



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

S.B.Ü. FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DİYABET POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN DİYABETİK HASTALARDA HEPATİT B AŞI FARKINDALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra Aybike Kumcu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

S.B.Ü. FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DİYABET POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN DİYABETİK HASTALARDA HEPATİT B AŞI FARKINDALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra Aybike Kumcu

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ali Özdemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım süre içerisinde deneyimleri ve bilgileri ile bana yol gösteren, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, asistanı olmaktan gurur duyduğum, değerli hocam, tez danışmanım ve klinik şefimiz Sayın Prof. Dr. Ali Özdemir' e,

Birlikte çalıştığım uzman meslektaşlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, hastane personelimize, sekreterlerimize, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Fatih Sultan Mehmet E.A.H Aile Hekimliği asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında olduğu gibi meslek hayatım boyunca da yanımda olduğunu her daim hissettiren, her zaman bana inanan ve destekleyen sevgili eşim Ali Kumcu'ya,

Bugünlere gelmemi sağlayan, eğitim hayattım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım aileme,

Tanımış olmaktan mutluluk duyduğum, tezimin hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyen sevgili Uzm. Dr. Müzeyyen Eryılmaz'a,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra Aybike Kumcu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii

İÇİNDEKİLER iii

KISALTMALAR ve SİMGELER v

TABLOLAR vi

ŞEKİLLER vii

ÖZET viii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1 Diabetes Mellitus 3

2.1.1 Tanım 3

2.1.2 Tanı Kriterleri 3

2.1.3 Prediyabet 4

2.1.4 Diyabet Semptomları 5

2.1.5 Sınıflama 5

2.1.6 Tip 1 Diabetes Mellitus 6

2.1.7 Tip 2 Diabetes Mellitus 7

2.1.8 Gestasyonel Diabetes Mellitus 8

2.1.9 Spesifik Diyabet Tipleri 10

2.1.10 Diyabette Akut ve Kronik Komplikasyonlar 10

2.1.11 Diyabet ve Enfeksiyon İlişkisi 11

2.2 Hepatit B Enfeksiyonu 13

2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji 13

2.2.2. Bulaşma Yolları 16

2.2.3 Klinik Seyir 18

2.2.4 Serolojik Tanı 19

2.2.4.1 Akut Hepatit B Tanısı……..……..20
2.2.4.2 Kronik Hepatit B Tanısı…….…..……...22
2.2.5 Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi……..……..25
2.2.6 HBV Enfeksiyonu İçin Riskli Gruplar..……...26
2.2.7 Hepatit B ve Diyabet İlişkisi……27
2.2.8 Hepatit B Aşısı…….29
2.2.8.1 Yan Etkiler……...…….31
2.2.8.2 Temas Sonrası Proflaksi……32
3. GEREÇ VE YÖNTEM 34
3.1 Araştırma Popülasyonu 34
3.2 Araştırmanın Yeri 34
3.3 Araştırmanın Zamanı 34
3.4 Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri 34
3.5 Verilerin Toplanması 35
3.6 Verilerin Analizi 35
3.7 Etik Kurul Onayı 35
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇ 54
KAYNAKLAR 55
EKLER 63
EK-1: BEYAN 63
EK-2: ANKET FORMU 64
EK-3: ÖZGEÇMİŞ …….67

KISALTMALAR ve SİMGELER

DM : Diyabetes mellitus
WHO/DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TÜRKDİAB: Türrkiye Diyabet Vakfı
ACIP : Advisory Committee on Immunization Practices (İmmünizasyon uygulamaları tavsiye komitesi)
CDC : Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)
ADA : Amerikan Diyabet Cemiyeti
IDF : Uluslararası Diyabet Fedarasyonu
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
OGTT : Oral glukoz tolerans testi
APG : Açlık plazma glukozu
BAG : Bozulmuş açlık glukozu
BGT : Bozulmuş glukoz toleransı
OAD : Oral antidiyabetik İlaçlar
SMBG : Kendi kendine kan glukozu ölçümü
TBT : Tıbbi beslenme tedavisi
KVH : Kardiyovasküler hastalık
GDM : Gestasyonel diyabetes mellitus
LADA : Latent otoimmün diyabet
DKA : Diyabetik ketoasidoz
HHD : Hiperosmolar hiperglisemik durum
GBP : Genişletilmiş Bağışıklama Programı
HBV : Hepatit B Virüsü
AHB : Akut Hepatit B Enfeksiyonu
KHB : Kronik Hepatit B Enfeksiyonu
HBIG : Hepatit B İmmün globülin

TABLOLAR

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (13)…….....4

Tablo 2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (13)……....6

Tablo 3. Gestasyonel Diyabet Risk Faktörleri (13)……..8

Tablo 4. Diabetes mellitus ile ilişkili ana enfeksiyonlar (24)……..13

Tablo 5. Hepatit B Enfeksiyonunda Serolojik Tanı (61)……19

Tablo-6.Yıllara Göre Hepatit B Çocukluk Dönemi Rutin Aşı Uygulama Takvimi, 1998-2018 (45)……29

Tablo-7. Hepatit B Aşısı Yaşa Göre Doz Dağılımı (92)…….30

Tablo-8. Perkütan veya Mukozal Hepatit B Virüsü Teması Sonrası Proflaksi (10)..32

Tablo 9. Hastaların Sosyo-Demografik Özelliklerinin Dağılımı……36

Tablo 10: Hepatit B aşısı ile ilgili bilgilerin dağılımı…….37

Tablo-11. Hepatit B Aşısı Olan Hastaların Aşı Olma Zamanları ve

Aşı Oldukları Yer……..…..40

Tablo-12. Cinsiyet ve Hepatit B Aşısı Yaptırma Durumu……..41

Tablo-13. Öğrenim Durumuna Göre Hepatit B Aşısı Yaptırma Durumlarının Değerlendirilmesi……41

Tablo-14. Diyabet Süreleri ve Hepatit B Aşısı Yaptırma Durumu…….42

Tablo-15. Bilgilendirme Sonrası Hepatit B Aşısı Olmak İsteme Durumu……44

ŞEKİLLER

Şekil-1. İki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı (13)…….9

Şekil 2. Diabetes mellitus ile ilişkili enfeksiyonların patofizyolojisi (24)……..12

Şekil 3. Dünyada Farklı Coğrafi Bölgelerde HBV Prevalansı, DSÖ, 2015 (31)…….14

Şekil 4. Yıllara ve Yaş Gruplarına Göre Akut Hepatit B İnsidansı (Yüzbinde), Türkiye, 1990-2017 (33)……15

Şekil 5. Akut Hepatit B Enfeksiyonu Klinik Seyri (34)…….22

Şekil-6. Kronik Hepatit B Virusu Enfeksiyonunun Doğal Seyri (61)…….23

Şekil-7. HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif Kronik Hepatit B hastalarında izlem ve tedavi kararı (81)…….26

Şekil-8. Son 10 Yıl İçinde Hiçbir Aşı Yaptırmayanların En Son Doktora Başvuru Zamanlarının Dağılımı……38

Şekil-9. Olguların Hepatit B Aşısını Yaptırmama Nedenlerinin Dağılımları…….39

Şekil-10. Daha önce Hepatit B aşısı Olan Hastaların Bilgi Kaynaklarının Dağılımı..39

Şekil -11. Bilgilendirmeyi Yapan Doktorların Dağılımı…….40

Şekil-12. Öğrenim Durumuna Göre Hepatit B Aşısı Yaptırma Oranları…….42

Şekil-13. Son 10 Yıl İçinde Aşı olma Durumuna Göre Hepatit B Aşısı Olma Durumu…….....43

Şekil-14. Son 10 yıl içinde Aşı Olma Durumuna Göre Bilgilendirme Sonrası Hepatit B Aşısı Yaptırma İsteği……...45

Şekil-15. Hepatit B Aşısı Yaptırmama Nedenleri ve Bilgi Aldıktan Sonra Aşı Olmak İsteme Durumu……46

ÖZET

AMAÇ: Diabetes Mellitus, sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunudur. Hepatit B enfeksiyonu, Hepatit B virüsü (HBV)'nin neden olduğu, hem akut hem de kronik enfeksiyona neden olabilen yaşamı tehdit eden bir karaciğer enfeksiyonudur. Dünyada önemli bir sağlık sorunu olup, kronik enfeksiyona neden olabilmekte, siroz ve karaciğer kanserine bağlı ölümlere yol açabilmektedir. Genel popülasyona kıyasla Tip 1 ve Tip 2 diyabetliler HBV enfeksiyonlarına karşı yüksek risk altındadır. Hepatit B aşısı akut ve kronik enfeksiyonlar ile siroz, karaciğer kanseri gibi ileri dönem komplikasyonlar ve bunlara bağlı ölümleri önler . Bu çalışmada diyabetik hastaların Hepatit B aşısı hakkındaki farkındalıklarını, diyabetik hastaların Hepatit B aşısı yaptırma oranını, hekimin aşı durumuna ilişkin bilgi ve önerilerinin aşılanma üzerine etkisini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ekim 2019 - Aralık 2019 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğine başvuran toplam 627 diyabetik hastadan 14 soru içeren Hepatit B Aşı Farkındalık Anketini doldurmaları istendi. Anketi doldurmayı kabul eden hastalar formu doktor yardımı ile doldurdular.

BULGULAR: Çalışmaya katılan hastalardan %59.8 kadın, % 40,2'si erkek olup hastaların yaş ortalaması 58.95±9.5 yıldır. Son 10 yıl içinde herhangi bir aşı yaptırma durumlarına bakıldığında; katılımcıların %49'u hiçbir aşı yaptırmamıştır. Hastaların sadece %9,3'ü Hepatit B aşısını yaptırmıştır. Hepatit B aşısını yaptırmama nedeni olarak, hastaların %94,7'si Hepatit B aşısı yaptırması gerektiğini bilmediğini ifade etmiştir. Bilgilendirme sonrasında ise katılımcıların %95,6'sı Hepatit B aşısı olmak istediğini belirtmiştir.

SONUÇ: Çalışmamızda diyabetik hastalarda Hepatit B aşısı olma oranlarının oldukça düşük olduğunu tespit ettik. Bu oranların artması için hekimlerin ve hastaların farkındalıklarının arttırılması; hekimlerin aşıyı önermesi çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Hepatit B aşısı, Farkındalık

ABSTRACT

AIM: Diabetes Mellitus is an increasingly important health problem due to its frequency and problems. Hepatitis B infection is a life-threatening liver infection caused by Hepatitis B virus (HBV), which can cause both acute and chronic infections. It is an important health problem in the world and can cause chronic infection and cause deaths due to cirrhosis and liver cancer. Compared to the general population, people with Type 1 and Type 2 diabetes are at higher risk for HBV infections. Hepatitis B vaccine prevents acute and chronic infections, advanced complications such as cirrhosis, liver cancer and related deaths. In this study, we aimed to determine the awareness of diabetic patients about hepatitis B vaccine, the rate of diabetic patients getting hepatitis B vaccine, and the effect of the physician's knowledge and recommendations on vaccination.

METHOD: A total of 627 diabetic patients who applied to the diabetes polyclinic of Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital between October 2019 and December 2019 were asked to fill the Hepatitis B Vaccine Awareness Questionnaire which include 14 questions. Patients who agree to filled out the questionnaire completed the form with the help of doctor.

RESULTS: The mean age of the patients was 58.95±9.5 years, while 59,8% of the patients were female and 40,2% were male. In the last 10 years, 49% of the participants had no vaccine. Only 9,3% of patients had Hepatitis B vaccine. As a reason of not having the Hepatitis B vaccine, 94,7% of the patients did not know that they should have the Hepatitis B vaccine. After the briefing, 95,6% of the participants wanted to have a Hepatitis B vaccine.

CONCLUSION: In our study, we found that the rate of Hepatitis B vaccination in diabetic patients was very low. To increase the awareness of physicians and patients in order to increase these rates; it is very important to recommend the vaccine by physician.

Key Words: Diabetes, Hepatitis B vaccine, Awareness

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus, sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunudur. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde diyabet prevalansı hızla yükselmektedir (1). Uluslararası Diyabet Fedarasyonu (IDF) 2017 yılı itibari ile dünyadaki diyabetli birey sayısı 451 milyon(18-99 yaş) iken bu sayının 2045 yılında 693 milyona ulaşacağını öngörmektedir (1). 2013 yılında Türkiye'de yapılan epidemiyoloji çalışmasında diyabet prevalansı %16,5 (%7,5 yeni tanı) olarak saptanmıştır. Bu, Türkiye'de yaklaşık 6,5 milyon erişkin diyabet hastası olduğunu göstermektedir (2). Diyabette, anormal glukoz metabolizması nedeniyle fagositoz, kemotaksis ve lökosit bağlanması gibi lökosit fonksiyonlarında bozukluklar görülmektedir. Bu nedenle, diyabetik hastalar enfeksiyonlara daha yatkındır ve bu hasta grubunda enfeksiyonlar daha ağır seyretmektedir (3). Hipergliseminin süresi mikrovasküler ve nörolojik komplikasyonların ortaya çıkışı ile yakından ilişkilidir. Bu komplikasyonların varlığı, enfeksiyon için risk oluşturur (4).

Hepatit B enfeksiyonu, Hepatit B virüsü (HBV)'nin neden olduğu, hem akut hem de kronik enfeksiyona neden olabilen yaşamı tehdit edici bir karaciğer enfeksiyonudur. Virüs enfekte bireyden kan veya başka vücut sıvılarının teması aracılığı ile bulaşır. Dünyada önemli bir sağlık sorunu olup, kronik enfeksiyona neden olabilmekte, siroz ve karaciğer kanserine bağlı ölümlere yol açabilmektedir (5). Genel popülasyona kıyasla Tip 1 ve Tip 2 diyabetliler HBV enfeksiyonlarına karşı yüksek risk altındadır (6). Bu durum, enfekte kan ile temas veya uygunsuz malzeme (kan şekeri ölçüm cihazı ve enfekte iğneler) kullanımına bağlı olabilir (6). Reilly ve ark. yaptığı bir çalışmada 23-59 yaş arası diyabetli erişkinlerin sağlıklı populasyona oranla yaklaşık iki kat daha fazla akut HBV riski taşıdıkları gösterilmiştir (7). Diyabetli hastalarda akut hepatit B enfeksiyonu sağlıklı populasyona göre daha sık görülmektedir (7). Bu veriye bağlı olarak kronik hepatit B enfeksiyon riski de artmaktadır. Diyabetli bireylerde, olmayanlara kıyasla akut HBV enfeksiyonu geçirenlerin vaka-ölüm oranlarının daha yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (8,9). Hepatit B aşısıyla bu durum engellenebilmektedir. Aşılama bulaşıcı hastalıkları önleme ve bulaşıcı hastalıklardan korunmada en etkili ve güvenli koruyucu sağlık

hizmetlerinden biridir(10). Diyabeti olan ve olmayan bireyleri kapsayan,6 plasebo kontrollü randomize çalışmada HBV aşılaması, diyabetli bireylerde enfeksiyon riskini %10,7 den %4,1'e düşürmüştür (11). Erişkin diyabetik bireylerde akut ve kronik hepatit B enfeksiyonuna bağlı hospitalizasyon artmakta ve beraberinde maliyet artışını getirmektedir. Bu yaş grubunda hepatit B aşısının toplamda maliyeti azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (11). ACIP (İmmünizasyon uygulamaları tavsiye komitesi) diyabetik hastalarda Hepatit B immünizasyonunu, Hepatit B aşısı olmamış ve Hepatit B virüsüyle karşılaşma durumu bilinmeyen hastalarda önermektedir (12). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) de tüm diyabetlilere yıllık influenza (tercihen Kasım başında), Hepatit B aşısı ve yaşam boyu en az bir kez pnömokok aşısını önermektedir (13).

Bu çalışma ile toplumumuzdaki diyabetik bireylerin Hepatit B aşısı konusunda bilgi sahibi olma oranını, bu farkındalığa sahip olan bireylerin hangi kaynaktan bu bilgiyi edindiklerini tespit etmeyi, diyabetik bireylerin Hepatit B aşısını yaptırma oranını ve hekimin aşı durumuna ilişkin bilgi ve önerilerinin aşı yaptırma üzerine etkisini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (13). Bu metabolik düzensizlik birçok organ sisteminde patofizyolojik değişikliklere neden olur ve sonuçta diyabetik bireylere ve sağlık sistemine olağanüstü bir yük biner (14).

Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde tedavisi pahalı ve kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) sekellerinden korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır (13). Diabetes mellitus dünya çapında artan insidansı ile muhtemelen gelecekte de en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam edecektir (14).

2.1.2 Tanı Kriterleri

DM tanısı kişiler için tıbbi ve maddi açıdan önemli anlam taşır. Bu nedenle DM tanısı konmadan önce kriterlerin tam olarak karşılanması gerekir (14). Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(*) (13)

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C(**)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile ´mg/dl´ olarak ölçülür. ´Aşikar DM´ tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken ´İzole BAG´, ´İzole BGT´ ve ´BAG + BGT´ için her iki kriterin bulunması şarttır. (**)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Buna göre, diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır (13).

2.1.3 Prediyabet

Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler, 'Prediyabet' olarak adlandırılır. Buna göre, daha önce 'Sınırda Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan BGT ve BAG, artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir. Tablo 1'de görüleceği üzere, 'İzole BAG' için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık 'İzole BGT' için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. 'Kombine BAG + BGT' olarak bilinen durumda ise hem APG 100-125 mg/dl, hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasındadır. Bu kategori, glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder (13,15,16).

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, A1C %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir (15). Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan çalışmalar (TURDEP-II çalışması), aslında A1C ile YRG kategorisinde olduğu belirlenen bireylerde, glukoz metabolizması bozukluğunun, izole BAG ve izole BGT'den daha ileri ve KGİ (BAG + BGT)'ye yakın ciddiyette olduğunu ortaya koymuştur (2). Standart bir yöntemle yapılmış A1C testi ile YRG kategorisinde belirlenen kişiler, aşikar diyabet gelişmesine daha yakındır ve bu sebeple diyabet önleme çalışmalarına öncelikli olarak dahil edilmelidir (2,13). Diyabetin tüm dünyada giderek yaygınlaşan bir sağlık sorunu olması nedeni ile halkın sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri konusunda bilinçlendirilmesi için teknolojiden de faydalanarak çaba sarfedilmesi önerilmektedir (13).

2.1.4 Diyabet Semptomları

Diyabetin klasik semptomları poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu ve noktüridir. Daha az görülen semptomları ise bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı infeksiyonlar, tekrarlayan mantar infeksiyonları ve kaşıntıdır (13).

2.1.5 Sınıflama

DM, hastalığın başlama yaşı ve tedavi tipi gibi eski kriterlerin aksine, hiperglisemiye yol açan patolojik sürecin temeline dayanılarak sınıflandırılır (14).
Sınıflamada dört klinik tip yer almaktadır (13). Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diabetes mellitus) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (13). Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (13)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır) A. İmmün aracılıklı (tip 1a) B. İdiyopatik (tip 1b)
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
III. Gestasyonel diabetes mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri **A.** ß-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY) ve diğer bozukluklar **B.** İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Lipoatrofik diyabet, Leprechaunism, Rabson-Mendenhall sendromu, tip A insülin direnci ve diğerleri **C.** Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkulöz pankreopati, Kistik fibroz, Neoplazi, Pankreatit ve diğerleri **D.** Endokrinopatiler • Cushing Sendromu, Akromegali, Feokromositoma, Glukagonoma ve diğerleri **E.** İlaç veya kimyasal ajanlar • Glukokortikoidler, B-adrenerjik agonistler, Tiyazid grubu diüretikler ve diğerleri **F.** İmmun aracılıklı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları ,Stiff-man sendromu ve diğerleri **G.** Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Wolfram (DIDMOAD) sendromu,Turner, Klinefelter, Down sendromu ve diğerleri **H.** İnfeksiyonlar • Konjenital rubella, CMV ,Koksaki B ve diğerleri (adenovirüs,kabakulak)

2.1.6 Tip 1 Diabetes Mellitus

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmun, %10 kadarında ise nonotoimmun β-hücre yıkımı söz konusudur. Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β-hücre hasarı başlar. β-hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar(13).

Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen Latent Otoimmün Diyabet (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. Diyabetik ketoasidoza yatkındır.Tip 1 DM tedavisi insülin injeksiyonları (injektör,kalem veya pompa ile uygulanabilir) tıbbi beslenme tedavisi,fizik aktivite,eğitim ve evde kendi kendine kan glukoz (SMBG) ve keton izlemini içerir (13).

2.1.7 Tip 2 Diabetes Mellitus

a.Fizyopatoloji / Etiyoloji :

İnsülin direnci**:** Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır (13).

İnsülin sekresyonunda azalma: Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur (13).

Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (13).

b.Özellikleri:

Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur [beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m2]. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir.

Tip 2 DM'de tedavi; Tıbbi beslenme tedavisi TBT (diyet) ve kilo kontrolü Eğitim ,Fiziksel aktivite, Oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar ve gereğinde insülin ,hasta tarafından yapılacak kendi kendine kan glukoz izlemi (SMBG) ,Eşlik eden hastalıkların [hipertansiyon (HT), dislipidemi vb.] tedavisini içermektedir (13).

2.1.8 Gestasyonel Diabetes Mellitus

a. Fizyopatoloji / Etiyoloji :

1.Gebeliğe bağlı insülin direnci

2. Genetik yatkınlık

Tablo 3. Gestasyonel Diyabet Risk Faktörleri (13)

GDM risk faktörleri

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Anne yaşının 40´tan büyük olması
- Glukozüri
- Daha önce tespit edilmiş glukoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü
- Birinci derece akrabalarda diyabet
- Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğurmak
- PKOS
- Kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak

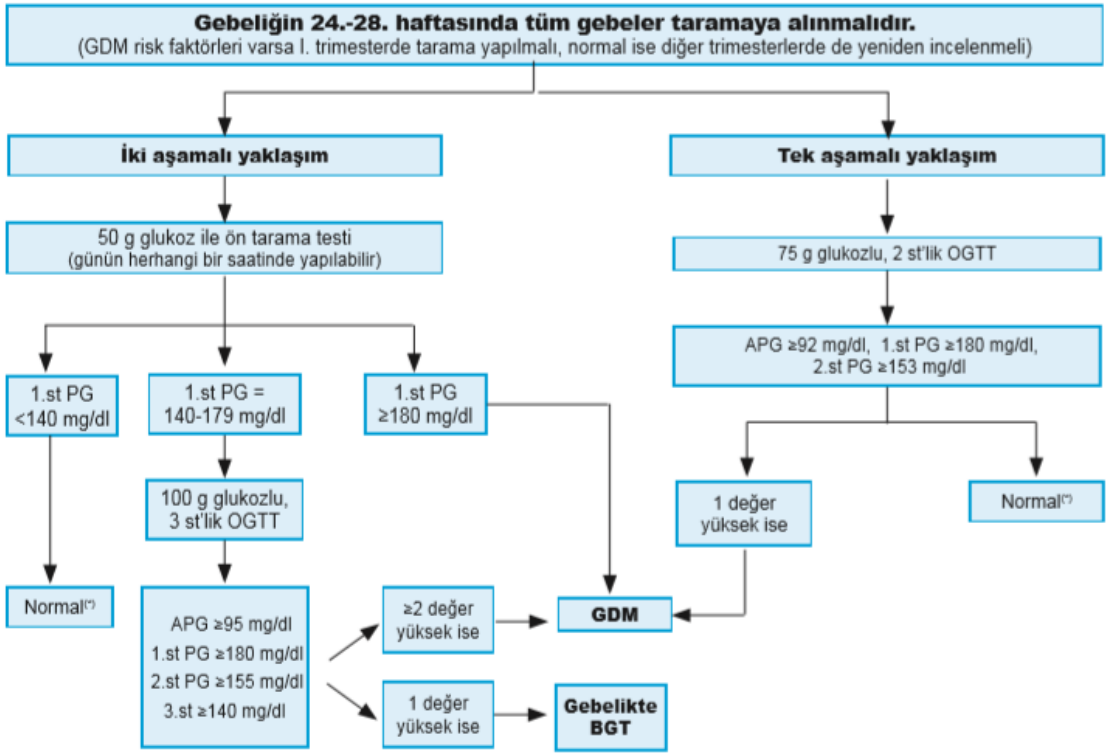
b. Özellikleri:

Riskli kadınlarda ilk prenatal vizitte GDM veya gestasyonel glukoz intoleransı araştırılmalıdır. Genellikle asemptomatik bir durumdur. Doğumla birlikte sıklıkla düzelir, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlar. Tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür (13,17,18).

c. Gestasyonel Diabetes Mellitus Taraması:

İlk prenatal muayenede risk değerlendirilmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. APG yüksek (≥126 mg/dl) çıkan gebelerde ise HbA1C bakılmalı ve HbA1C de yüksek ise pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir (13). Fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda -riski olsun olmasın- tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır (13,19).

Şekil-1. İki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı (13)



(*)GDM risk faktörleri varsa 3. trimesterde yeniden incelenmeli. GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, PG: Plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı.

İki aşamalı yaklaşımda önce 50 g glukozlu ön tarama testi yapılır. Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonra 1.st PG 140-179 mg/dl bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılır. 50 g glukozlu tarama testinde 1.st PG ≥180 mg/dl bulunması durumunda OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM olarak kabul edilip takip ve tedavisine başlanmalıdır. 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT'de 4 kesim noktasından 2'sinin aşılması GDM tanısı koydurur. Sadece 1 rakamı kesim noktasını geçen vakalar 'Gestasyonel Glukoz İntoleransı' kabul edilir ve tıpkı GDM gibi yakından takip edilmelidir. Tek aşamalı yaklaşımda ise, ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 g glukozlu OGTT yapılır. Bu testte APG, 1.st PG ya da 2.st PG kesim noktalarından birinin aşılması GDM tanısı koydurur. GDM tanısı almış kadınlarda, doğumdan sonra 4-12. haftalarda standart 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmalı ve standart kriterlere göre yorumlanmalıdır. GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu 3 yılda bir diyabet taraması yapılması gereklidir (20,21).

2.1.9 Spesifik Diyabet Tipleri

Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden monogenik diyabet (maturityonset diabetes of the young; MODY) şüphesi olan hastalar genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı <25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikorlar negatif bulunur. MODY vakaları, adolesan çağından sonra ortaya çıkan tip 1 diyabet ya da genç yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları ile karışabilir. Tip 1 diyabet şüphesi varsa otoantikorlara bakılarak ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan, sulfonilüre (SU) grubu ilaçlara aşırı yanıtlı hastalarda MODY akla gelmelidir (13).

2.1.10 Diyabette Akut ve Kronik Komplikasyonlar

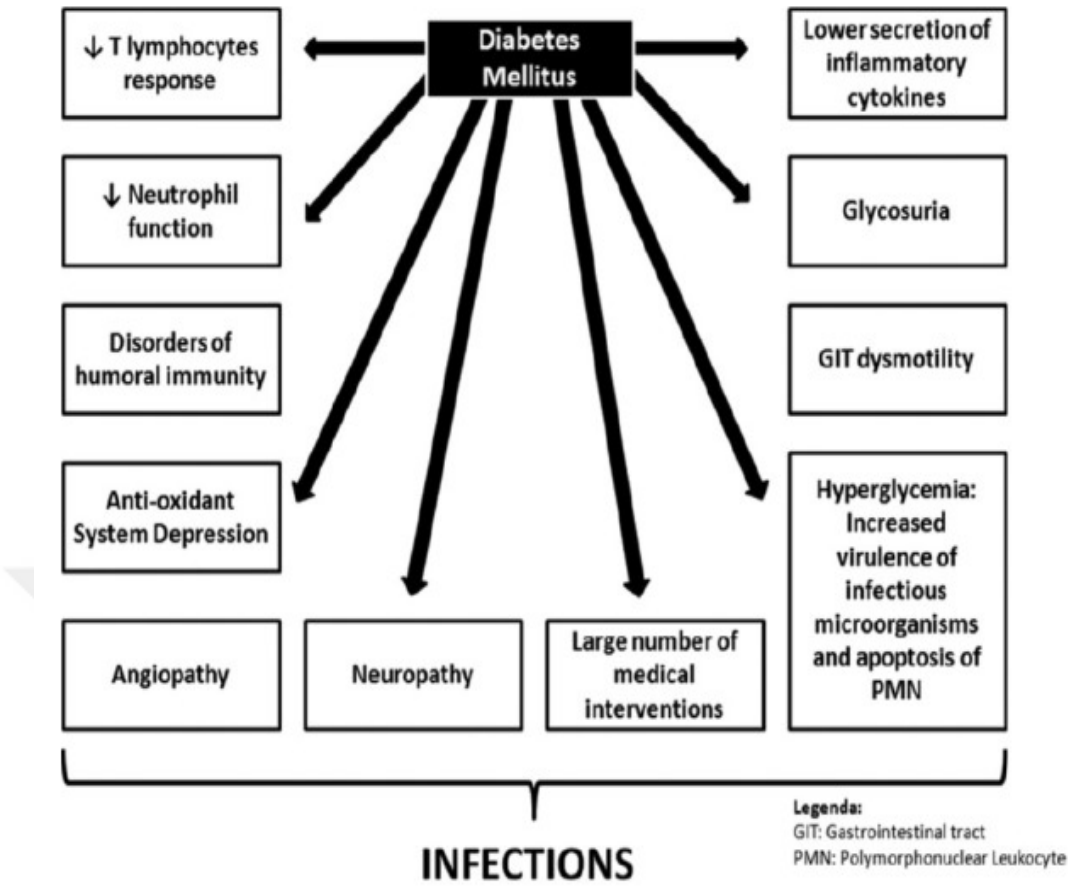
Diyabetin akut komplikasyonları takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen mortalite sebebi olabilmektedir (13). Diyabetik aciller; diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemi olmak üzere 4 ana başlıktır (13).

Diabetes mellitusun kronik komplikasyonları birçok organ sistemini etkileyebilir ve diyabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğundan sorumludur (14). Kronik komplikasyonlar vasküler ve nonvasküler komplikasyonlar olarak ayrılabilir (14). Vasküler komplikasyonlar mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık) olarak ayrılır (14). Nonvasküler komplikasyonlar gastroparezi, seksüel disfonksiyon ve deri değişiklikleri gibi problemlerdir (14).

Kronik komplikasyon riski hiperglisemi süresine bağlı olarak artar; genellikle hipergliseminin ikinci dekadında ortaya çıkar. Tip 2 DM'de uzun bir asemptomatik hiperglisemi dönemi olabileceğinden, tip 2 diyabetik hastaların birçoğunda tanı sırasında komplikasyonlar olabilir (14). Tip l ve tip 2 DM'un her ikisinde de mikrovasküler komplikasyonlar kronik hipergliseminin sonucu olarak gelişir (14). Kronik hipergliseminin makrovasküler komplikasyonların gelişmesindeki rolü hakkındaki kanıtlar daha az kesindir (14).

2.1.11 Diyabet ve Enfeksiyon İlişkisi

Diabetes mellitus olan hastalarda, DM olmayanlara göre enfeksiyonlar daha sık görülmektedir . Bu hasta grubunda enfeksiyonların seyri de daha karmaşıktır (22). Diyabetli hastalar; komplikasyonlara, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar için daha yüksek risk taşır (23). Bu artmış enfeksiyon prevalansının olası nedenlerinden biri bağışıklık sistemindeki kusurlardır. Hastalığın klasik komplikasyonlarının yanı sıra DM, T hücrelerinin azalmış cevabı, nötrofil fonksiyonu ve humoral bağışıklık bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (22). Hücresel bağışıklık ile ilgili olarak, çoğu çalışmada diyabetik hastaların polimorfonükleer, monosit ve makrofaj hücreleri, kontol grubundaki hücreler ile karşılaştırıldığında kemotaksis, fagositoz ve öldürme fonksiyonlarının azalmış olduğu gösterilmiştir (22). DM ve enfeksiyonlarla ilişkili ana mekanizmalar Şekil 2'de gösterilmektedir (24) .



Şekil 2. Diabetes mellitus ile ilişkili enfeksiyonların patofizyolojisi (24)

DM'li kişilerin mononükleer hücreleri ve monositleri, lipopolisakaritler tarafından uyarılmaya yanıt olarak daha az interlökin-1 ve interlökin-6 salgılarlar (22,25). İnterlökinlerin düşük üretiminin, DM'li bireylerin hücrelerindeki bir iç kusurun sonucu olduğu düşünülüyor (22,26). Hiperglisemik ortam ayrıca, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz'ı inhibe ederek, PMNL apoptozunda artış ve endotelyumdan PMNL geçişinde azalma ile antimikrobiyal fonksiyonu bloke eder (25).

Genel olarak, diabetes mellituslu hastalarda enfeksiyon hastalıkları daha sık ve ciddi seyreder ve bu da potansiyel morbidite ve mortaliteyi arttırır (24). Ana patojenik mekanizmalar; hiperglisemik ortamın bazı patojenlerin virülansını arttırması, enfeksiyona cevaben daha düşük interlökin üretimi, azalmış kemotaksis ve fagositik aktivite, PMNL immobilizasyonu, glikozüri, gastrointestinal ve üriner dismotilitedir (24). Potansiyel olarak ciddi olmasının yanı sıra, DM'deki enfeksiyon hastalıkları,

hipoglisemi, ketoasidoz ve koma gibi metabolik komplikasyonlara neden olabilir (24). Tablo 4' de DM ile ilişkili ana enfeksiyonlar özetlenmektedir (24).

Tablo 4. Diabetes mellitus ile ilişkili ana enfeksiyonlar (24)

Respiratory infections
Streptococcus pneumoniae
Influenza
H1N1
Tuberculosis
Urinary tract infections
Asymptomatic bacteriuria
Fungal cystitis
Emphysematous cystitis
Bacterial pyelonephritis
Emphysematous cystitis
Perinephric abscess
Gastrointestinal and liver infections
H. pylori infection
Oral and esophageal candidiasis
Emphysematous cholecystitis
Hepatitis C
Hepatitis B
Enteroviruses
Skin and soft tissue infections
Foot infection
Necrotizing fasciitis
Fournier's gangrene
Head and neck infections
Invasive external otitis
Rhinocerebral mucormycosis
Other infections
Human immunodeficiency virus

2.2 HEPATİT B ENFEKSİYONU

2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

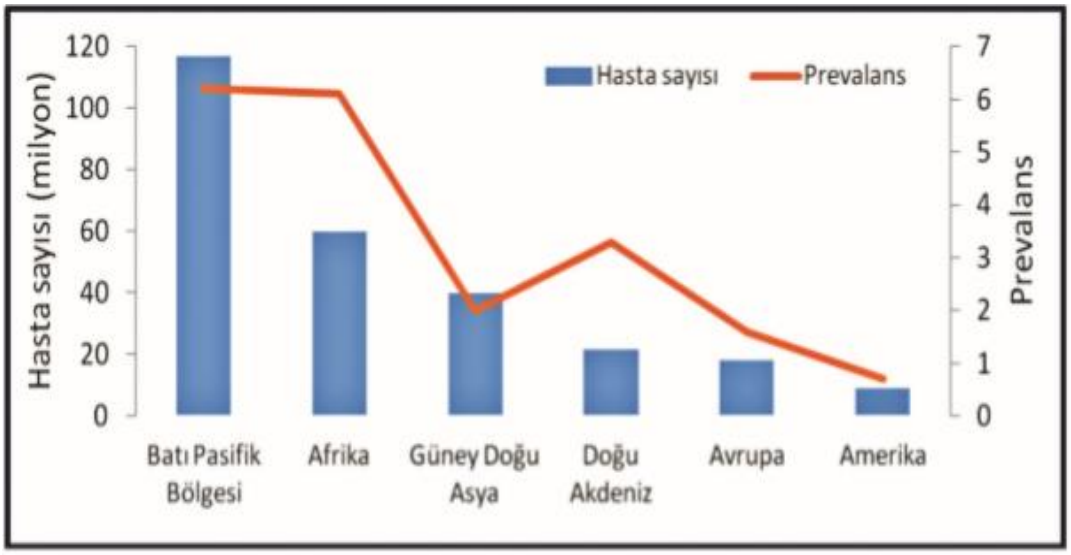
Hepatit B, Hepatit B virüsü (HBV)'nin neden olduğu, hem akut hem de kronik enfeksiyona neden olabilen yaşamı tehdit edici bir karaciğer enfeksiyonudur (5). Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae familyasında sınıflandırılmış 40-42 nm zarflı bir virüstür. HBV 3.2 kb uzunluğunda dairesel, kısmen çift zincirli bir DNA genomu

içerir. A'dan J'ye kadar isimlendirilmiş on adet HBV genotipi tanımlanmıştır. HBV serotipleri ve genotipleri coğrafi olarak farklılık gösterir. Ülkemizde en çok genotip D görülmektedir. Duyarlı bir kişi virüse maruz kaldıktan sonra, virüs kan dolaşımı yoluyla karaciğere girer. Karaciğer, HBV virüsünün çoğaldığı ana bölgedir (27-30).

Hepatit B enfeksiyonu önemli bir küresel sağlık sorunudur. Kronik enfeksiyona neden olabilir ve insanları siroz ve karaciğer kanserinden yüksek ölüm riski altına sokar. Hepatit B, güvenli, ulaşılabilir ve etkili aşılarla önlenebilir bir enfeksiyondur (5). Hepatit B'ye karşı % 98-100 oranında koruma sağlayan güvenli ve etkili bir aşı mevcuttur. Hepatit B enfeksiyonunun önlenmesi, kronik hastalık ve karaciğer kanseri gelişimi de dahil olmak üzere komplikasyonların gelişmesini önler (5).

DSÖ, 2015 yılında 257 milyon kişinin kronik Hepatit B enfeksiyonu (Hepatit B yüzey antijeni pozitif olarak tanımlanmış) ile yaşadığını tahmin etmektedir (5,31). 2015 yılında, Hepatit B enfeksiyonu (çoğunlukla siroz ve hepatosellüler karsinom nedeniyle) tahmini olarak 887.000 ölümle sonuçlanmıştır (5). 2016 yılı itibarıyla 27 milyon kişi (Hepatit B ile yaşadığı tahmin edilen tüm insanların% 10,5'i) enfeksiyonlarının farkındayken, teşhis edilen kişilerin 4,5 milyonunun (% 16,7) tedavi altında olduğu belirlenmiştir (5).

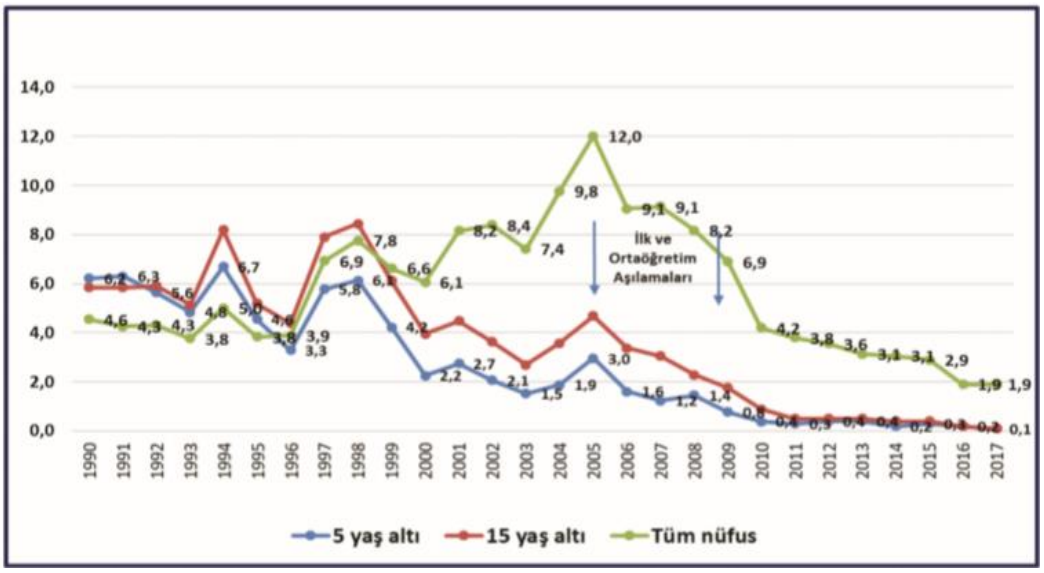
Dünyadaki farklı coğrafi bölgelerde HBV prevelansı Şekil-3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Dünyada Farklı Coğrafi Bölgelerde HBV Prevalansı, DSÖ, 2015 (31)

HBV'nin 2015'te genel popülasyonda global prevalansı %3,5 olarak saptanmıştır. Prevalans Afrika'da (%6,1) ve Batı Pasifik Bölgesi'nde (%6,2) en yüksek orandadır. Afrika ve Batı Pasifik Bölgesi enfekte hastaların %68'ini oluşturmaktadır (31) .

HBV enfeksiyonu prevalansı, dünyanın farklı bölgelerinde coğrafi bölgelere göre % 0,1 ile % 20 arasında değişmektedir. Türkiye dahil Hepatit B enfeksiyonu için orta endemisite bölgesi olan ülkelerde bu oran % 2 ile % 8 arasındadır (32). Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalar Hepatit B enfeksiyonu prevalansının %4 ile %5 arasında değişmekte olduğu göstermektedir (32). Viral hepatit prevalans çalışması olan ve Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen 18 yaş üzeri bireylerin değerlendirildiği bir çalışmada; HBsAg pozitifliği %4 ve anti HBc pozitifliği %30,6 saptanmıştır (32). HBsAg pozitifliğinin Batı bölgelerinde daha düşük olduğu; İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde belirgin olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (32). Ülkemizde 1999-2009 arasında yapılmış olan çalışmaların yaş ve bölge özelinde değerlendirildiği bir sistematik derlemede HBsAg pozitifliğinin %4,6 olduğu yaklaşık 3.3 milyon kişinin kronik HBV ile enfekte olduğu bildirilmektedir. En düşük prevalansın 0-14 yaş grubunda (%2,8), en yüksek prevalansın ise 25-34 yaş grubunda (%6,3) olduğu saptanmıştır (33).



Şekil 4. Yıllara ve Yaş Gruplarına Göre Akut Hepatit B İnsidansı (Yüzbinde), Türkiye, 1990-2017 (33)

Ülkemizde saptanan akut hepatit B olgularında azalmayla birlikte, hastalık daha ileri yaş gruplarında görülmeye başlamıştır. Ülkemizde akut hepatit B insidansı giderek azalmaktadır (Şekil 4).

Aşılama HBV'ye karşı en etkili korunma yöntemidir. Hepatit B aşısı 1998'de çocukluk çağı aşı takvimine girmiş ve o tarihten itibaren 3 doz olarak uygulanmaya başlamıştır. Aşının ilk dozu 1998-2001 arasında doğumdan sonra 2. ayın sonunda yapılmakta iken, 2003'ten itibaren doğumda uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde 0,1,6.ay şeması ile 3 doz aşı uygulanmaktadır (10). Ülkemizde aşı kapsayıcılığı son yıllarda giderek artmış ve 1999'da %64 olan aşılama hızları 2016 itibariyle %98'e yükselmiştir. Bu durum yeni gelişen kronik HBV enfeksiyonlarını önemli ölçüde azaltmıştır. 5 yaş altı hepatit B hastalığı insidansı yüzbinde 1'in altına düşmüştür.

Yaşamın ilk 5 yılı, HBV enfeksiyonunu önlemede kritik zamanı oluşturmaktadır. Birleşmiş Milletler 5 yaş altı kronik HBV enfeksiyonu insidansını, hepatitle mücadelede bir indikatör olarak kabul etmektedir (31). Dünyada aşılama programı öncesinde (1980'den 2000'e kadar) 5 yaş altı kronik HBV enfekte çocukların oranı %4,7 iken, aşılama programı sonrasında 2015'te %1,3'e düşmüştür (31).

2.2.2 Bulaşma Yolları

Hepatit B virüsü (HBV), perkütan (derinin delinmesi) veya mukozal (mukoza ile doğrudan temas) enfekte kan veya vücut sıvılarına maruziyet ile bulaşır (34). HBV' nin önemli bulaşma yollarından biri de enfekte anneden yenidoğan bebeğe perinatal (doğum esnasında) bulaştır (5). HBV son derece bulaşıcıdır, yedi gün boyunca çevresel yüzeylerde canlı kalabilir (35-37) . Tüm HBsAg (Hepatit B yüzey antijeni) pozitif kişiler bulaşıcıdır, ancak yüksek HBV DNA'ya sahip olanlar veya HBeAg pozitif (Hepatit B e antijeni; kanda dolaşan ve bulaşıcılığın bir belirteci olan Hepatit B virüsünden bir protein) olanlar en bulaşıcıdır (34). Gizli HBV enfeksiyonu olan kişiler (yani HBsAg için negatif test eden, ancak saptanabilir HBV DNA'sına sahip olanlar) da enfeksiyonu bulaştırabilir (38). Kronik enfeksiyonu olan kişiler (örn., akut enfeksiyonu takiben en az 6 ay boyunca serumda kalıcı hepatit B yüzey antijeni [HBsAg] pozitif olanlar) HBV bulaşı için önemli bir rezervuar görevi görür (39). HBV en çok kanda yoğunlaşır ve perkütan maruziyet etkili bir bulaşma şeklidir. Semen ve vajinal sekresyonlar bulaşıcıdır ve HBV tükürük, gözyaşı ve safrada da tespit

edilebilir. Beyin omurilik sıvısı, sinovyal sıvı, plevral sıvı, periton sıvısı, perikard sıvısı ve amniyotik sıvı da potansiyel bulaşıcı kabul edilir. İdrar, dışkı, nazofaringeal örnekler, balgam ve ter, düşük miktarda bulaşıcı HBV içerdikleri için kan içermedikçe etkili bulaşma araçları değildir. Anne sütünde bulunan HBsAg'ın da bulaşmaya yol açması olası değildir ve bu nedenle HBV enfeksiyonu emzirmeye kontrendike değildir (36,40,41). Yapılan çalışmalarda aşı ve HBIG yapıldıktan sonra emzirme veya mama ile beslenmenin bebeğe HBV bulaşması açısından farklı olmadığı bildirilmiştir. ABD'de Amerikan Pediatri Akademisi Kuruluşu da emzirmeyi kontrendike kabul etmemektedir. Bu nedenle genel ortak görüş bebeklerin emzirilmesi yönündedir (42,43).

Yetişkinler arasında HBV, öncelikle perkütan yolla kana maruziyet (örn. Enjeksiyon-uyuşturucu kullanımı ile) ve cinsel temas yoluyla bulaşır (34). Bulaşma kişilerarası temastan (örn. Bir diş fırçasının veya tıraş makinesinin paylaşılması, dermatolojik lezyonlardan veya HBsAg ile kontamine yüzeylerle temas) ve okullar, çocuk bakım ve engelli bakım merkezi gibi ortamlarda gerçekleşebilir (34). Diğer olası enfeksiyon kaynakları arasında kontamine tıbbi veya dişçilik aletleri, güvenli olmayan enjeksiyonlar, iğne batması yaralanmaları, organ nakli ve diyaliz bulunur (44).

Özellikle endemik bölgelerde, Hepatit B yaygın olarak anneden çocuğa doğumda (perinatal bulaşma) veya horizontal bulaşma (enfekte kana maruz kalma) yoluyla bulaşır (5). Tüm hamile kadınlar, daha önce aşılanmış veya test edilmiş olsalar bile, her hamilelikte doğum öncesi erken bir ziyarette (örn. İlk trimester) HBsAg için test edilmelidir. HBV ile kronik olarak enfekte olduğu bilinen hamile kadınların test edilmesi, hamilelik sırasında elde edilen pozitif HBsAg test sonucunun belgelenmesini sağlar ve bebeklerinin zamanında profilaksi için tanımlanmasına yardımcı olur (34). Tüm HBsAg pozitif gebe kadınlarda, perinatal HBV bulaşını önlemek ve hamilelik sırasında maternal antiviral tedaviye karar vermek için HBV DNA test edilmelidir. Maternal HBV DNA> 200.000 IU / mL olduğunda maternal antiviral tedavi önerilmelidir (34). HBsAg-pozitif kadınlardan doğan tüm bebeklere, doğumdan sonraki 12 saat içinde farklı enjeksiyon bölgelerine (örn., ayrı uzuvlar) Hepatit B aşısı ve HBIG (Hepatit B immünglobülin) uygulanmalıdır.

2.2.3 Klinik Seyir

HBV enfeksiyonunun klinik belirtileri asemptomatik enfeksiyondan fulminan hepatite kadar değişir (34). Hepatit B virüsünün kuluçka süresi ortalama 75 gündür, ancak 30 ila 180 gün arasında değişebilir. Virüs, enfeksiyondan sonraki 30 ila 60 gün içinde tespit edilebilir ve persiste edip kronik Hepatit B'ye ilerleyebilir (5) . Genellikle, çocukluk çağında %90 oranda asemptomatik seyrederken, yetişkinlerde %20-30 semptomatiktir (45). Klinik belirtiler ve semptomlar mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, ateş, koyu renkli idrar, dışkı rengindeki değişiklikler, hepatomegali, splenomegali ve sarılıktır (34). Hastalığın ekstrahepatik belirtileri (örn. Deri döküntüsü, artralji ve artrit) de ortaya çıkabilir (46). Erişkindeki Akut Hepatit B enfeksiyonlarının %1'i fulminant seyreder ve karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç gösterebilir (45).

Kronik enfeksiyon, bebeklik döneminde enfekte olan kişilerin % 80-90'ı, 6 yaşından önce enfekte olanların % 30'u, daha büyük çocuk veya erişkin dönemde enfekte olanların <% 1-12'si arasında görülür (40,47-49). DSÖ'nün verilerine göre; erişkin döneminde enfekte olan sağlıklı kişilerin % 5'inden daha azında kronik enfeksiyonlar gelişir ve kronik enfekte olan yetişkinlerin % 20-30' unda siroz ve / veya karaciğer kanseri gelişir (5). İmmün yetmezliği olmayan yetişkinlerde primer enfeksiyonların yaklaşık % 95'i kendi kendine sınırlı kalır, virüsün kandan temizlenmesi ile genellikle enfeksiyona karşı bağışıklık kazanılır (34). Kronik enfeksiyon, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde (ör. hemodiyaliz hastaları, insan immün yetmezlik virüsü [HIV] enfeksiyonu olan kişiler ve diyabetli kişilerde) daha sık gelişir (49,50). Kronik HBV enfeksiyonu, karaciğer sirozu, karaciğer kanseri, karaciğer yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilir (34). Çocukluk döneminde kronik enfekte olanların yaklaşık % 25'i ve çocukluk dönemi sonrası kronik enfekte olanların yaklaşık % 15'inin; siroz veya karaciğer kanseri nedeniyle zamanından önce öleceği düşünülmektedir (51-54).

Her yıl HBV'ye bağlı sirozu olan hastaların %2,5-3'ünde karaciğer kanseri ortaya çıkması beklenmektedir (45). Ülkemizde 2012-2016 yılları arasında gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonlarının yaklaşık yarısını (%40-50) HBV enfeksiyonuna bağlı akut-kronik karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanseri oluşturmaktadır (55).

2.2.4 Serolojik Tanı

HBV enfeksiyonu için serolojik belirteçler arasında Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), HBsAg'a karşı antikor (anti-HBs), Hepatit B çekirdek antijenine karşı gelişen M sınıfı immünoglobulin (anti-HBc IgM) ve G sınıfı immünoglobulin (anti-HBc IgG) antikorları vardır (44,56,57). Serolojik belirteçler genellikle enzim immünoessey (ELISA) yöntemi kullanılarak saptanır. Enfeksiyonun farklı aşamalarında en az bir serolojik belirteç bulunur. HBV DNA, viral yükün bir ölçüsüdür ve viral replikasyonu yansıtır (44). Akut veya kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerde Hepatit B zarf antijeni (HBeAg) tespit edilebilir; HBeAg varlığı viral replikasyon ve yüksek enfektivite ile ilişkilidir; HBeAg'ye karşı gelişen antikorlar (anti-HBe), virüs replikasyonun azalması ile ilişkilidir, ancak HBeAg pozitifliğine geri dönüş meydana gelebilir (40).Doğrulanmış pozitif HBsAg sonucu, akut veya kronik 'mevcut' HBV enfeksiyonunu gösterir. Tüm HBsAg-pozitif kişiler bulaştırıcıdır. HBsAg pozitifliği 6 aydan uzun devam ederse, spontan iyileşme olası değildir ve enfeksiyon kronik kabul edilir (34). HBV DNA, enfekte bir kişide HBsAg saptanmadan önce tespit edilebilir. HBV DNA varlığına rağmen HBsAg tespit edilemediğinde gizli enfeksiyon düşünülür (57-59). Geçici HBsAg pozitifliği ise aşılamayı takiben 18 güne kadar (hemodiyaliz hastalarında 52 güne kadar) ortaya çıkabilir ve klinik olarak önemsizdir (60).

Tablo 5. Hepatit B Enfeksiyonunda Serolojik Tanı (61)

Klinik Formlar	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT
AHB	+	+	+	-	-	-	+++	+++++
AHB (pencere dönemi)	-	-	+	-	-	-	++	+++++
İyileşmiş hepatit B	-	-	-	+	+	+	-	N
KHB (immün tolerans)	+	+	-	+	-	-	++++	N
KHB	+	+/-	-	+	-	+/-	≥2000 İÜ/ml	+
KHB (alevlenme)	+	+/-	+/-	+	-	+/-	+	++
İnaktif HBV taşıyıcılığı	+	-	-	+	-	+	<2000 İÜ/ml	N
Gizli HBV infeksiyonu	-	-	-	+/-	+/-	-	+	N
Hepatit B aşısı	-	-	-	-	+	-	-	N

AHB: akut hepatit B, KHB: kronik hepatit B.

Kısaltmalar: anti-HBc = Hepatit B çekirdek antijenine karşı antikor ; anti-HBe = Hepatit B e antijenine karşı antikor; anti-HBs = Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor; HBeAg = Hepatit B e antijeni; HBsAg = Hepatit B yüzey antijeni; HBV DNA = Hepatit B virüsü Deoksiribonükleik asit; ALT=Alanin Transaminaz

2.2.4.1. Akut Hepatit B Tanısı

Akut Hepatit B (AHB), HBV ile olan karşılaşmayı takiben altı haftayla altı ay arasında değişen bir inkübasyon periyodundan sonra gelişen, asemptomatik enfeksiyondan karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen farklı klinik tablolarla ortaya çıkmaktadır (61,62). İnkübasyon döneminde hepatosit içine girerek çoğalmaya başlayan HBV kendisine ait birtakım antijenik yapıları da üretmekte ve zamanla çok daha fazla miktarda hepatositi enfekte etmektedir. HBV sitopatik bir virus olmayıp, karaciğer hasarını oluşturduğu immün yanıt aracılığıyla yapmaktadır (63). Sağlıklı bireylerde AHB'de hepatosite giren virusun immün sisteme tanıtımıyla başlayan ilk immün yanıt ''doğal immün yanıt'' olup hepatosit hasarına neden olmaz (64). İnkübasyonun ilerleyen döneminde ise karaciğer hasarından sorumlu olan ''kazanılmış immün yanıt'' başlar. HBV infeksiyonunun seyrinin asıl belirleyicisi sitotoksik T lenfositi (CTL) yanıtıdır (65,66). CTL'lerin aktivite göstergesi de serum alanin transaminaz (ALT) düzeyidir. Akut enfeksiyonda yüksek ALT düzeyi iyi yanıt göstergesidir (67). AHB'de vücudun verdiği immün yanıt iyi ve yeterliyse hastalık iyileşirken, yetersiz yanıtta kronikleşme görülür (61). Şiddetli ve kontrolsüz immün yanıtta enfeksiyon karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir (68). AHB'de iyileşme süresi altı aydan kısa olup, HBsAg'nin negatifleşmesi ve bunu takiben anti-HBs'nin pozitifleşmesiyle sonuçlanır.

Akut Hepatit B (AHB) enfeksiyonunda serum transaminaz (AST ve ALT) düzeyleri en az on kat yükselmektedir. Transaminaz düzeylerinde yükselme prodromal dönemde klinik bulguların ortaya çıkmasından 1-2 gün önce başlar; 3-10 gün içinde pik yapar (61). Alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transpeptidaz (GGT) düzeyleri ise yaklaşık iki kat yükselir. AHB'de hepatoselüler hasarın şiddetine ve kolestazın derecesine bağlı olarak bilirübin düzeylerinde de belli derecelerde yükselmeler saptanır (61).

AHB, HBsAg ve anti-HBc IgM pozitifliğiyle nitelenir (Tablo 5). HBsAg, HBV ile temastan 1-10 hafta sonra preklinik fazda pozitifleşir. Klinik belirti ve bulgular HBsAg'nin pozitifleşmesinden yaklaşık 4-10 hafta sonra görülür (61). İyileşen olgularda 4-6 ay sonra serumda HBsAg saptanamaz. HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun sürmesi enfeksiyonun kronikleştiğini göstermektedir (61).

HBeAg, HBsAg ile aynı dönemde veya kısa bir süre sonra pozitifleşir; ancak HBsAg'den önce kaybolarak yerini anti-HBe'ye bırakır (61).

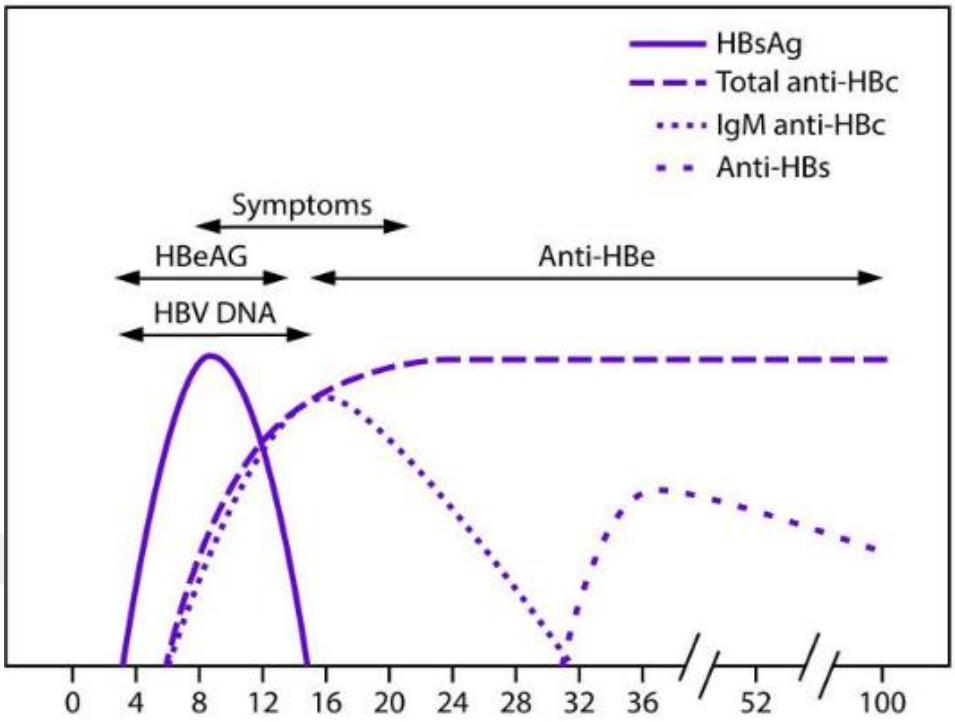
HBcAg, enfekte hepatositlerde eksprese olan intraselüler bir antijendir; serumda saptanamaz ancak HBcAg'ye karşı oluşan antikorlar serumda saptanabilir (61). AHB'de en önemli serolojik göstergelerden biri, klinik belirti ve bulgularla birlikte ortaya çıkan ve tipik bir enfeksiyonda ilk antikor yanıtı olan anti-HBc IgM'dir. Anti-HBc IgM , HBsAg 'nin ortaya çıkmasından 1-2 hafta sonra ortaya çıkar (44). Bu antikor nadiren, HBsAg'nin kaybolup, anti-HBs'nin henüz oluşmadığı pencere döneminde AHB'nin tek serolojik göstergesi olabilir (Tablo 5). Anti-HBc IgM pozitifliği, Kronik Hepatit B'nin akut alevlenmelerinde de görülebilir ve tanısal karışıklığa yol açabilir (61). Anti-HBc IgM genellikle 6 ay içinde tespit edilemez hale gelir, bu dönemde anti-HBc IgG baskındır, anti HBc IgG uzun bir süre, genellikle yaşam boyu kanda saptanabilir (56,57). Anti-HBc IgM varlığı akut enfeksiyonu gösterirken, anti-HBc IgG ise geçmiş enfeksiyonu gösterir (56,57).

HBV DNA, AHB tanısında rutin olarak kullanılmamakla birlikte viral replikasyonun en iyi göstergesidir. HBV DNA, HBsAg'nin oluşumundan 3 hafta önce serumda saptanabilir ve temas sonrası enfeksiyon oluşumunun erken göstergelerinden birisi olarak kullanılabilir (69).

HBV enfeksiyonundan kurtulan kişilerde, HBsAg kandan atılır ve tipik olarak 3-4 ay içinde anti-HBs gelişir. Anti-HBs varlığı genellikle HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığın bir göstergesidir (51). Anti-HBs, HBIG uygulamasını takiben 4-6 ay boyunca da tespit edilebilir (70). Doğal HBV enfeksiyonundan iyileşen kişiler tipik olarak hem anti-HBs hem de anti-HBc için pozitifken, Hepatit B aşısına yanıt veren kişiler sadece anti-HBs için pozitiftir (34).

Akut Hepatit B enfeksiyonun klinik seyri Şekil 5'te gösterilmiştir (34).

Şekil 5. Akut Hepatit B Enfeksiyonu Klinik Seyri (34)



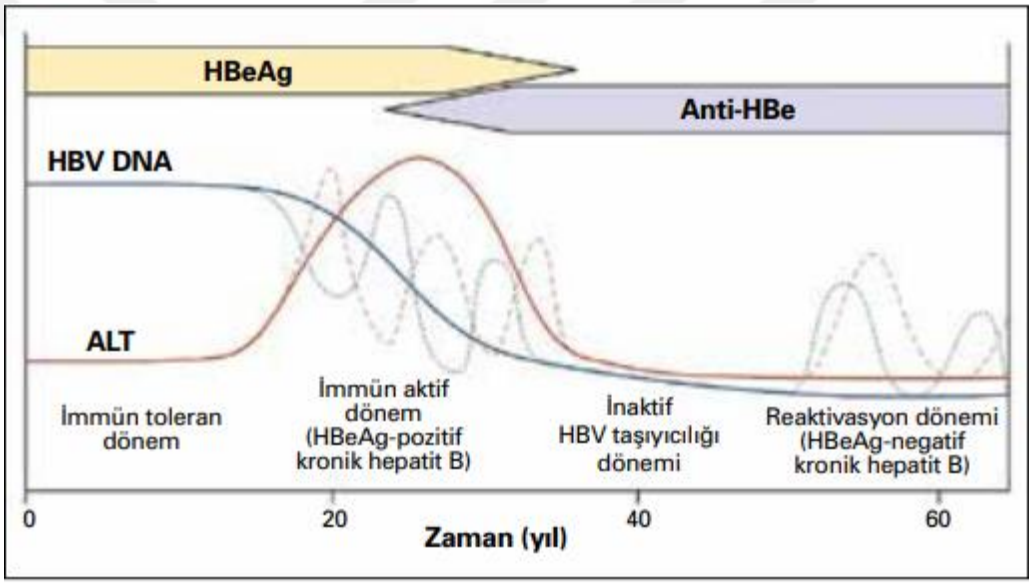
Kısaltmalar: anti-HBc = Hepatit B çekirdek antijenine karşı antikor IgM = M sınıfı immünoglobulin; anti-HBe = Hepatit B e antijenine karşı antikor; anti-HBs = Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor; HBeAg = Hepatit B e antijeni; HBsAg = Hepatit B yüzey antijeni; HBV DNA = Hepatit B virüsü Deoksiribonükleik asit.

2.2.4.2. Kronik Hepatit B Tanısı

Kronik Hepatit B enfeksiyonu (KHB) birbirini izleyen dört farklı dönem içerisinde gelişir (Şekil-6).

a) İmmün Toleran Dönem: HBV infeksiyonunun bu dönemi, sıklıkla enfeksiyonu doğumda ya da erken çocukluk çağında alan olgularda görülür. Bu dönemde immün sistem gelişimini tamamlayamadığından HBV ile enfekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt verilemez ve virüs çoğalmasını sürdürür. Bu dönemdeki hastalarda virüsün replikasyonu sürdüğünden, HBeAg pozitif; HBV DNA düzeyi de yüksektir. HBV DNA çok yüksek düzeylerde saptanmasına karşın immün sistem aktivasyonu olmadığı için karaciğer histopatolojisinde hepatit bulguları yoktur (71). Yetersiz immün yanıt nedeniyle hepatosit hasarı olmadığından karaciğerde

nekroinflamasyon gelişmez ve bu nedenle transaminaz değerleri (ALT VE AST) normal düzeydedir (72). HBsAg ve HBeAg pozitif, anti-HBe negatif olarak saptanır. Hastalar bu dönemde asemptomatiktir ve genellikle bir rastlantı sonucu fark edilir. Bulaştırıcılığın yüksek olduğu bu dönem, enfeksiyonun daha erken alındığı olgularda nispeten uzundur ve 10-40 yıl sürebilir; HBeAg serokonversiyonu da daha geç gerçekleşir. Enfeksiyonun çocukluk çağında alındığı olgularda bu dönem daha kısadır ve 15-20 yıl sürer; serokonversiyon sıklıkla puberte çağında gerçekleşir. Erişkin yaşta edinilen enfeksiyonda ise bu dönem genellikle yoktur ya da 1-4 ay kadar kısa sürer (68). Bu dönem genel olarak iyi seyirli olduğundan tedavi önerilmez (73). KHB enfeksiyonu doğal seyri Şekil-6'da gösterilmiştir (61).



Şekil-6. Kronik Hepatit B Virusu Enfeksiyonunun Doğal Seyri (61)

b)İmmün Klirens Dönemi (İmmün Aktif Dönem): İmmün sistemin aktivite göstermeye başladığı bu dönemde HBV antijenlerine karşı gelişen immün yanıta bağlı olarak hepatoselüler hasar oluşmaya başlar (61). Bu dönemdeki hastalarda HBeAg pozitifliği sürerken, serum HBV DNA ve ALT düzeyleri dalgalı bir seyir gösterir. Karaciğerde aktif inflamasyon ve kronik hepatit bulgularının olduğu bu dönem HBeAg-pozitif KHB olarak da ifade edilebilir (68,74). Hastalar bu dönemde sıklıkla asemptomatiktir. Ancak bazı olgularda akut hepatite benzeyen ve karaciğer yetmezliğiyle sonuçlanabilen alevlenme atakları görülebilir (61). Alevlenme atağında

HBeAg serokonversiyonu olmayabilir; ancak her alevlenme karaciğer hasarının ilerlemesine neden olur. Bu nedenle alevlenmelerin sıklığı ve bu dönemin uzun sürmesi, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HSK) görülme riskini artırmaktadır (75,76).

c) İnaktif Hepatit B Virusu Taşıyıcılığı Dönemi: İmmün yanıt döneminin sona ermesiyle başlayan bu immün temizlenme döneminde, transaminaz değerleri normal düzeyde, virus replikasyonu düşük hızda ve karaciğerde nekroinflamatuar aktivite hafif düzeydedir. Olgular HBeAg-negatif ve anti-HBe pozitiftir; HBV DNA düzeyi çok düşüktür (61). Serum transaminaz (ALT ve AST) düzeyleri sürekli normal sınırlardadır. HBsAg en az altı ay süreyle pozitif, anti-HBe pozitif ve serum HBV DNA düzeyleri ise 2000 İÜ/ ml'nin altında saptanır. Karaciğer biyopsisinde hepatite özgü bulgular ya yoktur ya da minimaldir (61). Prognoz iyidir ve genellikle antiviral tedaviye gerek yoktur. Burada belirleyici olan HBV DNA düzeyidir. Bu nedenle ilk yıl, üç ayda bir alanin transaminaz (ALT) ve HBV DNA düzeyleri izlenmelidir (71). Tanısı doğrulandıktan sonra hastalar daha uzun aralıklarla izlenebilir (71) . Hastaların çoğu uzun yıllar bu dönemde kalır. Bu döneme erken giren hastalarda seyir genellikle iyidir.

d) Reaktivasyon Dönemi: Bu dönem HBeAg-negatif ve antiHBe-pozitif olgularda viral replikasyonun tetiklenmesiyle başlar. Karaciğerde süren nekroinflamasyona bağlı olarak ALT düzeyi ve HBV DNA düzeyi yüksektir (61). ALT düzeylerinde sürekli veya aralıklı yükselmeler görülür. HBsAg pozitif, HBeAg pozitif ya da negatif, anti-HBe pozitif ya da negatif olabilir (61). HBeAg, anti-HBe serokonversiyonu genellikle HBV DNA düzeylerinde düşüş ve karaciğer hastalığının remisyonuyla ilişkilidir. Bu dönemdeki hastalarda HBV genomunda prekor ve kor promotor bölgesinde mutasyon olduğundan HBeAg üretilemez veya minimal olarak üretilir; ancak viral replikasyon sürer (77,78). HBV DNA düzeyleri 2000 İÜ/ml'den yüksektir (71).

Karaciğer biyopsisiyle nekroinflamatuar aktivitenin şiddeti ve fibrozun derecesi değerlendirilir. Bu amaçla en yaygın olarak Ishak (modifiye Knodell) skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemine göre histolojik aktivite indeksi toplam 18 puan üzerinden değerlendirilir. 1-6 hafif, 7-12 orta, 13-18 ağır

inflamasyon işaretidir. Fibroz ise 6 evre üzerinden değerlendirilmektedir. Evre 5-6 sirotik evreyi işaret eder (61).

e) İyileşme Dönemi: Spontan HBsAg kaybının söz konusu olduğu dönemdir. Bu dönem genellikle iyi seyirli olmakla birlikte; özellikle ilk 10 yıl süresince HBsAg kaybı olan olgulardaki HBV DNA pozitifliği düşük düzeyde sürebilir (79).

Gizli ('occult') HBV infeksiyonu: HBsAg-negatif hastalarda HBV DNA pozitifliği olarak tanımlanabilir (34,61). Bu hastaların çoğunluğunda rutin testlerle saptanamayan HBsAg pozitifliği vardır (61). Hastaların çoğunda serolojik olarak tek belirteç anti-HBc IgG pozitifliği olabilir. Özellikle nedeni bilinmeyen (kriptojenik) kronik karaciğer hastalarında izole anti-HBc IgG pozitifliği durumunda araştırılmalıdır (71).Tanı için serum HBV DNA testi önerilir. HBV DNA tespit edilirse, bu hastalara yaklaşım KHB gibi olmalıdır.

2.2.5 Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi

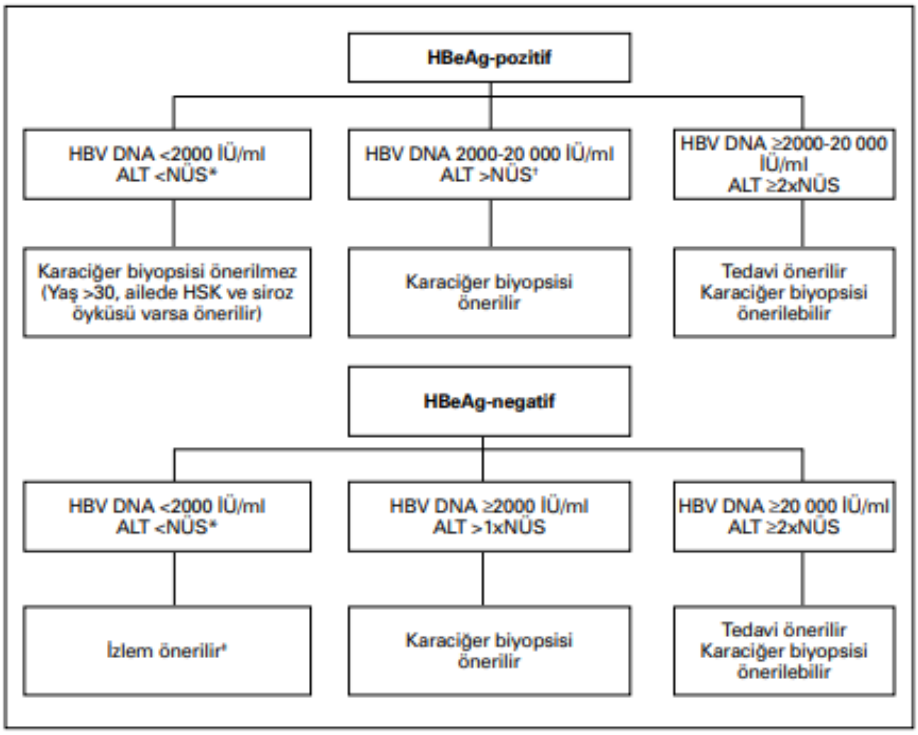
Akut Hepatit B enfeksiyonu için spesifik bir tedavi yoktur (5). Kusma ve ishalden kaybedilen sıvıların yerine konması ve yeterli beslenme dengesinin korunmasına özen gösterilmesi yeterli olacaktır (5). En önemlisi gereksiz ilaç kullanımından kaçınmaktır. Asetaminofen (parasetamol) türevi ilaçlardan kaçınılmalı, kusmaya karşı ilaç verilmemelidir (5).

Kronik Hepatit B'de tedavinin amacı, hastalığın ilerlemesiyle oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonların önlenerek hastanın yaşam kalitesini ve süresini artırmaktır (71). Kronik Hepatit B tedavisinde ana hedef serum HBV DNA düzeyini sürekli baskılamak ve saptanabilir değerlerin altında tutmaktır. Böylece siroz ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonların engellenmesi hedeflenmektedir. Ancak enfekte hepatosit nükleusundaki DNA'nın persistansı nedeniyle virüs tam olarak eradike edilememektedir (71,80). Oral antiviral ilaçlar revers transkriptaz (RT) inhibisyonuyla HBV DNA replikasyonu üzerinde etkili olurken, IFN-alfa gibi immün temelli tedavilerde ise replikasyon revers transkriptaza (RT) bağımlı olmayan yollardan engellenmektedir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu olan kişilerin sadece belli bir kısmı (uygunluk kriterlerine bağlı olarak % 10 ile % 40 arasında değişir) tedavi gerektirir (5).

Tedavinin hedefleri HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalarda farklılık göstermektedir (71). KHB'de izlem ve tedavi kararına ilişkin yaklaşımlar Şekil-7'de gösterilmiştir (81).

Şekil-7. HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif Kronik Hepatit B hastalarında izlem ve tedavi kararı (81)



*3-6 ay arayla en az 3 kez normalin üst sınırını geçmemesi.

† 3-6 ay arayla en az 2 kez normalin üst sınırını geçmesi.

‡ İleri karaciğer hastalığı olmayan veya HDV koinfeksiyonu / süperinfeksiyonu olmayan hastalarda.

DSÖ, Hepatit B virüsünü baskılamak için en güçlü ilaçlar olarak oral tedavilerin; tenofovir veya entekavir kullanılmasını önermektedir (5). Diğer ilaçlara kıyasla daha az ilaç direncine yol açmaları, kullanım kolaylıkları (günde 1 adet) ve yan etkilerinin çok az olması nedeniyle daha az takip gerektirirler (5). Gebe hastalarda kategori B'de yer alan telbivudin veya tenofovir tercih edilmelidir (71).

2.2.6 HBV Enfeksiyonu İçin Riskli Gruplar

Hepatit B enfeksiyonu için riskli gruplar; enjeksiyon-uyuşturucu kullananlar, çoklu cinsel partnere sahip olanlar, eşcinsel/biseksüel erkekler, kronik Hepatit B

enfeksiyonu olan bireyle aynı evi paylaşanlar, uzun süreli bakım evinde bulunan engelli bireyler, cezaevinde ve ıslah evindeki bireyler, sağlık çalışanları, hemodiyaliz hastaları, solid organ-kemik iliği nakli adayları ve alıcıları, sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda kalan kişiler, Hepatit C enfeksiyonu olan bireyler, kronik karaciğer hastaları, **diyabet hastaları** ,HBV'nin endemik olduğu ülkelere seyahat edenler, HIV pozitif bireyler, HBsAg pozitif annelerin çocukları, piercing ya da dövme yaptırmayı planlayan kişiler, berberler-kuaförler, manikür-pedikürcüler, güvenlik personeli (kolluk kuvveti, asker, polis, itfaiye personeli vb. arasında kan ve hasta salgıları ile temas riski yüksek olanlar), kazalarda ve afetlerde ilk yardım uygulayan kişilerdir (5,10,34).

2015 yılında CDC, akut HBV enfeksiyonu hakkında 3370 sürveyans vaka raporu almıştır (34). Risk bilgisine sahip 2207 vaka raporundan 1151'i (% 52,2), hastalığın başlamasından önceki 6 haftadan 6 aya kadar HBV için herhangi bir risk faktörü olmadığını; geri kalanı ise en az bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bildirilen vaka raporlarından enjeksiyon-uyuşturucu kullanımı ve çoklu cinsel partner, en yaygın HBV bulaşma kaynakları olmuştur (39).

2.2.7 Hepatit B ve Diyabet İlişkisi

Genel popülasyona kıyasla Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalar HBV enfeksiyonlarına karşı daha yüksek risk altındadır. Bu durum enfekte kan ile temas veya uygunsuz malzeme (kan şekeri ölçüm cihazı ve enfekte iğneler) kullanımına bağlı olabilir (6). Diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, diyabetik bireylerde geçmiş veya şimdiki HBV enfeksiyonu prevalansı % 60 daha yüksektir (7). ABD'de 2009-2010 yılları arasında yapılan ve 64,2 milyonu kapsayan yapılan bir çalışmada, diyabetik bireylerdeki akut HBV enfeksiyonu riski, diyabetik olmayan yetişkinlerden yaklaşık iki kat daha fazla saptanmıştır (7,82). Tekrarlayan HBV enfeksiyonu salgınlarının kan şekeri ölçüm cihazları ile ilişkilendirilmesi, bu grup için devam eden riskin altını çizmektedir (7). Veriler ayrıca HBV ile akut olarak enfekte olan diyabetli kişilerin, diyabetli olmayanlara kıyasla daha yüksek vaka-ölüm oranına sahip olabileceğini göstermektedir (8,9).

HBV, kan görülmese bile, uzun süreler boyunca yüzeylerde kalabilir. Diyabetik hastaların kan şekeri ölçümü için kullandıkları parmak delme aletleri ve

kan şekeri ölçüm cihazları bu yüzeylere önemli bir örnektir (8). Virüsün bulaşması için yeterli kanın, kan şekeri ölçüm ekipmanları, insülin enjektör/kalemlerinde bulunuyor olması ve bu tür cihazların birden çok kişi tarafından kullanılması HBV bulaşma riskini arttıracaktır (7,83).

Diyabetli hastalardaki bağışıklık sistemindeki kusurlar bu hastaları bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı daha riskli bir grup haline getirmektedir. Hastalığın klasik komplikasyonlarının yanı sıra DM, T hücrelerinin azalmış cevabı, nötrofil fonksiyonu ve humoral bağışıklık bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (22). Akut Hepatit B enfeksiyonu düşünüldüğünde virüsün temizlenmesi ve kronikleşmemesi için gerekli immün cevap diyabetli hastalarda yeterli olmayabilir. DM'de hipergliseminin süresi, mikrovasküler ve nörolojik komplikasyonların varlığı, enfeksiyon için risk oluşturmaktadır. Tüm bu nedenler diyabetik hastaları enfeksiyonlar için riskli grup haline getirmiştir.

DM'li yetişkinler hepatoselüler karsinom (HCC), siroz ve non-alkolik yağlı karaciğer (NASH) hastalığı gibi hepatik bozukluklara karşı artmış bir riske sahiptir (84-87). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı metabolik sendromun bir parçası olarak görülmektedir ve karaciğer fibrozisi, siroz, yetmezlik, HCC'ye ilerleyebilir (88). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve HBV arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamakla birlikte; çeşitli çalışmalar HBV'li kişilerde yağlı karaciğer hastalığının büyük ölçüde konaktaki metabolik sendrom bileşenlerinin bir sonucu olduğunu bildirmektedir (89-91). Bununla birlikte, Tayvan'da yapılan büyük popülasyon temelli bir çalışmada, non-alkolik yağlı karaciğer olan hastalarda HBV ve yüksek karaciğer biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişki, yaş ve obezite ile ilgili bulunmamış, viral etiyolojinin etkili olduğunu düşünülmüştür (90). Bu açıdan düşünüldüğünde DM'li hastaların mevcut metabolik bozukluklarının; araya giren Hepatit B enfeksiyonu ile siroz ve hepatoselüler karsinom gibi ileri karaciğer hastalıklarına gidişatının hızlanabileceği de önemli bir noktadır.

Aşı, Hepatit B gibi aşı ile önlenebilir hastalıklara karşı en iyi korunma yöntemidir. Diyabeti olan ve olmayan bireyleri kapsayan, 6 plasebo kontrollü randomize çalışmada HBV aşılaması, diyabetli bireylerde enfeksiyon riskini %10,7 den %4,1'e düşürmüştür (11). Erişkin diyabetik bireylerde akut ve kronik Hepatit B enfeksiyonuna bağlı hospitalizasyon artmakta ve beraberinde maliyet artışını

getirmektedir. Bu yaş grubunda Hepatit B aşısının toplamda maliyeti azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (11).

2.2.8 Hepatit B Aşısı

Hepatit B aşısı 1982 yılından beri çocuk ve erişkin yaş grubunda milyonlarca kişiye uygulanmış olup oldukça güvenilir ve etkin bir aşıdır (10). Günümüzde kullanılan Hepatit B aşıları, Hepatit B virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş majör yüzey antijenini içerir (10). Antijen, genel olarak HBV majör yüzey antijenini kodlayan s genini taşıyan maya hücreleri (Saccharomyces cerevisiae, Hansenula polymorpha) kültüründen genetik mühendisliği yoluyla üretilir. Rekombinasyon teknolojisi (genetik mühendisliği) ile üretilen aşılar hiçbir enfeksiyöz parçacık içermedikleri için plazma aşılarına göre daha avantajlı ve güvenilirdirler (10).

Ülkemizde Hepatit B aşısı 1998'de çocukluk çağı aşı takvimine girmiş ve o tarihten itibaren 3 doz olarak uygulanmaya başlamıştır (45). Aşının ilk dozu 1998-2001 arasında doğumdan sonra 2. ayın sonunda yapılmakta iken 2003'ten itibaren doğumda uygulanmaya başlanmıştır. Yıllara göre Hepatit B aşısı uygulama takvimindeki değişiklikler Tablo-6'da gösterilmiştir (45).

Tablo-6.Yıllara Göre Hepatit B Çocukluk Dönemi Rutin Aşı Uygulama Takvimi, 1998-2018 (45)

	Doğum	1.ayın sonu	2.ayın sonu	3.ayın sonu	4.ayın sonu	6.ayın sonu	9.ayın sonu
Hep B (1998-2002)				I	II		III
Hep B (2003-Ekim 2006)	I		II				III
Hep B (Kasım 2006-2017)	I	II				III	

Ülkemizde 2005-2009 arasında ilk ve orta öğretime devam eden çocuklara yönelik yapılan yakalama (catch-up) aşılamaları ile de teorik olarak 1991 ve sonrasında doğan kişilerin büyük bir kısmının primer aşılaması tamamlanmıştır (45). Hepatit B aşısı ülkemizde seronegatif veya eksik aşılı tüm erişkinlere önerilmekle beraber; HBV enfeksiyonu açısından risk altındaki bazı gruplar öncelikli olarak aşılanmalıdır (10).

HBV açısından test edildikten sonra seronegatif olanlar 0,1 ve 6. ay şeması ile üç doz aşı programına alınmalıdır. IM olarak deltoid kasa 0, 1, 6. aylarda olmak üzere 3 doz şeklinde uygulanır. Birinci ve ikinci dozun arasında en az 4 hafta, ikinci ve üçüncü dozun arasında en az 8 hafta olmalı, ayrıca üçüncü doz ilk dozdan en az 16 hafta sonra uygulanmalıdır (10). Hepatit B aşısı diğer aşılarla birlikte aynı gün veya birkaç gün ara ile uygulanabilir. Hızlı yanıt elde edilmesi istendiğinde; 0, 1, 2 ve 12. aylar şeklinde de uygulanabilmektedir. Aşının koruyuculuğu %90–95 civarındadır (10). Yaşın 40 yaş üstü olması, sigara içme, şişmanlık, genetik faktörler ve immün supresyon gibi konağa ait diğer faktörler aşı yanıtını azaltmaktadır (10). Yüksek risk altındaki erişkinler ve çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda, üçüncü aşıdan sonra 10 mIU/mL veya daha üzerinde anti-HBs yanıtı elde edilmesi durumunda uzun süreli koruyuculuk sağlandığı gösterilmiştir (10,92). İmmün sisteminde sorunu olmayan kişilere rapel doza gerek yoktur ve immün durumu göstermek için antikor düzeyine rutin olarak bakılması gerekmez (10,92). Bu kişilerde zamanla anti-HBs düzeyleri saptanabilir düzeyin altına inse bile immün hafızaya bağlı olarak klinik hastalık tablosu oluşmamaktadır (10). İmmünsüpresyonu olan kişilerde (diyaliz hastaları, kemoterapi görenler, HIV/AIDS olguları gibi) çift doz (40 mcg) ya da tekrarlayan dozlarda aşılama yapılması gerekmektedir (10,92). Hepatit B Aşısı Yaşa Göre Doz Dağılımı Tablo-7'de gösterilmiştir (92).

Tablo-7. Hepatit B Aşısı Yaşa Göre Doz Dağılımı (92)

Yaş Grupları		**Hepatit B Aşısı**	
		Doz (µg)	**Vol (mL)**
Bebekler (<1 yaş)[1]		10	0.5
Çocuklar (1–10 yaş)[1]		10	0.5
Adolesan (11–19 yaş)[1]		10	0.5
Erişkin (≥20 yaş)[2]		20	1.0
Hemodiyaliz hastaları ve diğer immünsupressif kişiler	<20 yaş[3]	10	0.5
	≥20 yaş[4]	40	2.0

Bebekler, çocuklar ve adolesanlarda uygulama 0, 1, 6. ay şeması şeklindedir (10,34,92). Ancak 2000 gramın altında doğmuş olan bebeklerde, annede HBsAg (+) ise; doğumda hemen hepatit B aşısı (doğumu takip eden 12 saat içerisinde) ve tercihen

eş zamanlı olarak HBIG birlikte uygulanmalıdır (10,34,92). HBIG'in eş zamanlı uygulanamadığı durumlarda, mümkün olan en kısa süre içerisinde, aşı uygulamasının takip eden 7 günden daha geç olmamak üzere yapılmalıdır (92).
HBIG, aşının uygulandığı anatomik bölgeden farklı bir anatomik bölgeye uygulanır (34,92). Annenin Hepatit B durumunun bilinmediği durumlarda da bebeğin Hepatit B aşısı hemen (doğumu takip eden ilk 12 saat içerisinde) yapılmalı, HBIG için annenin serolojisi kontrol edilmeli ve gerekiyorsa aşı uygulamasını takip eden 7 gün içerisinde HBIG uygulanması sağlanmalıdır (92). Doğum ağırlığı 2000 gramın altında olanlarda, yapılmış olan Hepatit B aşısı, rutin Hepatit B aşısı uygulama şeması içinde sayılmamalı ve 2.doz 1.ayın sonunda, 3.doz 2. ayın sonunda, 4.doz 7. ayın sonunda aşı uygulanmalıdır. Bebeğe son aşı dozundan en erken dört hafta sonra, tercihen 9. ayda Anti-HBs ve HBsAg testleri bakılmalıdır (92).

Annenin HBsAg negatif olduğu biliniyor ise, 2000 gramın altında doğan bebeklerde, ilk hepatit B aşı dozu uygulaması 1 aylık olduğunda veya hastaneden taburcu edilirken yapılır ve aşı şeması 0, 1 ve 6 olacak şekilde tamamlanır (92).

İmmün yetmezliği olmayan yetişkinlerde (20 yaş üzeri) de 0,1,6 şeması uygulanır. Ancak uygulama dozu çocukluk yaş grubu rutin dozunun 2 katı (20 mcg) şeklindedir (92). 20 yaş altındaki hemodiyaliz hastaları ve diğer immün yetmezliği olan kişilerde daha yüksek dozların daha immünojenik olabileceği gösterilmekle birlikte spesifik öneri yapılmamıştır (92). Erişkin (20 yaş ve üzeri) hemodiyaliz hastalarında ve HIV pozitif hastalar dâhil erişkin immün yetmezliği olan hastalarda, koruyucu Anti-HBs konsantrasyonlarını oluşturmak için daha yüksek aşı dozları (40 mcg) gerekir (10,92). Hemodiyaliz hastaları için her yıl antikor titresi bakılmalıdır ve antikor düzeyleri 10 mIU/mL veya altına düştüğü zaman tekrar bir doz aşı uygulanmalıdır. Hastanın yaşı 20 ve üzerinde ise iki katı doz ile hatırlatma dozu yapılmalıdır (92).

2.2.8.1 Yan Etkiler

Enjeksiyon yerinde olabilen lokal reaksiyonlara (ağrı, şişlik, kızarıklık vb.) ilaveten, sistemik olarak ateş, üşüme, titreme, halsizlik, influenza benzeri semptomlar, artralji ve miyalji de nadiren bildirilmiştir (10).

2.2.8.2 Temas Sonrası Proflaksi

Temas sonrası profilaksinin en sık kullanıldığı kişiler HBsAg pozitif hastayla temas sonucu maruziyet (mesleki yaralanma) yaşayan seronegatif sağlık çalışanları, HBsAg pozitif annenin bebeği ve yine HBsAg pozitif biriyle cinsel ilişkiye giren seronegatif kişilerdir. Deri ve mukoza yoluyla HBsAg pozitif kişiden seronegatif kişiye temas/bulaş sonrası ilk 6-24 saat içerisinde HBIG 0.06 mL/kg dozda İM olarak uygulanmalı ve eş zamanlı olarak aşılama başlanmalıdır (10). HBsAg pozitif annenin bebeğine doğumdan sonra ilk 6-12 saat içerisinde aşıya ek olarak HBIG uygulaması da yapılmalıdır. Akut veya kronik hepatit B enfeksiyonu olan kişilerle cinsel ilişkiye girilmesi halinde, en geç 14 gün içinde HBIG ve aşı uygulaması yapılmalıdır (10). HBV teması sonrası proflaksi Tablo-8'de gösterilmiştir (10).

Tablo-8. Perkütan veya Mukozal Hepatit B Virüsü Teması Sonrası Proflaksi (10)

Temas eden sağlık çalışanı	Profilaksi		
	Kaynak HBsAg pozitif	**Kaynak HBsAg negatif**	**Bilinmeyen kaynak**
Aşısız	1 doz HBIG+ aşılamaya başlayın	Aşı şeması uygulayın	Aşı şeması uygulayın
Önceden aşılı ve aşı cevabı yeterli	Proflaksi gerekmez	Proflaksi gerekmez	Proflaksi gerekmez
Önceden 3 doz aşı olmuş fakat aşı cevabı olmayan	1 doz HBIG ve tekrar aşılamaya başlayın	Proflaksi gerekmez	Eğer yüksek riskli kaynaksa, HBsAg pozitif gibi davranın
Önceden 6 doz aşı olmuş fakat aşı cevabı olmayan	2 doz HBIG (1 ay ara ile)	Proflaksi gerekmez	Eğer yüksek riskli kaynaksa, HBsAg pozitif gibi davranın
Aşı cevabı bilinmeyen*	Temaslıda anti-HBs bakın: Eğer yeterli* ise, proflaksi gerekmez Eğer yetersizse* 1 doz HBIG ve aşı rapeli	Proflaksi gerekmez	Temaslıda anti-HBs bakın: Eğer yeterli* ise, proflaksi gerekmez Eğer yetersizse* tekrar aşılamaya başlayın

*Aşı cevabı bilinmeyen temaslı sağlık çalışanında anti-HBs bakılır. Koruyucu (yeterli) antikor düzeyi anti-HBs ≥10 mIU/mL olarak tanımlanır.

DSÖ bir halk sağlığı sorunu olarak viral hepatiti ortadan kaldırmayı hedeflemektedir. 2030 yılına kadar yeni viral hepatit enfeksiyonlarını % 90 azaltmak ve viral hepatite bağlı ölümleri % 65 azaltmak için küresel hedefler belirlenmiştir (5). Bu hedeflere ulaşmak için; farkındalığı artırmak, bulaşmayı önlemek; tarama, bakım ve tedavi hizmetlerini büyütmek çalışmalar arasında gösterilmiştir (5). Hiç şüphesiz ki Hepatit B aşısı bu konuda en önemli basamak olarak yerini korumaya devam edecektir.

ADA (Amerika Diyabet Birliği), ACIP (Amerika İmmünizasyon Tavsiye Komitesi), Kanada Diyabet Klinik Uygulama Klavuzları Uzman Komitesi, Türkiye'de TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) ve TÜRKDİAB (Türkiye Diyabet Vakfı) yayınladıkları rehbelerde diyabetli bireyler için Hepatit B aşısını önermektedir (6,13,93,94,95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız etik kurul onamı alındıktan sonraki 3 ay boyunca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Diyabet Polikliniğine başvuran diyabetik hastaların Hepatit B aşı farkındalığının değerlendirildiği kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan sözlü onam alınmıştır.

3.1 Araştırma Popülasyonu

Araştırma evrenimizi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Diyabet Polikliniğine başvuran diyabetik hastalar oluşturmaktadır.

3.2 Araştırmanın Yeri

Araştırma, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Diyabet Polikliniğinde gerçekleştirilmiştir.

3.3 Araştırmanın Zamanı

Araştırma, Ekim 2019 ile Aralık 2019 arasındaki 3 aylık sürede gerçekleştirilmiştir.

3.4 Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri aşağıdadır.

1. 18 yaş üstü olmak
2. SBÜ Fatih Sultan Mehmet Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'nde İç Hastalıkları Diyabet Polikliniğine Başvuran Diyabetik Hasta Olmak
3. Onam vermiş olmak

Hastalardan aşağıdaki kriterlere sahip olanlar ise araştırma dışı bırakılmıştır.

1. 18 yaş altı olmak
2. Onam vermek istemeyenler
3. Diyabetik hasta olmayanlar

3.5 Verilerin Toplanması

Anketler, hastaların çalışma hakkında bilgilendirilmesi ve sözel onamlarının alınmasından sonra gerekli yerlerde doktor yardımıyla uygulanmıştır. Anket formu ekler kısmında yer almaktadır. Ankette hastanın yaşı, cinsiyeti, öğrenim durumu, diyabetinin tipi ve süresi dışında herhangi bir doktora en son ne zaman başvurdukları, son 10 yıl içinde hiç aşı yaptırıp yaptırmadıkları ve Hepatit B aşısı olup olmadıkları soruldu. Hepatit B aşısı yaptıranların bu bilgiyi nereden öğrendiği, doktor tarafından bilgilendirilen hastalara doktorun branşı soruldu. Aşıyı yaptıranlara aşıyı ne zaman ve nerede yaptırdığı soruldu. Hepatit B aşısı yaptırmayanlara aşıyı yaptırmama nedeni soruldu. Hepatit B aşısı hakkında bilgisi olmayan hastalara bilgi verildikten sonra şu an aşı olmak isteyip istemedikleri soruldu. Aşı olmak isteyen ve serolojik olarak uygun hastalar aşı birimine yönlendirildi.

3.6 Verilerin Analizi

Çalışmada istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi, Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) düzeltmesi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde kabul edilmiştir.

3.7 Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik araştırmalar etik kurulundan 26.09.2019 tarihinde FSMEAH-KAEK 2019/84 kod ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 627 diyabetik hastanın verileri analiz edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 58,95±9,5 yıl olup; 375'ini (%59.8) kadınlar ve 252'sini (%40.2) erkekler oluşturmaktadır.

Çalışmaya katılan olguların 60'ının (%9,6) okuma-yazması yokken, 40'ı (%6,4) okur-yazar, 304'ü (%48,5) ilkokul mezunu, 60'ı (%9,6) ortaokul mezunu, 97'si (%15,5) lise mezunu ve 66'sı (%10,5) yüksekokul mezunudur.

Diyabet tipi bilgisi sorusuna olguların 5'i (%0,8) tip 1, 202'si (%32,2) tip 2 ve 420'si (% 67) diyabet tipini bilmiyorum cevabını vermiştir.

Diyabet süresi 197 (%31,4) olguda 0-5 yıl arası, 177 (%28,2) olguda 6-10 yıl arası, 105 (%16,7) olguda 11-15 yıl arası, 76 (%12,1) olguda 16-20 yıl arası ve 72 (%11,5) olgunun ise 20 yıldan fazladır. Çalışmaya katılan hastaların sosyo-demografik özellikleri Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Sosyo-Demografik Özelliklerinin Dağılımı

		Min-Max	**Ort±SS**
Yaş		25-82	58,95± 9,5
		N	**%**
Cinsiyet	**Kadın**	375	59,8
	Erkek	252	40,2
Öğrenim Durumu	**Okuma-yazması yok**	60	9,6
	Okur yazar	40	6,4
	İlkokul	304	48,5
	Ortaokul	60	9,6
	Lise	97	15,5
	Yüksekokul	66	10,5
Diyabet Tipi Bilgisi	**Tip 1 diyabet**	5	0,8
	Tip 2 diyabet	202	32,2
	Bilmiyorum	420	67
Diyabet süresi	**0-5 yıl**	197	31,4
	6-10 yıl	177	28,2
	11-15 yıl	105	16,7
	16-20 yıl	76	12,1
	20 yıldan fazla	72	11,5

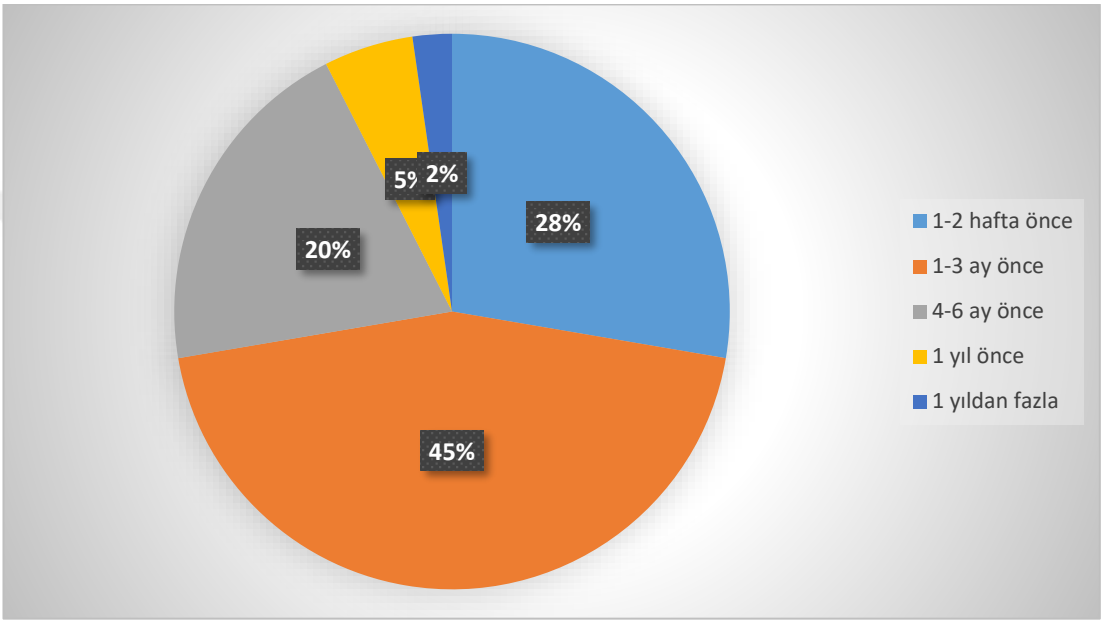
Herhangi bir doktora en son başvuru zamanları sorulduğunda olguların 173'ü (%27,6) 1-2 hafta önce, 299'u (%47,7) 1-3 ay önce, 115'i (%18,3) 4-6 ay önce, 30'u (%4,8) 1 yıl önce, 10'u (%1,6) 1 yıldan daha uzun süre önce başvurduğunu ifade etmiştir (Tablo-10).

Tablo 10: Hepatit B aşısı ile ilgili bilgilerin dağılımı

		N	%
Doktora en son başvuru zamanı	**1-2 hafta önce**	173	27,6
	1-3 ay önce	299	47,7
	4-6 ay önce	115	18,3
	1 yıl önce	30	4,8
	1 yıldan fazla	10	1,6
Son 10 yıl içinde aşı yaptırma durumu	**Evet**	320	51
	Hayır	307	49
Hepatit B aşısı yaptırma durumu	**Evet**	58	9,3
	Hayır	569	90,7
Hepatit B aşısı yaptırmama nedeni (n=569)	**Şeker hastalarının Hepatit B aşısı yaptırması gerektiğini bilmiyorum**	539	94,7
	Hepatit B aşısı yaptırmama gerek olmadığını düşünüyorum	18	3,2
	Aşının zararlı olduğunu düşünüyorum	9	1,6
	Diğer	3	0,5
Hepatit B aşısı hakkında bilgi aldıktan sonra aşı olmak isteme durumu (n=569)	**Evet**	544	95,6
	Hayır	25	4,4
Daha Önce Hepatit B Aşısı Olanların Bilgi Kaynağı (n=58)	**Doktor önerisiyle**	53	91,4
	Televizyondan	2	3,4
	Diğer	3	5,2
Bilgi Kaynağı Doktor ise Doktorun Branşı (n=53)	**Aile hekimi**	19	35,8
	İç hastalıkları hekimi	23	43,4
	Enfeksiyon hastalıkları hekimi	2	3,8
	Endokrin hastalıkları hekimi	9	17

Hastaların 320'si (%51) son 10 yıl içinde herhangi bir aşı yaptırmışken, 307'si (%49) son 10 yıl içinde hiçbir aşı yaptırmamıştır.

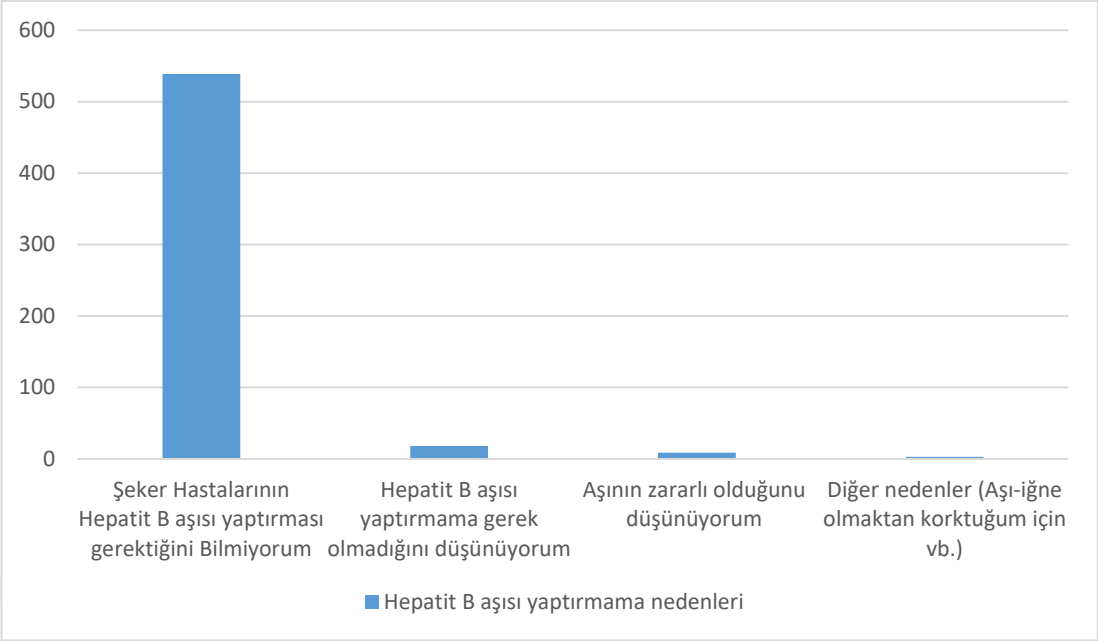
Son 10 yıl içinde hiçbir aşı yaptırmamış olan 307 hastanın doktora en son başvuru tarihlerine bakıldığında; 85'inin (%27,7) 1-2 hafta önce, 137'sinin (%44,6) 1-3 ay önce, 62'sinin (%20,2) 4-6 ay önce, 16'sının (%5,2) 1 yıl önce ve 7'sinin (%2,3) 1 yıldan daha uzun süre önce doktora başvurdukları saptanmıştır (Şekil-8).



Şekil-8. Son 10 Yıl İçinde Hiçbir Aşı Yaptırmayanların En Son Doktora Başvuru Zamanlarının Dağılımı

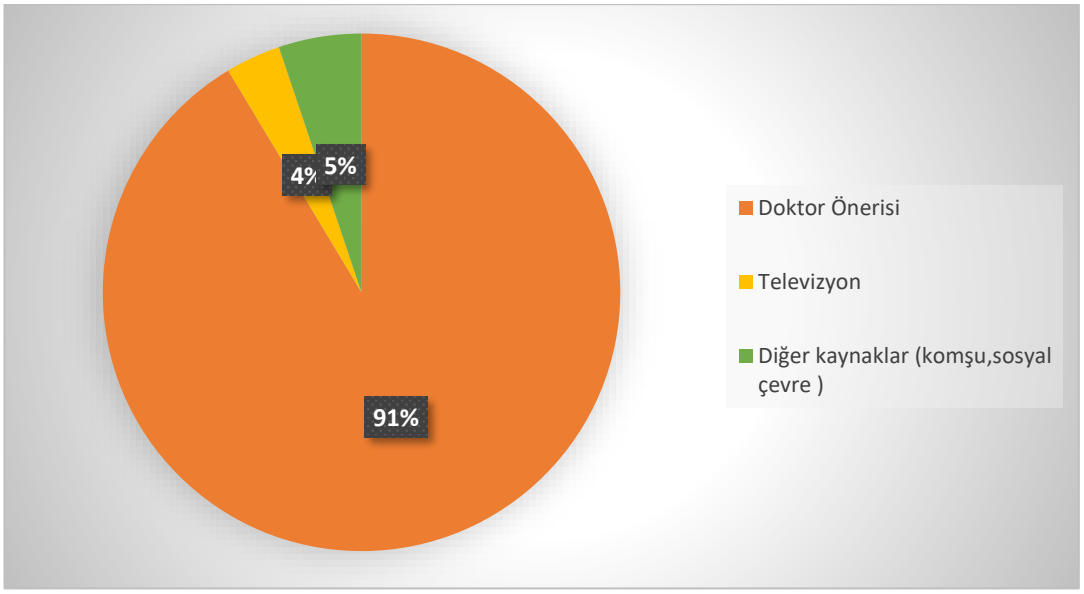
Hepatit B aşısı yaptırma durumu sorulduğunda; yalnızca 58 (%9.3) hasta daha önce Hepatit B aşısı olmuşken, 569 (%90.7) hasta daha önce Hepatit B aşısı yaptırmadığını belirtmiştir. Hepatit B aşısı yaptırmayanların neden yaptırmadıkları sorulduğunda 539 (%94,7) hasta 'şeker hastalarının Hepatit B aşısı yaptırması gerektiğini bilmiyorum' cevabını vermiştir. 18 (%3,2) hasta 'Hepatit B aşısı yaptırmama gerek olmadığını düşünüyorum'; 9 (%1,6) hasta 'aşının zararlı olduğunu düşünüyorum'; 3 (%0,5) hasta da diğer nedenlerle (aşı olmaktan-iğneden korktuğum için vb.) aşı olmadığı cevabını vermiştir.

Olguların Hepatit B aşısını yaptırmama nedenlerinin dağılımları Şekil-9'da gösterilmiştir.



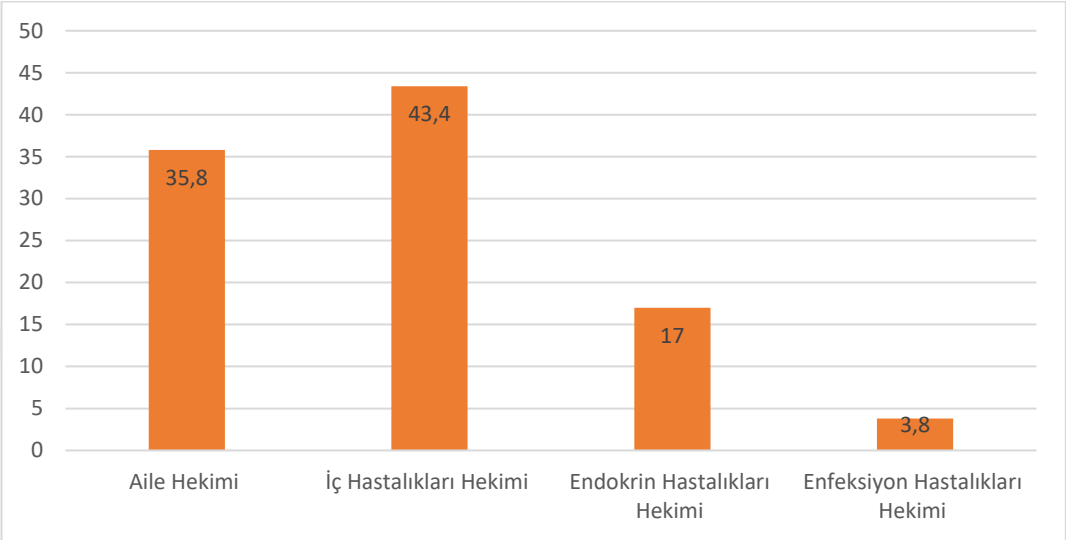
Şekil-9. Olguların Hepatit B Aşısını Yaptırmama Nedenlerinin Dağılımları

Daha önce Hepatit B aşısı olan 58 hastanın bilgi kaynağı sorgulandığında; hastaların 53'ü (%91.4) doktor önerisiyle, 2'si (%3.4) televizyondan, 3'ü (%5.2) diğer kaynaklardan (komşu, sosyal çevre vb.) edindiği bilgi ile aşı olduğunu belirtmiştir (Şekil-10).



Şekil-10. Daha önce Hepatit B aşısı Olan Hastaların Bilgi Kaynaklarının Dağılımı

Bilgi kaynağı doktor olanların bilgi aldığı doktorların %35.8'i aile hekimi, %43.4'ü iç hastalıkları hekimi, %17'si endokrin hastalıkları hekimi, %,3.8'i enfeksiyon hastalıkları hekimidir (Şekil-11).



Şekil -11. Bilgilendirmeyi Yapan Doktorların Dağılımı

Daha önce Hepatit B aşısı olan 58 hastanın %32,8'i aşıyı 0-5 yıl arasında, %25,9'u 6-10 yıl arasında, %32,8'i 11-15 yıl arasında, %3,4'ü 16-20 yıl arasında ve %5,2'si 20 yıldan daha önce yaptırmıştır. Hastaların %58,6'sı aşıyı sağlık ocağında olmuşken, %41.4'ü hastanede olmuştur (Tablo-11).

Tablo-11. Hepatit B Aşısı Olan Hastaların Aşı Olma Zamanları ve Aşı Oldukları Yer

		N	%
Hepatit B aşısı yaptırma zamanı (n=58)	**0-5 yıl**	19	32,8
	6-10 yıl	15	25,9
	11-15 yıl	19	32,8
	16-20 yıl	2	3,4
	>20 yıl	3	5,2
Hepatit B aşısını yaptırdığı yer (n=58)	**ASM (sağlık ocağı)**	34	58,6
	Hastane	24	41,4

Kadın hastaların 31'i (%8,3) Hepatit B aşısı olmuşken, 344 (%91,7) kadın hasta Hepatit B aşısı olmamıştır. Erkek hastaların 27'si (%10,7) aşı olmuşken, 225'i (%89,3) Hepatit B aşısı olmamıştır. Cinsiyet olarak karşılaştırıldığında kadınlar ve erkekler arasında Hepatit B aşısı yaptırma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Ki-Kare Test **p:0,300; p>0,05**) (Tablo-12).

Tablo-12. Cinsiyet ve Hepatit B Aşısı Yaptırma Durumu

		Hepatit B aşısı yaptırma durumu	
		Evet	**Hayır**
		n (%)	**n (%)**
Cinsiyet	**Kadın**	31 (%8,3)	344 (%91,7)
	Erkek	27 (%10,7)	225 (%89,3)
	p	**0,300**	

*Ki-Kare Test (*p<0.05 anlamlı)*

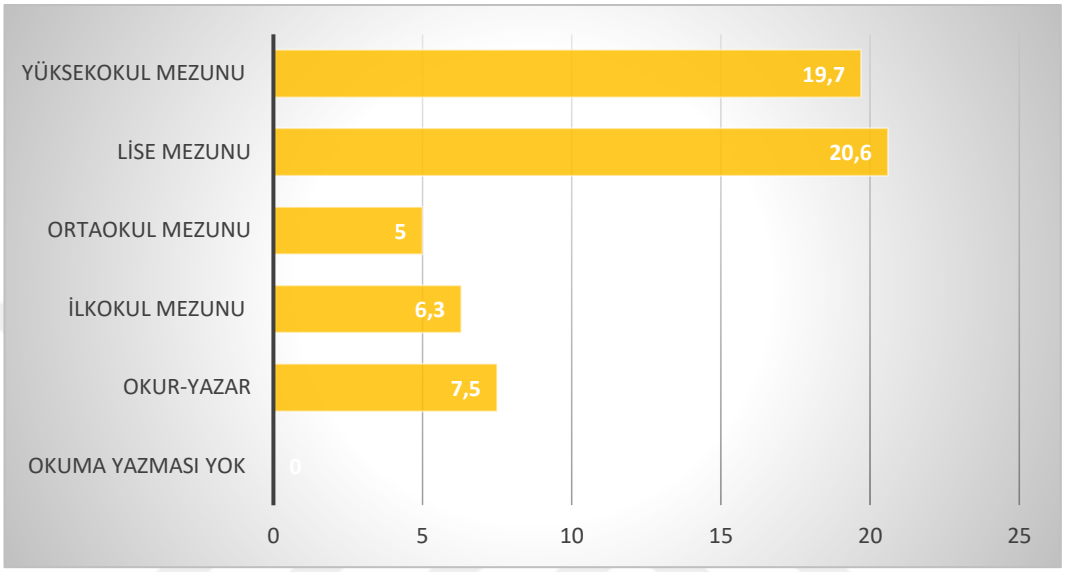
Öğrenim durumuna göre Hepatit B aşısı yaptırma durumuna bakıldığında; okuma yazması olmayanlarda oran 0 (%0) iken, okur-yazar olanlarda %7.5, ilkokul mezunlarında %6.3, ortaokul mezunlarında %5, lise mezunlarında %20.6 ve yüksekokul mezunlarında aşılanma oranı %19.7 olarak saptanmıştır (Tablo-13).

Tablo-13. Öğrenim Durumuna Göre Hepatit B Aşısı Yaptırma Durumlarının Değerlendirilmesi

		Hepatit B aşısı yaptırma durumu	
		Evet	**Hayır**
		n (%)	**n (%)**
Öğrenim Durumu	**Okuma yazma yok**	0 (%0)	60 (%100)
	Okur-yazar	3 (%7,5)	37 (%92,5)
	İlkokul mezunu	19 (%6,3)	285 (%93,8)
	Ortaokul	3 (%5)	57 (%95)
	Lise	20 (%20,6)	77 (%79,4)
	Yüksekokul	13 (%19,7)	53 (%80,3)
	p	**0,000***	

*Ki-Kare Test *p<0.05*

Okuma yazması olmayan hastalarda Hepatit B aşısı yaptırma oranının 'sıfır' olması dikkat çekici bir bulgudur. Hastaların öğrenim durumu ve Hepatit B aşısı yaptırma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Ki-Kare Test **p:0,000; p<0,05**) (Şekil-12)



Şekil-12. Öğrenim Durumuna Göre Hepatit B Aşısı Yaptırma Oranları

Diyabet sürelerine göre Hepatit B aşısı yaptırma oranları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (**p:0,236; p>0,05**) (Tablo-14).

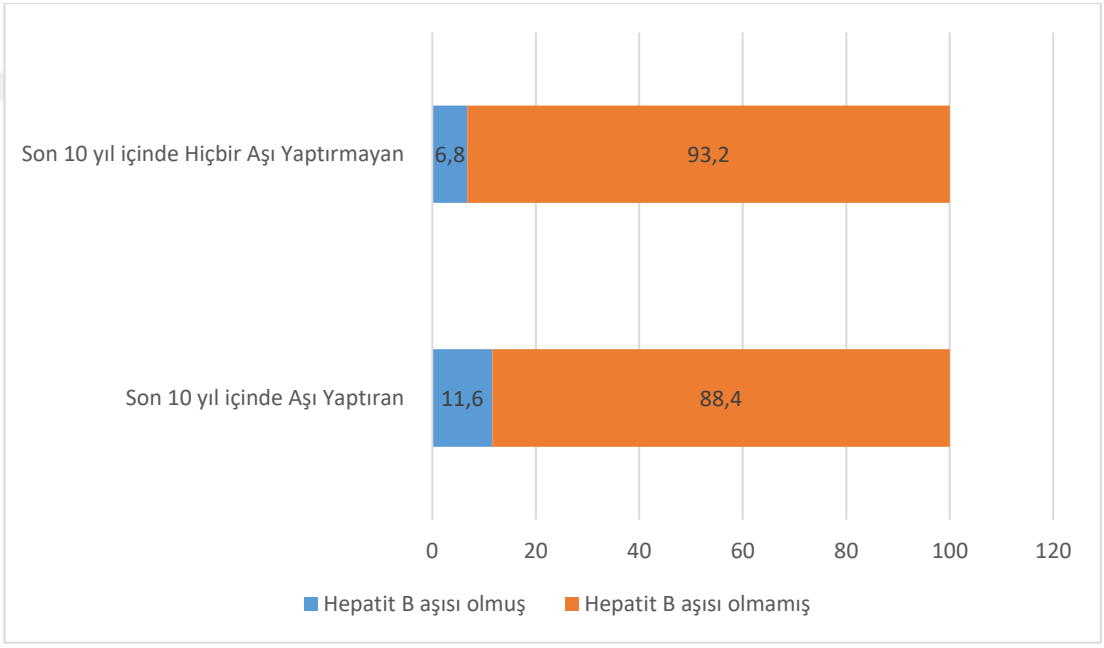
Tablo-14. Diyabet Süreleri ve Hepatit B Aşısı Yaptırma Durumu

		Hepatit B aşısı yaptırma durumu	
		Evet	**Hayır**
		n (%)	**n (%)**
Diyabet süresi	**0-5 yıl**	25 (%12,7)	172 (%87,3)
	6-10 yıl	13 (%7,3)	164 (%92,7)
	11-15 yıl	11 (%10,5)	94 (%89,5)
	16-20 yıl	5 (%6,6)	71 (%93,4)
	20 yıldan fazla	4 (%5,6)	68 (%94,4)
	p	**0,236**	

Ki-Kare Test **p<0.05*

Son 10 yıl içinde herhangi bir aşı yaptıranların %11.6'sı Hepatit B aşısı yaptırmış olup, bu oran son 10 yıl içinde hiçbir aşı yaptırmayan hastalarda %6.8 olarak saptanmıştır. Son 10 yıl içinde aşı yaptıran ve yaptırmayan hastalar arasında Hepatit B aşısı yaptırma durumları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Ki-Kare Test **p:0,041; p<0,05**).

Son 10 yıl içinde aşı yaptırma durumuna göre Hepatit B aşısı olma oranları Şekil-13'de gösterilmiştir.



Şekil-13. Son 10 Yıl İçinde Aşı olma Durumuna Göre Hepatit B Aşısı Olma Durumu

Hepatit B aşısı hakkında bilgilendirildikten sonra aşı olmak isteme durumları sorgulandığında; hastaların 544'ü (%95,6) Hepatit B aşısı hakkında bilgi aldıktan sonra aşı olmak isterken, 25'i (%4,4) istememektedir .

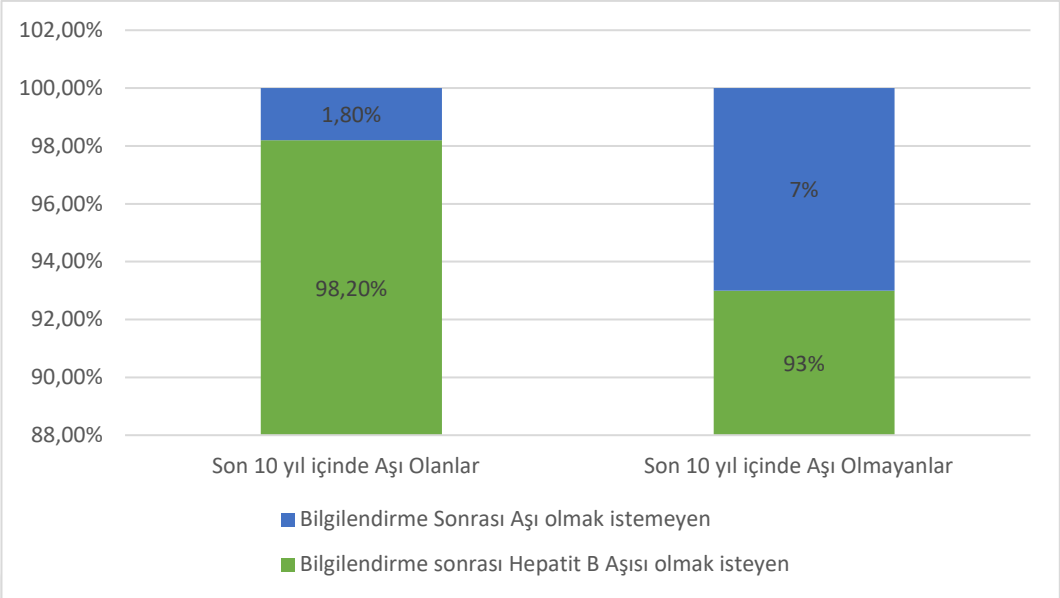
Bilgilendirme sonrası hastaların Hepatit B aşısı olmak isteme durumu Tablo-15'te gösterilmiştir.

Tablo-15. Bilgilendirme Sonrası Hepatit B Aşısı Olmak İsteme Durumu

		n	%
Hepatit B aşısı hakkında bilgi aldıktan sonra aşı olmak isteme durumu (n=569)	**Evet**	544	95,6
	Hayır	25	4,4
Son 10 yıl içinde aşılanma (n=627)	**Evet**	320	51
	Hayır	307	49

Hastaların 320'si (%51) son 10 yıl içinde herhangi bir aşı yaptırmışken; 307'si (%49) hiçbir aşı yaptırmamıştı. Bilgi verilen hastaların bilgilendirme sonrası Hepatit B aşısı yaptırma isteklerine bakıldığında, son 10 yıl içinde aşı yaptıranların %98.2'si Hepatit B aşısı olmak isterken, son 10 yıl içinde hiçbir aşı yaptırmayanların ise %93'ü Hepatit B aşısı olmak istemiştir. Son 10 yıl içinde aşı olmayanların bilgilendirme sonrası aşı olma isteği, son 10 yıl içinde aşı olanlara göre daha düşük saptanmıştır. Karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (Continuity (Yates) Düzeltmesi **p:0,005; p<0,05**).

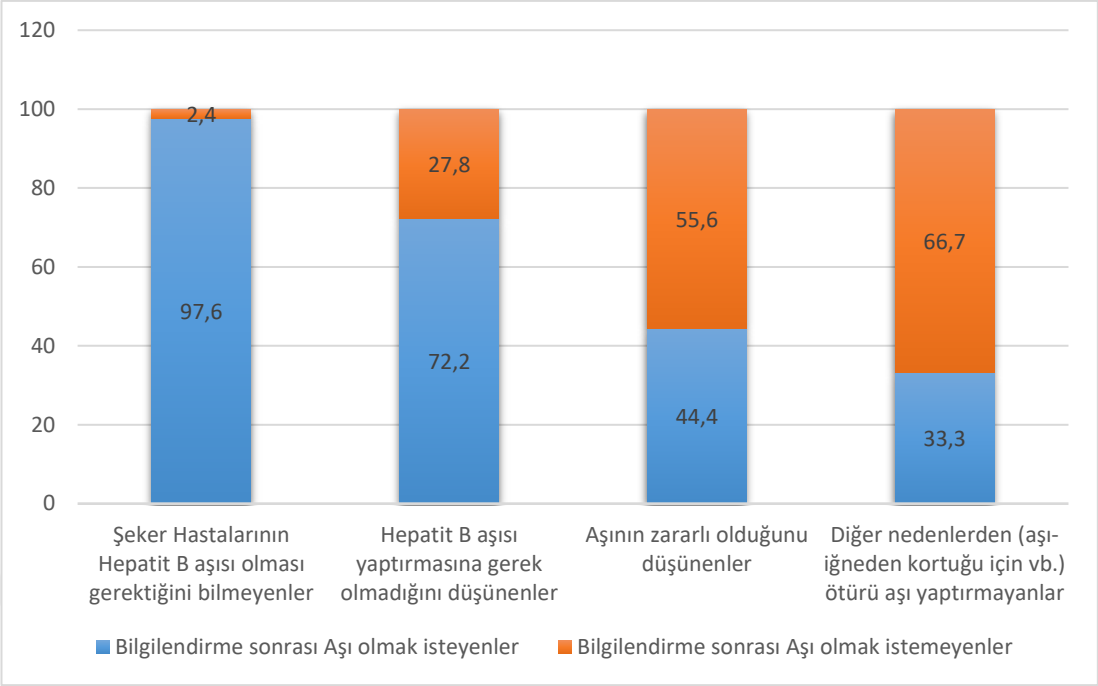
Son 10 yıl içinde aşı olma durumuna ve bilgilendirme sonrası Hepatit B aşısı olma isteği Şekil-14'te gösterilmiştir.



Şekil-14. Son 10 yıl içinde Aşı Olma Durumuna Göre Bilgilendirme Sonrası Hepatit B Aşısı Yaptırma İsteği

Daha önce Hepatit B aşısı olmamış hastaların aşı yaptırmama nedenleri ve bilgi verildikten sonra aşı olmak isteme durumları değerlendirildiğinde; şeker hastalarının Hepatit B aşısı yaptırması gerektiğini bilmediği için Hepatit B aşısı olmayanların %97.6'sı, Hepatit B aşısı yaptırmasına gerek olmadığını düşünenlerin %72.2'si, aşının zararlı olduğunu düşünenlerin %44.4'ü, diğer nedenlerle yaptırmayanların %33.3'ü Hepatit B aşısı hakkında bilgi aldıktan sonra aşı olmak istemekte olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (Fisher Freeman Halton Test **p:0,000; p<0,05**) .

Hastaların Hepatit B aşısı yaptırmama nedenleri ve bilgi aldıktan sonra Hepatit B aşısı olmak isteme durumları Şekil-15'te gösterilmiştir.



Şekil-15. Hepatit B Aşısı Yaptırmama Nedenleri ve Bilgi Aldıktan Sonra Aşı Olmak İsteme Durumu

Bilgilendirme sonrası aşı olmak isteyen ve aşı öncesi serolojik markerlarına bakılan 544 hastadan 75 (%13,7) hastanın enfeksiyonu geçirdiğini bilmediği halde aslında enfeksiyonu geçirip bağışıklık kazandığı tespit edildi (Anti-HBc IgG(+), Anti-HBs (+)). Daha önce Hepatit B aşısı olduğunu bilmeyen ya da hatırlamayan 26 (%4,7) hasta ise aşılanmış ve bağışıklık kazanmış seroloji sonucuna sahipti (anti-HBs (+), anti-HBc IgG (-)). 5 (%0,9) hastada ise HBs Ag ve Anti-HBc IgG pozitifliği saptandı. HBs Ag pozitifliği saptanan 5 hasta, daha önce hepatit B enfeksiyonu taşıyıcısı olduğunu bilmiyordu. Bu hastaların sonraki takiplerinde bakılan sonuçlarında HBV DNA düzeylerinde pozitiflik saptandı. 3 hastanın HBV DNA düzeyleri; 95,87,30 IU/ml olarak ölçüldü, diğer 2 hastanın HBV DNA düzeyi de <10 IU/ml şeklinde düşük pozitif geldi. Hastaların hepsinin HBe Ag'leri negatifti. 1 hastada hafif transaminaz (ALT:51) yüksekliği ve KC USG'de grade 3 hepatosteatoz saptandı. Diğer 4 hastanın transaminaz değerleri normaldi. Bu hastalar inaktif Hepatit B taşıyıcısı olarak düşünülüp enfeksiyon hakkında bilgilendirildi, aynı evde yaşayan aile bireyleri ve yakınlarının aşılanması konusunda uyarıldı. Hastalara düzenli takibe gelmeleri ve enfeksiyon hastalıkları kontrolü önerildi.

Hastaların takibi esnasında 8 (%1,47) hastada izole anti-HBc IgG pozitifliği saptandı. Gizli enfeksiyonu dışlamak için bakılan HBV DNA ve diğer serolojik belirteçler negatif olarak sonuçlandı. Yeterli immün cevabın oluşmadığı düşünülen bu hastalar da aşı birimine yönlendirildi.

Bilgilendirme sonrası aşı olmak isteyen 544 hastadan 75 (%13,7)'i enfeksiyonu geçirdiği, 26 (%4,7)'sı daha önce aşılandığı, 5 (%0,9) hasta da Hepatit B taşıyıcısı olduğu için 438 hasta aşı birimine yönlendirildi. Çalışmanın 3 aylık süresi sonunda sistemden bakıldığında, bilgilendirme sonrası Hepatit B aşısı olmak isteyip yönlendirilen hastalardan 369 hastanın Hepatit B aşısı yaptırdığı tespit edildi. Bilgilendirme sonrası aşı olmak isteyen ve aşı birimine yönlendirilen hastaların aşılanma oranı (369*100/438) %84,2 olarak ölçüldü. Kümülatif olarak bakıldığında; bilgilendirme öncesi hastaların Hepatit B aşısı olma oranı %9,3 iken; bilgilendirme sonrası bu oranın %68,1'e ulaştığı görüldü.

TARTIŞMA

Diyabet, ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülen ve sayısı hızla artmakta olan önemli, kronik bir metabolik bozukluktur. Diyabetik bireylerde, enfeksiyon hastalıkları daha sık ve ciddi seyreder; bunun yanı sıra hipoglisemi, ketoasidoz ve koma gibi metabolik komplikasyonlara neden olabilir. Bu durum diyabetik bireylerde morbidite ve mortaliteyi arttırır (24).

Genel popülasyona kıyasla Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalar HBV enfeksiyonlarına karşı daha yüksek risk altındadır. Bu durum enfekte kan ile temas veya uygunsuz malzeme (kan şekeri ölçüm cihazı ve enfekte iğneler) kullanımına bağlı olabilir (6). Amerika'da Reilly ve arkadaşlarının 2009-2010 yılları arasında yaptığı bir çalışmada; diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, diyabetik bireylerde geçmiş veya şimdiki HBV enfeksiyonu prevalansı % 60 daha yüksek bulunmuştur (7). Yine aynı çalışmada 23-59 yaş arası diyabetik bireylerin sağlıklı popülasyona kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla akut HBV riski taşıdıkları gösterilmiştir (7). Çin'de yapılan başka bir çalışmada HBV maruziyetinin diyabetik bireylerde sağlıklı bireylere oranla anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış olup; HBV enfeksiyonu rölatif riski diyabetlilerde sağlıklı popülasyona göre %43 daha yüksek bulunmuştur (96). Türkiye'de Gülcan ve arkadaşlarının yaptığı; 630 diyabetik ve 314 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı bir çalışmada HBsAg-pozitif serolojinin (kronik Hepatit B enfeksiyonun bir belirteci olarak) hastaneye yatış öyküsü, daha uzun diyabet süresi ve insülin kullanımı ile anlamlı derecede pozitif ilişkisi ortaya konmuştur (97). Yapılan birçok çalışmadaki verilere dayanarak diyabetik bireylerde akut HBV riskiyle birlikte kronik HBV enfeksiyonu riski de artmakta; bu durum ileri dönem komplikasyonların (siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom) artışını beraberinde getirmektedir. Akut HBV enfeksiyonu geçiren diyabetik bireylerin, diyabetik olmayanlara kıyasla vaka-ölüm oranlarının da daha yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (8,9).

Erişkin diyabetik bireylerde akut ve kronik hepatit B enfeksiyonuna bağlı hospitalizasyon artmakta, beraberinde maliyet artışını getirmektedir. Amerika'da Hoerger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Hepatit B aşısının 20-59 yaş arası diyabetik hastalarda toplamda maliyeti azalttığı gösterilmiştir (11). Amerika'da 2006-

2014 yılları arasında yapılan başka bir çalışmada; sağlık hizmetlerinin kullanımı ve maliyetlerinin HBV'li diyabetik hastalarda; sadece diyabetik olanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (98). Diyabetik hastaların mevcut metabolik sorunları, hipergliseminin süresi ve kronik komplikasyonların varlığı bu hastaları enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale getirmektedir. Bu nedenle diyabetik hastaların Hepatit B gibi aşı ile önlenebilir enfeksiyonlara karşı aşılanması; bu hasta grubunda hospitilizasyon, mortalite, morbidite ve sağlık maliyeti açısından önemli bir husustur. Diyabeti olan ve olmayan bireyleri kapsayan, plasebo kontrollü randomize bir çalışmada HBV aşılaması, diyabetli bireylerde enfeksiyon riskini %10,7 den %4,1'e düşürmüştür (11). ADA (Amerika Diyabet Birliği), ACIP (Amerika İmmünizasyon Tavsiye Komitesi), Kanada Diyabet Klinik Uygulama Klavuzları Uzman Komitesi, TEMD ve TÜRKDİAB yayınladıkları rehberlerde diyabetik hastalara Hepatit B aşısını önermektedir (6,13,93,94,95). ACIP Hepatit B aşısını 19-59 yaş aralığındaki tüm diyabetik bireylere önermekte; 60 yaş ve üstü hastalarda da hekimin kanaatine göre yapılabileceğini belirtmektedir (34).

Çalışmamızda hastaların %9,3'ünün daha önce 3 doz Hepatit B aşısı olduğunu, %90,7'sinin ise daha önce hiç Hepatit B aşısı olmadığını saptadık. Brezilya'da Arrelias ve arkadaşlarının 18 yaş üstü diyabetik hastalarda yaptıkları bir çalışmada hastaların %13,7'sinin daha önce 3 doz Hepatit B aşısı olduğu, %4,7'sinin 3 doz aşıyı tamamlayamadıkları, %81,6'sının ise daha önce hiç Hepatit B aşısı olmadığı saptanmıştır (99). Amerika'da 2009 yılında yapılan benzer bir çalışmada ise diyabetik hastaların %16,3'ünün Hepatit B aşısı yaptırdığı, %63,9'unun ise hiç yaptırmadığı saptanmıştır (100). 2015 yılında Amerika'da, 2009 yılında yapılan çalışmanın devamı niteliğinde yapılmış başka bir çalışmada; Hepatit B aşısı yaptıran diyabetik bireylerin oranı %17,1 bulunmuş; oranın 2009'dakine göre hafif artması sevindirici olsa bile, hala olması gerekenden daha düşük olduğu gözlenmiştir (101). Türkiye'de Arslan ve arkadaşlarının 18 yaş üstü diyabetik bireylere yönelik yaptığı çalışmada da diyabetik hastaların daha önce Hepatit B aşısı yaptırma oranı %15,5 olarak sonuçlanmıştır (102) . Diyabetik bireylerin Hepatit B aşısı yaptırma oranı dünya genelinde istenilen değerin çok altındayken ; çalışmamızda da görüldüğü gibi Türkiye'de bu oran, dünyaya kıyasla daha da düşüktür. Yapılan bazı çalışmalar

Türkiye'de genel popülasyon ve diyabetli hastalarda aşılanma oranlarının gelişmiş ülkelere göre daha düşük olduğunu göstermektedir (2).

Diyabet tipi bilgisine hastaların %67 si 'diyabet tipimi bilmiyorum' şeklinde cevap vermiştir. Bu durum hastaların kronik bir hastalık olan diyabeti yeterince bilmedikleri ve öğrenmediklerini, doktorların yoğun hasta yükü ve kısıtlı zaman içinde hastalara detaylı bilgi veremediklerini düşündürmüştür .

Çalışmamızda hastaların öğrenim durumları ve Hepatit B aşısı yaptırma oranları karşılaştırıldığında aralarında istatiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu , aşılanma oranın eğitim seviyesi ile doğru orantılı olarak arttığını tespit ettik. Özellikle okuma yazması olmayan hastaların hiçbirinin Hepatit B aşısı yaptırmamış olması dikkat çekici bir bulguydu. Çalışmamızla benzer sonuçlar Brezilya'da yapılan bir çalışmada da saptanmış; dahil edilen olgulardan, hiç eğitim almamış olanların Hepatit B aşısı olma oranı 'sıfır' olarak tespit edilmiştir(99). Brezilya ve ABD'de yapılan çalışmalarda aşılanma oranlarının eğitim seviyeleri ile doğru orantılı olarak arttığı; yüksek eğitim seviyesine sahip bireylerde aşılanma oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (99,100). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da Hepatit B aşısı yaptıran hastalar incelendiğinde eğitim seviyesi arttıkça aşı yaptırma oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir (102). Yaptığımız çalışma, ülkemiz ve dünyadaki benzer çalışmalarda da görüldüğü gibi eğitim seviyesinin aşılanma oranını arttırıyor olması; eğitimin diğer birçok alanda olduğu gibi sağlık alanında da bilgiye erişim ve farkındalık açısından olumlu katkılarını açık şekilde ortaya koymaktadır.

Hastaların cinsiyetleri ve HBV aşısı olma durumlarına baktığımızda aralarında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Ayrıca diyabet süresinin uzunluğu ile HBV aşısı olma durumu arasında da anlamlı bir farklılık saptamadık. Bu konuda ülkemizde ve dünyadaki veriler korelasyon göstermiştir. Brezilya'da yapılan çalışmada da cinsiyet ve diyabet süresinin uzunluğu ile HBV aşısı olma durumu arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (99). ABD'de yapılan bir çalışmada cinsiyet ile aşı olma durumu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (100).

Son 10 yıl içinde hiçbir aşı olmayan hastaların doktora başvuru zamanına bakıldığında; hastaların büyük çoğunluğunun (%72,3) son 3 ay içinde, tamamına yakının ise (%97,7) son 1 yıl içinde doktor başvurusu olduğunu saptadık. Doktora düzenli ve sık sık giden hastaların son 10 yıl içinde hiç aşı olmamış olması, hekimlerin

aşı önerme ve yönlendirme konusundaki eksikliğini göstermiştir. Bu sonuç; diyabetik hastaların kontrollerinde sıklıkla diyabet ve ek hastalıkların tedavisine odaklanılmasının aşılanma konusunda öneride bulunmayı geri planda bıraktığını düşündürmüştür. Son 10 yıl içinde hiç aşı yaptırmayanların Hepatit B aşısı yaptırma oranına bakıldığında, son 10 yıl içinde aşı yaptıranlardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca bu hasta grubuna bilgilendirme sonrası Hepatit B aşısı olma isteği sorulduğunda ise; son 10 yıl içinde aşı olanlara göre daha düşük oranda aşı yaptırmak istemişlerdir. Son 10 yıl içinde aşı yaptıranlar ve yaptırmayanlar karşılaştırıldığında; hem daha önce Hepatit B aşısı olma oranı hem de bilgilendirme sonrası Hepatit B aşısı olma isteği arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu sonuç aynı zamanda son yıllarda yaygınlaşan aşı karşıtlığının hastalar üzerindeki etkisini de açıkça göstermektedir.

Çalışmamızda daha önce Hepatit B aşısı olmayan hastalara aşı olmama nedenini sorduğumuzda % 94,7 gibi büyük bir bölümü 'şeker hastalarının Hepatit B aşısı olması gerektiğini bilmiyorum', %3,2'si 'aşı yaptırmama gerek olmadığını düşünüyorum', %1,6'sı da 'aşının zararlı olduğunu düşünüyorum' cevabını vermiştir. Bu oran bizlere diyabetik hastaların aşı konusundaki farkındalıklarının ne kadar düşük olduğunu göstermektedir. Hastaların tamamına yakını aşıyı yaptırmaları gerektiğini bilmedikleri için aşı olmamışlardır. Türkiye'de Altay ve arkadaşlarının 579 diyabetik hastada yaptığı bir çalışmada; daha önce Hepatit B aşısı olmayan hastaların nedenleri sorulduğunda en çok 'aşı yaptırmaya gerek duymuyorum' ve 'doktorlar aşı olmam gerektiğini söylememişti' cevabı alınmıştır (103). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada da diyabetik bireylerin %34,5'inin Hepatit B aşısı olması gerektiği bilgisine sahip olduğu saptanmıştır (102). Bu konu ile ilgili henüz yeterli sayıda çalışma olmamasına rağmen yapılan çalışmalarda sonuçlar diyabetik hastaların Hepatit B aşısı olması gerektiğini bilmediğini ve farkındalık oranının düşük olduğunu göstermektedir. Şüphesiz ki burada en önemli görev biz hekimlere düşmektedir. Bizlerin de bu konu ile ilgili bilgilerini güncellemesi ve hastaları bilgilendirmesi aşılanma oranlarını olumlu yönde etkileyecektir. Çalışmamız esnasında da bunun sonucunu açık bir şekilde gözlemledik. Bilgilendirme öncesi hastaların sadece %9,3'ü Hepatit B aşısı olmuşken, bilgilendirme sonrası bu oran %68,1'e yükselmiştir. Altay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hastalara Hepatit B aşısı ile ilgili bilgi

verildikten sonra aşılanma oranlarının arttığı saptanmıştır (103). ABD'de Matta ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda yaptığı bir çalışmada da bilgilendirme sonrası Hepatit B aşılanma oranlarına bakıldığında öncesine göre anlamlı derecede artış izlemiştir (104).

Çalışmamızda hastaların %9,3'ü daha önce Hepatit B aşısı yaptırmıştı. Bu hastalara aşı yaptırmalarına dair bilgi kaynaklarını sorduğumuzda %91,4'ü doktor önerisiyle, %5,2 'si çevresinden edindiği bilgiye dayanarak, % 3,4'ü de televizyondan edindiği bilgi ile aşı olduğunu belirtti. Hastaların büyük çoğunluğu doktor önerisiyle aşı olmuştu. Doktor önerisiyle aşı olanlara doktorun branşı sorulduğunda ise %43,4'ü İç Hastalıkları, %35,8'i Aile Hekimliği, %17'si Endokrin Hastalıkları,%3,8'i de Enfeksiyon Hastalıkları cevabını verdi. Türkiye'de yapılan bir çalışmada diyabetik hastaların %34,5'i Hepatit B aşısı olması gerektiği bilgisine sahipken; hastaların %90'ı bu bilgiyi doktor (%71,6) ve televizyon (%18,6)'dan edindiklerini belirtmişlerdir (102). Aynı çalışmada öneriyi yapan doktorların dağılımında Aile Hekimleri, İç Hastalıkları Uzmanları ve Endokrinologlar (sırasıyla %31,5, %19,2 ve %21,9) ön plandadır (102). ABD'de yapılan bir çalışmada doktorların diyabetik hastalara Hepatit B aşısını önerme durumları sorulduğunda yalnızca %22,9'unun aşıyı önerdiği; %77,1'inin ise herhangi bir öneride bulunmadığı saptanmıştır (104). Çalışmada Aile Hekimliği ve İç Hastalıkları klinikleri karşılaştırılmış, aşıyı önerme konusunda iki klinik arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (104). Bu çalışmada özellikle hekimlerin de aşı konusundaki farkındalığına dikkat çekilmiş, en önemli eksikliğin hekimlerin aşıyı önerme ve farkındalık konusunda olduğu vurgulanmıştır (104). Çalışmamızda bu veriyi destekler nitelikte; bilmediği için aşı olmamış hastalara bilgilendirme sonrası aşı olma isteği sorulduğunda hastaların tamamına yakını (%97,6) aşı olmak istemiştir. Bu sonuç aşıyı önermenin ve hastayı bilgilendirmenin ne kadar etkili olduğunu göstermektedir; ancak aşının zararlı olduğunu düşünenlerin bilgilendirme sonrası aşı olma isteği, bilmediği için aşı olmayanlara göre oldukça düşük bulunmuştur (%44.4). Bu sonuç günümüzde aşılara dair dolaşan kirli bilgilerin ve aşı karşıtlığının, insanları olumsuz anlamda nasıl etkilediğinin ve sağlığı tehlikeye attığının açık bir göstergesidir.

Çalışmamızın 3 aylık süresi esnasında aşı olmak isteyen 544 hastadan 75'inin (%13,7) daha önce Hepatit B virüsü ile karşılaşmış ve bağışıklık kazanmış olduğunu

gördük (anti-HBc Ig G(+),anti-HBs (+)). Bu hastalar daha önce herhangi bir klinik bulgu olmadan enfeksiyonu geçirmiş ve anti-HBs geliştirmişlerdi, ancak daha önce HBV enfeksiyonu geçirdiklerine dair bilgileri yoktu. Yine aynı hasta grubundan 26 hastanın (%4,7) anti-HBc IgG negatifken anti-HBs antikorunun pozitif olduğunu gördük. Bu hastaların daha önce aşı olmuş olabileceğini ancak enfeksiyona ya da aşıya dair bilgilerinin olmadığını düşündük. 5 hastanın (%0,9) ise hem HBs-Ag hem de anti-HBc IgG pozitifliğinin olduğunu, bu hastaların kronik Hepatit B enfeksiyonu taşıyıcısı olabileceğini düşündük. Hastaların HBV DNA seviyelerine baktığımızda düşük titrede pozitiflik saptadık, serum transaminaz seviyeleri ise normaldi. İnaktif Hepatit B taşıyıcısı olarak tespit ettiğimiz bu hastalar daha önce taşıyıcı olduklarına dair herhangi bir bilgiye sahip değildi. Daha önemlisi aynı evi paylaştıkları aile bireylerinin de böyle bir bilgisi yoktu. Hastalara ve ailelerine bilgi verip, daha önce aşılanmayan aile bireylerinin bir an önce aşılanmalarını önerdik. 8 hastada (%1,47) ise izole anti-HBc IgG pozitifliği saptadık, gizli enfekte olabileceğini düşündüğümüz bu hastaların HBV DNA'larının negatif gelmesi üzerine bu tanıyı dışladık ve hastalara aşı olmalarını önerdik. Toplamda bakıldığında hastalarımızın %16,07'sinde anti-HBc pozitifliği saptadık. Dünyada yapılan bazı çalışmalarda bizim çalışmamıza göre daha yüksek oranlarda anti-HBc pozitifliği saptanmıştır. Polonya'da diyabetik bireylerde yapılan bir çalışmada hastaların %39'unda anti-HBc pozitifliği saptanmış olup, anti-HBc'li olguların yüzdesinin yaş ve diyabet süresi ile arttığı gözlenmiştir (105). İtalya'da yapılan bir çalışmada da diyabetik bireylerdeki anti-HBc seroprevelansı kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (106). İtalya'da yapılan başka bir çalışmada ise diyabetik bireyler kontrol grubundaki kan donörleriyle karşılaştırıldığında; diyabetik bireylerdeki HBs-Ag (%7,1'e %1,6, $p<0,001$) pozitifliğinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (107). Reilly ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise diyabetik bireylerdeki anti-HBc seroprevelansı, diyabetik olmayan bireylere göre %60 daha yüksek bulunmuştur (7). Bu sonuçlar diyabetik hastalarda Hepatit B taşıyıcılığı, kronik HBV enfeksiyonu ve ileri dönem riskler açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

5. SONUÇ

Diyabet; ömür boyu takip ve bakım gerektiren kronik, metabolik bir bozukluk olmakla beraber dünyada önemi katlanarak artan önemli bir sağlık problemidir. Diyabetik hastalarda metabolik komplikasyonların yanı sıra araya giren enfeksiyonlar bu hastaların morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır. Diyabetik bireyler normal popülasyona göre daha yüksek Hepatit B enfeksiyonu riskine sahiptir. HBV' nin neden olduğu akut ve kronik Hepatit B enfeksiyonu bu hasta grubunda artmış hospitalizasyon, mortalite ve morbidite nedenidir. Bu nedenle ulusal ve uluslararası birçok rehberde diyabetik hastaların Hepatit B enfeksiyonuna karşı HBV aşısı ile korunması önerilmektedir.

Dünya genelinde diyabetli bireylerin Hepatit B aşısı yaptırma oranları hedeflenen değerlerin çok altındayken, ülkemizdeki diyabetli bireylerin HBV aşısı yaptırma oranları dünyadaki oranlardan daha düşüktür. Yaptığımız çalışmanın sonucunda diyabetik hastaların HBV aşısı olma oranını oldukça düşük saptadık. Çalışmamız esnasında diyabetik hastaların HBV enfeksiyonuna, risklerine ve uzun dönem etkilerine, HBV aşısı olmaları gerektiğine dair gerekli bilgi ve farkındalığa sahip olmadıklarını gözlemledik. Hastaların çoğu HBV enfeksiyonu için daha riskli olduklarından ve aşılanmaları gerektiğinden haberdar değildi. Hastalara yaptığımız bilgilendirme sonrasında aşılanma oranlarında gördüğümüz anlamlı artış ise oldukça sevindiriciydi. Aşılanma oranlarında gördüğümüz bu artış , hastaların aşı konusunda bilgi ve eğitim ihtiyacı olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Bu durum aşılanma konusunda hekimlere büyük bir görev düştüğünü göstermektedir. Hastalar kadar biz hekimlerin de aşı konusunda bilgi ve farkındalığının artması aşılanma oranlarının artmasını sağlayacaktır. Dünyada yapılan benzer birçok çalışmada da hekimlerin aşı hakkında farkındalığının artması ve doktor önerisinin Hepatit B aşılanma oranlarını arttırdığı gösterilmiştir.

Hekimler olarak, kısıtlı poliklinik sürelerinde bu hastaların diyabetten doğan problemlerine ve kan şekeri regülasyonlarına odaklanmaktayız. Diyabetik hastaların kapsamlı olarak değerlendirilip aşı hakkında bilgilendirilmesi, poliklinik şartlarının ve zaman kısıtlılığının düzenlenmesinin aşılanma oranlarını arttıracağı düşüncesindeyiz. Kronik hastalıklarla mücadele ederken hastalara koruyucu sağlık hizmetlerini sunmak ve bireyleri eğitmek; bu hastalıklarla daha kolay mücadele etmemizi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al.IDF Diabetes Atlas:Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Research and Clinical Practice 2018;138:271-81.
2. Satman, I., et al., Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol, 2013; 28: 169-80.
3. Delamaire, M., et al., Impaired leucocyte functions in diabetic patients. Diabet Med, 1997; 14: 29-34.
4. Ljubic S,Balanchadran A,Pavlic- Renar I, et al.Pulmonary infections in diabetes mellitus.Diabetologia Crotis 2004;33-4:115-17.
5. World Health Organization.Hepatitis B. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis (Erişim tarihi :15.02.2020)
6. American Diabetes Association. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbities: Standards of medical care in diabetes 2019.Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):34-45. Erişim adresi: https//doi.org/10.2337/dc19-S004. (Erişim tarihi: 15.02.2020)
7. Reilly M.L.,Schillie SF,Smith E, et al. Increased risk of acute hepatitis B among adults with diagnosed diabetes mellitus. J Diabetes Sci Technol, 2012;6: 858-66.
8. Kirkman M.S.,Schaffner W. Another shot to protect people with diabetes: Add hepatitis B vaccination to the checklist.Diabetes Care 2012;35:941-42
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP).MMWRMorb Mortal Wkly Rep 2011;60:1709–1711.
10. EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019. http://ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri. (Erişim Tarihi: 15.02.2020)
11. Hoerger, T.J., et al., Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination in adults with diagnosed diabetes. Diabetes Care, 2013; 36: 63-9.
12. Group, A.A.I.W., et al., Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedule for adults aged 19 years and older--United States, 2013. MMWR Surveill Summ, 2013. 62 Suppl 1: p. 9-19.
13. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) DiabetesMellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019. 12.Baskı,Bayt Yayınları, Ankara, 2019. Erişim Adresi:http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190819095854-2019tbl_kilavuzb48da47363.pdf (Erişim Tarihi:15.02.2020)
14. Harrison's Principles of Internal Medicine, Seventeenth Edition, Türkçe, Kısım 15, Bölüm 1, 338 Diabetes Mellitus.
15. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow- up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160–7.
16. ADA. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S13-S27

17. Langer O. Management of gestational diabetes. Clin Obstet Gynecol 1999;93:978- 82.
18. Hadden D. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective. Diabet Med 2001;18:960-4.
19. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. Diabetes Metab 2006;32:140-6.
20. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. Diabet Med. 2000;17:26-32.
21. Rey E, Hudon L, Michon N, et al. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. Clin Biochem 2004;37:780-4.
22. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM) FEMS Immunol Med Microbiol. 1999;26:256–65.
23. Mohan V, Unnikrishnan R, Thomas N, Bhansali A, Wangnoo S K, Thomas K. Pneumococcal infections and immunization in diabetic patients. J PostgradMed 2011;57:78-81.
24. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C, Infections in patients with diabetes mellitus:Areview of pathogenesis, 2012 Mar;16 Suppl 1: 2-30.
25. Peleg AY, Weerarathna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: Pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. Diabetes Metab Res Rev. 2007;23:3–13.
26. Geerlings SE, Brouwer EC, Van Kessel KC, Gaastra W, Stolk RP, Hoepelman AI. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. Eur J Clin Invest. 2000;30:995–1001.
27. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. Immunol Cell Biol 2007;85:16–23.
28. Gish RG, Given BD, Lai CL, et al. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. Antiviral Res 2015;121:47–58.
29. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. Semin Liver Dis 1991;11:73–83.
30. Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK, Ling CM, Frösner GG, Deinhardt F. Viral hepatitis, type B. Studies on natural history and prevention re-examined. N Engl J Med 1979;300:101–6.
31. Global Hepatitis Report, 2017. World Health Organization Erişim adresi:http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/ (Erişim tarihi: 15.02. 2020)
32. TozunN, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, AkarcaU, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study.Clin Microbiol Infect 2015;21:1020-1026.
33. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age andregi on-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC Infect Dis 2011;11:337.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of Hepatitis B Virüs İnfection in the United States : Recommendations of the Advisory

Committee on İmmunization Practices(ACIP). MMWRMorb Mortal Wkly Rep. 2018 Jan 12; 67(1): 1–31.
35. CDC. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep 2001;50(No. RR-11):1–52.
36. Preboth M. PHS guidelines for management of occupational exposure to HBV, HCV and HIV: management of occupational blood exposures. Am Fam Physician 2001;64:2012–4.
37. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. Lancet 1981;317:550–1.
38. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection. Transfus Clin Biol 2004;11:18–25.
39. CDC. Viral hepatitis statistics and surveillance. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2017. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/ (Erişim tarihi:15.02. 2020)
40. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al.; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep 2005;54(No. RR-16):1–31.
41. CDC. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Inactivated hepatitis B virus vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982 ;31:317–22, 327–8.
42. Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. World J Gastroenterol. 2010;16:5042-6.
43. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, Eidelman AI, American Academy of Pediatrics Section on B. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2005;115:496-506.
44. Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet 2014;384:2053–63.
45. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023 Ankara, 2018 Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1102 ISBN : 978-975-590-688-1 Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_TR.pdf (Erişim Tarihi: Şubat 2020)
46. Dienstag JL. Immunopathogenesis of the extrahepatic manifestations of hepatitis B virus infection. Springer Semin Immunopathol 1981;3:461–72.
47. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet 1983;322:1099–102.
48. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, Hall AJ, Whittle HC. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. Proc Biol Sci 1993;253:197–201.

49. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. Clin Infect Dis 1995;20:992–1000.
50. Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM, et al. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1991;163:454–7.
51. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al.; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. MMWR Recomm Rep 2006;55(No. RR-16):1–33.
52. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet 1981;318:1129–33.
53. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. Int J Epidemiol 2005;34:1329–39.
54. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. Arch Intern Med 1990;150:1051–4.
55. Nakil Sayıları-TTDIS Karar Destek Sistemi. Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı. Erişim adresi: https://organkds.saglik.gov.tr/KamuyaAcikRapor.aspx?q=organ nakli (Erişim tarihi: Şubat 2020)
56. Pondé RA. Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;32:461–76.
57. Pondé RA, Cardoso DD, Ferro MO. The underlying mechanisms for the 'anti-HBc alone' serological profile. Arch Virol 2010;155:149–58.
58. Franks AL, Berg CJ, Kane MA, et al. Hepatitis B virus infection among children born in the United States to Southeast Asian refugees. N Engl J Med 1989;321:1301–5.
59. Mortensen E, Kamali A, Schirmer PL, et al. Are current screening protocols for chronic hepatitis B virus infection adequate? Diagn Microbiol Infect Dis 2016;85:159–67.
60. Calisti G, Herman O, Powley M, Haque T. Persistence of hepatitis B surface antigen in blood in a chronic haemodialysis patient following vaccination booster. BMJ Case Rep 2014;2014(jun 10).
61. Akhan S, Aynıoğlu A, Çağatay A, et al. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014;27(Özel Sayı 1):2-18.
Erişim adresi: https://www.klimikdergisi.org/content/files/sayilar/91/buyuk/2-18.pdf (Erişim tarihi:17.02.2020)
62. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12(1): 16-26.
63. Mason WS, Litwin S, Xu C, Jilbert AR. Hepatocyte turnover in transient and chronic hepadna virus infections. J Viral Hepat. 2007; 14(1): 22-8.

64. Wieland SF, Vega RG, Müller R, et al. Searching for interferon-induced genes that inhibit hepatitis B virus replication in transgenic mouse hepatocytes. J Virol. 2003; 77(2): 1227-36.
65. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. J Hepatol. 2003; 39(1): 36-42.
66. Iannacone M, Sitia G, Ruggeri ZM, Guidotti LG. HBV pathogenesis in animal models: recevent advances on the role of platelets. J Hepatol. 2007; 46(4): 719-26.
67. Maini MK, Boni C, Ogg GS, et al. Direct ex vivo analysis of hepatitis B virus-spesific CD8(+) T cell associated with the control of infection. Gastroenterology.1999; 117(6): 1386-96.
68. Değertekin B. Hepatit B patogenezi, doğal seyri ve kliniği. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi. 2010; 3(1): 45-52.
69. Altındiş M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. In: Tabak F, Tosun S, eds. Viral Hepatit 2013. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 161-80.
70. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. MMWR Recomm Rep 2013;62(No. RR-10):1–19.
71. Lok AS. Serologic diagnosis of hepatitis B virus infection (İnternet) Waltham, MA: UpToDate, Inc.
Erişim adresi: http://www.uptodate.com/contents/serologic-diagnosis-of-hepatitis-bvirus-infection. (Erişim tarihi: 17.02.2020)
72. Sede M, Lopez-Ledesma M, Frider B, et al. Hepatitis B virus depicts a high degree of conservation during the immune-tolerant phase in familiarly transmitted chronic hepatitis B infection: deep-sequencing and phylogenetic analysis. J Viral Hepat. 2014; 21(9): 650-61.
73. Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. World J Gastroenterol. 2014; 20(30): 10395-404.
74. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12(1): 16-26.
75. McMahon BJ, Holck P, Bullkow L, Snowball M. Serological and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. Ann Intern Med. 2001; 135(9): 759-68.
76. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. Hepatology. 1988; 8(3): 493-6.
77. Okamoto H,Tsuda F, Akahane Y, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. J Virol. 1994; 68(12): 8102-10.
78. Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondery structure of the pre-genome encapsidation signal. Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91(9): 4077-81.

79. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2008; 135(4): 1192-9
80. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2008; 49(4): 652-7.
81. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012; 57(1): 167-85.
Erişim adresi: https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(12)00167-5/pdf (Erişim tarihi :18.02.2020)
82. Schillie SF, Xing J, Murphy TV, Hu DJ. Prevalence of hepatitis B virus infection among persons with diagnosed diabetes mellitus in the United States, 1999-2010. Journal of viral hepatitis. 2012;19(9):674-6.
83. Sonoki K, Yoshinari M, Iwase M, et al. Regurgitation of blood into insulin cartridges in the pen-like injectors. Diabetes Care 2001; 24:603–604.
84. Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. Gastroenterology. 2008;135(1):111-21.
85. Hsiang JC, Wong GL, Chan HL, Chan AW, Chim AM, Wong VW. Metabolic syndrome delays HBeAg seroclearance in Chinese patients with hepatitis B. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2014;40(6):716-26.
86. Huang YW, Wang TC, Lin SC, Chang HY, Chen DS, Hu JT, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients with newly diagnosed diabetes: a nationwide cohort study. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;57(12):1695-702.
87. Li Q, Li WW, Yang X, Fan WB, Yu JH, Xie SS, et al. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B. International journal of cancer. 2012;131(5):1197-202.
88. Younossi Z., Kochems K.,Ridder M., et al. Should adults with diabetes mellitus be vaccinated against hepatitis B virus? A systematic review of diabetes mellitus and the progression of hepatitis B disease, Human Vaccines & Immunotherapeutics 2017;13:2695-706.
Erişim adresi: https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1353850(Erişim Tarihi:19.02.2020)
89. Altlparmak E, Koklu S, Yalinkilic M, Yuksel O, Cicek B, Kayacetin E, et al. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. World journal of gastroenterology. 2005;11(20):3056-9.
90. Cheng YL, Wang YJ, Kao WY, Chen PH, Huo TI, Huang YH, et al. Inverse association between hepatitis B virus infection and fatty liver disease: a large-scale study in populations seeking for check-up. PloS one. 2013;8(8):e72049.
91. Thomopoulos KC, Arvaniti V, Tsamantas AC, Dimitropoulou D, Gogos CA, Siagris D, et al. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis

B: a study of associated factors and of relationship with fibrosis. European journal of gastroenterology & hepatology. 2006;18(3):233-7.
92. T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Rehberi, Risk Grubu Aşılamaları Erişim adresi: https://asirehberi.saglik.gov.tr/genelgeler/risk-grubu-genelgesi (Erişim tarihi:20.02.2020)
93. Husein N.,Chetty A. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee.İnfluenza,Pneumococcal ,Hepatitis B and Herpes Zoster vaccinations. Can J Diabetes 2018;42 (Suppl.1):142-44.
94. Türkiye Diyabet Vakfı Ulusal Diyabet Konsensus Grubu Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019. Erişim Adresi: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf (Erişim Tarihi:20.02.2020)
95. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes type 1 and type 2 and adult vaccination. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html (erişim tarihi 20.02.2020)
96. Zhang X, Zhu X, Ji Y, Li H, Hou F, Xiao C, Yuan P. Increased risk of hepatitis B virus infection amongst individuals with diabetes mellitus. Biosci Rep. 2019 Mar 28;39(3). pii: BSR20181715.
97. Gulcan A, Gulcan E, Toker A, Bulut I, Akcan Y. Evaluation of risk factors and seroprevalence of hepatitis B and C in diabetic patients in Kutahya, Turkey. J Investig Med. 2008; 56(6):858-63.
98. Deshpande G, Klink AJ, Shenolikar R, Singer J, Eisenberg Lawrence DF, Krishnarajah G. Economic burden of hepatitis B infection among patients with diabetes. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2016 May 3;12(5):1132-40.
99. Arrelias CCA, Bellissimo-Rodrigues F, Lima LCL, Silva AS, Lima NKC, Zanetti ML. Hepatitis B vaccination coverage in patients with diabetes mellitus. Rev Esc Enferm USP. 2016;50(2):253-260.
100. Byrd KK, Lu P, Murphy TV. Baseline hepatitis B vaccination coverage among persons with diabetes before implementing a U.S. recommendation for vaccination. Vaccine. 2012;30(23):3376-82.
101. Villarroel MA, Vahratian A. Vaccination Coverage Among Adults With Diagnosed Diabetes: United States, 2015. NCHS Data Brief. 2016 Dec;(265):1-8.
102. Arslan IE, Altinova A., Toruner FB. Awareness of Hepatitis B, Influenza and Pneumococcal Vaccine among Diabetic Patients Gazi Medical Journal 2016; 27: 115-117.
103. Altay M., Ateş, İ., Altay, F. A., Kaplan, M., Akça, Ö., & Özkara, A. Does education effect the rates of prophylactic vaccination in elderly diabetics? Diabetes Research and Clinical Practice 2016; 120: 117–123.
104. Matta, T. J., O'Neal, K. S., Johnson, J. L., Carter, S. M., Lamb, M. M., & Planas, L. G. Interventions to improve dissemination and implementation of Hepatitis B vaccination in patients with diabetes. Journal of the American Pharmacists Association 2017; 57(2):183–187.

105. Halota W, Muszynska M, Pawlowska M. Hepatitis B virus serologic markers and anti-hepatitis B vaccination in patients with diabetes. Med Sci Monit. 2002;8(7):516–519.
106. Savagnone E, Caruso V, Mondello P, Patti S, Spicola L, Spano C. Hepatitis B virus in diabetic patients. Acta Diabetol Lat. 1980;17(3-4):207–11.
107. Sangiorgio L, Attardo T, Gangemi R, Rubino C, Barone M, Lunetta M. Increased frequency of HCV and hepatitis B infection in type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. 2000;48(2):147–51.

EKLER

EK-1: BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Büşra Aybike Kumcu

EK-2: ANKET FORMU

S.B.Ü. FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DİYABET POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN DİYABETİK HASTALARDA
HEPATİT B AŞI FARKINDALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ ANKET FORMU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Değerli katılımcı,

'Diyabet Polikliniğine Başvuran Diyabetik Hastalarda Hepatit B Aşı Farkındalığının Değerlendirilmesi' konusunda bir çalışma yürütmekteyiz. Şeker hastaları mikrobik hastalıklara daha kolay yakalanmakta ve bu hastalarda mikrobik hastalıklar daha ağır seyretmektedir. Aynı zamanda mikrobik hastalıklar şeker düzenini de bozmaktadır. Hepatit B virüsü insanlarda sarılık, karaciğer yetmezliği, siroz, karaciğer kanseri gibi birçok hastalığa yol açabilen; insandan insana kan yolu, vücut sıvıları ve bunlarla temas etmiş yüzeyler aracılığı ile bulaşabilen bir mikroptur. Aşı ile bu mikrop ile oluşan hastalıklar önlenebilmekte ve azaltılabilmektedir. Şeker hastalarının bu mikroba karşı aşı yaptırması genel bir sağlık önerisidir. Bu çalışmada şeker hastalarının bu mikroba karşı aşı yaptırma durumu ve aşı hakkında bilgi durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları aşılamanın yaygınlaştırılması konusunda yol gösterici olacaktır. Bu çalışmada sizden sadece 14 sorudan oluşan ve yaklaşık 5 dakikanızı alacak bir anket doldurmanız istenmektedir. Bu çalışma size ve kurumunuza ek bir mali yük getirmeyecek, sizden ek bir ücret talep edilmeyecek ve size de ek bir ödeme yapılmayacaktır. Çalışma sonunda elde edilen bilgiler sadece bilimsel amaçlı kullanılacak, kimlik bilgileriniz deşifre edilmeyecektir.

Sizden istenilen her soruyu okuyarak sizin için uygun olan cevabı vermenizdir. Cevaplarınız konuyla ilgili eksikliklerin saptanmasına ve çözüm üretilmesine katkı sağlayacaktır.

□ ***Onam formunu okudum, araştırmaya katılmayı kabul ediyorum.***

1. Yaşınız: …….

2. Cinsiyetiniz:

- ☐ Kadın
- ☐ Erkek

3. Öğrenim durumunuz nedir?

- ☐ Okuma yazması yok
- ☐ İlkokul mezunuyum
- ☐ Ortaokul mezunuyum
- ☐ Lise mezunuyum
- ☐ Yüksekokul mezunuyum

4. Diyabet(Şeker) hastalığınızın tipi nedir?

- ☐ Tip 1 diyabet hastasıyım
- ☐ Tip 2 diyabet hastasıyım
- ☐ Bilmiyorum

5. Ortalama kaç yıldır diyabet(şeker) hastalığınız var?

- ☐ 0-5 yıl
- ☐ 6-10 yıl
- ☐ 11-15 yıl
- ☐ 16-20 yıl
- ☐ 20 yıldan fazla

6. Herhangi bir doktora en son ne zaman geldiniz?

- ☐ 1-2 hafta önce
- ☐ 1-3 ay önce
- ☐ 4-6 ay önce
- ☐ 1 yıl önce
- ☐ 1 yıldan fazla

7. Son 10 yıl içinde hiç aşı yaptırdınız mı?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır

8.Hepatit-B aşışı yaptırdınız mı?

☐ Evet

☐ Hayır

9. 8. Soruya yanıtınız **HAYIR** ise; Hepatit B aşısını yaptırmama nedeniniz nedir?

☐ Şeker hastalarının Hepatit B aşısı yaptırması gerektiğini bilmiyorum

☐ Hepatit B aşısı yaptırmama gerek olmadığını düşünüyorum

☐ Aşının zararlı olduğunu düşünüyorum

☐ Aşı yok denildiği için aşı olmadım

☐ Diğer(Aşı olmaktan, iğneden korktuğum için vb.)

10. Hepatit B aşısı hakkında bilgilendirildikten sonra şu an aşı olmak ister misiniz?

☐ Evet

☐ Hayır

11. 8. Soruya yanıtınız **EVET** ise, bu bilgiyi nereden öğrendiniz?

☐ Doktor önerisiyle

☐ Televizyondan

☐ Gazeteden

☐ İnternetten

☐ Diğer (komşu, çevremdeki kişiler vb.)

12. Doktor tarafından bilgilendirildiyseniz doktorun branşı (dalı) nedir?

☐ Aile hekimi

☐ İç hastalıkları hekimi

☐ Enfeksiyon hastalıkları hekimi

☐ Endokrin hastalıkları hekimi

☐ Diğer (iş yeri hekimi, diğer branş hekimleri vb..)

13. 8. Soruya yanıtınız **EVET** ise, aşıyı ne zaman yaptırdınız? …….

14. 8. Soruya yanıtınız **EVET** ise; aşıyı nerede yaptırdınız?

☐ ASM (Sağlık Ocağı) ☐ Hastane

EK-3: ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: BÜŞRA AYBİKE KUMCU

Doğum tarihi: 05/05/1991

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği / Asistan Hekim

E-posta adresi: aybike.akca14@gmail.com

Telefon: 05547643228

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte: ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Mezuniyet tarihi: 2015

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşlar: Eylül 2015- Mayıs 2016 , Giresun Espiye Devlet Hastanesi / Pratisyen Hekim