



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALAR VE İNAKTİF HEPATİT B
TAŞIYICILARINDA DEPRESYON, ANKSİYETE DÜZEYLERİ
VE YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özge YİĞİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof.Dr. Onur URAL

KONYA-2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ''

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALAR VE İNAKTİF HEPATİT B
TAŞIYICILARINDA DEPRESYON, ANKSİYETE DÜZEYLERİ
VE YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özge YİĞİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM
DALI

Danışman
Prof.Dr. Onur URAL

KONYA-2015

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : ÖZGE YİĞİT

Uzmanlık Dalı

: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Tez Danışmanı

: Prof. Dr. Onur Ural

Tezin Adı

: Kronik Hepatit B'li Hastalar ve İnaktif Hepatit B Taşıyıcılarında Depresyon, Anksiyete Düzeyi ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Araştırma Görevlisi Dr. ÖZGE YİĞİT hazırlamış olduğu tezini ...19.01.2015 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ:

TEZ BAŞARILI (X)

TEZ BAŞARISIZ ()

Jüri

Prof. Dr. Onur Ural

S.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi
Prof. Dr. Onur URAL
Enf. Hast. ve Kli. Mik. A.D.
Dip. Tes. No: 50325

Jüri

Yrd. Doç. Dr. Şua Sumer

S.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi
Yrd. Doç. Dr. Şua SUMER
Enf. Hast. ve Kli. Mik. A.D.
Dip. Tes. No: 107312

Jüri

Yrd. Doç. Dr. İbrahim Enayman

Yrd. Doç. Dr. İbrahim ENAYMAN
N.E.D. Enf. Hast. ve Kli. Mik. A.D.
Dip. Tes. No: 107312

I. TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği destek, gösterdiği yakın ilgi ve katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Onur URAL'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen Yrd. Doç. Dr. Şua SÜMER ve Yrd. Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR hocalarıma, istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Lütfi Saltuk DEMİR hocama ve tezimin psikiyatrik kısmında yardım ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Özkan GÜLER hocama sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez hazırlık aşamamda daima yanımda olan asistan arkadaşlarım Eda KARADOĞAN ve Ayşe TORUN'a, klinik sekreterimiz Yavuz BAKİ'ye, tüm hemşire arkadaşlarıma ve manevi desteklerinden dolayı sevgili annem Naile ALBAYRAK, babam Cemal ALBAYRAK, abim Aydın ALBAYRAK'a ve eşim Ömer Faruk YİĞİT'e sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL ve GRAFİK DİZİNİ	iv
TABLO DİZİNİ	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Hepatit B Virus	3
2.2.1. HBV moleküler yapısı:	3
2.2.2. Replikasyon (Şekil 2.3):	6
2.2.3. Genotipleri:	8
2.2.4. HBV mutantları (fenotipik varyantlar):	10
2.2.5. Direnç özellikleri	11
2.2.6. Bulaş Yolları	11
2.2.6.1. Perinatal-vertikal bulaş	12
2.2.6.2. Horizontal bulaş	13
2.2.6.3. Cinsel yolla bulaş	13
2.2.6.4. Kan yolu ile bulaş	14
2.2.7. Epidemiyoloji	15
2.2.7.1. Ülkemizde HBV Epidemiyolojisi	19
2.2.8. Patogenez	21
2.2.9.1. Akut Hepatit B	22
2.2.9.2. Fulminan Hepatit	23
2.2.9.3. Kronik Hepatit B	23
2.2.10. Tanı	28
2.2.11. Tedavi	37
Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Kimler Tedavi Edilmelidir?	38
Siroz Olmayan Hastalarda Tedavi	38
2.3. Hepatit B Enfeksiyonu Ve Psikiyatrik Bozukluklar	45
2.4. Depresyon ve Anksiyete	47

2.5. Yaşam Kalitesi (Quality of life, QOL).....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	55
5. ETİK KURUL ONAYI	56
6. SONUÇLAR.....	57
7. TARTIŞMA.....	68
8. ÖZET.....	74
SUMMARY	75
9. EKLER.....	76
10. KAYNAKLAR	82
11. ÖZGEÇMİŞ.....	86

III. ŞEKİL ve GRAFİK DİZİNİ

Şekil 2.1. HBV viriyonun şematik yapısı	4
Şekil 2.2. HBV genomik yapısı.....	5
Şekil 2.3. Viral replikasyon siklusu.....	6
Şekil 2.4. HBV'nin major genotiplerinin dünyadaki dağılımı.....	9
Şekil-2.5. Dünyada HBV coğrafik dağılımı.....	17
Şekil-2.6. Genel popülasyonda HBV prevelansı: HBsAg	18
Grafik-2.1. Ülkelere göre HBsAg pozitif kişilerin tahmini sayısı.....	18
Grafik-2.2. Ülke genelinde 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HBV vakalarının yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı	20
Grafik 2.3. Akut hepatit B enfeksiyonunda serolojik göstergeler	33
Grafik 2.4. Kronik hepatit B enfeksiyonunda serolojik göstergeler.....	33
Grafik 6.1. Hasta, taşıyıcı ve kontrol grubunda SF-36 skorları	65

IV. TABLO DİZİNİ

Tablo 6.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri	59
Tablo 6.2. Hastaların klinik özellikleri	61
Tablo 6.3. Gruplar arası anksiyete puanlarının karşılaştırılması	62
Tablo 6.4. Gruplar arası anksiyete risklerinin karşılaştırılması	62
Tablo 6.5. Gruplar arası depresyon puanlarının karşılaştırılması	63
Tablo 6.6. Gruplar arası depresyon risklerinin karşılaştırılması.....	63
Tablo 6.7. HAD-A ve HAD-D ile cinsiyet arasındaki ilişki	64
Tablo 6.8. Çalışma Gruplarının SF-36 Skorlarının Karşılaştırılması	67

V. SİMGELER ve KISALTMALAR

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome

ADF: Adefovir

ALT: Alanin-transferaz

ALP: Alkalen fosfataz

ARFI: Acoustic radiation force impulse

AST: Aspartat- transferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

cccDNA: Kovalan kapalı sirküler DNA

CMV: Cytomegalovirus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein Barr Virus

EIA: Enzyme immunoassay

ENT: Entekavir

ERG: Emosyonel Rol Güçlüğü Altölçeği

FDA: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

FF: Fiziksel Fonksiyonlar Altölçeği

FibroScan: Transient elastografi

FRG: Fiziksel Rol Güçlüğü Altölçeği

HAD: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (Hospital Anxiety and Depression Scale)

HAD-A: HAD-Anksiyete alt skalası

HAD-D: HAD-Depresyon alt skalası

HAİ: Histolojik Aktivite İndeksi

HBcAg: Hepatit B core antijeni

HBeAg: Hepatit B early antijen

HBsAg: Hepatit B surface antijeni

HBV: Hepatit B virus

HCC: Hepatoselüler karsinoma

HCV: Hepatit C Virus

HDV: Hepatit D Virus

HGV: Hepatit G Virus

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HRQOL: Health related quality of life

HSV: Herpes Simplex Virus
GGT: Gamma-glutamil transpeptidaz
GS: Genel Sağlık Altölçeği
IU: Internatinal Unit
i.v: İntravenöz
KF-36: Kısa Form-36 (SF-36: Short Form-36)
KHB: Kronik Hepatit B
kPa: Kilopascal
LAM: Lamivudin
MCS: Mental Component Scale (Mental komponent skalası)
µg: Mikrogram
MR: Magnetik rezonans
MRE: Magnetik rezonans elastografi
MS: Mental Sağlık Altölçeği
PCS: Physical Component Scale (Fiziksel komponent skalası)
PEG-IFN: Pegile İnterferon
pgRNA: pregenomik RNA
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
SF: Sosyal Fonksiyonlar Altölçeği
SİYAK: Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi
TLB: Telbivudin
TNF: Tenofovir
TSH: Tiroid stimulan hormon
TTV: Transfusion-Transmitted Virus
USG: Ultrasonografi
V: Vitalite (Canlılık) Altölçeği
VA: Vücut Ağrısı Altölçeği
VZV: Varisella Zoster Virus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B; akut ve kronik hepatit yapan, dünyada ve Türkiye’de siroz, hepatosellüler kanser (HCC) gibi ciddi komplikasyonlara neden olan bir viral enfeksiyondur.

Kronik viral hepatitli hastalar genellikle asemptomatiktir. Ancak bazı hastalarda nonspesifik şikayetler görülebilir. Diğer kronik hastalarda olduğu gibi anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar; endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir.

Kronik viral hepatitlerin takip ve tedavisi sırasında psikiyatrik belirtilere sıklıkla rastlanmaktadır. Kronik hepatit B’li hastalarda ve inaktif hepatit B taşıyıcılarında ailede enfeksiyonun başka kişilerde bulunması, enfeksiyonun kazanıldığı süre, ek hastalık öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ve günlük yaşamında hastalığa bağlı sorunların olması olguların duygusal durumunu ve yaşam kalitesini etkilemektedir.

Çalışmamıza Ağustos 2013 - Ağustos 2014 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran, 100 kronik hepatit B ve 100 inaktif hepatit B taşıyıcılığı olan hasta ile 100 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmamızda kronik hepatit B’li hastalar ve inaktif hepatit B taşıyıcılarında sağlıklı kontrol grubuna göre anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırılmasını, HBV enfeksiyonu olan kişilerin takip ve tedavisi sırasında multidisipliner yaklaşımların gerekliliğinin gösterilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Hepatit karaciğerin akut veya kronik inflamasyonudur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hepatitin en önemli nedenleri viral etkenlerdir. Viral hepatite en sık neden olan etkenler hepatit A, B, C, D, E viruslarıdır.

Hepatit virusları, genomik yapısı, replikasyon döngüsü ve klinik özellikleri açısından farklılık gösteren 5 ayrı virus ailesinin üyesidirler. Bunlar dışında 1995-1996 yıllarında iki bağımsız virus araştırma grubu tarafından hepatit G virusu (HGV) adı verilen yeni bir hepatit virusu bulunduğu bildirildi. Genomik olarak hepatit C virusa (HCV) benzeyen bu virus Flaviviridae familyasında sunuldu. G hepatit virusu transfüzyon sonrası akut veya kronik hepatite neden olabilir. Nadiren fulminan hepatit olgularında rapor edilmiş olmasına rağmen, G hepatit virusunun karaciğer hasarı yapmasındaki rolü tam olarak gösterilmedi. Bunların dışında diğer organ ve sistemlerde enfeksiyon oluşturan ve nadiren sarılığa sebep olan viruslar da bulunur. Bunlar Herpes Simplex Virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV), Transfusion-Transmitted Virus (TTV), Varisella Zoster Virus (VZV), Human Immunodeficiency Virus (HIV), kızamık, kızamıkçık, Cocksackie B, adenovirus, enterovirus, parvovirus B19 ve arbovirusler gibi viruslardır (1,2).

2.1. Tarihçe

Viral hepatitler, ilk defa milattan önce beşinci yüzyılda tanımlandı. Kan ve kan ürünleri yoluyla salgınlara neden olduğu 1883 yılında Almanya, Bremen'de çiçek aşılması sırasında bildirildi. Yirminci yüzyılın ilk yarısında kızamık ve kabakulak immün profilaksisi amacıyla plazma verilen kişilerde, insan serumu içeren sarı humma aşısı yapılan askerlerde ve kontamine iğnelerin kullanıldığı kliniklerde tedavi gören hastalarda sarılık salgınları görülmeye başlandı. II. Dünya Savaşı sırasında kan transfüzyonu yapılan askerlerde önemli sorunlara neden oldu (3,4).

Hepatit B virus (HBV) ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında "Avusturalya (Au) Antijeni" olarak rapor edildi. Tüm virionun elektron mikroskopik görüntüleri 1970 yılında saptanarak "Dane Partikülleri" adını aldı (4).

2.2. Hepatit B Virusu

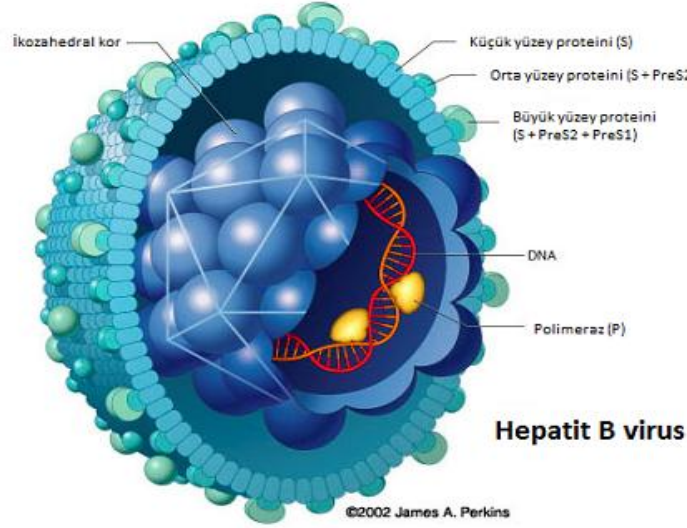
HBV, akut hepatit, fulminan hepatik yetmezlik, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomaya (HCC) kadar değişen karaciğer hastalıklarına yol açabilen bir virustur (5).

Dalak, kemik iliği, lenf bezleri, vasküler yapılar, böbrekler, sinir sistemi, cilt, kan mononükleer hücreleri gibi ekstrahepatik yapıları enfekte edebilir (6).

2.2.1. HBV moleküler yapısı:

HBV; küçük DNA virusları olan Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus familyasında yer alır. Sadece insan ve şempanzeleri enfekte eder. Viral DNA, hepatit B core antijeni (HBcAg) ve bunu çevreleyen hepatit B surface antijeni (HBsAg)'den oluşan 42 nanometre (nm) çapında yuvarlak ve zarflı bir virustur. Hepatositlere tropizmi ile karaciğerde çoğalır ve klinik olarak hepatit oluşturur. Kısmen çift sarmal halkasal DNA genomu vardır (3, 6).

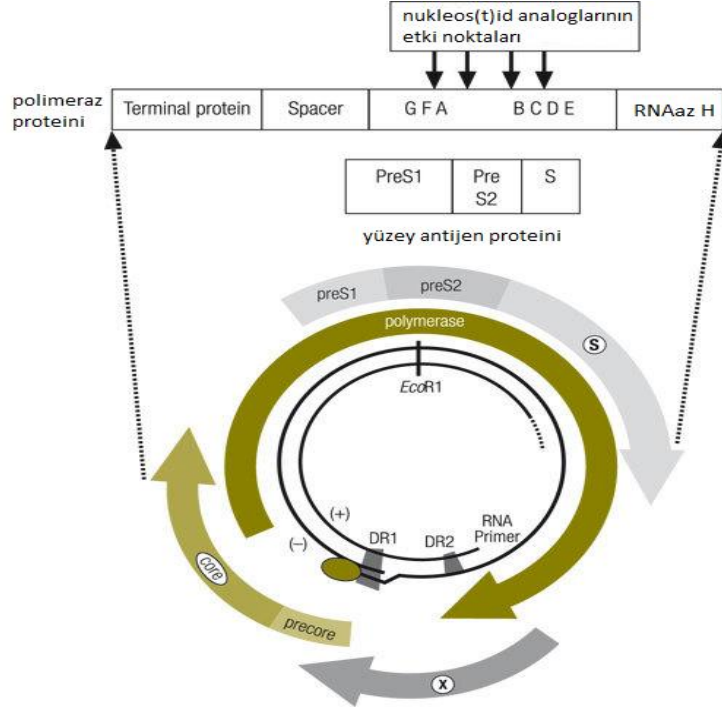
Konak hücreden kazanılan lipid zarf üzerinde üç formda viral yüzey antijeni (HBsAg) bulunur; bunlar büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleridir. Virusun kapsidi 27 nm çapında ve ikozahedral simetridedir. Çekirdek antijeni (HBcAg), viral genom ve polimeraz enzimi bulunur. HBV ile enfekte hastaların kanında elektron mikroskobu ile üç farklı viral partikül gösterilmiştir. Bunlardan 'Dane Partikülü'' olarak adlandırılan 42-47 nm çapındaki yuvarlak yapı tam bir viriyon olup enfeksiyözdür (3, 7).



Şekil 2.1. HBV viriyonun şematik yapısı (7)

HBV'nin dört major geni mevcuttur (Şekil-2.2):

1. S geni: Pre-S1, Pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup virus yüzey veya zarf antijenini (HBsAg) kodlayan gendir. S proteini hepatositlerden salgınır ve hepatik hasarda önemli rol oynar. HBsAg'nin a, d, y, w ve r aminoasitlerinden a antijenik yapısı tüm HBsAg pozitif bireylerde mevcut olup, buna karşı oluşan anti-HBs nötralizan antikoru bağışıklığı sağlar. Diğer antijenik yapılar 'a' ortak olmak üzere, kombinasyonla HBsAg'nin dört alt tipini (*adw*, *ayw*, *adr*, *ayr*) oluşturur (6).



Şekil 2.2. HBV genomik yapısı (8)

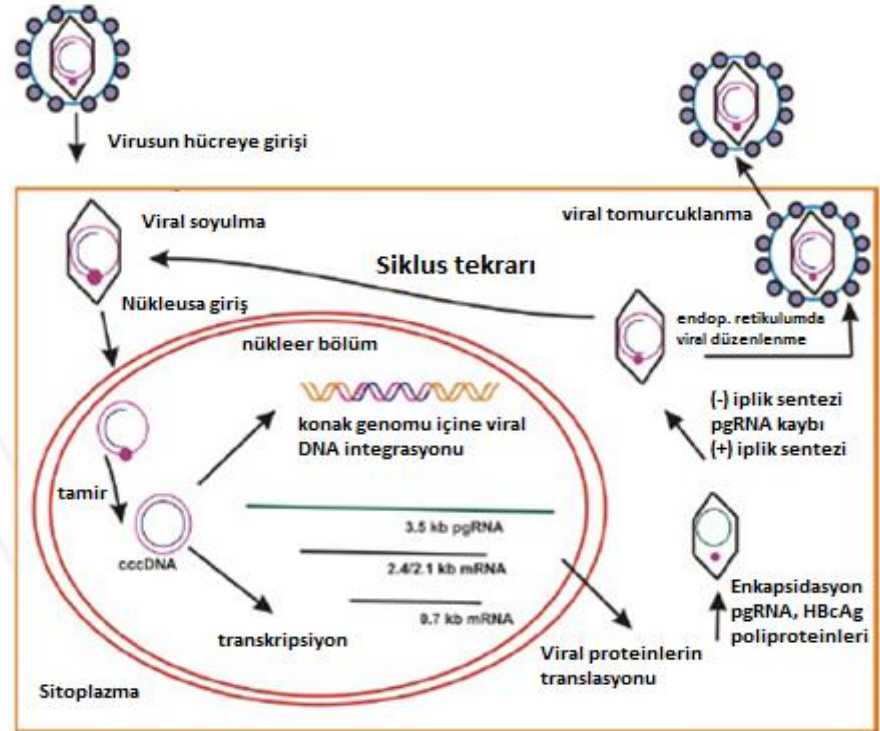
2. C geni: Kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toplanan hepatit B çekirdek antijen (HBcAg)'ini kodlar. HBcAg, sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden 'hepatit B early antijen (HBeAg) kodlanarak ekstraselüler bölgeye salınır. Bu yapılarda ayrıca kısa bir precore (pre C) başlangıç sekansı vardır. Hücrede precore sekansında translasyon başladığında, HBeAg salınımı başlar. Bu durum precore sekansının sinyal sekansı gibi davrandığını gösterir. Ekstraselüler alanda HBeAg solubl formdadır. C kodonunda translasyon başladığında, tam uzunluğa sahip C polipeptidi sentezlenip hücre içindeki kor partiküllerinde toplanır. HBeAg, replikasyonun ve enfeksiyözitenin göstergesidir. HBeAg negatif precore mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir (6).

3. P geni: P proteini=Pol (polimeraz) geni, viral genomun büyük bir kısmını (3/4) kaplar; C geninin karboksil ucu ile, S geninin tamamıyla ve X geninin amino terminali ile örtüşür. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar. DNA polimeraz, pregenomik RNA ile birlikte kor partikülünde toplanır ve pregenomik RNA'nın genomik DNA'ya dönüşmesi başlar (6).

4. X geni: Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir genidir (6).

2.2.2. Replikasyon (Şekil 2.3):

Viral tutunma ve hücre içine giriş için tanımlanmamış olan hepatosit reseptörü ile virusun preS proteini etkileşir. Tutunma sonrasında virus zarfı ile hücre membranı arasında füzyon oluşur. Nükleokapsid sitoplazmaya salınır. Kapsidin parçalanması ile viral genomik DNA ve polimeraz açığa çıkar. Bu aşamadan sonra viral DNA, konak hücre nükleusuna taşınır. Hepatit B virusu viriyonları baskın olarak, tüm negatif iplik ve kısmi olarak tamamlanmış pozitif iplikli çembersel DNA genomu taşımaktadır. Endojen DNA polimeraz ile kısa sarmalın eksik kısmı tamamlanır. Kovalan kapalı sirküler DNA (cccDNA) meydana gelir. Bu basamak viral genom replikasyonunda ilk ve en önemli aşamadır. cccDNA oluşumunun enfekte hepatositlerde virus inokülasyonundan sonraki ilk 24 saatte meydana geldiği saptanmıştır. cccDNA'nın yarı ömrü 14 - 50 gün kadardır. Hepatosit çekirdeğindeki cccDNA rezervuarı, HBV enfeksiyonunun persistansında en önemli faktördür (3, 9, 10).



Şekil 2.3. Viral replikasyon siklusu (11)

Replikasyon sırasında HBV DNA konak genomuna integre olmaz. Kalıp cccDNA'dan konak hücre RNA polimerazı ile viral mRNA'lar sentezlenir ve sitoplazmaya salınır. HBV'nin mRNA sentezini yöneten 4 promoter bölgesi vardır: PreC/C, Pre-S1, S ve X promoter'ları. 'Core promoter' bölgesi viral replikasyonun merkezidir ve pregenomik RNA (pgRNA) olarak adlandırılan 3,5 kilobite (kb)'lık en büyük RNA'yı sentezletir. pgRNA hem reverse transkripsiyonla viral genom sentezi için kullanılır, hem de diğer mRNA'lar gibi translasyona uğrayarak çekirdek proteini (HBcAg), HBeAg ve polimeraz proteinlerini sentezletir. Yüzey ya da zarf proteinleri (HBsAg) 2,1 kb ve 2,4 kb'lık subgenomik mRNA'lardan sentezlenir. Yüzey proteinleri nükleokapsidin zarf kazanması için gereklidir. Her üç yüzey proteini de glikozillenmiştir ve Dane partikülünde yer alırlar. L-HBsAg, çekirdek proteini ile etkileşerek pgRNA ve polimeraz enziminin paketlenmesini ve sitozol membranından tomurcuklanmayı sağlar. Hücreden dışarı salınamayan L-HBsAg, fazla miktarda sentezlendiğinde birikerek toksik etki yapar. Böyle hücreler patoloji kesitlerinde kronik hepatitin erken belirtisi olarak kabul edilen 'buzlu cam hücresi' görünümü verir (3, 10).

Hepadnaviral reverse transkriptaz enzimi, replikasyon aracısı olan pgRNA'yı kalıp olarak kullanır ve son ürün olarak viral DNA'yı sentezletir. Konak hücre sitoplazmasında virusun ters transkriptazı ile pozitif RNA iplikçiğinden negatif DNA iplikçiği sentezlenir. İçinde DNA sentezi süren viral kapsit endoplazmik retikulumdan geçerken yüzey proteinlerini taşıyan zarfla kaplanır. Zarfın kazanılması için L-HBsAg gereklidir. L-HBsAg endoplazmik retikulum zarına yerleşir, iç kısımda kalan bölümleri çekirdek proteinlerine bağlanır ve virus tomurcuklanarak hücre dışına salınır (3, 10).

HBV enfeksiyonunun enfekte hücrelerde sitopatik etki yapmaması viral sürekliliği sağlayan önemli faktörlerden biridir. Viral genomun transkripsiyonda aktif formu cccDNA'dır. Ters transkriptaz aktivitesi her replikasyon siklusunda viral mutantlar oluşturabilir. Hepatositlerin uzun yarı ömrü enfeksiyonun eliminasyonunu önleyici bir rol oynar (12).

2.2.3. Genotipleri:

HBV'nin genetik değişimlerle, bağışık yanıtla birlikte konağın genetik yapısına adaptasyon yeteneği, A'dan H'ye kadar büyük harflerle gösterilen sekiz farklı genotip oluşumuna yol açmıştır. Bu genotipler karaciğer hastalığının şiddeti ve antiviral tedavilere yanıtla ilişkili olarak farklı coğrafi dağılımlar göstermektedirler. HBV genotip A ve D tüm dünyada yaygınken, genotip B ve C daha çok Asya'da bulunur. Genotip D, Akdeniz ülkeleri ve Hindistan'da sık görülürken, Kuzey Avrupa ve Amerika'da daha nadir görülür. Genotip E Batı ve Orta Afrika ile sınırlıdır. Genotip F Alaska, Güney ve Orta Amerika'da bulunur ve muhtemelen Kızılderili nüfusundan kaynaklanır. Genotip G'nin dağılımı hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Japonya'da bulunmuştur ve her yerde olabilir. Genotip H, ABD'nin orta ve güney kesiminde bulunmuştur. Hindistan'da genotip A ve D çeşitli bölgelerde yaygınken, özellikle Hindistan'ın doğu kesimlerinde genotip C izlenir (6, 11, 13, 14).

Son zamanlarda iki yeni genotip; I ve J ileri sürülmüştür. Ancak bunların yeni genotipler olarak tanımlanması tartışmalıdır. Genotip I genotip A, C ve G'nin kompleks bir rekombinasyonudur. Filogenetik olarak insan ve maymun genotipleri arasında konumlandırılmış olan genotip J ise, Japonya'nın Okinawa kentinde yaşayan ancak 2. Dünya Savaşı sırasında Borneo'da yaşamış olan, 88 yaşında hepatitli bir hastadan izole edilmiştir (11, 14). HBV'nin major genotiplerinin dünyadaki dağılımı Şekil 2.4'te görülmektedir.

Genotip	Serotip	Coğrafik dağılım
A (A1 - A6)	adw2	Afrika, Avrupa, ABD, Avustralya
B (B1 - B9)	adw2, ayw1	Güneydoğu Asya, Çin, Japonya
C (C1 - C16)	adw2, ayr, adrq-, adrq+	Güneydoğu Asya, Çin, Kore Japonya, Polonezya, Avustralya
D (D1 - D7)	ayw2,3 and 4	Akdeniz Bölgesi, Ortadoğu, Doğu Avrupa, Hindistan
E (SY)	ayw4	Batı ve Orta Afrika
F (F1 - F4)	adw4q-	Güney Amerika, Orta Amerika, Alaska, Polonezya
G (SY)	adw2	Avrupa, Kuzey Amerika
H (SY)	adw4	Orta Amerika, Meksika, Güney Amerika
I (SY)	adw	Vietnam, Laos, Hindistan
J (SY)		Japonya

SY: Henüz bulunan subgenotip yok

Şekil 2.4. HBV'nin major genotiplerinin dünyadaki dağılımı (11)

Genotip B ve C, vertikal bulaşın başlıca bulaş yolu olduğu yüksek endemisite gösteren alanlarda daha sık görülür. Diğer genotiplere ise horizontal ya da cinsel temasla bulaşın daha sık görüldüğü bölgelerde rastlanılmaktadır. Türkiye’de yapılan çalışmalarda akut ve kronik HBV enfeksiyonlu olgularda hemen tümüyle, sorumlu genotipin D olduğu bulunmuştur (13).

Hepatit B virusu, HBsAg'nin yapısal farklılıklarına göre ise serotip ya da subtiplere ayrılmıştır. HBsAg'nin tüm HBV kökenlerinde ortak olan ‘a’ determinantı dışında iki determinantı daha tanımlanmıştır. Biri 122. aminoasitte olup ‘d’ (lizin) ya da ‘y’ (arjinin) özgülüğünde, diğeri ise 160. aminoasitte ve ‘w’ (lizin) yada ‘r’ (arjinin) özgülüğündedir. Bu üç determinantın kombinasyonları ile dört ana subtip oluşur: adr, adw, ayr ve ayw. ‘w’ determinantının 127. pozisyonundaki aminoasite göre dört ayrı tipinin bulunmasıyla subtipler sekize, ‘q’ determinantının saptanmasıyla da dokuza ulaşmıştır. Bu subtipler: ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, adrq+, adrq- subtipleridir. Serolojik subtiplerin saptanması enfeksiyon kaynağının belirlenmesi yönünden önem taşır (13).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda genotip D ve subtip ayw2'nin baskın olduğu saptanmıştır (15, 16).

2.2.4. HBV mutantları (fenotipik varyantlar):

Fenotipik varyantlar seçici baskıya yanıt olarak ortaya çıkar. HBV mutantlarının gelişimi sıklıkla cccDNA'nın persistansı ve HBV'nin yüksek replikasyon hızı, hata eğilimli reverse transkriptaz temelli yaşam döngüsü gibi viral faktörlerle ilişkilidir. Antiviral tedaviye uyum, immün yanıt, artmış hepatik inflamasyon ve konağın genetik yapısı ise konağa ait risk faktörlerdir (11).

HBV enfeksiyonu yüksek miktarda virion üretimi ve yıkımı ile karakterizedir. Replikasyonun ilaçlar ya da immün sistem tarafından baskılanmadığı dönemlerde günde yaklaşık 10^{11} virion meydana geldiği tahmin edilmektedir (17).

HBV ile enfekte kişilerde enfeksiyon yılı arttıkça, viral popülasyonda mutant virusların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Deneysel olarak HBV'nin mutasyon hızı, her enfeksiyon yılında 10.000 nükleotidde 1 nükleotid olarak hesaplanmıştır. Bu mutasyon hızı diğer DNA viruslarından 10-100 kat daha fazladır. Kronik uzun süreli bir enfeksiyon olan HBV enfeksiyonunda viral replikasyon hızının ve reverse transkriptaz hata oranının yüksek olması, popülasyon içinde mutant virusların zamanla birikmesine neden olur. Antiviral tedavi verilmesi ile birlikte, 'wild type' virusa göre replikasyon üstünlüğü olan mutant virusların seleksiyonu virusun yeni koşullara hızla uyumunu sağlamaktadır (3).

Bazal core promoter mutasyon ve pre-core mutasyon gibi 2 önemli HBV mutasyonu farklı sonuçlarla ilişkili bulundu. Bazal core promoter mutasyonu, HBV'nin bazal core bölgesinde A1762T, G1764A çift yer değiştirme olmasıdır. Kesitsel ve ileriye dönük bir çok çalışmada siroz ve HCC'nin artan riski ile ilişkili bulundu (11).

2.2.5. Direnç özellikleri:

HBV, 30-32 C° sıcaklıkta saklandığında en az 6 ay, -20 C°'de ise 15 yıl enfektivitesini korur. Virus; eter ve asit etkisinde (pH 2,4) 6 saatte, 98 C°'de bir dakikada veya 60 C°'de 10 saatte enfektivitesini yitirmektedir. Fakat HBsAg'nin stabilitesi virusun stabilitesi ile paralel değildir. HBsAg, %0,25'lik sodyum hipoklorit varlığında 3 dakikada antijenitesini ve enfektivitesini yitirir. Serum içerisindeki virusun enfektivitesi; kaynatmakla 2 dakikada, otoklavda 121 C°'de ve 0,5 atm basınç altında 20 dakikada, 160 C°'de kuru sıcak hava ile 1 saatte kaybolmaktadır (3, 18).

HBV oda ısısında %2 sulu gluteraldehitte 5 dakikada, %80 etil alkol ile 11 C°'de 2 dakikada inaktive olur. Kanda bulunan HBV, cansız yüzeyde en az 1 hafta kuruluğa dayanabilir (18).

HBV ile kontamine materyal %10'luk çamaşır suyu ile dezenfekte edilebilir. Diğer zarflı virüslerden farklı olarak deterjanlarla inaktive olmamaktadır (2).

2.2.6. Bulaş Yolları:

Dört önemli bulaş yolu bulunur:

1. Anneden bebeğe bulaş (perinatal-vertikal)
2. Enfekte kişilerle temas yoluyla bulaş (horizontal)
3. Seksüel temasla bulaş
4. Parenteral yolla kan ya da diğer enfekte sıvılarla temas yoluyla bulaş

Hava yolu ya da fekal-oral yolla enfeksiyon bulaşının olduğunu gösteren kanıt yoktur. Böcek, diğer vektörlerle, kontamine yiyecek ya da sularla geçişi olmaz (18).

HBV, enfeksiyonun bulaşma şekli, virüs yükü, dış ortamdaki stabilitesi ve diğer faktörler dikkate alındığında %3 - 30 oranında bulaştırıcıdır (19).

2.2.6.1. Perinatal-vertikal bulaş:

Perinatal geçiş, Güneydoğu Asya ve Uzak Doğu'nun hiperendemik bölgelerinde yaygındır, özellikle HBeAg de pozitif olan HBsAg taşıyıcı anneden geçiş sık görülür (18).

Vertikal bulaş sıklıkla doğum eylemi sırasında bebek vaginal kanaldan geçerken kan ve sekresyonların yutulması ile olur. Sezaryen sırasında anne kanı ile temas, plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması veya doğumdan sonra oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması bulaşa neden olabilir (19, 20).

HBeAg pozitif anneden bebeğe vertikal geçiş oranı % 70 - 90, HBeAg negatif / AntiHBe negatif anneden bebeğe geçiş oranı %25, HBeAg negatif / AntiHBe pozitif anneden bebeğe geçiş oranı %12'dir. HBV plasental doku ve vasküler endoteli de enfekte edebilir. HBV DNA, ayrıca enfekte erkeklerin spermelerinde de bulunur ve baba ile çocukların viral sekansları arasında homoloji olduğu saptanmıştır. HBV foliküler sıvı ve overleri enfekte edebilir. Çalışmalar maternal yüksek HBV DNA seviyelerinin embriyoya geçişi arttırdığını desteklemektedir (21).

Profilaksi yapılmadığında anneden bebeğe geçiş yoluyla bulaşan HBV enfeksiyonlarında çocukların kronik hepatit B olma ihtimali %90'ın üzerindedir (19, 20, 22).

İntrauterin bulaş, yenidoğanın periferik venöz kanı veya kord kanında HBsAg ya da HBV DNA'nın saptanmasıdır. Erken embriyonik evrede spermeler ya da maternal oositlerden kaynaklanabilir (21). İntrauterin bulaş oranı %5 - 10 gibi düşüktür (19, 20).

HBsAg anne sütü örneklerinin %72'sinde tespit edildi. Özellikle annede meme başı çatlağı varsa geçiş olabilir. Ancak daha önce yayınlanan çalışmalar bu yolla geçişi desteklememektedir (21).

HBsAg pozitif anneden doğan bebeğin ilk 72 saatte aşılması önerilir, emzirmede sakınca yoktur (19).

2.2.6.2. Horizontal bulaş:

Horizontal geçişin mekanizması henüz netlik kazanmamıştır. Kan bulaşmış sekresyonlar ya da tükürük ile mukoza ya da sağlam olmayan cildin uzun dönemli, sık temasları sonucu oluşabilir. Deneysel çalışmalar HBsAg pozitif tükürüğün ancak insan ısırığı ile subkutan dokuya ya da dolaşıma geçerse enfeksiyon oluşturduğunu gösterir. Anne ve çocuk, kardeşler, arkadaşlar arası yakın temaslarda, küçük cilt sıyrıkları, ısırıklar ya da oyuncak veya eşya paylaşımı ile bulaş olabileceği gösterildi (23).

HBV, en az 7 gün boyunca çevresel yüzeyler üzerinde canlı kalabilir. Biberonlar, oyuncaklar, tıraş makinesi, yemek kapları, hastane ekipmanları gibi cansız nesneler aracılığıyla mukoz membran veya açık cilt yaralarına temas yoluyla HBV inokülasyonu oluşabilir (18).

Aile içinde, küçük çocuklara bulaş olduğunda diğer faktörler bulunamadığında horizontal bulaş öne çıkmaktadır. Horizontal bulaşta enfeksiyonun kronikleşme riski %8-15'tir. Ülkemizde en yaygın geçiş yolu horizontal yoldur (19, 24, 25).

2.2.6.3. Cinsel yolla bulaş:

HBsAg pozitif kişiyle, korunmasız cinsel temas HBV bulaşında önemlidir. Human immunodeficiency virus / acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS), genital herpes, sifiliz gibi başka bir cinsel yolla bulaşan enfeksiyonun olması HBV bulaşını kolaylaştırır (19).

Homoseksüel erkekler yüksek risk altındadır. Cinsel aktivite süresi, cinsel partner sayısı, eşlik eden diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı HBV enfeksiyon riskini artıran faktörlerdir (26).

2.2.6.4. Kan yolu ile bulaş:

Tüm vücut salgı ve sekresyonlarında HBsAg bulundu. Yalnızca kan, semen ve menstürel sıvılarda bulaştırıcı olduğu gösterildi. Enfekte vücut sıvıları ile perkutan ya da mukozal temas sonrası bulaş oluşur (18).

-Taranmamış kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu (hemofili, talasemi hastaları vb.),

-Diş fırçası, tıraş bıçağı, ustura, enjektör (intravenöz uyuşturucu alışkanlığı) gibi aletlerin ortak kullanımı,

-Kalıcı dövme, hemodiyaliz, akupunktur yapılması sırasında steril olmayan enjeksiyon iğnelerinin ortak kullanımı, dental aletlerin ortak kullanımı,

-Bütünlüğü bozulmuş deriye, açık deri lezyonlarına HBV ile enfekte bireyin kan ve vücut sıvılarının teması gibi durumlar risk yaratır (19).

İmmünglobulinler, ısı ile muamele edilmiş plazma protein fraksiyonu, albümin ve fibrinolizin güvenli olarak değerlendirilmektedir (18).

Kan transfüzyonu yoluyla bulaş önceleri önemli bir bulaş yolu iken, günümüzde gelişmiş tanısal testler ve HBV enfeksiyonu için ileri tarama testleri sayesinde dramatik olarak azalmıştır. Kontamine iğne ile perkutan temas sonrası yılda 8-16 milyon HBV enfeksiyonu meydana gelmektedir (27).

HBV enfeksiyonu için yüksek riskli kişiler;

-Kan ve kan ürünleri, patoloji materyalleri ile çalışan laboratuvar personelleri, hemodiyaliz ünitesi çalışanları, diş hekimleri, cerrahlar,

-Parenteral ilaç bağımlılığı olanlar

-Çoklu partneri olan heteroseksüel erkek ve kadınlar ile homoseksüel erkekler

-HBV taşıyıcılığı olan cinsel partner ve ev içi temaslılar

-HBV ile enfekte anneden doğan infantlar

-Bazı kan ürünü alıcıları (konjenital koagülasyon defektli hastalar vb)

-Hemodiyaliz hastaları

-HBV'nin yüksek endemik olduğu bölgelerde doğan çocuklar (19, 28).

Yakın zamanda yapılan bir olgu bildiriminde, insan ısırığına bağlı HBV bulaşından bahsedilmiş ve insan ısırmasının bir bulaş yolu olabileceği desteklenmiştir (20).

Yüksek endemik bölgelerde en sık geçiş perinatal dönem ya da okul öncesi dönemde olurken, orta endemik bölgelerde perinatal ya da horizontal yolla bulaş sıktır. Düşük endemik bölgelerde en sık HBV enfeksiyonu, erken erişkin dönemde i.v. ilaç kullanımı ya da korunmasız cinsel ilişki yoluyla kazanılır. Geçiş yollarının önemli klinik etkileri vardır. Enfeksiyon perinatal ya da okul öncesi dönemde kazanıldıysa kronik hepatit B gelişme olasılığı çok yüksektir (27).

Hepatit B virüs enfeksiyonuna bağlı ölümlerin %21 kadarında virusun perinatal dönemde ve %48'inde de 5 yaş altında alındığı belirtilmektedir. Enfeksiyon kaynağı olguların %35'inde tespit edilemez (18, 29).

2.2.7. Epidemiyoloji:

Dünyada 2 milyar kişinin HBV ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400 milyon kronik HBV enfeksiyonu olgusu bulunduğu ve her yıl yaklaşık 500 bin - 700 bin kişinin HBV' ye bağlı hastalıklar sonucu yaşamını kaybettiği tahmin edilmektedir (30).

Kronik HBV enfeksiyonunun prevelansı dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik gösterir. Dünya genelinde HBV enfeksiyonunun prevelansı, yüksek (HBsAg prevelansı $\geq 8\%$), orta (HBsAg prevelansı $2\% - 7\%$) ve düşük endemisite (HBsAg prevelansı $< 2\%$) olarak sınıflandırılabilir (26, 31).

1. Yüksek endemisite:

Sahra - altı Afrika, Güney - doğu Asya, Çin ve Alaska'da hastalık yüksek endemiktir. Bu bölgelerde toplumun %70 - 95'inin HBV ile karşılaştığının serolojik kanıtı vardır. Enfeksiyon en sık bebeklik ve çocukluk çağında ortaya çıkar. Çocuklarda enfeksiyon sıklıkla asemptomatik seyreder, akut HBV enfeksiyonu

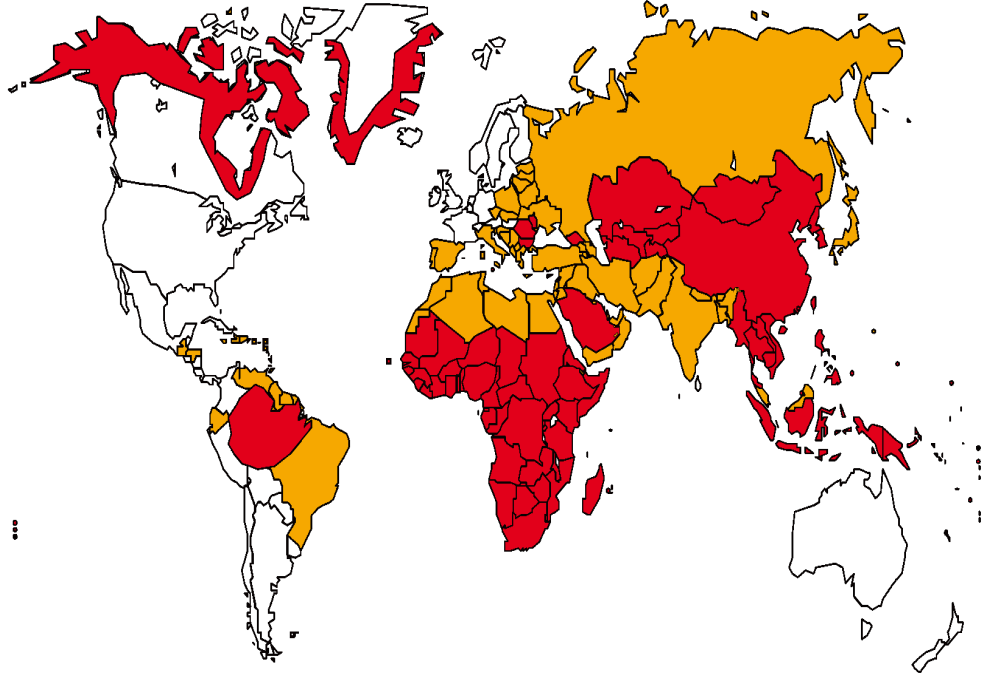
nadir görülür. Erişkin dönemde ise kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer kanseri oranları yüksektir (26).

2. Orta endemisite:

HBV, Doğu ve Güney Avrupa, Orta Doğu, Japonya ve Güney Amerika'nın bir bölümünde orta endemiktir. Toplumun %10 - 60'ı HBV ile karşılaşmış ve %2 - 7'si kronik taşıyıcıdır. Enfeksiyon genellikle adölesan ve erişkin dönemlerde bulaştığı için bu bölgelerde HBV ile ilişkili akut hastalık sık görülür. Bu bölgelerde bebeklik, erken çocukluk ve adölesan dönemlerde de bulaşlar olabilir (26).

3. Düşük endemisite:

Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Kuzey ve Batı Avrupa, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi gelişmiş ülkelerde HBV endemisitesi düşüktür. Toplumun %0.5 - 2'si kronik taşıyıcıdır. Bu bölgelerde HBV enfeksiyonları en sık intravenöz (i.v.) ilaç bağımlıları, homoseksüel erkekler, sağlık çalışanları, düzenli kan transfüzyonu ve hemodiyaliz alan hastalar gibi yüksek risk gruplarında adölesan ve genç erişkin dönemde görülür (20, 26) (bakınız Şekil 2.5, Şekil 2.6, Grafik 2.1).

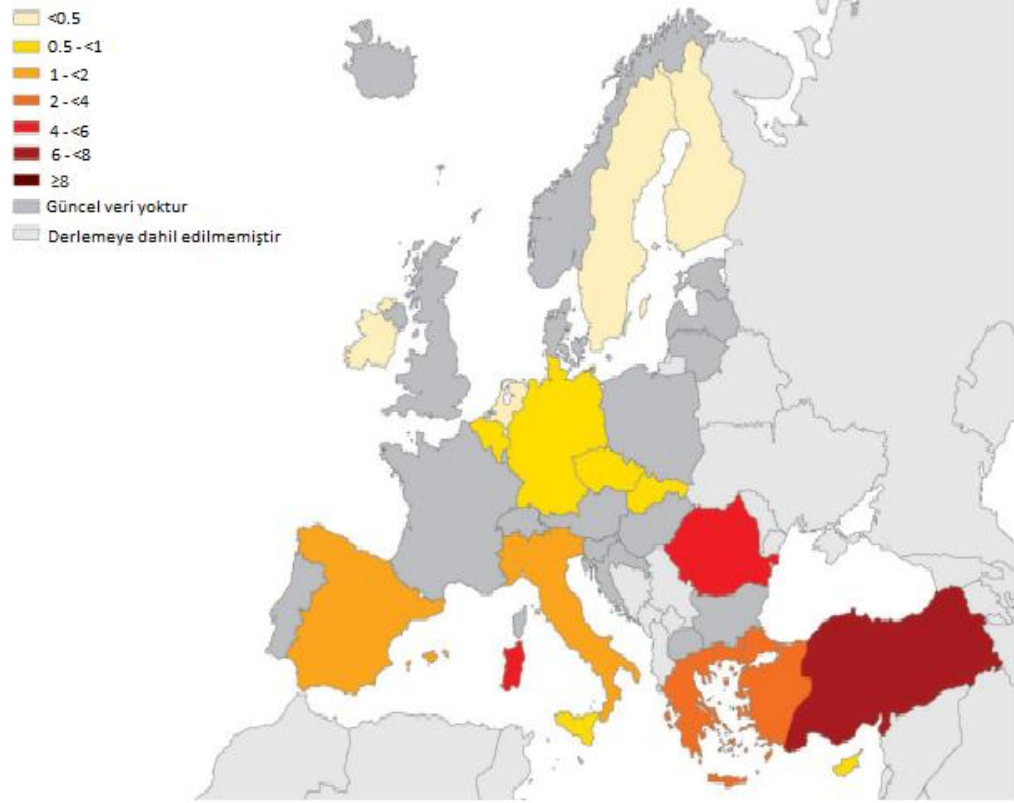


Şekil 2.5. Dünyada HBV coğrafik dağılımı (32)

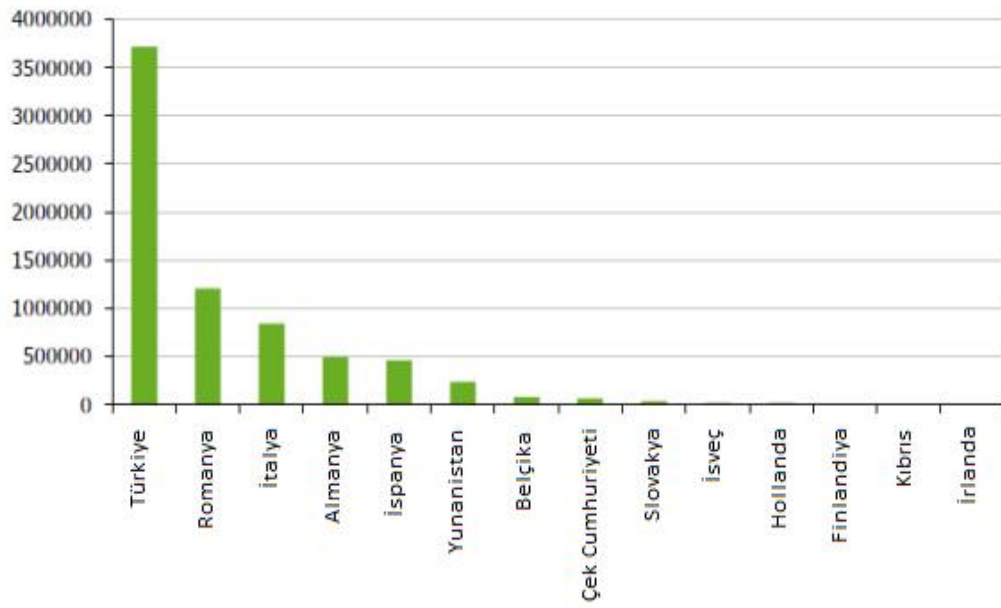
kırmızı: yüksek (HBsAg prevelans $\geq 8\%$)

turuncu: orta (HBsAg prevelans $2\% - 7\%$)

beyaz: düşük (HBsAg prevelans $< 2\%$)



Şekil 2.6. Genel popülasyonda HBV prevelansı: HBsAg (32)



Grafik 2.1. Ülkelere göre HBsAg pozitif kişilerin tahmini sayısı (32)

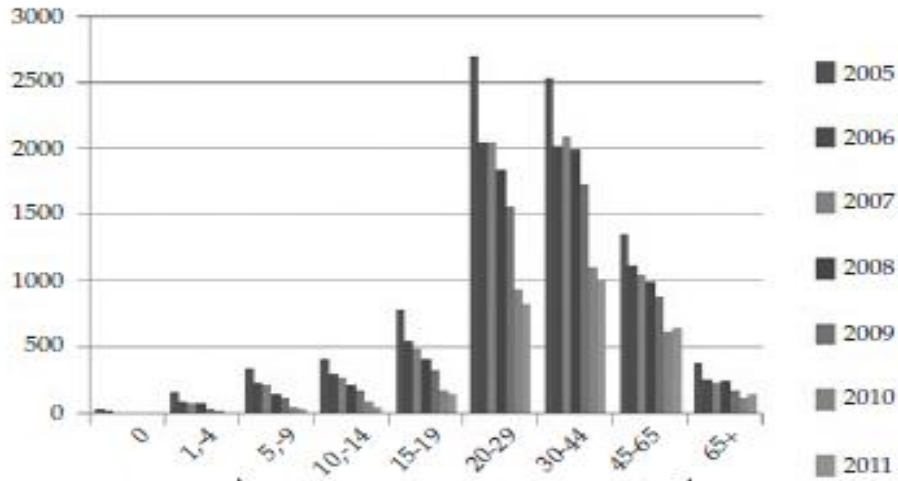
Tüm dünyada insanların %45'i HBV'nin yüksek endemik olduğu bölgelerde yaşamaktadır (31, 26).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından gerçekleştirilen yeni bir meta - analizde viral hepatitlerle ilgili olarak 1980 - 2007 yılları arasında, 27 yıllık sürede yayınlanan çalışmalar gözden geçirildi. Dünya genelinde kronik HBV enfeksiyonunun 1990 - 2005 arası dönemde azaldığı belirlendi. Bununla birlikte HBsAg pozitif olgu sayısının 1990'da 223 milyon iken, 2005'te 240 milyona yükseldiği bildirildi (30).

DSÖ'nün bu meta - analizinde HBsAg pozitifliği bakımından Güney Doğu Asya'da 1990'dan 2005'e doğru artış olduğu, buna karşın Latin Amerika, Sahra-altı Afrika, Avustralya ve Kuzey Afrika'da HBsAg prevalansında azalma olduğu belirlendi. Doğu Asya ile Batı Avrupa'da ise biraz artış gözlemlendi (30).

2.2.7.1. Ülkemizde HBV Epidemiyolojisi;

Ülkemizde hepatit B için Sağlık Bakanlığı verileri değerlendirildiğinde, özellikle 2005 yılından itibaren sıfır yaş grubu dahil çocukluk dönemine ait akut HBV bildirimlerinin oldukça azaldığı gözlemlendi. Bununla birlikte en fazla akut HBV görülen dönem genç erişkin yaş grubu olup bu durum cinsel yol ve horizontal yolla bulaşmanın halen önemli olduğunu düşündürmektedir (33). Grafik 2.2'de Türkiye genelinde 2005 – 2011 yılları arasında bildirilen akut HBV enfeksiyonu vakalarının yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı görülmektedir.



Grafik 2.2. Ülke genelinde 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HBV vakalarının yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı (33).

Toplumsal değişik kesimlerinde HBV göstergelerini araştıran çalışmalarda ise 2000 - 2005 yılları arasında kapsayan dönemde HBsAg pozitifliği % 1.3 ile % 13.6 arasında; anti-HBs pozitifliği de % 10.1 ile % 46.1 arasında bildirildi (33).

Yakın tarihli çalışmalar incelendiğinde de gebelerde HBsAg pozitifliğinin %1.9 - %9.4 arasında (ortalama %4.3) olduğu gözlemlendi (30).

Yenidoğan aşılama ve ilköğretim öğrencilerine uygulanan catch-up (yakalama) aşılama takibinden elde edilen veriler, günümüzde çocukluk döneminde HBV enfeksiyonunun ülkemizin batı bölgelerinde giderek azaldığını ama doğu bölgelerimizde halen bir sorun olmaya devam ettiğini göstermektedir (33).

Ülke genelini kapsayan toplum tabanlı bir viral hepatit prevalans çalışması olan ve Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 2008 - 2011 yılları arasında yapılan bir çalışmada 18 yaş üzeri 5471 kişiye ulaşıldı. Sonuçlar değerlendirildiğinde HBsAg pozitifliği %4, anti-HBc total pozitifliği %30,6, anti-HBs pozitifliği ise %32 olarak saptandı. HBsAg pozitif olan hastalarda, HBeAg pozitiflik oranı %4,1, anti-HBe pozitiflik oranı %92,1 olarak saptandı. HBsAg pozitifliğinin batı bölgelerinde daha düşük olduğu, İç Anadolu, Doğu ve

Güneydoğu Anadolu bölgelerinde belirgin olarak yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca HBsAg pozitifliğinin yaşla artış gösterdiği de belirlendi (34).

Yapılan çalışmalarda hepatit B virüs enfeksiyonu prevalansının batıdan doğuya gidildikçe arttığı, Eskişehir, Antalya, Adana, Elazığ, Sivas ve Erzurum'da yüksek oranlarda olduğu, Diyarbakır'da HBsAg pozitiflik oranının %10'lara ulaştığı bildirilmektedir. HBV'nin 8 genotipi arasında Türkiye'de yapılan birçok çalışmada genotip D'nin %100 oranında bulunduğu rapor edilmektedir (35).

Etkili aşılama çalışmalarına karşın gelecek on yıllarda hepatit B'nin önemini koruyacağı düşünülmektedir (25).

2.2.8. Patogenez:

HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immün cevabının rolü vardır. Yüksek seviyede viral replikasyon gösteren fakat normal karaciğer enzim düzeyi ve histopatolojisine sahip olan kronik taşıyıcılar; virusun direkt sitopatik etkisi olmadığını göstermektedir. Viral yayılımı belirleyen değişkenlerle immün sistem değişkenleri arasındaki denge hastalığın sonucunu belirlemektedir (3).

HBV enfeksiyonu patogenezini inceleyebilmek için hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda, virusun temizlenmesi ve virusla enfekte hepatositlerin hasarından sitotoksik hücrelerin sorumlu olduğu gösterildi. Ancak sitotoksik hücrelerin sayısı virusla enfekte hücre sayısına göre oldukça azdır. Bu sebeple virusun temizlenmesinde enflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği ikincil mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle TNF-alfa ve IFN-gama HBV'nin temizlenmesinde etkilidir (3).

CD8 sitotoksik T lenfositlerin enfekte hepatositleri temizlemesi ALT yükselmesi ile birlikte görülür. Bunu izleyerek antikor yanıtı gelişir, bellek hücreleri oluşarak re - enfeksiyon ve re -aktivasyon önlenir (3).

2.2.9. Klinik Belirti Ve Bulgular:

Enfeksiyon sırasında alınan virus miktarı ve enfekte olan kişinin yaşı akut ya da kronik hepatit B'nin şiddeti ile ilişkili olan önemli faktörlerdir (18). Akut faz subklinik ya da anikterik hepatitten, ikterik hepatit ve bazı vakalarda fulminan hepatite kadar değişen bulgularla karşımıza çıkabilir. Kronik fazda ise asemptomatik taşıyıcılık durumundan HCC ve sirozun klinik belirti ve bulgularına kadar değişen bulgular görülebilir. Ekstrahepatik bulgular hem akut, hem de kronik enfeksiyonla birlikte olabilir (28).

2.2.9.1. Akut Hepatit B:

İnkübasyon periyodu 45 - 180 gün arasında değişir (ortalama 60 - 90 gün). Fark inoküle olan virus miktarı, geçiş yolu ve konak faktörleri ile ilişkilidir (18).

Akut hepatit B, klinik olarak diğer akut hepatitlerden ayırt edilemez. Sıklıkla halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda ağrısı ile ortaya çıkar. Sarılık ortaya çıkmadan önce serumda hastalık bulguları görülebilir. Fizik muayenede sarılık, sağ üst kadranda hassasiyet ve hepatomegali bulunur. İkterik hastalık gelişme olasılığı yaşla ters orantılıdır (28).

Akut HBV enfeksiyonlarının yalnızca küçük bir miktarı klinik olarak fark edilir. Akut HBV enfeksiyonları çocuklarda %10'dan daha az, erişkinlerde ise %30 - 50 oranında ikterik hastalığa yol açar. Akut HBV enfeksiyonu yetişkinlerde %90, çocuklarda %10 geçicidir. Vakaların çoğu subklinik seyreder, semptomatik vakaların %1'inden daha azında fulminan hepatit gelişir (18).

Hastalığın akut formu hastalık başlangıcından 4 - 8 hafta sonra kendiliğinden geriler, ancak bazı hastalarda yüksek serum aminotransferaz seviyeleri geriledikten sonra bile halsizlik uzun süre devam edebilir (18, 28).

Çoğu hasta önemli bir sonuç ya da rekürrens olmadan iyileşir. Ancak özellikle yaşlı hastalarda fulminan hepatit, fatal seyirli akut hepatik nekroz

gelişebilir. Küçük çocuklarda akut klinik hastalık nadiren görülür, 7 yaşından önce enfekte olan çocukların çoğunda ise kronik taşıyıcılık gelişir (18).

Akut viral hepatitlerin en önemli özelliği aminotransferaz seviyelerinde dikkat çekici yükselmelerdir. Akut hepatit B enfeksiyonu sırasında aminotransferazlarda, özellikle de ALT seviyelerinde artış, 3 - 10 katlık hafif - orta dereceli bir artıştan, 100 katın üzerindeki ciddi artışlara kadar değişir. 100 katlık bir artış kötü prognoz anlamına gelmez (18).

2.2.9.2. Fulminan Hepatit:

Fulminan hepatit B, hastaların yalnızca %0.1 - 0.5'inde, nadiren görülür. Hastalarda tipik olarak, semptomların başlangıcından sonraki 28 gün içinde koagülopati, ensefalopati ve serebral ödem gibi karaciğer yetmezliği bulgularının eşlik ettiği, hızlı ilerleyen akut hepatit tablosu vardır (28).

Fulminan hepatik yetmezliğin patogenezi net değildir, ancak virusa karşı massif immün cevapla ilişkili olabileceği düşünülür. Aynı zamanda transplantasyon sonrasında olduğu gibi immunsupresif tedavi kesildiğinde ve hepatit D ile koenfeksiyon olduğunda daha sık görülür (28).

Laboratuvar testlerinde HBsAg erken klerens nedeniyle görülmeyebilir, ancak anti-HBc IgM ve HBV DNA pozitifdir (28).

Başvuru anında ortalama arteriyel basıncın düşük olması ve düşük platelet sayısı kötü prognostik faktörlerdir (28).

2.2.9.3. Kronik Hepatit B:

Kronik hepatit B'de halsizlik gibi nonspesifik belirtiler olabilir. Bulantı, sağ üst kadranda ağrısı, iştahsızlık, miyalji ve artralji gibi bulgular daha nadir görülür. Semptomlar, hastalığın şiddeti, serum aminotransferaz seviyeleri ya da karaciğer biyopsisi ile belirlenen hepatik hasarla paralel değildir. Fizik muayene normal

olabilir, ya da karaciğerde büyüme tespit edilebilir. Sarılık, splenomegali, asit, ensefalopati ya da ayaklarda ödem olması sirozu destekler (28).

Kronik Hepatit B'nin Doğal Seyri:

Kronik hepatit B' nin doğal seyri, konak ve viral faktörler arasındaki dengeye bağlı olarak değişir. Viral faktörler replikasyon miktarını; konak faktörleri cinsiyet, alkol kullanımı, hepatit C virus gibi diğer hepatit virusları ile enfeksiyon ve immunsupresyonu içerir (28).

Hepatit B'nin doğal seyri sırasıyla olması zorunlu olmayan 5 faza ayrılır (28, 36).

1. İmmüntoleran Faz:

HBeAg pozitifliği, yüksek HBV replikasyonu (yüksek serum HBV DNA seviyeleri $> 2 \times 10^6$ - 2×10^7 IU/ml), normal ya da düşük aminotransferaz seviyeleri ile karakterizedir. Karaciğerde nekroinflamasyon yoktur ya da hafif seviyededir. Virusa karşı immün yanıt çok düşüktür. Bu fazda spontan HBeAg kaybı oldukça yavaştır. Perinatal dönemde ya da yaşamın ilk yıllarında HBV ile enfekte olan hastalarda bu ilk faz çok sık görülür ve çok uzun sürer. Yüksek viremi nedeniyle bu hastaların bulaştırıcılığı yüksektir (28, 36, 37).

İmmüntoleran fazdaki hastalar genellikle genç yaştadır (36).

Perinatal dönemde enfekte olan vakalarda kümülatif spontan HBeAg klerens oranları yaşamın ilk 3 yılında yalnızca %2 iken, 20 yıl boyunca ise yalnızca %15'tir. Aksine immünkompetan erişkinlerde bu faz tipik olarak sadece inkübasyon periyodu sırasında görülür (28).

2. İmmünreaktif HBeAg Pozitif Faz (HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B - İmmünklerens Fazı):

HBeAg pozitifliği, immunitede artışa bağlı olarak immün toleran fazla karşılaştırıldığında nispeten daha düşük replikasyon seviyeleri (daha düşük HBV DNA), artmış ya da dalgalı aminotransferaz seviyeleri, orta ya da şiddetli karaciğer nekroinflamasyonu ve önceki fazla karşılaştırıldığında fibrozisin daha hızlı ilerlemesi ile karakterizedir (28, 36).

HBV'ye karşı doğal ve kazanılmış immun yanıtların her ikisinde de artışın olduğu bu dönemde hepatositlerde sitolitik hasar görülür (28).

Bu dönem boyunca ALT yüksekliği ve hatta normalin üst sınırının 5 katının üzerinde yükselmeler ile akut alevlenmeler görülebilir, hepatik dekompanseasyona yol açabilir. Bu ALT yükseklikleri ve hepatit alevlenmelerinin, HBV ile enfekte hepatositlere karşı konak immün yanıtı nedeniyle olduğu düşünülür. Hepatositlerde apoptozis ve nekrozis ile sonuçlanan, HBV antijenlerine karşı HLA-klas 1 antijene özgü sitotoksik T lenfosit aracılı cevap ortaya çıkar. Bu nedenle yüksek ALT seviyeleri, HBV'ye karşı daha güçlü immün cevap nedeniyle daha fazla hepatosit hasarı olduğunu gösterir. Sonuçta bu olayları serum HBV DNA seviyelerinde azalma ve / veya HBeAg'ye karşı anti-HBe serokonversiyonu takip edebilir. Yaş, ALT seviyeleri ve HBV genotipi gibi faktörlere bağlı olarak yıllık tahmini HBeAg serokonversiyonu %2 - 15'tir. Bazı hastalarda HBeAg serokonversiyonu öncesinde ALT seviyelerinde geçici ve hafif yükselmeler görülebilir. Hastaların çoğunda HBeAg serokonversiyonunu sürekli klinik remisyon (inaktif taşıyıcılık durumu) takip eder. Ancak, HBeAg negatif hepatit durumu ya da HBeAg sero-reversiyonu nedeniyle relapslar da görülebilir. Yıllık hepatit relaps insidansı yaklaşık %2 - 3'tür; erkeklerde, genotip C ile enfekte hastalarda ve HBeAg serokonverisyonu 40 yaşın üzerinde olanlarda bu oran daha yüksektir (37).

Enfeksiyonu perinatal dönemde alan hastalarda bu faz genellikle hayatın 2. ve 3. dekatlarında ortaya çıkar ve yıllık serokonversiyon oranları yaklaşık %10 - 20'dir. Erkeklerde ve yaşlılarda spontan serokonverisyon olasılığı daha yüksektir ve viral genotipin de rolü olabilir (28).

İmmüntoleran fazdan birkaç yıl sonra görülebilir, haftalarca ya da yıllarca sürebilir (36).

3. İnaktif HBV Taşıyıcılığı:

HBeAg'den anti-HBe serokonversiyonunu takiben oluşabilir. Çok düşük ya da saptanamayan HBV DNA seviyeleri ve normal serum aminotransferaz seviyeleri ile karakterizedir. Hasta inaktif HBV taşıyıcısı olarak sınıflandırılmadan önce 1 yıl süreyle en az 3 - 4 ayda bir HBV DNA ve alanin - transferaz (ALT) seviyeleri takip edilmelidir. ALT seviyeleri klasik cut - off değerlerine göre normal aralıklarda (yaklaşık 40 international ünite/mililitre (IU/ml)) ve HBV DNA seviyeleri 2000 IU/ml'nin altında olmalıdır. Bazı inaktif taşıyıcılarda sürekli normal seyreden ALT seviyeleri ile birlikte HBV DNA seviyeleri 2000 IU/ml'nin üzerinde olabilir (genellikle 20.000 IU/ml'nin altındadır). İnaktif taşıyıcılarda uzun dönemde HCC ya da siroz gelişim riski çok düşüktür. İnaktif HBV taşıyıcıları ilk yıldan sonra en az 6 ayda bir ALT ve periyodik HBV DNA seviyeleri ile yaşamları boyunca izlenmelidir. Bazal HBV DNA seviyeleri 2000 IU/ml'nin üstünde olan hastalar daha yakından izlenmelidir. Bu tür hastalarda karaciğer fibrozisinin non invaziv değerlendirilmesi faydalı olabilir ve hatta karaciğer biyopsisi gerekebilir (36).

4. HBeAg Negatif Kronik Hepatit B:

İmmün reaktif fazda HBeAg'den anti-HBe serokonversiyonu oluşumunu takiben ya da inaktif taşıyıcılık döneminden yıllar sonra gelişebilir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde immün reaktif fazdan sonraki dönemi temsil eder. Aminotransferaz ve HBV DNA seviyelerinde dalgalanmalar ve periyodik reaktivasyonlarla karakterizedir (36).

Pre-core ve / veya bazal core promoter bölgelerindeki nükleotidlerde yer değişimleri ve mutasyonlara bağlı olarak HBeAg üretemeyen ya da çok düşük üreten HBV mutantlarına bağlıdır. Bu mutasyonlarda virus replikasyonu etkilenmeksizin, HBeAg sentezinde problem vardır. Bu nedenle HBeAg negatiftir. Pre-core mutasyonlarının çoğu HBV replikasyon seviyelerinde artışa neden olur. Pre-core HBV mutantlar sıklıkla, hastadaki viral populasyon içinde baskın viral

türümsü haline gelir. Sinyal peptidi vb. mutasyonlar da, HBeAg ekspresyonunda azalmaya yol açar. HBeAg negatif kronik hepatit B'de uzun dönemde hastalığın kendiliğinden remisyonu düşüktür (28, 36).

Güncel çalışmaların çoğu, olasılıkla HBeAg negatif kronik hepatit B'nin enfeksiyon süresi ile ilişkili olduğunu ve dünya genelinde perinatal geçişin baskın olduğu bölgelerde daha yüksek prevalansta görüldüğünü desteklemektedir. HBeAg negatif hastalık aynı zamanda genotip A'ya göre genotip B, C ve D'de daha sık görülmektedir. HBeAg negatif ancak HBV DNA pozitif hepatitli hastalar daha şiddetli inflamasyona eğilimlidir ve daha yüksek olasılıkla siroz gelişir. Bu hastalarda spontan serokonversiyon oranı yılda %0,5'ten daha düşüktür, tedavisi daha güçtür (28).

Spontan remisyonda olan HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalarla inaktif taşıyıcılığı olan hastaların ayırımı zor olabilir. İnaktif taşıyıcılarda komplikasyon riski düşük, prognoz iyidir. HBeAg negatif kronik hepatit B'li hastalarda ise hepatik fibrozis, siroz, HCC gibi karaciğer hastalıklarına ilerleme riski yüksek olan aktif karaciğer hastalığı vardır.

5. HBsAg Negatif Faz:

HBsAg kaybından sonra düşük seviyelerde HBV replikasyonu karaciğerde saptanabilen HBV DNA seviyeleri ile persiste edebilir. Genellikle HBV DNA serumda saptanamaz, anti-HBc antikorları serumda bulunurken, anti-HBs görülebilir ya da görülmeyebilir. Bu evrede minimal de olsa siroz ve HCC riski devam eder (25, 38).

Erişkin hastalarda HBsAg klerensi yılda %1'den daha az görülmekte iken, infant ve çocukluk çağında enfeksiyonu kazananlarda bu oran % 0,05 - % 0,8 arasında değişmektedir (28).

Siroz gelişiminden önce HBsAg kaybı olduysa hastada siroz, dekompanseasyon ya da HCC gelişim riski düşüktür (36).

Okkült Hepatit B Enfeksiyonu:

HBsAg negatif olan bir hastada HBV DNA'nın pozitif bulunmasıdır. Anti-HBs ve anti-HBc antikorlarının birlikte pozitifliği veya sadece anti-HBc pozitifliği görülür. Modern moleküler analiz yöntemleri sayesinde daha önceden enfekte olduğu bilinen HBsAg negatif kişilerde HBV'nin viral genomunun persiste edebildiği bilinmektedir. Bu persistans cccDNA nedeniyle oluşmaktadır. cccDNA, dayanıklılığı ve hepatosit nükleusunda uzun süre kalıcı olabilmesi nedeniyle okkült hepatit B enfeksiyonunun moleküler temelini oluşturur (39).

İmmüsupresyon durumunda bu hastalarda HBV reaktivasyonu görülebilir. Spontan ya da tedavi ile HBsAg kaybı sonrasında siroz gelişimi olursa hastalarda HCC gelişme riski vardır (36).

Sirozlu hastalarda bile HBsAg serokonversiyonu ya da kaybı yaşam süresini uzatmaktadır (38).

2.2.10. Tanı

HBV ilişkili hastalıkların tanısında klinik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik bulgular baz alınır (5).

Biyokimyasal Bulgular:

Karaciğer hastalığının şiddetini değerlendirmek için biyokimyasal markerlardan ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin, serum albümin ve globulinleri, tam kan sayımı, protrombin zamanı bakılmalıdır. Genellikle ALT seviyeleri AST'den yüksektir. Ancak hastalık siroza ilerlediğinde bu oran tersine dönebilir (36).

Viral markerların görülmesinden sonra birkaç hafta içinde serum ALT ve AST seviyeleri yükselmeye başlar ve sarılık görülebilir (5).

Serolojik testler:

Hasta serumunda HBV'ye ait antijen ve antikorların saptanması enfeksiyonun özgül tanısını koymak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Virusa ait HBsAg ve HBeAg ticari olarak bulunan birçok 'enzyme immunoassay' (EIA) kiti aracılığıyla saptanabilir. Viral HBcAg dolaşıma katılmayıp, yalnızca hepatositler içinde bulunduğu için serolojik olarak saptanamamaktadır. Viral antijenlere karşı gelişen anti-HBc IgM, anti-HBc IgG (total anti-HBc) , total anti-HBs ve anti-HBeIgG antikorları yine ticari kitler kullanılarak saptanabilir. Bu testler HBV enfeksiyonunun akut ve kronik dönemlerinin ayrımında, enfektivitenin değerlendirilmesinde, bağışıklık durumunun araştırılmasında, kan ve organ donörlerinin taranmasında rutin olarak kullanılmaktadır (3).

Serumda belirlenen ilk viral markerlar HBsAg ve HBeAg'dir, kısa süre sonra HBV DNA görülür. Ardından anti-HBc total yükselir. Klinik ise HBsAg'nin serumda ortaya çıkışından ortalama 4 - 10 hafta sonra belirginleşir (40).

HBsAg:

HBsAg temas sonrası 1 - 2 hafta gibi kısa süre içinde ya da 11 - 12 hafta gibi uzun süre sonra saptanabilir, hastalık kronikleştiğinde persiste eden markerdır. İyileşmeyle sonlanan hastalık tablosunda ise 4 - 6 ayda yavaş yavaş azalarak saptanamayacak seviyeye iner (3, 40).

Fulminan seyreden akut hepatitlerde HBsAg kandan hızla temizlenir ve virusun üreyeceği hepatosit kalmaması nedeniyle kanda antijen saptanamayabilir. HCV ve HDV koenfeksiyonlarında da HBsAg salınımı baskılanarak saptanamayacak düzeylere inebilir (41).

Kantitatif HBsAg Testi:

Daha az miktardaki HBsAg'yi saptayabilen bu testle akut HBV enfeksiyonunun daha erken tanısı konulabilmekte ve düşük düzeyde HBsAg taşıyan kronik olguların saptanması da mümkün olmaktadır (3). Akut ve kronik ayrımında,

antiviral yanıtın değerlendirilmesinde anlamlıdır. Viral genomu serum HBV DNA'dan daha iyi monitorize edebilir. Akut HBV enfeksiyonunda ilk 4 haftada HBsAg'de %50'den fazla düşme iyileşme göstergesidir. Kantitatif HBsAg HBV DNA düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. En önemli dezavantajı ise geniş bir dinamik aralığa gereksinim duyulmasıdır (1000 - 1.000.000 nanogram/mililitre (ng/ml)). Mevcut sistemler ise bu kadar geniş bir aralığa yanıt verememektedir (40).

HBeAg:

Akut olgularda serumda HBeAg düzeyi HBsAg ile yaklaşık olarak aynı dönemde ortaya çıkar ve HBsAg'den daha erken dönemde kaybolur. Bu antijen varlığı viral partiküllerin, serumda HBV DNA ve DNA polimeraz enziminin bulunduğunu gösterir. HBeAg enfektivite ve yüksek seviyede HBV replikasyonu ile paraleldir. HBeAg pozitif olan hastaların bulaştırıcılığı fazladır. HBeAg'nin 10 haftada kaybolmaması da kronikleşmeye işarettir (3, 5, 40).

Anti-HBe:

HBeAg'ye karşı antikorlar (anti-HBe), genellikle klinik hastalığın pik yaptığı dönemde, HBeAg klerensini takiben hemen ya da 1 - 2 hafta sonra görülür. Bazı hastalarda çok kısa süre HBeAg ile beraber pozitif bulunabilir. Bu nedenle HBeAg'nin kaybı ve anti-HBe'nin görülmesi akut hepatit B'de iyileşmenin başladığını gösteren, uygun serolojik markerdir. Anti-HBe antikorları hastaların üçte birinde 6 ay içinde saptanamayacak seviyelere düşer; üçte ikisinde ise 4 - 6 yıla kadar devam eder (3, 5).

Anti-HBc IgM:

Akut HBV enfeksiyonunun göstergesidir. Akut enfeksiyonda hastalık belirtileri ile birlikte pozitifleşir, 3 - 12 ay içinde azalarak saptanamayacak düzeylere iner. Anti-HBc IgM, HBsAg pozitifleştikten 1 - 4 hafta sonra saptanır, bazen akut HBV enfeksiyonunun tek göstergesi olabilir. 'Pencere dönemi' olarak adlandırılan bu dönemde HBsAg ve HBeAg kaybolmuştur, ancak bu antijenlere karşı antikorlar henüz saptanabilir seviyelerde değildir. Pencere dönemi ortalama 2-

8 hafta kadar sürer. Bazen 1 hafta kadar kısa olduğu ya da 1 yıla kadar uzayabileceği de bildirilmektedir. Anti-HBc IgM 6 ay civarında kaybolur, nadiren hiç gelişmez ya da geç dönemde oluşur (3, 40).

Ayrıca kronik hepatit B enfeksiyonunun akut alevlenmesi sırasında ve HBeAg serokonversiyonunda anti-HBc IgM antikorları tekrar artarak saptanabilir (3).

Anti-HBc IgG:

Akut HBV enfeksiyonunda anti-HBc IgG, anti-HBc IgM'i izleyerek pozitifleşir ve hayat boyu saptanabilir düzeylerde kalır. Kişinin HBV ile karşılaşmış olduğunu gösteren markerdir. Yapılan bir çalışmada anti-HBc IgG aviditesi ölçülerek akut ve kronik enfeksiyonun ayırt edilebileceği gösterilmiştir. Anti-HBc IgG aviditesi HBeAg kaybolması ile paralel olarak artmaktadır (3, 42).

Anti-HBs:

HBsAg'ye karşı antikorlar, HBsAg klerensinden sonra enfeksiyonun geç döneminde, genellikle iyileşme sırasında yükselirler. 1 IU anti-HBs 0.9 mikrogram (μg) HBsAg'yi nötralize eder (5, 44).

Anti-HBs antikorlarının oluşması hastalığın iyileşme ile sonuçlandığını ve bağışıklık kazanıldığını gösterir. Anti-HBc antikorları ile birlikte genellikle hayat boyu saptanabilir düzeyde kalır. ancak % 15 olguda altı yıl içinde kaybolduğunu tespit eden raporlar da vardır. Ancak hepatit B enfeksiyonu iyileşen hastaların %10 - 15'inde saptanabilir anti-HBs titresi gelişmeyebilir ve önceki enfeksiyonun göstergesi olarak yalnızca anti-HBc bulunabilir (3, 5).

Hepatit B virusa karşı aşılardan sonra da anti-HBs antikorları oluşur. Bu durumda anti-HBc antikorları negatiftir ve bağışıklığın izlemi için anti-HBs titrelerine bakılması gerekir. Aşılardan sonra anti-HBs düzeylerinin 10 IU/litre'nin üzerindeki olması koruyucudur (3).

Kronik hepatit B virus enfeksiyonunda HBsAg ile immun kompleksler oluşturduğundan, genellikle anti-HBs saptanamaz. Kronik olgularda düşük düzeyde saptanan anti-HBs antikorları, immün komplekslerin test koşullarında ayrışmasına ya da 'a' determinantları mutantlarına bağlı olabilir (3).

HBV DNA Testleri:

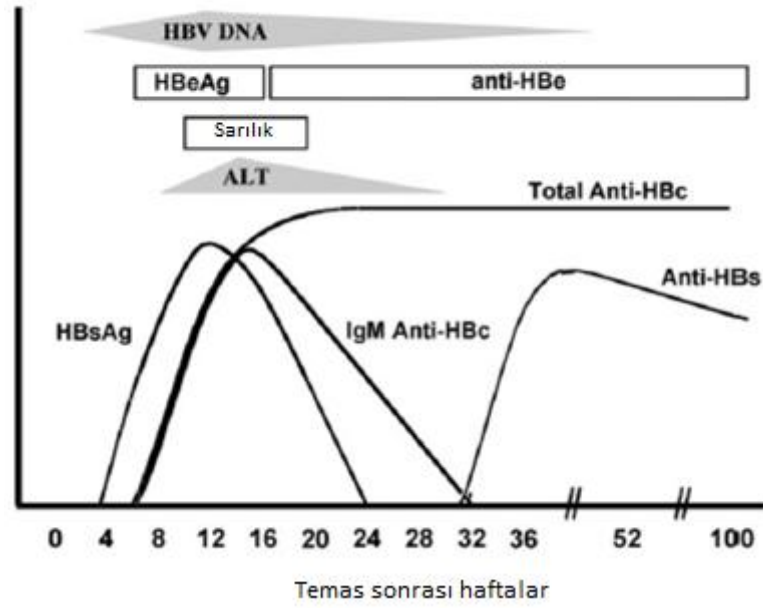
Serolojik göstergeler, HBV enfeksiyonunun tanısında bazen yetersiz kalabilir. Okkült HBV enfeksiyonu ya da mutant virus enfeksiyonlarında viral replikasyonun gösterilebilmesi için HBV DNA araştırılmalıdır (3).

HBV DNA'nın, HBsAg'den yaklaşık 3 hafta önce saptanabilir olması, özellikle sağlık personelindeki kan bulaşını içeren riskli temaslar başta olmak üzere enfeksiyon bulaşının erken tanısında son derece önemlidir (40).

HBV DNA testi viral replikasyon seviyesi, prognoz ve olası tedavi ihtiyacını belirlemede faydalıdır. HBV DNA seviyelerinin ölçümü yıllar içinde gelişmiştir. Bu amaçla moleküler tanı yöntemlerinden polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), gerçek zamanlı PZR, DNA dizi analizi gibi yöntemlere başvurulur. Güncel gerçek zamanlı PZR baz alınarak yapılan ölçümde saptanabilen alt sınır 5 - 10 HBV DNA kopyası/ml kadardır. Bu sayede HBV DNA, enfeksiyonun erken döneminde HBsAg ya da anti-HBc gibi diğer serolojik markerlar görülmeden önce belirlenebilir. Sonuç olarak HBV DNA testi HBV enfeksiyonunun tanı ve tedavisinde primer yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır. Takipte gerçek zamanlı PZR kantifikasyonunun kullanımı, sensitivite, spesifite, doğruluk ve geniş dinamik aralığı nedeniyle kuvvetle önerilmektedir (5, 36, 40).

DSÖ, HBV DNA konsantrasyonlarını tanımlamak için uluslararası bir standart belirlemiştir. Serum HBV DNA seviyeleri karşılaştırma amacıyla IU/ml olarak ifade edilmelidir; aynı hastada antiviral tedavinin etkinliğini değerlendirmek için de aynı değerler kullanılmalıdır (36).

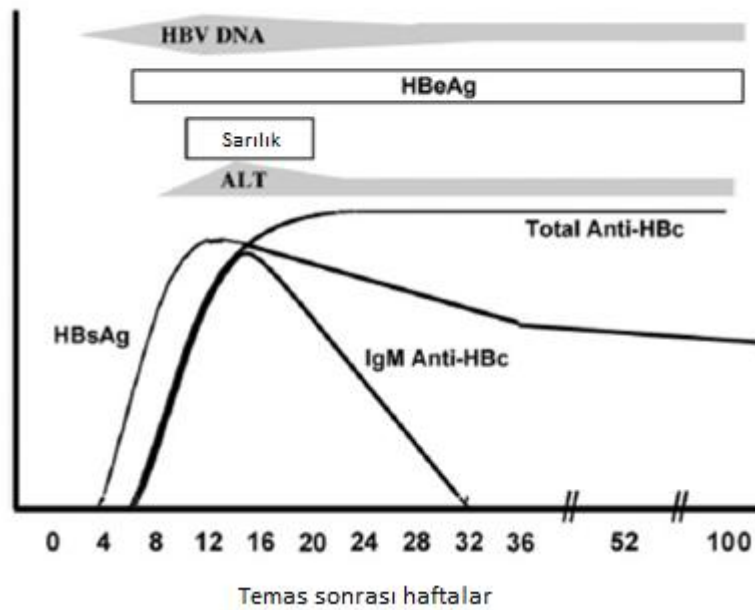
A Akut Hepatit B



Grafik 2.3. Akut hepatit B enfeksiyonunda serolojik göstergeler (5).

Kronik hepatit B gelişen hastalarda HBV DNA, HBsAg, HBeAg ve anti-HBc'nin serumdaki başlangıç paternleri benzerdir. Ancak bu hastalarda viral replikasyon persiste eder ve HBsAg, HBeAg ve HBV DNA seviyeleri serumda yüksek titrelerde saptanmaya devam eder (5).

B Kronik Hepatit B



Grafik 2.4. Kronik hepatit B enfeksiyonunda serolojik göstergeler (5)

Akut hepatit B'nin kesin tanısı, akut hepatitin semptomları ve laboratuvar bulguları olan, özellikle HBsAg pozitif hastada serumda anti-HBc IgM'in bulunması ile konulur. Bununla birlikte bazı durumlarda HBsAg hızla serumdan temizlenmiş olabilir ve hastada hepatit varken, anti HBcIgM serumda saptanabilen tek marker olabilir. Anti-HBc (total) ve anti-HBs testleri tanıda faydalı değildir. Anti-HBc IgM olmadan HBsAg pozitifliği kronik hepatit B varlığını destekler, ancak bu tanı genellikle en az 6 ay süreyle HBsAg'nin persiste etmesine dayanır (5).

Farklı Test Profilleri:

HBV enfeksiyonlarının serolojik tanısında zaman zaman farklı profillerle karşılaşmaktadır. Bunlar arasında en sık gözlenenler; izole anti-HBc pozitifliği, anti-HBs ile birlikte HBsAg pozitifliği ve anti-HBs, anti-HBc ve HBV DNA'nın birlikte pozitifliği profilleridir (40).

İzole Anti-HBc Pozitifliği:

En çok görülen anormal profildir.

-Akut HBV enfeksiyonu pencere dönemi

-Geçirilmiş enfeksiyon

-Kronik hepatit B virus enfeksiyonunda immun baskılanma, immun kompleksler, koenfeksiyonlar ile HBsAg'nin baskılanması, mutasyonlar ya da düşük düzeyde HBsAg gibi nedenlere bağlı olarak görülebilir.

İzole anti-HBc durumunda yeni serum ile test tekrarı yapılmalı, yine pozitif çıkarsa HBV DNA çalışılmalı, HBsAg baskısını araştırmak için HDV, HCV ve HIV koenfeksiyonları sorgulanmalıdır (40).

Anti-HBs ile Birlikte HBsAg Pozitifliği:

Bu durum özellikle kronik HBV enfeksiyonlu kişilerde nadir de olsa gözlenmektedir. Anti-HBs titreleri düşük düzeylerde ve heterolog HBsAg subtiplere karşı gelişen immun yanıtın sonucu olarak çıkar. Bazen de HBsAg – anti-

HBs serokonversiyonu sırasında oluşan immun komplekslerin çözülmesi ile kısa süreliğine görülebilir (40).

Anti-HBs (+), Anti-HBc (+), HBV DNA (+):

Antijenleri negatifleşmiş ve antikorları oluşmuş olguların bir bölümünde HBV DNA'nın gösterilmesi, bu hastaların bulaştırıcı olabileceğini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda antikorları pozitif olan hastaların bir kısmında HBV DNA pozitifliğinin 12. aya kadar saptanabildiği gösterildi (40).

Karaciğer Biyopsisi:

Karaciğer biyopsisi, karaciğerden perkütan, transjuguler, laparoskopik ve peroperatif alınan doku örneğinin histopatolojik incelenmesiyle hastalığın histolojik aktivitesi, inflamasyonu, fibrozis evresi ve steatoz varlığı ile ilgili önemli bilgiler veren altın standart olarak kabul edilen bir testtir. Alınan biyopsi örneğinin boyutu konusunda tam bir fikir birliği olmamasına karşın, en uygun karaciğer biyopsi örneğinin, en az 20 - 25 mm uzunluğunda ve en az 11 portal alan içermesi önerilmektedir (44, 45).

Perkütan karaciğer biyopsisinin %1 - 5 arasında komplikasyon riski, %0.009 - % 0.01 arasında mortalite riski vardır. En yaygın komplikasyonları ağrı, kanama, enfeksiyon ve safra kesesi perforasyonudur. Ayrıca örnekleme hatası, en az 6 – 24 saat hastane gözetimi gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması dezavantaj oluşturmaktadır. Kronik viral hepatitlerde karaciğerin her bölgesi aynı oranda etkilenmediğinden tek bir biyopsi örneğinin hastalığın özelliklerini ve fibrozisi her zaman yansıtamadığı düşünülmektedir (44).

Noninvaziv Testler:

Kronik karaciğer hastalığı ve fibrozisi değerlendiren noninvaziv metodlar arasında; ultrasonografi (USG), transient elastografi (FibroScan), transient elastografi ile konvansiyonel ultrasonografinin kombine edildiği acoustic radiation force impulse (ARFI), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR),

magnetik rezonans elastografi (MRE) gibi görüntüleme yöntemleri ile çeşitli biyokimyasal analizler ve bu analizlerin kullanıldığı panel testler bulunmaktadır. Biyokimyasal yöntemler serumda direkt veya indirekt olarak fibrozisin derecesini yansıtmaktadır (44).

USG/BT/MR:

Özellikle ileri düzeyde hastalık ve portal hipertansiyonun gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllükleri yüksek tanı testleridir. Ancak hafif ya da orta düzeydeki fibrozisi göstermede duyarlı değildirler. USG siroz tanısında diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha anlamlı kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda USG’de karaciğer kapsül kalınlığı, sağ lob maksimum oblik çapı, ana portal ven ile sağ ve sol hepatik dalların çapı, safra kesesi duvar kalınlığı, dalak büyüklüğü, splenik ven çapı ve portal ven akım hızı fibrozis derecesi ile ilgili bulunmuştur (44).

Kronik karaciğer hastalığı olan 200 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada ileri evre fibrozisi olan olgularda USG’nin duyarlılığı MR ve BT ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu. MR ve BT’de dalak volümünün fibrozis derecesi ile uyumlu olduğu bildirildi (44).

Transient Elastografi (FibroScan):

Karaciğer doku elastisitesini (sertliğini) ultrasonografik olarak ölçerek kronik karaciğer hastalarında fibrozisin durumu hakkında bilgi veren standart radyoloji tekniklerin dışında kabul edilen noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Hasta başında hemen uygulanabilmesi ve hızlı bir şekilde sonucunun elde edilmesi avantaj sağlamaktadır (44).

Bu yöntemde ultrasonik dönüştürücü içeren bir prob kullanılarak karaciğer içine düşük frekans ve amplitüdde titreşim gönderilir. Titreşim karaciğerde bir elastik kayma dalgası şeklinde yayılır. Aynı prob kullanılarak ultrasonik olarak dalganın hızı ölçülür. Dalganın hızı ile doku sertliği pozitif koreledir. Sert dokuda dalga normal dokuya göre hızlıdır. Sonuçlar kilopascal (kPa) olarak verilir. Elde edilen rakamsal sonuç karaciğer fibrozisi hakkında yorumlama yapılabilmesine

olanak sağlar. Karaciğer biyopsisi ile elde edilen histolojik tanıda toplam karaciğer hacminin 1 / 50.000'i gözlenebilirken, fibroscan ile karaciğerin daha geniş bir alanı gözlenebilmektedir (44).

Acoustic Radiation Force İmpulse (ARFI):

Bu yöntemde USG ile önceden değerlendirilip büyük kan damarı gibi sonucu etkileyebilecek anatomik engellerin olmadığı bölgelerde Fibroscan ile karaciğer sertliği ölçülmektedir (44).

Magnetik Rezonans Elastografi (MRE):

Karaciğer elastisitesinde ve sertliğinde meydana gelen artış MRE ile belirlenerek evrelemesi yapılır. MRE ile daha geniş bir karaciğer alanı değerlendirilir. Bu yöntem obez ve asitli hastalarda da kullanılabilir. Avantajlarından dolayı transient elastografiye göre fibrozisin daha erken evrelerinde tanı sağlayabilir. Ancak yüksek maliyeti sebebiyle ilk kullanılacak tetkik olmaktan çok transient elastografiye tamamlayıcı bir rolü olacağı düşünülmektedir (44).

2.2.11. Tedavi

Tedavinin altın standart hedefi HBsAg klerensi ve anti-HBs serokonversiyonunun sağlanması olmakla birlikte hastaların çok az bir kısmında bu hedefe ulaşılabilmektedir. Ancak kronik hepatit B enfeksiyonunu tam olarak eradike etmek, enfekte hepatositin nükleusunda cccDNA'nın persistansı nedeniyle mümkün görünmemektedir. Daha da ötesi HBV genomu konak genomuna integre olarak onkogenezi başlatır ve HCC gelişimine neden olur (45, 47).

Günümüzde, hastanın yaşam kalitesinin iyileşmesi, fibrozun azaltılması, ilerlemenin durdurulması, komplikasyonların önlenmesi mevcut ilaçlarla elde edilebilecek daha gerçekçi hedeflerdir (48).

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Kimler Tedavi Edilmelidir?

Siroz Olmayan Hastalarda Tedavi;

HBV DNA düzeyi ≥ 2000 IU/ml ve aşağıdaki özellikleri gösteren hastalar, kontrendikasyon olmadıkça karaciğer biyopsisi yapılarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir:

-ALT seviyesi normalin üzerinde olan hastalar

-ALT seviyesi sürekli normal olan hastalardan:

a. ≥ 35 yaş

b. İleri karaciğer hastalığı şüphesi olan hastalar (düşük trombosit sayısı, AST > ALT olması, globulin yüksekliği, albumin düşüklüğü, protrombin zamanında uzama gibi)

-karaciğer biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI: Grade) ≥ 6 veya Fibrozu (stage) ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir.

ALT seviyesi normal olan hastalara 3 - 6 ayda bir ALT kontrolü, 6 - 12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır (49).

Siroz Olan Hastalarda Tedavi

Dekompanse veya kompanse sirozu olan (klinik veya biyopsi yapılabilenlerde biyopside siroz ve / veya evresi 5 - 6 / 6 olanlar) hastalardan ölçülebilir HBV DNA'sı olanlara tedavi verilmelidir (49).

Antiviral Ajanlar:

Günümüze kadar kronik hepatit B tedavisinde yedi antiviral ilaç lisans almıştır: interferonlar, pegile interferonlar, lamivudin (LAM), adefovir (ADF), telbivudin (TLB), entekavir (ENT) ve tenofovir (TNF). Standart veya konvansiyonel interferon alfa günümüzde yerini büyük oranda pegile interferonlara (pegile interferon alfa-2a ve 2b) bırakmıştır. Oral antivirallerin interferona göre avantajı kullanım kolaylığı ve yan etki azlığıdır. Ancak bu ilaçları uzun süreli kullanıma bağlı direnç gelişmesi ve ilaçların bırakılmasını takiben kısa sürede hastalığın nüks etmesi başlıca dezavantajlardır (50, 51).

İnterferonlar:

İnterferon alfa 1992 yılında lisans almıştır. Kronik hepatit B tedavisi için ilk onaylanan ajandır. Kullanım süreleri bellidir ve nükleosid analoglarından farklı olarak direnç gelişme problemi yoktur. İnterferonlar immun modölatör özelliği olan ilaçlardır. Enfekte hepatosit yüzeyinde HLA klas 1 antijen ekspresyonunu artırır ve CD8 sitotoksik T lenfositler aktive olur (50, 52).

Pegile İnterferon Alfa (PEG-IFN- α):

PEG-IFN 'lar 2005 yılında kullanıma giren, standart interferonun polietilen glikol ile konjuge edilerek, interferonun etkinliğinin artırılmış formudur. İnterferonun bu yeni formu böbreklerden atılmaktadır. Klasik interferona göre yarı ömrü daha uzundur, bu sayede plazma konsantrasyonu daha stabil seyretmektedir. İlacın farmakokinetiğindeki bu gelişme ilacın haftada 3 yerine bir defa enjeksiyonu ile tedavinin yeterliliğini sağlamakta, böylece hastanın tedaviye uyumu artmaktadır. Hem doğrudan antiviral etkili, hem antiproliferatif aktiviteli, hemde immünmodülatuvar etkili ilaçlardır (52).

Pegile interferonlar konvansiyonel interferonlardan daha güçlüdür. Peginterferon alfa-2b 1.0 µg/kg, Peginterferon alfa-2a 135 - 180 µg haftada tek doz olarak uygulanır. Toplam tedavi 48 hafta süreyle uygulanır. PEG - IFN tedavisi başlanan hastaların tam kan sayımı ile serum ALT düzeyleri aylık, serum TSH düzeyi ise üç ay arayla izlenmelidir (50, 52).

PEG - IFN'ların nükleozid / nükleotid analoglarına üstünlüğü, direnç gelişiminin olmaması, anti-HBe ve anti-HBs serokonversiyon oranlarının yüksek olması ve tedavi süresinin 48 hafta ile sınırlı kalmasıdır. PEG - IFN tedavisinin dezavantajları ise toleransının az olması, yan etki gelişme riskinin yüksek olması, subkutan enjeksiyon ile uygulanması ve orta derece antiviral etkisinin olmasıdır (52).

PEG - IFN 'lerin en önemli dezavantajı yan etkileri nedeniyle tolere edilmelerinin zor olmasıdır. En sık görülen yan etkileri grip benzeri hastalık, baş

ağrısı, ateş, miyalji, alopesi, anoreksi ve enjeksiyon yerinde lokal reaksiyondur. Miyelosupresif etkisi olmakla beraber, tedavi başlangıcında düşük hücre sayısı olanlar ve sirozu olanlar haricinde anlamlı nötropeni ($<1000/\text{mm}^3$) veya trombositopeni ($<50.000/\text{mm}^3$) yapmaz. PEG - IFN tedavisi sırasında % 30 - 40 oranlarında ALT dalgalanmaları görülebilir. Ayrıca otoimmün hastalık alevlenmeleri, tiroid disfonksiyonu, depresyon, anksiyete, irritabilite ve intihar eğiliminde artış gibi nöropsikiyatrik yan etkileri de bulunmaktadır. Nadir olarak da retinal değişikliklere neden olabilmektedir. Tedavi sonrası uzun süreli izlemlerin de HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde olması, nüks oranlarının yüksek olması ve pahalı olmaları da diğer negatif özelliklerindendir (52).

Psikiyatrik yan etkiler açısından incelendiğinde IFN- α bilişsel, davranışsal ve affektif bozukluklara yol açabilmektedir. Majör depresif bozukluk, konsantrasyon güçlüğü, bellekte bozulma, dikkat azalması gibi bilişsel değişiklikler sık görülürken, psikoz ve deliryum daha az, mani ise nadiren ortaya çıkmaktadır. Ayrıca parestezi, konfüzyon, afazi, ataksi gibi ekstrapiramidal sisteme ait nörolojik yan etkiler de bildirilmektedir. Bu belirtiler tedavi gören hastaların %20 - 30'unda görülürken, genellikle tedavi sonlandırıldığında ortadan kalkmaktadır (53).

Nükleosid ve Nükleotid Analogları:

Nükleosid ve nükleotid analogları HBV DNA'nın birinci ve ikinci ipliklerinin sentezi sırasında doğal nükleosidlerle yer değiştirmektedir. Bu grup ilaçların etkili olabilmesi için bir yıldan daha uzun süre kullanılması gerekmektedir. Ancak uzun süreli monoterapide en büyük risk ilaç direnci ve çapraz direnç gelişmesidir. Nükleos(t)id analoglarının cccDNA'yı temizlemesi interferonlara göre zordur. Bu nedenle nükleos(t)id analogları ile bir yıllık tedaviden sonra HBsAg klerensi nadirdir. Bu ilaçların interferonlardan en önemli farkı immun sistem üzerine etkili olmamalarıdır (50).

Lamivudin (LAM):

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration (FDA)) tarafından 1998 yılında onaylanmıştır. Lamivudin bir sitozin nükleozid analogudur

ve potent bir ilaçtır ancak hızlı direnç gelişimi ilacın son yıllarda kullanımını sınırlandırmıştır. LAM, 100 mg dozu ile plazma pik konsantrasyon düzeyine ilaç alındıktan 0,5 - 2 saat sonra ulaşılır. Ortalama yarılanma ömrü 5 - 7 saattir. Lai ve ark. 1 yıllık takip sonrası LAM ile hepatit B'li hastalarda %56 histolojik iyileşme, %16 anti-HBeAg serokonversiyonu, %72 oranında ise ALT normalizasyonu olduğunu göstermişlerdir (51, 54).

Çin'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, 4 - 5 yıl üzerinde lamivudin tedavisi alan HBeAg pozitif hastalarda, HBeAg serokonversiyonu yaklaşık % 44 - 47 olarak bulundu. Tayvan'da yapılan bir çalışmada ise HBeAg pozitif hastalarda relaps (HBV DNA seviyesi > 10⁴ kopya/mL) oranı 1 yılda % 54, 2 yılda % 68 olarak bulundu.

Hong Kong ve Çin'de 2 yıl boyunca LAM tedavisi alan 89 HBeAg negatif kronik hepatit B'li hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada tedaviye tam yanıt (HBV DNA 2,000 IU/mL'nin altında ve normal ALT) oranlarının % 56 olduğu ve tedavi sonlandıktan 6 ay sonra hastaların % 26'sında kalıcı yanıt elde edildiği gösterildi (37).

LAM ile ilgili en önemli problem uzun süreli kullanımda gelişen direnç sorunudur. Direnç oranı 5 yılda %65 - 70'e ulaşabilmektedir. YMDD direnci ile mücadelede ilk başarılı girişim nükleotid analogu olan adefovir ilavesiyle olmuştur. ADF dirençli mutasyonların gelişimi ile bu yaklaşım son yıllarda güncelliğini yitirmiştir. YMDD mutasyonlarında TNF ilavesiyle veya TNF'e geçilmesiyle başarılı tedavi oranları elde edilmiştir. Direnç saptanan hastalarda karaciğerin histolojik iyileşmesi durmakta ve alevlenmeler gelişebilmektedir (50, 51).

Lamivudinin gebelik kategorisi C'dir. Ancak LAM alan gebelerde yan etki görülme oranlarında artış veya kongenital malformasyon gelişme oranlarında LAM almayanlara göre farklılık bildirilmemiştir (55).

Adefovir Dipivoksil (ADF):

Adenozin monofosfatın asiklik fosfonat nükleotid analogudur. Kronik hepatit B tedavisinde 2002 yılında kullanım onayı almıştır. Oral yolla 10 mg/gün dozunda kullanılır. Tedavinin 20. haftasından sonra proksimal tübüler disfonksiyona bağlı nefrotoksisite gelişebilmektedir. ADF ile tedavinin birinci yılında HBeAg pozitif hastalarda %12 HBeAg serokonversiyonu ve %53 histolojik iyileşme görülebilmektedir. HBeAg serokonversiyonu oluştuğunda da %91 oranında kalıcıdır (51, 56).

LAM kıyasla daha az oranlarda gelişmekle beraber HBeAg negatif hastalarda ADF ile uzun süreli tedavide de dirençle karşılaşmaktadır. Direncin gelişimi genellikle tedavinin 48. haftası sonrasında vireminin devam etmesine bağlıdır. Son yıllarda adefovir kullanımı hızlı virolojik baskılama da daha üstün aynı gruptan diğer bir nükleotid analogu tenofovirin yoğun kullanımından dolayı azalmıştır (51).

HBV polimeraz geninin B ve D domainlerinde nokta mutasyonları (A181V, N236T) meydana gelerek 2 yıllık tedavinin sonunda hastaların %3'ünde, dördüncü yılda %18, 3. yılda %6 - 8'inde, beşinci yılda %20 - 29'unda direnç geliştiği gösterilmiştir (57, 51).

Adefovir dirençli mutantların lamivudin duyarlılığı devam eder. Adefovirin potansiyel nefrotoksik etkisi ve renal yetmezlikte doz azaltımına gidilmesi dezavantajlarıdır (50).

Entekavir:

Entekavir deoksiguanin nükleozid analogu olup HBV replikasyonunu selektif olarak inhibe eder. FDA onayını 2005 yılında almıştır. Wild tip ve lamivudin dirençli HBV'ye etkilidir. Naiv hastalarda 0,5 mg kullanılırken, lamivudin deneyimli hastalarda 1 mg önerilmektedir. Entekavir lamivudin ve adefovirden daha güçlüdür (50).

İlaç primer olarak vücuttan böbreklerle atılır. İlacın 1 mg oral alımı sonrası pik plazma konsantrasyonuna 0,5 - 1,5 saat içinde ulaşılmaktadır. Entekavir düşük plazma konsantrasyonlarında bile potent bir antiviral ajandır. Çünkü entekavir trifosfatın hücre içerisinde birikimi ile ilacın hücre içi yarılanma ömrü uzamaktadır. Genelde ilaca bağlı yan etkiler hafiftir. Sıklıkla baş ağrısı, ishal, artralji ve insomnia gelişir. Entekavirle tedavi edilen sirozlu hastalarda laktik asidoz rapor edilmiştir (51).

Entekavir direnç için yüksek genetik bariyere sahip olduğundan çok düşük direnç insidansına sahiptir. Naiv hastalarda 5 yıllık tedavi sonunda %1 civarındadır. Ancak lamivudin direnci olan hastalarda oran yüksek olup ikinci yılda %9 bulunmuştur. Yıllar içinde direnç artış göstermektedir. Direncin kümülatif insidans oranı 6 yılın sonunda nükleozid naiv hastalarda %1,2'dir. Lamivudin dirençli hastalarda ise direnç oranları 1. yılda %6' dan 6. yılda %57'ye çıkmaktadır (50, 51, 58).

Telbivudin:

KHB'nin tedavisi için 2006 yılında FDA tarafından en son onaylanan nükleozid analogudur. Telbivudin timidin 1-nükleosid analogu olup kontrollü çalışmalarda lamivudinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (49). Lai ve ark.nın yaptığı çalışma da telbivudin ve lamivudin kullanan hastalarda sırasıyla belirlenemeyen HBV DNA oranları HBeAg pozitiflerde %60 - 40, HBeAg negatiflerde ise %88 - 71'dir. Lamivudine benzer şekilde tek bir mutasyonla telbivudin direnci gelişebilmesine rağmen çalışmada tedavinin 2.yılı sonrası HBeAg pozitif hastalarda %25 ve HBeAg negatif hastalarda ise %11 oranında telbivudine direnç gelişmiştir. Bu oran lamivudine göre düşük olmasına rağmen adefovir ve entekavire oranla yüksektir (51, 59).

Telbivudin direnci ya tek başına M204I mutasyonu veya L180M mutasyonu ile birlikte olmaktadır. Bu direnç lamivudini de etkilediğinden telbivudin direnci gelişen hastalarda lamivudine geçilemez. Telbivudin gebelik kategorisi B olan bir antiviraldir. Telbivudinin en belirgin yan etkisi miyopati ve periferik nöropatidir (50, 51).

Tenofovir Disoproksil Fumarat:

Tenofovir, HIV revers transkriptazın ve HBV polimerazın asiklik nükleotid inhibitörüdür. Kimyasal olarak adefovir dipivoksile benzer. Ancak adefovirden daha potenttir. Tenofovir esas olarak HIV tedavisi için onay almış, 2008 yılında da HBV enfeksiyonu için kullanılmaya başlanmış bir ilaçtır (50, 51).

Marcellin ve ark. 48 hafta tenofovir ve adefovir sonuçlarını karşılaştırdıklarında HBeAg pozitif hastalarda tenofovir kolunda daha yüksek oranda viral baskılanma (%76 - 13), ALT normalizasyonu (%68 - 54), histolojik iyileşme (%67 - 12) ve HBsAg kaybı (%3,2 - 0) olduğunu bildirmişlerdir (60).

Lamivudin direnci olan veya naiv hastalarda henüz direnç bildirilmemiştir. Uzun süreli tenofovir tedavisi HIV ile enfekte hastalarda kemik kaybına ve kemik dansitesinde azalmaya neden olmuştur. Yaşlı hastalarda, renal yetmezliği olan hastalarda renal tübüler hasar ve Fanconi Sendromu için dikkatli olunmalıdır. Uzun süreli kullanımlarda serum kreatinin seviyeleri takip edilmelidir (50).

Gebelikte Oral Antiviral İlaçların Kullanımı:

Gebelikte interferon kullanımı kontrendikedir. Lamivudin, adefovir ve entekavirin gebelik kategorisi C, tenofovir ve telbivudin ise kategori B olan ilaçlardır. Tenofovir, lamivudin ve emtrisitabin ile ilgili antiretroviral tedaviden kaynaklanan birçok veri söz konusudur. Bu ilaçlar arasında tenofovir, direnç görülmemesi ve potent etkisi nedeniyle tercih edilmelidir (36).

Hafif hepatik alevlenmeler gebeliğin üçüncü trimesterinde ve doğumdan altı ay sonrasına kadar %45'e varan oranlarda görülebilir. Bu yüzden HBsAg taşıyıcı anneler doğumdan sonra altıncı aya kadar yakından izlenmelidir. Hafif karaciğer hastalığı ve çok yüksek viremi (HBV DNA > 10⁶ kopya/mL) olanlar intrauterin ve perinatal bulaş riskini azaltmak için son trimesterde kategori B ilaçlarla tedavi edilmelidir (61, 62).

HBsAg anne sütünde tespit edilebilir, ancak HBsAg pozitif olan annelerin doğru şekilde immünize edilmiş bebeklerini emzirmesinde sakınca yoktur. Diğer yandan nükleozid analogları da anne sütünde saptanabilir, ancak bunun önemi bilinmemektedir (35, 60).

Hepatit B tedavisi alırken gebe kalan olgularla ilgili henüz standart bir yaklaşım söz konusu olmamakla birlikte İFN kullanan olgularda teratojenik etkileri nedeniyle tedavi derhal sonlandırılmalı ve tedaviye güvenlik kategorisi B olan bir ilaçla devam edilmelidir. Genel olarak nükleozid analoglarıyla tedavi almakta iken gebe kalan hastalarda antiviral tedaviye devam edilmesiyle yan etki riski çok düşüktür. İlk trimesterde fetusu risklerden korumak isteyen anne adaylarında karaciğerde ileri fibrozis yoksa tedavi kesilebilir, ancak bu hastalar hepatik alevlenme açısından yakından izlenmelidir (61).

2.3. Hepatit B Enfeksiyonu Ve Psikiyatrik Bozukluklar

Kronik hastalıklar uzun ve düzenli tedavi gerektiren, hastayı ve yakın çevresini ekonomik, fiziksel ve ruhsal yönden zorluklarla karşılaştıran hastalıklardır. Bu süreçte hastaların beden imgesini, yaşama bakışını, gelecekle ilgili planlarını, sosyal, aile ve çevre ilişkilerini olumsuz etkileyerek organik beyin sendromu, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (SİYAK)'nde bozulma, anksiyete bozukluğu, depresyon, somatoform bozukluk, kişilik bozukluğu, alkol ve madde kullanımı, psikotik bozukluklar gibi çeşitli psikiyatrik bozuklukların gelişimine yol açabilmektedir (63, 65).

Akut hastalıklarda hastalığın ortaya çıkardığı sonuçların tam farkında olunmaması nedeniyle depresyon daha az görülürken, hastalık kronikleştikçe depresyon sıklığı artmaktadır. Kronik hastalık sürecinde depresyonla birlikte öne çıkan bir diğer önemli psikiyatrik belirti anksiyetedir. Bir hastalığın ortaya çıkması, belirtilerinin görülmesi hemen herkeste değişen düzeylerde anksiyete yaratır; özellikle ilk dönemlerde rahatsızlığın derecesi, boyutları, olası komplikasyonları merak edilir, bu konuda endişelenilir. Kronik hastalıklara karşı gösterilen ruhsal tepkilerin altında yatan temel nedenin korku olduğu ileri sürülmektedir (63).

İlerlemiş karaciğer hastalığının komplikasyonları, karaciğer tutulumunun nedeni ne olursa olsun, yaşam kalitesinde bozulmaya yol açabilir (64).

Yapılan çalışmalarda, çeşitli psikiyatrik belirtilerin hepatitlere eşlik edebileceği tespit edilmiştir. 1944 yılında Caravati, bitkinlik, ruhsal dengesizlik, sağ üst kadranda rahatsızlık, malnütrisyon ile seyreden posthepatit sendromunu tanımlamıştır (64). Lok ve arkadaşlarının 1984 yılında hepatit B virüs taşıyıcılığının hastalar üzerindeki psikososyal etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, hastaların %90'ı iş, sosyal, aile ve cinsel yaşantılarının negatif yönde etkilendiğini bildirmişlerdir (66).

Kronik hepatit B hastaları ile normal popülasyonun yaşam kalitesini karşılaştıran bir çalışmada hepatit B hastalarının yaşam kalite skorunun normal Türk popülasyonuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (67).

Kronik hepatit B'li hastaların çoğunluğunda psikiyatrik tanılar atlanmaktadır. Kronik hepatitli hastalarda psikiyatrik komorbiditelerin atlanmasının muhtemel sebepleri şunlar olabilir:

1. Kronik hepatitli hastaların genellikle bedensel şikayetleri ile kliniğe başvurmaları nedeniyle hekimin psikiyatrik sorunlardan çok, hastanın fiziksel durumuna odaklanması,
2. Hasta, hasta yakını ve hatta hekimlerin kronik bir hastalık sırasında gelişen anksiyete ve depresyon belirtilerinin hastalığa karşı verilmiş doğal ve geçici bir tepki olduğuna inanmaları,
3. Kültüre özgü nedenlerle bazı hastaların kendilerine doğrudan sorulmadıkça ruhsal yakınmalarından bahsetmemeleri ya da bir psikiyatrik bozukluktan söz ederken bile daha çok fiziksel belirtiler üzerinde durarak hekimi yanıltabilmeleri,
4. Günümüz poliklinik koşullarında bir hastaya ayrılan sürenin hastanın fiziksel durumunun yanı sıra, ruhsal durumunun da değerlendirilmesine olanak vermeyecek şekilde kısa olması (68).

Kronik hepatitli bir hastada, eşlik eden psikiyatrik bozukluğun gözden kaçması ve tedavi edilmemesi, hastanın antiviral tedaviye uyumunu olumsuz yönde

etkileyerek hastalığın gidişini ve sonlanmasını kötüleştirebilecektir. Bununla beraber, hastanın ailevi, mesleki ve sosyal alanlardaki işlevselliğini de olumsuz yönde etkileyecektir. Kronik hepatit B'li hastalarda oldukça yüksek oranlarda eşlik eden psikiyatrik morbiditenin, erken dönemde tanısının konulup tedavisinin planlanması, kronik hepatitin başarılı bir şekilde tedavisinde kritik önem taşımaktadır (68).

Kronik hepatit B hastalarında tedavi seçenekleri arasında bulunan interferonlar, psikiyatrik yan etkiler açısından öne çıkmaktadır. Bu komplikasyonlar sıklıkla tedavinin sonlandırılmasına neden olmaktadır. İnterferon alfa kişilerde bilişsel, davranışsal ve afektif bozukluklara neden olarak majör depresif bozukluk, bellekte bozulma, konsantrasyon güçlüğü, dikkat azalması ve anksiyeteye neden olabilmektedir. KHB hastalarında kullanılabilen diğer tedavi seçenekleri arasında antiviral ajanlar vardır. Psikiyatrik yan etkiler açısından değerlendirildiğinde, genel olarak antiviral ajanların psikiyatrik yan etki oranlarının düşük olduğu bildirilmektedir (69).

2.4. Depresyon ve Anksiyete

Depresyon; büyük bir üzüntü, endişe, suçluluk ve değersizlik, başkalarından uzaklaşma, uyku, iştah ve cinsel istek kaybı ve her zamanki faaliyetlere karşı ilgisizlikle belirginleşen bir duygudurum bozukluğudur (70)

Yapılan epidemiyolojik araştırmalar, majör depresyon ve distimik bozukluğun görülme sıklığının kadınlarda %2,2 – 5,4, erkeklerde %1,2 – 2,6 aralığında olduğunu saptamışlardır. Türkiye’de klinik düzeyde yaygınlığı ise %10 olarak belirlenmiştir (70)

Tüm dünyada sık görülen önemli bir ruh sağlığı sorunu olan depresyon, insanın işlevselliğini, yaratıcılığını, mutluluğunu ve doyumunu engileyerek yaşam kalitesini düşürmekte ve işgücü kayıplarına yol açmadır (71).

Depresyon, birincil bir duygudurum bozukluğu biçiminde ortaya çıkabileceği gibi, birçok psikiyatrik ve tıbbi duruma ikincil olarak da

görülebilmektedir. Depresyon aynı zamanda yaygınlık, kronikleşme, tekrarlama oranlarının yüksek olması, iş gücü kaybı ve intihar riskini de artırması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (71).

Fiziksel hastalık varlığı hem doğrudan hem de dolaylı olarak depresif bozukluk nedenidir. Yeni bir hastalığın teşhisi sıklıkla depresif bir atağı başlatabilir. Kronik hastalıklar ise kronik ağrının eşlik etmesi, başkalarına bağımlı hale gelme, günlük yaşamda kısıtlılıklara neden olma, yaşam kalitesini düşürme gibi özelliklerinden dolayı depresyon etkenidir. Ayrıca hastalarda hastalığının artacağı ve düşkün olacağı korkusu da söz konusudur (72).

Depresyon yaşam kalitesini, işgücü kaybını, sağlıkla ilişkili masrafları artırma anlamında maliyeti yüksek bir hastalık olduğu gibi kronik tıbbi bir hastalık ile birlikte görüldüğünde maliyet daha da artar. Kronik tıbbi hastalığı olan kimselerde daha fazla depresyon görüldüğü bildirilmiştir (73).

Anksiyete ise tanımlanması zor bir korku ve endişe duygusudur. Çok hafif tedirginlik ve gerginlik duygusundan panik derecesine varan değişik yoğunluklarda olabilmektedir. Bireylerin genel olarak hastalığa gösterdikleri en belirgin tepki sırası ile anksiyete, korku ve paniktir. Bu tepkilerin hasta iyileşmesinde ve davranışların üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bireyin hastalığa gösterdiği anksiyete ve depresyon gibi tepkiler, onun hastalıkla baş etme biçimini ve gücünü doğrudan etkilemektedir (74, 75).

Depresyon ve anksiyete özellikle birinci basamak hekimliğinde sıklıkla bir arada görülürler. Anksiyete ve depresyonun seyrinin bir grup hastada 40 yıllık bir süreç içinde izleyen bir gözlem çalışmasında anksiyete bozukluğu olan hastaların yarısında depresyonun da olduğu bulunmuştur (76).

Hekimlerin gelişen bu ruhsal bozuklukları tanımları ve gerekirse bir psikiyatri uzmanına yönlendirmeleri sundukları hizmetin kalitesini artırır (77).

Depresyon değerlendirme ölçekleri depresyonun şiddetinin belirlenebilmesi açısından oldukça önemlidir (70).

2.5. Yaşam Kalitesi (Quality of life, QOL)

DSÖ, sağlığı “sadece hastalığın bulunmaması değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal tam bir iyilik hali” olarak tanımlar (78).

Yaşam kalitesi, kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde, amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılaması şeklinde tanımlanır. Mutlu olma ve yaşamdan hoşnut olmayı içeren, genel olarak “iyi olma durumu” olarak da kullanılabilen, kişinin fiziksel sağlığı, psikolojik durumu, inançları, sosyal ilişkileri ve çevresiyle ilişkisinden karmaşık bir yolla etkilenen geniş bir kavramdır. Sadece hastalık olmaması değil, tam bir fiziksel, mental ve sosyal iyilik halidir (79, 80).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (SİYAK = Health related quality of life, HRQOL) ise bir birey ve grubun bedensel ve ruhsal sağlık algısıdır ve bir bütün olarak yaşam kalitesi ve onun belirleyicilerinin gerek bedensel, gerekse ruhsal sağlığı etkilediği açıkça gösterilmiş olan yönlerini içerir. Esas olarak kişinin sağlığı tarafından belirlenen, klinik girişimlerle etkilenebilen genel yaşam kalitesinin bir bileşenidir. Kişinin, hastalığı ve uygulanan tedavilerin fonksiyonel etkilerini nasıl algıladığı ile ilişkilidir (80, 81).

Yaşam kalitesi subjektif bir kavram olup, tanımlanması ve ölçülmesi güçtür. Çoğu kronik hastalıkta belirgin olmayan semptomlar nedeniyle, verilen tedaviler etkisini ancak uzun süreli sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye gösterir. Dolayısı ile bu hastalıklarda gerek sağlık bakım uygulamalarının, gerekse verilen tedavilerin cevabını kısa süre içerisinde değerlendirmek mümkün değildir. Kronik karaciğer hastalıkları da, bu grup hastalıklar içerisinde yer almaktadır. Kronik karaciğer hastaları, genellikle asemptomatik olmakla birlikte, yorgunluk, bulantı, kaşıntı, iştahsızlık ve psikolojik bozukluklar gibi sistemik şikayetlere sahiptirler. Bu grup hastalarda, SİYAK’de belirgin bozulma söz konusudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla kronik hastalıklarda tedavinin etkinliğinin tam olarak değerlendirilmesinde, uzun süreli sağkalım üzerine etkileri kadar, yaşam kalitesindeki düzelme üzerine etkilerinin de incelenmesi gerektiği kanısına varılmıştır (4).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Bu çalışma, Ağustos 2013 - Ağustos 2014 tarihleri arasında 1 (bir) yıllık sürede Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 100 Kronik Hepatit B (KHB), 100 İnaktif Hepatit B Taşıyıcısı ve 100 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 300 kişi üzerinde yapıldı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri;

1. 18 yaş ve üstünde olmak
2. Kronik hepatit B hastası olmak
3. İnaktif Hepatit B taşıyıcısı olmak
4. Antidepresif tedavi almamak olarak belirlendi.

Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri;

1. <18 yaş olmak
2. Hamile olmak
3. PEG-IFN kullanım öyküsü olmak
4. İmmünsupresif hastalığı bulunma yada immünsupresif tedavi alma öyküsü
5. Geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü

Yöntem

Bu çalışma kesitsel bir izlem çalışmasıdır. Görüşmeler hastanın yanında bir başkasının olmamasına özen gösterilerek, özel görüşme odasında yapıldı. Sorumlu hekim tarafından hastalara çalışmanın amacı ve kişisel bilgilerin mutlak gizliliği açıklandı, çalışmaya katılmayı isteyip istemedikleri soruldu ve yazılı onam izin belgesi alındı.

Kullanılan Ölçekler

Sosyodemografik Veri Toplama Formu

Araştırmacı tarafından geliştirilen bilgi formu yoluyla hastaların demografik verileri, hastalılığın tanı ve tedavisi hakkında bilgi toplandı. Bilgi formu Ek -1’de yer almaktadır.

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD, Hospital Anxiety and Depression Scale):

Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği, Zigmond ve ark. tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir (81). Toplum ve hastane örnekleminde kolaylıkla kullanılabilir (70).

Bedensel hastalığı olan hastalar ve birinci basamak sağlık hizmetine başvuranlarda anksiyete ve depresyon yönünden riski belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Anksiyete (HAD-A) ve depresyon (HAD-D) alt ölçekleri vardır. Toplam 14 sorudan oluşur ve maddeler 4 özellik içerir. Bunların yedisi (tek sayılar) anksiyeteyi ve diğer yedisi (çift sayılar) depresyonu ölçmektedir. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlar. Türkiye’de yapılan çalışma sonunda anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 10/11, depresyon alt ölçeği için ise 7/8 bulunmuştur. Buna göre bu puanların üzerinde alanlar risk grubu olarak değerlendirilirler. Hastaların her iki alt ölçekten alabilecekleri en düşük puan 0 iken en yüksek puan 21’dir. HAD bedensel belirtilere ilişkin madde içermemesi nedeniyle tercih edilir (82)

Yedi maddelik depresyon alt ölçeği 0-21 arasında skorlanmakta, kesme noktası olarak 0-7= Normal, 8-10= Hafif, 11-14= Orta, 15-21= Ciddi bir duygudurum bozukluğuna işaret etmektedir (70)

HAD Türkçe çevirisinin geçerliliği Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (83).

Kısa Form-36 (Short Form-36, SF-36):

SF-36 yaşam kalitesi ölçeği, Rand Corporation tarafından 1992 yılında geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur (80).

SF-36 jenerik ölçütler içerisinde en yaygın kullanılanıdır. Yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli ve oldukça sık kullanılan bir ölçüttür. Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. Genel sağlık kavramlarını içerir. Klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, emosyonel rol kısıtlanması, vücut ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, canlılık, genel sağlık olmak üzere sekiz alt skalada 36 soru içerir. Fiziksel komponent (Physical Component Scale, PCS) ve mental komponent (Mental Component Scale, MCS) olmak üzere iki özet skalası vardır. Fiziksel komponent özet skalası; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vücut ağrısı ve genel sağlık alt skalalarından, mental komponent özet skalası ise; canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlık alt skalalarından oluşur (80).

Değerlendirilen alanlara göre soru içerikleri şunlardır:

1- Fiziksel Fonksiyonlar Altölçeği (FF): Ağır eşyalar taşıma ve süpürge yapma gibi ev işlerini, çarşı-pazar torbalarını taşımak, merdiven çıkmak, yürüyüş yapmak, eğilmek, diz çökmek, yerden bir şey almak, yıkanmak ya da giyinmek gibi faaliyetleri yaparken oluşan kısıtlamaların derecesini ölçmektedir.

2- Fiziksel Rol Güçlüğü Altölçeği (FRG): Kişinin fiziksel sağlığı nedeniyle iş ya da diğer uğraşları yaparken zorlanıp zorlanmadığını, iş ya da diğer uğraşlarına verdiği zamanı kısmak zorunda kalıp kalmadığını veya faaliyet türünde kısıtlama yapmak zorunluluğu hissedip hissetmediğini sorgulamaktadır. Böylece kişinin son 4 hafta içerisinde bedensel sağlığı nedeniyle iş veya günlük faaliyetlerde kısıtlama olup olmadığı değerlendirilmektedir.

3- Emosyonel Rol Güçlüğü Altölçeği (ERG): Kişinin duygusal problemler nedeniyle son 4 hafta içinde iş ya da iş dışı uğraşlarda zamanı kısmak zorunda kalmak, daha azını yapabilmek, dikkatlice yapamamak gibi etkileri incelemektedir.

4- Sosyal Fonksiyonlar Altölçeği (SF): Kişinin son 4 hafta içinde bedensel sağlığı veya duygusal problemler nedeniyle sosyal faaliyetlerindeki kısıtlamanın derecesini belirler.

5- Vücut Ağrısı Altölçeği (VA): Son 4 hafta içinde kişide ne kadar bedensel ağrı olduğunu ve bu ağrının kişiyi, işlerini yapmaktan ne kadar kısıtladığını irdeler.

6- Mental Sağlık Altölçeği (MS): Kişinin ruhsal sağlığını, mental durumunu, son 4 haftayı ne kadar sakin, huzurlu, mutlu veya mutsuz, kederli veya sevinçli, üzüntülü veya sinirli geçirdiğini değerlendirir.

7- Vitalite (Canlılık) Altölçeği (V): Kişinin son 4 hafta içinde kendini yorgun, bitkin, enerjik, hayat dolu hissedip hissetmediğini sorgular.

8- Genel Sağlık Altölçeği (GS): Kişinin kendini nasıl yorumladığını, sağlıklı kişilerle kendini kıyaslamasını ve gelecekte sağlığıyla ilgili kaygılarının olup olmadığını değerlendirir. Bir soruda da kişinin geçen seneye karşılaştırıldığında şimdiki sağlığını nasıl değerlendirdiği sorulur (4).

SF-36 birçok sağlık profiline göre sağlıktaki kötü gidişi göstermede daha sensitif olması skorumeta metodu basitliği ve sonuçları doğrudan karşılaştırma gibi nedenlerden dolayı tercih edilmektedir. SF-36 formu, dünyada en sık kullanılan yaşam kalitesi formudur (84).

Puan aralığı 0 (en düşük) ile 100 (en yüksek) değişir ve yüksek puanlar daha iyi yaşam kalitesini gösterir. Tüm alanlar bağımsız olarak skorlanır. SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde skorlar, her kategori için; 87 - 100 “mükemmel”, 75,5 - 86,9 “çok iyi”, 56 - 75,4 “iyi”, 30,6 – 55,9 “kötü” ve 0 – 30,5 “çok kötü “ olarak sınıflandırılmıştır. Genel toplam olarak ortaya çıkan bir yaşam kalitesi skoru yoktur (84, 85).

SF-36'nın Türkçe geçerlilik çalışması Koçyiğit ve ark.ları tarafından yapılmıştır (86).

HIV ve HCV gibi diğer kronik enfeksiyon hastalıkları ile karşılaştırıldığında, kronik HBV enfeksiyonlarının psikososyal etkileri ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma vardır. Özellikle de yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete gibi psikososyal problemlerle ilişkili veriler çok kısıtlıdır.

4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM:

Veriler SPSS 18 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde yüzde dağılım ve ortalama $\pm$ standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda anova testi kullanıldı, anlamlı çıkan gruplarda post hoc tukey HSD testi ile değerlendirme yapıldı. Grupların kendi içinde puan ve yüzdelerinin cinsiyete göre farklılıklarını tespit etmek için bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

5. ETİK KURUL ONAYI:

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2013/10

Toplantı Tarihi : 23.07.2013

Karar Sayısı 2013/242 S.Ü. Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Onur URAL'ın, "İnaktif Taşıyıcı ve Kronik Hepatit B Hastalarında Depresyon, Anksiyete Düzeyleri ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi" adlı çalışmanın görüşülmesi, başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 17.07.2013 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof.Dr. Onur URAL'ın, "İnaktif Taşıyıcı ve Kronik Hepatit B Hastalarında Depresyon, Anksiyete Düzeyleri ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi" adlı araştırmanın kabulüne oy birliği ile karar verildi.



6. SONUÇLAR

Sosyodemografik özellikler

Hasta grubunda olguların yaş aralığı 19 - 70 yaş arasında olup, yaş ortalaması 44.44 ± 12.68 iken taşıyıcı grupta yaş aralığı 18 - 80 yaş arasında olup, yaş ortalaması 41.77 ± 13.22 idi. Kontrol grubunda ise yaş aralığı 19 - 72 yaş arasında olup, yaş ortalaması 40.90 ± 12.70 idi.

Çalışmaya alınan olguların toplam 169 (%56.33)'u erkek, 131 (%43.66)'i kadındı. Hasta grubunda olguların 61'i erkek, 39'u kadın, taşıyıcı grupta 53'ü erkek, 47'si kadın ve kontrol grubunda 55'i erkek, 45'i kadındı. Hasta grubu, taşıyıcı grup ve kontrol grubunun cinsiyetleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan tüm olguların 249 (%83)'ü evli, 47 (15.66)'si bekar ve 4 (%1.33)'ü duldu. Hasta grubunda olguların 89'u evli, 9'u bekar, 2'si dul, taşıyıcı grupta olguların 86'sı evli, 14'ü bekar, kontrol grubunda ise 74'ü evli, 24'ü bekar, 2'si duldu. Hasta grubu, taşıyıcı grup ve kontrol grubunun medeni durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan olguların toplam 8 (%2.66)'inin okuma yazması yok, 123 (%41)'ü ilkokul mezunu, 37 (%12.33)'si ortaokul mezunu, 64 (%21.33)'ü lise mezunu ve 68 (%22.66)'i üniversite mezunu idi. Hasta grubunda olguların 4'ü okuma-yazma bilmiyor, 37'si ilkokul, 13'ü ortaokul, 24'ü lise, 22'si üniversite mezunu, taşıyıcı grupta olguların 48'i ilkokul, 14'ü ortaokul, 14'ü lise, 24'ü üniversite mezunu, kontrol grubunda ise olguların 4'ü okuma-yazma bilmiyor, 38'i ilkokul, 10'u ortaokul, 26'sı lise ve 22'si üniversite mezunu idi. Hasta grubu, taşıyıcı grup ve kontrol grubunun eğitim durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan olguların toplam 238 (%79.33)'i çekirdek aile, 62 (%20.66)'si geniş tip aile yapısına sahipti. Hasta grubundaki olguların 81'i çekirdek aile, 19'u geniş aile, taşıyıcı gruptaki olguların 73'ü çekirdek aile, 27'si geniş aile,

kontrol grubunda ise olguların 84'ü çekirdek aile, 16'sı geniş aile yapısına sahipti. Hasta grubu, taşıyıcı grup ve kontrol grubunun aile tipleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan tüm olguların 30 (%10)'u köyde, 22 (%7.3)'si kasabada, 76 (%25.33)'sı ilçede ve 172 (%57.33)'si şehirde yaşıyordu. Hasta grubundaki olguların 7'si köyde, 8'i kasabada, 29'u ilçede, 56'sı şehirde, taşıyıcı gruptaki olguların 14'ü köyde, 7'si kasabada, 29'u ilçede, 50'si şehirde, kontrol grubundaki olguların 9'u köyde, 7'si kasabada, 18'i ilçede, 66'sı şehirde yaşıyordu. Hasta grubu, taşıyıcı grup ve kontrol grubunun yaşadıkları yerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Hastaların sosyodemografik verileri tablo 5.2'de özetlenmiştir.

Tablo 6.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

		Kronik hepatit b	İnaktif hepatit b	Sağlıklı
Cinsiyet	Kadın	39 (%39)	47 (%47)	45 (%45)
	Erkek	61 (%61)	53 (%53)	55 (%55)
Medeni durum	Evli	89 (%89)	86 (%86)	74 (%74)
	Bekar	9 (%9)	14 (%14)	24 (%24)
	Dul	2 (%2)	-	2 (%2)
Eğitim durumu	Okur yazar değil	4 (%4)	-	4 (%4)
	İlkokul	37 (%37)	48 (%48)	38 (%38)
	Ortaokul	13 (%13)	14 (%14)	10 (%10)
	Lise	24 (%24)	14 (%14)	26 (%26)
	Üniversite	22 (%22)	24 (%24)	22 (%22)
Aile tipi	Çekirdek	81 (%81)	73 (%73)	84 (%84)
	Geniş	19 (%19)	27 (%27)	16 (%16)
Yaşadığı yer	Köy	7 (%7)	14 (%14)	9 (%9)
	Kasaba	8 (%8)	7 (%7)	7 (%7)
	İlçe	29 (%29)	29 (%29)	18 (%18)
	İl	56 (%56)	50 (%50)	66 (%66)

Klinik özellikler:

Grupların hastalık süreleri sorgulandığında, hasta grubundaki olguların 35'inin hastalık süresinin 0 - 5 yıl arasında, 36'sının 5 - 10 yıl arasında ve 29'unun 10 yılın üzerinde olduğu görüldü. Taşıyıcı grupta ise olguların 52'sinin hastalık süresinin 0 - 5 yıl arasında, 21'inin 5 - 10 yıl arasında ve 27'sinin 10 yılın üzerinde olduğu görüldü. Hasta grubu ve taşıyıcı grubun hastalık süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Hasta grubundaki olguların karaciğer biyopsi öyküleri sorgulandığında kronik hepatit B grubunda olguların 94'ünün karaciğer biyopsi öyküsü var, 6'sının

karaciğer biyopsi öyküsü yok, taşıyıcı grupta ise olguların 32'sinin karaciğer biyopsi öyküsü var, 68'inin karaciğer biyopsi öyküsü yoktu.

Çalışmaya alınan tüm olguların 97 (%32.33)'sinde ek hastalık (hipertansiyon, diabetes mellitus, romatizmal hastalık, bel fıtığı, akciğer hastalığı vs.) öyküsü vardı, 203 (%67.66)'ünde ek hastalık öyküsü yoktu. Kronik hepatit B grubunda olguların 39'unda ek hastalık öyküsü var, 61'inde ek hastalık öyküsü yok, taşıyıcı grupta olguların 34'ünde ek hastalık öyküsü var, 66'sında ek hastalık öyküsü yok, kontrol grubundaki olguların ise 24'ünde ek hastalık öyküsü var, 76'sında ek hastalık öyküsü yoktu.

'Egzersiz yapıyor musunuz?' sorusuna çalışmaya alınan tüm olguların 134 (%44.66)'ü 'evet' yanıtı verirken, 166 (%55.33)'sı 'hayır' yanıtını verdi. Hasta grubundaki olguların 46'sı düzenli egzersiz yaptığını, 54'ü düzenli egzersiz yapmadığını, taşıyıcı gruptaki olguların 39'u düzenli egzersiz yaptığını, 61'i düzenli egzersiz yapmadığını, kontrol grubundaki olguların 49'u düzenli egzersiz yaptığını, 51'i düzenli egzersiz yapmadığını bildirdi.

Hepatit B açısından hastaların aile öyküleri sorgulandığında, çalışmaya alınan tüm olguların 151 (%50.33)'inin ailesinde hepatit B öyküsü var iken 149 (%49.66)'unun ailesinde hepatit B öyküsü yoktu. Kronik hepatit B grubunda olguların 72'sinin, taşıyıcı grupta olguların 55'inin ve kontrol grubunda ise olguların 24'ünün ailesinde hepatit B öyküsü vardı.

Çalışmaya alınan tüm olguların 30 (%10)'unda ailede siroz öyküsü var, 270 (%90)'unda ailede siroz öyküsü yoktu. Kronik hepatit B grubunda olguların 15'inde, taşıyıcı grupta olguların 11'inde, kontrol grubunda ise olguların 4'ünde ailede siroz öyküsü vardı.

Çalışmaya alınan tüm olguların 20 (%6.66)'sinde ailede psikiyatrik hastalık öyküsü var, 280 (%93.33)'inde ailede psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu. Kronik hepatit B grubunda olguların 14'ünde, taşıyıcı grupta olguların 2'sinde, kontrol grubunda ise olguların 4'ünde ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu saptandı.

Tablo 6.2. Hastaların klinik özellikleri

		Kronik hepatit B	İnaktif hepatit B	Sağlıklı	P değeri
Hastalık süresi	0-5 yıl	35 (%35)	52 (%52)	0	>0.05 (hasta- taşıyıcı)
	5-10 yıl	36 (%36)	21 (%21)	0	
	>10 yıl	29 (%29)	27 (%27)	0	
Biyopsi	Evet	94 (%94)	32 (%32)	-	0.001 (hasta – taşıyıcı)
	Hayır	6 (%6)	68 (%68)	-	
Ek hastalık	Evet	39 (%39)	34 (%34)	24 (%24)	>0.05 0.125
	Hayır	61 (%61)	66 (%66)	76(%76)	
Egzersiz yapma	Evet	46 (%46)	39 (%39)	49 (%49)	0.963
	Hayır	54 (%54)	61 (%61)	51 (%51)	
Ailede hepatit B öyküsü	Evet	72 (%72)	55 (%55)	24 (%24)	0.001
	Hayır	28 (%28)	45 (%45)	76 (%76)	
Ailede siroz öyküsü	Evet	15 (%15)	11 (%11)	4 (%4)	0.032
	Hayır	85 (%85)	89 (%89)	96 (%96)	
Ailede psik. Hst öyküsü	Evet	14 (%14)	2 (%2)	4 (%4)	0.001
	Hayır	86 (%86)	98 (%98)	96 (%96)	

Psikometrik Ölçümler:

HAD ölçeği anksiyete puanları, hasta grubunda $6,33 \pm 3,82$, taşıyıcı grupta $6,78 \pm 4,52$, kontrol grubunda ise $5,42 \pm 3,56$ gelmiştir. Hasta grubu, taşıyıcı grup ve kontrol grubunun anksiyete puanları karşılaştırıldığında taşıyıcı grupta anksiyete puanı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.044$).

Tablo 6.3. Gruplar arası anksiyete puanlarının karşılaştırılması

Grup	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD	P değeri
Hasta	0	17	6.33	3.822	0.049
Taşıyıcı	0	21	6.78	4.521	
Kontrol	0	16	5.42	3.568	

HAD ölçeği anksiyete puanlarına göre taşıyıcı grubun %25’inde, hasta grubunun %21’inde, kontrol grubunun ise %11’inde anksiyete riski olduğu tespit edildi.

HAD ölçeği anksiyete puanlarına göre hasta grubu, taşıyıcı grup ve kontrol grubunun anksiyete riskleri karşılaştırıldığında taşıyıcı grupta anksiyete riski kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.031$). Hasta grubu ve taşıyıcı grup arasında anksiyete riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 6.4. Gruplar arası anksiyete risklerinin karşılaştırılması

		Hasta (%)	Taşıyıcı (%)	Kontrol (%)	P değeri
Anksiyete riski	Var	21	25	11	0.031
	Yok	79	75	89	

HAD ölçeği depresyon puanları hasta grubunda 5.97 ± 3.883 , taşıyıcı grupta 5.82 ± 3.82 , kontrol grubunda ise 4.38 ± 3.643 gelmiştir. Hasta grubu ($p = 0.009$) ve taşıyıcı grupta ($p = 0.020$) depresyon puanı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grubu ve taşıyıcı grup arasında depresyon puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 6.5. Gruplar arası depresyon puanlarının karşılaştırılması

Grup	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD	P değeri
Hasta	0	16	5.97	3.883	0.005
Taşıyıcı	0	18	5.82	3.82	
Kontrol	0	13	4.38	3.643	

HAD ölçeği depresyon puanlarına göre hasta grubunun %41’inde, taşıyıcı grubun %40’ında, kontrol grubunun ise %24’ünde depresyon riski olduğu saptandı.

Hasta grubu, taşıyıcı grup ve kontrol grubunun depresyon riskleri karşılaştırıldığında hasta grubu ($p = 0.031$) ve taşıyıcı grupta ($p = 0.046$) depresyon riski kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grubu ve taşıyıcı grup arasında depresyon riski açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 6.6. Gruplar arası depresyon risklerinin karşılaştırılması

		Hasta (%)	Taşıyıcı (%)	Kontrol (%)	P değeri
Depresyon riski	Var	41	40	24	<0.05
	Yok	59	60	76	

Anksiyete ve depresyon riski ile sosyodemografik verilerin karşılaştırılması:

Cinsiyet ile anksiyete riski arasındaki ilişkinin incelenmesinde hasta grubu ($p = 0.015$), taşıyıcı grup ($p = 0.035$) ve kontrol grubunda ($p = 0.001$) kadın hastalarda anksiyete riskinin erkek hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

Cinsiyet ile depresyon riski arasındaki ilişkinin incelenmesinde hasta grubu ($p = 0.037$) ve taşıyıcı grupta ($p = 0.038$) kadın hastalarda depresyon riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise depresyon riski açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 6.7. HAD-A ve HAD-D ile cinsiyet arasındaki ilişki

		Hasta				Taşıyıcı				Kontrol			
		Kadın		Erkek		Kadın		Erkek		Kadın		Erkek	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anksiyete	Risk var	13	33.3	8	13.1	15	31.9	10	18.9	8	17.8	3	5.5
	Risk yok	26	66.7	53	86.9	32	68.1	43	81.1	37	82.2	52	94.5
Depresyon	Risk var	21	53.8	20	32.8	22	46.8	18	34	14	31.1	10	18.2
	Risk yok	18	46.2	41	67.2	25	53.2	35	66	31	68.9	45	81.8

Çalışmaya alınan tüm olgularda medeni durumları, aile tipi, yaşanılan yer, hastalık süreleri ve ailede siroz öyküleri ile anksiyete ve depresyon riskleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Hasta grubu ve taşıyıcı grupta ek hastalık öyküsü ile anksiyete ve depresyon riski arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Kontrol grubunda ek hastalığı olanlarda anksiyete riskinin anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p = 0.001$), depresyon riskinde ise anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Yaşam Kalitesi Skorları:

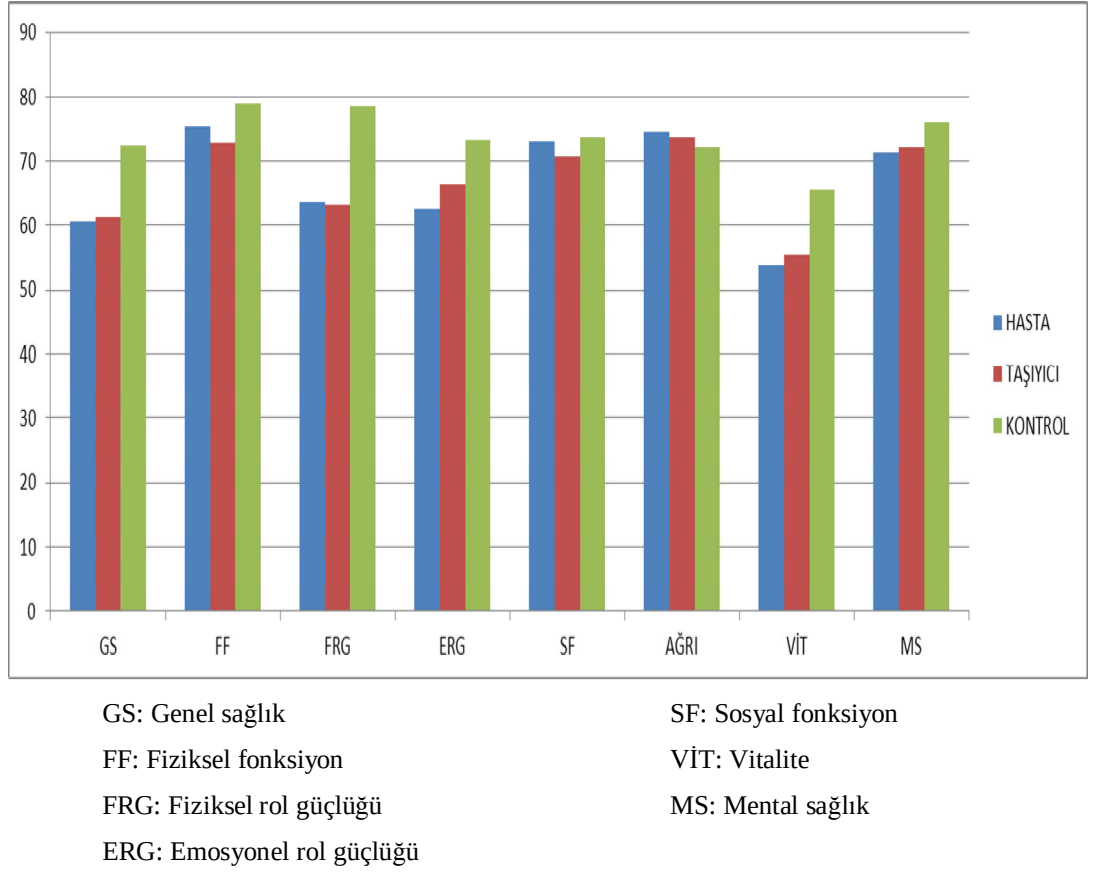
KHB, inaktif hepatit B ve sağlıklı kontrol grubunun SF-36 formunda bulunan sorulara verdiklere cevaplara göre fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, vücut ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, canlılık ve genel sağlık skorları elde edildi.

SF-36 skorları değerlendirildiğinde hasta grubunda genel sağlık, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, ağrı ve mental sağlık skorları iyi, vitalite skoru kötü düzeyde idi.

Taşıyıcı grup SF-36 skorları değerlendirildiğinde genel sağlık, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, ağrı ve mental sağlık skorları iyi, vitalite skoru kötü düzeyde idi.

Kontrol grubu SF-36 skorları değerlendirildiğinde fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü ve mental sağlık çok iyi, genel sağlık, emosyonel rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, ağrı ve vitalite skorları iyi düzeyde idi.

Hasta, taşıyıcı ve kontrol grubunun SF-36 alt ölçeklerinden elde edilen skorlarının değerlendirilmesi Grafik 5.1’de verilmiştir.



Grafik 6.1. Hasta, taşıyıcı ve kontrol grubunda SF-36 skorları

Hasta grubu ve kontrol grubu yaşam kalitesi karşılaştırıldığında genel sağlık ($p = 0.01$), fiziksel rol güçlüğü ($p = 0.021$) ve vitalite ($p = 0.001$) skorları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Fiziksel fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, ağrı ve mental sağlık skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Taşıyıcı grup ve kontrol grubu yaşam kalitesi skorları karşılaştırıldığında genel sağlık ($p = 0.01$), fiziksel rol güçlüğü ($p = 0.017$) ve vitalite ($p = 0.004$) skorları taşıyıcı grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Fiziksel fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, ağrı ve mental sağlık skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Hasta grubu ile taşıyıcı grup yaşam kalitesi skorları karşılaştırıldığında genel sağlık skoru hasta grubunda taşıyıcı gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p = 0.001$). Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, ağrı, vitalite ve mental sağlık skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 6.8. Çalışma Gruplarının SF-36 Skorlarının Karşılaştırılması

	Hasta Ort±SD	Taşıyıcı Ort±SD	Kontrol Ort±SD	p
Genel Sağlık	60.55±21.39	61.48±21.34	72.52±19.55	0.001
Fiziksel fonksiyon	75.40±22.77	73±24.67	78.80±23.64	0.222
Fiziksel rol güçlüğü	63.50±40.80	63.10±42.348	78.50±35.18	0.008
Emos. rol güçlüğü	62.65±40.83	66.32±43.55	73.31±37.60	0.172
Sosyal fonksiyon	73.13±27.14	70.75±28.88	73.63±31.32	0.758
Ağrı	74.43±26.32	73.65±27.23	72.08±26.80	0.819
Vitalite	53.80±21.27	55.40±22.63	65.65±22.76	0.001
Mental sağlık	71.36±17.61	72.04±18.30	75.84±17.15	0.157

7. TARTIŞMA

Kronik viral hepatitlerin takip ve tedavisi sırasında psikiyatrik belirtilere rastlanmaktadır. Kronik hepatit B'li hastalarda ve inaktif hepatit B taşıyıcılarında ailede enfeksiyonun başka kişilerde bulunması, enfeksiyonun kazanıldığı süre, ek hastalık öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ve günlük yaşamında hastalığa bağlı sorunların olması olguların duygusal durumunu ve yaşam kalitesini etkilemektedir.

Çalışmamızda taşıyıcı grupta anksiyete riski %25, hasta grubunda %21, kontrol grubunda ise %11 olarak saptandı. Gruplar arasında anksiyete riskleri karşılaştırıldığında taşıyıcı grupta anksiyete riski kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.031$). Hasta grubu ve taşıyıcı grup arasında anksiyete riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Taşıyıcı grupta anksiyete riskinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olması, hastaların karaciğer biyopsisi olma korkusu, tedavi ihtimalinin olmaması, kronik bir hastalık olması nedeniyle ilerleme riski ve tedavide geç kalınma korkusu ile ilişkilendirildi.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde Ateşçi ve arkadaşları inaktif hepatit B'li olgularda yaptıkları çalışmada anksiyete skorlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur (87). Daryani ve arkadaşlarının inaktif hepatit B'li hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların %6'sında anksiyete tespit edilmiştir (88). Keskin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hepatit B hastalarında % 2.1 şiddetli anksiyete bildirilmiştir (89). Chan ve arkadaşlarının çalışmasında kronik hepatit B'li hastalarda anksiyete bozukluklarının oranı %14 olarak, bir başka çalışmada Özkan ve arkadaşları anksiyete oranını %10,6 olarak bulmuşlardır (90, 91). Çalışmamızdan farklı olarak Demir ve arkadaşlarının 195 kronik hepatit B hastası ve 249 inaktif taşıyıcının anksiyete düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada anksiyete puanı iki grup arasında benzer olarak rapor edilmiştir (69).

Çalışmamızda depresyon riski hasta grubunda %41, taşıyıcı grupta %40, kontrol grubunda ise %24 olarak tespit edildi. Gruplar arası depresyon riskleri karşılaştırıldığında ise hasta grubu ve taşıyıcı grupta depresyon riski kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grubu ve taşıyıcı grup arasında

depresyon riski açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hem hasta grubu hem de taşıyıcı grupta depresyon riskinin yüksek bulunması, hastalarda hastalıkla ilgili bilgi eksikliği olması, toplum ya da tanıdıkları tarafından dışlanma korkusu, hastalığın uzun dönemdeki komplikasyon riskleri ve ekonomik yüküne bağlı duygu durum bozuklukları ile ilişkilendirildi.

Yapılan çalışmalarda kullanılan yöntemler ve olgu sayılarının farklılığına bağlı olarak oranlar değişmekte ve doğru bir karşılaştırma yapılmasını güçleştirmektedir.

Kunkel ve arkadaşlarının hepatit B hastalarında yaptıkları çalışmada hastaların %46'sında depresif semptomlar görüldüğü bildirilmiştir (92). Keskin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hepatit B hastalarında depresyon oranını %40.6 – 49 arasında bildirmiştir (89). Daryani ve arkadaşlarının inaktif hepatit B'li hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların %30'unda depresyon tespit edilmiştir (88). Farklı çalışmalarda kronik hepatit B'li hastalarda depresif bozuklukların oranı sırasıyla %6,4, %10, %34.7 olarak bildirilmiştir (63, 90, 91). Çalışmalar arasında depresyon oranlarında görülen bu farklılık grupların benzer özelliklerde olmamasına, çalışılan yöntemlerinin farklı olmasına ve olgu sayılarındaki değişikliklere bağlanabilir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Ateşçi ve arkadaşları inaktif hepatit B'li olgularda yaptıkları çalışmada depresyon skorlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur (87). Altındağ ve arkadaşlarının 30 kronik hepatit B, 30 inaktif taşıyıcı ve 30 sağlıklı bireyi karşılaştırdıkları çalışmada, şiddetli depresyon oranı hepatit B'li hastalarda %20, taşıyıcılarda %13,3 ve sağlıklı kontrol grubunda %3,3 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada çalışmamıza benzer şekilde depresyon puanları açısından hasta ve taşıyıcı grupta sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuş, ancak hasta ve inaktif hepatit B grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (93). Çalışmamızdan farklı olarak Demir ve arkadaşlarının 195 kronik hepatit B hastası ve 249 inaktif taşıyıcının depresyon düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada depresyon puanı kronik hepatit B hastalarında inaktif taşıyıcılardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu farklılık hastalığın oluşturduğu bedensel rahatsızlık, enfeksiyon alevlendiği için kullanılan ilaçların psikiyatrik yan etkileri, inflamasyonun artması sebebiyle ortaya çıkan reaksiyon ya da hastalığın alevlenmiş olmasının ortaya çıkardığı psikolojik etki ile ilişkilendirilmiştir (69).

Çalışmamızda anksiyete ile sosyodemografik veriler arasındaki ilişki incelendiğinde; hasta grubu, taşıyıcı grup ve kontrol grubunda kadın hastalarda anksiyete riskinin erkek hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Bu durum anksiyete bozukluklarının yaygınlığıyla ilgili verilerin çoğunun kişinin kendi beyanına dayanması ve geleneksel güçlü erkek sembolünün erkeklerin zayıflıklarını ortaya koymalarını güçleştirmesi ile ilişkilendirildi (94). Benzer şekilde, Lewinsohn ve arkadaşlarının anksiyete bozuklukları ve belirtilerinde cinsiyet farklılıklarını araştırdıkları bir çalışmada, kadın katılımcılarda erkeklere oranla belirgin düzeyde yüksek anksiyete belirtileri gözlenmiştir. Bu sonuçların elde edilmesinde, erkeklerin semptomlarını olduğundan az gösterme çabalarının da etkili olabileceği düşünülmüştür (95). Çalışmamızda alınan tüm olguların medeni durumları, aile tipi, yaşanılan yer, hastalık süreleri ve ailede siroz öyküleri ile anksiyete riski arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Anksiyete ile sosyodemografik veriler arasındaki ilişki açısından literatür verileri tarandığında; Çalışmamızla uyumlu olarak Savaş ve arkadaşları kadın hastalarda anksiyetenin erkeklere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır (63). Çalışmamızdan farklı olarak; Demir ve arkadaşları hem hasta hem de taşıyıcı grupta ek hastalık olma durumunun anksiyete puanını anlamlı olarak yükselttiğini bildirmiştir. Kronik hastalığı olan kişilerde bir başka hastalık varlığının psikiyatrik bozukluklara yatkınlığı artıran bir etken olduğu düşünülmüştür. (69). Chan ve arkadaşları psikiyatrik hastalık açısından aile öyküsü olan hastalarda anksiyetenin daha yüksek oranda görüldüğünü bildirmiştir (90). Dogar ve arkadaşları ev hanımlarının çalışan insanlara göre daha kaygılı olduklarını saptamıştır. Bu durum, ev hanımlarının hastalıkları ile ilgili duydukları yanlış bilgilere daha kolay inanmaları ile ilişkilendirilmiştir (97).

Yukarıdaki çalışmalarda irdelendiği gibi kadın cinsiyet, yaş, meslek, ek hastalık öyküsü, psikiyatrik hastalık açısından aile öyküsü faktörleri anksiyete puanını veya riskini artırırken, diğer özellikler anksiyete üzerine etkili değildir.

Çalışmamızda sosyodemografik verilerle depresyon arasındaki ilişki incelendiğinde, hasta grubu ve taşıyıcı grupta kadın hastalarda depresyon riskinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Jovanovic ve arkadaşlarının son yıllarda

yaptıkları bir çalışmada, beyindeki serotonin sisteminin erkek ve kadınlar arasında farklılık sergilediği gösterilmiştir. Bu bulgu kronik anksiyete ve depresyonun kadınlarda daha fazla görülmesiyle uyumludur (96). Chan ve arkadaşları çalışmamıza benzer şekilde kronik hepatit B’li hastalarda kadın cinsiyetin depresif bozuklukları arttırdığını bildirmişlerdir (90). Çalışmamızda alınan tüm olguların medeni durumları, aile tipi, yaşanan yer, hastalık süreleri ve ailede siroz öyküleri ile depresyon riski arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Depresyon ile sosyodemografik veriler arasındaki ilişki açısından literatür verilerine bakıldığında ise; Yapılan farklı çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak özellikle ek hastalık varlığının depresyon riskini arttırdığı saptanmıştır. Demir ve arkadaşları çalışmalarında taşıyıcı grupta ek hastalık olması durumunda depresyon puanının anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Kronik hastalığı olan kişilerde ek hastalık varlığının psikiyatrik bozukluklara yatkınlığı artıran bir etken olduğu düşünülmüştür (69). Farklı çalışmalarda kronik hepatit C’li hastalarda altta yatan hastalık varlığında psikiyatrik bozuklukların arttığı bildirilmiştir (98, 99). Keskin ve arkadaşları depresyon olasılığının evlilik süresi arttıkça ve ek hastalıkla birlikte arttığını bildirmişlerdir. Evli hastalar arasında depresyon skorları değerlendirildiğinde, yalnız yaşayan ya da boşanmış bireylerde depresyon seviyesi hafif iken, evli bireylerde depresyon seviyesinin ‘şiddetli’ olduğu tespit edilmiştir (89). Çalışmamızdan farklı şekilde Dogar ve arkadaşları çalışmalarında depresyon ile eğitim yılı arasında negatif korelasyon saptandığını bildirmişlerdir. Bu durum eğitilmiş bireylerin sosyal ve çevresel stres faktörleri ile daha kolay başa çıkabilmeleri ile açıklanmıştır (97).

Yukarıdaki çalışmalar irdelendiğinde kadın cinsiyet olmak, ek hastalığı bulunmak, psikiyatrik hastalık açısından aile öyküsü bulunmak, medeni durum, yaş ve eğitim yılı faktörlerinin depresyon puanını veya riskini arttırdığı, diğer özelliklerin depresyon üzerine etkili olmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda, 8 ayrı parametreyi inceleyen SF-36 yaşam kalitesi formu kullanılarak hasta grubu, taşıyıcı grup ve kontrol grubunun yaşam kalitesi skorları karşılaştırıldığında hasta grubu ve taşıyıcı grupta kontrol grubuna göre genel sağlık, fiziksel rol güçlüğü ve vitalite skorları anlamlı olarak düşük bulundu. Genel sağlık

ve fiziksel rol güçlüğü skorlarında anlamlı düşüş olması, diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir (67, 100, 101). Hasta grubu ve taşıyıcı grupta kontrol grubuna göre fiziksel fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, ağrı ve mental sağlık skorlarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kronik hepatit B hastaları ve taşıyıcılarda hastalık genellikle asemptomatik seyrederken, hasta grubu ve taşıyıcı grupta genel sağlık, fiziksel rol güçlüğü ve vitalite skorlarındaki düşüş, bazı hastalarda görülen halsizlik, güçsüzlük, bulantı hissi, sağ üst kadranda ağrısı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik bulgularla ilişkilendirildi.

Hasta grubu ile taşıyıcı grup yaşam kalitesi skorları açısından karşılaştırıldığında ise genel sağlık skoru hasta grubunda taşıyıcı gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. Kronik hepatit B tanısı ile tedavi almakta olan hastalarda genel sağlık durumunun taşıyıcılara göre daha düşük olması; ilaç yan etkileri ve iyileşme beklentilerinin düşük olması ile ilişkilendirildi. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, sosyal fonksiyon, ağrı, vitalite ve mental sağlık skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Taşbakan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hepatit B taşıyıcıları ve kronik hepatit B'li hastalarda normal topluma göre yaşam kalitesi skorlarını anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Hepatit B taşıyıcılarında fiziksel rol güçlüğü skorlarının kronik hepatit B'li hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kronik hepatit B'li hastalarda taşıyıcılara göre viral yükün daha fazla olması ve yüksek karaciğer enzim seviyelerinin fiziksel rol güçlüğündeki farklılığı açıkladığı ileri sürülmüştür (67). Foster ve arkadaşları kronik hepatit B'li hastalarda mental sağlık ve genel sağlık skorlarında anlamlı düşüş rapor etmişlerdir (100). Ong ve arkadaşlarının çalışmasında taşıyıcı grupta genel sağlık ve fiziksel fonksiyon skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Dekompanse siroz ve HCC hastaları yaşam kalitesi en kötü olan gruplar olarak rapor edilmiştir (101). Woo ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada dekompanse sirozu olan hastalar ve hepatoselüler karsinomlu hastalarda yaşam kalitesi skorları, non-sirozik hastalarla karşılaştırıldığında önemli oranda düşük bulunmuştur (102). Lam ve arkadaşları kronik hepatit B'li olan hastalarda siroz ya da hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonların yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörler olduğunu bildirmişlerdir (103).

Çalışmalarda farklı gruplarda, farklı yöntemlerle, değişik sayıda olgu üzerinde yaşam kalite skorları irdelenmiştir. Kronik hepatit B'ye bağlı dekompanze siroz, hepatosellüler karsinom gelişen gruplarda yaşam kalite skorlarının diğer gruplara göre en düşük olduğu belirtilmiştir (101, 102). Yaşam kalitesinin ölçülmesinde kullanılan (Fiziksel rol güçlüğü, vücut ağrıları, genel sağlık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık skorları, vitalite, fiziksel fonksiyon) parametrelerde değişim irdelendiğinde; hasta veya taşıyıcı grupta kontrol grubuna göre sırasıyla mental sağlık skorları, fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık en çok etkilenen parametreler olarak bildirilmiştir. Bunları emosyonel rol güçlüğü, vücut ağrıları, sosyal fonksiyon ve fiziksel fonksiyon parametrelerinde değişim izlemektedir (67, 99).

Sonuç olarak hem kronik hepatit B'li hastalar, hem de inaktif hepatit B taşıyıcılarında kadın cinsiyet faktörü psikiyatrik hastalık riskini artırmaktadır. Hastalığın yol açtığı toplumsal izolasyon ve komplikasyonlara dair korkular hastaları psikiyatrik açıdan riskli hale getirmektedir. Bu hastaların takip edildikleri hekim tarafından hastalık süresi, belirtileri ve komplikasyonları yönünden bilgilendirilmeleri hastalıkla ilgili kaygılarını azaltmakla birlikte hastaların tedaviye ve önerilere olan uyumunu artıracaktır. Kronik viral hepatitli hastalar hem kronik hastalığın etkilerine, hem de kullanılan antiviral tedavilerin yan etkilerine maruz kalmaktadırlar. Bu nedenlerle yaşam kalite skorlarında düşüşler olması, beklenen bir durumdur. Bu tür hastaların psikiyatrik açıdan yakın takipleri ve gereğinde psikiyatrik yardım sağlanması hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasını sağlayacaktır.

8. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Kronik Hepatit B’li Hastalar ve İnaktif Hepatit B Taşıyıcılarında Depresyon, Anksiyete Düzeyleri ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Dr. Özge Yiğit

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Uzmanlık Tezi/ Konya, 2015

Hepatit B, dünyadaki en yaygın enfeksiyon hastalıklarından olup, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik hastalıklar, uzun ve düzenli tedavi gerektiren, hastayı ve yakın çevresini ekonomik, fiziksel ve ruhsal yönden zorluklarla karşılaştıran hastalıklardır. Kronik hepatitli hastaların tedavi ve izlemi sırasında anksiyete ve depresyon başta olmak üzere psikiyatrik ek tanılar önemli sorunlardır.

Çalışmamıza Ağustos 2013 - Ağustos 2014 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran, 100 kronik hepatit B ve 100 inaktif hepatit B taşıyıcılığı olan hasta ile 100 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

İnaktif hepatit B olan grupta anksiyete riskinin, kronik hepatit B olan grupta hem anksiyete, hem de depresyon riskinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Yaşam kalitesi parametrelerinden genel sağlık, fiziksel rol güçlüğü ve vitalite soruları inaktif hepatit B grubu ve kronik hepatit B olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.

HBV ile kronik olarak enfekte kişilerin takip ve tedavileri sırasında ruhsal durumları gözardı edilmemelidir. Saptanan psikiyatrik bozuklukların etkin şekilde tedavi edilmesi bu olguların sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerinin artmasını sağlayacak ve tedaviye olan uyumlarını artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi.

SUMMARY

SELÇUK UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE

Evaluation Of Depression, Anxiety Level and Quality Of Life In Patients With Chronic Hepatitis B and Inactive Hepatitis B Carriers

Dr. Özge Yiğit

Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Konya, 2015

Hepatitis B is one of the most common infectious diseases in the world and it is a major public health problem. Chronic diseases require long and regular treatment, the patient and the immediate environment are diseases that compares the challenges of economic, physical and mental aspects. Psychiatric comorbidity, especially anxiety and depression in patients with chronic hepatitis during treatment and follow-up are important issues.

In our study, 100 chronic hepatitis B cases, 100 inactive hepatitis B carriers and 100 healthy control group who were followed up on the date August 2013 between August 2014 at Selcuk University Faculty of Medicine Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology clinic were included.

Risk of anxiety in the inactive hepatitis B group, both risk of anxiety and depression in the chronic hepatitis B group were found to be significantly higher risk of than the control group. General health, physical role limitations and vitality scores of the quality of life parameters, inactive hepatitis B group and in patients with chronic hepatitis B were significantly lower than the control group.

During the follow-up and treatment of chronic HBV-infected persons should not be overlooked in state of mind. Effectively treating psychiatric disorders that detected lead to improved health-related quality of life and increase compliance with therapy for these patients.

Key Words: Hepatitis B, anxiety, depression, quality of life.

9. EKLER

EK-1: Bilgi Formu

HASTA TAKİP FORMU			
1. Yaş:			
2. Cinsiyet: ()kadın, ()erkek			
3. Medeni durum: ()evli ()bekar ()dul			
4. Meslek: ()ev hanımı ()memur ()işçi			
() çiftçi ()emekli ()sağlık personeli			
()öğrenci ()serbest meslek ()diğer			
5. Eğitim düzeyi: ()okur-yazar değil			
()ilkokul			
()ortaokul			
()lise			
()üniversite			
6. Aile tipi: ()çekirdek aile			
()geniş aile			
7. Yaşadığınız yer: ()köy ()kasaba ()ilçe ()il			
8. Hastalığın süresi : ()0-5 yıl ()5-10 yıl ()>10 yıl			
9. Hastalığınız hakkındaki bilgi düzeyiniz:			
() hastalığımla ilgili eğitim aldım			
() doktorumdan bilgi aldım			
() internetten bilgi aldım			
() herhangi bir bilgim yok			
10. Daha önce karaciğer biyopsisi oldunuz mu?: ()evet ()hayır			
11. Antiviral ilaç kullanımınız: ()var ()yok			
12. Varsa kullandığınız ilacın adı:			
13. Antiviral ilaç kullanım süresi:			
14. Düzenli kontrole geliyor musunuz?: ()evet ()hayır			
15. Geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü: ()var ()yok			
16. Psikiyatrik tedavi aldınız mı?: ()evet ()hayır			
17. Ek hastalık:()var ()yok			
18. Ek hastalığını varsa adı:			
19. Kronik hastalıklarınız günlük yaşamınızı etkiliyor mu? ()evet ()hayır			
20. Egzersiz yapma durumunuz: var () yok ()			
21. Eşinizde hepatit var mı?: ()var ()yok			
22. Çocuklarınızda hepatit var mı?: ()var ()yok			
23. Eş ve çocuklarınız dışında ailede hepatit öyküsü: ()var ()yok			
24. Ailede siroz öyküsü: ()var ()yok			
25. Ailede siroz nedeniyle ölüm var mı? : ()var ()yok			
26. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü: var () yok ()			

EK-2: HAD ölçeği

HAD ÖLÇEĞİ

Hasta Adı Soyadı:

Tarih:

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1) Kendimi gergin “patlayacak gibi” hissediyorum.

Çoğu zaman

Birçok zaman

Zaman zaman, bazen

Hiçbir zaman

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

Aynı eskisi kadar

Pek eskisi kadar değil

Yalnızca biraz eskisi kadar

Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3) Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli

Evet, ama çok da şiddetli değil

Biraz, ama beni endişelendiriyor

Hayır, hiç de öyle değil

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Şimdi pek o kadar değil

Şimdi kesinlikle o kadar değil

Artık hiç değil

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

Çoğu zaman

Birçok zaman

Zaman zaman, ama çok sık değil

Yalnızca bazen

6) Kendimi neşeli hissediyorum.

Hiçbir zaman

Sık değil

Bazen

Çoğu zaman

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

Kesinlikle

Genellikle

Sık değil

Hiçbir zaman

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

Hemen hemen her zaman

Çok sık

Bazen

Hiçbir zaman

9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

Hiçbir zaman

Bazen

Oldukça sık

Çok sık

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

Kesinlikle

Gerektiği kadar özen göstermiyorum

Pek o kadar özen göstermeyebilirim

Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

Gerçekten de çok fazla

Oldukça fazla

Çok fazla değil

Hiç değil

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Her zamankinden biraz daha az

Her zamankinden kesinlikle daha az

Hemen hemen hiç

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

Gerçekten de çok sık

Oldukça sık

Çok sık değil

Hiçbir zaman

14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

Sıklıkla

Bazen

Pek sık değil

Çok seyrek

EK-3: Yaşam Kaltesi Ölçeği (Kısa Form - 36):

Adı-Soyadı:

Tarih:

1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel 1

Çok iyi 2

İyi 3

Orta 4

Kötü 5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

- Geçen seneden çok daha iyi 1
Geçen seneden biraz daha iyi 2
Geçen sene ile aynı 3
Geçen seneden biraz daha kötü 4
Geçen seneden çok daha kötü 5

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır ? Öyleyse ne kadar ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

AKTİVİTELER	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling,golf	1	2	3
c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ? Bir tanesini yuvarlak içine alınız

EVET

HAYIR

- | | | |
|--|---|---|
| a. İş yada diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti | 1 | 2 |
| b. İsteddiğinizden daha az miktar işin tamamlanması | 1 | 2 |
| c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama | 1 | 2 |
| d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması | 1 | 2 |

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

EVET

HAYIR

- a. İş yada diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldu mu ? 1 2
b. İsteddiğinizden daha az kısım tamamlanması 1 2
c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama 1 2

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç 1

Çok az 2

Orta derecede 3

Biraz 4

Oldukça 5

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç 1

Çok az 2

Orta 3

Çok 4

İleri derecede 5

Çok şiddetli 6

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu? Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç 1

Çok az 2

Orta 3

Çok 4

İleri derecede 5

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Her Zaman	Çoğu Zaman	Bir Kısım		Bazen	Çok Nadir	Hiçbir Zaman
a. Kendinizi capcanlı hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz var mı?	1	2	3	4	5	6

f. kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan mıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. KAYNAKLAR

1. Şimşek M, Sultan N. Hepatit virüsleri için dezenfeksiyon yöntemleri ve uygulamaları. Viral Hepatit Dergisi 2013, 19(2): 37-42.
2. Kaya S, Cicioğlu Arıdoğan B, Demirci M. Kan vericilerinde hepatit G virus prevalansı. Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2005, 19 (1): 15-18.
3. Özacar T. Hepatit B virüsü. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008, 1882-904.
4. Çadırcı D. Kronik viral hepatit B olgularında yaşam kalitesi ve depresyon. Harran Üniversitesi Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı. Basılmamış Uzmanlık Tezi. 2007.
5. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. Hepatology 2009, 49(5):13-21.
6. Birengel S, Tekeli E. Kronik hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler). Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 2007, 11-22.
7. ©2002 James A. Perkins, Medical and Scientific illustrations, <http://people.rit.edu/japfaa/infectious.html> // Piezoelectric Plate Sensor for in situ Genetic Detection of Hepatitis B Virus in Serum without DNA Isolation and Amplification.
8. Global control of hepatitis B virus: does treatment-induced antigenic change affect immunization? <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/1/08-065722/en/>
9. Duran H. Çocuklarda hepatit B seroprevalansı ve rutin hepatit B aşılama programının etkinliği. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Basılmamış Uzmanlık Tezi. 2012.
10. Akhan SÇ. Kronik hepatit B'de tanı. Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler). Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 2009, 86-97.
11. <http://dx.doi.org/10.5772/53818>.
12. Akhan S. Kronik hepatit B'de tanı. Birengel S, Tekeli E. Kronik hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler). Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 2007, 23-34.
13. Yenen OŞ. Akut viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008, 1148-89.
14. Araujo NM, Waizbort R, Kay A. Hepatitis B virus infection from an evolutionary point of view: How viral, host, and environmental factors shape genotypes and subgenotypes. Infection, Genetics and Evolution 2011, 11: 1199-1207.
15. Şentürker Gültaş N, Abacıoğlu YH. S-Gene Sequences and Genotype-Related Restriction Sites in Hepatitis B Virus Carriers in Turkey. Infection 2004, 32: 344-9.
16. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G ve ark. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses. Arch Virol 2004, 149: 2115-29.
17. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. J Clin Virol 2005, 34(1): 125-9.
18. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdcsrlyo2002_2.pdf
19. Birengel S, Tekeli E. Kronik hepatitlerin epidemiyolojisi. Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler). Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 2009, 11-24.
20. Kurtaran B. Hepatit virüslerinin bulaşma yolları. Tabak F, Tosun S (editörler). Viral Hepatit 2013. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi. 2013, 127-36.
21. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/875791>.
22. Günel Ö, Barut HŞ, Göral A. Aktif ve pasif immunoprolaksiye rağmen hepatit B virus perinatal bulaşı: bir olgu sunumu. Viral Hepatit Dergisi 2011, 17(1): 12-15.
23. Değertekin H, Güneş G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. Public Health (2008) 122, 1315-7.
24. Assessment and management of patients with hepatitis B infection NHS Greater Glasgow and Clyde January 2013
25. Akarca US. Chronic hepatitis B A guideline to diagnosis, approach, management, and follow up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. Turk J Gastroenterol 2008, 19 : 207-30.
26. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. Int. J. Med. Sci. 2005 2(1).
27. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. Journal of Viral Hepatitis 2004, 11: 97-107.
28. Koziel MJ, Thio CL. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. Baskı, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.), Philadelphia. Churchill Livingstone, 2009-86.

29. Tekin Koruk S, Duygu F, Karaağaç L ve ark. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2005-2009 yılları arasında takip edilen çocuk kronik hepatit B hastalarının özelliklerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2010, 16(3): 87-92.
30. Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi. Tabak F, Tosun S (editörler). *Viral Hepatit* 2013. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi. 2013, 25-80.
31. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5708a1.htm>
32. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20_EU_neighbourhood.pdf
33. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *ANKEM Derg* 2013, 27(EK2):128-134.
34. Tözün N, Özdoğan OC, Çakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca US, Kaymakoglu S, Ergönül Ö. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. The 61st Annual meeting of the American Association for the study of liver diseases. (AASLD) Oct29 Nov2 2010, Boston. (Poster presentation, No. 789).
35. Mısıktık R. Ülkemizde kronik viral hepatitlerin epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi*, 2007, 20 (özel sayı 1): 61 3.
36. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012 vol. 57, 167–185.
37. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update
38. Özkan H. Kronik hepatit B enfeksiyonunda fazlar ve HBsAg kuantifikasyonunun önemi. Tabak F, Tosun S (editörler). *Viral Hepatit* 2013. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi. 2013, 293-99.
39. Ocana S, Casas ML, Buhigas I et al. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011, 17(12): 1553-1557.
40. Altındış M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. Tabak F, Tosun S (editörler). *Viral Hepatit* 2013. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi. 2013, 159-80.
41. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Low-level viremia and intracellular expression of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) in HBsAg Carriers with Concurrent Hepatitis C Virus Infection. *J. CLIN. MICROBIOL* 1998, 36 (7):2084-6.
42. Rodella A, Galli C, Terlenghi L et al. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *Journal of Clinical Virology* 37 (2006) 206–212.
43. Wolfram HG. The enigma of concurrent hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibodies to HBsAg. *Clinical Infectious Diseases* 2007, 44:1170–2.
44. Yılmaz G. Kronik hepatitlerin tanısında invaziv ve invaziv olmayan testlerin karşılaştırılması. Tabak F, Tosun S (editörler). *Viral Hepatit* 2013. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi. 2013, 199-213
45. Kaya O, Akçam FZ, Sönmez Y ve ark. Kronik hepatit B ve C enfeksiyonlarında fibrozisi göstermede non-invaziv yöntemlerin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2009, 14(3): 91-97.
46. Mutluay Soyer Ö, Kaymakoglu S. Kronik hepatit B’de interferon tedavisi. Tabak F, Tosun S (editörler). *Viral Hepatit* 2013. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi. 2013, 265-83
47. Lok AS, McMahon BJ. AASLD PRACTICE GUIDELINE UPDATE Chronic Hepatitis B: Update 2009.
48. Saltoğlu N. Kronik hepatit B tedavisinde güncel kılavuzların değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2013, 6(1):7-14.
49. III. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2011; 1-58.
50. Köksal İ. Kronik hepatit B’de genel tedavi yaklaşımı. Tabak F, Tosun S (editörler). *Viral Hepatit* 2013. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi. 2013, 255-64
51. Yılmaz H, Leblebicioğlu H. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan oral antiviraller. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2013, 6(1):15-20.
52. Köse Ş. Kronik hepatit B tedavisinde pegile interferonların yeri: ne zaman, hangi hastalara verilmeli? *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2013, 6(1):29-33.
53. Uluğ M, Can Uluğ N. Kronik hepatitli hastalarda interferon tedavisi öncesi psikiyatrik değerlendirme yapılması: bir olgu sunumu. *Anatol J Clin Invest* 2010, 4(2):125-127.
54. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998, 339(2):61-8.
55. Shi Z, Yang Y, Ma L et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010, 116:147–59.

56. Marcellin P, Chang TT, Lim SG et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003, 348:808-16.
57. Marcellin P, Chang TT, Lim SG et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2008, 48(3):750-8.
58. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J et al. Longterm monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009, 49(5):1503-14.
59. Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007, 357(25):2576-88.
60. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008, 359(23):2442-55.
61. Yıldız O. Özel konakta hepatit B tedavi yönetimi. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2013, 6(1):40-7.
62. Del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997, 15(15):1624-30.
63. Savaş N, Öner S, Tamam L ve ark. ÇÜTF Balcalı Hastanesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde izlenen kronik B hepatitli hastalarda anksiyete ve depresyon görülme sıklığı. *Flora* 2002, 7(3):177-184.
64. Modabbernia A, Ashrafi M, Malekzadeh R et al. A review of psychosocial issues in patients with chronic hepatitis B. *Archives of Iranian Medicine* 2013, 16 sayı: 2 (114-22).
65. Caravati CM. Posthepatitis syndrome. *South Med J* 1944, 37:251-7.
66. Lok AS, Van Leeuwen DJ, Thomas HC, Sherlock S. Psychosocial impact of chronic infection with hepatitis B virus on British patients. *Genitourin Med* 1985, 61:279-82.
67. Işıkgöz Taşbakan M, Önen Sertöz Ö, Pullukçu H ve ark. Comparison of quality of life in hepatitis B virüs carriers versus chronic hepatitis B virüs carriers versus the normal population. *Türk J Med Sci.* 2010, 40(4): 575-83.
68. Özdemir S, Yaluğ İ, Mert A ve ark. Psikiyatrik bakış açısıyla kronik hepatitler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2008, 9:253-60.
69. Aktuğ Demir N, Çelik M, Kölgelir S ve ark. İnaktif hepatit B taşıyıcıları ve kronik hepatit B hastalarının depresyon ve anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2013, 24():
70. Kılınç S, Torun F. Türkiye'de klinikte kullanılan depresyon değerlendirme ölçekleri. *Dirim Tıp Gazetesi* 2011, 86 sayı: 1 (39-47).
71. Yeşilçiçek Çalık K, Aktaş S. Gebelikte depresyon: sıklık, risk faktörleri ve tedavisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2011, 3(1):142-162.
72. Özmenler KN. Yaşlılık Çağı Depresyonları. *Duygudurum dizisi* 2001, 3:109-115.
73. Boztaş MH, Arısoy Ö. Tıbbi hastalıklarda depresyon: tanısall sorunlar. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar Current Approaches in Psychiatry.* 2010, 2(3): 318-32.
74. Türkçapar H. Anksiyete Bozukluğu ve Depresyonun Tanısal İlişkileri. *Klinik Psikiyatri* 2004, Ek 4:12-16.
75. Karadeniz G, Tarhan S, Yanıkerem E. Manyetik Rezonans ve Bilgisayarlı Tomografi öncesi hastalarda anksiyete ve depresyon. *Klinik Psikiyatri* 2008, 11:77-83.
76. Murphy JM, Horton NJ, Laird NM et al. (2004) Anxiety and depression: a 40-year perspective on relationships regarding prevalence, distribution, and comorbidity. *Acta Psychiatr Scand* 2004, 109: 355-375.
77. İnci A. Kronik hepatit B hastalarında depresyon düzeyinin araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2013, 19(3): 103-5.
78. Atasever A, Erdinç E. KOAH'da yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003, 51(4): 446-455.
79. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri. *Turkish Journal of Rheumatology* 2005, 20(1):55-63.
80. Göçgeldi E, Babayiğit MA, Hassoy H. Hipertansiyon tanısı almış hastaların algıladıkları yaşam kalitesi düzeyinin ve etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. *Gülhane Med J.* 2008, 50(3): 172-9.
81. Zigmond AS, Snaith PR. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983, 67(6):361-70.

82. Gülseren L, Hekimsoy Z, Gülseren Ş ve ark. Diabetes mellituslu hastalarda depresyon anksiyete, yaşam kalitesi ve yetiyitimi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001, 12(2):89-98.
83. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L. Validity and realibility of Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Turkish Journal of Psychiatry* 1997, 8:280-287.
84. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992, 30: 473-483.
85. Ware JR, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Health survey manuel and interpretation guide. Boston: The Health Institute, New England Medical Center. 1994.
86. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fisek G ve ark. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999, 12:102-106.
87. Ateşci FC, Çetin BC, Oğuzhanoglu NK. ve ark. Psychiatric Disorders and Functioning in Hepatitis B Virus Carriers. *Psychosomatics* 2005, 46:142-147.
88. Daryani NE, Bashashati M, Karbalaieian M et al. Prevalence of psychiatric disorders in hepatitis B virus carriers in Iranian charity for hepatic patients support (December 2004-August 2005). *Hepatitis Monthly*, Summer 2008, 8(3): 201-205.
89. Keskin G, Babacan Gümüş A, Orgun F. Quality of life, depression, and anxiety among hepatitis B patients. *Gastroenterology Nursing* 2013, 36(5): 346-56.
90. Chan H, Yu CS, Li SY. Psychiatric morbidity in Chinese patients with chronic hepatitis B infection in a local Infectious Disease Clinic. *East Asian Arch Psychiatry* 2012, 22:160-8.
91. Özkan M ve ark. Psychiatric morbidity and its effect on the quality of life of patients with chronic hepatitis B and hepatitis C. *Int'l. J. Psychiatry in Medicine* 2006, 36:283-297.
92. Kunkel EJS, Kim JS, Hann HW et al. Depression in Korean immigrants with hepatitis B and related liver diseases. *Psychosomatics* 2000, 41:472-80.
93. Altundağ A, Çadırcı D, Sirmatel F. Depression and health related quality of life in non-cirrhotic chronic hepatitis B patients and hepatitis B carriers. *Neurosciences* 2009, Vol. 14 (1): 56-59.
94. MacKinaw-Koons B, Vasey MW. Considering sex differences in anxiety and its disorders across the life span: A construct-validation approach. *Appl Prev Psychol*, 2000, 9:191-209.
95. Lewinsohn P, Hops H, Roberts R, Seeley J, and Andrews J. Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. *J. Abnorm. Psychol*, 1993, 102:133-144.
96. Jovanovic H. PET evaluation of central serotonergic neuro-transmission in women. Doctoral thesis. ScienceDaily, 2008.
97. Dogar IA, Siddiqui N, Bajwa A et al. Relationship between liver diseases and levels of anxiety and depression. *Journal of Pakistan Psychiatric Society* 2009, 6(2): 61.
98. Evon DM, Verma A, Dougherty KA. High deferral rates and poorer treatment outcomes for HCV patients with psychiatric and substance use comorbidities. *Dig Dis Sci* 2007, 52:3251-3258.
99. Hussain KB, Fontana RJ, Moyer CA. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:2737-2744.
100. Foster GR, Goldin RD ve Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *HEPATOLOGY* 1998, 27:209-212.
101. Ong SC, Mak B, Aung MO et al. Health-related quality of life in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2008, 47:1108-1117.
102. Woo G, Tomlinson G, Yim C et al. Health state utilities and quality of life in patients with hepatitis B. *Can J Gastroenterol* 2012, 26(7):445-51.
103. Lam ETP, Lam CLK, Lai CL et al. Health-related quality of life of Southern Chinese with chronic hepatitis B infection. *Health and Quality of Life Outcomes* 2009, 7:52.

11. ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Özge YİĞİT

Doğum Yeri : Emirgazi / Karapınar

Medeni Hali : Evli

Çocuk sayısı : 1

E-posta : dr_albayrak@hotmail.com

Adresi : Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Eğitim:

Lise : Sarayönü Çok Programlı Lisesi

Üniversite : Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzmanlık : Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Yabancı Dil:

İngilizce