4+T hücre yanıtları vireminin kontrolünde en etkin mekanizmadır. Anti HBs (Hepatit B yüzey antikor) oluşumu T hücre bağımlı olup zayıf T hücre yanıtlarında düşük titrede görülür. Hepatit B virüsü-spesifik CD4+T hücreler aynı zamanda HBV-spesifik CTL'yi (Sitotoksik T lenfositler) aktive eder. Kronik HBV enfeksiyonunda zayıf CD4+T hücre ve CTL yanıtı vardır (35,36).

Hepatit B virüsü-spesifik CTL'ler enfeksiyonun kontrolünden ayrıca karaciğerdeki doku hasarından sorumlu tutulmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunda

periferde zayıf CTL yanıtları olmasına rağmen karaciğerde devam etmektedir. Sürekli ve etkili olmayan CTL yanıtı ile apoptotik sinyal gönderilerek karaciğer hasarı oluşmaktadır (37).

Hepatit B virüsü çeşitli mekanizmalarla immün yanıtta kaçabilir (38).

1) Virüsün görünmemesi

Hepatit B virüsü immün yanıtın zor ulaşılabildiği bölgelere saklanarak CTL yanıtından kaçabilir. Ayrıca preCore/core mutasyonlarında oluşan HBeAg kaybıyla immün tanıma zayıflamaktadır.

2) Antikordan kaçma

“a” mutantları nötralizan antikor varlığında virüs persistansını sağlar.

3) Antijen işlenmesi ve T lenfosit sunumunun bozulması

Çeşitli mutasyonlar viral antijenlerde değişikliğe sebep olarak T lenfosit sunumunu bozmaktadır. Ayrıca core proteinindeki bazı mutasyonlar T hücre tanınmasına engel olmaktadır.

4) T hücre yanıtlarının değiştirilmesi

Virüs yükünün fazla olduğu durumlarda uzun süreli ve fazla T hücre uyarısı T hücrelerde yanıtınlığa ya da apoptozis sinyaline sebep olabilir. Bu durumda baskın olmayan epitoplarda aktive edilen T hücre yanıtları enfeksiyon kontrolü için yeterli olmayarak kronik enfeksiyona neden olur.

5) İmmün yanıtı değiştiren viral proteinler

HBeAg interferon yanıtlarını inhibe etmektedir.

2.1.6. Klinik

Kronik Hepatit B'nin (KHB) doğal seyri karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Hastalığın yelpazesi asemptomatik enfeksiyondan şiddetli kronik karaciğer hastalığına ve HCC'ye kadar geniş bir aralıkta değişir. Kronik Hepatit B bazı bireylerde önemli bir karaciğer hastalığına yol açmazken diğerlerinde ilerleyici karaciğer fibrozisi, siroz, son evre karaciğer hastalığı ve belirgin şekilde artmış HCC riski görülebilir (39).

Enfeksiyon bilinen birkaç aşama boyunca doğrusal olmayan bir şekilde ilerler ve bu aşamalar sıralı olmak zorunda değildir. Bu aşamalar virolojik, serolojik, klinik ve histolojik özelliklerle tanımlanır. Serum HBV DNA konsantrasyonu, HBeAg, serum aminotransferazlar ve yeni biyomarkerlar bu aşamaların tanımlanmasında

kullanılmaktadır. Bu tanımlamalar aşamaların immün patogenezini tam olarak açıklamasa da klinik fenotiplerin ve tedavi endikasyonların belirlenmesinde yardımcı olur (40,41).

2.1.7. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun klinik evreleri (42)

HBeAg-pozitif enfeksiyon

HBeAg-pozitif enfeksiyon genellikle normalin üst seviyesi (NÜS) çevresinde aminotransferaz (ALT) seviyeleri ile yüksek HBV DNA seviyeleri ($>10^7$ IU/mL) ile karakterizedir. Biyopside karaciğerde minimal nekroinflamatuvar değişiklik ve fibrozise yavaş ilerleme gözlemlenir. Bu hastalık evresi genellikle doğumda veya erken çocuklukta enfekte olmuş çocuklarda, ergenlerde ve genç yetişkinlerde görülür. Spontan HBeAg kaybı düşük olasılıklıdır. Eski terminolojide bu evre immün-toleran evre olarak adlandırılmıştır.

HBeAg-pozitif hastalık

Genç yetişkinlik döneminde genellikle HBeAg'nin pozitif ve serum HBV DNA seviyelerinin (10^5 - 10^7 IU/mL arasında) nispeten yüksek olduğu bir evredir. Bu evrede serum aminotransferaz seviyelerinde artış görülür. Biyopside karaciğerde orta veya ileri seviyede nekroinflamasyon ve değişken seviyede fibrozis görülür. Enfekte hepatositlere yönelik sitotoksik T-hücre yanıtı ile ALT seviyesinde yükselme görülürken ve HBV DNA seviyelerinde azalma olur. Değişken şiddette periyodik alevlenmeler bu evrede görülebilir. Eski terminolojide bu evre immün-reaktif evre olarak adlandırılmıştır.

HBeAg-negatif enfeksiyon

HBeAg serokonversiyonu gerçekleşerek HBeAg negatifliği görülen kişilerde HBV DNA ve serum ALT seviyelerinde belirgin bir düşüş görülebilir. Genellikle normal serum aminotransferazları ve HBV DNA seviyeleri (<2.000 IU/mL) gösterirler. Ancak HBsAg konsantrasyonları yüksek (>1.000 IU/mL) kalabilir. HBeAg serokonversiyonunun ne zaman gerçekleştiğine bağlı olarak nekroinflamasyon ve fibrozis görülebilir. Eski terminolojide bu evre inaktif taşıyıcı olarak adlandırılmıştır.

HBeAg-negatif hastalık

Eski terminolojide immün-aktif evre olarak adlandırılan HBeAg-negatif hastalık, serum ALT seviyelerinde dalgalanma ile karakterize 10^3 ile 10^5 IU/mL arasında seyreden HBV DNA seviyeleri HBeAg-pozitif kişilerde bulunandan daha düşük olup değişken

seyreder. HBeAg-negatif hastalığın seyri değişken olup anormal veya dalgalanan serum ALT ve HBV DNA seviyeleri görülür. Dalgalı nekroinflamatuvar değişiklikler ve daha hızlı siroza ilerleme (yıllık %8-20) ile karakterizedir. Tekrarlayan alevlenmeler ve köprüleme fibrozisi ile şiddetli nekroinflamatuvar değişiklikler hastalığın daha hızlı ilerleme olasılığını gösterir.

Okült HBV enfeksiyonu

HBsAg'nin kanda tespit edilemediği karaciğer veya serumda HBV DNA varlığı ile tanımlanan bir durumdur. HBsAg negatifleşmiş ancak Anti HBe (Hepatit B kor antikor) pozitif olan kişilerde immüsupresif durumlarda tekrar aktivasyon olabilir. Okült enfeksiyonu olan kişiler taramalarda HBsAg'nin tek enfeksiyon belirteci olarak kullanıldığı durumlarda potansiyel enfeksiyon kaynağı olabilir. Hepatit B virüsünün yeniden aktivasyonu kendiliğinden meydana gelebilir veya kanser kemoterapisi ve diğer immüsupresif tedaviler tarafından tetiklenebilir ve mortal seyreden akut-kronik hepatite yol açabilir.

Tablo 1'de bu tanımların ve terminolojinin özeti sunulmaktadır (42).

Tablo 1. Kronik Hepatit B klinik fazlar (42).

Terminoloji	HBeAg-pozitif enfeksiyon	HBeAg-pozitif hastalık	HBeAg-negatif enfeksiyon	HBeAg-negatif hastalık	Okült HBV
Eski terminoloji	İmmün-toleran	İmmün-reaktif	İnaktif taşıyıcı	İmmün-aktif veya HBeAg negatif	Yok
Seroloji	HBsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif
	qHBsAg	3.5-4.5 log ₁₀ IU/mL	2.5-3.5 log ₁₀ IU/mL	2-3 log ₁₀ IU/mL	Negatif
	HBeAg	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif
	Anti HBe	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif olabilir
HBV DNA	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁵ -10 ⁷ IU/mL	<10 ³ IU/mL	10 ³ -10 ⁵ IU/mL	Düşük seviye
Biyokimya	ALT	NÜS çevresinde	NÜS çevresinde	Artmış	NÜS çevresinde
Histoloji	Karaciğer Biyopsisi	Minimal nekroinflamasyon ve fibrozis	Minimal nekroinflamasyon ve fibrozis	Orta-ciddi nekroinflamasyon ve değişken fibrozis	Minimal nekroinflamasyon ve fibrozis
cccDNA	Yüksek kopya	Görece yüksek kopya	Düşük kopya veya transkripsiyonel aktivite	Düşük kopya, transkripsiyonel aktivite var	Belirsiz

2.1.8. Tanı

Kronik HBV enfeksiyonu tanısında HBV'nin serolojik ve viral göstergelerinin yanı sıra karaciğer hasarını göstermek için kullanılan biyokimyasal tetkikler ve histopatolojik göstergelerden faydalanılır.

Serolojik göstergeler:

Hepatit B virüse ait antijen ve antikorların serumda saptanması enfeksiyon tanısında yaygın kullanılır. HBsAg, HBeAg, Anti HBs, Anti HBc IgM, Anti HBc IgG, Anti HBe (Hepatit B zarf antikor) rutin ticari kitlerle saptanabilen serolojik tetkiklerdendir.

HBsAg: Hepatit B virüsünün yüzey antijeni olup serumda saptanması enfeksiyonun göstergesidir. Ancak akut ve kronik enfeksiyon ayırımını yaptırmaz. Akut enfeksiyonda semptomların 3-5 hafta öncesinde saptanabilir düzeye sonrasında pik noktasına ulaşır ve 4-6 ay içinde azalarak saptanamayacak düzeye iner. Akut enfeksiyondan sonra HBsAg'nin altı aydan fazla saptanabilir olması kronik enfeksiyon göstergesidir (43,44). Son yıllarda HBsAg'nin kantitatif düzeylerinin ölçülmesi önem kazanmaktadır. HBsAg düzeyi hepatositlerdeki cccDNA'nın transkripsiyonu ile ilişkilidir. Aynı zamanda serum HBV DNA ile korelasyon gösterir. İnaktif taşıyıcılığın belirlenmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanımı öngörülmüştür (45).

HBeAg: Aktif viral replikasyon göstergesi olan HBeAg nükleokapsit ürünü olup virüsün kanda fazla miktarda bulunduğunu gösterir. Akut enfeksiyonda HBsAg'yi izleyerek pozitifleşip HBsAg'den önce negatifleşir. HBeAg'nin 8-10 haftadan uzun pozitif kalması kronikleşme göstergesidir. Kronik enfeksiyonda HBeAg'nin pozitif olarak devam etmesi ağır karaciğer hastalığı riskini artırır. İlerleyen zamanlarda HBeAg kaybolarak Anti HBe antikorları saptanır (46).

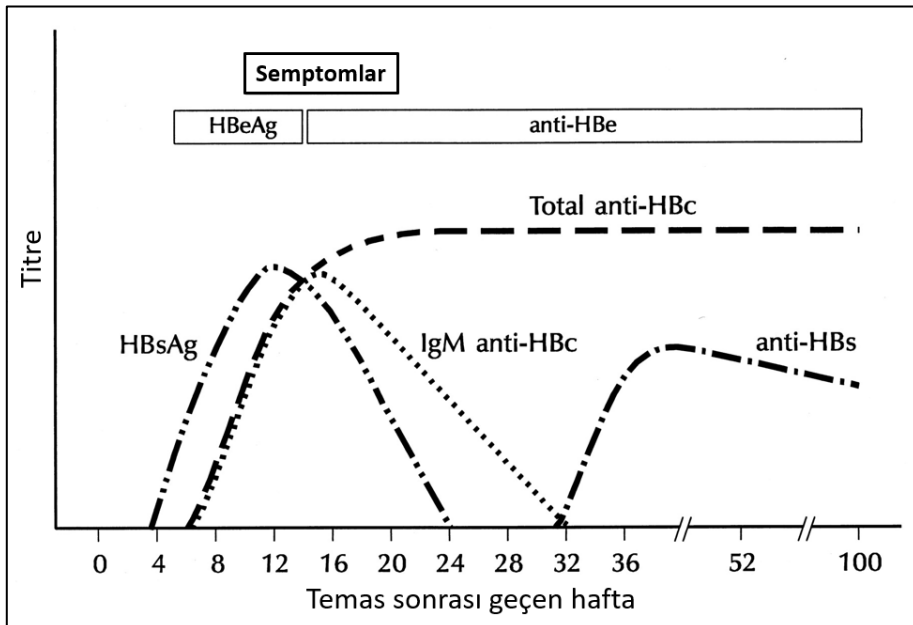
Anti HBe: HBeAg kaybolmasından 1-2 hafta sonra veya hemen pozitifleşir. Çok kısa bir aralıkta beraber pozitif saptanabilir (47). Akut enfeksiyonda Anti HBe'nin pozitifleşmesi replikasyonun azaldığını ve hastalığının prognozunun iyiye gittiğini gösterir. Hastaların üçte birinde altı ay içinde saptanmayacak seviyeye inerken diğer hastalarda 4-6 yıl pozitif seyreder. Anti HBc ve Anti HBs ile birlikte saptanması yakın zamanda geçirilmiş akut HBV enfeksiyonunu gösterir. Kronik enfeksiyonda tedavi hedeflerinden biri olan HBeAg'nin kaybolup Anti HBe oluşması tedavi izleminin göstergesi olarak da kullanılmaktadır (46).

Anti HBc IgM: Akut HBV enfeksiyonu göstergesi olup hastalık belirtileri ile birlikte pozitifleşir. Tepe düzeyine erken nekahet döneminde ulaşır 3-12 ay içinde negatifleşir. HBsAg'den sonra pozitifleşir. Bazen akut enfeksiyonun tek göstergesi olarak kalabilir. HBsAg ve HBeAg'nin negatif Anti HBc IgM' in Anti HBc IgG ile beraber veya tek olarak pozitif saptandığı bu dönem "pencere dönemi" olarak adlandırılır (43). Ortalama 2-8 hafta sürebilen pencere dönemi bir yıla kadar uzayabilir. Pencere döneminin uzadığı olgularda sadece Anti HBc antikorları pozitif kalabilir (47).

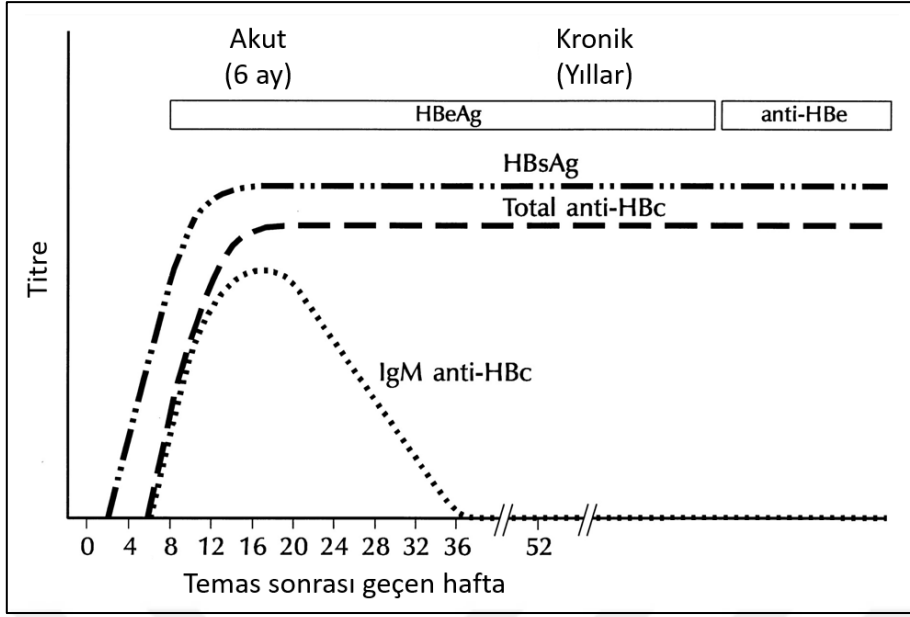
Anti HBc IgG: Akut enfeksiyonda Anti HBc IgM'i izleyerek pozitifleşir. Yaşam boyunca pozitif kalır. Akut, kronik veya önceden geçirilmiş HBV enfeksiyonunun göstergesidir. İzole Anti HBC IgG pozitifliği uzamış pencere dönemini, HBsAg'nin saptanamayacak kadar düşük olduğu veya HBsAg'nin saptanamadığı mutant virüslerle oluşan kronik enfeksiyonları gösterebilir (48).

Anti HBs: İyileşme ile sonuçlanan akut enfeksiyonda HBsAg kaybolduktan sonra serumda saptanabilir. Anti HBc IgG ile birlikte genellikle hayat boyunca pozitif kalır ve bağışıklık göstergesidir. Olguların %15'inde altı yıl içinde kaybolduğuna dair çalışmalar mevcuttur (47). Aşılama sonrasında da pozitifleşir. Ancak bu durumda Anti HBc antikorları negatiftir. Bağışıklığın takibinde kullanılan Anti HBs titresinin 10 IU/mL'nin üzerinde saptanması koruyucu olarak kabul edilmektedir (43).

Akut/Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik göstergelerin seyri Şekil 5 ve Şekil 6'da gösterilmiştir (16).



Şekil 5. Akut HBV enfeksiyonunda serolojik göstergelerin seyri (16).



Şekil 6. Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik göstergelerin seyri (16).

Viral göstergeler: HBV DNA, cccDNA ve viral mRNA güncel kullanılan viral göstergelerdendir.

HBV DNA testleri: Serolojik göstergelerin tanıda yetersiz kaldığı durumlarda viral replikasyonun göstergesi HBV DNA kullanılmaktadır. Okült HBV ve mutant virüs enfeksiyonlarının tanısında önemlidir. Aynı zamanda antiviral tedavi endikasyonu ve tedavi yanıtı değerlendirmesinde önemli bir belirteçdir (49). HBV DNA akut enfeksiyonda HBsAg pozitifleşmesinden önce pozitifleşip HBsAg negatifleşmesinden önce negatifleşir. Akut enfeksiyon tanısında serolojik göstergeler yeterli olmasından dolayı kullanımına gerek yoktur (44). En yaygın kullanılan DNA saptama ve kantite etme yöntemi gerçek zamanlı (real-time) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) dur. Otomatize edilebilen, geniş kantitasyon aralığı ve internal kontrol içeren yüksek duyarlı pek çok ticari test HBV DNA saptanmasında kullanılmaktadır (50).

Viral replikasyon araçlarının saptanması: HBV DNA negatifleşen hastalarda tedavi izleminde rutin olarak kullanılmayan replikasyon araçlarının saptanması replikasyonun duyarlı bir göstergesidir. Bu amaçla cccDNA ve viral mRNA'ların saptanması için çalışmalar yapılmaktadır (51).

Biyokimyasal tetkikler: Karaciğer aminotransferazları (ALT, AST) tanı ve tedavi takibinde kullanılabilir. Dalgalı seyirleri nedeni ile tek bir ölçümle hastalık evresini belirleyemez. Genellikle ALT değerleri, AST değerlerinden yüksek seyrederken hastalığın karaciğer sirozuna ilerlemesi durumunda AST/ALT oranı tersine dönebilir.

Diğer kullanabilen biyokimyasal tetkikler karaciğer sentez fonksiyonunu öngördürebilen serum albümini, bilirubin, protrombin zamanı ve trombosit sayısıdır (42).

Histopatolojik göstergeler: Karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibrozis derecesini belirlemek ve tedavi kararını yönlendirmek için kullanılan karaciğer biyopsisi daha önce karaciğer hastalığını ilerlemesinin değerlendirmek ve fibrozisi ölçmek için altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir. Yüksek maliyeti, invaziv olması, komplikasyon riski ve uzman yorumu gerektirmesi kullanımını sınırlayan birkaç faktördür. Geliştirilen karaciğer biyopsi skorumları arasında en yaygın olarak kullanılanlar METAVIR (Meta-analysis of histological data in viral hepatitis) sistemi ve Modifiye Knodell (Ishak) skorudur. METAVIR sisteminde fibrozis evrelemesi kullanılır (Tablo 2). F0 fibrozisin yokluğunu gösterirken, F4 sirozun olduğunu gösterir (52,53).

Tablo 2. METAVIR Karaciğer biyopsi skorumları sistemi.

METAVIR evresi	F0	F1	F2	F3	F4
Tanımlama	Fibrozis yok	Septasız portal fibrozis	Septalı portal fibrozis	Siroz olmadan çok sayıda septa	Siroz

METAVIR: Meta-analysis of histological data in viral hepatitis

Modifiye Knodell (Ishak) skorumlarında grade histolojik aktivite indeksi (HAI) ile skorlanır. Grade nekroinflamasyon, hücre hasarı, inflamatuvar olayın yaygınlığı ve lokalizasyonunu gösterir. Evre (kronisite indeksi) ise fibrozisin miktarı ile tanımlanır. Tablo 3 ve Tablo 4'te Modifiye Knodell (Ishak) skorumları gösterilmiştir (54).

Tablo 3. Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak), Histolojik aktivite indeksi

A. Periportal veya periseptal interface hepatit (piecemeal nekroz)	Skor
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın ve septanın %50'den azı, devamlı)	3
Ciddi (portal traktın ve septanın %50'den fazlası, devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3
Zon 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif derecede, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta/şiddetli derecede, portal alanların tümü	3
Şiddetli derecede, portal alanların tümü	4

Tablo 4. Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak), Kronisite indeksi

Fibrozis	Skor
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve porto-sentral (P-C) köprüleşmeler	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, bariz veya yüksek olasılıkla	6

Fibrozisi değerlendirmede non-invaziv yöntemler son zamanlarda kullanılmaktadır. Bunlardan serum belirteçleri ile kullanabilen APRI (AST to Platelet Ratio Index) ve FİB-4 (Fibrosis-4) skorlamaları düşük maliyetli, ayaktan uygulanabilen, kolayca yorumlanabilen testler olup fibrozisi değerlendirme yetenekleri farklılık gösterir (55,56). Bir diğer non-invaziv yöntem ultrason yardımıyla karaciğer sertliğini ölçen transient elastografi (FibroScan®) yöntemidir. Ayaktan uygulanabilmesi ve kısa uygulama süresi avantaj sağlarken yüksek ekipman maliyeti, eğitimli sağlık personeli gereksinimi ve bazı popülasyonlarda geçerliliğinin olmaması gibi nedenler kullanımını sınırlamaktadır. Kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda valide edilmiş non-invaziv fibrozis testlerinin doğru kullanımı KHB hastalarının antiviral tedavi için uygun bir şekilde seçilmesini sağlayabilir. Tablo 5'te bazı non-invaziv testler ve karşılaştırılması gösterilmiştir (42).

Tablo 5. Karaciğer fibrozisinin değerlendirmede kullanılan bazı non-invaziv testler.

Test	Komponentler	Gereksinim	Maliyet
APRI	AST, Platelet	Basit kan tetkiki	+
FIB-4	Yaş, AST, Platelet	Basit kan tetkiki	+
FibroScan®	Transient elastografi	Özel ekipman	+++

APRI: AST to Platelet Ratio Index, FIB-4: Fibrosis-4, AST: Aspartat Aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz

2.1.9. Tedavi

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde güncel olarak NA ve pegile İnterferon alfa (pegIFN α) iki ana tedavi seçeneği olarak bulunmaktadır. Yüksek direnç bariyerine sahip etkili bir NA ile tedavinin avantajları; uyumlu hastalarda HBV DNA seviyelerinin tespit edilemez düzeylere düşmesi, uzun vadeli yüksek antiviral etkinlik ve ayrıca olumlu bir güvenlik profilidir. Tedavi için hastaların seçimi hastalığın aktivitesi, HBV genotipi ve hastalığın evresine göre yapılmalıdır (57,58)

Kronik HBV enfeksiyonunda tedavide ana hedef hastalığın ilerlemesini ve dolayısıyla HCC gelişmesini önleyerek sağ kalımı ve hayat kalitesini artırmaktır. Tedavinin ek hedefleri olarak anneden bebeğe geçişi önlenmesi, HBV reaktivasyonunun ve ekstrahepatik belirtilerin önüne geçilmesi ve tedavisinin sağlanması gösterilebilir. Tedavi yanıtı virolojik, serolojik, biyokimyasal ve histolojik olarak tanımlanabilir. Virolojik yanıt pegIFN α veya NA ile tedavi tipine göre farklı şekillerde tanımlanabilirken diğer yanıtlar aşağıda tanımlanmıştır (57).

Serolojik yanıt: HBeAg pozitif hastalar için HBeAg kaybı ve Anti HBe antikor gelişimi, tüm hastalar için HBsAg kaybı ve Anti HBs gelişimi olması.

Biyokimyasal yanıt: ALT seviyelerinin NÜS'e göre normalleşmesi. ALT aktivitesi zaman içinde sıklıkla dalgalandığı için tedavi sonrası sürekli biyokimyasal yanıtı doğrulamak amacıyla tedavi sonrası en az bir yıl süren bir takip gereklidir.

Histolojik yanıt: Tedavi öncesi histolojik bulgularla karşılaştırıldığında fibroziste kötüleşme olmadan nekroinflamatuvar aktivitede (HAI) iki puandan fazla iyileşme olması.

İnterferonlar

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde ilk onaylanan ilaç olan interferon-alfa ve sonrasında kullanıma giren pegIFN α hem direkt antiviral hem de immünmodülatör etki gösterir. PegIFN α , interferon-alfaya göre uzun etki süresi ve daha az yan etki potansiyeli ile etkin tedavi sağlamaktadır (59,60)

PegIFN α bazlı bir yaklaşımın mantığı, belirli bir süreyle sınırlı tedavi süresi boyunca uzun vadeli immunolojik kontrol sağlamasıdır. Bu avantaja rağmen tedavi yanıtın değişkenliğinin çok olması, olumsuz güvenlik profili olup bu durum birçok hastanın bu tür bir tedaviye uygun olmaması veya bu tedaviyi istememesi tedavinin başlıca dezavantajları olarak göze çarpmaktadır (57,61)

PegIFNα hafif ila orta şiddette KHB hastaları için başlangıç tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Standart tedavi süresi olarak 48 hafta önerilmektedir (41).

PegIFNα tedavisine göre virolojik yanıt tanımlamaları aşağıda verilmiştir (57).

Virolojik yanıt: Serum HBV DNA seviyelerinin 2.000 IU/mL'nin altında olması. Genellikle 6. ayda ve tedavi sonunda değerlendirilir.

Tedavi sonrası sürekli virolojik yanıt: Tedavi sonlandıktan sonra en az 12 ay boyunca serum HBV DNA seviyelerinin 2.000 IU/mL'nin altında olması.

Nükleoz(t)id analogları

Viral polimerazı inhibe ederek etki gösteren NA'lar interferon tedavileri sonrasında kullanıma girmiştir (62).

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisi için onaylanmış NA'lar arasında lamivudin (3TC), adefovir dipivoksil (ADV), entekavir (ETV), telbivudin (LdT), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid fumarat (TAF) bulunmaktadır (57,58). Yüksek direnç bariyerine sahip etkili bir NA'nın uzun süreli kullanımı karaciğer hastalığının şiddetinden bağımsız olarak önerilmekte olup monoterapinin yüksek direnç bariyerine sahip olan ETV, TDF ve TAF ile yapılması önerilmektedir (41).

Nükleoz(t)id analogları tedavisine göre viral yanıt tanımlamaları aşağıda verilmiştir (57)

Virolojik yanıt: Duyarlı (10 IU/mL tespit limiti) bir PCR testi ile HBV DNA'nın tespit edilememesi.

Primer yanıtızsızlık: Tedaviye başladıktan üç ay sonra HBV DNA'da 1 log₁₀'dan daha az bir azalma.

Kısmi virolojik yanıt: Tedavi uyumlu hastalarda HBV DNA'da 1 log₁₀'dan fazla bir azalmanın olduğu ancak HBV DNA'nın en az 12 ay süresince tespit edilebilir olduğu durum.

Virolojik alevlenme: Tedavi sırasında HBV DNA seviyesinin tespit edilen en düşük değere kıyasla 1 log₁₀'dan fazla bir artış göstermesi. Bu durum biyokimyasal alevlenmenin öncüsü olabilir ve ALT seviyelerindeki artış ile karakterizedir.

Tedavi sonrası sürekli virolojik yanıt: NA tedavisi sonlandıktan sonra serum HBV DNA seviyelerinin 2.000 IU/mL'nin altında en az 12 ay boyunca kalması.

2.1.10. Direnç

Nükleoz(t)id analogları kullanılmasıyla beraber viral replikasyon baskılanmakta ancak virüsün eradikasyonu sağlanamamasından dolayı antiviral tedavinin uzun süreli kullanımı gerekmektedir. Bu süreçte yüksek viral replikasyon ve mutasyon hızından dolayı ilaç direnci de dahil pek çok mutasyon gelişmektedir. İlaç direncine yol açabilecek mutasyonlar tedavi almamış hastalarda da olabilirken tedavi alan hastalarda tedavi sırasında mutant suşlar seçilmekte ve yeni mutasyonlar gelişmektedir (63). Genotipik direnç gelişimi ile beraber viral replikasyonun artışı reaktivasyona yol açmakta ve ölüme kadar gidebilen komplikasyonların gelişmesine sebep olmaktadır (64). Tedavi seçimi sırasında yüksek direnç bariyerli ilaçların seçilmesi reaktivasyon ve komplikasyonların önlenmesi noktasında önemlidir (62).

2.2. Tedavi Uyumu

Tedavi uyumu DSÖ tarafından bir kişinin davranışlarının sağlık hizmeti sağlayıcısının belirlediği önerilerle ne ölçüde uyum sağladığı şeklinde tanımlanmıştır (13). Uyumun doğru bir şekilde değerlendirilmesi etkili ve verimli tedavi planlaması için gereklidir. Ayrıca, hastanın tedaviye dahil olmasını sağlayacak öneriler, tedavi ve iletişim tarzını değiştirecek kararlar uyum kavramının geçerli ve güvenilir ölçümüne bağlıdır. Ancak uyum davranışını ölçmek için bir “altın standart” mevcut değildir (14,65).

2.2.1. Uyumun değerlendirilmesi

Tedavi uyumunun değerlendirilmesinde subjektif, objektif ve biyokimyasal ölçüm stratejileri kullanılabilir (13).

Subjektif ölçüm stratejilerinden birisi sağlık hizmeti sağlayıcılarının ve hastaların tedavi uyumun öznel olarak değerlendirmesidir. Bunun dezavantajı sağlık hizmeti sağlayıcıları ve hastalar uyumu olduğundan daha iyi olarak değerlendirme eğilimindedir. Diğer bir yöntem ise hasta tarafından doldurulan standartlaştırılmış anketlerdir. Bu

yöntemde kişisel özelliklerin değişkenliği nedeni ile uyum değerlendirilmesi zor olsa tıbbi önerilere uyumu değerlendiren sorular uyumun değerlendirilmesinde yardımcı olabilir.

Objektif ölçüm stratejilerinde eczane kayıt sistemleri ve elektronik izleme cihazları kullanılan yöntemler olup subjektif yöntemlere göre avantajlı gözükürler. Ancak eczane kayıt sistemlerinin ilaç kullanımını doğru yansıtmaması ve ilaç temininin ilacın kullanımıyla alakalı net bilgi vermemesi dezavantaj olarak görülmektedir. Elektronik izleme sistemlerinde ise maliyet yüksekliği ve verilerin uygunsuz girilmesi kullanım kısıtlılığı yaratmaktadır.

Biyokimyasal ölçüm stratejileri üçüncü bir uyum değerlendirme yöntemi olarak değerlendirilebilir. Zararsız biyolojik işaretçilerle kanda veya idrarda ilaç miktarı ölçülerek ilaç kullanımı ile alakalı bilgi sahibi olunabilir. Bu yöntemlerin dezavantajı olarak kişisel faktörlere bağlı ilaç farmakodinamiğinin değişebilmesi ve sonuçların yanlış ölçümü ile uyum oranının fazla veya az hesaplanması gösterilebilir.

Özetle uyumun ölçülmesi uyumun değerlendirilmesinde yararlı ancak tahmini bilgiler sağlar. Her bir ölçüm stratejisinin avantajlı ve dezavantajlı yönleri bulunmakta olup strateji seçilirken tüm faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

2.2.2. Uyumsuzluğun nedenleri

İlaç uyumsuzluğuna neden olan başlıca faktörler şunlardır (66):

- Sağlık hizmeti sağlayıcısı-hasta iletişiminin yetersizliği
- İlacın ve kullanımının hakkında yetersiz bilgi
- Tedavi ihtiyacının gerekliliğine ikna olmama
- İlacın yan etkilerinden korkma
- Uzun süreli tedavi rejimleri
- Karmaşık tedavi rejimleri
- Maliyet ve erişim engelleri

Ayrıca hasta uyumsuzluğunun kişiler arasında, zaman içinde, önerilen davranışlara ve hastalıklara bağlı olarak değiştiği gözlemlenmiştir. Yaş hasta uyumsuzluğunda etkili görülen faktörlerdendir. Cinsiyet, kişisel ve kültürel özelliklerin de uyumda etkili olduğu düşünülmektedir (67).

2.2.3. Uyum artırıcı yöntemler

Tedavinin etkinliği ilacın etkinliğine ve hastanın tedavi uyumuna bağlıdır. Hasta, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve sağlık sistemi, uyumu artırmada rol oynayıcı olmalıdır. Tek bir yöntem uyumu artırmak için yeterli olmayabilir. Hastaların reçete edilen tedaviye uyumunu artırmak için çeşitli uyum tekniklerinin kombinasyonları uygulanması tercih edilmelidir. Bunun için de sistematik bir yaklaşım olmalıdır (67).

Reçeteleme sırasında:

- Hastalar mümkün olduğunca reçete yazımı sırasında karar verme sürecine dahil edilmelidir.

- Reçetelenen rejimin basitleştirilmesi önemlidir.

Hasta ile iletişim sırasında:

- Reçete edilen ilaçlar ile ilgili ana bilgiler verilmeli, kullanımı ile ilgili ayrıntılarda mutlaka bahsedilmelidir.

- Yaygın yan etkiler ve hastanın bilmesi gerekenlerden mutlaka bahsedilmelidir.

- İlaç takvimleri veya programları, ilaç kartları, ilaç çizelgeleri ya da ilaçla ilgili bilgi sayfaları gibi ilaç uyumu geliştirme araçları kullanılmalıdır.

- Uyumsuz olan veya olması beklenen hastada davranışsal destek sağlanmalıdır.

Takipler sırasında:

- İlaç uyumunu izlemek için uygun randevular ayarlanmalıdır.

- Takiplerde uyum değerlendirilmesi yapılmalıdır.

- Uyumla ilgili sorun varsa tespit edilmeli ve çözümlenmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Yöntem

Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde Ekim 2023-Ekim 2024 tarihleri arasında gözlemsel-kesitsel olarak yapıldı.

Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde takip edilen en az 12 aydır oral antiviral tedavi alan bilgilendirilmiş gönüllü olur formlarını imzalamış 218 KHB hastası dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 18-80 yaş arası, gönüllü olur formunu dolduran en az 12 aydır tedavi alan KHB hastaları dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: Kronik Hepatit B ile beraber diğer hepatit virüsleri (Hepatit C virüs, Hepatit D virüs) ya da HIV ile enfekte olanlar, immünespresif tedavi alanlar, 18 yaş altı ve 80 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların sosyo-demografik verileri ve klinik özelliklerini elde etmek için sosyo-demografik veri formu kullanıldı. Hastaların anksiyete puanı Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ile hesaplandı. Eczane kayıtlarının incelenmesiyle son bir yıllık ilaç dökümü yapılarak Medication Possession Ratio (MPR) hesaplandı. Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8 (MTUÖ-8) ile MTUÖ-8 puanı elde edildi. Hastaların HBV DNA, laboratuvar sonuçları ve karaciğer biyopsi patoloji sonuçları elektronik bilgi işlem sisteminden hastaya ait veriler alınarak işlendi.

3.2. Kullanılan Ölçekler

Medication Possession Ratio (İlaç Sahip Olma Oranı): Uyumu değerlendirmede kullanılan bir skor olup ilaç kayıt sistemleri ile bir yıl içinde kaç günlük ilacın temin edildiği hesaplanmasındır.

$$MPR = \frac{\text{Son 12 ayda kaç günlük ilaç almış (gün)}}{12 \text{ ay (365 gün)}}$$

Hepatit B ile ilgili yapılan çalışmalar baz alınarak $MPR \geq 0,90$ olan hastalar tedavi uyumlu, $<0,90$ olanlar tedavi uyumsuz olarak kabul edildi (68).

Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8 (Morisky Medication Adherence Scale):

Donald E. Morisky tarafından geliştirilen ölçek için 1986 yılında Dr. Morisky ve arkadaşları tarafından geçerlilik çalışması yapılmıştır. İlk oluşturulan ölçek iki seçenekli (evet/hayır) kapalı uçlu dört adet sorudan oluşmaktadır. Dr. Morisky 2009 yılında anketin geçerlilik ve güvenilirliğini arttırabilmek adına gerçekleştirdiği değişiklikle anketi sekiz soruya yükseltti (69). Bu anket yedi adet iki seçenekli (evet/hayır) kapalı uçlu sorudan ve bir adet beş seçenekli kapalı uçlu sorudan oluşmaktadır. Sorular uyumu pozitif yönde etkileyecek şekilde olup 5. soruya verilecek evet cevabı için bir puan hayır cevabı için sıfır puan verildi. Diğer sorulara verilecek evet cevabı sıfır puan hayır cevabı bir puan olarak puanlanmaktadır. 8. soru likert tipi yani çok seçenekli soru olup bu soruda bir seçenek hariç diğer bütün seçenekler tedaviye uyumun düşük olduğunu göstermekte idi. Sadece asla/nadiren cevabına bir puan verilirken diğer tüm seçeneklere sıfır puan verilmektedir. Puanlama sonucunda <6 puan düşük uyum, 6-7 puan orta uyum, 8 puan yüksek uyum olarak değerlendirilmektedir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (70).

Beck Anksiyete Ölçeği: Likert tipinde 0-3 arası puan ile değerlendirilen 21 maddeden oluşan bir ölçektir (71). Alınan puanlamaya göre hastaların anksiyete düzeyleri 0-17 hafif anksiyete, 18-24 orta anksiyete, 25 üzeri ciddi anksiyete olarak sınıflandırılmıştır. Yüksek puanlar anksiyete ve depresyonun ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir (72). Ölçeğin Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Ulusoy ve ark. tarafından yapılmıştır (73).

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılan değişkenlerde iki grup için Independent Samples T-test, üç veya daha fazla grup için One-Way ANOVA testi uygulandı. Normal dağılmayan verilerde grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis H testi ile incelendi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulandı. Nicel değişkenler arasındaki ilişki için Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. İstatistik

parametreleri Ortalama±Standart sapma (Ort±Ss) ve n (%) ile ifade edildi. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS versiyon 22 ve R3.3.2 yazılımları kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 257 hasta alındı. Hastaların 161'i (%62,7) erkek, 96'sı (%37,3) kadındı. Yaş ortalaması 44,42±12,15 yıl olup yaş dağılımına göre 18-29 yaş arası 23 hasta (%8,9), 30-44 yaş arası 107 hasta (%41,6), 45-59 yaş arası 94 hasta (%36,6) ve 60 yaş üstü 33 hasta (%12,8) vardı. Hastaların her iki cinsiyette de 30-44 ve 45-59 yaş gruplarında kümelenildiği görüldü. Hastaları cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımları.

	Kadın	Erkek	Toplam
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss
Yaş	45,82±12,51	43,58±11,88	44,42±12,15
	Kadın	Erkek	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
18-29 yaş	6 (6,3)	17 (10,6)	23 (8,9)
30-44 yaş	45 (46,9)	62 (38,5)	107 (41,6)
45-59 yaş	27 (28,1)	67 (41,6)	94 (36,6)
>60 yaş	18 (18,8)	15 (9,3)	33 (12,8)

Ort±Ss: Ortalama±Standart sapma

Hastaların 175 (%68,1)'i şehir merkezinde yaşarken 82 (%31,9)'si kırsalda (ilçe veya köyde) yaşamaktaydı.

İki yüz kırk hastanın (%93,4) sosyal güvencesi (SGK veya özel sigorta) bulunurken 17 hasta (%6,6) yeşil kartlıydı veya sosyal güvencesi yoktu.

Hastaların eğitim durumlarına göre dağılımları incelendiğinde 104 (%40,5)'ünün ilkokul-ortaokul mezunu, 139 (%54,1)'unun lise-üniversite mezunu olduğu görülürken 14 (%5,4)'ünün okuma yazması yoktu.

Hastaların 30 (%11,7)'u bekar, 211 (%82,1)'i evli ve 16 (%6,2)'sı duldu (boşanmış/eşi vefat).

Hastaların 134 (%52,1)'ü herhangi bir işte çalışmıyorken bunların 77 (%30)'si ev hanımı, 35 (%13,6)'i emekli iken 22 (%8,6)'si işsizdi. Hastaların 123 (%47,9)'ü aktif olarak bir işte çalışıyordu.

Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımları Tablo 7'de verilmiştir

Tablo 7. Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımları.

		Kadın	Erkek	Toplam
		n (%)	n (%)	n (%)
İkamet	Kırsal	28 (29,2)	54 (33,5)	82 (31,9)
	Şehir Merkezi	68 (70,8)	107 (66,5)	175 (68,1)
Sosyal güvence	Yok/Yeşil kart	13 (13,5)	4 (2,5)	17 (6,6)
	Var	83 (86,5)	157 (97,5)	240 (93,4)
Eğitim durumu	Okuma-yazma yok	10 (10,4)	4 (2,5)	14 (5,4)
	İlkokul-Ortaokul	52 (54,2)	52 (32,3)	104 (40,5)
	Lise ve sonrası	34 (35,4)	105 (65,2)	139 (54,1)
Medeni durum	Bekar	9 (9,4)	21 (13)	30 (11,7)
	Evli	79 (82,3)	132 (82)	211 (82,1)
	Dul	8 (8,3)	8 (5)	16 (6,2)
Çalışma durumu	İşsiz	7 (7,3)	15 (9,3)	22 (8,6)
	Emekli	3 (3,1)	32 (19,9)	35 (13,6)
	Ev hanımı	77 (80,2)	0 (0)	77 (30)
	Çalışıyor	9 (9,4)	114 (70,8)	123 (47,9)

Hastaların 144 (%56)'ü sigara kullanmamıştı. Otuz altı hasta (%14) daha önce sigara kullanmış, 77 hasta (%30) halen sigara kullanmaktaydı.

Hastaların alkol kullanımı değerlendirildiğinde 25 hasta (%9,7) alkol kullanmaktayken 232 hasta (%90,3) alkol kullanmıyordu.

Hastaların 175 (%68,1)'inin ek kronik hastalığı yokken bir kronik hastalığı olan 44 hasta (%17,1), iki veya daha fazla kronik hastalığı olan 38 hasta (%14,8) vardı. Yetmiş yedi hasta (%30) antiviral tedavi dışında ek ilaç kullanmaktaydı.

Hastaların sigara, alkol, ek ilaç kullanımı ve kronik hastalık durumları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların sigara, alkol, ilaç kullanımı ve kronik hastalık durumu.

		Kadın	Erkek	Toplam
		n (%)	n (%)	n (%)
Sigara	Kullanmamış	77 (80,2)	67 (41,6)	144 (56)
	Bırakmış	4 (4,2)	32 (19,9)	36 (14)
	Kullanıyor	15 (15,6)	62 (38,5)	77 (30)
Alkol	Yok	91 (94,7)	141 (87,5)	232 (90,3)
	Var	5 (5,3)	20 (12,5)	25 (9,7)
Kronik	Yok	55 (57,3)	120 (74,5)	175 (68,1)
Hastalık	Bir	19 (19,8)	25 (15,5)	44 (17,1)
	İki ve üstü	22 (22,9)	16 (9,9)	38 (14,8)
Ek ilaç	Yok	61 (63,5)	119 (73,9)	180 (70)
	Var	35 (36,5)	42 (26,1)	77 (30)

Hastaların KHB olduklarını öğrendikleri ortalama yaş $30,02 \pm 13,54$ yılıdır. Hastaların KHB olduklarını bilme süresi ortalama $14,39 \pm 7,11$ yılıdır. Antiviral tedaviye başlama yaşları ortalama $35,93 \pm 12,46$ yılıdır. Ortalama oral antiviral tedavi süresi $8,48 \pm 6,09$ yılıdır.

Hastaların güncel olarak aldıkları tedaviye bakıldığında zaman 119 hasta (%46,3) tenofovir (TDF/TAF), 135 hasta (%52,5) entekavir, üç hasta (%1,2) lamivudin kullanmaktaydı.

Hastaların 112 (%43,6)'sinin daha önceden başka bir oral antiviral kullanma öyküsü vardı. Bu hastaların 88 (%34)'i ise daha önce başka grup bir antiviral tedavi almıştı. Otuz üç hasta (%12,8) lamivudin, yedi hasta (%2,7) adefovir, iki hasta (%0,7) telbivudin deneyimliydiler.

Kronik Hepatit B için aile öyküsü 177 (%68,9) hastada vardı. Kadın hastalarda bu oran %79,2, erkeklerde %62,7 olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$).

Tanı anında HBV DNA seviyelerine göre < 20.000 IU/ml olan 71 hasta (%27,6), $20.000-200.000$ IU/mL olan 53 hasta (%20,6) ve > 200.000 IU/mL olan 133 hasta (%51,8) vardı. Hastaların tanı anındaki ortalama HBV DNA değeri $5,61 \pm 1,59$ \log_{10} IU/mL bulundu. Biyopsi sonuçlarına ulaşılan 252 hastanın hesaplanan ortalama HAİ değeri $6,94 \pm 1,98$ iken Fibrozis skoru $1,50 \pm 1,23$ bulundu.

HBV DNA baskılanma oranı değerlendirildiğinde 192 (%74,7) hastanın HBV DNA baskılanması (HBV DNA <10 IU/mL) olmuştu. Yirmi hastanın (%7,8) güncel HBV DNA seviyesi 100-2.000 IU/mL arasındayken on altı hastanın (%6,2) HBV DNA seviyesi 2.000 IU/mL'nin üstündeydi.

Hastaların KHB öyküsü, tedavi öyküsü, biyopsi ve HBV DNA sonuçları Tablo 9 ve Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların KHB ve tedavi öykülerine göre dağılımları.

		Kadın	Erkek	Toplam
		Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss
Hastalığı bilme süresi (yıl)		14,60±6,98	14,27±7,21	14,39±7,11
Tedavi alma süresi (yıl)		7,67±5,16	8,97±6,55	8,48±6,09
		Kadın	Erkek	Toplam
		n (%)	n (%)	n (%)
Güncel tedavi	TXF	40 (41,7)	79 (49,1)	119 (46,3)
	ETV	56 (58,3)	79 (49,1)	135 (52,5)
	3TC	0 (0)	3 (1,9)	3 (1,2)
Önceki oral tedavi	Yok	50 (52,1)	95 (59)	145 (56,4)
	Var	46 (47,9)	66 (41)	112 (43,6)
Aile öyküsü	Yok	20 (20,8)	60 (37,3)	80 (31,1)
	Var	76 (79,2)	101 (62,7)	177 (68,9)

Ort±Ss: Ortalama±Standart sapma; KHB: Kronik Hepatit B, TXF: Tenofovir disoproksil fumarat ve Tenofovir alafenamid fumarat, ETV: Entekavir, 3TC: Lamivudin,

Tablo 10. Hastaların biyopsi ve HBV DNA sonuçlarına göre dağılımları.

		Kadın	Erkek	Toplam
		Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss
HAİ skoru		6,82±2,00	7,02±1,98	6,94±1,98
Fibrozis skoru		1,45±1,35	1,52±1,16	1,50±1,23
Başlangıç HBV DNA (log₁₀ IU/mL)		5,46±1,67	5,69±1,54	5,61±1,59
		Kadın	Erkek	Toplam
		n (%)	n (%)	n (%)
Tanı HBV DNA	<20.000	30 (31,3)	41 (25,5)	71 (27,6)
seviyesi (IU/mL)	20.000-200.000	22 (22,9)	31 (19,3)	53 (20,6)
	>200.000	44 (45,8)	89 (55,3)	133 (51,8)
Güncel HBV DNA	<100	76 (79,2)	145 (90,1)	221 (86)
seviyesi (IU/mL)	100-2.000	12 (12,5)	8 (5)	20 (7,8)
	>2.000	8 (8,3)	8 (5)	16 (6,2)
DNA baskılanma	Yok	27 (28,1)	38 (23,6)	65 (25,3)
	Var	69 (71,9)	123 (76,4)	192 (74,7)

Ort±Ss: Ortalama±Standart sapma; HAİ: Histolojik Aktivite İndeksi

Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8'e verilen yanıtlar sonrasında hesaplanan puana göre hastaların 92'si düşük uyumlu, 91'i orta uyumlu, 74'ü yüksek uyumlu saptandı. Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8 puanına göre kadın hastaların uyumunun erkeklere göre daha düşük olduğu görülürken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Medication Possession Ratio hesaplamasına göre hastaların 121'i uyumsuz 136'sı uyumlu saptandı. Medication Possession Ratio'ya göre kadın hastaların uyumunun erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü (p:0,02).

Hastaların BAÖ'ye göre aldıkları puanlar değerlendirildiğinde 217 hastada hafif anksiyete (0-17 puan), 16 hastada orta anksiyete (18-24 puan) ve 24 hastada ciddi anksiyete (25 puan ve üstü) olduğu görüldü. Kadın hastaların orta ve ciddi anksiyetede olma durumları erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek görüldü (p<0,001).

Hastaların MTUÖ-8 ortalama puanı 5,94±1,95, MPR ortalaması 0,84±0,18 ve BAÖ ortalama puanı 8,88±9,26 hesaplandı. Erkek hastaların MTUÖ-8 puanı ve MPR

ortalaması kadın hastalara göre yüksek bulunurken istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:0,05, p:0,22).

Beck Anksiyete Ölçeği puanları değerlendirildiğinde kadın hastaların ortalama puanları erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek izlendi (p<0,001).

Tablo 11 ve 12’de hastaların MTUÖ-8, MPR ve BAÖ puanları ve buna göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların MTUÖ-8, MPR ve BAÖ puanları ve bunlara göre dağılımları.

		Kadın	Erkek	Toplam
		Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss
MTUÖ-8 puanı		5,64±2,00	6,12±1,90	5,94±1,95
MPR		0,82±0,18	0,85±0,18	0,84±0,18
BAÖ puanı		13,66±11,12	6,03±6,47	8,88±9,26
		Kadın	Erkek	Toplam
		n (%)	n (%)	n (%)
MTUÖ-8	Düşük uyum	41 (42,7)	51 (31,7)	92 (35,8)
	Orta uyum	30 (31,3)	61 (37,9)	91 (35,4)
	Yüksek uyum	25 (26)	49 (30,4)	74 (28,8)
MPR	Uyumsuz	54 (56,3)	67 (41,6)	121 (47,1)
	Uyumlu	42 (43,8)	94 (58,4)	136 (52,9)
BAÖ	Hafif anksiyete	67 (69,8)	150 (93,2)	217 (84,4)
	Orta anksiyete	10 (10,4)	6 (3,7)	16 (6,2)
	Ciddi anksiyete	19 (19,8)	5 (3,1)	24 (9,3)

Ort±Ss: Ortalama±Standart sapma; MTUÖ-8: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8, MPR: Medication Possession Ratio, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği

Tablo 12. Cinsiyete göre MTUÖ-8, MPR ve BAÖ puanları.

	Kadın	Erkek	p*
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	
MTUÖ-8 puanı	5,64±2,00	6,12±1,90	0,05
MPR	0,82±0,18	0,85±0,18	0,22
BAÖ puanı	13,66±11,12	6,03±6,47	<0,001

*Independent Samples T-test; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Ort±Ss: Ortalama±Standart sapma; MTUÖ-8: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8, MPR: Medication Possession Ratio, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anksiyete Ölçeği'ne göre hastaların aldıkları puanların MTUÖ-8'e göre yüksek uyumlu hastalarda orta ve düşük uyumlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Aynı şekilde MPR'ye göre uyumlu hastaların puanlarının istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0,05$).

Hastaların BAÖ puanına göre MTUÖ-8 ve MPR uyumlarının değerlendirilmesi Tablo 13 ve Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 13. Beck Anksiyete Ölçeği puanına göre MTUÖ-8 puanının değerlendirilmesi.

		MTUÖ-8			
		Düşük uyum (n=92)	Orta uyum (n=91)	Yüksek uyum (n=74)	p*
BAÖ puanı	(Ort±Ss)	10,93±10,58	9,36±9,00	5,73±6,75	<0,05

*One-Way ANOVA testi; $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
Ort±Ss: Ortalama±Standart sapma; MTUÖ-8: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği

Tablo 14. Beck Anksiyete Ölçeği puanına göre MPR'nin değerlendirilmesi.

		MPR		
		Uyumsuz (n=121)	Uyumlu (n=136)	p*
BAÖ puanı	(Ort±Ss)	10,50±10,07	7,43±8,25	<0,05

*Independent Samples T-test; $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
Ort±Ss: Ortalama±Standart sapma; MPR: Medication Possession Ratio, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği

Hastaların cinsiyete göre uyumları değerlendirildiğinde MTUÖ-8'e göre istatistiksel anlamlı ilişki saptanmazken MPR'ye göre uyum erkeklerde daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p:0,02$).

Hastaların yaş gruplarına göre uyumları değerlendirildiğinde gruplar arasında MTUÖ-8'e göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). 18-29 yaş grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uyum düşük görüldü. Medication Possession Ratio'ya göre yaş grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p:0,45$). Hastaların ikamet durumlarına göre MTUÖ-8 ve MPR uyumları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p:0,91$, $p:0,87$).

Hastaların sosyal güvence durumlarına göre MTUÖ-8 ve MPR uyumları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı

(p:0,09; p:0,61). Hastaların eğitim durumuna göre MTUÖ-8 uyumu değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,002). Eğitim durumuna göre MPR uyumu değerlendirildiğinde de gruplara arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,01). Her iki skorlamaya göre okuma-yazma bilmeyen hasta grubunda uyum en düşüktü. İlkokul-ortaokul seviyesinde uyum artarken lise-üniversite grubunda uyum tekrar azalmaktaydı.

Hastaların medeni durumlarına göre MTUÖ-8 ve MPR uyumları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,07, p:0,39).

Hastaların çalışma durumuna göre MTUÖ-8 ve MPR uyumları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,17, p:0,23). Çalışmayan grup olan işsiz, emekli ve ev hanımı grupları kendi aralarında ayrı olarak değerlendirildiğinde ev hanımlarının uyumlarının emeklilere göre düşük olduğu görüldü.

Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre uyum dağılımı Tablo 15 ve Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 15. Sosyodemografik özelliklere göre MTUÖ-8 uyum dağılımı.

		MTUÖ-8			p*
		Düşük uyum n (%)	Orta uyum n (%)	Yüksek uyum n (%)	
Cinsiyet	Kadın	41 (42,7)	30 (31,3)	25 (26)	0,20
	Erkek	51 (31,7)	61 (37,9)	49 (30,4)	
Yaş (yıl)	18-29	14 (60,9)	3 (13)	6 (26,1)	<0,001
	30-44	33 (30,8)	53 (49,5)	21 (19,6)	
	45-59	35 (37,2)	29 (30,9)	30 (31,9)	
	>60	10 (30,3)	6 (18,2)	17 (51,5)	
İkamet	Kırsal	29 (35,4)	28 (34,1)	25 (30,5)	0,91
	Şehir Merkezi	63 (36)	63 (36)	49 (28)	
Sosyal güvence	Yok/Yeşil kart	10 (58,8)	5 (29,4)	2 (11,8)	0,09
	Var	82 (34,2)	86 (35,8)	72 (30)	
Eğitim durumu	Okuma-yazma yok	8 (57,1)	4 (28,6)	2 (14,3)	0,002
	İlkokul-Ortaokul	26 (25)	35 (33,7)	43 (41,3)	
	Lise ve sonrası	58 (41,7)	52 (37,4)	29 (20,9)	
Medeni durum	Bekar	11 (36,7)	9 (30)	10 (33,3)	0,07
	Evli	71 (33,6)	81 (38,4)	59 (28)	
	Dul	10 (62,5)	1 (6,3)	5 (31,3)	
Çalışma durumu	İşsiz	7 (31,8)	6 (27,3)	9 (40,9)	0,17
	Emekli	8 (22,9)	13 (37,1)	14 (40)	
	Ev hanımı	35 (45,5)	23 (29,9)	19 (24,7)	
	Çalışıyor	42 (34,1)	49 (39,8)	32 (26)	

*Ki-kare testi; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
MTUÖ-8: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8

Tablo 16. Sosyodemografik özelliklere göre MPR uyum dağılımı.

		MPR		p*
		Uyumsuz n (%)	Uyumlu n (%)	
Cinsiyet	Kadın	54 (56,3)	42 (43,8)	0,02
	Erkek	67 (41,6)	94 (58,4)	
Yaş (yıl)	18-29	14 (60,9)	9 (39,1)	0,45
	30-44	52 (48,6)	55 (51,4)	
	45-59	41 (43,6)	53 (56,4)	
	>60	14 (42,4)	19 (57,6)	
İkamet	Kırsal	38 (46,3)	44 (53,7)	0,87
	Şehir Merkezi	83 (47,4)	92 (52,6)	
Sosyal güvence	Yok/Yeşil kart	9 (52,9)	8 (47,1)	0,61
	Var	112 (46,7)	128 (53,3)	
Eğitim durumu	Okuma-yazma yok	9 (64,3)	5 (35,7)	0,01
	İlkokul-Ortaokul	38 (36,5)	66 (63,5)	
	Lise ve sonrası	74 (53,2)	65 (46,8)	
Medeni durum	Bekar	15 (50)	15 (50)	0,39
	Evli	96 (45,5)	115 (54,5)	
	Dul	10 (62,5)	6 (37,5)	
Çalışma durumu	İşsiz	9 (40,9)	13 (59,1)	0,23
	Emekli	13 (37,1)	22 (62,9)	
	Ev hanımı	43 (55,8)	34 (44,2)	
	Çalışıyor	56 (45,5)	67 (54,5)	

*Ki-kare testi; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
MPR: Medication Possession Ratio

Hastaların sigara kullanımına göre MTUÖ-8 uyumu değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p:0,001). Medication Possession Ratio uyumu değerlendirildiğinde sigara kullanmayan grupta uyumun daha yüksek olduğu görülürken istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,08). Alkol kullanımına göre MTUÖ-8 uyumu değerlendirildiğinde alkol kullanan grupta uyumların daha düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,02). Medication Possession Ratio uyumu

değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:0,37).

Hastalar ek kronik hastalıklarına göre MTUÖ-8 ve MPR uyumları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p:0,33, p:0,07). Ek ilaç kullanımlarına göre MTUÖ-8 ve MPR uyumları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p:0,35, p:0,94)

Hastaların sigara, alkol alışkanlıkları ile kronik hastalık ve ek ilaç durumlarına göre uyumun değerlendirilmesi Tablo 17 ve Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 17. Sigara, alkol, kronik hastalık ve ilaç kullanımına göre MTUÖ-8 uyum dağılımı.

		MTUÖ-8			p*
		Düşük uyum n (%)	Orta uyum n (%)	Yüksek uyum n (%)	
Sigara	Yok	47 (32,6)	57 (39,6)	40 (27,8)	0,001
	Bırakmış	13 (36,1)	4 (11,1)	19 (52,8)	
	Kullanıyor	32 (41,6)	30 (39)	15 (19,5)	
Alkol	Yok	77 (33,2)	86 (37)	69 (29,8)	0,02
	Var	15 (60)	5 (20)	5 (20)	
Kronik	Yok	67 (38,3)	60 (34,3)	48 (27,4)	0,33
Hastalık	Bir	13 (29,5)	20 (45,5)	11 (25)	
	İki ve üstü	12 (31,6)	11 (28,9)	15 (39,5)	
Ek ilaç	Yok	69 (38,3)	63 (35)	48 (26,7)	0,35
	Var	23 (29,9)	28 (36,4)	26 (33,8)	

Ki-kare testi; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
MTUÖ-8: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8

Tablo 18. Sigara, alkol, kronik hastalık ve ilaç kullanımına göre MPR uyum dağılımı.

		MPR		p*
		Uyumsuz n (%)	Uyumlu n (%)	
Sigara	Yok	59 (41)	85 (59)	0,08
	Bırakmış	19 (52,8)	17 (47,2)	
	Kullanıyor	43 (55,8)	34 (44,2)	
Alkol	Yok	107 (46,1)	125 (53,9)	0,37
	Var	14 (56)	11 (44)	
Kronik	Yok	80 (45,7)	95 (54,3)	0,07
Hastalık	Bir	27 (61,4)	17 (38,6)	
	İki ve üstü	14 (36,8)	24 (63,2)	
Ek ilaç	Yok	85 (47,2)	95 (52,8)	0,94
	Var	36 (46,8)	41 (53,2)	

Ki-kare testi; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
MPR: Medication Possession Ratio

Hastalar KHB öykülerine göre MTUÖ-8 uyumları değerlendirildiğinde hastalığı öğrenme süresi ve tedavi süresi arttıkça uyum oranının azaldığı saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi (p:0,01). Uyum oranı hastalığı öğrenmenin ilk beş yılında en yüksek 6-15 arası yıllarda en düşük olduğu görüldü. Tedavinin ilk iki yılında uyum oranları daha yüksekken altı yıldan sonra uyum anlamlı şekilde azalmaktadır. KHB öyküsüne göre MPR uyumları değerlendirildiğinde hastalığın öğrenildiği ilk beş yılda uyumun istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Tedavinin yılı arttıkça uyum istatistiksel olarak anlamlı azalmaktaydı (p<0,001).

Hastanın tenofovir (TDF/TAF) ve entekavir tedavisi kullanmalarına göre MTUÖ-8 uyumu değerlendirildiğinde tenofovir kullanan hastaların düşük uyumlu olması istatistiksel olarak anlamlı görüldü (p:0,001). Medication Possession Ratio uyumu değerlendirildiğinde tenofovir kullananların entekavir kullananlara göre daha çok uyumsuz görülürken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,23). Önceki tedavilerine göre MTUÖ-8 uyumu değerlendirildiğinde daha önce başka bir oral tedavi almış olan hastalarda uyum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:0,32). MPR uyum değerlendirildiğinde daha önce oral tedavi alanların uyumsuz olma oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi (p: 0,02).

Kronik Hepatit B aile öyküsü olanlarda uyum oranı MTUÖ-8 ve MPR'ye göre düşük görülürken MTUÖ-8'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken MPR'ye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,09, p:0,009).

Hastaların KHB öyküleri ve tedavi öykülerine göre MTUÖ-8 ve MPR uyumlarının değerlendirilmesi Tablo 19 ve Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 19. Kronik Hepatit B ve tedavi öykülerine göre MTUÖ-8 uyumu dağılımı.

		MTUÖ-8			p*
		Düşük uyum n (%)	Orta uyum n (%)	Yüksek uyum n (%)	
Hastalığı bilme süresi (yıl)	0-5	6 (18,2)	11 (33,3)	16 (48,5)	0,01
	6-15	57 (44,2)	42 (32,6)	30 (23,3)	
	≥16	29 (30,5)	38 (40)	28 (29,5)	
Tedavi alma süresi (yıl)	0-2	9 (18)	26 (52)	15 (30)	0,01
	3-5	18 (33,3)	17 (31,5)	19 (35,2)	
	≥6	65 (42,5)	48 (31,4)	40 (26,1)	
Güncel tedavi	TXF	55 (46,2)	40 (33,6)	24 (20,2)	0,001
	ETV	35 (25,9)	50 (37)	50 (37)	
Önceki oral tedavi	Yok	48 (33,1)	57 (39,3)	40 (27,6)	0,32
	Var	44 (39,3)	34 (30,4)	34 (30,4)	
Aile öyküsü	Yok	23 (23,8)	27 (33,8)	30 (37,5)	0,09
	Var	69 (39)	64 (36,2)	44 (24,9)	

*Ki-kare testi; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

MTUÖ-8: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8, TXF: Tenofovir disoproksil Fumarat ve Tenofovir alafenamid fumarat, ETV: Entekavir

Tablo 20. Kronik Hepatit B ve tedavi öykülerine göre MPR uyumu dağılımı.

		MPR		p*
		Uyumsuz n (%)	Uyumlu n (%)	
Hastalığı bilme süresi (yıl)	0-5	6 (18,2)	27 (81,8)	<0,001
	6-15	76 (58,9)	53 (41,1)	
	≥16	39 (41,1)	56(58,9)	
Tedavi alma süresi (yıl)	0-2	13 (26)	37 (74)	<0,001
	3-5	20 (37)	34 (63)	
	≥6	88 (57,5)	65 (42,5)	
Güncel tedavi	TXF	60 (50,4)	59 (49,6)	0,23
	ETV	58 (43)	77 (57)	
Önceki oral tedavi	Yok	59 (40,7)	86 (59,3)	0,02
	Var	62 (55,4)	50 (44,6)	
Aile öyküsü	Yok	28 (35)	52 (65)	0,009
	Var	93 (52,5)	84 (47,5)	

*Ki-kare testi; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

MPR: Medication Possession Ratio, TXF: Tenofovir disoproksil Fumarat ve Tenofovir alafenamid fumarat, ETV: Entekavir

Hastaların biyopsi ve başlangıç HBV DNA sonuçlarına göre MTUÖ-8 ve MPR uyumları değerlendirildiğinde HAI, fibrosis skoru ve başlangıç HBV DNA değeri ile uyum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,91, p:0,26, p:0,10).

Hastaların güncel HBV DNA sonuçları ile MTUÖ-8 uyumu değerlendirildiğinde düşük uyum ile saptanabilir DNA olması durumunun (HBV DNA >10 IU/mL) istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (p<0,001). Medication Possession Ratio uyumu değerlendirildiğinde güncel HBV DNA sonuçları yükseldikçe hastaların uyumsuz olma oranının istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği görüldü (p:0,001).

Hastaların biyopsi sonuçları ve HBV DNA sonuçlarına göre MTUÖ-8 ve MPR uyumlarının değerlendirilmesi Tablo 21 ve Tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 21. Hastaların biyopsi ve HBV DNA sonuçlarına göre MTUÖ-8 uyumu dağılımı.

		MTUÖ-8			p*
		Düşük uyum	Orta uyum	Yüksek uyum	
		Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	
HAİ skoru		6,92±1,73	6,90±2,23	7,03±2,00	0,91
Fibrozis skoru		1,66±1,31	1,40±1,26	1,39±1,08	0,26
Başlangıç HBV DNA (log10 IU/mL)		5,82±1,50	5,33±1,68	5,67±1,55	0,10
		Düşük uyum	Orta uyum	Yüksek uyum	
		n(%)	n(%)	n(%)	
Tanı	HBV				0,04
	<20.000	17 (23,9)	34 (47,9)	20 (28,2)	
DNA seviyesi (IU/mL)	20.000-200.000	23 (43,4)	18 (34)	12 (22,6)	
	>200.000	52 (39,1)	39 (29,3)	42 (31,6)	
Güncel HBV DNA seviyesi (IU/mL)	<100	67 (30,3)	85 (38,5)	69 (31,2)	<0,001
	100-2.000	15 (75)	3 (15)	2 (10)	
	>2.000	10 (62,5)	3 (18,8)	3 (18,8)	
DNA baskılanma	Yok	31 (47,7)	18 (27,7)	16 (24,6)	0,06
	Var	61 (31,8)	73 (38)	58 (30,2)	

*ANOVA testi, Ki-kare testi; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
Ort±Ss: Ortalama±Standart sapma; MTUÖ-8: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8, HAİ: Histolojik Aktivite İndeksi

Tablo 22. Hastaların biyopsi ve HBV DNA sonuçlarına göre MPR uyumu dağılımı.

		MPR		p*
		Uyumsuz Ort±Ss	Uyumlu Ort±Ss	
HAİ skoru		7,08±1,88	6,70±1,90	0,14
Fibrozis skoru		1,60±1,23	1,23±1,19	0,02
Başlangıç HBV DNA (log₁₀ IU/mL)		5,54±1,54	5,67±1,64	0,51
		Uyumsuz n (%)	Uyumlu n (%)	
Tanı HBV	<20.000	34 (47,9)	37 (52,1)	0,91
DNA seviyesi (IU/mL)	20.000-200.000	26 (49,1)	27 (50,9)	
	>200.000	61 (45,9)	72 (54,1)	
Güncel HBV DNA seviyesi (IU/mL)	<100	95 (43)	126 (57)	0,001
	100-2.000	12 (60)	8 (40)	
	>2.000	14 (87,5)	2 (12,5)	
DNA baskılanma	Yok	38 (58,5)	27 (41,5)	0,03
	Var	83 (43,2)	109 (56,8)	

*Independent Samples T-test, Ki-kare testi; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
Ort±Ss: Ortalama±Standart sapma; MPR: Medication Possession Ratio, HAİ: Histolojik Aktivite İndeksi

Hastaların yaş, MTUÖ-8, MPR ve BAÖ puanları arasındaki ilişki için korelasyon analizi yapıldı.

Yaş ve MTUÖ-8 puanı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf ilişki saptandı (r:0,207, p:0,001).

Yaş ve MPR arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (r:0,108, p:0,083).

Yaş ve BAÖ puanı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (r:-0,056, p:0,375).

Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8 puanı ve MPR arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (r:0,587, p<0,001).

Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8 puanı ve BAÖ puanı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki saptandı (r:-0,262, p<0,001).

Medication Possession Ratio ve BAÖ puanı arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki saptandı (r:-0,212, p:0,001).

Tablo 23. Yaş, MPR, MTUÖ-8 ve BAÖ puanı arasındaki ilişki.

Değişkenler		Yaş	MTUÖ-8	MPR	BAÖ
Yaş	r	1	0,207	0,108	-0,056
	p		0,001*	0,083	0,375
MTUÖ-8	p	0,207	1	0,587	-0,262
	p	0,001*		<0,001*	<0,001*
MPR	r	0,108	0,587	1	-0,212
	p	0,083	<0,001*		0,001*
BAÖ	r	-0,056	-0,262	-0,212	1
	p	0,375	<0,001*	0,001*	

*Spearman korelasyon testi; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

MTUÖ-8: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8, MPR: Medication Possession Ratio, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği

5. TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonunda HBV'ye karşı temel tedavi yöntemi olan oral nükleoz(t)id analogları (NA) tedavisi uzun vadeli karaciğer hastalığını önlemenin tek seçeneğidir. Tedavinin primer hedefi kalıcı viral baskılanmadır. Kalıcı viral baskılanmanın sağlanması için tedavinin düzenli ve sürekli kullanımı önemlidir. Uzun süreli kullanımda ayrıca ilaca karşı direnç problemi ortaya çıkmaktadır. Tedavinin düzenli ve sürekli kullanımı uyumun temel basamaklarından olup uyumun sağlanması ve değerlendirilmesi ise ekstra önem arz etmektedir. Tedavi başarısında değiştirilebilen faktörlerin başında gelen tedavi uyumunu değerlendirmek ve artırmak için yapılan çalışmalar astım, hipertansiyon, diyabet ve HIV (Edinilmiş immün yetmezlik) gibi pek çok kronik hastalıkta incelenmiş olup kronik HBV enfeksiyonunda uyum ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Kronik HBV enfeksiyonunda diğer kronik hastalıklardan farklı olarak virüsün yüksek replikasyon hızı ve mutasyon oranları nedeniyle uyumun olabildiğince yüksek olması hedeflenmektedir. Uyum davranışını ölçmek için bir "altın standart" yöntem olmayıp mevcut yöntemlerin birbirine karşı üstünlüğü tartışmalıdır (13).

Kronik hastalıklarda uyum önemli olup uyumsuzluk takip eden hekim için zor bir durumdur. Klinik uygulamada kronik hastalıklarda uyum oranları %50 civarında olup tedavinin 6. ayından sonra bu oran hızla düşmektedir (13).

Ford ve ark.'ın yaptığı sistematik derlemede kronik HBV enfeksiyonunda nükleoz(t)id analoglarına uyum oranı %67,1 ile %82,1 arasında olup ortalama %74,6 görülmüştür. Derlemeye dahil edilen çalışmalar değerlendirme yöntemlerine göre incelendiğinde en düşük uyum plazma ilaç seviyelerinin ölçüldüğü çalışmalarda saptanmıştır. Plazma ilaç seviyelerine göre uyum %59,9 ile %77,2 arasında olup ortalama %68,5 tespit edilmiştir. En yüksek uyum oranları elektronik tıbbi kayıtlara göre uyum hesaplanması ile saptanmıştır. Elektronik tıbbi kayıtlara göre uyum oranları %91 ile %99,8 arasında tespit edilmiştir. Derlemede çalışmamızda kullandığımız MPR'ye göre uyum oranları %58,8 ile %79,4 arasında ortalama %69,1 olarak bulunmuştur. Diğer kullandığımız MTUÖ-8'e göre uyum oranları %82,9 ile %91,1 arasında ortalama %87 bulunmuştur (74).

Kronik Hepatit B hastalarında tedavi uyum değerlendirmesinde MPR kullanan çalışmalar incelendiğinde hastaların tedavi uyumlu olarak değerlendirilmesinde MPR $\geq 0,9$ alan üç çalışmadan Chotiyaputta ve ark.'ın çalışmasında uyumlu hasta oranı %55,3,

ortalama MPR 0,87 saptanmıştır. Allard ve ark.'ın çalışmasında ise hastalar %80 uyumlu saptanmış. Diğer bir çalışma olan Wang ve ark.'ın çalışmasında %62,4 uyum oranı saptanmıştır (68,75,76). Ülkemizden Yıldız Sevgi ve ark.'ın HIV hastalarında yaptığı ART uyumu çalışmasında MPR $\geq 0,95$ uyumlu kabul edilmiş. Uyumlu hasta oranı %85,2 oranı saptanmış (77). Çalışmamızda MPR $\geq 0,9$ uyumlu kabul edilmiş olup hastaların MPR'ye göre tedavi uyum oranı %52,9, ortalama MPR 0,84 saptanmıştır. Çalışmamızdaki MPR uyum oranı literatüre göre kısmen daha düşük saptanmış olup ortalama MPR literatürle uyumlu saptanmıştır. Medication Possession Ratio'ya göre uyum oranı ile ortalama MPR arasındaki uyumsuzluğunun MPR 0,8-0,9 arasında olan hasta sayımızın fazla olması ile alakalı olduğu düşünülmüştür. Medication Possession Ratio ile uyumun hastaların kendilerini değerlendirdikleri anket çalışmalarına göre daha düşük olması beklendiğinden çalışmamızdaki uyum oranı literatürle genel olarak uyumlu düşünülmüştür.

Kronik Hepatit B hastalarında MTUÖ-8 ile uyumun değerlendirildiği çalışmalar değerlendirildiğinde genel olarak düşük uyum oranlarının yüksekliği dikkat çekmektedir. Xu ve ark.'ın çalışmasında yüksek uyum %16,5, orta uyum %32,3, düşük uyum %51,2 saptanmıştır. Ülkemizde Kepenek Kurt ve Kandemir'in yaptığı çalışmada ise yüksek uyum %1,5, orta uyum %7,7, düşük uyum %90,7 ve ortalama MTUÖ-8 puanı 3,28 bulunmuştur (78,79). Ülkemizde Diabetes mellitus tanılı hastalarda yapılan uyum çalışmasında ise yüksek uyum %1,5, orta uyum %44,2, düşük uyum %54,2 ve ortalama MTUÖ-8 puanı 4,3 olarak saptanmıştır (80). Çalışmamızda ise MTUÖ-8'e göre yüksek uyum %28,8, orta uyum %35,4, düşük uyum %35,8 ve ortalama MTUÖ-8 puanı 5,94 saptanmıştır. Çalışmamızda MTUÖ-8'e göre uyum oranları literatürle karşılaştırıldığında yüksek görülmüş olup hastalarımızın uyumlarını belirgin şekilde yüksek görmeye meyilli olmaları ve anketi buna göre doldurmaları bu farklılığa sebep olmuş olabilir.

Uyum üzerinde cinsiyetin etkili bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Chotiyaputta ve ark.'ın 2011 yılında yaptığı çalışmada KHB hastalarında uyum ile cinsiyet arasında ilişki saptanamamıştır (68). Chotiyaputta ve ark. diğer bir çalışmalarında erkek hastalarda uyum daha yüksek görmüş. Buna sebep olarak da erkek hastalarda karaciğer sirozu ve HCC riskinin yüksek olması ve erkek hastaların bu konuda bilgilendirilmesi ön planda düşünülmüştür (81). Çin'de yapılan iki çalışmada kadın hastalarda uyum anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (76). Ülkemizde Tütüncü ve ark. yaptığı çalışmada erkek hastalarda, Kepenek Kurt ve Kandemir'in yaptığı çalışmada ise kadın hastalarda uyum yüksek bulunmuştur (79,82). Ülkemizde ART (antiretroviral

tedavi) alan HIV hastalarında yapılan çalışmada erkek hastalar daha uyumlu görülmüştür. Buna sebep olarak ülkemizde kadınların sosyo-kültürel durumunun zayıf olması HIV'den dolayı damgalamanın kadınları daha fazla etkilemesi düşünülmektedir (77). Genel olarak çalışmalarda farklı sonuçlara toplumlar arası kültürel farklılıklar neden olmuş olabilir. Çalışmamızda erkek hastalarda kadın hastalara göre hem MTUÖ-8 puanı hem de MPR yüksek olup cinsiyetler arasında olup bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedavi uyum ölçeklerine göre uyum dağılımında ise MPR'ye göre uyum dağılımında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuçlarla çalışmamızda erkek hastalarda tedavi uyumu kadın hastalara göre yüksek görülmüştür. Kadın hastaların çoğunluğunun ev hanımı olması ve eğitim durumlarının erkeklere göre daha düşük olması kadın hastaların tedavi uyumlarının düşük olmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca BAÖ'ye göre hesaplanan anksiyete puanının kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmasının kadın hastaların uyumlarının düşüklüğünde etken olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda yaş ile uyumun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyon, hiperlipidemi ve HIV tedavileriyle ilgili yapılan çalışmalarda yaşlı hastaların daha uyumlu olduğu görülmüştür. Kronik Hepatit B'de ilaç uyumu ile ilgili yapılan en büyük çalışmalardan olan Chotiyaputta ve ark.'ın çalışmasında 45 yaş üstü grupta tedavi uyumu daha iyi bulunmuş (68). Özyiğitoğlu ve ark.'ın Kronik Hepatit B'de tedavi uyumunu araştıran çalışmasında da benzer sonuç bulunmuştur. Tanı yaşı ve tedaviye başlama yaşı da uyumlu hastalarda yüksek bulunmuştur (83). Çalışmamızda 18-29 yaş grubunda uyum diğer yaş gruplarına göre düşük saptanmış olup diğer yaş grupları arasında anlamlı fark izlenmedi. Kronik Hepatit B genel olarak asemptomatik seyretmekte hasta son evreye kadar hastalığın ve komplikasyonlarının farkında olmayabilir. Genç hastaların sağlıkları ile daha az ilgili olmaları ve tedaviyi önemsememeleri uyumlarını azaltmış olabilir. Yaşlılar komplikasyonlarının farkında olup tedaviyi önemsemeleri nedeniyle tedavi uyumları daha yüksektir.

Hastaların şehir merkezi ve kırsalda yaşamalarının uyuma etkileri kısıtlı sayıda çalışmada araştırılmış olup Xu ve ark.'ın yaptığı çalışmada şehir merkezinde yaşayan hastaların kırsalda yaşayanlara göre tedavi uyumları daha yüksek görülmüş. Çin'de ekonomik olanaklarda ve sağlık hizmetlerine ulaşımında eşitsizlik olmasının bu durumda etkili olabileceği düşünülmüş (78). Zhang ve ark. tarafından Çin'de yapılan başka bir çalışmada ise ikamet ile uyum arasında ilişki bulunmamıştır (84). Çalışmamızda da

Zhang ve ark.'ın çalışmasına benzer şekilde hastaların kırsal veya şehir merkezinde ikametlerine göre uyumlarında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çin'de KHB hastalarında yapılan çalışmalarda sosyal güvence ile uyum arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (84,85). Xu ve ark.'ın çalışmasında şehir sigortalı olan hastalarda uyum yüksek saptanmıştır (78). Bu durum hastaların ikameti ile benzer sebebe bağlı düşünülmüş. Çalışmamızda sosyal güvencesi olmayan hastalarda uyum düşük görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Ülkemizde sosyal güvencesi olmayan hastalar tedaviye kendi imkanları ile ulaşamamasından dolayı ilacını temin edememiş olabilir. Ayrıca bu hastaların genel olarak düşük ekonomi seviyelerinde olmaları sağlık ile ilgili durumlarına yeterince önem vermemelerine sebep olmuş olabilir.

Hastaların eğitim durumları ve okur-yazarlıklarının olup olmaması uyum ile ilişkilendirilmiştir. Tütüncü ve ark. eğitim durumu yükseldikçe uyumunun arttığını göstermiş ancak istatistiksel olarak anlamlı saptamamış (82). Xu ve ark. benzer şekilde eğitim seviyesinin arttıkça uyumun yükseldiğini göstermiştir (78). Chotiyaputta ve ark.'ın çalışmasında eğitim durumu ile uyum arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (81). Bizim çalışmamızda okur-yazar olmayan hastalarda uyum anlamlı şekilde düşük saptanmış olup lise-üniversite seviyesinde ilkokul-ortaokul seviyesine göre uyum azalmaktadır. Okur-yazar olmayan hastaların sağlık okuryazarlığı düzeylerinin de düşük olması beklenmektedir. Bundan dolayı tedavi uyumlarının düşük olması beklenebilir. Eğitim seviyesi yükselen kişilerde ise tedavinin zararlı olduğunu düşünme, ilaç yan etkilerinden korunmak isteme gibi sebeplerden dolayı tedavi uyumu azalabilir.

Tedavi uyum ile medeni durum arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda ilişki saptanmamıştır (80,83,84). Çalışmamızda da literatürle benzer bir sonuç çıkmış olup medeni durum ile uyum arasında ilişki saptanmamıştır.

Ülkemizde tedavi uyumu ile çalışma durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcut olup Sayiner ve ark.'ın diyabetli hastalarda yaptığı çalışmada emekliler çalışmayanlara göre daha uyumlu bulmuştur. Emekli hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olması bunda olası sebep olarak düşünülmüştür (80). Kronik Hepatit B hastalarında tedavi uyumunu araştıran çalışmalarda Tütüncü ve ark. çalışan grupta işsiz gruba göre uyumu daha yüksek bulmuştur. İşsiz grupta maddi koşulların ve hastalık hakkında bilgi seviyesinin eksik olması nedeni ile uyum düşük bulunmuş olması ön planda düşünüldü (82). Özyiğitoğlu ve ark. ise çalışmayan grupta emeklilerin ev hanımlarına göre uyumlarının daha yüksek olduğunu bulmuştur (83). Çalışmamızda hastaların çalışma durumuna göre uyumları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmayan grup olan işsiz, emekli ve ev hanımı grupları kendi aralarında ayrı olarak değerlendirildiğinde ev hanımlarının uyumlarının emeklilere göre düşük olduğu görüldü. Emekli hastaların yaş ortalamasının yüksek ve sağlıkları ile ilgilerinin fazla olması gibi nedenler ev hanımlarına göre tedavi uyumlarının yüksek olmasında etken olmuş olabilir.

Hastaların sigara, alkol gibi alışkanlıklarının tedavi uyumu ile ilişkisi literatürde az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Ülkemizden de bir çalışma dahil olmak üzere üç çalışmada KHB hastalarında sigara ve alkol kullanımı ile uyum arasında ilişki saptanmamıştır (83,85,86). Sadece Li ve ark. alkol kullanan hastalarda uyumun daha düşük olduğunu göstermiştir. Çalışma HBV ilişkili HCC gelişen hastalarda yapılmış ve doktorlar bu hastalarda alkol kullanımı ile önerilerde bulunmuştur. Doktorun alkol kullanımı ile ilgili uyarılarına uyan hastaların uyumla ilgili önerilere de uyması uyumun daha yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (85). Çalışmamızda MTUÖ-8'e göre uyum sigara kullanmayan grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Alkol kullanımına göre MTUÖ-8 uyumu değerlendirildiğinde alkol kullanan grupta uyumun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Sigara, alkol gibi zararlı alışkanlıkları olan kişiler sağlıkları ile ilgili konularda ilgisiz olabilir. Tedavi uyumlarının düşük olmasında bu durum etken olabilir.

Hastaların ek kronik hastalıklarının olması ve ek ilaç kullanmaları tedavi uyumlarını etkileyebilir. Literatürde KHB hastalarında bu durumun incelendiği çalışmalarda hastaların kronik hastalıklarının olması tedavi uyumu ile ilişkilendirilememiştir (83). Chotiyaputta ve ark.'ın yaptıkları çalışmada hastaların kullandıkları ek ilaçlarla uyum arasında ilişki saptanmamıştır (81). Xu ve ark. tarafından Çin'de yapılan başka bir çalışmada ilaç sayısının özellikle ikiden fazla olduğu durumlarda uyumun azaldığını gösterilmiştir (78). İlaç sayısının artması tedavi rejiminde karmaşıklık yaratması ve unutmayı arttırması gibi nedenlerle tedavi uyumunu azaltabilir. Özyiğitoğlu ve ark.'ın ülkemizde yaptığı çalışmada ek ilaç sayısının artmasının uyum üzerinde pozitif etkisi olduğunu göstermiştir (83). Literatürde farklı sonuçlar çalışmaların tasarımı ve farklı coğrafyalarda yapılmaları ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda tedavi uyumu ile ek kronik hastalık bulunması ve ek ilaç kullanımı ile tedavi uyumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı. İki veya daha fazla kronik hastalığı olanların uyumları gözlemsel olarak yüksek görülürken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Farklı sonuçlara rağmen kronik hastalığı olan, ek ilaç kullanımı olan hastalarda ilaç uyumuna dikkat edilmesi tedavinin basitleştirilmesi, ilaç sayısının azaltılması gibi nedenler için diğer branşlarla görüş

alışverişinde bulunulması gerekmektedir. Hastalara kullandıkları oral antivirallerin yan etkileri ve diğer ilaçlarla olası etkileşimleri hakkında bilgi vermek tedavi uyumunu arttırmak için etkili olabilir.

Hastalığın ve tedavinin süresinin, uyumu etkileyebileceği düşünülmüştür. Birçok hastalıkta yapılan çalışmada tedavi süresi arttıkça uyumun azaldığı gösterilmiştir. Diabetes mellituslu hastalarda uyumu araştıran bir çalışmada hastalık süresi 1-5 yıl olanlara kıyasla on yıldan fazla olanlarda tedavi uyumu anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (80). Kronik Hepatit B hastalarında hastalığı öğrenme zamanı ve tedavi başlama zamanı arasında diğer kronik hastalıklardan farklı olarak daha uzun süre olabilir. Tedavi başlama endikasyonlarının farklı olması ve hastaların tedavisiz takibinin mümkün olması bu süreyi artırmaktadır. O yüzden KHB hastalarında uyumu araştıran çalışmalarda hastalık süresi ve tedavi süresi ayrı faktörler olarak araştırılmıştır. Chotiyaputta ve ark. 2011 yılında tedavi süresi 18 aydan fazla olan hastaların uyumlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (68). Ülkemizde Tütüncü ve ark. benzer şekilde 12 aydan fazla tedavi alanlarda uyumu daha yüksek bulmuştur (82). Bu sonuçlarda hastalığın ve tedavinin ciddiyetini anlayamama etkili olmuş olabilir. Tedavi uyumları ilk başlangıçta bu yüzden düşük olabilir. Çalışmamızda hastalığı bilme süresi ve tedavi süresi ile tedaviye uyum karşılaştırıldığında hastalığı bilme süresinin artması ve tedavi süresinin uzun olması durumunda tedaviye uyumun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Uyum oranının hastalığı öğrenmenin ilk beş yılında en yüksek olduğu görüldü. Tedavinin ilk iki yılında uyum oranları daha yüksekken altı yıldan sonra uyum anlamlı şekilde azalmaktaydı. Hastalığın belirgin semptomlarının olmaması ve ilacın hasta tarafından fark edilen belirgin olumlu bir etkisinin olmaması hastanın yıllar içinde tedavi uyumlarını azaltabilmektedir.

Hastaların kullandıkları tedaviler, uyumlarını etkileyebilir. İlaç yan etkisi nedeni ile ilacı bırakma veya atlama tedavi uyumunu azaltan önemli faktörlerden biridir. Kronik Hepatit B hastalarında güncel kullanılan ETV, TDF ve TAF preparatları belirgin yan etkileri olmaması ve yüksek direnç bariyerleri nedeni ile bu noktada diğer tedavilerden ayrılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu tedavileri kullanan hastalarda tedavi uyumlarının diğer tedavileri kullananlara göre yüksek bulunmuştur. Chotiyaputta ve ark. ile Wung ve ark. lamivudin tedavisi dışında başka bir antiviral kullanan hastalarda uyumun daha yüksek olduğunu göstermiştir (68,76). Lamivudin tedavisi kullanan hastaların uyumları daha uzun süredir tedavi alıyor olmaları nedeni ile düşmüş olabilir. Ayrıca birinci basamak tedavide lamivudin artık önerilmemesi nedeni bu tedaviyi alan hastaların

düzenli kontrole gelmediği ve bundan dolayı tedavilerini düzenli almıyor olabilecekleri düşünülebilir. Tedavi gruplarına göre uyumun araştırıldığı çalışmada Han ve ark. lamivudin, telbivudin ve adefovir grubunda entekavir ve tenofovir grubuna kıyasla uyumun anlamlı şekilde düşük olduğunu göstermiştir. Sonuçla alakalı etken olarak entekavir ve tenofovir grubunda yan etki gelişmesinin daha düşük olması ön planda tutulmuştur (87). Çalışmamızda hastalar ağırlıklı olarak tenofovir ve entekavir etken maddeli tedavileri almakta olup tenofovir tedavisi alanlarda uyum entekavir alanlara göre düşük görülmüş olup MPR'ye göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmazken MTUÖ-8'e göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Tenofovir yan etki riskinin entekavire göre az da olsa fazla olmasının bu durumda etkili olabileceği düşünüldü.

Hastaların daha önce oral antiviral tedavi almalarından dolayı uyumları etkilenmiş olabilir. Chotiyaputta ve ark. ile Li ve ark.'ın yaptıkları çalışmalarda KHB hastalarında daha önce oral antiviral tedavi almanın uyum üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir (81,85). Çin'de yapılan iki çalışmada daha önce oral antiviral tedavi alan hastalarda uyumun daha düşük olduğu tespit edilmiştir (76,88). Ülkemizde Tütüncü ve ark. daha önce oral antiviral tedavi alan hastalarda daha yüksek uyum saptamıştır. Uyumun yüksek olmasının olası sebebi olarak daha önce oral antiviral tedavi alan hastaların hastalığın ve tedavinin ciddiyeti hakkında daha iyi bilgisi olması öne sürülmüştür (82). Çalışmalardaki farklı sonuçlar çalışma coğrafyalarının farklı olması, hastaların eğitim düzeylerinin farklı olması etkili olmuş olabilir. Çalışmamızda daha önce antiviral tedavi kullanma durumuna göre MPR'ye göre uyumu değerlendirildiğinde daha önce oral tedavi alanların uyumsuz olma oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi.

Literatürde kısıtlı sayıda çalışmada ailede KHB veya karaciğer hastalığı öyküsü olmasının uyum üzerindeki etkisi araştırılmış olup çalışmalarda bu özelliklerin uyum üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (76,85). Çalışmamızda ailede KHB ve karaciğer hastalığı öyküsü olan hastaların uyumlarının daha düşük olduğu gözlemlenmiş olup bu fark MPR'ye göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Aile öyküsü olan hastaların hastalığı bilme ve tedavi alma sürelerinin daha fazla olması beklenmektedir. Bu sebepten dolayı bu hastaların tedavi uyumlarının daha düşük olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar yüksek oranda biyopsi sonucu ile tedavi başlanan hastalar olup tedavi öncesi biyopsi sonucunun uyuma etkisini ülkemizde Özyiğitoğlu ve ark.'ın çalışmasında incelenmiştir. Sonuçta hastaların başlangıç HAİ skorları ve fibrozis skorlarının tedavi uyumuyla bir ilişkisi saptanmamıştır (83).

Çalışmamızda da benzer şekilde bir sonuç bulunmuştur. Hastaların biyopsi sonucu ile tedavi uyumları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Kronik Hepatit B’de kullanılan güncel oral antivirallere yüksek direnç bariyeri nedeni ile direnç gelişmesi beklenmemektedir. Tedavi uyumsuz hastalarda viral supresyon kalkarak replikasyon tekrar hızlanmaktadır. Tam tersi şekilde tedavi uyumlu hastaların HBV DNA baskılanmasının olması beklenmektedir. Literatürdeki kısıtlı sayıda çalışmada başlangıç ve güncel HBV DNA ile tedavi uyumunun ilişkisi araştırılmıştır. Sogni ve ark. Fransa’da yaptıkları çalışmada oral antiviral hastalarda viral supresyonda tedavi uyumunun etkisini araştırmıştır. Güncel HBV DNA <12 IU/mL olan hastalarda tedavi uyumu daha yüksek bulunmuştur (89). Özyiğitoğlu ve ark. tedavi uyumlu grupta HBV DNA baskılanma oranının daha yüksek olduğunu saptamıştır (83). Çalışmamızda tedavi uyumlu grupta HBV DNA baskılanmasını istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Sonuç olarak viral supresyonun devamı için tedavi uyumu önemli bir faktördür. HBV DNA yükselmesi olan hastalarda tedavi uyumunun değerlendirilmesi önemli bir noktadır. Hastalara bu konuda gerekli bilgi ve eğitimin verilmesi uyumu artırmak için etkili olabilir.

Kronik Hepatit B hastalarında diğer kronik hastalıklarda olduğu anksiyete ve depresyon gibi durumlar gelişmesi sıklıkla beklenmektedir. Anksiyete ve depresyon hastaların tedavi uyumunu bozabilmektedir. Ülkemizde Kurt ve Kandemir’in yaptığı çalışmada KHB hastalarında psikometrik testlerle tedavi uyumu ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastaların anksiyete ve depresyon puanı arttıkça tedavi uyumu daha yüksek görülmüştür. Aynı çalışmada hastaların büyük oranda uyumsuz olması sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmüştür (79). Li ve ark. Çin’de yaptıkları çalışmada anksiyete ile tedavi uyumu arasında ilişki saptamamıştır (85). Çalışmamızda hastaların BAÖ’ye göre hesaplanan anksiyete puanları arttıkça MPR ve MTUÖ-8 puanının ve uyum oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan korelasyon analizinde BAÖ puanı ile MTUÖ-8 puanı ve MPR arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır.

Literatürde MTUÖ-8 puanı ve MPR arasındaki ilişki ile ilgili çalışma görülmemiş olup çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Her iki uyum ölçümünün kendine göre uyum için bazı avantaj ve dezavantajları bulunmakta olup uyumun net değerlendirilebilmesi için ankete dayalı bir ölçüm olan MTUÖ-8 ve eczane kayıtlarına dayalı bir ölçüm olan MPR’nin beraber kullanılması düşünülebilir.

6. SONUÇ

Kronik Hepatit B küresel eliminasyon çalışmalarına rağmen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Kürün henüz sağlanamaması ve oral antiviral tedavi dışında viral baskılamayı sağlayan bir yaşam biçimi değişikliği ve tedavisi olmaması diğer kronik hastalıklardan ilaç uyumunun önemi açısından ayırmaktadır.

Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen hastalarda tedavi uyumunu ve uyumu etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

Elde ettiğimiz verilere göre kullandığımız ölçeklerden biri olan MTUÖ-8 ile orta-yüksek uyum oranı %64,2 saptanmış olup literatürdeki çalışmalara göre yüksek bir oran saptanmıştır. Diğer uyum ölçeği olan MPR ile saptanan uyumsuz hasta oranı %52,9 ile literatürdeki diğer çalışmalara göre düşük görülmüştür. Çalışmamızda ortalama MPR literatürle uyumlu saptanmıştır. Medication Possession Ratio'ya göre uyum oranı ile ortalama MPR arasındaki uyumsuzluk çalışmadaki MPR 0,8-0,9 arasında olan hasta sayısının fazlalığı ile ilişkilendirilmiştir. Medication Possession Ratio ile uyumun hastaların kendilerini değerlendirdikleri anket çalışmalarına göre daha düşük olması beklendiğinden çalışmamızdaki uyum oranı literatürle genel olarak uyumlu düşünülmüştür. Yaptığımız korelasyon çalışmasında her iki ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle tedavi uyumu arttıkça viral baskılamının devam etmesi ve uyumlu hastalarda HBV DNA'nın tekrarlayan testlerde tespit edilemeyen seviyede kalması tedavi uyumunun önemini ortaya koymaktadır.

Kadınlarda MTUÖ-8'e ve MPR'ye göre tedavi uyumu düşük saptanırken sadece MPR'ye göre bu durum istatistiksel olarak anlamlı görüldü.

Hastalığı öğrenme ve tedavi süresi beş yılın üstündekilerde her iki ölçeğe göre tedavi uyumu daha düşük görüldü.

Her iki ölçeğe göre tedavi uyumları düşük olan hastaların güncel HBV DNA düzeyinin 100 IU/mL üstünde olması istatistiksel olarak anlamlı izlendi.

Beck Anksiyete Ölçeğine göre anksiyete puanı yüksek olan hastaların tedavi uyumları istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Anksiyete puanı (BAÖ) ile tedavi uyum ölçek skorları (MTUÖ-8, MPR) arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç olarak hastaların tedavi uyumlarını her vizitte (3-6 ay) değerlendirmek özellikle tespit edilebilir HBV DNA düzeyleri olan hastalarda tedavi uyumunu sorgulamak önem arz etmektedir.

Tedavi uyumunda hasta bazlı anket çalışması ile beraber eczane kayıtlarının değerlendirilmesi uyumu doğru tespit açısından etkili olabilir. Anket çalışmaları ile tedavi uyumu olduğunda yüksek saptanabileceğinden dolayı MPR gibi eczane kayıtlarının değerlendirildiği uyum ölçüm yöntemlerinden birinin kullanılması önceliklendirilebilir.

Tedavi uyumu kadınlarda, hastalığı öğrenme ve tedavi süresi beş yılın üstündekilerde, BAÖ puanı yüksek olanlarda ve güncel HBV DNA düzeyi 100 IU/mL'nin üstünde olanlarda diğer hasta gruplarına göre daha sık değerlendirilmelidir. Bu gruplarda tedavi uyumu konusunda daha dikkatli olunması optimal tedavi uyumuna ulaşmak için yardımcı olacaktır.

Tedavi uyumu hasta temelli bir durum olsa da hekim tedavi uyumunda önemli rol oynamaktadır. Hastaların tedavi uyumlarını değerlendirmek, tedaviye uyumsuzluk görülen durumlarda sebeplerin araştırılması ve tedavi uyumunun düzeltilmesi hekime düşen önemli görevlerdendir.

7. KAYNAKLAR

1. Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. New Approaches to Chronic Hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(1):55-69.
2. Jeng WJ, Papatheodoridis G V, Lok ASF. Hepatitis B. *The Lancet*. 2023;401(10381):1039-1052.
3. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(S5):S45-S55.
4. Global Hepatitis Report 2024 Action for Access in Low- and Middle-Income Countries. World Health Organization; 2024.
5. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988;61(10).
6. Lok ASF. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1682-1683.
7. Organization WH. Preventing perinatal hepatitis B virus transmission: a guide for introducing and strengthening hepatitis B birth dose vaccination. Published online 2015.
8. Gust ID. Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia. *Gut*. 1996;38(Suppl 2):S18-S23.
9. World Health Organization. Hepatitis B. Accessed August 3, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
10. Zhao H, Zhou X, Zhou YH. Hepatitis B vaccine development and implementation. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(7):1533-1544.
11. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. 2004;11(2).
12. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2018;392(10161):2313-2324.
13. Organization WH. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization; 2003.
14. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999;21(6):1074-1090.
15. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology*. 2009;49(S5):S13-S21.
16. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(2):351-366.

17. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015;479-480:672-686.
18. Gavilanes F, Gonzalez-Ros JM, Peterson DL. Structure of hepatitis B surface antigen. Characterization of the lipid components and their association with the viral proteins. *Journal of biological chemistry*. 1982;257(13):7770-7777.
19. Kato H, Orito E, Gish RG, et al. Characteristics of hepatitis B virus isolates of genotype G and their phylogenetic differences from the other six genotypes (A through F). *J Virol*. 2002;76(12):6131-6137.
20. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2009;373(9663):582-592.
21. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(11):1020-1026.
22. 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(12):2212-2219.
23. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*. 1985;151(4):599-603.
24. 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(10003):1546-1555.
25. Favero MS, Bolyard EA. Microbiologic considerations. Disinfection and sterilization strategies and the potential for airborne transmission of bloodborne pathogens. *Surg Clin North Am*. 1995;75(6):1071-1089.
26. Villarejos VM, Visoná KA, Alvaro GD, Antonio RA. Role of Saliva, Urine and Feces in the Transmission of Type B Hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 1974;291(26):1375-1378.
27. Gerberding JL. The infected health care provider. *N Engl J Med*. 1996;334(9):594-595.
28. Alter HJ, Houghton M. Clinical Medical Research Award. Hepatitis C virus and eliminating post-transfusion hepatitis. *Nat Med*. 2000;6(10):1082-1086.
29. Navabakhsh B, Mehrabi N, Estakhri A, Mohamadnejad M, Poustchi H. Hepatitis B virus infection during pregnancy: transmission and prevention. *Middle East J Dig Dis*. 2011;3(2):92.

30. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2006;332(7537):328-336.
31. Szmunes W, Much MI, Prince AM, et al. On the role of sexual behavior in the spread of hepatitis B infection. *Ann Intern Med*. 1975;83(4):489-495.
32. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. *Epidemiol Rev*. 2006;28(1):112-125.
33. Huang CF, Lin SS, Ho YC, Chen FL, Yang CC. The Immune Response Induced by Hepatitis B Virus Principal Antigens. 2006;3(2).
34. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol*. 2007;85(1):16-23.
35. Koziel MJ. Immunology of viral hepatitis. *Am J Med*. 1996;100(1):98-109.
36. Van Hecke E, Paradijs J, Molitor C, et al. Hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocyte responses in patients with acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 1994;20(4):514-523.
37. Hayashi N, Mita E. Involvement of Fas system-mediated apoptosis in pathogenesis of viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 1999;6(5):357-365.
38. Rosenberg W. Mechanisms of immune escape in viral hepatitis. *Gut*. 1999;44(5):759-764.
39. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507-539.
40. Cornberg M, Lok ASF, Terrault NA, et al. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference‡. *J Hepatol*. 2020;72(3):539-557.
41. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398.
42. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Care and Treatment for People with Chronic Hepatitis B Infection.; 2024.
43. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D Viruses. *Manual of Clinical Microbiology: Tenth Edition*. 2022;2-2:1659-1676.
44. Bowden S. Laboratory diagnosis of hepatitis B infection. *Hepatitis B Virus*. Published online 2002:145-159.
45. Chen CH, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Hung CH, Lu SN. Correlation of quantitative assay of hepatitis B surface antigen and HBV DNA levels in asymptomatic hepatitis B virus carriers. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(11).

46. Özacar T, Sayıner A. Hepatit B Virusu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri; 2017:1670-1688.
47. Decker RH. Hepatitis B virus: diagnosis. Zuckerman AJ, Thomas HC eds. Viral Hepatitis: Scientific Basis and Clinical Management. Published online 1993:79-180.
48. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology*. 2000;31(2):488-495.
49. Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. *J Hepatol*. 2003;39(SUPPL. 1):31-35.
50. Chevaliez S, Rodriguez C, Pawlotsky JM. New Virologic Tools for Management of Chronic Hepatitis B and C. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1303-1313.e1.
51. Bowden S. New directions in molecular diagnostics for hepatitis B: serum and tissue-based diagnostics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:S311-S314.
52. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2007;47(4):598-607.
53. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-689.
54. Desmet VJ, Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis [Hepatology 1981;1:431–435]. *J Hepatol*. 2003;38(4):382-386.
55. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-526.
56. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-1325.
57. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167-185.
58. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-283.

59. Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;63(1):284-306.
60. O'Brien C, Moonka D. Antiviral Chemotherapy for Viral Hepatitis. *Viral Hepatitis*. Published online 1999:251-316
61. Krastev ZA. The "return" of hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2006;12(44):7081.
62. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(12):2715-2725.
63. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B Virus Resistance to Nucleos(t)ide Analogues. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1593-1608.e2.
64. Yuen MF, Fung J, Wong DKH, Lai CL. Prevention and management of drug resistance for antihepatitis B treatment. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(4):256-264.
65. Timmreck TC, Randolph JF. Smoking cessation: clinical steps to improve compliance. *Geriatrics*. 1993;48(4):63-66.
66. Leupkar R V. Patient adherence: A "risk factor" for cardiovascular disease. The Framington Study. *JAMA*. 1971;215:1617-1625.
67. Jimmy B, Jose J. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice. *Oman Med J*. 2011;26(3):155-159.
68. Chotiyaputta W, Peterson C, Ditah FA, Goodwin D, Lok ASF. Persistence and adherence to nucleos(t)ide analogue treatment for chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2011;54(1):12-18.
69. Morisky DE, Dimatteo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: response to authors. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(3):255-257.
70. Aşıl RH, Gözüm S, Çapık C, Morisky DE. Reliability and validity of the Turkish form of the eight-item Morisky medication adherence scale in hypertensive patients. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2014;14(8).
71. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-897.
72. Güleç H, Sayar K, Özkorumak E. Somatic symptoms of depression. *Turk Psikiyatri Derg*. 2005;16(2):90-96.
73. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother*. 1998;12(2):163.

74. Ford N, Scourse R, Lemoine M, et al. Adherence to Nucleos(t)ide Analogue Therapies for Chronic Hepatitis B Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun.* 2018;2(10):1160-1167.
75. Allard N, Dev A, Dwyer J, Srivatsa G, Thompson A, Cowie B. Factors associated with poor adherence to antiviral treatment for hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2017;24(1):53-58.
76. Wang L, Chen P, Zheng C. Poor adherence is a contributor to viral breakthrough in patients with chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist.* Published online 2018:2179-2185.
77. Yildiz Sevgi D, Gunduz A, Altuntas Aydin O, et al. Adherence to antiretroviral therapy in Turkey: results from the ACTHIV-IST study group. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2017;33(12):1192-1198.
78. Xu K, Liu LM, Farazi PA, et al. Adherence and perceived barriers to oral antiviral therapy for chronic hepatitis B. *Glob Health Action.* 2018;11(1).
79. Kurt EK, Kandemir B. The Evaluation of the Relation Between Drug Compliance and Psychometric Tests in Chronic B Hepatitis Patients Who are Treated with Oral Antivirals. *Viral Hepatitis Journal.* 2019;25(3):92.
80. Sayiner ZA. Diabetes mellitusta morisky tedavi uyum ölçeği-8'in Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması ve hastalarda tedavi uyumunu gösteren faktörlerle ilişkisinin saptanması. Published online August 6, 2014. Accessed December 20, 2024. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/129956>.
81. Chotiyaputta W, Hongthanakorn C, Oberhelman K, Fontana RJ, Licari T, Lok ASF. Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs. *J Viral Hepat.* 2012;19(3):205-212.
82. Tütüncü EE, Güner R, Gürbüz Y, et al. Adherence to Nucleoside/Nucleotide Analogue Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B. *Balkan Med J.* 2017;34(6):540-545.
83. Ozyigitoglu D, Sevgi DY, Tahtasakal CA, Oncul A, Gunduz A, Dokmetas I. Adherence to Treatment with Oral Nucleoside/Nucleotide Analogs in Patients with Chronic Hepatitis B. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital.* 2022;56(4):543.
84. Zhang L, Tian J, Xu D, Liu Y, Zhang Z. Trajectory and predictors of adherence to Nucleos(t)ide analogues medication among patients with chronic hepatitis B. *Heliyon.* 2024;10(19):e38485.

- 85.** Li Y, Chen A, Wang H, et al. Treatment adherence to nucleos(t)ide analogs in Chinese patients with hepatitis b virus-related hepatocellular carcinoma: A single-center cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:1729-1738.
- 86.** Abu-Freha N, Tailakh MA, Fich A, et al. Adherence to Anti-Viral Treatment for Chronic Hepatitis B. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1922.
- 87.** Han SH, Jing W, Mena E, et al. Adherence, persistence, healthcare utilization, and cost benefits of guideline-recommended hepatitis B pharmacotherapy. *J Med Econ*. 2012;15(6):1159-1166.
- 88.** Peng J, Yin J, Cai S, Yu T, Zhong C. Factors associated with adherence to nucleos(t)ide analogs in chronic hepatitis b patients: Results from a 1-year follow-up study. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:41-45.
- 89.** Sogni P, Carrieri MP, Fontaine H, et al. The role of adherence in virological suppression in patients receiving anti-HBV analogues. *Antivir Ther*. 2012;17(2):395-400.

8. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Hepadnavirüs partiküllerinin Şematik diyagramla gösterilmesi.....	3
Şekil 2. Hepatit B virüsünün genom yapısı	4
Şekil 3. Hepatit B virüsünün yaşam döngüsü	5
Şekil 4. Hepatit B enfeksiyonu prevalansı, 19-49 yaş arası, 2005.....	6
Şekil 5. Akut HBV enfeksiyonunda serolojik göstergelerin seyri	15
Şekil 6. Kronik HBV enfeksiyonunda serolojik göstergelerin seyri	16



Tablo 1. Kronik Hepatit B klinik fazlar.....	13
Tablo 2. METAVIR Karaciğer biyopsi skorlama sistemi.....	17
Tablo 3. Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak), Histolojik aktivite indeksi.....	18
Tablo 4. Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak), Kronisite indeksi.....	19
Tablo 5. Fibrozisi değerlendirmede kullanılan bazı non-invaziv testler.....	19
Tablo 6. Hastaların cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımları.....	28
Tablo 7. Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımları.....	29
Tablo 8. Hastaların sigara, alkol, ilaç kullanımı ve kronik hastalık durumu.....	30
Tablo 9. Hastaların KHB ve tedavi öyküleri, biyopsi ve HBV DNA sonuçları.....	31
Tablo 10. Hastaların biyopsi ve HBV DNA sonuçlarına göre dağılımları.....	32
Tablo 11. Hastaların MTUÖ-8, MPR ve BAÖ puanlarına göre dağılımları.....	33
Tablo 12. Cinsiyete göre MTUÖ-8, MPR ve BAÖ puanları.....	33
Tablo 13. Beck Anksiyete Ölçeği puanına göre MTUÖ-8 puanının değerlendirilmesi....	34
Tablo 14. Beck Anksiyete Ölçeği puanına göre MPR'nin değerlendirilmesi.....	34
Tablo 15. Sosyodemografik özelliklere göre MTUÖ-8 uyum dağılımı.....	36
Tablo 16. Sosyodemografik özelliklere göre MPR uyum dağılımı.....	37
Tablo 17. Sigara, alkol, kronik hastalık ve ek ilaca göre MTUÖ-8 uyum dağılımı.....	38
Tablo 18. Sigara, alkol, kronik hastalık ve ek ilaca göre MPR uyum dağılımı.....	39
Tablo 19. KHB ve tedavi öykülerine göre MTUÖ-8 uyum dağılımı.....	40
Tablo 20. KHB ve tedavi öykülerine göre MPR uyum dağılımı.....	41
Tablo 21. Hastaların biyopsi ve HBV DNA sonuçlarına göre MTUÖ-8 uyum dağılımı.....	42
Tablo 22. Hastaların biyopsi ve HBV DNA sonuçlarına göre MPR uyum dağılımı.....	43
Tablo 23. Yaş, MPR, MTUÖ-8 ve BAÖ puanı arasındaki ilişki.....	44

9. EKLER DİZİNİ

Sayfa No

EK-1: Sosyodemografik veri formu.....	65
EK-2: MTUÖ-8 Tedavi Uyumu Formu.....	66
EK-3: Beck Anksiyete Ölçeği.....	67
EK-4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	68



11. EKLER

EK-1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU					
Hasta Numarası:	Dosya No:			Tarih:	
Adı Soyadı					
Yaş:	Cinsiyet	Kadın		Erkek	
Boy:	Kilo:		VKİ:		
İkamet	Büyükşehir	Şehir	İlçe Merkezi		Köy
Sosyal Güvence	SGK	Yeşil kart	Özel sigorta		Yok
Eğitim Durumu	Okur-yazar değil	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite
Meslek:					
Çalışma Durumu	Çalışmıyor	Emekli	Mevsimlik	Masa Baş	Bedensel
Medeni Durum	Bekar	Evli	Boşanmış/Eşi vefat etmiş		
Kiminle Yaşıyor	Tek	Aile ile	Aile dışında başka kişi		
Sigara	Yok	Bırakmış	Tek tük	Haftada 1 Paket	Günde 1 Paket
Alkol	Yok	Nadiren	Haftada bir kadeh	Günde bir kadeh	
Kronik Hastalıklar	Hipertansiyon	Diyabet	Kalp hastalığı	KOAHAstım	
	Diğer:				
Düzenli kullandığımız ilaçlar:					
Kaç yıldır Hepatit B hastalığımız var:					
Ailede Hepatit B hastası var mı?	Yok	Var	Varsa yakınlığı:		
Ailede karaciğer sirozu veya karaciğer kanseri var mı?	Yok	Var	Varsa yakınlığı:		
Şu an kullandığımız ilacın ismi:					

EK-2

MTUÖ-8 Tedavi Uyum Formu		
1. İlacınızı almayı unuttuğunuz olur mu?	Evet	Hayır
2. Unutmak dışında son 2 hafta içinde ilaçlarınızı atladığınız gün oldu mu?	Evet	Hayır
3. Aldığınız zaman kötü hissetmeniz nedeni ile ilacı almayı kesintiye uğrattığınız veya bıraktığınız oldu mu?	Evet	Hayır
4. Seyahat ettiğiniz veya evden ayrıldığınız zaman ilacı yanınızda taşımaya bazen unutmursunuz?	Evet	Hayır
5. Dün ilacınızı aldınız mı?	Evet	Hayır
6. Belirtileriniz olmadığı için ilacı bıraktığınız oldu mu?	Evet	Hayır
7. Her gün ilacı kullanmak zorunda olduğunuz için ilacı sürekli kullanma konusunda rahatsız hissettiğiniz olur mu?	Evet	Hayır
8. İlacınızı almayı hatırlamakta ne kadar sıklıkta zorluk yaşarsınız? (Bir şıkkı işaretleyiniz)	A. Hiç/Nadiren B. Arada bir C. Bazen D. Genellikle E. Her zaman	
MTUÖ-8 Puanı		

EK-3**BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ**

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih: .../.../.....

Son bir (1) haftadır aşağıdaki belirtilerin sizi ne oranda etkilediğini uygun kutucuğa (x) koyarak belirtiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde (Pek etkilemedi)	Orta düzeyde (Katlanabildim)	Ciddi düzeyde (Çok zorlandım)
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

BECK-A Skoru:

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağına çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız**

ARAŞTIRMANIN ADI:

Kronik Hepatit B hastalarında tedavi uyumu ve uyumu etkileyen faktörlerin araştırılması

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Kronik Hepatit B hastalarında anket yöntemi ile tedavi uyumunun değerlendirilmesi ve uyumsuzlukta etkili olan faktörlerin araştırılması planlanmıştır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

- 1- Kronik Hepatit B tanılı olmak
- 2- En az 12 aydır oral antiviral tedavi almak
- 3- 18 yaşından büyük 80 yaşından küçük olmak

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü (*Hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.*)

Bilgilendirilmiş onam formunun imzalanması sonrasında Sosyo-demografik veri formu (hasta bilgi formu), tedavi uyum anket formu ve Beck anksiyete ölçeği formu hasta tarafından doldurulacak

GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının, vb.).

- 1-Onam formunu imzalamak
- 2- Anket formlarını uygun şekilde doldurmak

Bu koşullara uymadığınız takdirde araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı250..... dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre12 ay.....dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

(örn, çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilir olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)

- | |
|---|
| 1-İlacın düzenli kullanılmamasına bağlı olarak mevcut tedavilere direnç gelişebilir. |
| 2-Uyumu etkileyen faktörlerin ortaya koyulması ve bunların düzeltilmesi hastalığın ilerlemesini ve tedaviye karşı direnç gelişimini engelleyebilir. |

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

(gözlenebilecek istenmeyen etkiler, karşılaşılabilecek sorunlar (alerji, enfeksiyon, baş ağrısı, bayılma, morarma vb.)

- | | |
|----|----|
| 1- | 3- |
| 2- | 4- |

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Çalışma programını aksatmanız

İLGİ MEVZUAT GEREĞİNCE GEREKİYORSA, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VE/VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK ULAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARA İLİŞKİN ÖDEMELERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖDEME PLANI HAKKINDAKİ BİLGİLER

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir)

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığımızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz.

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİR MİYİM?

Araştırmaya katılımınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “[Kronik Hepatit B hastalarında tedavi uyumu ve uyumu etkileyen faktörlerin araştırılması] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TELEFON		
TARİH		