T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT B İLE YAŞAYAN HASTALARDA ORAL NÜKLEOZİD/ NÜKLEOTİD ANALOGLARI İLE TEDAVİ UYUMU

Dr. Derya Özyiğitoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2019

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT B İLE YAŞAYAN HASTALARDA ORAL NÜKLEOZİD/ NÜKLEOTİD ANALOGLARI İLE TEDAVİ UYUMU

Dr. Derya ÖZYİĞİTOĞLU

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Dilek Yıldız Sevgi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2019

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, öğrettikleri yanında desteğini her zaman hissedeceğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. İlyas Dökmetaş'a,

Asistanlık eğitimine başladığım günden itibaren güleryüzü, hastalarla olan güven verici iletişimi, olaylara çözümleyici yaklaşımı, tezimin tasarım aşamasından sonucuna kadar ihtiyaç duyduğum her anda destek ve yardımını esirgemeyip hep yanımda olan, kendisinden akademik bilgiler dışında hayata dair çok şey öğrendiğim tez danışmanım sevgili ablam, kıymetli eğitim görevlimiz Doç.Dr. Dilek Yıldız Sevgi'ye,

Mesleki bilgi ve tecrübesiyle farklı yaklaşımları öğreten, güçlü hafızası ile hayranlık uyandıran sevgili eğitim görevlimiz Dr. Nuray Uzun'a,

Neşesi ile her zaman yüzümüzü güldüren, bilgi birikimini teknoloji ile harmanlayarak bizimle paylaşan, kendisini tebessümle hatırlayacağım sevgili uzmanım Dr. Alper Gündüz'e,

Bir insan nasıl bu kadar sabırlı ve sakin kalabilir dedirten, başı sıkışanın yanına koştuğu, zaman zaman soru sormak için bekleyenler tarafından oluşturulan kuyruğa gülerek tepki veren, komite işleri yetmezmiş gibi tarafımızca hiç rahat bırakılmayan ve bundan şikayetçi olmayan çok sevgili ablam, uzmanım Dr. Ahsen Öncül'e,

Birlikte çalışmaya başladığımız günden itibaren rahatlıkla sohbet edebildiğim, kendisinden çok şey öğrendiğim abim, saygıdeğer uzmanım Dr. M. İsmet Zeren'e,

Kısa süredir çalışıyor olsak da anlayışı ve yardımları için kendisine teşekkürü borç bildiğim uzmanım Dr.Burcu İşler'e,

Her türlü konuda akıl danışılabildiğim, kendisinden akademik ve sosyal anlamda çok şey kazandığım, şimdi uzaklarda olsa bile hala dertleşebildiğim ve bana bu fırsatı verdiği için tanıdığıma çok sevindiğim abim, uzmanım Dr. Aziz Ahmad Hamidi'ye,

Asistanlığa başladığım zorlu alışma sürecinde beni söyledikleri ile yüreklendiren, birlikte çalışmaktan büyük haz aldığım, kararlığı, dik duruşu ile aklımda yer eden kıymetli uzmanım Dr. Ahmet Sanlı Konuklar'a,

Rotasyonlarım sırasında bana sundukları destek ve hoşgörüden ötürü SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği eğitim sorumlusu Doç. Dr. Banu Bayraktar, idari sorumlusu Doç. Dr. Elif Aktaş Sepetçi, Radyoloji Kliniği eğitim sorumlusu Doç. Dr. Muzaffer Başak, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları idari sorumlusu Doç. Dr. Nazan Dalgıç, İç Hastalıkları eğitim sorumlusu Uz. Dr. Fatih Borlu'ya,

İyiki tanıdım ama keşke daha çok vakit geçirebilseydik dediğim, yollarımız ayrılsa bile yine bir araya geleceğimizi bildiğim, asistanlık yıllarımın en güzel anlarında yer alan, herşeye rağmen Hala Umutlu olan, öyle arkadaş diyip geçemeyeceğim dostlarım Dr.Büşra Dutağaç, Dr. Ceren Atasoy Tahtasakal, Dr. Özlem Gül, Dr. Nazife Duygu Demirbaş' a,

Asistanlık hayatının zorlu günlerini birlikte göğüslediğim tüm diğer asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, yanlarında kimi zaman dertlenip, kimi zaman gülmekten gözlerimden yaşlar akıttığım ve hep iyiki varlar dediğim Demet Büyük Akbaş , Elif Karayel Bilgili, Nuray Özmeral' e,

Yoğun ve zorlu şartlar altında birlik, beraberlik ve saygı çerçevesi içinde birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarım ve servisin emekçi personellerine,

Her zaman olduğu gibi asistanlık sürecinde ihtiyaç duyduğumuz her anda kendilerini bir an düşünmeden yardıma koşan kocaman canım aileme,

Tıp fakültesi, TUS, asistanlık bir yana hayatın iyisiyle kötüsüyle her anında yanımda olan ve hakkı inkar edilemez en büyük destekçim, canım eşim Mustafa Özyiğitoğlu'na,

Ama en önemlisi doğduğundan beri sevinç, huzur, mutluluğun en büyüğünü yaşatan, gülümsemesi ömre bedel, hayat enerjim canım kızım ELA' m a

Sonsuz teşekkürler ...

Dr. Derya Özyiğitoğlu

İstanbul, 2019

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. TEŞEKKÜR i
II. İÇİNDEKİLER iii
III. ÖZET iv
IV. ABSTRACT v
V. SİMGELER ve KISALTMALAR vi
VI. TABLO LİSTESİ viii
VII. ŞEKİL LİSTESİ ix
VIII. GRAFİK LİSTESİ ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ 3
2.1.1. Virüsün Genel Özellikleri 3
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3. HBV Enfeksiyonunun Bulaş Yolları 5
2.1.4. Patogenez 7
2.1.5. Hepatit B Enfeksiyonu Doğal Seyri 7
2.1.6. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı 11
2.2. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ 14
2.2.1.Hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar : 15
2.3. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNE YANIT TANIMLARI 17
2.4. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE DİRENÇ TANIMLARI 17
2.5. TEDAVİ SONRASINDA BEKLENEN SONLANIM NOKTALARI 18
2.6. TEDAVİYE UYUM 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 20
4. BULGULAR 23
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇ 46
7. KAYNAKLAR 48
8. ÖZGEÇMİŞ 54

III. ÖZET

Giriş: Kronik hepatit B(KHB) dünya çapında çok sayıda kişiyi etkileyen, mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir viral hastalıktır. Tedavi ile hastalığın eradikasyonu sağlanamasa da viral replikasyonun baskılanması ve bu baskılanmanın sürdürülmesi hastalığın kötüye gidişini engellemek açısından önemlidir. Bu nedenle de antiviral tedaviye uyum önem kazanmaktadır. Çalışmamızda hastaların tedaviye uyum oranı ve bunu etkileyen faktörlerin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nce takip edilen ve en az bir yıldır kronik hepatit B tanısı ile oral nükleoz(t)id analogu(NA) alan hastalar gözlemsel, kesitsel şekilde incelendi. Hastaların demografik verileri ile ilaç atlama durumları uygulanan geri bildirim anketinden elde edilirken, eczane kayıt sisteminden son 1 yıllık ilaçların dökümü yapılarak Medication Possesion Ratio(MPR) hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 168 hasta dahil edildi. Hastaların 60'ı (%35,7) kadın, 108'i (% 64,3) erkek idi. Yaş ortalaması 43,61±10,35 olarak hesaplandı. MPR hesabına göre %29,2 hastada tedavi uyumu yetersiz idi. Orta yaşlardan itibaren tedavi uyumunun arttığı görüldü. Hepatit B dışındaki hastalıklar nedeni ile ilaç kullanımı olan hastalarda tedavi uyumu daha yüksek bulundu. Cinsiyet, eğitim- çalışma durumu, medeni hali, sigara- alkol gibi alışkanlıkları, kullanmakta olduğu antiviral tedavinin türü, ilaç alma zaman ve şekli, tedavi başlangıcındaki biopsi bulguları arasında tedavi uyumu açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaların en sık ilaç atlama nedenleri unutkanlık olarak saptandı. Sık görülen diğer nedenler başka işlerle meşgul olma, günlük rutinde değişiklik olmasıydı.

Sonuç: Çalışmamızda MPR ile hesaplanan tedavi uyumu %70.8 olarak saptanmıştır. Bu uyum düzeyi literatürdeki KHB ile yapılan çalışmalara göre daha düşük düzeydedir. KHB hastalarında uyumun hekim tarafından takip edilmesi ve desteklenmesi önemlidir.

IV. ABSTRACT

Introduction: Chronic Hepatitis B(CHB) is an important viral disease that causes mortality and morbidity affecting a large number of people worldwide. Although eradication of the disease cannot be achieved by treatment, the repression of viral replication and the maintenance of this repression are important to prevent the deterioration of the disease. Therefore, compliance with antiviral therapy is gaining importance. The aim of this study was to determine the patients compliance rate and the factors that affect it.

Method: The patients who were followed by Şişli Hamidiye Etfal Training and Education Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology and who had been diagnosed with chronic hepatitis B for at least one year and had oral nucleos(t)id analogue(NA) were examined in an observational, cross-sectional fashion. Demographic data and not to take the drug status of the patients were obtained from the feedback questionnaire, the last 1-year drug from the pharmacy registration system was cast and the medication possesion ratio (MPR) was calculated.

Results: 168 patients were included in the study. Sixty patients (35.7%) were female and 108 (64.3%) were male. The mean age was 43.61 ± 10.35.According to MPR the treatment compliance was inadequate in % 29.2 of patients. There were no significant differences in treatment compliance in terms of gender, educational status, marital status, smoking-alcohol habits, type of antiviral therapy, time and method of receiving medication, and biopsy findings at the beginning of treatment. The most common causes of drug skipping were forgetfulness. Other common causes were being engaged in other jobs, changing daily routine.

Conclusion: In our study, compliance with MPR was found to be %70.8. This level of compliance is lower than in the literature. It is important to monitor and support compliance by physicians in patients with CHB.

V. SİMGELER VE KISALTMALAR

ADF : Adefovir

AFP : Alfa Fetoprotein

AIDS : Acquired Immunodeficiency Syndrome

ALT : Alanin Aminotransferaz

Anti HBs : Hepatit B Yüzey Antijenine karşı Antikor

AntiHBc : Hepatit B Kor Antikoru

AntiHBe : Hepatit B Zarf Antikoru

AntiHBs : Hepatit B Yüzey Antikoru

AST : Aspartat Aminotransferaz

cccDNA : Kapalı Kovalen Sirküler DNA

DNA : Deoksiribonukleik Asit

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ETV : Entekavir

HAİ : Histolojik Aktivite İndeksi

HBcAg : Hepatit B Kor Antijeni

HBeAg : Hepatit B e Antijeni

HBIG : Hepatit B İmmunglobulin

HBsAg : Hepatit B Yüzey Antijeni

HBV : Hepatit B virusu

HCV : Hepatit C virusu

HDV **:** Hepatit D virusu

HIV **:** Human Immunodeficiency Virus

HSK **:** Hepatoselüler Karsinom

IFN **:** İnterferon

IU **:** İnternasyonel Ünite

KHB **:** Kronik Viral Hepatit B

LAM **:** Lamivudin

LdT **:** Telbivudin

MHC **:** Major Histocompabilite Complex

MPR **:** Medication Possesion Ratio

MRG **:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRNA **:** Messanger Ribonükleik Asit

NA **:** Nükleoz(t)id Analoğu

ORF **:** Open Reading Frames

PCR **:** Polimeraz Chain Reaction

RNA **:** Ribonükleik Asit

SUT **:** Sağlık Uygulama Tebliği

TAF **:** Tenofovir Alafenamid

TDF **:** Tenofovir Disoproksil Fumarat

TE **:** Transient Elastografi

TNF alfa **:** Tümör Nekroz Faktör Alfa

VI. TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu doğal seyri 8
Tablo 2: Olguların demografik özelikleri..... 24
Tablo 3: Olguların tanı ve tedavi alma yaşları, eski tedavi ve biyopsi sonuçları..... 26
Tablo 4: Olguların güncel ilaç bilgileri 27
Tablo 5: Olguların tedavi zamanlarına göre laboratuar sonuçları 28
Tablo 6: Olguların MPR tedavi uyumuna göre demografik özellikleri ile sigara ve alkol alışkanlıkları dağılımı 29
Tablo 7: Olguların MPR tedavi uyumuna göre ek hastalıkları ve ek ilaç kullanım oranları dağılımı..... 30
Tablo 8: Olguların MPR tedavi uyumuna göre kullandıkları antiviral ilaçların dağılımı 31
Tablo 9: Olguların MPR tedavi uyumuna göre ilaç alma zamanları, ilaç alma şekilleri, son hafta sonu ilaç aksatma oranları dağılımı..... 32
Tablo 10: Olguların MPR tedavi uyumuna göre başlangıç ve güncel HbeAg, AntiHbe ve HBV DNA pozitifliği oranları dağılımı 33
Tablo 11: Olguların MPR tedavi uyumuna göre başlangıç ve güncel HBV DNA pozitifliği oranları dağılımı..... 33
Tablo 12: Olguların MPR tedavi uyumuna göre yaş, tanı alma ve tedavi başlama yaşları, tanı ile tedavi başlanması arasındaki zaman farkı, tedavi süresi ve biopsi sonuçları ortalama dağılımı..... 34
Tablo 13: Olguların MPR tedavi uyumuna göre başlangıç ve güncel AST, ALT ve AFP değerleri ortalama dağılımı..... 35
Tablo 14: MPR uyumsuz hastaların ilaç atlama durumuna göre anket sorularına verdikleri cevapların dağılımı..... 37

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: İyileşme ile Akut Hepatit B Özellikleri..... 12
Şekil 2: Kronik Hepatit B Enfeksiyon Seyri..... 12

VIII. GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1: MPR uyumsuz olguların anket sorularına verdikleri cevapların ortalama dağılımı 38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), *hepadnaviridae* ailesinin *Orthohepadnavirus* genusunda yer alan, küçük bir DNA virüsüdür (1). Ülkemizde ve dünyada akut, kronik, fulminant hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomaya (HSK) kadar değişen yelpazede bir dizi karaciğer hastalığına neden olarak, yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık problemidir (2).

Her yıl 887.000'den fazla ölümle sonuçlanan HBV enfeksiyonu, küresel halk sağlığı için önemli bir tehdittir. Dünya çapında 257 milyon insan kronik olarak HBV ile enfektedir. HBV tüm primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık % 40-80'ine neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'ne göre, Türkiye kronik HBV enfeksiyonu için %2- %7 oranında pozitiflik ile orta endemisite bölgesinde bulunmaktadır (3)(4).

Serumda HBsAg pozitifliğinin altı aydan uzun süre devam etmesi KHB enfeksiyonu olarak tanımlanır (5). KHB enfeksiyonu gelişiminde immunolojik yanıt aktif rol oynamakta olup, KHB enfeksiyonu olan tüm hastalarda kronik hepatit yoktur (6).

HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığını belirleyen en önemli faktörlerden biri kişinin hastalığı edindiği yaştır. Doğum sırasında enfekte olan yenidoğanlarda %90, erişkin yaşta enfekte olanlarda %1-5 oranında HBV enfeksiyonu kronikleşmektedir (7).

Nükleos(t)id analogları (NA), KHB tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır. Günümüzde tedavide kullanılan ajanlar virüsün tamamen eradikasyonunu sağlayamamaktadır. Bu nedenle birçok hasta ömür boyu devam edecek tedavi sürecine girmektedir. Tedavideki primer hedef kalıcı viral baskılanmadır. Virüs replikasyonunda azalma ile virüsün enfektivitesi, patojenliği ve yaptığı nekroinflamasyonda azalma meydana gelir (4).

Antiviral tedaviye uyumsuzluk, ilaç direnci ve tedavi başarısızlığının artmasına böylece olumsuz sağlık sonuçları nedeni ile sağlık maliyetlerinde artışa neden olabilir. Hastalığın küresel yükü göz önüne alındığında, ilaca dirençli suşların yayılması ciddi ve geniş kapsamlı sonuçlara neden olabilir.

Hastalarda ilaç kullanım uyumunu ölçmek için altın standart yoktur. Viral yük; ilaç etkinliği, polifarmasyonu, ilaç direnci, tedavi başarısızlığı ve hastalığın bilinmeyen etkileri de dahil olmak üzere uyum dışındaki birçok faktörden etkilenebildiği için tek başına tedaviye uyum ölçütü olarak kullanılamaz.

Hastalarda unutkanlık, dikkatsizlik, sosyoekonomik faktörler gibi nedenler ilaç alımında ve ilaç alma sürecinin farklı aşamalarında aksamalara neden olabilir.

Uyumsuzluk nedenlerine göre alınacak kişisel tedbirler nispeten basit ve ucuzdur. Hastaların anket soruları ile belirlenmeye çalışılan tedavi uyumları hem ilaç alma davranışını ölçme hem de uyumla ilişkili engelleri belirleme potansiyeline sahiptir.

Ancak her zaman doğru sonuçlar elde edilemeyebilir. MPR ile tedavi uyumu, hesaplama kolaylığı ve yorumlanabilirliği nedeni ile kullanılabilir yöntemlerden biridir.

Viral baskılanmanın sağlanması ve devam ettirilmesinde ilaçların düzenli kullanılmasının önemi ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızda; İstanbul'da bir eğitim ve araştırma hastanesinin Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğince takip edilen KHB tanılı, en az bir yıldır NA ile tedavi almakta olan hastalarda tedavi uyumu ve uyumu etkileyen faktörler geribildirim anketi ve ilaç sahip olma oranı (MPR) ile belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ

HBV; akut-kronik hepatit, fulminan hepatik yetmezlik, siroz ve HSK'ya yol açabilen bir virustur (1).

2.1.1. Virüsün Genel Özellikleri

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinin *Orthohepadnavirus* genusunda yer alan, küçük, 42 nm çapında, hepatrotropik, zarflı ve kısmen çift (%70)- kısmen tek iplikli (%30) çembersel DNA'dan oluşan, RNA aracılığı ile replike olarak konak genomuna entegre olabilen küçük bir DNA virüsüdür (1). *Hepadnaviridae* ailesinin diğer üyeleri gibi dar bir konak spektrumu ve doku tropizmine sahiptir. Hepatositlerde replike olur ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açar (8). HBV sadece insan ve şempanzeleri enfekte eder.

HBV'nin on çeşit (A-J) genotipi bulunmakla birlikte Türkiye'de en sık görülen, genotip D'dir . Bu genotip akut enfeksiyonu takiben enfekte kişilerin daha sık kronik enfeksiyona progrese olması ile ilişkilidir (2) (9)

Enfekte serum elektron mikroskopu ile incelendiğinde küresel, tübüler ve partiküler olmak üzere 3 farklı tipte partikül gözlenmektedir. Küresel ve tübüler olan partiküller hepatit B surface antijeni (HBsAg) ve lipid içerir; enfeksiyoz değildir. Enfeksiyoz olan küresel biçimdeki Dane partikülü ise HBsAg içeren lipid zar ile bu zar içinde hepatit B core antijen, viral polimeraz ve viral DNA genomunun bulunduğu nükleokapsid içerir (1).

Viral genom üst üste çakışan ve 4 farklı proteini kodlayan S, C, P, X açık gen okuma bölgelerini (ORF:open reading frames) içeren nükleik asit dizisine sahiptir.

- S (surface=yüzey, zarf) geni; yüzey proteini kodlar ve üzerinde pre-S1, pre-S2, S olmak üzere üç bölge bulunur.

- C (core veya nükleokapsid) geni; kor antijenini (HBcAg) kodlar ve üzerinde pre-C, C bölgeleri bulunur.

- X geni; küçük regülatör X proteinini kodlar, hücresel ve viral genlerin trans aktivasyonunda rol oynar.

- P (polimeraz) geni; DNA Polimerazı kodlar, revers transkriptaz fonksiyonu vardır (1).

Genomun pre-S1 ve pre-S2 bölgeleri; virüsün hepatosite tutunmasını organize eder. Virüs hepatosite girdikten sonra, nükleokapsid ile viral DNA viriondan ayrılarak hepatosit çekirdeğine taşınır ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular-cccDNA) meydana gelir. Böylece viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşaması tamamlanmış olur. Konak hücre RNA'sı yardımı ile ccc-DNA'dan viral messenger RNA(mRNA) sentezlenir. Viral mRNA'lar çekirdekten sitoplazmaya geçerek burada yeniden HBV DNA sentezini gerçekleştirirler. Viral kapsid endoplazmik retikulumdan geçerken yüzey proteinlerini taşıyan zarfla kaplanır. Oluşan virüs ve yapılan kılıf antijenleri hücre dışına veya kana salınır. Ayrıca sentezlenen virüs yeniden çekirdek içine girerek hücre içinde reenfeksiyonun sürmesine neden olur (2,11).

2.1.2. Epidemiyoloji

HBV enfeksiyonu global bir halk sağlığı sorunudur. Dünya çapında 300 milyondan fazla hepatit B ile enfekte kişi bulunmaktadır. HBV, tüm dünyada mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan birincil karaciğer kanseri vakalarının %80'ine neden olmaktadır. HBV pozitiflik oranlarının %10'a ulaştığı ülkelerde ise toplam ölüm oranının %3'ünü oluşturabilmektedir. Birçok ülkede etkili aşılama programlarının uygulanması, yeni hepatit B enfeksiyonu insidansında önemli bir azalmaya neden olmuştur (2).

DSÖ'ye göre, Türkiye HBV için %2 - %7 oranında pozitiflik ile orta endemisite bölgesinde bulunmaktadır. Bölgelere göre oransal farklılıklar göstermektedir (12)(13). Ülkemizde erişkin popülasyonun %4-4,5'inde HBsAg pozitifliği görülmektedir .

Sağlık bakanlığı tarafından 1998 yılından beri yenidoğanlara başlanan rutin aşılama, erişkinler için uygulanan aşılama programları ve başarılı antiviral tedavilere rağmen birçok hastanın hastalığından habersiz olması nedeni ile kronik HBV enfeksiyonu hala ciddi bir problem olmaya devam etmektedir (12).

HBV enfeksiyonu için risk faktörleri; erkek cinsiyet, düşük eğitim seviyesi, HBV ile enfekte kişi ile temas geçmişi, evli olmak, diş müdahale öyküsü ve tek kullanımlık olmayan enjektör kullanımı olarak tanımlanabilir (12) .

Hepatit B ile mücadelede; risk altındaki kişiler ve HBV ile enfekte hastaların ailelerinin aşılanması, halkın hepatit B farkındalık ve bilgisinin artırılması birinci basamak sağlık hizmetleri tarafından desteklenmelidir (13).

2.1.3. HBV Enfeksiyonunun Bulaş Yolları

Dört önemli bulaş yolu mevcuttur.

1) Anneden Bebeğe (Perinatal – Vertikal) Bulaş:

Gebeliğin 28.haftasından doğum sonrası ilk 28 güne kadar olan bulaş perinatal bulaş olarak tanımlanır (14). Anneden bebeğe bulaş riski annedeki HBV'nin replikatif durumu ile ilişkilidir.

Anneden bebeğe bulaş riski HBeAg pozitif annelerde %70-90, HBeAg ve Anti HBe negatif annelerde %25 ve HBeAg negatif, Anti HBe pozitif annelerde ise % 12'dir (15).

Hepatit B immunglobülini (HBIG) ile pasif ve hepatit B aşısı ile aktif immunizasyona rağmen perinatal bulaş riski devam etmektedir (6).

Vertikal yolla bulaş ise doğum sırasında bebeğin maternal servikal sekresyonlara ve virüsü içeren anne kanına maruz kalması- yutması sonucu meydana gelir (16).

HBV ile enfekte annelerin anne sütünde HBV DNA bulunmasına rağmen, doğumda uygun immünoprofilaksinin başlatılması ve planlandığı şekilde devam etmesi koşuluyla sütle bebeği beslemek, HBV geçişi için ek bir risk oluşturmaz. Çocuğun HBV aşılaması başladıktan sonra tüm dozlarını alana kadar emzirmeyi geciktirmeye gerek yoktur (17).

2) Enfekte kişilerle temas yoluyla (Horizontal) Bulaş:

Kesin bulaş mekanizmaları bilinmemekle birlikte; kalabalık bir ev ortamında, sağlam olmayan deri veya mukoza zarının, kan içeren sekresyonlar ve/veya tükrükle teması, en olası bulaşma yoludur.

Horizontal bulaş , HBV için Türkiye'de en önemli bulaş yoludur (18).

3) Seksüel temasla bulaş :

Cinsel aktivite süresi, cinsel partner sayısı, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü HBV geçişini artıran faktörlerdir (19). Çok sayıda cinsel partner, eşcinsel ilişki, anal ilişki HBV geçişinde risk faktörü olarak bulunmuştur (20).

4) Perkütan – paranteral bulaş:

HBV ile kontamine olmuş kan ve kan ürünler transfüzyonu, kontamine cerrahi alet kullanımı, hemodiyaliz, akupunktur, dövme sonrası HBV geçişi olabilmektedir (19). HBV açısından kanın taranması ve yüksek riskli davranışlarda bulunan donörlerin dışlanması nedeniyle transfüzyon ilişkili HBV enfeksiyonu riski büyük ölçüde azaltılmış olsa da, kan donörleri HBsAg negatif asemptomatik taşıyıcı olabileceğinden bulaş hala mümkündür (19).

2.1.4. Patogenez

HBV replikasyon döngüsü hücrelere doğrudan sitotoksik etkili değildir. Hepatoselüler hasarın belirleyicisi; konak hücredeki hepatositler üzerinde viral antijene karşı oluşan bağışık yanıttır (21).

HBV, hepatositte replike olurken HBsAg partiküllerini ve virionları üretir. İmmun yanıtı normal olan kişilerde hepatosite giren HBV'nin immün sistem tarafından tanınması gerekir. Hepatositten salınan interferon (IFN) alfa ve gama, major histokompatibilite kompleksi (MHC) klas I ve II'yi uyarır (22).

MHC klas I; HBV'nin hücre içindeki antijenik yapılarını hepatosit yüzeyindeki CD8+ T hücrelerine tanıtır.

MHC klas II; CD4+ T hücrelerine HBcAg ve HBeAg gibi antijenik yapıları sunarak onları hassas hale getirir. T hücrelerden IL 2, 4, 6, 10, TNF-α ve INF-γ salınımına neden olur (22). HBcAg'ye karşı oluşan CD4+T hücre yanıtları vireminin kontrolündeki en etkin mekanizmadır (23).

İmmün aracılı eliminasyon mekanizmaları sayesinde enfekte hücrelerin ortadan kaldırılması ile enfeksiyon sonlandırılabilir veya kronik nekro-inflamatuvar aktivite devam ederek karaciğer kanserine ilerleyebilir (23).

2.1.5. Hepatit B Enfeksiyonu Doğal Seyri

HBsAg pozitifliğinin altı aydan uzun süre devam etmesi Kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır (5). Kronik HBV enfeksiyonu, HBV replikasyonu ile konak immün yanıtı arasındaki etkileşimi yansıtan dinamik bir süreçtir. Kronik HBV enfeksiyonu olan tüm hastalarda kronik hepatit yoktur (6).

HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı enfeksiyonun alındığı yaşa göre değişiklik gösterir. Doğum sırasında enfekte olan yenidoğanlarda %90, erişkin yaşta enfekte olanlarda %1-5 oranında HBV kronikleşmektedir (7).

HBV doğrudan sitopatik etkili olmadığından virüsle enfekte hepatositlere olan konak yanıtının; karaciğer hücre hasarı, uzun dönem kronik karaciğer

inflamasyonu, immun aracılı viral klirens, karaciğer kanseri ve siroza gidişe katkısı olduğuna inanılmaktadır (5).

Kronik HBV enfeksiyonu şematik olarak; HBeAg pozitifliği, HBV DNA seviyesi, alanin aminotransferaz (ALT) değeri, karaciğerde inflamasyon varlığı veya yokluğuna göre gruplandırılabilir (6).

Tablo 1: Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu doğal seyri (6)

	HBeAg pozitif		**HBeAg negatif**	
	Kronik enfeksiyon	**Kronik Hepatit**	**Kronik enfeksiyon**	**Kronik hepatit**
HBsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ IU/mL	10^4-10^7 IU/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
KC Hastalığı	Yok/minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/ciddi
Eski terminoloji	İmmun toleran	İmmun reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcılık	HBeAg negatif kronik hepatit

1-HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu: Eski terminoloji de immuntoleran faz olarak isimlendirilen dönem; serumda HBeAg pozitifliği, HBV DNA seviyesi yüksekliği ve serum ALT'sinin sürekli normal seviyede olması ile karakterizedir (6).

Perinatal dönem ya da yaşamın ilk yıllarında enfekte olan kişilerde daha sık görülen ve uzun süren bir fazdır. Konakçının immun sisteminin henüz yeterince olgunlaşmamış olması veya intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immuntolerans nedeni ile yeterli immun yanıt gelişmemektedir (24) (25). Bu dönemde spontan HBeAg kaybı çok düşüktür (6).

Karaciğerde nekroinflamasyon, fibrozis yoktur veya minimaldir (6). Hepatoselüler hasar konakçı bağışıklık sisteminin HBV'yi ortadan kaldırma çabası nedeni ile meydana gelir (24). Yüksek düzeydeki viremi nedeni ile bu dönemdeki hastalar çok bulaştırıcıdır (6,24).

HBV polimeraz geninin transkriptaz özelliği nedeni ile HBV, konakçının hepatosit DNA'sına rastgele şekilde entegre olur. Uzun süre devam eden yüksek düzeyde HBV DNA seviyeleri, aktif karaciğer inflamasyonu ve fibrozis yokluğunda bile HSK riskinde artışa neden olur (24).

2-HBeAg pozitif kronik hepatit: Eski terminoloji de immun reaktif faz olarak isimlendirilen dönem; serumda HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA seviyesi ve serum ALT'sinin normalden yüksek olması ile karakterizedir (6).

Adolesan dönem veya erişkin yaşlarda (genellikle üçüncü veya dördüncü dekatta), immun sistem matür hale geldikçe HBV antijenlerine karşı yetersizde olsa gelişen immun yanıt sonrası ortaya çıkan hepatoselüler hasar nedeni ile serum ALT seviyeleri yükselir. Enfekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBV DNA düzeyi düşer (5)(25). Orta veya ciddi şiddette karaciğer nekroinflamasyonu ve bir önceki immuntoleran faza göre daha hızlı bir progresyon izlenir (6).

Doğum sonrası HBV'ye maruz kalan kişilerden ülkemizde en sık görülen D genotipinin de içinde bulunduğu birkaç genotipte immuntoleran faz atlanarak kronik hepatit tablosu meydana gelebilir (25).

Bu dönemde hastalar asemptomatik olabileceği gibi, akut hepatiti taklit eden hatta fulminan hepatik yetmezliğe gidebilen hepatit atakları geçirebilirler (25) . Alevlenme ataklarının hepsi HBeAg serokonversiyonu ve serumdan HBV klirensi ile sonuçlanmaz. Bu hastalar tekrar tekrar alevlenme yaşayabilir. Tüm bunların sonucunda siroz ile HSK gelişim riski artar (26).

Hastaların bir kısmında HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA'da geçici baskılanma gelişebilir. HBeAg'nin Anti HBe'ye serokonversiyonu; HBV replikasyonunun belirgin azalması ve hastaların çoğunda inflamatuar aktivitenin

biyokimyasal ve histolojik remisyonu ile ilişkilidir (27). Fibrozisteki regresyon HBeAg serokonversiyonundan aylar sonra yavaş yavaş oluşur (28).

Yıllık spontan HBeAg serokonversiyon oranı %8-15 olarak saptanmış olup serokonversiyon oranı ileri yaş, yüksek ALT düzeyi, akut alevlenme ve HBV genotipi ile ilişkilidir (6). HBeAg serokonversiyonu gelişen hastaların çoğu inaktif HBsAg taşıyıcılığına dönüşürken %5 hastada HBeAg negatif kronik hepatit B tablosu gelişir. HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen hastaların yaklaşık %12-20'sinde hepatitin süresi ve geçirilen atak sıklığına bağlı olarak 5 yıl içinde siroz ve ciddi karaciğer hasarı meydana gelebilir (29).

3-HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu: Eski terminoloji ile inaktif taşyıcılık olarak isimlendirilen dönem; Anti HBe varlığı, düşük(<2000 IU/mL) veya saptanamayan HBV DNA ve normal ALT seviyesi ile karakterizedir (6).

İmmun reaktif faz sonunda enfekte hücre kitlesinin, virüs replikasyonunun ve dolayısı ile immun yanıtın azalması sonucu bu döneme girilir.

Biyopside nekroinflamasyon yoktur veya minimal düzeydedir. Bu fazda kalan hastalarda siroz ve HSK'ya ilerleme riski düşüktür ancak HBeAg negatif kronik hepatit B'ye ilerleme görülebilir (27).

Yılda %1-3 hastada HBsAg kaybı meydana gelebilir (6). HBsAg klirensi kadın cinsiyet ve ileri yaşlarda daha fazladır (26).

4-**HBeAg negatif kronik hepatit:** HBeAg'nin Anti HBe'ye serokonversiyonu sonrası, HBV DNA ve ALT seviyelerinde dalgalanmalarla seyreden aralıklı reaktivasyonla karakterize dönemdir (30). HBeAg pozitif hastalara göre HBV DNA düzeyi daha düşük seyreder.

HBeAg negatif kronik hepatit B'si olan hastalarda uzun süreli remisyon oranının düşük olması nedeni ile uzun dönemde HBeAg pozitif hastalara göre progresyon daha kötüdür ve siroz gelişme riski iki kat daha fazladır (6,30).

5-HBsAg negatif faz: Okült hepatit B enfeksiyonu olarak da bilinen bu dönem HBsAg negatifliği , Anti HBc total pozitifliği yanında, normal ALT ve genellikle saptanamayacak düzeyde HBV DNA düzeyleri ile karakterizedir (31).

İmmunsupresyon durumlarında HBV reaktivasyonu olabilmekte ve ilerleyici karaciğer hastalığı ile HSK'nın gelişimine katkıda bulunabilmektedir (32).

2.1.6. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı

Kronik HBV enfeksiyonunun tanısı, HBV'nin serumdaki serolojik ve virolojik göstergeleri ile karaciğer hastalığının biyokimyasal ve histolojik göstergelerinin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır.

Serolojik tanı yöntemleri ;

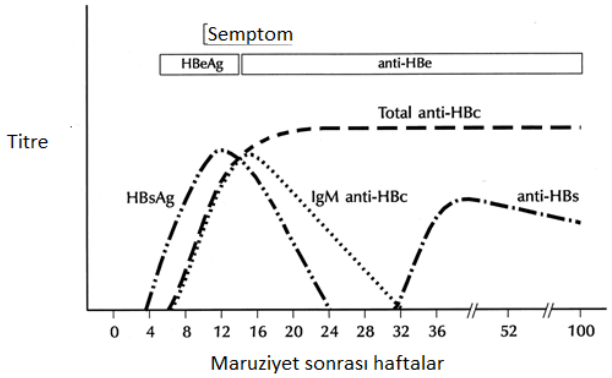
HBsAg; HBV yüzeyinde bulunan, akut ve kronik HBV enfeksiyonu seyrinde yüksek düzeylerde saptanabilen bir protein olup pozitif olması hastalığın bulaştırıcı olduğununun işaretidir. Maruziyet sonrası 2-12 haftada pozitifleşir. İyileşen olgularda 2-6 ay içinde azalarak saptanamaz hale gelir. Akut enfeksiyon sonrası HBsAg pozitifliği 6 aydan uzun süre devam etmesi halinde hastalığın kronikleştiği düşünülür (6).

Enfeksiyondan 6-8 hafta sonra, ilk antikor olan Anti HBc IgM pozitifleşerek 4-8 hafta serumda varlığını gösterdikten sonra saptanamaz düzeye iner. Akut enfeksiyon pencere döneminde enfeksiyonun tek göstergesi olabilir. Kronik enfeksiyon akut alevlenme dönemlerinde akut enfeksiyondakine oranla daha düşük titrede pozitifleşir (5).

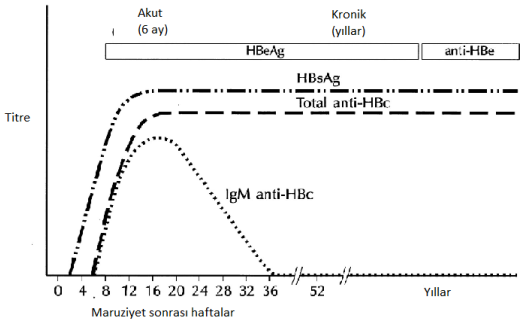
Anti HBc IgM antikorlarının görülmesinden bir süre sonra Anti HBc IgG ortaya çıkar ve yaşam boyu pozitif kalır (5).

HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg belirir ve viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin ortadan kaldırılması ile Anti Hbe oluşur, viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşmekte olduğunu gösterir (6).

HBsAg ortadan kaybolduktan bir müddet sonra serumda Anti HBs ortaya çıkar hayat boyu saptanabilir düzeyde devam eder. HBV enfeksiyonundan iyileşmeyi ve bağışıklığı gösterir .



Şekil 1: İyileşme ile Akut Hepatit B Özellikleri (33)



Şekil 2: Kronik Hepatit B Enfeksiyon Seyri (33)

Moleküler tanı yöntemleri :

HBV enfeksiyonunun farklı dönemlerinin tanısında polimeraz zincir reaksiyonu(PCR), gerçek zamanlı PCR, DNA dizi analizi gibi moleküler tanı yöntemleri kullanılabilmektedir.

HBV DNA'nın HBsAg'den yaklaşık 3 hafta önce saptanabilmesi erken tanıda önemlidir. Serolojik tanıdan kaçabilen mutant enfeksiyonların gösterilmesi, tedavi endikasyonu konulan hastalarda viral yük ölçümü, tedaviye yanıt takibinde viral

yükün monitorize edilmesi, tedaviye yanıtsızlık durumlarında antiviral tedavi direnci saptanmasında moleküler yöntemler kullanılabilir (34).

Karaciğer biyopsisi :

Karaciğerdeki fibrozisi değerlendirmek amacı ile yapılan biyokimyasal ve serolojik tanı testlerin değerinin düşük olması nedeni ile fibrozis sınıflanmasında karaciğer biyopsisi ile histopatolojik değerlendirme altın standarttır.

Karaciğerde oluşan nekroinflamatuar hasar ve fibrozisin; objektif ve karşılaştırılabilir bir değer olması amacı ile sayısal bir sistem düzenlenmiştir. Histolojik aktivite indeksi (HAİ); periportal köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz ile portal inflamasyon değerlendirilmesinden elde edilen sayısal değerlerin toplamı olarak karaciğerdeki inflamasyonun şiddetini gösterir (35). Knodell, Desmet, Scheur, Metavir ve Ishak skorlama sistemleri kullanılabilir. Her skorlama sisteminin avantaj ve dezavantajı vardır.

Non-invaziv fibroz değerlendirme yöntemleri ;

Fibrozisi değerlendirmede invaziv olması nedeni ile biyopsiye alternatif yöntemler aranmakta olup karaciğer esnekliğini ölçen transient elastografi(TE), manyetik rezonans(MR) elastografi gibi görüntüleme yöntemleri yanında, karaciğerde fibroz ve nekroinflamasyonu değerlendiren AST/ platelet oranı (APRİ), Fibrosis Index 4(FİB-4), Fibrotest, hepascore, Forns indeksi gibi çeşitli serum göstergeleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (36).

Antiviral tedaviye başlanması ve tedavi yanıtının izlenmesinde non invaziv bir yöntem olan Kantitatif HBsAg ölçümü önemli bir yer tutmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, KHB hastalarında Kantitatif HBsAg seviyelerinin HBV DNA ile korelasyon gösterdiği, Kantitatif HBsAg ölçümün peg-IFN tedavisinin etkinliğini izlemede HBV DNA ile yer değişebileceği, inaktif ve aktif taşıyıcıları ayırmada kullanılabileceği bildirmiştir (37,38).

2.2. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ

Tedavinin amacı ;

Kronik hepatit B tedavisinde esas amaç; siroz, son dönem karaciğer hastalığı, HSK ve ölüme gidişin önlenerek yaşam kalitesinin yükseltilmesi, yaşam süresinin uzatılmasıdır. HBV'nin eradike edilememesi nedeni ile HBV DNA supresyonu ile amaca ulaşılmaya çalışılır (39).

Tedavinin hedefleri ;

Tedavideki primer hedef kalıcı viral baskılanmadır. Virüs replikasyonunda azalma ile virüs enfektivitesi, patojenliği ve nekroinflamasyonda azalma meydana gelir.

Tedavi başladığında kısa vadede ilk hedefler şunlardır;

-Biyokimyasal olarak ALT düzeyinin normale inmesi,

-Virolojik olarak HBV DNA'nn PCR yöntemi ile saptanamayacak düzeye inmesi

-Serolojik olarak HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonu olması

-Histolojik olarak nekroz ve inflamasyonda iyileşme olması, fibroziste kötüleşme olmamasıdır (5,6).

Tedavi kararını vermede hastanın ALT, HBV DNA düzeyi ve karaciğer hastalığının şiddeti önemlidir (40).

Yaşamı tehdit eden karaciğer hastalığı (kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği -dekompanse siroz) olanlar, kısa süre içinde karaciğer yetmezliği riski taşıyan, HSK riski olan vakalar, kompanse siroz ve yüksek HBV DNA düzeyi olanlar, immünsüpresif tedavi alacak olup HBsAg ve/veya immünsüpresif tedavinin yüksek riskli olması halinde Anti HBc IgG pozitif olan hastalar, kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli olan hastalar ve ilerleyici karaciğer hastalığı riski taşıyan hastalara mümkün olan en kısa sürede tedavi başlanması önerilir (6,40).

Kronik HBV enfeksiyonunda; İmmün aktif fazda olup ileri fibroz ya da sirozu olmayan vakalar ile HBV DNA >20.000 ıu/ml ve ALT normal üst sınırın 2 katından fazla olan hastalarda fibroz derecesinden bağımsız olarak tedavi önerilmektedir **.**

Sağlık Uygulama Tebliği'ne (SUT) göre HBV DNA seviyesi ≥ 10.000 (10^4) kopya/ml (2.000 IU/ml) ve karaciğer biyopsisinde İSHAK skoruna göre HAİ ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 olan hastalara NA ile tedavi başlanabilir.

2.2.1. Hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar :

1) İnterferonlar (IFN): (standart interferon, pegile-interferon)

Pegile-interferonlar kullanım kolaylığı ve etkinliğinin yüksek olması nedeniyle standart interferonlara tercih edilmektedir. Hem antiviral hem de immunmodülatör etkinliği olan IFN tedavisi sırasında görülebilen serum ALT seviyelerinde alevlenmeler, yüksek viremili hastalarda virolojik cevabın habercisi olarak değerlendirilebilir. Haftada 3 kez subkutan enjeksiyonla uygulanmasının zorluğu yanında grip benzeri sendrom, ateş, kemik iliği supresyonu, nöropsikiyatrik durumlar gibi birçok yan etki, düşük viral baskılanma ve dekompanse hastalar için kontrendike olması kullanımını kısıtlamaktadır (41,42).

2) Nükleoz(t)id analogları :

Viral revers transkriptaz ve DNA polimerazın kompetitif inhibitörü olup immun sistem üzerine etki etmeyerek sadece virüsun çoğalmasını baskılayan ilaçlardır (43).

Lamivudin(LAM) : Siklik bir nükleozid analoğudur. Reverse transkriptaz enzimini bloke ederek DNA sentezini durdurur ve viral replikasyonu inhibe eder. Tedavi ile serum ALT seviyesinde normale dönme-azalma görülürken nekroinflamatuar aktivitede iyileşme meydana gelmektedir (44). Kolay direnç gelişebilen bir ilaç olması kullanımınındaki en büyük sınırlayıcı olmuştur (45).

Telbivudin (LdT) : Timidin 1-nükleozid analoğudur. Tedavisi sırasında meydana gelen mutasyonlar nedeni ile direnç gelişebilir. Bu direnç lamivudini de

etkilediği için telbuvidin direnci gelişen hastalarda çapraz direnç nedeni ile lamivudin kullanılması önerilmez (46).

Adefovir dipivoksil (ADF) : Adenosin monofosfat analoğu olan adefovirin ön ilacıdır. Lamivudinden farklı bir direnç profiline sahiptir. Klinik ve virolojik olarak lamivudin direnci olan HBV'li hastalarda da etkili bulunmuştur (47). Yavaş etkili bir ilaç olması, potansiyel nefrotoksik etkisi ve renal yetmezlikte doz azaltımına gidilmesi önemli dezavantajlarındandır. KHB de ilk tedavi seçenekleri arasından çıkarılmıştır (40).

Entekavir (ETV) : Deoksiguanin nükleozid analoğu olup HBV replikasyonunu selektif olarak inhibe eder. HBV DNA'nın ilk ve ikinci ipliklerinin sentezini ve HBV DNA polimerazı inhibe ederek etki gösterir. Gıdalar emilimini geciktirir, dolayısı ile yemeklerden 2 saat önce veya 2 saat sonra, aç karnına alınmalıdır (48).

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) : HBV ve HIV-1'e karşı güçlü in vitro aktivite gösteren bir nükleotid revers transkriptaz inhibitörü olan tenofovirin oral olarak verilen bir ester ön ilacıdır (49). Yiyecekle beraber veya aç karnına alınabilir. Yüksek direnç bariyeri ve şimdiye kadar saptanan direnç durumu olmaması nedeni ile tedavi önerileri arasında ilk sırada yer almaktadır. En önemli yan etkileri böbrek fonksiyonlarında azalma ve kemik mineral yoğunluğunda kayıp olmasıdır (6).

Tenofovir alefenamid (TAF) : HIV ve HBV'nin revers transkripsiyonunu inhibe eden tenofovirin ön ilacıdır (50). TAF, TDF'den daha yüksek plazma stabilitesine sahip olacak şekilde tasarlanmıştır. Böylece daha düşük düzeyde TDF alımı ile HBV'ye karşı yeterli aktivite gösterir. TDF'ye göre azalmış tenofovir sistemik maruziyeti nedeni ile kemik ve renal toksisite açısından daha güvenli bulunmuştur (51).

2.3. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNE YANIT TANIMLARI

Primer Yanıtsızlık: NA tedavisinin 12. haftasında, HBV DNA düzeyinde < 1 log IU/ml azalma olması,

Kısmi Virolojik Yanıt: NA tedavisi alan olgularda tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat 12. ayda saptanabilir düzeyde olması,

Serolojik Yanıt: HBeAg pozitif olguda HBeAg serokonversiyonu olması,

Biyokimyasal Yanıt: Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesi,

Histolojik Yanıt: Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olması,

Tam Yanıt: Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg'nin kaybolması,

Tedavi Sonu Yanıt: Tedavi bitiminde elde edilen yanıt,

Kalıcı Yanıt: Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra devam eden yanıt olarak tanımlanmaktadır (40).

2.4. KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE DİRENÇ TANIMLARI

Virolojik kırılma (breakthrough): Antiviral tedavi alan olgularda, virolojik yanıt sonrası, HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml artış olması veya PCR ile negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi,

Genotipik direnç: NA'lara karşı direnç ile ilgili mutasyonların saptanması,

Fenotipik direnç: Saptanan mutasyonla birlikte tedavide kullanılan NA'ya karşı duyarlılığın azaldığının invitro gösterilmesi olarak tanımlanmaktadır (40).

Virolojik kırılma saptanan olgularda, genotipik olarak direnç araştırılmalıdır. Daha önceden tedavi almamış hastalarda direncin araştırılmasına gerek yoktur (52).

Antiviral tedavi başlanan ve başlangıçta yanıt sağlanan hastada tedavi devam ederken HBV DNA düzeyinde >1 log IU/ml artış, ALT düzeyinde yükselme, ciddi alevlenme sonucu ilerleyici karaciğer hastalığının gelişmesi gibi klinik kötüleşme durumu olduğunda hastalarda direnç gelişiminden şüphelenilmelidir (53,54). Direnç gelişimine engel olmada hastanın tedaviye uyumu önemli yer almaktadır (40).

2.5. TEDAVİ SONRASINDA BEKLENEN SONLANIM NOKTALARI

HBV tedavisindeki ana amaç; hastalığın siroz, dekompansasyon ve son dönem karaciğer hastalığına ilerlemesi, HSK gelişimi ve karaciğer hastalığına bağlı ölümü engellemektir. HBV replikasyonunun sürekli baskılanması, histolojik düzelmenin gerçekleşmesi böylece yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve iş gücü kaybı nedeni ile meydana gelebilecek ekonomik zararların önlenmesi amaçlanır. Bu amaçlara ulaşılması için de uygun hastaya, uygun zamanda, uygun tedavinin verilmesi gerekmektedir.

Tedavi başarısı; kalıcı virolojik yanıt, biyokimyasal - histolojik düzelme ve komplikasyonların önlenmesi ile değerlendirilebilir.

Tedavi sonrasında beklenen sonlanım nokta tanımlamaları ;

İdeal Sonlanım: HBeAg pozitif yada negatif hastalarda HBsAg kaybı ve Anti HBs serokonversiyonu

Ulaşılabilir Sonlanım: HBeAg negatif hastalarda tedavi sonrası kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt, HBeAg pozitif hastalarda kalıcı Anti HBe serokonversiyonu oluşumu

Kabul Edilebilir Sonlanım: Sürekli virolojik iyileşme (Hassas PCR ile saptanamayan HBV DNA düzeyleri) şeklindedir (40).

2.6. TEDAVİYE UYUM

Uyum, geleneksel olarak hastanın ilaçlarını alabilmesi olarak tanımlanmaktadır. DSÖ, tedaviye bağlılığı "kişinin sağlık hizmeti sağlayıcısının verdiği tavsiyelere uygun olarak davranışını (ilaçları alması, diyetin takibi ve/veya yaşam tarzı değişiklikleri) gerçekleştirmesi" şeklinde tanımlamaktadır (55). Bu süreçte hasta aktif rol oynamalıdır.

Hasta uyumu; viral yük ölçümü, elektronik izlem- ilaç seviyesi ölçümü, hastaların geri bildirimleri ve ilaç kayıtları kullanılarak saptanmaya çalışılabilir. Ancak hastaların tedavi uyumunu saptamak için optimal bir yöntem bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde gözlemsel – kesitsel vaka çalışması olarak Ocak 2018- Nisan 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Çalışmaya polikliniğimizden takip edilen HBV için en az 12 aydır tedavi alan 168 hasta alındı. 7 hasta dosya verilerindeki eksiklik nedeni ile, 2 hasta da anket formu doldurmak istemediği için çalışma dışı bırakıldı.

- Çalışmaya dahil etme kriterleri:
  - 18 yaş üstü
  - Kronik HBV enfeksiyonu tanısı almış ve en az 1 yıldır tedavi alan
  - Türkçe konuşan
  - Kullanılacak anketleri cevaplamaya istekli ve eğitim durumu yeterli olan
  - Çalışmaya katılmaya gönüllü ve yazılı onam veren hastalar

- Çalışmaya dahil etmeme kriterleri:

-Çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünülen ek hastalığı olanlar (Demansı olan, ağır psikiyatrik veya nörolojik hastalığı olanlar)

- Gebeler
- Diğer hepatit virusları (Hepatit C virüs (HCV), Hepatit D virüs (HDV)) ya da HIV ile infekte olanlar olarak belirlendi.

Uygun kriterlere sahip olan 168 hasta çalışmaya dahil edildi.

1) Hasta geldiğinde ilaç kayıt sisteminden son 1 yıllık ilaçların dökümü yapılarak medication possesion ratio (MPR) hesaplandı.

MPR = Son 12 ayda kaç günlük ilaç almış (gün)/ 12 ay (365 gün)

Hepatit B tedavisine uyum ile ilgili yapılan önemli çalışmalar baz alındığında; MPR değeri $\geq$ 0,90 olan hastalar tedavi uyumlu, < 0,90 olanlar tedavi uyumsuz olarak kabul edildi (56,57).

2) Hastalara demografik bilgileri ve ilaç kullanımlarını sorgulayan anket uygulandı. [Anket olarak Center for AIDS Prevention Studies (Univercity of California, San Francisco, AIDS ResearcheInstitute)' e ait, kullanımı ücretsiz olan, Türkçe validasyonu yapılan ACTG Adherence Baseline Questionnaire modifiye edildi].

3) Hastalara ilaç kullanımı ile ilgili kendi geri bildirimleri olan şu sorular soruldu.

-Son 4 gün içinde atladığınız bir tablet var mı?

- Son 1 hafta içinde atladığınız bir tablet var mı?

- Son 1 ay içinde atladığınız bir tablet var mı?

- Son 3 ay içinde atladığınız tablet var mı?

4) Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim ve medeni durumları, yaşam standardı, sigara- alkol kullanım durumları, ek hastalık ve ek ilaç kullanımı olup olmadığı, daha önce şu an kullanmakta olduğu ilaçtan farklı bir hepatit ilacı kullanıp kullanmadığı, kullanmakta olduğu ilacı günün hangi saatinde aldığı sorgulanarak dosyaya kaydedildi.

HBV DNA ve laboratuvar sonuçları dosyalarından elde edildi.

Karaciğer biyopsi sonuçlarında sınıflandırma sistemi olarak hastanemizde kullanılmakta olan Ishak skorlama sistemi kullanıldı.

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics Version 24 programında yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test ve Ki-kare trend; sürekli verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız Helsinki bildirgesine göre 09.01.2018 tarih ve 1858 numaralı karar ile etik kurul onayı almıştır.

4. BULGULAR

Dahil etme kriterlerini karşılayan toplam 168 hasta çalışmaya alındı.

Hastalar 21-85 yaş aralığında olup yaş ortalaması 43,61±10,35 olarak hesaplandı. Hastaların 60'ı (%35,7) kadın, 108'i (%64,3) erkek idi.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Hastaların büyük çoğunluğu 30-49 yaş aralığında kümelendi. 45'i (%26,8) 30-39 yaş , 62'si (%36,9) 40-49 yaş aralığında idi. Hastaların önemli bir kısmının (93 hasta- % 55,4) eğitim durumu ilköğretim düzeyinde iken 35 (%20,8) hasta lise, 25 (%14,9) hasta üniversite mezunu olduğunu bildirdi.

Çalışmayan 60 (%35,7) hastanın 34'ü (%56,7) ev hanımı , 23'ü (%38,3) emekli, 3'ü (%5) öğrenci idi. Çalışan 108 (%64,3) hastanın 31'i (%28,7) vardiyalı işte çalışmakta idi. Hastaların büyük bir kısmı (159 hasta % 94,6) aile ortamında yaşamakta idi. Hastaların 86'sı (%51,2) sigara, 138'i (% 82,1) alkol kullanmıyordu.

Hepatit B dışında ek hastalık olduğunu bildiren 66 hastanın 48'i antiviral tedavi dışında ilaç kullanmakta idi.

Tablo 2: Olguların demografik özelikleri

		N	%
Yaş	18-29 yaş	14	8,3
	30-39 yaş	45	26,8
	40-49 yaş	62	36,9
	50-59 yaş	34	20,2
	60 yaş ve üzeri	13	7,8
	Ort.±SS (Median (Min.-Max.))	43,61±10,35	43 (21-85)
Cinsiyet	Kadın	60	35,7
	Erkek	108	64,3
Eğitim Durumu	Okur yazar değil	15	8,9
	İlk öğretim	93	55,4
	Lise	35	20,8
	Üniversite	25	14,9
Çalışma durumu	Çalışıyor	108	64,3
	Çalışmıyor	60	35,7
Vardiyalı	Evet	31	28,7
	Hayır	77	71,3
Çalışmıyor	Öğrenci	3	5,0
	Emekli	23	38,3
	Ev hanımı	34	56,7
Yaşam standardı	Yalnız yaşıyor	9	5,4
	Aile ortamında	159	94,6
Medeni hali	Evli	141	83,9
	Bekar	22	13,1
	Boşanmış	5	3,0
Sigara	Evet	48	28,6
	Hayır	86	51,2
	Bırakmış	34	20,2
Alkol	Evet	7	4,2
	Hayır	138	82,1
	Bırakmış	23	13,7
	Ek hastalık	50	29,8
Birden fazla ek hastalığı olanlar		16	
Birden fazla ilaç kullananlar		11	
	A-Hipertansiyon	20	11,9
	B-Diyabet	18	10,7
	C-Kalp hastalığı	9	5,4
	D-Diğer	19	11,3
	Ek İlaç Kullanımı	48	28,6
	A-Hipertansiyon	21	12,5
	B-Diyabet	14	8,3
	C-Kalp hastalığı	8	4,8
	D-Diyabet	16	9,5

Hastaların ortalama tanı alma yaşı 33 iken, ortalama tedavi başlama yaşları 36 olarak saptandı. 70 hasta (%41,7) tanı aldığı yıl içinde tedaviye başlamıştı. Tanı alma sonrası tedavi başlanması arasında geçen süre en fazla 28 yıl idi.

Hastalardan 52'si daha önce şu anki tedavisinden farklı grup antiviral ilaç kullanmıştı. Bu hastalardan 10'u farklı 2 grup ilaç tedavisi almıştı. 32 (%19) hasta IFN, 16 (%9,5) hasta LAM deneyimli idi.

Hastalardan 159'unun biyopsi sonuçlarına ulaşıldı. Biyopsi kontrendikasyonu olan 5 hastaya, immunsupresif tedavi alması planlanan 2 hastaya biyopsi yapılmadan antiviral tedavi başlanmıştı. 2 hastanın dış merkezde yapılmış olan biyopsi sonuçlarına ulaşılamadı. Olguların tanı ve tedavi alma yaşları, eski tedavi ve biyopsi sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Olguların tanı ve tedavi alma yaşları, eski tedavi ve biyopsi sonuçları

		N	**%**
Tanı alma yaşı	Ort.±SS (Median (Min.-Max.))	33±11,01	31 (11-63)
Tedavi başlama yaşı	Ort.±SS (Median (Min.-Max.))	36,29±10,69	36 (15-67)
Tanı alma - tedavi başlama arasında geçen yıl	0 yıl	70	41,7
	1-4 yıl	54	32,1
	5-9 yıl	24	14,3
	10 yıl ve üzeri	20	11,9
	Ort.±SS (Median (Min.-Max.))	3,29±4,89	1 (0-28)
Kaç yıldır tedavi alıyor	0-4 yıl	60	35,7
	5-9 yıl	54	32,1
	10 yıl ve üzeri	54	32,1
	Ort.±SS (Median (Min.-Max.))	7,25±5,04	6 (1-24)
Eski tedavi		52	31,0
	Interferon	32	19,0
	Lamivudin	16	9,5
	Telbivudin	4	2,4
	Tenofovir	6	3,6
	Entekavir	5	3,0
Biyopsi sonucu olan	Evet	159	94,6
	Hayır	9	5,4
HAİ	Ort.±SS (Median (Min.-Max.))	7,16±2,49	7 (2-14)
Fibrozis	Ort.±SS (Median (Min.-Max.))	2,31±0,71	2 (1-5)

Hastaların büyük kısmı ilaçlarını akşam saatlerinde ve tok karnına almakta idi. Hastaların 92'si (%54,8) son 3 ay içinde, 27'si(%16,1) geçtiğimiz hafta sonu ilaçlarını aksattığını ifade etti. Güncel tedavi olarak hastaların çoğunluğu tenofovir ve entekavir almakta idi.

Kullanılan güncel antiviral tedavi ve hastaların uygulanan ankete verdikleri ilaç atlama durumları Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4: Olguların güncel ilaç bilgileri

		N	%
İlaç alma zamanı	Sabah	56	33,3
	Öğle	19	11,3
	Akşam	93	55,4
İlaç alma şekli	Aç	36	21,4
	Tok	132	78,6
İlaç atlama			
Son 4 gün içinde		34	20,2
Son 1 hafta içinde		46	27,4
Son 1 ay içinde		74	44,0
Son 3 ay içinde		92	54,8
Geçtiğimiz hafta sonu (Cumartesi veya Pazar günü) ilaçlarınızı aksattınız mı?	Evet	27	16,1
	Hayır	141	83,9
Kullanılan antiviral ilaç			
Tenofovir		93	55,4
Entekavir 0,5 mg		47	28,0
Entekavir 1 mg		9	5,4
Lamivudin		14	8,3
Telbivudin		5	3,0

İmmunsupresif tedavi alması planlanan ve HBV DNA'sı < 50 kopya/mL olan bir hasta dışında diğer hastalarda başlangıçta HBV DNA > 50 kopya/mL idi. HBV DNA ortalaması tedavi altında gerilemişken hastaların 22'sinde HBV DNA'nın güncel tedavi altında halen saptanabilir düzeyde olduğu görüldü.

AST, ALT ve AFP ortalamaları başlangıç, 1 yıl önce ve güncel şekilde incelendiğinde değerlerde gerileme olduğu görüldü.

Olguların tedavi zamanlarına göre laboratuar sonuçları Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5: Olguların tedavi zamanlarına göre laboratuar sonuçları

		Tedavi					
		Başlangıç		1 yıl önce		Güncel	
		n	%	n	%	N	%
HBV DNA	< 50 kopya/mL	1	0,6	126	75,0	146	86,9
	> 50 kopya/mL	167	99,4	42	25,0	22	13,1
		Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)
AST		63,78±94,76	44 (10-1164)	32,08±59,53	23 (12-688)	24,52±8,31	23 (12-58)
ALT		100,33±132,03	66,5 (11-1418)	38,03±58,22	25 (9-669)	27,85±16,45	24 (8-93)
AFP		3,22±2,28	2,7 (0,7-18)	2,67±1,66	2,1 (0,8-14)	2,56±1,22	2,25 (1-9,9)
HBV DNA		199316288,77± 768210382,9	859500 (20-5860000000)	208695,77± 2008950,96	20 (20-25300000)	5978236,96± 77150244,09	20 (10-1000000000)

MPR'ye göre 119 (%70,8) hasta tedavi uyumlu iken, 49 (%29,1) hasta tedavi uyumsuz olarak saptandı.

Hastaların MPR tedavi uyumuna göre yaş grupları açısından yapılan incelemesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$). Yaş ilerledikçe uyum oranlarının arttığı görüldü.

Hastaların çalışıp çalışmama durumu tedavi uyumu açısından anlamlı bulunmazken, çalışmayan hasta grubu içinde yapılan ikili eşleştirmelerde, emeklilerle ev hanımları arasında tedavi uyumu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$). Emeklilerdeki tedavi uyum oranı %91,3 iken ev hanımlarında uyum oranı %61,8 idi.

Cinsiyet, eğitim durumu, çalışanlarda işin vardiyalı olup olmaması, yalnız yada aile ortamında yaşama, sigara, alkol kullanımı gibi alışkanlıklar açısından gruplar arasında tedavi uyumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 6)

Tablo 6: Olguların MPR tedavi uyumuna göre demografik özellikleri ile sigara ve alkol alışkanlıkları dağılımı

		MPR				X^2	P
		Tedavi uyumlu		Tedavi uyumsuz			
		n	%	n	%		
Yaş	18-29 yaş	9	64,3	5	35,7	6,796	***0,009***
	30-39 yaş	25	55,6	20	44,4		
	40-49 yaş	45	72,6	17	27,4		
	50-59 yaş	30	88,2	4	11,8		
	60 yaş ve üzeri	10	76,9	3	23,1		
Cinsiyet	Kadın	43	71,7	17	28,3	0,031	0,859
	Erkek	76	70,4	32	29,6		
Eğitim Durumu	Okur yazar değil	12	80,0	3	20,0	1,726	0,189
	İlk öğretim	68	73,1	25	26,9		
	Lise	23	65,7	12	34,3		
	Üniversite	16	64,0	9	36,0		
Çalışma durumu	Çalışıyor	76	70,4	32	29,6	0,031	0,859
	Çalışmıyor	43	71,7	17	28,3		
Çalışmıyor	Öğrenci	1	33,3	2	66,7	8,466	***0,009***
	Emekli	21	91,3	2	8,7		
	Ev hanımı	21	61,8	13	38,2		
Vardiyalı	Evet	21	67,7	10	32,3	0,144	0,704
	Hayır	55	71,4	22	28,6		
Yaşam standardı	Yalnız yaşıyor	6	66,7	3	33,3	0,080	0,721
	Aile ortamında	113	71,1	46	28,9		
Medeni hali	Evli	101	71,6	40	28,4	0,829	0,683
	Bekar	14	63,6	8	36,4		
	Boşanmış	4	80,0	1	20,0		
Sigara	Evet	33	68,8	15	31,3	4,406	0,110
	Hayır	57	66,3	29	33,7		
	Bırakmış	29	85,3	5	14,7		
Alkol	Evet	4	57,1	3	42,9	1,437	0,490
	Hayır	100	72,5	38	27,5		
	Bırakmış	15	65,2	8	34,8		

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test, Ki-kare trend analizi

Satır yüzdesi kullanıldı

MPR tedavi uyumuna göre ek ilaç kullanım oranları açısından tedavi uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p<0,05). Antiviral tedavi yanında başka tanılarla sürekli ilaç kullanan hastalarda tedavi uyumu daha yüksek saptandı.

Hastalar ek hastalık oranları açısından incelendiğinde hipertansiyon tanılı hastalarda tedavi uyumu istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptandı (p<0.05).

Hastalarda diyabet, kalp hastalığı, bunlar dışında sahip olunan diğer hastalıklar ve bu hastalıklar nedeni ile ilaç kullanımları açısından yapılan incelemede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05).(Tablo 7)

Tablo 7: Olguların MPR tedavi uyumuna göre ek hastalıkları ve ek ilaç kullanım oranları dağılımı

		MPR				**X^2**	**p**
		Tedavi uyumlu		**Tedavi uyumsuz**			
		n	**%**	**n**	**%**		
Ek hastalık	Var	40	80,0	10	20,0	2,895	0,089
	Yok	79	66,9	39	33,1		
A-Hipertansiyon	Var	18	90,0	2	10,0	4,037	***0,045***
	Yok	101	68,2	47	31,8		
B-Diyabet	Var	15	83,3	3	16,7	1,525	0,217
	Yok	104	69,3	46	30,7		
C-Kalp hastalığı	Var	8	88,9	1	11,1	1,501	0,287
	Yok	111	69,8	48	30,2		
D-Diğer	Var	13	68,4	6	31,6	0,060	0,806
	Yok	106	71,1	43	28,9		
Ek İlaç Kullanımı	Var	40	83,3	8	16,7	5,082	***0,024***
	Yok	79	65,8	41	34,2		
A-Hipertansiyon	Var	18	85,7	3	14,3	2,572	0,109
	Yok	101	68,7	46	31,3		
B-Diyabet	Var	12	85,7	2	14,3	1,637	0,356
	Yok	107	69,5	47	30,5		
C-Kalp hastalığı	Var	7	87,5	1	12,5	1,129	0,440
	Yok	112	70,0	48	30,0		
D-Diyabet	Var	13	81,3	3	18,8	0,929	0,402
	Yok	106	69,7	46	30,3		

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test , Satır yüzdesi kullanıldı

Hastaların kullanmakta oldukları antiviral ilaç türleri incelendiğinde MPR tedavi uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8: Olguların MPR tedavi uyumuna göre kullandıkları antiviral ilaçların dağılımı

	MPR				**X^2**	**p**
	Tedavi uyumlu		**Tedavi uyumsuz**			
	n	**%**	**n**	**%**		
Tenofovir	63	67,7	30	32,3	0,964	0,326
Entekavir 0,5 mg	37	78,7	10	21,3	1,966	0,161
Entekavir 1 mg	6	66,7	3	33,3	0,080	0,721
Lamivudin	10	71,4	4	28,6	0,003	1,000
Telbivudin	3	60,0	2	40,0	0,293	0,630

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

Satır yüzdesi kullanıldı

Hastaların MPR tedavi uyumuna göre ilaç alma zamanları, ilaç alma şekilleri, son hafta sonu ilaç aksatma oranları dağılımı incelendiğinde;

Son hafta sonu ilaçlarını aksatma oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p<0,05). MPR'ye göre tedavi uyumlu hastaların % 33,3'ü, uyumsuz hastaların % 66,7'si haftasonu ilaçlarını aksatmıştı.

Hastaların ilaç alma zamanları ile aç veya tok karnına ilaç alma şekilleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9: Olguların MPR tedavi uyumuna göre ilaç alma zamanları, ilaç alma şekilleri, son hafta sonu ilaç aksatma oranları dağılımı

		MPR				X^2	p
		Tedavi uyumlu		Tedavi uyumsuz			
		n	%	n	%		
İlaç alma zamanı	Sabah	40	71,4	16	28,6	3,565	0,168
	Öğle	10	52,6	9	47,4		
	Akşam	69	74,2	24	25,8		
İlaç alma şekli	Aç	30	83,3	6	16,7	3,465	0,063
	Tok	89	67,4	43	32,6		
Geçtiğimiz hafta sonu (Cumartesi veya Pazar günü) ilaçlarınızı aksattınız mı?	Evet	9	33,3	18	66,7	21,897	***0,000***
	Hayır	110	78,0	31	22,0		

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

Satır yüzdesi kullanıldı

Tanı alınan dönemde HBeAg pozitifliği olan 45 hastanın 17'sinde başlangıçta pozitif olan HBeAg'nin negatifleştiği, HBeAg'si negatifleşen 17 hastadan 11'inde Anti HBe oluştuğu görüldü. HBeAg'si negatifleşen 17 hastanın 11'i MPR uyumlu iken, 6 'sının MPR uyumsuz olduğu görüldü.

Bu hastalar MPR uyumuna göre incelendiğinde MPR uyumlu 11 hastanın 8'inin TDF, 3'ünün ETV 0.5 mg almakta olduğu, MPR uyumsuz 6 hastadan 3'ünün TDF, 3'ünün ETV 0.5 mg tedavisi altında olduğu görüldü. Hastalardan 4'ü IFN tedavi deneyimli idi. Birisi 2 , diğeri 14 yıldır ilaç kullanmakta olan 2 hastada son 1 yıl içinde HBeAg serokonversiyonu gelişti (Tablo 10).

Tablo 10: Olguların MPR tedavi uyumuna göre başlangıç ve güncel HbeAg, AntiHbe ve HBV DNA pozitifliği oranları dağılımı

		MPR				X^2	p
		Tedavi uyumlu		Tedavi uyumsuz			
		n	%	n	%		
B-HbeAg	**Pozitif**	29	64,4	16	35,6	1,214	0,270
	Negatif	90	73,2	33	26,8		
B-AntiHbe	**Pozitif**	88	71,5	35	28,5	0,112	0,737
	Negatif	31	68,9	14	31,1		

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

Satır yüzdesi kullanıldı

Güncel HBV DNA oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p<0,05). Tedavi uyumlu grupta 110 (%75,3) , tedavi uyumsuz grupta 36 (%24,7) hastanın güncel HBV DNA değerinin < 50 kopya/mL olduğu görüldü. MPR uyumlu olan hastalarda daha fazla HBV DNA baskılanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 11).

Tablo 11: Olguların MPR tedavi uyumuna göre başlangıç ve güncel HBV DNA pozitifliği oranları dağılımı

		MPR				X^2	p
		Tedavi uyumlu		Tedavi uyumsuz			
		n	%	n	%		
B-HBV DNA kopya/mL	HBV DNA <50	1	100,0	0	0,0	0,414	1,000
	HBV DNA >50	118	70,7	49	29,3		
G-HBV DNA kopya/mL	HBV DNA <50	110	75,3	36	24,7	10,972	***0,001***
	HBV DNA >50	9	40,9	13	59,1		

Pearson Chi-Square, Fisher's Exact test

MPR tedavi uyumlu grupta uyumsuz gruba göre olguların güncel, tanı alma ve tedavi başlama yaşları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,05).

Tanı alma ile tedavi başlanması arasında geçen zaman, hastanın kaç yıldır tedavi alıyor olduğu, başlangıçta yapılan biopside HAİ ve fibroz derecesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). (Tablo 12)

Tablo 12: Olguların MPR tedavi uyumuna göre yaş, tanı alma ve tedavi başlama yaşları, tanı ile tedavi başlanması arasındaki zaman farkı, tedavi süresi ve biopsi sonuçları ortalama dağılımı

	Tedavi uyumlu		**Tedavi uyumsuz**		**Z**	**p**
	Ort.±SS	**Median (Min.-Max.)**	**Ort.±SS**	**Median (Min.-Max.)**		
Yaş	44,8±10,35	45 (21-85)	40,65±9,84	39,5 (26-69)	-2,763	***0,006***
Tanı alma yaşı	34,43±10,77	35 (11-61)	29,42±10,89	27 (17-63)	-3,097	***0,002***
Tedavi başlama yaşı	37,4±10,27	37 (15-61)	33,5±11,31	32 (18-67)	-2,442	***0,015***
Tanı alma-tedavi başlaması arasında geçen zaman (yıl)	2,97±4,7	1 (0-28)	4,08±5,31	1 (0-17)	-0,966	0,334
Kaç yıldır tedavi alıyor	7,3±4,96	6,5 (1-24)	7,13±5,3	5 (1-22)	-0,472	0,637
HAİ	7±2,46	7 (2-13)	7,54±2,55	7 (2-14)	-1,145	0,252
FİBROZİS	2,33±0,7	2 (1-5)	2,28±0,75	2 (1-5)	-0,602	0,547

Mann Whitney U analizi

Hastaların büyük kısmına tanı aldığı yıl tedavi başlandığı görüldü. Tanı alma ile tedavi başlanması arasında geçen süre en fazla 28 yıl idi. Hastaların tanı alma yaşı en küçük 11 iken en büyük 63 olarak saptandı. Tedavi başlama yaşının en küçük 15, en büyük 67 olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Her iki grupta da güncel AST, ALT ve AFP değerlerinde başlangıç değerlerine göre gerileme olduğu görülürken, MPR tedavi uyumlu olguların güncel AFP değerleri, MPR uyumsuz olguların güncel AFP değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,05).

Başlangıç ve güncel AST ve ALT değerlerinin her iki grupta da değişimleri açısından tedavi uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13: Olguların MPR tedavi uyumuna göre başlangıç ve güncel AST, ALT ve AFP değerleri ortalama dağılımı

	Tedavi uyumlu		**Tedavi uyumsuz**		**Z**	**p**
	Ort.±SS	**Median (Min.-Max.)**	**Ort.±SS**	**Median (Min.-Max.)**		
B-AST	66,89±110,12	44 (10-1164)	56±33,41	44,5 (14-145)	-0,140	0,888
G-AST	24,75±8,1	23 (12-57)	23,96±8,89	22,5 (12-58)	-0,967	0,333
B-ALT	103,57±149,43	66 (11-1418)	92,25±72,88	68 (19-316)	-0,068	0,945
G-ALT	27,1±15,55	23 (8-93)	29,73±18,56	25 (8-91)	-0,697	0,485
B-AFP	3,29±2,47	2,7 (0,7-18)	3,04±1,71	2,75 (0,7-8,6)	-0,190	0,849
G-AFP	2,50±1,25	2,1 (1-9,9)	2,73±1,15	2,5 (1-7,9)	-2,135	***0,033***

Mann Whitney U analizi

Hastalara yapılan 3 aylık süreyi sorgulayan kendi bildimlerine dayanan ilaç uyum anket çalışmasında; hastaların 71'i (%42,2) ilaçlarını hiç atlamadığını ifade ederken ,51(%30,3) hasta bu süre boyunca yalnızca bir kez ilaçlarını atladığını ifade etti.

MPR'ye göre tedavi uyumsuz hastaların ilaç atlama durumuna göre anket sorularına verdikleri cevapların dağılımı incelendiğinde;

İlaç atlama nedeni olarak en sık sebep %79,4 ile ilacı unutmak olarak bildirildi. Sırayla başka işle meşgul olma, evde olmama ve günlük rutinde değişiklik olması ilaç atlanmanın sık nedenleri arasında idi. İlacın bitmiş olması nedeni ile ilaç alımını aksatma oranı % 40,8 idi.

Hastaların %10'dan azı ilaç yan etkisinden kaçınmak, toksik zararlı olduğunu düşündüğü için ilacı atlamak, içilmesi gereken fazla sayıda ilacın olması ve ilaçların belirlenen zamanda alma konusunda sıkıntı yaşaması nedeni ile ilaç alımını aksatmıştı.

MPR'ye göre tedavi uyumsuz olan 49 hastadan 10'u (%20,4) yapılan anket çalışmasında ilaçlarını hiç aksatmadığını ifade ederken 16 hasta yalnızca 1 kez ilaç alımını aksattığını bildirdi.

Tablo 14: MPR uyumsuz hastaların ilaç atlama durumuna göre anket sorularına verdikleri cevapların dağılımı

Sorular	**n**	**%**
1. Evde değildiniz	31	63,2
2. Başka işlerle meşguldünüz	33	67,3
3. Unuttunuz	39	79,6
4. İçilmesi gereken çok sayıda ilacınız vardı	4	8,1
5. Yan etkilerden kaçınmak istediniz	3	6,1
6. Başkalarının ilaç aldığınızı görmesini istemediniz	6	12,2
7.Günlük rutininizde değişiklik oldu	31	63,2
8. İlacın toksik/zararlı olduğunu düşündünüz	3	6,1
9. Doz süresi boyunca uyuyakaldınız veya uyudunuz	9	18,3
10. Mideniz bulandı veya hasta hissettiniz	6	12,2
11. Bunaldığınızı / sıkkın olduğunuzu hissettiniz	7	14,2
12. İlaçları belirlenen zamanlarda (yemeklerle, aç karnına vb.) alma konusunda sıkıntı yaşadınız	4	8,1
13. İlaçlarınız bitti	20	40,8
14. Kendinizi iyi hissettiniz	3	6,1

MPR uyumsuz olguların uygulanan ilaç atlama nedenlerinin sorgulandığı anket sorularına verdikleri cevapların ortalama dağılımı grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1: MPR uyumsuz olguların anket sorularına verdikleri cevapların ortalama dağılımı

5. TARTIŞMA

KHB hastalarının çoğu, viral baskılamayı sürdürmek ve klinik fayda sağlamak için uzun tedavi sürelerine ihtiyaç duyarlar.

HBV enfeksiyonu tedavi başarısında hastanın tedaviye uyumu önemli yer tutmaktadır. Tedavisine yüksek düzeyde ve kalıcı olarak bağlı kalan bireylerde tedavide başarı elde etmek mümkündür. KHB tedavisi konusunda uzun vadede en uygun faydayı elde etmek için gereken uyum düzeyi henüz belirlenmemiştir (55,58).

Uyumu ölçmek için kullanılan altın standart yöntem yoktur, ancak literatürde çok sayıda strateji geliştirilmiştir (59) . Hastaların kendi bildirimleri ile yapılan anketler orta ve yüksek okuryazarlık oranına sahip toplumlarda faydalı olmaktadır. Okuryazarlık oranı düşük olan toplumlarda ise klinisyenler tarafından hastalara yapılan sorgulama şeklindeki çalışmaların daha faydalı olabileceği bildirilmektedir (55).

İdeal bir ilaç uyum ölçme yöntemi düşük maliyetli, kullanıcı dostu, kolay uygulanabilir, güvenilir, esnek ve pratik olmalıdır. Kullanılan yöntemlerin her birinin kendi içinde avantaj-dezavantajları vardır. Tüm bu standartları karşılayacak tek bir yöntem yoktur (59).

Hastaların geri bildirim raporları, kolay uygulanması ve düşük maliyeti nedeni ile tedavi uyumunu değerlendirmek için en sık kullanılan yöntemdir. Chotiyaputta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada son 30 gün içinde kronik HBV tedavisi için alınan ilaç dozunu hiç atlamadığını belirten hastalar mükemmel uyuma sahip olarak kabul edilirken, Tütüncü ve arkadaşlarının çalışmasında ilaçların en az % 95'inin alınmış olması yeterli uyum olarak kabul edilmiştir (57,60). Polis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 30 gün içinde atlanan tek ilaç dozu %95 uyum olarak tanımlanırken, iki veya daha fazla ardışık dozun veya çoklu tek dozun atlandığı durumlar tedavi uyumsuz olarak tanımlanmıştır (61).

Tedavi uyumu dinamik bir süreçtir. KHB hastaları genellikle asemptomatiktir ve bireyler bu nedenle ilaç alımının yararını algılamayabilir. Tedavi uyumunun yapılacak anket ve/veya diğer yöntemlerle saptanması; hekimlerin tedavi uyumsuzluğunun riskini açıklamak, hastaların da ilaç alımının önemini anlamalarını sağlamak açısından önemli farkındalık oluşturabilir.

Tamamen hasta geri bildirimine dayanan bu yöntem güvenilir olmayabilir . Çünkü hastalar hekim tarafından onaylanmama korkusu ile uyumlarını abartma eğiliminde olabilirler (59). Yapılan çeşitli çalışmalar; hasta geribildirimi ile ölçülen uyumun, elektronik izlem yada hap sayımı gibi diğer yöntemlerle ölçülen uyuma oranla daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak elektronik izlem ya da ilaç seviyesi ölçümü gibi yöntemler, maliyeti ve uygulama güçlüğü nedeni ile klinik pratikte kullanıma pek uygun değildir (62).

Tıbbi ve eczane kayıtlarının gözden geçirilmesi uyumu ölçmek için kullanılabilir. Eczane kayıtlarına dayanarak uyumun ölçülmesi daha objektif sonuçlar verebilir. Uygulaması kolay ve maliyeti düşük olduğu için kaynak sınırlı ülkelerde uyumun belirlenmesinde önerilmektedir. Bu yöntem ile yapılan hesaplama; hastalar eczaneden temin ettikleri ilacı her zaman içmeyebileceği için, daha yüksek ölçülebilmektedir (63,64). Çalışmamızda hastalara uyumlarını sorgulayan geri bildirim anketi yanında eczane kayıtları incelenerek MPR uyumu hesaplanmıştır.

Chotiyaputta ve arkadaşlarının 2010 yılında 11.100 hasta ile eczane ilaç verileri kullanılarak yaptıkları kohort çalışmasında antiviral tedaviye uyum oranı ortalama % 87.8, yine Chotiyaputta ve arkadaşlarının 2011 yılında 111 hastaya uygulanan anket sonuçlarına göre ortalama uyum oranı % 98, Allard ve arkadaşlarının 1026 hastanın MPR verileri ile yapılan incelemesinde % 80 hastada tedavi uyumu saptanırken bizim çalışmamızda MPR ile hesaplanan tedavi uyumu % 70,8 olarak saptandı. Uyum oranının diğer çalışmalardan biraz daha düşük olduğu görüldü (56,57,65).

Yayınlanan tedavi uyum çalışmalarının çoğu, yaşın uyum ile ilgili olduğunu göstermektedir. Allard ve arkadaşlarının antiviral tedaviye uyum inceleme çalışmasında gençlerde diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi tedavi uyumunun daha

düşük olduğu saptanmış olup, Chotiyapputa ve arkadaşlarının çalışmasında 45 yaş üst grupta tedavi uyumu daha iyi bulunurken, Tütüncü ve arkadaşlarının çalışmasında ise yaş grupları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (56,57,60). Bizim çalışmamızda orta yaşlardan itibaren antiviral tedavi uyumunun daha yüksek olduğu, tedavi uyumlu grupta yaş, tanı alma ve tedavi başlama yaş ortalamasının tedavi uyumsuz gruba göre daha ileri yaşta olduğu görülmüştür. Bu durum ileri yaşlardaki hastaların sağlık durumları ile ilgili daha fazla endişe duyabilmeleri, HBV enfeksiyonundan kaynaklanan yüksek komplikasyon riski altında olduklarının farkında olmaları nedeni ile tedavi uyumuna daha fazla önem gösterebilmeleri ile açıklanabilir. Ayrıca genç hastaların kronik hastalıklarla ilgili kaygılarının düşük düzeyde olması, düzenli ilaç kullanımı ve tedaviye uyum öneminin yeterince farkında olmamaları tedavi uyumunu etkileyebilir.

Tedavi uyumunun cinsiyetle ilişkisi açısından yapılan incelemelerde Peng ve arkadaşları kadınlarda, Tütüncü ve arkadaşları erkeklerde uyumu daha yüksek oranda bildirirken yapılan en büyük çalışmalardan olan Chotiyaputta ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi tedavi uyumu açısından kadın ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (57,60,66).

Okuryazarlık ve düşük eğitim düzeyi gibi faktörlerin genel olarak tedavi uyumu üzerinde önemli bir etkisi olabileceği düşünülmüştür. Giang ve arkadaşlarının çalışmasında okuryazarlık ve eğitim düzeyinin ilaç uyumunu etkilemediği, Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yüksek eğitim düzeyinin ilaç uyumunu artırdığı sonucu ortaya çıkmıştır. Tütüncü ve arkadaşlarının çalışmasında fark istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, lise veya üniversite mezunlarının tedaviye uyum oranları daha yüksek olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda okuryazar olmayan gruptan itibaren eğitim düzeyi artması ile oransal olarak tedavi uyumu azalırken fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (59,60,67).

Yapılan birçok çalışmada hastaların sosyoekonomik durumları incelenmiş olup yüksek ev geliri olanlarda tedavi uyumunun daha iyi olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların sosyoekonomik durumları sorgulanmamıştır.

Hastanın sahip olduğu ek komorbid durumlar ve kullanmak zorunda olduğu ek ilaçlar tedavi uyumunda önemli bir belirleyici olarak karşımıza çıkmaktadır. Kronik hastalığı olanlarda uzun süreli tedavi sürecinde hastalar zaman içinde uyumu azaltıp, motivasyonlarını kaybedebilir ve sürekli ilaç kullanımından şikayetçi olabilirler (59). Diğer reçeteli ilaçlara düşük düzeyde uyum bildirenlerin, muhtemelen kısmen artan hap yüküne bağlı olarak NA ihmal etme olasılıklarının daha yüksek olduğu öngörülmektedir (59). Xu ve arkadaşlarının çalışmasında antiviral dışında başka ilaç kullanmıyor olmak uyumu artırırken, Chotiyaputta ve arkadaşlarının çalışmasında ek ilaç kullanıyor olmanın tedaviye olan uyumu etkilemediği sonucuna varılmıştır (65,67). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastaların mevcut olan ek hastalık alt grupları incelenmiş olup hipertansiyon tanılı hastalarda ve genel olarak antiviral dışında ek ilaç kullanımı gereken grupta tedavi uyum oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Kronik hepatit B hastalarında tedavi uyum düzeyleri, enflamatuar barsak hastalığı, astım veya hipertansiyon gibi diğer kronik tıbbi durumlarda gözlemlenenden daha yüksek seviyededir. KHB hastalarında gözlenen daha yüksek uyum oranları genellikle minimum yan etkilerle iyi tolere edilen, tek bir NA'nın günde bir kez alınması gibi basit dozaj rejimi ile ilişkilendirilebilir. Birçok kronik durumda, tedavi rejiminin karmaşıklığının artması, daha düşük uyum seviyeleri ile ilişkilidir (59).

Kullanılan ilacın yan etkileri uyum olmaması için önemli bir neden gibi görünmektedir. Yaygın olarak ve uzun süreli kullanılan NA'ların, antiretroviral ilaçlarla karşılaştırıldığında oldukça az yan etkisi vardır (60). Peng ve arkadaşlarının çalışmasında LdT alan hastalarda LAM ve ETV alanlara göre uyumun daha iyi olduğu saptanmışken, ADV'e uyum LdT'den daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (66). Chotiyaputta ve arkadaşlarının çalışmasında LAM dışındaki oral antivirallerle tedavi alıyor olmak uyumu artırıyorken, Allard ve arkadaşları kullanılan antiviral ile uyum arasında ilişki saptamamıştır (56,57). HBeAg pozitif ETV ve LAM alan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada ETV grubunda yan etki nedeni ile ilaç bırakma LAM kullanan gruba

göre daha az saptanmıştır (68). Bizim çalışmamızda kullanılan antiviral ajan açısından tedavi uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi sürecinde HBeAg serokonversiyonu beklenen ve istenen hedeflerden biridir. Sogni ve arkadaşlarının çalışmasında tedaviye uyumu çok iyi olanlarda, uyumu kötü olanlara göre HBeAg'nin Anti HBe'ye serokonversiyon oranı daha yüksek bulunmuş olup bizim çalışmamızda da Anti HBe oluşan grubun çoğunluğunu tedavi uyumlu hastaların oluşturduğu görülmektedir (69).

Tedavideki esas amaç; serum HBV DNA'nın sürekli baskılanarak saptanabilir değerlerin altında tutulması ve ilerleyici karaciğer harabiyetinin önüne geçilmesidir (39). Sogni ve arkadaşlarının çalışmasında başlangıçtaki HBV DNA yükünün tedavi uyumlu ve uyumsuz grupta istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır (69). Bizim çalışmamızda da başlangıç HBV DNA düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bir yıllık tedaviyi kapsayan güncel değerler incelendiğinde; MPR tedavi uyumlu grupta; <50 kopya/mL düzeyindeki düşük DNA seviyesi tedavi uyumsuz gruba göre fazla idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Yapılan bazı çalışmalarda virolojik başarısızlık görülen ve özellikle direnç bariyeri yüksek olan TDF ve ETV kullanan hastalarda genotipik direnç saptanmamış olup, virolojik başarısızlık nedeninin tedaviye uyumun zayıf olması ile açıklanabileceği ifade edilmiştir (49,68). Çalışmamızda bir yıl önceki değerleri ile kıyaslandığında toplamda 7 hastada HBV DNA düzeyinde > 1 log artış saptanmış olup bu hastaların 5'i MPR tedavi uyumsuz grupta yer almaktadır.

Yeni tanı almış ve tedavi başlanmış hastalarda hastalığın öneminin-ciddiyetinin yetersiz anlaşılması, hastaların tedavi başlangıcında yeterli bilgiyi alamamış olmaları veya tedavi deneyimli hastalarda daha önce kullandığı NA tedavisinin çeşitli nedenlerle değiştirilmesi tedavi uyumu etkileyebilir. Peng ile Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda daha önce NA tedavisi almamış olup yakın zamanda tedaviye başlanmış olması iyi uyum kriteri olarak gösterilirken, Lotte ve arkadaşları tarafından önceden NA tedavi deneyimi olmasının uyumu etkilemediği belirtmiştir (66,67,70). Bunların aksine Sogni ile Tütüncü ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmalarda kısa süredir tedavi alıyor olmak düşük uyumla korele bulunurken, Chotiyaputta ile arkaşlarının çalışmasında uzun zamandır tedavi alan hastalarda uyum daha fazla saptanmıştır (60,57,69). Giang ve arkadaşları uzun veya kısa süredir tedavi görüyor olmanın uyumu etkilemediğini belirtmişlerdir (59).Bizim çalışmamızda da hastaların tedavi süresi ile tedavi uyumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastaların ilaç uyumları ve bunu etkileyen faktörler incelendiğinde; Jain ve arkadaşlarının çalışmasında %66,6 tedavi uyumu saptanan hasta grubunda % 90, Giang ve arkadaşlarının çalışmasında ise % 56,3 hasta ilaç atlama nedenini unutkanlık olarak bildirmişlerdir (59,71). Polis ve arkadaşlarının çalışmasında unutkanlığın düşük uyumla birlikteliği belirtilmiştir (61). Bizim çalışmamızda da MPR uyumsuz hasta grubu incelendiğinde ilaç atlama nedeni olarak en sık unutkanlık durumu ön plana çıkmaktadır. Unutkanlık, hastalık durumuyla ilişkili sağlık riskleri ile ilgili farkındalık ve bilgi eksikliği de dahil olmak üzere bilişsel faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenle, hastalar antiviral tedaviye bağlı kalmanın önemi ve NA'ların atlanmasındaki potansiyel sonuçlar konusunda aktif olarak bilgilendirmelidir.

Jain ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek ilaç maliyeti sık olarak ilaç atlama nedeni olarak belirtilirken, Polis ve arkadaşları maliyet ile ilaç atlanma ve tedavi uyumu arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (61,71). Ülkemizde sağlık uygulama tebliği gereğinde tedavi endikasyonu olan hastalarda ilaç maliyetinin sağlık güvencesi kapsamında olması nedeni ile ilaç maliyetinin uyumu etkilemeyeceği düşünülmüş ve maliyet - uyum ilişkisi sorgulanmamıştır.

Günlük rutinde değişiklik olması ve başka işlerle meşgul olma bizim çalışmamızda olduğu gibi Giang ile Jain ve arkadaşlarının çalışmalarında düşük uyumun sık sebepleri arasında yer almıştır (59,71).

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi bazı KHB hastaları, günlük ve iş yaşamında hastalığın bulaş yollarını iyi bilmeyen kişiler tarafından ayrımcılığa maruz bırakılmaktadırlar. Bir çok zaman gerekli olmadığı halde istihdam öncesi hastalardan HBV test sonuçları istenmekte ve hastalar psikolojik stres altına

girmektedir. Xu ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların bir grubu ilaç atlama nedeni olarak başkalarının ilaç alırken kendisini görmesini istemediğini bildirmiştir (67). Bizim çalışmamızda da aynı sebeple hastaların ilaç alımını atlayabildiği görülmüştür. HBV durumunu açıklama korkusu tedaviye uyumu olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

6. SONUÇ

KHB hastalarında tedavi başarısı ve sürekli viral supresyon ancak düzenli ilaç kullanımı ile sağlanabilir.

Çalışmamızda MPR ile hesaplanan tedavi uyumu %70.8 olarak saptanmıştır. Bu uyum düzeyi literatürdeki KHB ile yapılan çalışmalara göre daha düşük düzeydedir. KHB dışındaki kronik hastalıklara göre ise daha yüksektir.

Orta yaşlarda, çalışmayan hasta grubunda emeklilerde, hepatit B dışında başka hastalık tanısı ile ilaç kullanmakta olan ve hipertansiyon tanısı olan hastalarda MPR tedavi uyumu ile olumlu ilişki saptanmıştır. Tedavi uyumlu hastalarda tanı alma ve tedavi başlama yaşları uyumsuz gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Hastaların eğitim durumu, medeni hali, sigara ve alkol kullanımı, kullanmakta olduğu NA türü, ilaç alma zaman ve şekli, hastanın tedavi alma süresi ile olumlu ya da olumsuz ilişki saptanmamıştır.

En sık ilaç atlama nedeni unutmak, evde olmamak, günlük rutinde değişiklik olması ve başka işlerle meşguliyet olarak belirlenmiştir.

Uyumu artırmak için yardımcı unsurlar kullanılması önerilebilir. Aile- yakın arkadaş tarafından hatırlatmalar, çalar saatler, otomatik kısa mesajlar gibi ilaç hatırlatmaya yardımcı unsurların kullanılmasıyla veya ilaçların diş fırçalama, yemek – kahvaltı gibi günlük rutin aktivitelere yakın alınması ile unutkanlığın önüne geçilebilir.

İlaç atlamadaki faktörlerden biri de hastanınn HBV durumunu açıklamaktan çekinmesidir. Ayrımcılığın engellenmesi tedavi uyumunun artması için önemlidir.

Güvene dayanan bir hasta hekim ilişkisi kurulması, hastaya hastalığı ve tedavisi hakkında yeterli bilgi verilmesi önemlidir. Bu şekilde hastanın farkındalığı sağlanarak günlük rutinde değişiklik veya başka işlerle meşguliyet olması nedeni ile yapılan ilaç atlamanın azaltılması sağlanabilir.

KHB gibi uzun süreli ilaç kullanan kişilerde uyumun hekim tarafından takip edilmesi ve desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. Hepatology [Internet]. 2009 May [cited 2018 Oct 9];49(S5):S13–21. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399811

2. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. Vaccine [Internet]. 1990 Mar [cited 2019 Mar 31];8 Suppl:S18-20; discussion S21-3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2139281

3. WHO | Finding a cure for hepatitis B: are we close? WHO [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 28]; Available from: https://www.who.int/hepatitis/news-events/hbv-cure-overview/en/

4. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 Oct 17];21(11):1020–6. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X15006904

5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology [Internet]. 2018 Apr [cited 2018 Oct 18];67(4):1560–99. Available from: https://www.aasld.org/sites/default/files/HBVGuidance_Terrault_et_al-2018-Hepatology.pdf

6. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection q [Internet]. [cited 2018 Oct 3]. Available from: http://www.easl.eu/medias/cpg/management-of-hepatitis-B-virus-infection/English-report.pdf

7. Milich D, Liang TJ. Exploring the Biological Basis of Hepatitis B e Antigen in Hepatitis B Virus Infection. Hepatology. 2003;38(5):1075–86.

8. Cooper A, Paran N, Shaul Y. The earliest steps in hepatitis B virus infection. Biochim Biophys Acta - Biomembr [Internet]. 2003 Jul 11 [cited 2019 Mar 28];1614(1):89–96. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273603001664?via%3Dihub

9. Liu C-J, Kao J-H. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. Semin Liver Dis [Internet]. 2013 May 8 [cited 2019 Apr 16];33(2):97–102. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1345716

10. Çağrı M. Piezoelectric Plate Sensor for in situ Genetic Detection of Hepatitis B Virus in Serum without DNA Isolation and Amplification. 2013;(August).

11. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. Lancet [Internet]. 2018;392(10161):2313–24. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31865-8

12. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalance of hepatitis B and C infections in Turkey. Turk J Gastroenterol [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 8];28:147–8. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/

13. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC Infect Dis [Internet]. 2011 Dec 12 [cited 2018 Oct 17];11:337. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22151620

14. Navabakhsh B, Mehrabi N, Estakhri A, Mohamadnejad M, Poustchi H. Hepatitis B Virus Infection during Pregnancy: Transmission and Prevention. Middle East J Dig Dis [Internet]. 2011 Sep [cited 2018 Oct 11];3(2):92–102. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25197539

15. Bai H, Zhang L, Ma L, Dou X-G, Feng G-H, Zhao G-Z. Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism. World J Gastroenterol [Internet]. 2007 Jul 14 [cited 2018 Oct 11];13(26):3625–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17659715

16. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver Int [Internet]. 2009 Jan [cited 2018 Oct 11];29:133–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207977

17. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. Obstet Gynecol [Internet]. 2002 Jun [cited 2019 Mar 31];99(6):1049–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052598

18. Koc ÖM, Robaeys G, Yildirim B, Posthouwer D, Hens S, Koek GH. Horizontal hepatitis B virus transmission through non-sexual close contact in Turkish chronic hepatitis B patients living outside of Turkey. Acta Gastroenterol Belg [Internet]. [cited 2019 Mar 31];81(4):503–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30645919

19. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. Int J Med Sci [Internet]. 2005 [cited 2018 Oct 12];2(1):50–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968340

20. Szmuness W, Much MI, Prince AM, Hoofnagle JH, Cherubin CE, Harley EJ, et al. On the role of sexual behavior in the spread of hepatitis B infection. Ann Intern Med. 1975;83(4):489–95.

21. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. N Engl J Med [Internet]. 2004 Mar 11 [cited 2018 Oct 17];350(11):1118–29. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra031087

22. Cho H, Kang H, Lee HH, Kim CW. Programmed Cell Death 1 (PD-1) and Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4 (CTLA-4) in Viral Hepatitis. Int J Mol Sci [Internet]. 2017 Jul 13 [cited 2018 Oct 17];18(7). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28703774

23. Chisari F V, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. Pathol Biol (Paris) [Internet]. 2010 Aug [cited 2018 Oct 17];58(4):258–66. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116937

24. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Hepatology [Internet]. 2009 May 1 [cited 2018 Oct 19];49(S5):S45–55. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/hep.22898

25. Mcmahon BJ. Chronic Hepatitis B Virus Infection. Med Clin NA [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 21];98:39–54. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2013.08.004

26. Chwla Y, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B Virus: Inactive carriers. Virol J [Internet]. 2005 Sep 28 [cited 2018 Oct 22];2(1):82. Available from: http://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-2-82

27. Fattovich G. Natural History and Prognosis of Hepatitis B. Semin Liver Dis [Internet]. 2003 [cited 2018 Oct 21];23(1):047–58. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2003-37590

28. Waggoner JG, Hoofnagle JH, Fong T-L, Gerber MA, Di Bisceglie AM. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. Hepatology [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Oct 21];18(6):1313–8. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/hep.1840180605

29. Chu C-M, Liaw Y-F. Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis: Natural History and Treatment. Semin Liver Dis [Internet]. 2006 May [cited 2018 Oct 22];26(2):142–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16673292

30. Hadziyannis S, Papatheodoridis G. Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B: Natural History and Treatment. Semin Liver Dis [Internet]. 2006 May [cited 2018 Oct 23];26(2):130–41. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-939751

31. Thompson AJV, Nguyen T, Iser D, Ayres A, Jackson K, Littlejohn M, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: Disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. Hepatology [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2018 Oct 23];51(6):1933–44. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/hep.23571

32. Kwak M-S, Kim YJ. Occult hepatitis B virus infection. World J Hepatol [Internet]. 2014 Dec 27 [cited 2018 Oct 23];6(12):860–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25544873

33. Mahoney FJ. Update on Diagnosis, Management, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection [Internet]. Vol. 12. 1999 [cited 2018 Oct 23]. Available from: http://cmr.asm.org/

34. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2018 Oct 25];20(3):426–39, table of contents. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630333

35. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol [Internet]. 1995 Jun [cited 2018 Oct 25];22(6):696–9. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0168827895802266

36. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. World J Gastroenterol [Internet]. 2015 Nov 7 [cited 2018 Oct 25];21(41):11567–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26556987

37. Çolak D, Öngüt G, Sağlık İ, Akbaş H, Güvenç Hİ, Öğünç D, et al. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Olan Hastalarda HBsAg ve HBeAg Değerlerinin HBV DNA ve Alanin Aminotransferaz Düzeyleri ile Karşılaştırılması. Viral Hepatit Derg. 2014;19(3):119–22.

38. Etikan I, Duygu F, Gunal O, Sunbul M, Tuncel U, Barut S. Relation between serum quantitative HBsAg, ALT and HBV DNA levels in HBeAg negative chronic HBV infection. Turkish J Gastroenterol. 2015;25(1):142–6.

39. Feld JJ, Wong DKH, Heathcote EJ. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. Hepatology [Internet]. 2009 May 1 [cited 2018 Oct 26];49(S5):S96–102. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/hep.22977

40. VHSD / Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017 [Internet]. [cited 2018 Oct 30]. Available from: http://www.vhsd.org/tr/page/turkiye-viral-hepatitliler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7.html

41. Kim V, Abreu RM, Nakagawa DM, Baldassare RM, Carrilho FJ, Ono SK. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. J Viral Hepat [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2018 Oct 30];23(3):154–69. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/jvh.12418

42. Nair S, Perrillo RP. Serum alanine aminotransferase flares during interferon treatment of chronic hepatitis B: Is sustained clearance of HBV DNA dependent on levels of pretreatment viremia? Hepatology [Internet]. 2001 Nov [cited 2018 Oct 30];34(5):1021–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11679974

43. Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic Hepatitis B virus infection. Antiviral Res [Internet]. 2004 Oct [cited 2018 Oct 30];64(1):1–15. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354204001627

44. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HWL, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. Gastroenterology. 2003;124(1):105–17.

45. Lok ASF, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-Term Safety of Lamivudine Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B. Gastroenterology. 2003;125(6):1714–22.

46. Liaw Y, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE Trial Results: Telbivudine Is Superior to Lamivudine in Patients With Chronic Hepatitis B. Gastroenterology [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2018 Oct 30];136(2):486–95. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508508018611

47. Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen–Positive Chronic Hepatitis B. N Engl J Med [Internet]. 2003 Feb 27 [cited 2018 Oct 31];348(9):808–16. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa020681

48. Rivkin A. Entecavir: A new neucleoside analogue for the treatment of chronic hepatitis B. Drugs of Today [Internet]. 2007 Apr [cited 2018 Oct 31];43(4):201. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17460784

49. 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 [Internet]. 2008 Dec 4 [cited 2019 Jan 29];359(23):2442–55. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0802878

50. De Clercq E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Biochem Pharmacol [Internet]. 2016;119:1–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2016.04.015

51. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim Y, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs . tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. 2018;xxx. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.039

52. Keeffe EB, Dieterich DT, Han S-HB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2008 Dec [cited 2019 Mar 4];6(12):1315–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845489

53. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky J-M, et al. Antiviral drug-resistant HBV: Standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. Hepatology [Internet]. 2007 Jul [cited 2019 Mar 4];46(1):254–65. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596850

54. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. Antivir Ther [Internet]. 2004 Oct [cited 2019 Mar 4];9(5):679–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15535405

55. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. World Health Organization. 2003. p. 1–194.

56. Allard N, Dev A, Thompson JDGSA, Cowie B. Factors associated with poor adherence to antiviral treatment for hepatitis B. J Viral Hepat. 2016;(June):1–6.

57. Chotiyaputta W, Peterson C, Ditah FA, Goodwin D, Lok ASF. Persistence and adherence to nucleos (t) ide analogue treatment for chronic hepatitis B. J Hepatol [Internet]. 2011;54(1):12–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.016

58. Beena J, Jimmy J. Patient medication adherence: Measures in daily practice. Oman Med J. 2011;26(3):155–9.

59. Giang L, Selinger CP, Lee AU, Giang L, Selinger CP, Lee AU. Evaluation of adherence to oral antiviral hepatitis B treatment using structured questionnaires. World J Hepatol. 2012;4(2):43–9.

60. Tütüncü EE, Güner R, Gürbüz Y, Kalem AK, Öztürk B, Hasanoğlu İ, et al. Adherence to Nucleoside / Nucleotide Analogue Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B. 2017;(November 2016):540–5.

61. Polis S, Zablotska-Manos I, Zekry A, Maher L. Adherence to Hepatitis B antiviral therapy: A qualitative study. Gastroenterol Nurs. 2017;40(3):239–46.

62. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, et al. A Comparison Study of Multiple Measures of Adherence to HIV Protease Inhibitors. Ann Intern Med [Internet]. 2001 May 15 [cited 2019 Jan 22];134(10):968. Available from: http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-134-10-200105150-00011

63. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15(8):565–74.

64. McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, Bertagnolio S, Hong SY, Wanke CA, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. Clin Infect Dis [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2019 Mar 6];52(4):493–506. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245156

65. Chotiyaputta W, Hongthanakorn C, Oberhelman K, Fontana RJ, Licari T, Lok ASF. Adherence to nucleos (t) ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs. 2012;205–12.

66. Peng J, Yin J, Cai S, Yu T, Zhong C. Factors associated with adherence to nucleos(t)ide analogs in chronic hepatitis b patients: Results from a 1-year follow-up study. Patient Prefer Adherence. 2015;9:41–5.

67. Xu K, Liu L, Farazi PA, Wang H. Adherence and perceived barriers to oral antiviral therapy for chronic hepatitis B. Glob Health Action [Internet]. 2018;00(00). Available from: https://doi.org/10.1080/16549716.2018.1433987

68. Chang T-T, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, et al. A Comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. N Engl J Med [Internet]. 2006 Mar 9 [cited 2019 Jan 22];354(10):1001–10. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa051285

69. Sogni P, Carrieri MP, Fontaine H, Mallet V, Vallet-Pichard A, Trabut JB, et al. The role of adherence in virological suppression in patients receiving anti-HBV analogues. Antivir Ther. 2012;17(2):395–400.

70. van Vlerken LG, Arends P, Lieveld FI, Arends JE, Brouwer WP, Siersema PD, et al. Real life adherence of chronic hepatitis B patients to entecavir treatment. Dig Liver Dis [Internet]. 2015;47(7):577–83. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.024

71. Jain M, Adkar S, Waghmare C. Adherence to oral antivirals in patients with chronic hepatitis B infection. Indian J Gastroenterol. 2014;33(4):390–1.

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Kişisel Bilgiler

Adı soyadı: Asist. Dr. Derya Özyiğitoğlu

Doğum tarihi: 01.12.1985

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

E-posta adresi:deryamus@hotmail.com

Telefon:05058065529

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji ihtisisası 2013-2019

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 2003-2009

Tokat Anadolu Lisesi 1996-2003

Pazar Osmangazi İlköğretim Okulu 1991-1996

III- Mesleki Deneyimi

Tokat Merkez 112 İl Acil Komuta Merkezi, ambulans hekimi- Tokat

Avcılar toplum sağlığı merkezi hekimi- İstanbul

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji ihtisisası, halen çalışıyor

VI- Bilimsel Yayın

Hamidi ve Ark. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin Neden Olduğu Ürosepsis Olgularında Ardışık Oral Antibiyotik Tedavisi Bir Seçenek Olabilir mi? *Türk Mikrobiyol Cem Derg 46(1):33-39, 2016* doi:10.5222/TMCD.2016.033

VI- Bilimsel Etkinlikleri

EKMUD Kongresi – 2014

VHSD Kongresi – 2014

Klimik Derneği Okulu (KİDOK) – 2017

KLİMİK Hepatit Akademisi - 2019

KLİMİK Kongresi -2019