

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEPATİT B VE C VİRÜSÜ İLE ENFEKTE HASTALARIN
TEDAVİSİNDE İLAÇ KAYNAKLI SORUNLAR**

Ecz. Melda BAHAP

**Klinik Eczacılık Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA
2018**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEPATİT B VE C VİRÜSÜ İLE ENFEKTE HASTALARIN
TEDAVİSİNDE İLAÇ KAYNAKLI SORUNLAR**

Ecz. Melda BAHAP

**Klinik Eczacılık Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN**

**ANKARA
2018**

HEPATİT B VE C VİRÜSÜ İLE ENFEKTE HASTALARIN TEDAVİSİNDE İLAÇ KAYNAKLI SORUNLAR

Öğrenci: Ecz. Melda BAHAP

Danışman: Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN

Bu tez çalışması 14.08.2018 tarihinde, jürimiz tarafından 'Klinik Eczacılık Programı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Tez
danışmanı:**

Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Üye:

Prof. Dr. Mesut SANCAR

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Üye:

Dr. Öğr. Üyesi Aygin EKİNCİOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Üye:

Dr. Öğr. Üyesi Ayçe ÇELİKER

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

15 Ağustos 2018

Prof. Dr. Diclehan ORHAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

29/08/2018



Ecz. Melda BAHAP

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü tezle ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince **enstitü** veya **fakülte** tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Ecz. Melda BAHAP

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince sonsuz sabır ve güleryüzlülükle tezime değerli katkılarından dolayı, akademik bilgisiyle çalışmama ışık tutan, yönlendirmeleri ve desteğiyle araştırmacı kişiliğe bürünmemi sağlayan ve güven veren değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN'a,

Çalışmanın planlanmasından yazım aşamasına kadar her konuda, klinik tecrübeleri, önerileri, destekleri ve tezime çok değerli katkılarından dolayı hastanedeki tez danışmanım olarak kabul ettiğim değerli hocam Sayın Uzm. Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER ve Sayın Uzm. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA'ya,

Bu çalışmanın oluşturulmasında emeği geçen uzman görüşü katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Serhat ÜNAL'a,

Hacettepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniklerinde araştırmanın uygulanabilmesi için gerekli izni verdiklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Serhat ÜNAL ve Sayın Prof. Dr. Bülent SİVRİ'ye,

Çalışma süresi boyunca bana her hastayı unutmadan yönlendiren Sayın Uzm. Dr. Hayrettin KÖKLÜ ve Sayın Dr. Hayriye TOKUÇOĞLU'na,

Tezimin istatistiksel analizlerine değerli katkıları olan Sayın Dr. Duygu AYDIN'a,

Desteğiyle, ilgi ve anlayışıyla her zaman yanımda olan ve tezime değerli katkılarından dolayı başta Uzm. Ecz. Emre KARA ve çok değerli bölüm arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca maddi manevi desteğini esirgemeyen, üzerimde çok büyük emekleri olan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bahap, M., Hepatit B ve C Virüsü İle Enfekte Hastaların Tedavisinde İlaç Kaynaklı Sorunlar, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Eczacılık Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2018. Hepatit B ve C dünya çapında siroz ve hepatoselüler karsinomun önde gelen nedenidir. Düşük tanı oranı ve klinik bakım hizmetlerine zayıf erişim, hepatit B ve C ile ilişkili morbidite ve mortalite açısından büyük risk oluşturmaktadır. Hepatit B veya C ile enfekte hastalarda bilgi ve farkındalık eksikliği sıklıkla yanlış bilgilendirmeye, korunma ve tedavide yetersizliklere ve hastaların damgalanmasına yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hepatit B ve C hastalarının kullandığı ilaçlara ilişkin olarak klinik eczacı tarafından saptanan ilaç kaynaklı sorunların yönetimi, hastaların tedaviye uyuncunun iyileştirilmesi, ayrıca bu hastaların hastalık hakkındaki bilgi düzeylerinin belirlenerek eksik veya yanlış bilgiye sahip hastalara klinik eczacı tarafından yapılan bilgilendirmenin katkısının değerlendirilmesidir. Bu çalışma Ekim 2017–Nisan 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniklerinde yürütülmüştür. Hepatit B ile enfekte 149, hepatit C ile enfekte 13 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalarla başlangıçta ve 3 ay sonra görüşülerek bilgi anketi, ilaç uygunluğu ile ilaç uyuncu değerlendirme ölçekleri uygulanmıştır. Çalışmada klinik eczacı tarafından 15 hastada saptanan toplam 17 ilaç kaynaklı sorun nedeniyle hekime önerilerde bulunulmuş, bunlardan sadece biri kabul edilmemiştir. Doğrudan hastalara yapılan ilaç ile ilgili toplam 85 önerinin 7'si hariç hepsi hem hekim hem de hastalar tarafından kabul görmüş ve uygulanmıştır. Hepatit B ile enfekte hastalara bilgi anketi uygulandığında, önemli yanlış anlaşılmalarda olduğu ve hastaların damgalanma eğilimi içinde olduğu görülmüştür. İlk görüşmede doğru cevap sayısı gençlerde, gelir ve eğitim düzeyi yüksek olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). İkinci görüşmede doğru cevap sayılarında hem hepatit B hem de hepatit C ile enfekte tüm hastalarda anlamlı artışlar meydana gelmiştir ($p<0,05$). Bilgi eksikliğinin giderilmesinde ve hepatit B ve C ile mücadele hekimler ile birlikte klinik eczacıların iş birliği önemli rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: ilaç kaynaklı sorunlar, hepatit B, hastalık bilgisi, eğitim.

ABSTRACT

Bahap, M., Drug-related Problems in the Treatment of Hepatitis B and C Virus-Infected Patients, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Master Thesis in Clinical Pharmacy, Ankara, 2018. Hepatitis B and C are the leading cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. A low diagnosis rate and poor access to clinical care are a major risks in hepatitis B and C-related morbidity and mortality. Lack of knowledge and awareness in infected patients with hepatitis B and hepatitis C often leads to misinformation, missing of opportunities for prevention and treatment, and stigmatization of patients. The aim of this study was to manage the drug related problems identified by the clinical pharmacist for the drugs used by patients with hepatitis B and C, to improve the patient's treatment adherence, as well as assessing the contribution of information provided by the clinical pharmacist in the patients with the missing or incorrect information by determining the level of knowledge of these patients about the disease. This study was conducted between October 2017-April 2018 at Hacettepe University Infectious Diseases and Clinical Microbiology and Gastroenterology Outpatient Clinics. A total of 149 patients with hepatitis B and 13 patients with hepatitis C were included in the study. All patients were interviewed by clinical pharmacist and a questionnaire on disease knowledge, adherence scale and medication appropriateness index were applied at the beginning of the study and 3 months later. During the study, 17 drug related interventions for 15 patients were made by clinical pharmacist to physicians and all but one were accepted. Total of 85 interventions made directly to the patients and all of them except 7 were accepted by both the physicians and the patients. In order to assess the level of knowledge of the patients about hepatitis B, misunderstanding and tendency of stigmatization were detected. The number of correct answers were higher in youngs, patients with higher income and with higher education level during first interview ($p<0.05$). The amount of correct answers significantly increased in all patients with hepatitis B and C during the second interview ($p<0.05$). Collaboration of clinical pharmacists with physicians is important in improving the patients' knowledge and managing hepatitis B and C.

Keywords: drug-related problems, hepatitis B, disease knowledge, education.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hepatit B Virüsü	4
2.1.1. Hepatit B Epidemiyolojisi	5
2.1.2. Bulaş Yolları	7
2.1.3. HBV Enfeksiyonunun Klinik Bulguları	8
2.1.4. Akut Hepatit B	9
2.1.5. Kronik Hepatit B	9
2.1.6. Tanı	12
2.1.7. Tedavi	15
2.1.8. Tedavi Seçenekleri	17
2.1.9. Tedavi İzlemi	23
2.1.10. Korunma	24
2.1.11. Hastaların Hepatit B Bilgi Düzeyi	27
2.2. Hepatit C Virüsü	30
2.3. Hepatit Hastalarında Klinik Eczacının Rolü	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
4. BULGULAR	41

4.1. Hepatit B ile Enfekte Olan Hastalar	41
4.1.1. Tanımlayıcı Veriler	41
4.1.2. Hastaların Kullandığı İlaçlar	45
4.1.3. Tespit Edilen İlaç Kaynaklı Sorunlar ve Yapılan Öneriler	47
4.1.4. MAI ile Reçete Uygunluğunun Değerlendirilmesi	49
4.1.5. Uyunc Değerlendirmesi	49
4.1.6. Hastaların Hepatit B Hakkında Bilgi Düzeyinin Değerlendirilmesi	50
4.2. Hepatit C ile Enfekte Olan Hastalar	66
4.2.1. Tanımlayıcı Veriler	66
4.2.2 Hastaların Kullandığı İlaçlar ve Yapılan Öneriler	69
4.2.3. Hastaların Hepatit C Hakkında Bilgi Düzeyinin Değerlendirilmesi	70
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	82
7. KAYNAKLAR	84
8. EKLER	
EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu	
EK-2: Veri Toplama Formu	
EK-3: Hepatit Bilgi Düzeyi Anketi	
EK-4: İlaç Uygunluk Endeksi (MAI)	
EK-5: Etik Kurul Onayı	
EK-6: Dijital Makbuz, Orjinallik Ekran Çıktısı	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD	Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	Amerika Aşı Uygulamaları Öneri Komitesi (<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
ADV	Adefovir dipivoksil
AHB	Akut Hepatit B
AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ALT	Alanin aminotransferaz
anti-HBc	HBcAg antikoru
anti-HBe	HBeAg antikoru
anti-HBs	HBsAg antikoru
AST	Aspartat aminotransferaz
CPK	Kreatin fosfokinaz
DEA	Direkt etkili antiviraller
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DNA	Deoksiribonükleik asit
EASL	Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (<i>European Association For The Study Of The Liver</i>)
ECDC	Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (<i>The European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EIA	Enzim immün testi (<i>Enzyme immunoassay</i>)
ELISA	Enzim ilintili immün test (<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
ETV	Entekavir
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (<i>Food and Drug Administration</i>)
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı

HBcAg	Hepatit B kor antijeni
HBsAg	Hepatit B e antijeni
HBIG	Hepatit B immünglobülin
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HSK	Hepatoselüler karsinom
IFN	İnterferon
KHB	Kronik hepatit B
LAM	Lamivudin
MAI	İlaç Uygunluk Endeksi (<i>Medication Appropriateness Index</i>)
NA	Nükleozid veya nükleotid analogları
NSAİİ	Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar
NÜS	Normalin üst sınırı
PCNE	Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (<i>Pharmaceutical Care Network Europe</i>)
PegIFN	Pegile interferon
RBV	Ribavirin
rcDNA	Çift zincirli DNA
RIA	Radyoimmünoassay
RNA	Ribonükleik asit
ss	Standart sapma
SVR	Kalıcı bir virolojik yanıt
TABS	Uyunc-davranış tarama aracı (<i>Tool for Adherence Behaviour Screening</i>)
TAF	Tenofovir alafenamid
TBV	Telbivudin
TDF	Tenofovir disoproksil
VHSD	Viral Hepatitle Savaşım Derneği
TKAD	Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği

ŞEKİLLER

Şekiller	Sayfa
2.1. HBV genomun yapısı.	4
2.2. Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri.	10
3.1. Çalışmanın akış şeması.	40
4.1. Hastaların tanı alma tarihleri ve ilaca başlama tarihlerinin dağılımı.	46
4.2. Birinci görüşmede bulaş yolları ile korunma yolları sorularına verilen doğru cevap sayıları arasındaki ilişki.	54
4.3. İkinci görüşmede bulaş yolları ile korunma yolları sorularına verilen doğru cevap sayıları arasındaki ilişki.	55

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Tedavi yanıtı tanımları.	17
2.2. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların dozu ve süresi.	19
4.1. Hastalara ait demografik veriler.	41
4.2. Eşlik eden hastalık sayılarının dağılımı.	43
4.3. Eşlik eden hastalıklar.	43
4.4. Hastaların hepatit B ile ilgili test sonuçları.	44
4.5. Hastaların ek hastalıkları için kullandıkları ilaç gruplarının dağılımı.	45
4.6. Kullanılan ilaç sayısı dağılımı.	45
4.7. Hastaların tanı alma ve ilaca başlama tarihlerinin dağılımı.	46
4.8. Hastaların kullandığı hepatit B ilaçları.	47
4.9. Klinik eczacı tarafından yapılan ilaç kaynaklı sorunlara yönelik öneriler.	48
4.10. Hastalara ait uyum değerlendirmesi.	50
4.11. Hastaların hepatit B hakkında genel bilgilerinin değerlendirilmesi.	51
4.12. Hastaların hepatit B virüsü bulaş yolları hakkında bilgilerinin değerlendirilmesi.	52
4.13. Hastaların hepatit B'ye karşı korunma hakkında bilgilerinin değerlendirilmesi.	53
4.14. Hastaların hepatit B ile ilgili bilgi düzeylerinin 1. ve 2. görüşme arasındaki değişimi.	54
4.15. Görüşmelerdeki doğru cevap sayısı ile cinsiyet, hepatit B için ilaç kullanımı, takip eden poliklinik, ailede hepatit B öyküsü ve ailede hepatit B ile enfekte kişi sayısının karşılaştırılması.	56
4.16. Görüşmelerdeki doğru cevap sayısı ile hastaların yaşlarının karşılaştırılması.	57
4.17. Görüşmelerdeki doğru cevap sayısı ile hastaların aylık gelirlerinin karşılaştırılması.	58
4.18. Görüşmelerdeki doğru cevap sayısı ile hastaların eğitim durumlarının karşılaştırılması.	59
4.19. Doğru cevap sayısı ile hastalık süresinin karşılaştırılması.	60

4.20.	Görüşmelerde birbirini tekrar eden sorulara verilen cevapların değerlendirilmesi.	61
4.21.	Tüm sorulara verilen doğru cevap sayısı ile damgalanmaya yol açabilecek durumlara yönelik sorulara verilen cevapların karşılaştırılması.	62
4.22.	Damgalanmaya yol açabilecek durumlara yönelik soruların aylık gelir, eğitim durumu ve yaşa göre dağılımı.	63
4.23.	Tüm sorulara verilen doğru cevap sayılarındaki artış ile hastaların gruplararası geçişi.	64
4.24.	Genel bilgilerdeki sorulara verilen doğru cevap sayılarındaki artış ile hastaların gruplararası geçişi.	65
4.25.	Bulaş yollarındaki sorulara verilen doğru cevap sayılarındaki artış ile hastaların gruplararası geçişi.	65
4.26.	Korunma yollarındaki sorulara verilen doğru cevap sayılarındaki artış ile hastaların gruplararası geçişi.	66
4.27.	Hastalara ait demografik veriler.	67
4.28.	Hastaların hepatit C ile ilgili test sonuçları.	69
4.29.	Hastaların hepatit C ile ilgili bilgi düzeylerinin 1. ve 2. görüşme arasındaki değişimi.	70

1. GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesinden olup viral genomu 3200 nükleotitten oluşan deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür. HBV tarafından üç viral antijen sentezlenmektedir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B e antijeni (HBeAg) ve hepatit B kor antijeni (HBcAg). Konakçı, bu 3 antijenin her birine karşı sırasıyla anti-HBs, anti-HBe ve anti-HBc antikorlarını üretebilmektedir (1). HBV'nin önemli bir özelliği viral replikasyon sırasında ribonükleik asit (RNA) kopyaları için bir şablon olarak işlev gören kapalı sirküler DNA (cccDNA) oluşturma yeteneğine sahip olmasıdır. Oluşan bu cccDNA, HBV'nin hepatosit içinde kalmasına izin vererek virüs üretiminin devamlılığını ve bu sayede yaşam boyu süren kalıcılığı sağladığından HBV tedavisi için önemli bir sorun teşkil etmektedir (2).

Dünya nüfusunun 2 milyardan fazlasının HBV ile enfekte ve 257 milyon kişinin de kronik enfeksiyona sahip olduğu tahmin edilmektedir. Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunun neden olduğu komplikasyonların sonucu olarak yılda yaklaşık 887 bin kişi ölmektedir (3).

Hepatit B ilk olarak milattan önce 450'li yıllarda Hipokrat tarafından tarif edilmiş, ancak asıl keşif 1964'te Blumberg'in Avustralyalı bir hastanın kanında HBsAg tespiti (Avustralya Antijeni) ile meydana gelmiştir (4).

Hepatit B akut veya kronik olabilmektedir; akut HBV enfeksiyonu altı aydan daha uzun sürerse enfeksiyon kronikleşmektedir. Kronik enfeksiyon genellikle hayat boyu sürmekte ve uzun dönemde siroz ve karaciğer kanserine hatta ölüme neden olabilmektedir (5).

HBV'nin dört temel bulaş yolu bulunmaktadır: perkütan (parenteral) yol, cinsel yol, perinatal (vertikal) yol (enfekte anneden çocuğa doğum esnasında bulaş) ve horizontal yol (5, 6).

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu, HBeAg-pozitif kronik hepatit B, HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu ve HBeAg negatif kronik hepatit B olmak üzere 4 aşamada değerlendirilmektedir. Ancak tüm aşamalar her hastada görülmeyebilir (7).

Hepatit B enfeksiyonunun teşhisi için, HBsAg'nin belirlenmesine odaklanılmaktadır. Enfeksiyonun ilk aşaması sırasında hastalar HBeAg için seropozitifdir. HBeAg virüsün aktif olarak çoğaldığını ve yüksek derecede

enfektiviteyi göstermektedir. Kronik enfeksiyon, HBsAg'nin en az 6 ay süreyle (eşzamanlı HBeAg ile veya eşlik etmeden) devam etmesi ile karakterizedir. Bununla birlikte HBV-DNA viral replikasyonun en güvenilir göstergesidir (8).

KHB tedavisinde esas amaç hastalığın siroza, dekompanseasyona ve karaciğer yetmezliğine ilerlemesini, hepatoselüler karsinom (HSK) gelişimini ve karaciğer hastalığına bağlı ölümü engellemektir (9). Optimal tedavi hedefi HBsAg kaybı ve serokonversiyonu olsa da HBV ile enfekte hepatositlerin çekirdeğinde yer alan kapalı dairesel cccDNA persistan olduğundan enfeksiyon hücresel seviyelerde devam edeceği için mevcut antiviral tedavi seçenekleriyle bu hedefi gerçekleştirmek pek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle HBV replikasyonunun düşük seviyelerde uzun süreli baskılanmış olması durumunda, HBeAg serokonversiyonu tedavinin son noktası olarak düşünülebilmektedir (7).

KHB enfeksiyonlarının tedavisi için iki ilaç sınıfı kullanılmaktadır. Bunlardan ilki günümüzde pegile formda kullanılan interferon (PegIFN), ikincisi nükleozid veya nükleotid analoglarıdır (NA) (7). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (10), Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) (7), Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD)'nin (11) yeni yayınlanan kılavuzları tedavide ilk tercih olarak yüksek direnç bariyeri olan ve hepatit B virüsünü baskılamak için etkili ilaçlar olan entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve son zamanlarda kullanıma sunulmuş olan tenofovir alafenamidin (TAF) kullanımını önermektedir.

Hepatit B'yi önlemede en etkili yol hepatit B aşısıdır. 1981 yılından itibaren hepatit B'ye karşı bir aşı bulunmaktadır. Hepatit B aşısı, hepatit B enfeksiyonunu, kronik hastalık ve karaciğer kanseri gelişimini önlemede %95 etkilidir (10).

Yapılan çalışmalarda kişilerin hepatit B hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığı; hastalıkları hakkında yanlış bilgi ve inanışlara sahip oldukları için kendilerini toplumdan uzaklaştırdığı veya toplum tarafından dışlandığı, bu gibi nedenlerden dolayı da hastalıklarını gizleme eğiliminde oldukları görülmektedir. Hastaların damgalanmaktan çekinmesi nedeniyle sağlık hizmetine erişimleri kısıtlandığı için hastalıklarının seyri olumsuz etkilenmektedir. Bu kişilerde, yaygın yanlış inanışları ortadan kaldırmak, kişisel önlemler konusunda genel bilgi düzeyini artırmak, kişileri korunma yolları hakkında bilinçlendirmek ve özellikle hepatit B

taraması, aşılama ve düzenli kontrolleri teşvik etmek için eğitim faaliyetlerinin yürütülmesi gerekmektedir. Kişilere eğitim vermede ve bilgi aktarmada güvenilir temel kaynağın sağlık uzmanları olduğu bildirilmiştir (12-14).

Hepatit C, hepatit C virüsü (HCV)'nün yol açtığı karaciğer hastalığıdır. HCV hem akut hem de kronik hepatite neden olabilmektedir. Akut hepatit C; virüs vücuda girdikten sonraki 6 ay içinde olan kısa süreli bir hastalıktır. 6 aydan uzun süre HCV'nin kanda kalması enfeksiyonun kronikleştiğini göstermektedir. HCV esas olarak kan yoluyla olmak üzere cinsel yollarla veya diş fırçası, jilet gibi aletlerin ortak kullanımı ile bulaşabilmekte ya da enfekte bir anneden doğum sırasında bebeğe geçebilmektedir (5). Kronik HCV enfeksiyonunun tanısı kanda HCV'ye karşı oluşmuş antikor olan anti-HCV ve HCV-RNA ile konulmaktadır (15).

İlk HCV tedavileri çeşitli interferon (IFN) tiplerine dayanmaktadır. Bununla birlikte ribavirin (RBV), tedavide interferonla kombine olarak kullanılan ve sinerjistik etkinliği olan bir ilaçtır. HCV tedavisinde anlamlı iyileşme, direkt etkili antiviraller (DEA) adı verilen oral ilaçların geliştirilmesini takiben gerçekleşmiştir. DEA ile enfeksiyonların %95'inden fazlası kısa dönemde tedavi edilebilmekte ve bu ilaçlar iyi tolere edilmektedir (16).

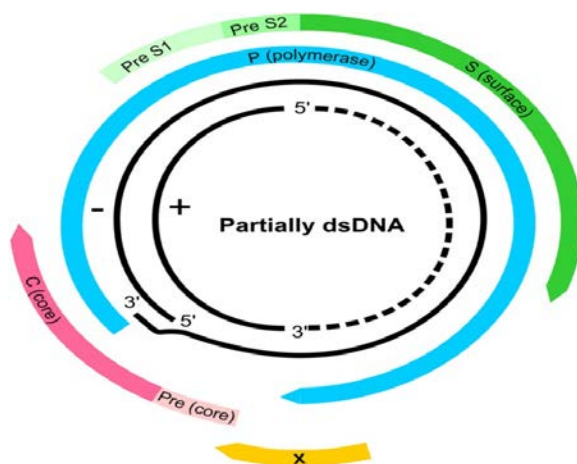
Pek çok çalışmada, çeşitli klinik ortamlarda ilaca bağlı sorunların yönetiminde klinik eczacılık uygulamalarının olumlu etkileri vurgulanmıştır. Ancak, hepatit B ve C hastalarında bilgi düzeyi ve ilaç kaynaklı sorunları klinik eczacı tarafından değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma yapılmıştır, yapılan literatür taramalarında bugüne kadar ülkemizde bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniklerinde takip edilen hepatit B ve C hastalarının kullandığı ilaçlara ilişkin klinik eczacı tarafından saptanan ilaç kaynaklı sorunların yönetimi, hastaların tedaviye uyuncunun iyileştirilmesi, ayrıca bu hastaların hastalık hakkında bilgi düzeylerinin belirlenerek eksik veya yanlış bilgiye sahip hastalara klinik eczacı tarafından yapılan bilgilendirmenin katkısının değerlendirilmesi sonucunda hepatit B ve C hastalarının tedavilerinde klinik eczacının multidisipliner ekip içindeki rolünün gösterilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

DNA virüsü olan HBV, Hepadnaviridae ailesinden olup viral genomu 3200 nükleotitten oluşmakta ve kısmen çift zincirli DNA (relaxed circular DNA, rcDNA) olarak adlandırılmaktadır. HBV virionları (veya Dane partikülleri) 42 nm'lik bir çapa sahip olup bir glikolipid zarfın içine yerleştirilmiş nükleokapsid çekirdekten oluşmaktadır. Zarf, lipitlerden ve ikozahedral nükleokapsidi (28 nm) çevreleyen üç yüzey glikoproteininden oluşmaktadır. Nükleokapsitte ise virüs DNA'sı, virüs DNA'sının sirküler yapısının oluşmasını sağlayan bir enzim olan DNA polimeraz, HBcAg ve korun bir protein olan çözünbilir HBeAg bulunmaktadır (17). Bu kompakt genomda genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerine kodlanmış olup bu sarmal, 4 değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine sahiptir: yüzey proteinlerini (üç HBsAg formu, küçük, orta ve büyük) kodlayan PreS1/PreS2/S; HBeAg ve HBcAg'yi kodlayan precore/core; DNA polimerazı kodlayan P geni; X proteinini kodlayan X geni. HBV tarafından üç viral antijen sentezlenmektedir (Şekil 2.1). HBsAg, HBeAg ve HBcAg; bunlardan HBsAg, HBeAg kanda serbest formda saptanabilirken, HBcAg yalnızca hepatosit çekirdeğinde ve kanda Dane partikülü içinde bulunmakta ve serbest formda saptanamamaktadır. Konakçı, bu 3 antijenin her birine karşı sırasıyla anti-HBs, anti-HBe ve anti-HBc antikörlerini üretebilmektedir (1).



Şekil 2.1. HBV genomun yapısı.

HBV, DNA virüsü olmasına karşı revers transkriptaz enzimini kodlamakta ve RNA aracılığıyla kopyalanmaktadır. Hepadnaviridae ailesi içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek tür olarak HBV yer almaktadır. HBV viral kopyalanma sırasında RNA kopyaları için bir şablon olarak işlev gören cccDNA oluşturma yeteneğine sahiptir. Oluşan bu cccDNA, HBV'nin hepatosit içinde kalmasına izin vererek virüs üretiminin devamlılığını sağlayan, viral DNA'nın kararlı bir formudur. cccDNA konakçı hücre elimine edilinceye kadar virüsün ömür boyu hepatosit içinde kalmasına yol açabildiğinden, bu durum HBV tedavisi için önemli bir sorun teşkil etmektedir. HBV tedavisi için kullanılan mevcut antiviral tedaviler, viral replikasyonu etkili bir şekilde baskılayabilmektedir; ancak cccDNA rezervuarı nedeniyle HBV'nin kalıcı olarak yok edilmesi mümkün olamamaktadır. Çoğu retrovirüs gibi HBV de onkojenik potansiyele sahip olduğundan, dünyada kansere bağlı ölümlerin üçüncü sırasında yer alan HSK için önemli risk faktörüdür. Bu virüsler, kronik enfeksiyonların yanı sıra, siroz ve HSK gelişimi de dahil olmak üzere ciddi karaciğer hastalıklarının nedeni olabilmektedir (2).

2.1.1. Hepatit B Epidemiyolojisi

2017 DSÖ verilerine göre dünyada 2 milyardan fazla insanın HBV ile enfekte olduğu, 257 milyon insanın da kronik enfeksiyona sahip olduğu tahmin edilmektedir. 2015 yılında görülen hepatit B kaynaklı olan 887 bin ölümün çoğuna siroz ve HSK gibi komplikasyonların neden olduğu tespit edilmiştir (3).

Güvenilir ve etkin aşıya rağmen, hala dünyada kronik HBV enfeksiyonu olan yaklaşık 240 milyon kişi bulunduğu bu durum önemli bir küresel sağlık yükü getirmektedir. Birçok epidemiyolojik ve moleküler çalışmada KHB enfeksiyonunun HSK gelişimi için ana risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Erişkinlerde enfeksiyonlar arasında kronik HBV yaklaşık %5 oranında görülürken, neonatal enfeksiyonlarda bu oran %90'a ulaşmaktadır. HBV genel olarak doğrudan sitopatik etkilere neden olmazken, devam eden bir immunreaksiyon ve karaciğerde devamlı bir enflamasyon varlığında karaciğer hasarını indüklediği (fibroz, siroz ve HSK) düşünülmektedir (5).

Dünyada HBsAg prevalansı ülkelere göre yüksek ($\geq$ %8), yüksek-orta (%5–7), düşük-orta (%2-4) veya düşük ($<$ %2) endemisite bölgelerine ayrılmıştır (18). HBsAg pozitifliği dünya genelinde %0,1-20 arasındadır. Düşük prevalans ($<$ %2)

alanları Batı Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kanada'yı içermektedir (5). Bu bölgelerde yaşam boyu enfeksiyon riski %20'den azdır. Enfeksiyon genellikle yetişkin çağda kazanılmaktadır. Adolesan ve genç erişkinlik döneminde cinsel temas ve parenteral ilaç kullanıcılarında ortak iğne kullanımı bu bölgelerde en önemli bulaş yolu olarak saptanmıştır. Ancak perinatal ya da erken çocukluk döneminde edinilen enfeksiyonlar, HBV enfeksiyonu gelişimi için büyük risk oluşturmaktadır (19). Düşük-orta prevalans bölgeleri, yaşam boyu %20-60 enfeksiyon riski ile Akdeniz ülkelerini, Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Güney Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'yı kapsamaktadır (5). Ülkemizin de yer aldığı düşük-orta prevalans bölgeleri her iki bölgenin bulaş özelliklerini taşımaktadır. Ek olarak bu grupta sağlıklı ilişkili güvenli olmayan uygulamaların da önemli bir bulaş yolu olduğu tespit edilmiştir (19). Bu bölgelerde enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde edinilmektedir ve genellikle bulaş yolu olarak perkütan veya horizontal bulaş görülmektedir. Özellikle Akdeniz ülkelerinde HBeAg pozitifliği annelerde az olduğundan perinatal bulaş nadiren görülmektedir. Amazon bölgesinde enfeksiyonun en önemli bulaş yolu cinsel temastır ve HBV'ye bağlı olarak sıklıkla fulminan hepatit hastalığı görülmektedir (19). Yüksek-orta prevalans bölgesinde ömür boyu enfeksiyon olasılığı %60'ın üzerinde olan Güneydoğu Asya, Çin ve Sahra Altı Afrika yer almaktadır. Yüksek prevalans bölgesi ise Batı Afrika'yı kapsamaktadır (5). Bu bölgelerde yetişkinlerin %70'den fazlası enfeksiyona karşı bağışıklık göstermektedir. Ana bulaş yolu olarak perinatal ve horizontal bulaş görülmektedir. Asya'da perinatal bulaş, Afrika'da ise horizontal bulaş ön plandadır (19).

En gelişmiş ülkelerde aşılama stratejilerinin uygulanması nedeniyle yeni enfeksiyonların görülme sıklığı azalmıştır. Enfeksiyonun asemptomatik seyrinden dolayı pek çok vaka tespit edilmediği için kesin veriler elde edilememektedir. Almanya'da, 2014 yılında 2374 akut hepatit B (AHB) vakası (100.000 kişide 0,9 insidans) saptanmıştır. ABD'de AHB insidansı 1990'dan 2010'a kadar önemli ölçüde azalmıştır. Yüksek veya orta prevalans alanlarından düşük prevalans alanlarına sürekli artan göç nedeniyle tahminler zor olsa da aşılama programlarının uygulanmasıyla insidans için bir düşüş beklenmektedir (5).

Çoğu ülkede akut HBV enfeksiyonu insidansı azalmakla birlikte, HBV ile ilişkili komplikasyonlar hala artmaktadır. Bunun nedenleri arasında aşılama

etkilerinin gecikmesi ve HBV tanısının geç konulması düşünülebilmektedir. HBV'ye bağlı HSK insidansının yaşa göre düzeltilmiş oranlarına bakıldığında, aşılama programlarının başlatılması ile sürekli bir düşüş görülebilmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada, yenidoğanlarda HSK insidansının, kontrol grubuna kıyasla, aşılanan grupta, 0,16'lık bir tehlike oranı ile anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (5).

Ülkemiz düşük-orta derecede endemik bölgeler arasında yer almaktadır ve yaklaşık 3,5 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (20). HBV prevalansı ülke içinde coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekle beraber ülkemizin batı bölgelerinde HBV taşıyıcılığı %6 olarak belirtilirken, Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde %12,5-14,3 arasında görülmektedir (21).

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (The European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) tarafından Eylül 2010'da hazırlanan hepatit B'ye ilişkin raporda, Türkiye'de genel popülasyonda HBV enfeksiyonu prevalansının %2-8 arasında olduğu tespit edilmiştir. Siroz hastalarında HBsAg pozitifliği %64, HSK vakalarında ise HBsAg pozitifliği %54 olarak bildirilmiştir. Bu rapora göre Türkiye, Avrupa Ülkeleri ile kıyaslandığında hepatit B prevalansının en yüksek olduğu ülkelerden biridir (20).

2.1.2. Bulaş Yolları

HBV'nin dört ana bulaş yolu bulunmaktadır:

A-Perkütan (parenteral) bulaş: HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından biridir. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile temas sonucu bulaş olmaktadır. Etkili bir HBV bulaş şekli olup, maruziyet sonrası profilaksisi olmayan veya uygun aşılama yapılmayan hastalarda %30'a kadar risk oluşturabilmektedir. Parenteral ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, diyaliz, dövme yaptırma, kulak deldirme, hızman takılması, akupunktur gibi yollar bu tip bulaşın en önemli örnekleri arasında yer almaktadır. Virus insan vücudu dışında yedi günden uzun süre canlı kalabildiği için enfekte dış fırçası ve jiletler de bulaş kaynağı olabilmektedir (6).

B-Cinsel temas (semen ve vajinal sekresyonlar): HBV'nin cinsel yolla bulaşması, özellikle erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkeklerde, çok partnerli heteroseksüel kişilerde, seks işçileriyle temas halinde olan aşılanmamış erkeklerde

veya HBV taşıyıcılarının cinsel partnerlerinde ortaya çıkabilmektedir. Düşük prevalanslı bölgelerde en sık cinsel yolla bulaş görülmektedir (6).

C-İnfekte anneden yenidoğana bulaş (perinatal-vertikal): Gebelik sırasında, doğum sırasında ve/veya doğum sonrasında anneden bebeğe bulaş olabilmektedir. HBeAg pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olmaktadır. Bunların %90'ında enfeksiyon kronikleşmektedir. HBeAg negatif anneden doğan çocukların ise %10-20'si enfekte olmaktadır. Bunların da %40-70'inde enfeksiyon kronikleşmektedir. Anne sütünde çok az miktarda HBV saptanmasına rağmen, hepatit B'nin anne sütünden geçtiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır (6).

D-Horizontal yol: Ciltte veya mukus membrandaki küçük çatlaklar yoluyla virüsün ev halkı, aile içi ve çocuktan çocuğa geçişini içermektedir. Tükrük ve semendeki virus yükü serumla kıyasla daha az olsa da, tükrük ve semende sürekli enfeksiyöz viriyonlar bulunmaktadır. Anne ve çocuk, kardeşler ve yakın arkadaşlar gibi yakın temaslar ile küçük deri kesikleri, ısırıklar veya oyuncakların, aletlerin ve traş bıçağı gibi ortak eşyaların paylaşılması ile bulaşın meydana geldiği görülmüştür (6, 22).

2.1.3. HBV Enfeksiyonunun Klinik Bulguları

Akut veya kronik hepatit B'de progresyon öncelikle enfeksiyonun edinildiği yaşa göre belirlenmektedir. Enfeksiyon ne kadar erken yaşta edinilirse kronikleşme oranı o kadar artmaktadır. Erişkinlerde edinilmiş enfeksiyonda kronikleşme oranı %5 veya daha az iken, yenidoğanlarda (6 aya kadar) bu oranın %80-90 olduğu; 6 ay ile 5 yaş arasında ise bu oranın %30-60'a düştüğü belirtilmektedir. HBV enfeksiyonunun klinik belirtileri akut veya kronik hastalığa göre değişmektedir. Akut faz sırasında, belirtiler subklinik veya anikterik hepatitten ikterik hepatit ve bazı durumlarda fulminan hepatite kadar ilerleyebilmektedir. Kronik faz sırasında, virüs 'asemptomatik taşıyıcı' denilen bir tablo şeklinde kalabileceği gibi, siroz ve HSK'ya ilerleyerek çok daha ciddi hepatit tabloları oluşturabilmektedir. Vücudun immün sisteminin gelişimi, immün yanıtın şiddeti ve virüse ait özellikler doğal seyrin en belirleyici faktörleri arasında yer almaktadır (6, 17).

2.1.4. Akut Hepatit B

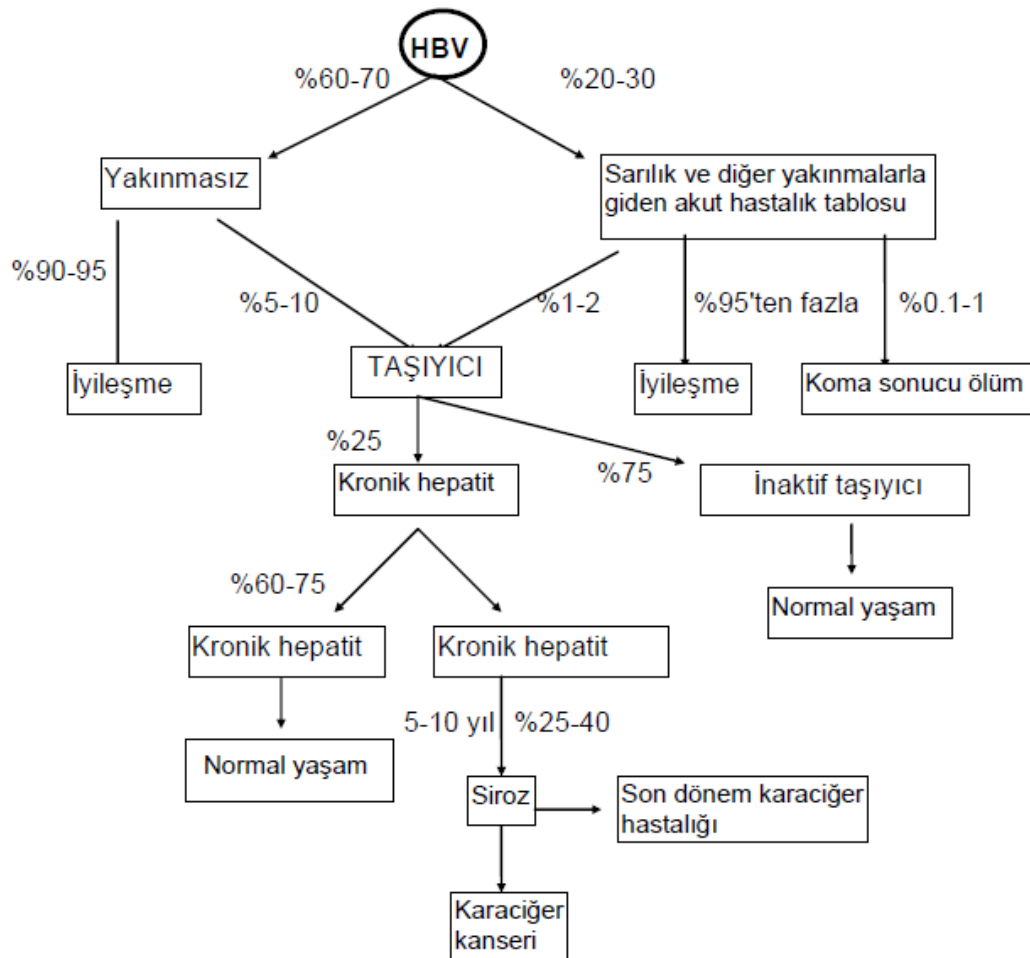
HBV bulaşmasından sonra, kuluçka dönemi 1-4 ay sürmektedir. AHB gelişmeden önce bir prodromal faz ortaya çıkabilmektedir. Bu dönemde ateş, deri döküntüsü, artralji ve artrit ile kendini gösteren serum hastalığına benzer bir tablo gelişebilmekte ve genellikle hepatitin başlaması ile sona ermektedir. Hastaların en az %70'inde subklinik veya anikterik hepatit gelişirken, %30'undan azında ikterik hepatit gelişmektedir. Hepatitin en belirgin klinik semptomları arasında sağ üst kadranda ağrı, bulantı, sarılık ve diğer spesifik olmayan yapısal belirtiler bulunmaktadır. Diğer hepatit virüsleri veya altta yatan karaciğer hastalığı ile birlikte enfeksiyon oluşması durumunda, klinik seyir daha şiddetli olabilmektedir. Klinik belirtiler biyokimyasal değişikliklerle örtüşmektedir. AHB'nin biyokimyasal tanısı, serum alanin aminotransferaz (ALT) ve bilirubin konsantrasyonundaki yükselmeler ile karakterizedir. ALT ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri akut fazda 1000-2000 IU/L'ye çıkabilmektedir. Akut enfeksiyonda yüksek ALT seviyesi iyi yanıt göstergesidir. Bu dönemde vücudun verdiği immün yanıt yeterliyse hastalık atlatılmakta, yetersiz yanıtta ise kronikleşme görülmektedir. Şiddetli ve kontrolsüz immün yanıtta enfeksiyon karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir. Akut viral hepatitlerde inflamatuvar hasarın daha çok plazma membranını etkilemesine bağlı olarak ALT, AST'ye göre daha fazla artmaktadır. Bilirubin konsantrasyonu hastaların çoğunda normal düzeyde görülebilmektedir. Sarılık dahil olmak üzere semptomlar genellikle 1-3 ay sonra kaybolmakta, ancak bazı hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin normalleşmesinden sonra bile yorgunluk devam edebilmektedir. AHB'de, 6 ay içerisinde değerlerin normale dönerek HBsAg'nin negatifleşmesi ve bunu takiben anti-HBs'nin pozitifleşmesi beklenmektedir. Enfeksiyondan sonraki altı ay içinde anti-HBs gelişmezse, enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilmektedir. AHB'nin en ciddi komplikasyonu olan fulminan hepatik yetmezlik, hastaların <%0,5'inde görülmekte ve sarılığın ilk 8 haftası içinde gelişen hepatik ensefalopatinin başlangıcı olarak tanımlanmaktadır (5, 6, 23).

2.1.5. Kronik Hepatit B

KHB olan çoğu hasta klinik olarak asemptomatiktir. Bazen yorgunluk gibi özgün olmayan semptomlar görülebilmektedir. Çoğu durumda, karaciğer hastalığının

dekompanse siroza ilerlemesi sonucu önemli klinik semptomlar gelişmektedir. Hastaların çoğunda serum AST ve ALT değerlerinde hafif-orta dereceli yükselme ortaya çıkarken, normal transaminazlar nadiren görülmektedir. Alevlenme sırasında, serum ALT konsantrasyonu normalin üst sınırının (NÜS) 50 katı kadar yüksek olabilmektedir. Alfa-fetoprotein konsantrasyonları hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Hepatit B'nin alevlenmesinde 1000 ng/ml kadar yüksek konsantrasyonlar görülebilmektedir (6, 23, 24).

KHB ile enfekte kişilerin %25-40'ında 5-10 yıl içinde siroz ve HSK gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Kalan %60-75'i normal yaşamlarına devam edebilmektedir. HBV ile ilişkili karaciğer hastalığının ilerlemesinde rol oynayan diğer faktörler arasında cinsiyet, alkol tüketimi ve diğer hepatit virüsleri ile eşzamanlı enfeksiyon bulunmaktadır (Şekil 2.2.) (6, 23, 24).



Şekil 2.2. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri

KHB enfeksiyonunun doğal seyri HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu, HBeAg-pozitif kronik hepatit B, HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu ve HBeAg negatif kronik hepatit B olmak üzere 4 aşamada değerlendirilmektedir. Ancak tüm aşamalar her hastada görülmeyebilmektedir (7).

HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu

Önceden ‘immüntoleran’ faz olarak adlandırılan bu evre, daha çok vertikal bulaş sonucu görülmektedir. Çocukluk ve erişkinlik çağında da nadiren görülebilmektedir. Bu dönemde immün sistem henüz gelişimini tamamlamadığından ya da anneden geçen HBV’ye immün tolerans geliştiğinden, vücut HBV’ye karşı yeterli immün yanıt verememekte ve sonuç olarak virüs çoğalmaya devam etmektedir. Bu nedenle HBeAg pozitifdir ve HBV-DNA düzeyi de yüksektir. İmmün yanıt yetersiz olduğundan, karaciğer hasarı meydana gelmediği için, hastaların karaciğer enzimlerinde yükselme görülmemesi nedeniyle genellikle bir rastlantı sonucu fark edilmektedir. İmmün toleransı fazı genellikle 10-30 yıl sürmekte ve bu süre içinde çok düşük bir spontan HBeAg serokonversiyonu görülmektedir. Erişkin çağda meydana gelen enfeksiyonda bu dönem genellikle yoktur ya da 1-4 ay kadar kısa sürmektedir. Bu dönem genellikle iyi seyirli olduğundan tedavi önerilmemektedir (6, 7, 23, 24).

HBeAg-pozitif kronik hepatit B

İmmün tolerans fazından bu döneme geçiş genellikle 20-30’lu yaşlarda olmaktadır. Karaciğer hastalığı ve yüksek düzeyde virüs replikasyonu ile karakterize edilmektedir. Bu dönemde HBeAg pozitifliği devam ederken immün sistem gelişmeye başladığı için, HBV antijenlerine karşı gelişen immün yanıtı bağli olarak karaciğer enzimlerinde artış görülmekte ve hepatoselüler hasar oluşmaya başlamaktadır. Karaciğer fibrozu bu aşamada gelişebilmekte ve bu da siroza yol açabilmektedir. Bazı hastalarda virüs seviyelerinde ve nekroinflamasyonda tekrarlanan artış sonucu uzun dönemde siroz veya HSK gelişebilmektedir. Bazı hastalarda ise (özellikle ileri yaş, yüksek ALT seviyeleri ve genotip C’ye sahip olanlar gibi) HBeAg serokonversiyonu ve HBV-DNA seviyesinde azalma meydana gelebilmekte, bunun sonucunda da hastalar düşük viral yük ve normal karaciğer fonksiyonu ile inaktif kronik HBsAg taşıyıcı fazına girebilmektedir. Bu hastalarda

prognozun genellikle iyi olduğu gör÷lmektedir. HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen kişiler ise HBV'yi kontrol edememekte ve uzun yıllar immün klirens aşamasında kalabilmektedir. Bu durum alevlenmelerin sıklığına bağılı olarak karaciğer sirozu ve HSK gör÷lme riskini artırmaktadır (6, 23, 24).

HBeAg-negatif kronik HBV enfeksiyonu

Önceden inaktif HBsAg taşıyıcı faz veya nonreplikatif faz olarak adlandırılmaktadır. İmmün yanıt dönemi sona erdiğinden karaciğer enzimlerinin normal, virüs replikasyonunun düşük ve nekroinflamatuvar aktivitenin hafif düzeyde olduğu gör÷lmektedir. Bu dönemde, HBeAg-negatif, anti-HBe pozitif ve HBV-DNA düzeyi çok düşük olarak saptanmaktadır. Hastaların büyük bir kısmı uzun yıllar bu dönemde kalmaktadır. Hastalar bu döneme ne kadar erken girerse prognoz o kadar iyi olmaktadır. Ancak, bu dönemdeki hastalarda karaciğer hasarı hafif şiddette devam ettiğı için 40 yaşından sonra bu tablonun daha ciddi olabileceğı göz önünde bulundurulmalıdır (6, 7, 23, 24).

HBeAg negatif kronik hepatit B (Reaktivasyon fazı)

İnaktif taşıyıcı döneminden sonra, hastaların bir kısmında karaciğerde devam eden harabiyete bağılı olarak viral replikasyon tetiklendiğinden, bu hastalarda ALT ve HBV-DNA düzeyi yüksek olmasına rağmen HBeAg negatiftir. Uzun süreli virüs replikasyonu ve karaciğer iltihabı siroza yol açabilmektedir (6, 23, 24).

2.1.6. Tanı

HBV enfeksiyonunun tanısı önceleri serolojik testler ile konulurken, moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler sonucu serolojik ve moleküler tanı tekniklerinde büyük gelişmeler meydana gelmiştir. Yeni geliştirilen bu yöntemler hepatit B virüsüyle karşılaşılıp karşılaşmadığının saptanması, akut ve kronik enfeksiyonun birbirinden ayırt edilmesi, hepatit B'ye karşı bağışıklığın oluşup oluşmadığının belirlenmesi, aşıya bağılı bağışıklığın saptanması ve akut enfeksiyonun erken tanısı için kullanılmaktadır. Bu testler, HBV viral yükünün, HBV antijen ve antikorlarının saptanmasını sağlayarak, antiviral tedaviye karar vermede, tedavinin izlenmesinde ve etkinliğinin değerlendirilmesinde standart olarak kullanılmaktadır.

Vücutta HBV enfeksiyonu meydana geldiğinde virüse ait çeşitli antijenlere karşı antikorlar meydana gelmektedir. Tanı koymak amacıyla hastada bu antijenlerin ve antikorların varlığına bakılmaktadır. Bunların saptanması için günümüzde özgüllüğü, duyarlılığı yüksek serolojik yöntemler geliştirilmiştir. Bu amaçla başlangıçta radyoimmünoassay (RIA) yöntemleri kullanılırken, daha sonra enzim ilintili immün test (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemlerle kanda 0,25-0,5 ng/mL HBsAg ve 1 mIU/mL anti-HBs saptanabilmektedir (17).

Viral hepatit B enfeksiyonunun seyrinde beklenen serolojik göstergeler hastalığın evresinin tanısında önemli rol oynamaktadır. Bu göstergeler aşağıda açıklanmaktadır (8, 17, 24):

HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni olup inkübasyon döneminde oluşmaktadır. Virüsle enfekte olmuş karaciğer hücrelerinde, HBsAg aşırı miktarda üretilmekte ve kana salınmaktadır. Kanda aktif enfeksiyon ve enfektivite için bir belirteç olarak işlev görmektedir. HBsAg akut enfeksiyon sırasında kanda ilk ortaya çıkan belirteçtir. Virüs vücuda girdikten sonra yaklaşık 6 hafta içinde kanda saptanabilmekte ve 4-14 hafta kanda bulunabilmektedir. Hastada HbsAg'nin pozitif olması, HBV enfeksiyonu olduğunu göstermekte; ancak bu enfeksiyonun akut mu yoksa kronik mi olduğunu ayırt etmemektedir. Akut hepatit geçiren bir hastada beklenen iyileşme süresi 6 aydır. Bu sürenin sonunda HBsAg pozitifliği devam ederse enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilmektedir. HBsAg pozitif ise ya hastalığın akut dönemde olduğu ya da hastalığın geçirilmiş olmasına rağmen bağışıklık oluşmadığı düşünülmelidir.

Anti-HBs: İyileşme döneminde ortaya çıkmakta, bağışıklığı yansıtmakta ve hayat boyu pozitif olarak kalmaktadır. Akut enfeksiyon geçirildikten sonra 6 ay içinde HBsAg kandan temizlenmezse ve anti-HBs oluşamazsa, kronik enfeksiyondan şüphelenilmesi gerekmektedir. Anti-HBs pozitifliği doğal yoldan virüsü almanın dışında; hepatit B aşılması sonrasında, hepatit B immünglobülin (HBIG) verilmesi durumunda ve kan transfüzyonu veya anneden bebeğe pasif transfer sonucunda da görülebilmektedir. Serumda anti-HBs seviyesinin 10 IU/ml'nin üzerinde olması koruyucu bir bağışıklık seviyesini göstermektedir.

HbeAg: Akut enfeksiyon sırasında genellikle HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra HBeAg ortaya çıkmakta ve HBsAg'den önce kandan temizlenmektedir. Serumda HBeAg'nin pozitif olması virüsün aktif olarak çoğaldığını (aktif viral replikasyon) ve yüksek derecede bulaşı ve enfektiviteyi yansıtmaktadır. HbeAg akut dönemde yaklaşık 10 hafta kadar kanda kalmaktadır ve bu süreçten sonra kaybolmaması kronikleşmeyi düşündürmelidir.

Anti-Hbe: HBeAg'nin ortadan kalkmasından kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Bazı durumlarda çok kısa bir süre HBeAg ve anti-HBe serumda birlikte pozitif bulunabilmektedir. Anti-HBe'nin belirmesi enfektivitenin gerilediğini ve virüsün çoğalmasının durduğunu düşündürmelidir. Ancak bu duruma istisna olarak, HBV-DNA'da meydana gelen bir mutasyon sonucu enfeksiyon sırasında hastada anti-Hbe pozitifliğine rağmen aktif viral replikasyonun mevcut olduğu bir enfeksiyon tablosu görülebilmektedir.

HbcAg: HBV enfeksiyonunda oluşan ilk antijendir. Bu antijen, enfekte karaciğer hücresi içinde kaldığı ve erken dönemde spesifik antikoru ile birleştiği için kan testinde belirlenememektedir. Ancak geliştirilen bir enzim immün testi (enzyme immunoassay, EIA) ile bu antijenin saptanabildiği ve HBcAg miktarının HBV-DNA seviyesi ile uyumlu olduğu bildirilmiştir.

Anti-HBc: Hastalık sırasında oluşan ilk antikordur. Akut ve kronik tüm olgularda bulunabilmektedir. HbcAg antijenine karşı oluşan antikoru iki tipi bulunmaktadır. Akut dönemde oluşmuş ise Anti-HBc-IgM, akut dönemi geçtikten sonra ortaya çıkmış ise Anti-HBc-IgG olarak adlandırılmaktadır.

Anti-HBc-IgM antikoru serumda HbsAg'nin görülmesinden kısa süre sonra ve Anti-HBs ortaya çıkmadan önce saptanmakta ve akut enfeksiyonu göstermektedir. Anti-HBc-IgM pozitifliği akut dönemin en güvenilir belirtecidir. Anti-HBc-IgM akut enfeksiyondan sonra 4-8 ay içinde serumdan kaybolmakta ve anti-HBc-IgG ile yer değiştirmektedir. Anti-HBc-IgM sadece akut dönemde değil, KHB enfeksiyonunun akut alevlenmeleri sırasında da yükselmekte ve KHB enfeksiyonunda düşük olarak bulunabilmektedir. Anti-HBc-IgG pozitifliği ise kişinin HBV ile temas ettiğini göstermektedir ancak akut veya kronik olduğunu ayırt ettirmemektedir. Anti-HBc-IgG HBV'ye olan teması göstermede en etkili tarama testidir. Virüs kandan temizlendikten sonra, bağışıklık oluşsa dahi Anti-HBc-IgG hayat boyu pozitif olarak

kalmaktadır. Eğer testler sonucunda anti-HBc-IgG negatif olarak bulunursa kişinin virüsle hiç karşılaşmadığı ve HBsAg negatif, anti-HBs pozitif ise kişinin aşılandığı düşünülmelidir.

HBV-DNA: Viral replikasyonun en güvenilir belirteçidir. Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile kalitatif (+/-), hibridizasyon yöntemi ile kantitatif (pg/ml) olarak saptanabilmektedir. Serumda çok az miktarda HBV-DNA genom kopyasının varlığı bile bu yöntemlerle tespit edilebilmektedir. Akut evrede semptomlar başladığında genellikle kaybolmaktadır. HBV-DNA düzeyleri hastalığın ilerlemesiyle paralellik göstermekte ve KHB tanısını, tedavi kararını, tedavi sırasında ve sonrasında yanıtı veya direnci belirlemek için kullanılmaktadır.

2.1.7. Tedavi

KHB enfeksiyonunun tedavi hedefi karaciğer sirozunu, son evre karaciğer yetmezliğini, HSK gelişimini ve mortaliteyi önleyerek sağkalım oranının ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve bulaşın önlenmesidir. HBV enfeksiyonlarının doğal seyri konusunda uzun süreli gözlemsel çalışmalara göre, serum HBV-DNA düzeyi ile siroz ve HSK gelişme riski arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Bu nedenle, HBV-DNA düzeyini sürekli baskılamak ve saptanabilir değerlerin altında tutmak kronik HBV enfeksiyonlarının tedavisinde ana amaç haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarda, HBV replikasyonunun sürekli ve uzun süreli baskılanmasının, çoğu hastada karaciğer fibrozu ve hatta sirozunu geriye döndürebileceği bildirilmiştir (9, 25, 26). HBV replikasyonunun düşük seviyelerde kalıcı olarak baskılanmış olması durumunda, HBeAg serokonversiyonu tedavi son noktası olarak düşünülebilmektedir. Optimal tedavi hedefi HBsAg kaybı ve serokonversiyonu olsa da HBV ile enfekte hepatositlerin çekirdeğinde yer alan kapalı dairesel cccDNA persistan olduğundan enfeksiyon hücresel seviyelerde devam edeceği için mevcut antiviral tedavi seçenekleriyle bu hedefi gerçekleştirmek pek mümkün olmamaktadır. (7, 17). HBsAg kaybından yıllar sonra bile, örneğin, immünosupresif tedavi sırasında HBV enfeksiyonunun reaktivasyonu olabilmektedir (5).

Tedaviye başlama konusunda karar verilmesinde serum HBV-DNA seviyesinin, serum ALT yüksekliğinin ve karaciğer hastalığının şiddetinin göz önünde tutulması gerektiği konusunda yaygın bir uzlaşısı bulunmaktadır. Tedavi

kararında ayrıca, yaş, sağlık durumu, HSK veya sirozla ilgili aile öyküsü ve ekstrahepatik belirtiler de dikkate alınmalıdır (5). HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif kronik hepatit B arasındaki ayırım artık tedavi kararı için gerekli değildir, ancak uygun antiviral ilacın (NA ve interferon α) seçimi ile ilgili olarak bu kriterler hala yararlı olabilmektedir. Güncel kılavuzlarının çoğunda tedaviye başlama kararı, histolojik olarak kanıtlanmış hastalık aktivitesinden serum HBV-DNA düzeyine kaymıştır. Bu nedenle çoğu kılavuz, hepatit belirtisi devam eden ($ALT > NÜS$ ve/veya en azından orta dereceli karaciğer nekroinflamasyonu veya fibröz) ve HBV-DNA seviyeleri >2000 IU/mL (>10.000 kopya/mL'ye karşılık gelen) olan hastalarda antiviral tedavi önermektedir. Hastada $HBV-DNA > 20.000$ IU/mL ve $ALT > 2 \times NÜS$ ise, karaciğer biyopsisi yapılmadan da tedaviye başlanabilmektedir. Karaciğer sirozu ve yüksek dereceli fibröz görülen hastalarda HBV-DNA saptanırsa, ALT düzeylerine bakılmaksızın tedavi önerilmektedir (7).

HBeAg pozitif kronik hepatit B ve ALT'si yüksek olan hastalarda spontan HBeAg serokonversiyonu ve daha sonra da inaktif kronik HBsAg taşıyıcı fazına geçiş ihtimali bulunmaktadır; bu nedenle antiviral tedaviye başlanmadan önce hastaların 3-6 ay süresince izlenmesi gerekmektedir. İmmünsüpresan ilaç kullanan ve kemoterapi alan hastalarda HBV reaktivasyonunun önlenmesi için bu kategorilerdeki hastalar NA ile profilaktik olarak tedavi edilmelidir (24).

HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, HBV-DNA <2.000 IU/ml ve serum aminotransferazları normal sınırlar içinde olan kronik HBV enfeksiyonu bulunan kişiler antiviral tedavi için bir endikasyona sahip değildir. HBeAg pozitif, normal ALT ve yüksek HBV-DNA seviyeleri ile önemli histolojik değişikliklerin olmadığı veya minimal olduğu HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu bulunan hastalar çoğunlukla 30 yaşın altındadır ve bu bireylerde hastalık progresyon riski çok düşüktür. Pek çok kılavuza göre, bu hastalarda şiddetli fibroz gelişimi dışlanabildiği sürece acil tedavi gerekmemektedir. Antiviral tedavi gerekmeyen bu hastalarda üç aylık aralıklarla HBV-DNA ve ALT düzeyleri kontrol edilmeli ve 12 ayda bir karaciğer fibrozu değerlendirilmelidir; orta derecede inflamasyon veya şiddetli fibroz belirgin hale gelirse tedaviye başlanmalıdır (7).

HBV-DNA düzeylerinin uzun süreli baskılanması tüm güncel tedavi stratejilerinin temel sonlanım noktasını temsil etmektedir. HBeAg pozitif KHB

hastalarında, anti-HBe serokonversiyonu olmaksızın HBeAg kaybı kronik HBV enfeksiyonunun kısmi immün kontrolünü temsil ettiği için önemli bir sonlanım noktasıdır. ALT normalleşmesi olarak tanımlanan biyokimyasal yanıt, HBV replikasyonunun uzun süreli baskılanmasıyla çoğu hastada elde edilen ek bir sonlanım noktası olarak düşünülmelidir. HBsAg kaybı, anti-HBs serokonversiyonu olsun ya da olmasın, HBV replikasyonunun ve viral protein ekspresyonunun etkin şekilde baskılanmasını işaret ettiği için en uygun sonlanım noktasıdır (7). KHB’de tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılan çeşitli parametreler bulunmaktadır. Bunlar biyokimyasal yanıt, virolojik yanıt, serolojik yanıt, histolojik yanıt ve tam yanıt olarak sınıflandırılmaktadır. Uygulanan tedavi türlerine göre yanıt tanımları Tablo 2.1.’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Tedavi yanıtı tanımları (27).

Yanıt	Tanım
Primer yanıtsızlık	Nükleoz(t)id tedavinin 12. haftasında, HBV-DNA düzeyinde <1 log IU/mL azalma olmasıdır.
Kısmi virolojik yanıt	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda tedavinin 24. haftasında HBV-DNA düzeyinde >1 log IU/mL azalma olması fakat 12. ayda saptanabilir düzeyde olmasıdır.
Peg IFN’a kalıcı yanıt	Tedavi bittikten 12 ay sonra HBV-DNA düzeyinin <2000 IU/mL olmasıdır.
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif olguda HeAg serokonversiyonunun olmasıdır.
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyesinin normal aralığa gerilemesidir.
Histolojik yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır.
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg’nin kaybolmasıdır.
Tedavi sonu yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıttır.
Kalıcı yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra devam eden yanıttır.

2.1.8. Tedavi Seçenekleri

Kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisi 1985 yılından bu yana, IFN ve daha yakın zamanlarda oral antiviral ilaçların geliştirilmesi ile mümkün hale gelmiştir. KHB enfeksiyonlarının tedavisi için iki ilaç sınıfı kullanılmaktadır. Bunlardan ilki PegIFN, ikincisi HBV replikasyonunun ters transkripsiyon aşamasında gerekli enzim olan HBV polimerazın doğrudan inhibitörleri olarak işlev gören NA'lardır. Avrupa'da HBV tedavisi için onaylanmış nükleozid analogları LAM, TBV, ETV ve asiklik nükleotid analogları ADV, TDF ve TAF'tır. HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların dozları ve tedavi süreleri Tablo 2.2.'de gösterilmiştir. Bu ilaçlar HBV direncine karşı genetik bariyeri düşük olan (LAM, ADV, TBV) ve genetik bariyeri yüksek olan (ETV, TDF, TAF) şeklinde sınıflandırılabilir. Genetik bariyeri yüksek olan potent ilaçlara karşı direnç gelişimi daha az olduğundan bu grup ilaçlarla tedaviye uyunc gösteren hastaların büyük bir çoğunluğunda HBV-DNA düzeyleri saptanamayan seviyelerde olup, uzun dönem antiviral etkililikle beraber olumlu bir güvenlik profili oluşmaktadır (7). EASL 2017 kılavuzunda belirtildiği gibi direnç gelişme potansiyeli açısından yüksek genetik bariyere sahip potent bir NA ile tedavi karaciğer hastalığının şiddetinden bağımsız bir şekilde tercih edilen tedavidir; buna karşılık KHB tedavisinde ilk tercih olarak genetik bariyeri düşük olan ilaçlar önerilmemektedir (7). Ülkemizde ise KHB tedavisi Türkiye Cumhuriyeti Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulamaları Tebliği hükümleri çerçevesinde uygulanmaktadır. Buna göre TDF, ETV, telbivudin (TBV), lamivudin (LAM) tedavi başlangıcında; adefovir (ADV) ise belirli koşullar altında ödenmektedir (28). Ülkemizde Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) kılavuzları viral yükü >2000 IU/ml olan hastalarda potent ilaçların (tenofovir veya entekavir) kullanılmasını önermektedir. TAF ülkemizde henüz ruhsatlanmamıştır (27). Laboratuvar testleri, ultrason ve risk hesaplayıcılarından faydalanılarak, enfeksiyon erken teşhis edilmekte ve geniş spektrumdaki bu ilaçlar ile etkili bir tedavi sonucu hastalığın ilerlemesi ve komplikasyonlar önlenmektedir. HBsAg serokonversiyonlarının oranını artırmayı veya kronik HBV enfeksiyonlarını ortadan kaldırmayı hedefleyen yeni tedavilere yönelik çalışmalar sürdürülmektedir (5).

Tablo 2.2. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozu ve Süresi (27)

İlaç	Doz	Süre
Peginterferon α -2a	135-180 μ g-haftada bir kez	48 hafta
Peginterferon α -2b	1,5 μ g/kg-haftada bir kez	48 hafta
Lamivudin	100 mg/gün	*
Adefovir	10 mg/gün	*
Entekavir	0,5-1 mg/gün	*
Tenofovir	245 mg/gün	*
Telbivudin	600 mg/gün	*

*Oral antiviraller HBsAg negatifliği saptandığında (anti-HBs pozitif veya negatif olabilir) kesilmelidir. HBeAg pozitif sirotik olmayan olgularda, AntiHBe oluşuktan 12 ay sonra tedavi kesilebilir. Ancak hala NA ile tedavinin ne zaman sonlandırılacağı konusunda netlik sağlanamamıştır (7, 29).

PegIFN α : IFN immünomodülatör, antiproliferatif ve antiviral aktiviteye sahip doğal bir sitokindir. Vücudun diğer hücrelerinde viral replikasyonu inhibe ederek immün cevaba yardımcı olmaktadır. IFN ile tedaviye başlamadan önce hastanın bu ilaç için uygunluğu, kontraendikasyonlar ve hastanın ilaca toleransı değerlendirilmektedir. İlaç uygun değilse oral antiviraller ile tedavi önerilmektedir (30). IFN α 'nın polietilen glikol molekülüne kovalen bağlanarak PegIFN oluşturulmasına pegilasyon denilmektedir. Bu işlem ile proteinin molekül ağırlığının artırması sonucu tedavi amacıyla kullanılacak olan proteinin serum yarılanma ömrü uzadığından ilaç proteolize dayanıklı hale gelmekte ve ilacın antijenitesi azalmaktadır (31). PegIFN, etkinliğinin yüksek ve kullanım süresinin sınırlı olması nedeniyle standard IFN'nin yerine geçmiştir. PegIFN yanıt hızlarının yüksek olmasına karşın, uzun süreli izlemde relaps hızlarının da yüksek olduğu saptanmıştır. PegIFN tedavisinin standart süresi 48 haftadır. HBV-DNA 2.000-20.000 IU/mL ve ALT düzeyi $>2 \times$ NÜS olan hastalarda veya karaciğer biyopsisinde orta derecede inflamasyon ve fibrozu olan genç hastalarda PegIFN etkisi daha yüksektir (5, 7). Günümüzde kullanılan PegIFN'lerin en önemli avantajları tedavi sonunda daha yüksek oranda HBsAg kaybı görülmesi ve tedavi sürelerinin belirli olmasıdır. Yüksek tedavi maliyetleri, ciddi ilaç yan etkileri ve tedavi bitiminden sonraki kalıcı virolojik yanıt hızlarının çok yüksek olmaması dezavantajları arasında sayılabilmektedir (32). Ayrıca IFN'lerin tedavi başarıları virüsün genotipiyle

yakından ilişkilidir. Genotip A ve B’de tedavi yanıtlarının genotip C ve D’ye göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Ülkemizdeki HBV enfeksiyonlarının neredeyse tamamı genotip D’dir (21). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada da tedavi bitiminden sonraki kalıcı virolojik yanıt hızı PegIFN α -2a grubunda %17,2, PegIFN α -2b grubunda ise %18 olarak bulunmuştur (33).

PegIFN ile tedavide en sık bildirilen yan etkiler arasında grip benzeri sendrom, miyalji, baş ağrısı, yorgunluk, kilo kaybı, depresyon, saç dökülmesi ve enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar görülmektedir. Dekompanse sirozlu hastalarda, otoimmün hastalıklarda, şiddetli depresyon/psikozu olan hastalarda ve gebe kadınlarda kontrendikedir. PegIFN tedavisi aynı zamanda hafif miyelosüpresyon ile ilişkilidir, ancak nötropeni ve trombositopeni genellikle doz ayarlanması ile yönetilebilmekte ve nadiren klinik olarak anlamlı enfeksiyon veya kanama ile sonuçlanmaktadır (7, 30).

Oral Antiviraller

Nükleozid/nükleotid analogları, doğal substrat olan deoksiadenozin trifosfat ile rekabet ederek HBV replikasyonunu inhibe etmekte ve HBV-DNA zincirinin sonlandırılmasına neden olmaktadır. Bu ilaçlar günde tek doz reçetelendiğinden diğer ilaçlara kıyasla uygulanması daha kolay, daha etkili, yan etkisi daha az, tolere edilebilirliği daha iyi ve direnç gelişimi daha az olmaktadır. Hangi NA ile tedaviye başlanacağına ve devam edileceğine karar verilirken ilacın antiviral etkinliği, direnç bariyeri ve karaciğer hastalığının evresi değerlendirilmektedir. Hastanın viral yükü düşükse ve karaciğer sirozu dışlanmışsa, herhangi bir onaylanmış NA kullanılabilir ancak DSÖ (10), EASL (7), AASLD (11)’nin son kılavuzları tedavide ilk tercih olarak yüksek direnç bariyeri olan ve HBV’yi baskılamak için en etkili ilaçlar olan ETV, TDF ve son zamanlarda kullanıma sunulmuş olan TAF’ın kullanımını önermektedir.

Lamivudin: KHB enfeksiyonu için 1998’de onaylanmış ilk oral nükleozid analogu olan LAM uzun yıllar ilk seçenek olarak kullanılmıştır. Ancak genetik bariyerinin düşük olması sebebiyle lamivudine dirençli HBV’nin ortaya çıkmasına ve hepatit ilişkili ciddi karaciğer hastalıklarının alevlenmesine neden olabilmektedir. KHB enfeksiyonu olan hastalarda, bu gibi olumsuz durumlar nedeniyle oral antiviral

ajanlardan herhangi birinin kesilmesi durumunda hastalık alevlenmesi yaşanabilmektedir (34). Bu nedenle, birçok kılavuzda LAM, KHB enfeksiyonu tedavisinde artık birinci basamak bir ajan olarak kabul edilmemektedir (7, 11). LAM kullanımı hafif fibrozu olan ve HBV-DNA düzeyleri <2.000 IU/mL (veya <104 kopya/mL) olan hastalarla sınırlandırılmalıdır. Bununla birlikte LAM tedavisi immünoşüpresif tedavi alan hastalarda kısa süreli kullanımlarda önemli rol oynamaktadır (35, 36).

Adefovir: ABD'de 2002 yılında ve Avrupa'da 2003 yılında KHB tedavisi için onaylanmıştır. Ancak, etkinliğinin yavaş olması, genetik bariyerinin düşük olması, nefrotoksisite potansiyelinin ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle daha güçlü antiviral ajanların kullanıma girmesinden sonra KHB tedavisinde kullanımı hemen hemen hiç kalmamıştır. Nefrotoksisite bu ilaca başlandıktan 4-12 ay sonra ortaya çıkan serum kreatinin düzeylerinde hafif yükselme ve fosfat düzeylerinde azalma ile karakterizedir. Nefrotoksisite, tedavinin sonlandırılması ile genellikle geri dönüşlüdür. Ancak ilaç kullanımı devam ederse böbrek yetmezliği, renal tübüler asidoz ve hipofosfatemi görülebilmektedir. Tedavi süresince serum kreatinin, fosfat ve idrar analizleri düzenli olarak izlenmelidir; olası bir anormallik durumunda (kreatinin seviyeleri $>0,5$ mg/dL veya serum fosfat düzeyleri $<2,0$ mg/dL) doz azaltılmalı veya yeni ve daha az nefrotoksik ajanlar tercih edilmelidir. 18 yaş altı KHB hastalarının oral antiviral tedavisinde endikasyonu olan tek ilaç olmasından dolayı bu grupta önemini korumaktadır (34-36).

Telbivudin: KHB tedavisinde kullanımı için 2006 yılında onaylanmış bir nükleozid analogudur. LAM veya ADV'ye kıyasla daha yüksek antiviral aktivite göstermektedir. Gebelik kategorisi B'dir ve viral yükü düşük olan naif hastalarda ilk tedavi aşamasında tercih edilebilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızını (GFH) yükseltme özelliğinden dolayı kronik böbrek hastalığında avantaj sağlamaktadır (36). Direnç gelişimi nedeniyle 3-6 ay aralıklarla izlem gerekmektedir. Özellikle LAM ve ETV'ye direnç geliştiren hastalarda TBV'ye çapraz direnç gelişebileceği için kullanılmamalıdır (34).

TBV ile tedavi edilen hastalarda kreatin fosfokinaz (CPK) düzeylerinde yükselme ($CPK > 5 \times NÜS$) ve ilacın kesilmesiyle ortadan kalkan miyopati gözlenmiştir. TBV ve PegIFN α -2a kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların

%17'sinde orta derecede ciddi periferik nöropati meydana gelmiştir. Bu nedenle, PegIFN ile birlikte TBV kullanılmamalı, TBV ile tedavi edilen tüm hastalar kas-iskelet sistemi semptomları açısından izlenmeli ve CPK düzeyleri, tedavi öncesinde ve tedavi sırasında veya kas-iskelet sistemi semptomları görüldüğünde, 3-6 aylık aralıklarla izlenmelidir (35-37).

Entekavir: KHB tedavisi için 2005 yılında kullanımı onaylanan ve TDF dışındaki NA ile karşılaştırıldığında, genetik bariyerinin yüksek olması nedeniyle HBV-DNA'yı daha hızlı ve güçlü baskılayan bir ajandır. İntraselüler yüksek konsantrasyonlara ulaşarak lamivudin-rezistan virüse etkilidir. Lamivudin-rezistan suşlara etki için 20-30 kat daha yüksek konsantrasyon gerekmektedir. Bu nedenle naif hastalarda 0,5 mg; LAM ile önceden tedavi edilen hastalar için günde 1 mg dozunda kullanımı onaylanmıştır. ETV'ye yanıt veren hastalarda yapılan uzun süreli çalışmalar, 6 yıllık gözlem süresince yanıtın neredeyse tüm hastalarda devam ettiğini göstermiştir. Bu gözlem sürecinin sonunda ETV'ye direncin yaklaşık %1,2 olduğu saptanmıştır. ETV yemeklerle alındığında oral absorpsiyonu gecikmekte ve oral biyoyararlanımı azalmaktadır. Maksimum oral absorpsiyonu için yemeklerden 2 saat önce veya sonra alınmalıdır (7, 36, 38).

Tenofovir Disoproksil Fumarat: KHB tedavisi için 2008 yılında kullanıma girmiş, yapısal olarak ADV'ye benzeyen bir nükleotid analogudur. Genetik bariyeri yüksek olan etkili bir antiviraldir. Hemen hemen tüm HBeAg-negatif ve pozitif hastalarda 8 yıl boyunca belirgin antiviral etkinlik (HBV-DNA <400 kopya/ml) gösterdiği ve %8,5'inde HBsAg kaybına neden olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda TDF'ye 7 yıl boyunca direnç saptanmamıştır. Gebelik kategorisinin B olması nedeniyle gebelerde kullanımı önerilmektedir. Günümüzde en uygun tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (11, 36). Adefovir gibi TDF de doza bağımlı renal toksisite riski ile ilişkili bulunmuştur ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerektirmektedir. Uzun süreli TDF kullanımı sonucu kemik yoğunluğunda azalma ve osteomalazi vakaları bildirildiğinden, uzun süre tedavi alan hastalarda düzenli kemik yoğunluğu ölçümleri yapılmalı ve D vitamini ile kalsiyum kullanımı önerilmelidir (35, 36).

Tenofovir Alefenamid: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından son zamanlarda onaylanan

ancak ülkemizde henüz ruhsatlanmamış yeni bir ilaçtır. Aynı hücre içi aktif metaboliti (tenofovir difosfat) paylaşan TDF'nin ön ilacıdır. KHB ile enfekte hastalarda TDF kadar etkili ancak kemik ve renal toksisite riski daha düşüktür. Böbrek yetmezliği olan hastalarda GFH<15 mL/dk olana kadar doz ayarlaması gerekmediğinden ve daha iyi güvenlik profiline sahip olduğundan daha az izlem gerektirmesi gibi avantajları bulunmaktadır. Ancak uzun dönemde yeterli klinik veriler bulunmamaktadır (7, 39).

2.1.9. Tedavi İzlemi

Genel olarak NA tedavisi alan tüm hastaların HBV-DNA düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testleri ilk yıl her 3 ayda bir sonrasında ise her 6 ayda bir kontrol edilmelidir. HBV-DNA saptanamayan düzeyde ise HBsAg 12 aylık aralıklarla kontrol edilmeli, HBsAg kaybı görülen hastalar için ise anti-HBs testi yapılmalıdır. Direnç bariyeri yüksek olan bir NA ile tedavi düşünülen tüm hastalar için periyodik olarak başlangıçta tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek (GFH ve serum fosfat seviyeleri) fonksiyon testleri, serum HBV-DNA seviyeleri değerlendirilmelidir. GFH <50 ml/dk olan hastalar için ETV ve TDF'nin doz ayarlaması yapılmalıdır. Ayrıca tedaviye başlamadan önce tüm hastalar için renal risk değerlendirilmelidir. Dekompanse siroz, GFH <60 ml/dk, kontrolsüz hipertansiyon, proteinüri, kontrolsüz diyabet, aktif glomerulonefrit, eşlik eden nefrotoksik ilaçlar veya solid organ nakli gibi faktörlerden en az birinin olması yüksek renal riski işaret etmektedir. Altta yatan böbrek veya kemik hastalığı bulunan veya bu riski taşıyan kişilerde TDV yerine ETV veya TAF önerilmelidir (7, 30).

Oral antivirallerin tedavi başarısının gösterilmesi için HBsAg düzeyinin kantitatif olarak izlenmesi, HBV-DNA düzeyleri kadar bilgi vermemektedir. Bunun nedeni, oral antivirallerin revers transkriptaz inhibisyonu ile HBV-DNA replikasyonu üzerinde etkili olmaları, buna karşılık pre-S1/pre-S2/S, prekor ve X yollarının transkripsiyonu ya da translasyonu üzerinde doğrudan bir etkilerinin olmamasıdır. PegIFN gibi tedavilerde ise replikasyon revers transkriptaza bağımlı olmayan yollardan engellenmektedir (37).

2.1.10. Korunma

HBV enfeksiyonlarının uzun dönem komplikasyonları (siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK) büyük bir hastalık yükü oluşturmaktadır. HBV'nin, mevcut antiviral tedaviler ile tamamen eradikasyonunun mümkün olmaması, bu enfeksiyondan korunmanın önemini bir kat daha artırmaktadır. HBV enfeksiyonundan korunmada üç ana strateji bulunmaktadır (40):

1- Bulaşı önlemek için davranışsal değişiklikler: HBV enfeksiyonunun bulaşını önlemede ve/veya azaltmada önerilen en önemli hususlar: (40)

- Güvenli cinsel yaşam eğitimi,
- Damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitilmesi,
- Kan ürünlerinin HBsAg yönünden taranması,
- Sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması,
- Sağlık çalışanlarının mesleki maruziyetlerinin önlenmesi veya azaltılması,
- Sağlık personeline ve halka yönelik eğitim programlarının düzenlenmesi,
- Korunma yolları konusunda farkındalığın artırılması,
- İlgili tüm kurum ve kuruluşların katılımını sağlayacak planlamaların yapılmasıdır.

Ülkemizde HBV enfeksiyonunun bulaşında önemli rol oynayan horizontal/vertikal bulaşın öneminin vurgulanması ve risk gruplarında korunmaya yönelik önlemlere uyulması gerekmektedir (41).

2- Pasif immünizasyon: HBIG, çok yüksek miktarda anti-HBs içeren insanların plazmasından hazırlanmaktadır. HBIG, HBV'ye maruz kaldıktan kısa bir süre sonra kullanıldığında, KHB enfeksiyonun önlenmesinde etkilidir (6). HBIG genel olarak HBsAg-pozitif annelerden doğan bebeklerde ve diğer bazı temas sonrası profilaksi durumlarında Hepatit B aşısına yardımcı olarak kullanılmaktadır. HBIG, aşılama bir yanıt elde edilene kadar korumayı artırabilmektedir. Hepatit B aşılama cevap vermeyenler için, tek başına uygulanan HBIG, HBV'ye maruziyet sonrası birincil korumada tercih edilmektedir. Pasif olarak edinilmiş anti-HBs, HBIG uygulamasından 4-6 ay sonra saptanabilmektedir. Bununla birlikte HBIG tek başına verildiğinde, sadece 3-6 ay gibi geçici bir koruma sağlamaktadır (42).

3- Aktif immunizasyon: Hepatit B'ye karşı güvenilir ve etkili bir aşı 1981 yılından beri mevcut olup 1991 yılından itibaren rekombinant gen teknolojisiyle maya ya da memeli hücrelerinden elde edilmeye başlanmıştır. Bu aşı hepatit B kaynaklı enfeksiyonu, siroz ve karaciğer kanseri gelişimini önlemede %95 etkili olmuştur (6, 10, 42). Koruma en az 20 yıl sürmekle beraber çoğunlukla hayat boyu devam etmektedir. Birçok ülkede genel popülasyonda ve erken çocukluk döneminde uygulanmaktadır. Yüksek endemisite bölgelerinde DSÖ, tüm bebeklerin perinatal enfeksiyon riskini en aza indirmek için doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede, tercihen 24 saat içinde aşılanmasını önermektedir. Ülkemizin de içinde bulunduğu orta veya düşük endemisiteye sahip ülkelerde evrensel aşılama önceden doğmuş kişilerde ortaya çıkabilecek akut ve kronik enfeksiyonlar önemli bir hastalık yükü oluşturabilmektedir. Bu ülkelerde, bebeklerin rutin olarak aşılanmasının yanı sıra, daha önce aşılanmamış ve HBV enfeksiyonu için yüksek riskli kişilerin de aşılanması önerilmektedir (10). Ayrıca KHB enfeksiyonu bulunan kişilerin birinci derece akrabalarına ve cinsel partnerlerine serolojik HBV belirteçleri için test yaptırıp negatif sonuç almaları halinde aşı yaptırmaları tavsiye edilmelidir (7). HBV aşısı yapılması önerilen risk grubundaki kişiler şunlardır:

- Cinsel maruziyet sonrası enfeksiyon riski taşıyan kişiler;
 - HBsAg pozitif kişilerin seks partneri olan kişiler,
 - Tek eşli olmayan cinsel olarak aktif kişiler (son 6 ay içinde birden fazla seks partneri olan kişiler gibi),
 - Cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon için değerlendirme veya tedavi arayan kişiler,
 - Erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler,
- Yakın zamanda enjeksiyonla ilaç kullanımı öyküsü olan kişiler;
 - Kan yoluyla perkütan veya mukozal maruziyetle enfekte olma riski olan diğer kişiler;
 - HBsAg pozitif kişilerin hane halkı,
 - Gelişme engelli kişilere bakan kişiler,
 - Kan ve kanla ilgili vücut sıvılarına maruz kalması beklenen sağlık çalışanları,
 - Hemodiyaliz, periton diyalizi ve evde diyaliz uygulanan hastalar,

- Diğerleri;
 - Yüksek veya orta endemik ülkelere seyahat edecek olan kişiler,
 - HCV veya insan immün yetmezlik virüsü (HIV, human immunodeficiency virus) enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığı olan kişiler
 - Cezaevlerindeki mahkumlar,
 - Belirli bir risk faktörü olmaksızın HBV enfeksiyonundan korunmak isteyen kişiler (10, 42).

Günümüzde 5 yaşın altındaki çocuklarda KHB enfeksiyonu görülme sıklığının düşük oluşu hepatit B aşısının yaygın kullanımına bağlanabilmektedir. Dünya çapında, bu yaş grubunda aşılama öncesi dönemde KHB enfeksiyonunun tahmini prevalansı yaklaşık %4,7 iken aşılamayla beraber 2015 yılında bu oran yaklaşık %1,3'lere kadar düşmüştür (3). 2011 yılında, DSÖ'ye bağlı toplam 179 ülkede hepatit B'ye karşı düzenli olarak aşı uygulanmaktadır. Bu ülkelerden 93'ünde ise aşılama doğumdan hemen sonra uygulanarak, yüksek endemisiteli ülkelerde perinatal ve çocukluk çağındaki HBV enfeksiyonunun %15'ten %1'in altına düştüğü görülmüştür. Aşının, hem HSK insidansını hem de mortaliteyi azaltmada etkili olduğu saptanmıştır (30).

Günümüzde kullandığımız HBV aşıları, HBV'nin rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş majör yüzey antijenini içermektedir. HBV aşıları, tek antijen formülasyonu olarak ve diğer aşılarla kombinasyon halinde mevcuttur. ABD'de kullanılması önerilen tek antijen içeren Engerix-B® (GlaxoSmithKline, İngiltere) ve Recombivax HB® (Merck & Company, Amerika Birleşik Devletleri) aşıları doğumdan itibaren kişilerin aşılama için kullanılmaktadır. İki kombine aşıdan Pediarix® (GlaxoSmithKline, İngiltere), 6 hafta-6 yaş arası çocukların aşılama için kullanılmaktadır. Rekombinant HBsAg, difteri ve tetanoz toksoidleri, boğmaca toksinleri emdirilmiştir ve inaktive edilmiş poliovirus içermektedir. Twinrix® (GlaxoSmithKline, İngiltere) ise ≥ 18 yaşındaki kişilerin aşılama için kullanılmakta ve rekombinant HBsAg ile inaktive edilmiş hepatit A virüsü içermektedir (42). Yapılan çalışmalarda, bu aşıların hem çocuklarda hem de erişkinlerde oldukça etkili ve güvenilir oldukları gösterilmiştir. Ülkemizde de sıklıkla kullanılmakta olan 0, 1 ve 6. aylarda birer doz aşı uygulaması, en iyi antikor yanıtı

alınan aşı şemasıdır. Sıfır, 1, 2 ve 12. aylarda birer doz aşı uygulaması ise hızlı yanıt elde edilmek istendiğinde uygulanan şemadır. Ayrıca 0, 10, 21. günlerde ve 0, 7, 28. günlerde birer doz aşının yapıldığı ve 12. ayda bir dozun daha uygulandığı, hızlandırılmış aşı şemaları da bulunmaktadır. Çocuklarda 10 µg, erişkinlerde ise 20 µg dozlarında kas içine (deltoid) uygulanmaktadır (27, 37, 42). Üç doz aşılama sonrası %95'in üzerinde koruyuculuk sağlanırken, bu oran çocuk ve adölesanlarda %98'in üzerine çıkmaktadır. İleri yaş, sigara kullanımı, obezite, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, immünosupresif hastalıklar serokonversiyon oranını düşürmektedir. Serokonversiyon, erkeklerde kadınlardan az görülmektedir (42). Aşılama sonrası koruyucu antikor düzeyinin (Anti-HBs) 10 mIU/ml ve üzerinde olması gerekmektedir. Anti-HBs <10 mIU/mL olan bebekler tek doz hepatit B aşısı ile tekrar aşılanmalı ve 1–2 ay sonra serolojik testler yapılmalıdır. Tek doz yeniden aşılamayı takiben anti-HBs değeri <10 mIU/mL olan bebekler, ikinci seriyi tamamlamak için iki ek doz hepatit B aşısı almalı ve bunu takiben son dozdan 1-2 ay sonra serolojik test yapılmalıdır. Mevcut veriler, iki tam hepatit B aşı serisinin alınmasından sonra anti-HBs $\geq$ 10 mIU/mL'ye ulaşmamış bebeklere ilave hepatit B aşı dozlarının uygulanmasının yararı olmadığını belirtmektedir (42).

2.1.11. Hastaların Hepatit B Bilgi Düzeyi

KHB ile enfekte Avustralyalı kişilerin hepatit B ile ilgili bilgi düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların hepatit B hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıkları; ancak eğitim düzeyi yüksek olan kişilerde bilgi seviyesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada hastalarda KHB yönetimi ve etkili tedaviler hakkında bilgi eksikliği olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hepatit B'nin kontamine besin kaynaklarının veya çatal, kaşık gibi mutfak eşyalarının paylaşılması yoluyla bulaştığı konusunda yanlış inanışlar olduğu saptanmıştır (12). Bu çalışmanın sonuçları başka bir Avustralya çalışması ile benzerlik göstermiştir. Bu çalışmada da, KHB'li kişilerin %25'i hepatit B'nin gıda paylaşımıyla, %50'den fazlası ise öperek ve sivrisinekler yoluyla bulaşabileceğini bildirmiştir (13). Bu hastalar, hastalıkları hakkında yanlış bilgi ve inanışlara sahip olduğundan, kendilerini toplumdan uzaklaştırmaları veya toplum tarafından dışlanmaları gibi nedenlerden dolayı hastalıklarını gizleme eğiliminde oldukları görülmektedir. Hastaların

damgalanmaktan çekinmesi nedeniyle sağlık hizmetine erişimleri kısıtlandığı için hastalıklarının seyri olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle KHB'li kişilerde hastalık hakkında bilgiyi artırmaya yönelik müdahalelerde özellikle eğitim düzeyi düşük insanlara odaklanılması önerilmektedir (12). Bu kişilerde, yanlış inanışları ortadan kaldırmak, kişisel önlemlerin neler olduğu konularında genel bilgi düzeyini artırmak, kişileri korunma yolları hakkında bilinçlendirmek ve özellikle hepatit B taraması, aşılama ve düzenli hekim kontrolünde olmayı teşvik etmek için eğitim faaliyetlerinin yürütülmesi gerekmektedir (14).

KHB'li kişilere eğitim vermede ve bilgi aktarmada güvenilir bilgi kaynağının sağlık uzmanları olduğu bildirilmiştir. KHB'li kişileri eğitmek, pratisyen hekimler tarafından önemli bir sorumluluk olarak tanımlanmış olsa da, pratisyen hekimlerin iş yüklerinin fazla oluşu ve bazı hekimlerin hepatit B hakkında bilgi eksiklikleri göz önüne alındığında bu desteği sağlamada bazı engeller bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, hastanede klinisyenlerin konsültasyon sırasında hepatit B hakkında ayrıntılı bilgi sağlamadıkları bildirilmiştir. Bu çalışma, KHB'li kişilerle ilgili tanıya yönelik ayrıntılı bilgi sağlansa bile, hastalık hakkında eğitim verilmesine ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymuştur (12).

Viral Hepatit Enfeksiyonunun Önlenmesi ve Kontrolüne İlişkin Tıp Enstitüsü hem sağlık çalışanları hem de genel popülasyonda (özellikle de risk altındaki popülasyonda) hepatit B ile ilgili bilgi ve farkındalığın eksik olduğunu, bunun sonucunda da hem profilaksi ve tedavide yetersiz kaldığı hem de toplumda damgalanma ve dışlanma gibi durumların ortaya çıkabileceği kaygısını bildirmiştir. Ayrıca enfekte kişilerin çoğu zaman enfekte olduklarından habersiz oldukları ve bu nedenle bilmeden başkalarını enfekte etme potansiyeli olduğu da belirtilmiştir. Hepatit B ile ilgili toplum bilgisine ilişkin geniş ölçekli, kontrollü bir çalışma yapılmamasına rağmen, yayınlanan tüm araştırmalar bu hastalıklar hakkındaki bilginin az olduğunu göstermiştir (14).

Çok sayıda çalışmada, genel Amerikan nüfusundan daha yüksek KHB enfeksiyonu prevalansı olduğu bilinen Vietnam, Kamboçya, Kore ve Çin asıllı Amerikalılarda, hepatit B hakkındaki farkındalık ve bilgi düzeyi değerlendirilmiştir (43-53). Vietnamlı Amerikalıların, yaklaşık %64'ünün hepatit B aşısını hiç duymadığı (50), Asya kökenli Amerikalıların yaklaşık %70'inin KHB için yüksek

risk altında olduklarının farkında olmadığı (52) ve çoğunun HBV bulaş yolları hakkında bilgisiz olduğu belirlenmiştir (44, 48, 49). Kamboçyalı Amerikalıların %50'den azı HBV'yi duymamış veya tarama yaptırmamış; sadece %25'ten azı kronik enfeksiyonun yaşam boyu tedavi edilemez olduğunu bildirmiştir (47). Yapılan çalışmalarda çoğu Koreli Amerikalı, kontamine besin kaynakları veya çatal, kaşık gibi mutfak eşyalarının paylaşılmasının HBV bulaşının en yaygın yolu olduğuna dair inancını dile getirirken az sayıda kişi HBV'nin cinsel veya parenteral yoldan bulaşabileceğini belirtmiş ve hiç biri anneden bebeğe bulaşın olabileceğini ifade etmemiştir (53).

Bazı ülkelerde KHB tanısı nedeniyle kişiler toplum tarafından damgalanmaya maruz kaldığından, bu durum HBV'nin tanısı, tedavisi ve önlenmesi açısından bir engel teşkil etmektedir. Çin'de, hepatit B ile kronik olarak enfekte olmuş insanlara karşı yaygın bir ayrımcılık olduğu ve bu kişilerin okullardan kovulduğu bildirilmiştir. İşten çıkarılmamaya yönelik ve ulusal ayrımcılık karşıtı yasaların kabul edilmiş olmasına rağmen, bu yasalar diğer topluluk üyeleri tarafından reddedilmiştir (54). Çin'de 10 büyük şehri kapsayan 2007 yılında yapılan bir araştırmada hepatit B, iş ayrımcılığının en önemli üç nedeninden biri olarak gösterilmiştir (55).

Bebek, çocuk ve adolesanların çoğunun aşılandığı ülkelerde gündüz bakımevleri ve okullarda HBV bulaş ihtimali oldukça düşük olduğundan HBsAg pozitif çocukların izole edilmemesi gerekmektedir. Aksi yöndeki uygulamanın, 2013 yılından itibaren ABD'de yasadışı bir eylem olduğuna karar verilmiştir. Gündüz bakım merkezlerinde, okullarda, spor kulüplerinde ve kamplarda evrensel önlemler dışında, toplumda HBV ile enfekte olmuş çocuklar için özel bir düzenleme yapılması gerekmemektedir (11).

2009 yılında Hollanda'da Çin kökenlilere yönelik bir çalışmada, KHB ile enfekte hastalara uzman tarafından bilgilendirme öncesi ve sonrasında hastalık farkındalığını ölçen bir anket yapılmıştır. Bilgilendirme öncesi yapılan kesitsel inceleme, hepatit B bilgisinin nispeten düşük olduğunu göstermiş ve sonrasında yapılan anketle karşılaştırıldığında düşük eğitim düzeyine sahip katılımcıların bilgi düzeyinde daha çok artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki gibi eğitimlerin özellikle risk altındaki bölgelerde de yapılmasının hepatitle ilişkili karaciğer hastalığının gelecekteki yükünün azaltılmasına katkıda bulunacağı belirtilmiştir (56).

2.2. Hepatit C Virüsü

Hepatit C, HCV'nin yol açtığı karaciğer hastalığıdır. Bu virüs birkaç hafta sürebilen hafif bir hastalıktan hayat boyu devam eden ciddi bir hastalığa kadar değişen hastalıklara yol açabilmektedir. Dünyada, 71 milyon kişinin kronik hepatit C enfeksiyonu ile yaşadığı tahmin edilmektedir. HCV ile ilişkili siroz ve karaciğer kanseri dünya çapında 399 bin kişinin ölümüne neden olmaktadır (15). HCV hem akut hem de kronik hepatite neden olabilmektedir. Akut hepatit C; virüs vücuda girdikten sonraki 6 ay içinde olan kısa süreli bir hastalıktır. Genellikle asemptomatik seyretmekte ve çok nadir hayatı tehdit eden bir hastalığa neden olmaktadır (5). Enfekte kişilerin yaklaşık %15-45'inde virüs herhangi bir tedavi olmadan enfeksiyonun ilk 6 ayı içinde kandan temizlenebilmektedir. Kalan kişilerin %60-80'inde kronik HCV enfeksiyonu gelişmekte ve bu kişilerin de %15-30'unda 20 yıl içinde karaciğer sirozu gelişmektedir (15).

HCV kan yoluyla bulaşan bir virüs olduğundan, damar içi uyuşturucu kullanıcılarının iğne gibi ekipmanları ortak kullanmaları, tıbbi cihazların, özellikle de sağlık bakım yerlerinde iğnelerin yetersiz sterilizasyonu ve kazara batması, taranmamış kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile bulaşabilmektedir. HCV cinsel yollarla veya diş fırçası, jilet gibi aletlerin ortak kullanımı ile bulaşabilmekte ya da enfekte bir anneden doğum sırasında bebeğe geçebilmektedir. Ancak bu yollarla bulaş riski düşüktür (57).

Hepatit C için inkübasyon süresi 15-150 gündür. Hepatit C hastalarının yaklaşık %80'inde hiçbir semptom görülmemektedir. Bazı hastalarda ateş, yorgunluk, iştah azalması, bulantı, kusma, karın ağrısı, koyu renkli idrar, açık renkli dışkı, eklem ağrısı ve sarılık (ciltte ve gözde) görülebilmektedir. Akut HCV enfeksiyonunun genellikle asemptomatik olması nedeniyle tanısı zor olmaktadır. Kronik HCV enfeksiyonu gelişen kişilerde, semptomlar ciddi karaciğer hasarına sekonder olarak geliştiğinden, enfeksiyon yıllarca asemptomatik seyredeceği için tanı konulamayabilmektedir. Ancak yapılan kontrollerde karaciğer fonksiyon testlerinde viral hepatitle uyumlu bir bozukluk görülmesi durumunda yapılan tarama ve değerlendirmeler sonucu tanı konulmaktadır. Öncelikle tarama testi olarak kanda HCV'ye karşı oluşmuş antikoru saptayan bir tarama testi (anti-HCV) istenmektedir. Bu test virüs ile karşılaşmış kişileri tanımlamakta; ancak enfeksiyonun devam edip

etmediğini göstermemektedir. Sonuç pozitif çıkarsa ikinci bir test ile doğrulama yapılmaktadır. Bu test bir nükleik asit testi olan HCV-RNA testidir. HCV-RNA testi pozitif olan kişilerde pozitifliğin 6 aydan uzun veya kısa sürede olmasına göre akut veya kronik hepatit C tanısı konmaktadır (15, 57).

Bir kişiye kronik hepatit C enfeksiyonu tanısı konduktan sonra, karaciğer hasarının derecesine (fibroz ve siroz) ilişkin karaciğer biyopsisi veya çeşitli invaziv olmayan testler yoluyla değerlendirme yapılmalıdır. HCV'nin genotip olarak adlandırılan 6 alttipi bulunmaktadır. Genotipler tedavi öncesi yapılan bir kan testi ile saptanmaktadır. Bu genotipler hastalığın seyrini etkilememekle beraber tedavi süresini belirlemektedir. Sonuç olarak karaciğer hasarının derecesi ve virüs genotipine göre tedavi kararı ve şekli belirlenmektedir (15).

1989'da HCV'nin keşfini takip eden yıllarda, HCV enfeksiyonu olan kişilerin tedavisi mümkün hale gelmiştir. Tedavinin amacı HCV kaynaklı morbidite (siroz, HSK) ve mortalite gibi komplikasyonları önlemek ve kalıcı bir virolojik yanıt (SVR) elde etmektir (16). İlk HCV tedavileri çeşitli IFN tiplerine dayanmaktadır. PegIFN geliştirilmesi ve onaylanması sonucu IFN'ların farmakokinetik özellikleri iyileştirilerek daha uygun dozlama yapılabildiğinden, özellikle HCV genotip 1 için daha yüksek SVR sağlanmıştır. İki tane PegIFN mevcuttur: PegIFN α -2b ve PegIFN α -2a. ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, iki PegIFN tipi+RBV kombinasyonu ile tedavide SVR oranında herhangi bir anlamlı fark görülmemiştir (58).

Bir antiviral ilaç olan RBV ilavesi ile iyileşme oranlarında artış görülmüştür. RBV, tedavide IFN kombine olarak kullanılan ve sinerjistik etkinliği olan bir ilaçtır. Ciddi advers etkiler ve intolerans nedeniyle, IFN+RBV tedavisi ile %40-65 arasında iyileşme oranı görülmüştür. HCV tedavisinde anlamlı iyileşme, DEA adı verilen, HCV replikasyon döngüsünü doğrudan inhibe eden oral ilaçların geliştirilmesini takiben gerçekleşmiştir. DEA ile enfeksiyonların %95'inden fazlası kısa dönemde tedavi edilebilmekte ve bu ilaçlar iyi tolere edilmektedir (16, 59).

DEA'nın etkinliği için SVR terimi kullanılmış ve bu HCV tedavisinin tamamlanmasından 12-24 hafta sonra alınan kan numunelerinde HCV-RNA'nın saptanamaması (<15 IU/mL) olarak tanımlanmıştır. IFN monoterapisi ile %5-20, IFN+RBV kombinasyonu ile %40-50 ve DEA ile ise %100'e yakın bir oranda SVR

görülmektedir. 2011 yılında boseprevir ve telaprevir yalnızca genotip 1 enfeksiyonu için onaylanmış ilk DEA'lardır. Monoterapi ile ilaç direnci hızlı bir şekilde ortaya çıkabildiğinden, 1. kuşak DEA olarak bilinen bu iki ilaç PegIFN+RBV ile kombine kullanılmaktadır. Birinci kuşak DEA'ların standart tedaviye eklenmesi, SVR oranlarını %25-47 oranında artırmıştır. Ancak bu ilaçlar HIV-HCV koenfekte hastalar ve karaciğer transplantasyon hastaları da dahil olmak üzere özel popülasyonlar için FDA tarafından onaylanmamıştır. 2013 yılında sofosbuvir ve simeprevir gibi yeni DEA'ların ortaya çıkmasıyla birinci kuşak DEA'lar artık önerilmemektedir. Sofosbuvir ile tedavinin birinci kuşak DEA tedavisine kıyasla en büyük avantajı, tedavi süresinin daha kısa süreli (sırasıyla 24-44 hafta ve 12-24 hafta) olmasıdır (57, 59, 60).

HCV enfeksiyonu olan kişilerin tedavisi için 2015 yılında onaylanmış toplam 8 DEA (sofosbuvir, simeprevir, ledipasvir, daklatasvir, ombitasvir, ritonavir, paritaprevir, dasabuvir) mevcuttur. DSÖ, 2014'te HCV tedavisine ilişkin ilk kılavuzunu yayınlamış ve 2016'da bu kılavuz güncellemiştir (15).

HCV'yi tedavi etmek için kullanılan mevcut ilaçlar SVR'ye ulaşmada etkili olmasına rağmen, kullanımı ile ilgili birçok kısıtlama bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada PegIFN α ve RBV tedavisi gören hastaların %94'ünde çeşitli derecede advers etkiler bildirilmiştir ve bu durum HCV tedavisinin seyrini olumsuz bir şekilde etkilemiştir. Bu hastaların sadece %12'sinde advers etkiler için tıbbi tedavi gerekmiş ve hastaların %6'sında HCV tedavisi erken sonlandırılmıştır (61). Farklı bir çalışmada PegIFN α ile depresyon, gribe benzer semptomlar, nötropeni ve trombositopeni ve RBV ile hemolitik anemi, döküntü ve teratojenite gibi önemli advers etkiler hastaların %10-14'ünde tedavinin kesilmesi ile sonuçlanmıştır. Bu hastaların tedavisine birinci kuşak DEA'ların eklenmesi yeni advers etkiler (telaprevir kaynaklı döküntü, boseprevir kaynaklı anemi ve disguzi) ortaya çıkarmış ve PegIFN+RBV ile olan advers etkileri kötüleştirmiştir, ayrıca ilaç-ilac etkileşimleri ortaya çıkmıştır (62).

2.3. Hepatit Hastalarında Klinik Eczacının Rolü

Avrupa Klinik Eczacılık Derneği'nin tanımına göre; klinik eczacılık medikal ürün ve cihazların akılcı ve uygun kullanımını geliştirme, yayma aktivitelerini ve

hizmetlerini tanımlayan bir sağlık uzmanlığıdır (63). Amerikan Klinik Eczacılık Birliği tanımına göre ise klinik eczacılık, hastanın ilaç tedavisini en uygun şekilde düzenlemek ve sağlığı korumayı, iyileşmeyi ve hastalığı önlemeyi sağlamak amacıyla eczacı tarafından sunulan, hasta bakımını kapsayan bir sağlık bilimi disiplini (64). Klinik eczacılar, hastaların ilaç tedavisinde mümkün olan en iyi sonucu almalarına katkı sağlamak için doğrudan hekimler ve diğer sağlık çalışanları ile birlikte çalışmaktadır. Klinik eczacılar, hastane, poliklinikler ve diğer çeşitli sağlık hizmetleri de dahil olmak üzere birçok ortamda hastalara bakım hizmeti vermektedir (65).

Eczacılar viral hepatit ile enfekte olmuş hastaların bakımında önemli rol oynamaktadır. Eczacı tedavi sırasında ilaç yan etkileri, ilaç etkileşimleri gibi ortaya çıkan problemleri tanımlamak ve önlemek için ilaç danışmanlığı ve tedavi izlemi gibi genel farmasötik bakım hizmeti sunabilmektedir. Tüm hastalara alkolden kaçınılması ve hepatotoksik olabilen ilaçların, reçetesiz ürünlerin veya gıda takviyelerinin gereksiz kullanımının önlenmesine yönelik danışmanlık yapmaktadır. Danışmanlık, bariyer kontraseptif yöntemlerin kullanımı veya yüksek riskli davranışlardan kaçınma gibi hastalık riskini en aza indirecek stratejiler içermelidir. HBV enfeksiyonunun önlenmesi için özellikle yenidoğan ve çocukların HBV'ye karşı aşılmasına ve ailelerin bulaş yolları hakkında bilgilendirilmesine yönelik eczacılara önemli görev düşmektedir (66).

Klinik eczacı, her 3-4 ayda bir düzenli olarak polikliniğe kontrole gelen HBV enfeksiyonu olan hastalarla görüşerek, hastanın tedaviye uyuncunu değerlendirme ve reçete edilen ilaçlar konusunda hastaya eğitim verir. Tedaviyle ilgili bir problem olduğunda (ilaç etkileşimleri, yan etki gibi) klinik eczacı bu durumu danışman hekimle görüşerek soruna birlikte uygun çözüm önerileri getirir. Ayrıca hastaların hepatite ilişkin yanlış bilgilerini ve inanışlarını düzeltebilmek amacıyla hastaları HBV bulaşı ve hastalık hakkında bilinçlendirmektedir (67).

HBV tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar karmaşık bir tedavi şekli oluşturmakta ve uzun süreli kullanım gerektirmektedir. Bu süreçte çok sayıda olumsuz yan etkiler ve viral direnç riski ortaya çıkacağı için hastanın tedaviye uyuncunu iyileştirmekte eczacılar başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarına büyük görev düşmektedir (68).

Hepatit C tedavisi için DEA tedavisi gören hastaların kullandığı ilaçlar klinik eczacı tarafından gözden geçirilerek, saptanan ilaç-ilaç etkileşimleri için yapılan müdahaleler ile bu süreçte harcanan zamanın değerlendirildiği bir çalışmada 369 hastada toplam 664 DEA reçetelenmiştir. Genel olarak, 5217 ilaç gözden geçirilmiş ve 781 ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Klinik eczacının ilaçları gözden geçirmek için her bir reçetede harcadığı zaman 20-30 dakika olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, HCV bulaşının azaltılması, HCV tedavisinin başlanması, tedaviye uyuncun artırılması, yan etkilerin izlenmesi, ilaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi ve ilaç alımını kolaylaştırmak için disiplinler arası ekibe klinik eczacının dahil olması gerektiği sonucuna varılmıştır (69).

HCV'li bireyler için klinik eczacılık hizmetlerinin rolü Amerikan Klinik Eczacılık Derneği'nin Gastrointestinal/Karaciğer/Nütrisyon ve Enfeksiyöz Hastalıkları Uygulama-Araştırma Ağı tarafından yakın zamanda özetlenmiştir. Buna göre ilaç uzmanları olarak, klinik eczacılar, ilaç toksisitelerini izleyip bunları değerlendirerek, hasta uyuncunu artırarak, HCV tedavisine başlamadan önce, tedavi esnasında ve sonrasında ilaç etkileşimlerini belirleyerek ve bunların önlenmesini sağlayarak HCV tedavisinde sağlık hizmetlerinin uygulanmasını sağlayan multidisipliner ekibin ayrılmaz bir parçası olmalıdır. Ayrıca klinik eczacının görevleri ve sorumlulukları;

- HCV bulaşını azaltmada önleyici tedbirler almak,
- HCV tedavisi sırasında gelişebilecek yan etkiler üzerine hastayı eğitmek,
- Yan etkilerin izlenmesine yardımcı olmak ve yan etkileri en aza indirmek için tedavi stratejileri önermek,
- Tedaviye uyuncu artırmak,
- İlaç-ilaç etkileşimlerini saptamak ve bunları ortadan kaldırmak için önerilerde bulunmak,
- Maliyet-etkin tedavilerin uygulanmasını sağlamaktır (70).

HCV tedavisi alan hastaların kullandığı ilaçların uygunluğunun klinik eczacı tarafından değerlendirilmesi 4 kısımdan oluşmaktadır.

1. HCV ilaçlarıyla etkileşime giren olası ilaçların tanımlanması: Bunlara örnek olarak telaprevir ve simvastatin ile ilişkili bir rabdomiyoliz vakası, proteaz inhibitörü tedavisine başlandıktan sonra takrolimus düzeylerinde artışa bağlı böbrek yetmezliği, ledipasvir/sofosbuvir ve tenofovir arasındaki etkileşimlere

bağlı yeni başlangıçlı diyabet, amiodaron ve sofosbuvir etkileşiminden kaynaklanan şiddetli bradikardiler sayılabilir. Bu etkileşimler nadir olarak görülmesine rağmen hastalara ciddi zararlar verebilmekte veya ölüme neden olabilmektedir. Bu vakalar, ciddi yan etkileri önlemek için potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin bilinmesinin önemini göstermektedir (69).

2. Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi kullanımının saptanması ve değerlendirilmesi: Hastalar, yararlı olabileceği düşüncesiyle kronik hepatit C tedavisi sırasında silimarin (süt diken) gibi çeşitli bitkisel ürünleri kullanabilmektedir. Silimarin ile simeprevirin eş zamanlı kullanımı ile simeprevirin kan düzeyinde artış görülmüştür. Dikkat edilmesi gereken başka bir bitkisel ürün ise St. John's Wort (sarı kantaron)'dur; DEA'ların serum konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu ilaçların birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (70).
3. İlaç-hastalık etkileşimlerinin tanımlanması ve değerlendirilmesi: Örneğin, sirozlu hastalar genellikle ağrı tedavisinde parasetamol yerine nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) kullanmaktadır. NSAİİ'lerin kullanımı ile böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilir, diüretiklerin etkinliği azalabilir ve üst gastrointestinal kanama riski artabilir; bunlar da hastalar için önemli sorunlara yol açabilmektedir. Parasetamol kullanılması gerekiyorsa, klinik eczacılar karaciğer hastalığı olan hastalarda (özellikle alkol ile eşzamanlı olarak) parasetamol dozunu değerlendirerek günlük dozu 2 g'ı geçmeyecek şekilde sınırlamalıdır. Psikiyatrik yan etkiler, PegIFN α ile altta yatan psikiyatrik hastalıkların kötüleşmesi de dahil olmak üzere sık bildirilmiştir. PegIFN α depresyonunun, tedavi başarısızlığı için bir risk faktörü olduğu, tedaviye uyuncu ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir. PegIFN tedavisine başlanmadan önce hastanın psikiyatrik öyküsü ile psikiyatrik komplikasyon riski, tedavi sırasında ise depresyon, anksiyete veya diğer psikiyatrik hastalıklarda alevlenmeler açısından hasta değerlendirilmelidir. Ayrıca IFN'nin neden olduğu depresif belirtileri önlemek ve düzeltmek amacıyla sıklıkla reçete edilen antidepresanların bazıları DEA tedavisi ile etkileşime girmektedirler. Klinik eczacılar, potansiyel yan etkileri ve/veya ilaç etkileşimlerini en aza indirmek için etkili bir antidepresan rejimin

değerlendirilmesinde ve seçiminde diğer sağlık hizmeti sunucularına yardımcı olabilmektedir. Ayrıca klinik eczacılar, uzun yarı ömrü olan ve bilinen bir teratojen olan RBV içeren HCV tedavi rejimlerini kullanacak ilgili hastaları kontrasepsiyon açısından değerlendirmeli ve bu konuda hastalara danışmanlık yapmalıdır (70).

4. Altta yatan etkenlerin değerlendirilmesi ve iyileştirilmesi: Karaciğer hasarının kötüleşmesiyle ilişkili olan altta yatan hastalık durumları, laboratuvar değerlerinin uygunsuzluğu (anemi, nötropeni ve trombositopeni gibi), genel yaşam tarzı değişikliklerinin iyileştirilmesi (genel kilo kaybı, alkol, esrar ve sigaranın kesilmesi veya azaltılması gibi) hususunda her poliklinik ziyaretinde hastalar klinik eczacılar tarafından da değerlendirilmeli ve gerektiğinde hekime veya hastalara önerilerde bulunulmalıdır (70).

Pek çok çalışmada, çeşitli klinik ortamlarda ilaca bağlı sorunların yönetiminde klinik eczacılık hizmetlerinin olumlu etkileri vurgulanmıştır. Ancak, hepatit B ve C hastalarında ilaç kaynaklı sorunları ve bilgi düzeyini ve klinik eczacı tarafından değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma yapılmıştır, yapılan literatür taramalarında ülkemizde bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniklerinde yürütülmüştür. Çalışmaya 1 Ekim 2017 –31 Ocak 2018 tarihleri arasında kronik hepatit B ve C tanısı ile takip edilen, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden ve yazılı onamları (Ek-1) alınan hastalar dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniklerinde rutin olarak takip edilmekte olan veya yeni tanı alan hepatit B veya C virüsü ile enfekte olan,
- 18 yaş ve üzeri iletişim kurmaya uygun,
- Çalışma esnasında herhangi bir klinik çalışmaya dahil olmayan,
- Aydınlatılmış onam formunu imzalayan hastalar.

Araştırmadan çıkarılma kriterleri:

- Hastanın çalışmadan çıkarılma talebi,
- Hastanın klinik ilaç araştırmasına dahil olması.

Çalışmaya dahil edilen hastalar polikliniklerde hekimler tarafından değerlendirilerek tedavileri düzenlendikten sonra klinik eczacıya yönlendirilmiştir (1. görüşme). Hastaların demografik verileri, hepatit B veya C'nin bulaş yolu, aile öyküsü gibi bilgileri, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları ilaçlar/bitkisel ürünler, alerji öyküsü, ilgili laboratuvar bulguları ve hasta uyuncu klinik eczacı tarafından değerlendirilerek veri toplama formuna (Ek-2) kaydedilmiştir. Birinci görüşmede klinik eczacı tarafından hastalara uygulanan anket ile hepatit B veya C bilgi düzeyleri ve uyunç-davranış tarama aracı (Tool for Adherence Behaviour Screening, TABS) ile de hastaların hepatit B veya C tedavisine uyuncu değerlendirilmiştir. Ayrıca, hepatit B veya C için ilaç tedavisi alan hastaların kullandığı tüm ilaçların hasta için uygunluğu İlaç Uygunluk Endeksi (MAI) ile incelenmiştir. Hastalara ilaç kullanımında dikkat edilecek hususlar, uyuncun önemi ve hastalık bilgisine yönelik eczacı tarafından eğitim verilmiştir. Hepatit B veya C tedavisi için ilaç kullanması gerekmeyen hastalardan ise demografik veriler alındıktan sonra sadece bilgi

düzeyinin değerlendirilmesine yönelik sorular sorulmuş ve sonrasında sözel bilgilendirme yapılmıştır (Şekil 3.1.). Klinik eczacı tarafından hastalarla yapılan bu görüşme yaklaşık 20 dakikada gerçekleşmiştir.

Hastaların hepatit B veya C hakkındaki bilgilerini değerlendirmek için 51 soruluk 'doğru, yanlış, fikrim yok' şeklinde cevap seçeneği olan bir anket (Ek-3) kullanılmıştır. Bu anket, Demir ve arkadaşları tarafından hazırlanan (71) 72 soruluk anketin, uzman hekim ve klinik eczacılar tarafından değerlendirilerek 51 soruluk ankete kısaltılması sonucu hazırlanmıştır. Bu sorular 3 temel bölümden oluşmaktadır: Hepatit B veya C hakkında genel bilgiler, bulaş yolları ve korunma yolları. Bu sorular hastalara klinik eczacı tarafından yüzyüze ortamda sorulmuş ve yanlış cevaplanan sorular hakkında hastalara sözel bilgilendirme yapılmıştır. Ayrıca hepatit B veya C'nin temel bulaş yolları, risk faktörleri, alınması gereken önlemler ve hepatit tedavisi için kullandıkları ilaçlar hakkında dikkat edilmesi gereken durumlar anlatılmıştır.

MAI puan sisteminde yer alan 10 kritere (Ek-4) göre hepatit B veya C tedavisi için ilaç kullanan hastaların tüm ilaçlarının uygunluğu 'uygun, kısmen uygun ve uygunsuz' şeklinde değerlendirilmiş ve bunlara karşılık gelen puanlar her hasta için hesaplanmıştır. Bu kriterler endikasyon, etkinlik, dozaj, doğru uygulama, pratik uygulama, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-hastalık etkileşimleri, duplikasyon, tedavi süresi ve maliyet-etkinlikten oluşmaktadır. Eğer bir ilaç o kriter için 'uygun' veya 'kısmen uygun' ise, o ilaca sıfır puan verilmektedir. İlaç o kriter için 'uygun değil' ise ilk 2 soru için en yüksek skor olarak 1, 2 veya 3 puan; 3, 4, 5, ve 6. sorular için 1 veya 2 puan; 7, 8, 9, 10. sorular için en fazla 1 puan verilmektedir. Sonuç olarak, toplam 0-18 arası bir puan elde edilmekte; 0 ilacın uygun olduğu anlamına gelmekte ve 18 maksimum uygunsuzluğu temsil etmektedir (72). Onuncu soruda yer alan maliyet ile ilgili 'aynı etkiye sahip diğer ilaçlarla kıyaslandığında seçilen ilaç maliyeti en uygun ilaç mı?' sorusunun değerlendirilmesinde Sağlık Uygulamaları Tebliği esas alınarak değerlendirme yapılmıştır.

Kronik hastalıkları olan hastalarda ilaç uyuncunun doğru, hızlı ve güvenilir bir göstergesi olarak TABS en uygun anket olarak tanımlanmıştır. TABS'in yapısı, kriterleri ve geçerliliğinin yanısıra güvenilirlik ve tutarlılığı da kronik koşullarda kullanılmak üzere kanıtlanmıştır. Bu ankette her biri beş puanlı Likert ölçeği

kullanılarak her bölümü 4 sorudan oluşan uyunç ve uyunçsuzluk olmak üzere iki alt bölüm bulunmaktadır. İlk bölümdeki cevaplar bir uyunç davranış puanı; ikinci bölümdeki cevaplar bir uyunçsuzluk davranış puanı vermektedir. İlk bölümde 19'dan az puanlar kasıtlı uyunçsuzluk ve ikinci bölümde 8'in üzerindeki puanlar kasıtlı olmayan uyunçsuzluk olarak tanımlanabilir. TABS kasıtlı ve kasıtlı olmayan uyunçsuzluğu ayrı alt ölçeklerde eşit derecede vurgulayarak ölçmektedir. Bu iki bölümdeki puanlar arasındaki ters ilişki nedeniyle puanların toplamaları verilememektedir. Bu nedenle anketi değerlendirmek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmaktadır (73).

Rutin olarak 3 ay sonra kontrole gelen hastalara aynı işlemler klinik eczacı tarafından bir kez daha uygulanıp bilgi düzeyindeki değişim ve önceki kontrolde var olan sorunların devam edip etmediği ve hasta uyuncu karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir (2. görüşme). İkinci görüşmede hastaların bilgi düzeyindeki doğru cevap sayılarında başlangıçtan itibaren %10'luk bir değişim hedeflenmiştir. Kontrole gelmeyen hastalar ile telefon görüşmesi yapılmıştır. En son görüşme 30 Nisan 2018 tarihinde gerçekleştirilmiştir.

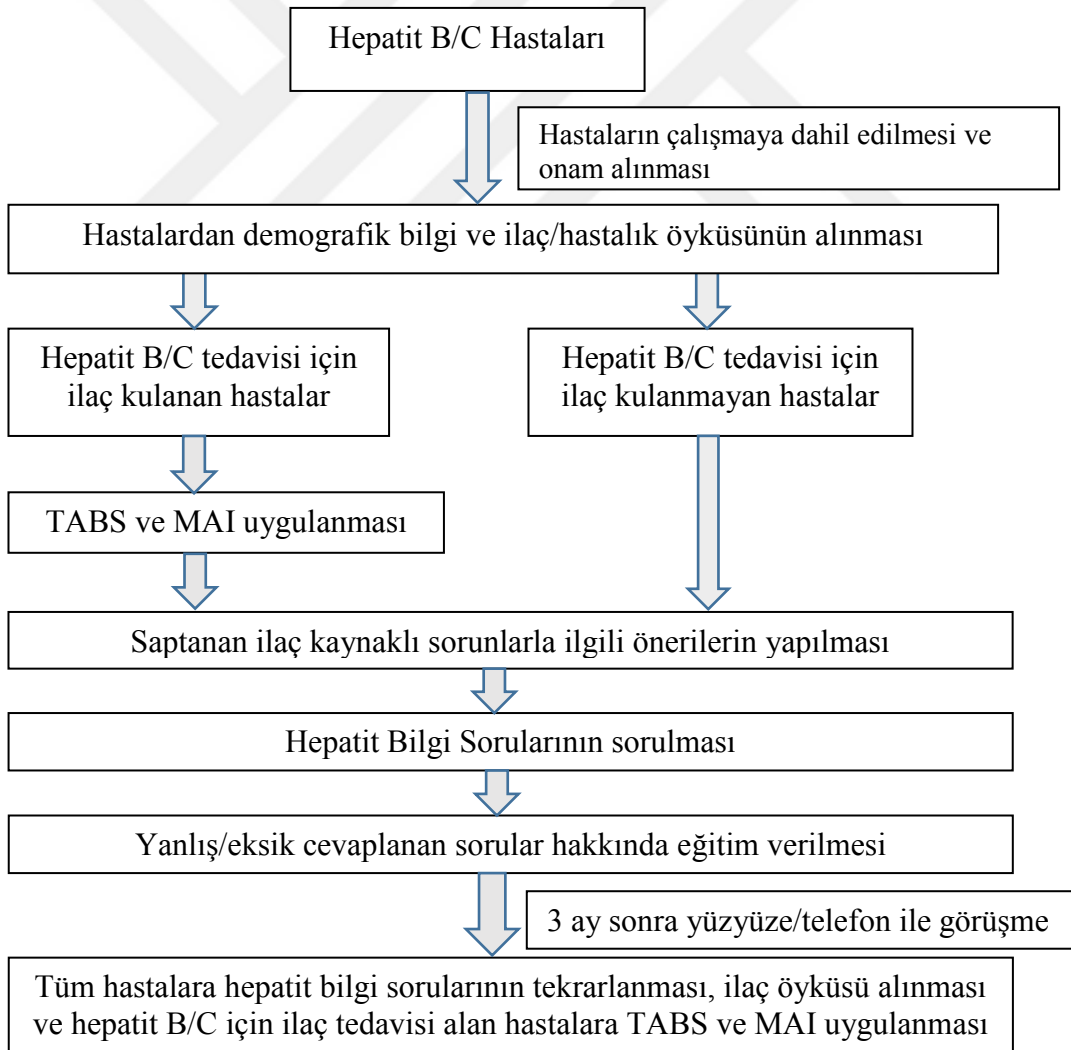
Çalışmada örneklem büyüklüğü hesaplanmamıştır. Hepatit B veya C tanısı olan hastalar yaklaşık 3 aylık aralıklarla poliklinikte izlendiği için dahil edilme süreci 4 ay olarak belirlenmiş ve böylece ilgili polikliniklerde rutin olarak takip edilen tüm hepatit B veya C tanısı olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır.

Veriler hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden (Nucleus Medikal Bilgi Sistemi®, Monad Yazılım, Ankara), hasta dosyalarından ve hasta ile hekimden sözlü iletişim yoluyla elde edilmiştir. Tüm veriler hazırlanan veri toplama formuna kaydedilmiştir. İlaçların değerlendirilmesinde Micromedex® Solutions internet veritabanı (Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI –ABD) yazılım programından faydalanılmıştır.

Araştırmanın yapılabilmesi için gerekli Etik Kurul izni Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.09.2017 tarih ve GO 17/744 – 24 numaralı karar ile alınmıştır (Ek-5).

Bu çalışmada hepatit B ve C hastalarının istatistiksel analizi ayrı ayrı yapılmış ve değerlendirilmiştir. Hepatit B ve C ile koenfekte olan hastalar hem hepatit B hem de C bölümündeki istatistiksel analize dahil edilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) versiyon 23.0 programı kullanılmıştır. Elde edilen veriler yardımıyla tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma, sayı, yüzde vb.) hesaplanmıştır. 1. ve 2. görüşmede genel bilgiler, bulaş yolları, korunma yolları bilgisindeki nitel değişimler bakımından farklılıklara 2 grup için normal dağılım sağlanıyorsa T testi; sağlanamıyorsa Mann Whitney U testi ile bakılmıştır. 2’den fazla grup için varsayım sağlanamadığı için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Birinci ve 2. görüşmede nicel değişkenlerdeki farklılık Spearman korelasyon ile incelenmiştir. Görüşmeler arasında genel bilgiler, bulaş yolları, korunma yolları ve toplam doğru bakımından farklılığa Wilcoxon işaret testi ile bakılmıştır. Soruların 1 ve 2. görüşmelerdeki değişimlerine McNemar testi ile bakılmıştır. $p < 0,05$ tüm testler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması.

4. BULGULAR

Bu çalışma süresince ilk görüşmede 148 hepatit B (37'si taşıyıcı), 11 hepatit C ve 2 hepatit B ve C ile koenfekte toplamda 161 hasta ile görüşülmüştür.

4.1. Hepatit B ile Enfekte Olan Hastalar

4.1.1. Tanımlayıcı Veriler

Toplamda 150 hepatit B'li hastanın 1'i onam formunu imzalamayarak çalışmaya katılmayı reddettiği için çalışmaya alınmamıştır. Hastalardan 2'si ise çalışmaya dahil olmasına rağmen zaman ayırmak istemediği için hepatit B bilgi düzeyi sorularını yanıtlamamış ve 3 ay sonra bu hastalara ulaşılamamıştır. Hastaların 83'ünün (%55,7) kadın ve yaş ortalamasının ($\pm$ standart sapma, ss) $43,05 \pm 13,25$ olduğu saptanmıştır. Toplam 108 (%72,5) hasta ile enfeksiyon polikliniğinde; 41 (%27,5) hasta ile gastroenteroloji polikliniğinde görüşülmüştür. İkinci görüşmede hastaların 56'sı (%38,09) ile yüzyüze, diğer hastalarla da telefonla görüşülmüştür. Hastaların beden kitle indeksi ortalaması $\pm$ ss $26,79 \pm 5,12$ olarak bulunmuştur. Sadece 1 hastada siroz öyküsüne rastlanmıştır. Hastalara ait demografik veriler Tablo 4.1.'de yer almaktadır.

Tablo 4.1. Hastalara ait demografik veriler (n=149).

Yaş	n (%)
20-39	65 (43,6)
40-59	65 (43,6)
>60	19 (12,8)
Cinsiyet	
Erkek	66 (44,3)
Kadın	83 (55,7)
Medeni durum	
Bekar	31 (20,8)
Evli	118 (79,2)
Ailede hepatit B öyküsü	
Yok	83 (55,7)
Var	66 (44,3)

Tablo 4.1. (Devam) Hastalara ait demografik veriler (n=149).

Beden kitle indeksi	n (%)
<18,5 kg/m ²	3 (2,0)
18,5–24,9 kg/m ²	59 (39,6)
25– 29,9 kg/m ²	57 (38,3)
30–34,9 kg/m ²	20 (13,4)
35–39,9 kg/m ²	7 (4,7)
>40 kg/m ²	3 (2,0)
Alkol kullanımı	n (%)
Yok	140 (94,0)
Var	9 (6,0)
Bitkisel ürün kullanımı	n (%)
Yok	133 (89,3)
Var	16 (10,7)
Alerji durumu	n (%)
Yok	135 (90,6)
Var	14 (9,4)
Sigara kullanımı	n (%)
Yok	127 (85,2)
Var	22 (14,8)
Eğitim durumu	n (%)
Okur-yazar değil	7 (4,7)
İlkokul	40 (26,8)
Ortaokul	11 (7,4)
Lise	34 (22,8)
Üniversite	57 (38,3)
Meslek	n (%)
Emekli	18 (12,1)
Ev hanımı	54 (36,2)
İşçi	15 (10,1)
Memur	22 (14,8)
Öğrenci	7 (4,7)
Öğretmen	7 (4,7)
Serbest meslek	26 (17,4)
Aylık gelir durumu	n (%)
≤2000 TL	62 (41,6)
2001-4000 TL	66 (44,3)
>4000 TL	21 (14,1)

Çalışmaya katılan 65 genç (20-39 yaş) hastanın eğitim durumlarının genel olarak daha yüksek olduğu (%29,2 lise, %50,8 üniversite) saptanmıştır ($p<0,001$).

Hastalarda hepatit B dışında var olan ek hastalıklar değerlendirilmiş; buna göre 97 (%65,1) hastada herhangi bir ek hastalık bulunmadığı; 52 (%34,9) hastada ise en az 1 ek hastalık olduğu görülmüştür (Tablo 4.2.). Hastalarda en sık hipertansiyonun ($n=23$) eşlik ettiği tespit edilmiştir (Tablo 4.3.).

Tablo 4.2. Eşlik eden hastalık sayılarının dağılımı ($n=149$).

Ek hastalık sayısı	Hasta sayısı, n (%)
0	97 (65,1)
1	31 (20,7)
2	5 (3,4)
3	10 (6,7)
4	5 (3,4)
5	0 (0)
6	1 (0,7)

Tablo 4.3. Eşlik eden hastalıklar ($n=149$).

Hastalıklar	Hasta sayısı, n (%)
Hipertansiyon	23 (15,4)
Diyabet	13 (8,7)
Tiroid hastalıkları	9 (6,0)
Benign prostat hiperplazisi	5 (3,4)
HIV enfeksiyonu	5 (3,4)
Ankilozan spondilit	4 (2,7)
Hiperlipidemi	3 (2,0)
Kronik böbrek hastalığı	3 (2,0)
Non-Hodgkin lenfoma	3 (2,0)
Anemi	2 (1,3)
Astım	2 (1,3)
Psöriazis	2 (1,3)
Atriyal fibrilasyon	2 (1,3)
Meme kanseri	2 (1,3)
Koroner arter hastalığı	2 (1,3)
Diğer*	16 (10,7)

HIV: human immunodeficiency virus

*Diğer hastalıklar: gastrit, ülseratif kolit, sitomegalovirüs koliti, migren, fibromiyalji, periferik nöropati, ailevi akdeniz ateşi, serviks kanseri, kalp yetmezliği, hemoroid, liken planus, sistemik lupus eritematozus, talasemi minör, uyku bozukluğu, göz ve kulakta işlevsizlik.

HBV'nin kendilerine bulaş yolu sorulduğunda 115 (%77,2) kişi bilmediğini, 16 (%10,7) kişi anneden doğum esnasında geçtiğini, 12 (%8,1) kişi diş tedavisi sırasında bulaştığını, 2 (%1,3) kişi cinsel yolla bulaştığını ve 4 (%2,7) kişi de diğer yollardan (manikür, kan nakli, diyaliz) bulaştığını belirtmiştir.

Hastalara hepatit B hakkında bilgi alıp almadıkları sorulduğunda hastaların 32'si (%21,5) herhangi bir bilgi almadığını, 79'u (%53,0) sağlık çalışanları, 84'ü (%56,4) internet, 11'i (%7,4) arkadaş/çevre, 6'sı (%4,0) kitap/gazete ve 3'ü (%2,0) ise televizyon yoluyla bilgilendiğini belirtmiştir.

Birinci görüşme esnasında test sonuçları olan hastaların 126'sının (%85) HBV-DNA düzeylerinin <2000 IU/mL (tedaviye başlamak için genel eşik değer) olduğu, 140 hastanın 126'sının (%90) HBeAg'sinin negatif olduğu ve 147 hastanın 6'sının (%4,1) HBsAg'sinin pozitif olduğu görülmüştür (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Hastaların hepatit B ile ilgili test sonuçları.

Test	Sonuç
HBV-DNA (IU/mL), (n=148)	Hasta sayısı, n (%)
<50	91 (61,5)
50-99	3 (2,0)
100-1999	32 (21,6)
>2000	22 (14,9)
HBeAg, (n=140)	
Negatif	126 (90,0)
Pozitif	14 (10,0)
Anti-HBe, (n=140)	
Negatif	17 (12,1)
Pozitif	123 (87,9)
HBsAg, (n=147)	
Negatif	6 (4,1)
Pozitif	141 (95,9)
Anti-HBs, (n=147)	
Negatif	141 (95,9)
Pozitif	6 (4,1)

4.1.2. Hastaların Kullandığı İlaçlar

Eşlik eden hastalıklar nedeniyle kullanılan ilaçların dağılımına bakıldığında en sık kalp-damar sistemi ilaçlarının (n=26) kullanıldığı saptanmıştır (Tablo 4.5.). Hastaların toplam kullandığı ilaç sayısı dağılımına bakıldığında ise hastaların 48'inin (%32,1) en az iki ilaç kullandığı görülmüştür (Tablo 4.6.).

Tablo 4.5. Hastaların ek hastalıkları için kullandıkları ilaç gruplarının dağılımı.

İlaç grubu	Hasta sayısı, n (%)
Kalp damar sistemi ilaçları	26 (17,5)
Sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları	24 (16,1)
Antidiyabetik ilaçlar	10 (6,7)
Antitiroidal ilaçlar	9 (6,0)
Antitrombotik ilaçlar	7 (4,7)
Antineoplastik ve immunomodülatör ilaçlar	7 (4,7)
Kas iskelet sistemi ilaçları	7 (4,7)
Ürogenital sistem ilaçları	6 (4,0)
Antidepresan ilaçlar	4 (2,7)
Antiretroviral ilaçlar	4 (2,7)
Solunum sistemi ilaçları	4 (2,7)
Sinir sistemi ilaçları	3 (2,0)
Demir eksikliği ilaçları	3 (2,0)
Antienfektif ilaçlar	2 (1,3)
Sistemik kortikosteroidler	2 (1,3)

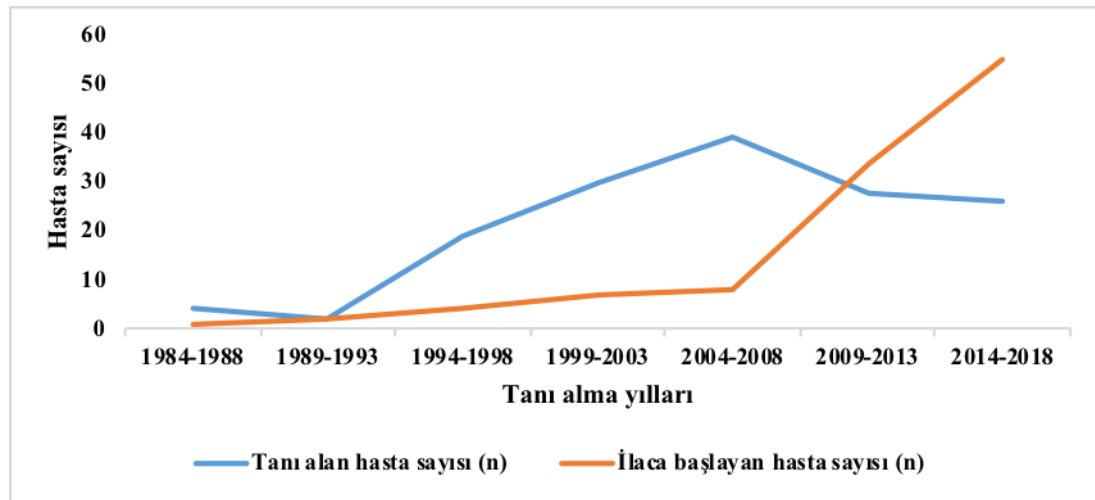
Tablo 4.6. Kullanılan ilaç sayısı dağılımı (n=149).

İlaç sayısı	Hasta sayısı, n (%)
0	31 (20,8)
1	70 (47,0)
2	15 (10,1)
3	8 (5,2)
4	7 (4,6)
5 ve üzeri	18 (12,2)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 1'i tanı aldığı tarihi hatırlamadığını belirtmiş ve hastanın dosyasında da bu bilgiye rastlanmamıştır. Hastaların 4'ünün (%2,7) 1984-1988 yılları arasında tanı aldığı ve bu hastaların en uzun süredir hepatit B ile enfekte olan hastalar olduğu tespit edilmiştir. Hastaların tanı alma tarihlerine bakıldığında en çok 2004-2008 yılları arasında tanı almış oldukları belirlenmiştir. İlaça başlama zamanlarına bakıldığında ise en çok 2014-2018 yılları arasında hastaların hepatit B için ilk kez ilaç kullanmaya başladıkları görülmüştür (Tablo 4.7., Şekil 4.1.).

Tablo 4.7. Hastaların tanı alma (n=148) ve ilaca başlama tarihlerinin dağılımı (n=111).

Tanı tarihi	Tanı alan hastalar n (%)	İlaç tedavisine başlanan hastalar n (%)
1984-1988	4 (2,7)	1 (0,9)
1989-1993	2 (1,4)	2 (1,8)
1994-1998	19 (12,8)	4 (3,6)
1999-2003	30 (20,3)	7 (6,3)
2004-2008	39 (26,4)	8 (7,2)
2009-2013	28 (18,9)	34 (30,6)
2014-2018	26 (17,6)	55 (49,5)



Şekil 4.1. Hastaların tanı alma tarihleri ve ilaca başlama tarihlerinin dağılımı.

Çalışma sırasında toplam 109 (%73,2) hastanın hepatit B için ilaç kullandığı, 38 (%25,5) hastanın hiç ilaç kullanmadığı saptanmıştır. Önceden ilaç kullanmakta

olan 2 (%1,3) hastadan birinin gebe kalması diğerinin ise HBsAg serokonversiyonu nedeniyle ilaç tedavisinin sonlandırılmış olduğu belirlenmiştir. Hastaların 10'u (%6,7) çalışma süresi içinde ilaç kullanmaya başlamıştır. Sadece bir hastanın kombine ilaç (tenofovir+entekavir) kullandığı tespit edilmiştir. Hastaların çoğunluğunun entekavir (%50,5) veya tenofovir (%30,3) ilaçlarını kullandığı görülmüştür. Bir (%0,7) hastanın telbivudin içeren ilacı, CPK artışı nedeniyle entekavirle değiştirilmiştir. Hastaların hepatit B için kullandıkları ilaçların dağılımı Tablo 4.8.'de görülmektedir.

Tablo 4.8. Hastaların (n=109) kullandığı hepatit B ilaçları.

İlaç	Hasta sayısı, n (%)
Tenofovir	55 (50,5)
Entekavir	33 (30,3)
Lamivudin	12 (11,0)
Telbivudin	10 (9,2)

4.1.3. Tespit Edilen İlaç Kaynaklı Sorunlar ve Yapılan Öneriler

Çalışma süresince (4 ay) klinik eczacı tarafından 14 hastada saptanan toplam 16 ilaç kaynaklı sorun (5 kontrendike/majör ilaç-ilaç etkileşimi, 3 yan etki, 7 laboratuvar izlemi gerekliliği ve 1 uygun olmayan dozlama) nedeniyle hekime önerilerde bulunulmuştur (Tablo 4.9.). Bu önerilerden doz değişikliği önerisi kabul edilmemiştir. Laboratuvar izlemi gerekliliğine yönelik öneriler kabul edilmiş olsa da, çalışmanın yapıldığı süreçte uygulamaya geçirilmemiştir.

Tablo 4.9. İlaç kaynaklı sorunlara yönelik klinik eczacı tarafından yapılan öneriler.

Sorun türü	İlgili ilaç	Saptanan sorun	Yapılan Öneri	Hekim kararı
İlaç-ilaç etkileşimi (kontrendike)	Kobisistat-fenobarbital Elvitegravir-fenobarbital Tenofovir-fenobarbital	Fenobarbital; elvitegravir, kobisistat ve tenofovirin etkinliğini azaltır.	Hasta fenobarbitali hekim önerisi olmadan arada bir kullanıyor. Bırakması önerildi.	Kabul edildi.
İlaç-ilaç etkileşimi (Majör etkileşim)	Kobisistat-tamsulosin	Tamsulosin ve kobisistatın eş zamanlı kullanımı, tamsulosin maruziyetinin artmasına neden olabilir.	Tamsulosinin 5 α -redüktaz inhibitörü ile değiştirilmesi önerildi.	Kabul edildi. İlaç dutasterid ile değiştirildi.
	Venlafaksin-klopidogrel	Kanama riskinde artış.	Venlafaksin kesilmesi önerildi.	Kabul edildi.
Yan etki	Telbivudin	CPK=194 U/L, kas ağrısı saptanmadı.	CPK izlemi önerildi.	Kabul edildi.
	Telbivudin	CPK=245 U/L, kas ağrısı saptanmadı.	CPK izlemi önerildi.	Kabul edildi.
	Telbivudin	Şiddetli kas ağrıları ile gelen hastaya CPK izlemi önerildi.	CPK=645 U/L olması üzerine ilacın değiştirilmesi önerildi.	Kabul edildi. İlaç entekavirle değiştirildi.
Yetersiz izlem	Telbivudin	Telbivudin kullanan 7 hastada CPK izlemi hiç yapılmamış.	CPK izlemi önerildi.	Öneri uygun bulunsa da izlem yapılmadı.
Uygun olmayan dozlama	Tenofovir	GFR=8,63 mL/dk olan hastanın tenofoviri günde bir kullanıyor olması.	GFR<10 mL/dk olan hastalarda tenofovirin 72 saatte bir alınması önerildi.	Kabul edilmedi.

GFR: glomerüler filtrasyon hızı, CPK: kreatin fosfokinaz

Çalışma süresince toplam 83 hastaya hekimin bilgisi dahilinde önerilerde bulunulmuştur. Birinci görüşmede entekavir kullanan 33 hastanın 31'inin ilacını tok karnına almakta olduğu belirlendiğinden, hastalara entekaviri aç karnına almaları

söylenmiş ve 2. görüşmede hatalı kullanan hasta sayısının 1'e düştüğü görülmüştür. Klinik eczacı tarafından saptanan ve doğrudan hastaya öneride bulunan bu ilaç kaynaklı soruna yönelik hekime de bilgilendirme yapılmıştır. Birinci görüşmede hastaların %24,2'sinin (n=36) diklofenak, deksketoprofen, flurbiprofen gibi hepatotoksik potansiyeli olan analjezik ilaç kullandığı tespit edilmiştir ve bu ilaçların yerine gerektiğinde günlük dozu 2 g'ı geçmeyecek şekilde parasetamol kullanmaları önerilmiştir. İkinci görüşmede bu tür ilaç kullanım oranının %3,4'e (n=5) gerilediği saptanmıştır ($p<0,001$). Birinci görüşmede 16 hastanın bitkisel ürün kullandığı ve bu ürünlerin civan perçemi, enginar, lavanta, hibiskus, mate yaprağı, deve diken, açlık otu, gilaboru olduğu belirlenmiştir. Bu ürünlerin bir kısmı zayıflamak için, bir kısmı karaciğere ve hepatit B'ye iyi geleceği düşüncesiyle kullanıldığı tespit edilmiştir. Birinci görüşmede, bitkisel ürünleri doktor/eczacı tavsiyesi olmadan kullanmamaları gerektiği, özellikle ilaç kullanan hastalarda bitkisel ürünlerle etkileşim potansiyeli olabileceği, doğruluğu ispatlanmamış bilgilerle bu ürünleri gelişigüzel kullanmamaları gerektiği klinik eczacı tarafından hastalara anlatılmıştır. Hastalarda 2. görüşmede klinik eczacı tarafından bitkisel ürün kullanımı tekrar sorgulanmış ve sadece 1 hastanın bitkisel ürün kullanmaya devam ettiği görülmüştür ($p<0,001$).

4.1.4. MAI ile Reçete Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Reçete uygunluğunu değerlendirmek için kullanılan MAI puan sistemi 1. görüşmede hepatit B tedavisi için ilaç kullanan 109 hastanın kullandığı toplam 275 ilaca, 2. görüşmede ise 109 hastanın kullandığı toplam 241 ilaca uygulanmıştır. Birinci görüşmede ilaçların 215'i (%78,2) sıfır puan alırken, 2. görüşmede ise ilaçların 223'ünün (%92,5) sıfır puan alarak hastalar için uygun olduğu tespit edilmiştir. Ortalama $\pm$ ss MAI puanları, 1. görüşmede $0,89\pm 1,11$ (ortanca:0 puan; min-maks:0-6 puan) iken, 2. görüşmede $0,19\pm 0,48$ (ortanca:0 puan; min-maks:0-3 puan) olarak saptanmıştır ($p<0,001$, Wilcoxon testi).

4.1.5. Uyunc Değerlendirmesi

Hepatit B tedavisi için ilaç kullanan hastaların TABS uyunc ölçeği ile tedaviye uyuncu değerlendirilmiştir. Bu ölçekte 2 alt bölüm bulunmaktadır. Birinci bölüm kasıtlı uyuncsuzluk 2. bölüm kasıtlı olmayan uyuncsuzluk olarak ifade edilmektedir. Klinik eczacının katkısı sonucu, görüşmeler arası hem kasıtlı hem de

kasıtlı olmayan uyunçsuzluk görülen hasta sayılarında anlamlı iyileşme sağlanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Hastalara ait uyunç değerlendirmesi (n=108).

		Hasta sayısı, n (%)		p değeri*
		1. görüşme	2. görüşme	
Kasıtlı	Uyunçlu	7 (6,5)	27 (25,0)	p<0,001
	Uyunçsuz	101 (93,5)	81 (75,0)	
Kasıtlı olmayan	Uyunçlu	69 (63,9)	100 (92,6)	p=0,002
	Uyunçsuz	39 (36,1)	8 (7,4)	

* İstatistiksel test: Pearson ki kare testi.

4.1.6. Hastaların Hepatit B Hakkında Bilgi Düzeyinin Değerlendirilmesi

Hastalarla yapılan 1 ve 2. görüşmede toplam 147 hastanın hepatit B hastalığı ve HBV hakkındaki genel bilgilerini değerlendirmek için sorulan 22 soruya, bulaşma yolları hakkındaki bilgilerini değerlendirmek için sorulan 20 soruya ve korunma yolları hakkındaki bilgilerini değerlendirmek için sorulan 9 soruya verdikleri cevabın karşılaştırılması sırasıyla Tablo 4.11., Tablo 4.12. ve Tablo 4.13.'te gösterilmiştir. Genel bilgi sorularından sadece birisinde (hepatit B hastalığında taşıyıcılık vardır) eğitim sonrası anlamlı fark görülmemiş ($p=0,125$), istatistiksel analizin uygulanabildiği diğer tüm sorulara verilen doğru cevap sayılarında anlamlı fark görülmüştür ($p<0,001$).

Tablo 4.11. Hastaların hepatit B hakkında genel bilgilerinin değerlendirilmesi (n=147).

GENEL BİLGİ	Sorulara Verilen Doğru Cevap Sayısı, n (%)		p değeri
	1. görüşme,	2. görüşme,	
1. Halk arasında sarılık diye bilinen hastalığın adı hepatittir.	135 (91,8)	147 (100)	*
2. Hepatit B bulaşıcı bir hastalıktır.	117 (79,6)	145 (98,6)	p<0,001
3. Kesin tedavisi vardır.	85 (57,8)	139 (94,6)	p<0,001
4. Hepatit B hastalığının aşısı vardır.	125 (85,0)	142 (96,6)	p<0,001
5. Hastalık belirti vermese bile bulaşıcıdır.	121(82,3)	145 (98,6)	p<0,001
6. Kirli hava hepatit B hastalığına neden olur.	84 (57,1)	141 (95,9)	p<0,001
7. Stres hepatit B hastalığına neden olur.	54 (36,7)	125 (85,0)	p<0,001
8. Mikrop (virüs) hepatit B hastalığına neden olur.	128 (87,1)	145 (98,6)	p<0,001
9. Hepatit B hastalığında taşıyıcılık vardır.	142 (96,6)	146 (99,3)	p=0,125
10. Hepatit B siroza neden olur.	122 (83,0)	137 (93,2)	p<0,001
11. Hepatit B şeker hastalığına neden olur.	54 (36,7)	134 (91,2)	p<0,001
12. Hepatit B karaciğer kanserine neden olur.	131 (89,1)	143 (97,3)	p<0,001
13. Hepatit B migrene neden olur.	70 (47,6)	144 (98,0)	p<0,001
14. Hepatit B kısırlığa neden olur.	76 (51,7)	146 (99,3)	p<0,001
15. Hepatit B, hepatit C'ye dönüşebilir.	34 (23,1)	113 (76,9)	p<0,001
16. Yeni doğan bebekte görülen sarılık (kudak sarılığı) hepatit B'dir.	105 (71,4)	137 (93,2)	p<0,001
17. Hepatit B hastalığı olan anneden doğan bebeğe doğar doğmaz aşı yapılmalıdır.	116 (78,9)	144 (98,0)	p<0,001
18. Hepatit B'li anne bebeğini evde doğurabilir.	98 (66,7)	138 (93,9)	p<0,001
19. Hepatit B taşıyıcısı olan kişiye hepatit B aşısı yapılır.	75 (51,0)	128 (87,1)	p<0,001
20. Türkiye'de bütün yeni doğan bebekler Hepatit B'ye karşı aşılanır.	83 (56,5)	129 (87,8)	p<0,001
21. Hepatit B hastalığı sarılığı kestirtme ile düzelir.	90 (61,2)	144 (98,0)	p<0,001
22. Hepatit B hastalığının özel perhizi yoktur.	55 (37,4)	143 (97,3)	p<0,001

* McNemar Testi kullanılarak istatistiksel analiz yapılmıştır. Eğitim sonrası değerleri %100'e ulaşan hastalarda uygulanamamıştır.

Tablo 4.12. Hastaların hepatit B virüsü bulaş yolları hakkında bilgilerinin değerlendirilmesi (n=147).

BULAŞ YOLU	Sorulara Verilen Doğru Cevap Sayısı, n (%)		p değeri
	1. görüşme	2. görüşme	
1. Cinsel ilişki ile bulaşır.	129 (87,8)	142 (96,6)	p<0,001
2. Kan yolu ile bulaşır.	145 (98,6)	147 (100)	*
3. Anneden bebeğe bulaşır.	128 (87,0)	146 (99,3)	p<0,001
4. Ortak kullanılan jilet (tırış bıçağı), tırnak makası ile bulaşır.	136 (92,5)	147 (100)	*
5. Ortak kullanılan manikür, pedikür makasları ile bulaşır.	136 (92,5)	147 (100)	*
6. Öksürme ile bulaşır.	95 (64,6)	143 (97,3)	p<0,001
7. Yanaktan öpme ile bulaşır.	119 (81,0)	147 (100)	*
8. Ortak banyo, tuvalet kullanımı ile bulaşır.	97 (66,0)	142 (96,6)	p<0,001
9. Enjektörlerin ortak kullanımı ile bulaşır.	141 (95,9)	147 (100)	*
10. Ortak havlu, elbise kullanımı ile bulaşır.	100 (68,0)	144 (98,0)	p<0,001
11. Ortak bardak, çatal kullanımı ile bulaşır.	76 (51,7)	142 (96,6)	p<0,001
12. Sivrisinek sokması, böcek ısırması ile bulaşır.	47 (32,0)	120 (81,6)	p<0,001
13. Hepatit B mikrobulunun etkilediği organ karaciğerdir.	145 (98,6)	147 (100)	*
14. Hepatit B ile enfekte olan kişi düzenli olarak doktora gitmelidir.	144 (98,0)	146 (99,3)	p=0,5
15. Hepatit B hastalığı ile enfekte hastanın hazırladığı yemek yenilirse hastalık bulaşır.	125 (85,0)	147 (100)	*
16. Yeterince yıkanmamış yiyecek ile bulaşır.	81 (55,1)	145 (98,6)	p<0,001
17. Dövme yaptıрма ile bulaşır.	102 (69,4)	125 (85,0)	p<0,001
18. Hepatit B'li hasta tarafından yenen yemek artığı yenilirse bulaşır.	78 (53,0)	143 (97,3)	p<0,001
19. AIDS hastalığından daha kolay bulaşır.	40 (27,2)	77 (52,4)	p<0,001
20. Uygun olmayan ortamlarda diş çektirmekle bulaşır.	139 (94,6)	147 (100)	*

AIDS: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome)

* McNemar Testi kullanılarak istatistiksel analiz yapılmıştır. Eğitim sonrası değerleri %100'e ulaşan hastalarda uygulanamamıştır.

Tablo 4.13. Hastaların hepatit B'ye karşı korunma hakkında bilgilerinin değerlendirilmesi (n=147).

KORUNMA YOLU	Sorulara Verilen Doğru Cevap Sayısı, n (%)		p değeri
	1. görüşme	2. görüşme	
1. Aşı yaptırılarak Hepatit B'den korunma sağlanır.	133 (90,5)	145 (98,6)	p<0,001
2. Cinsel ilişki esnasında prezervatif kullanma korunmada önemlidir.	138 (94,5)	147 (100)	*
3. Dengeli ve yeterli beslenme ile korunma sağlanır.	75 (51,0)	138 (93,9)	p<0,001
4. Spor yapma ile korunma sağlanır.	90 (61,2)	142 (96,6)	p<0,001
5. Tıraş bıçağı, tırnak makası vs. ortak kullanılmaması ile korunma sağlanır.	135 (91,8)	147 (100)	*
6. Ortak banyo, tuvalet, havlu, elbise kullanılmaması ile korunma sağlanır.	73 (49,7)	141 (95,9)	p<0,001
7. Ortak bardak, çatal, yiyecek, içecek kullanılmaması ile korunma sağlanır.	60 (40,8)	143 (97,3)	p<0,001
8. Hepatit B hastalığı kan tahlili ile anlaşılır.	145 (98,6)	147 (100)	*
9. Hepatit B hastalığı idrar tahlili ile anlaşılır.	89 (60,5)	140 (95,2)	p<0,001

* McNemar Testi kullanılarak istatistiksel analiz yapılmıştır. Eğitim sonrası değerleri %100'e ulaşan hastalarda uygulanamamıştır.

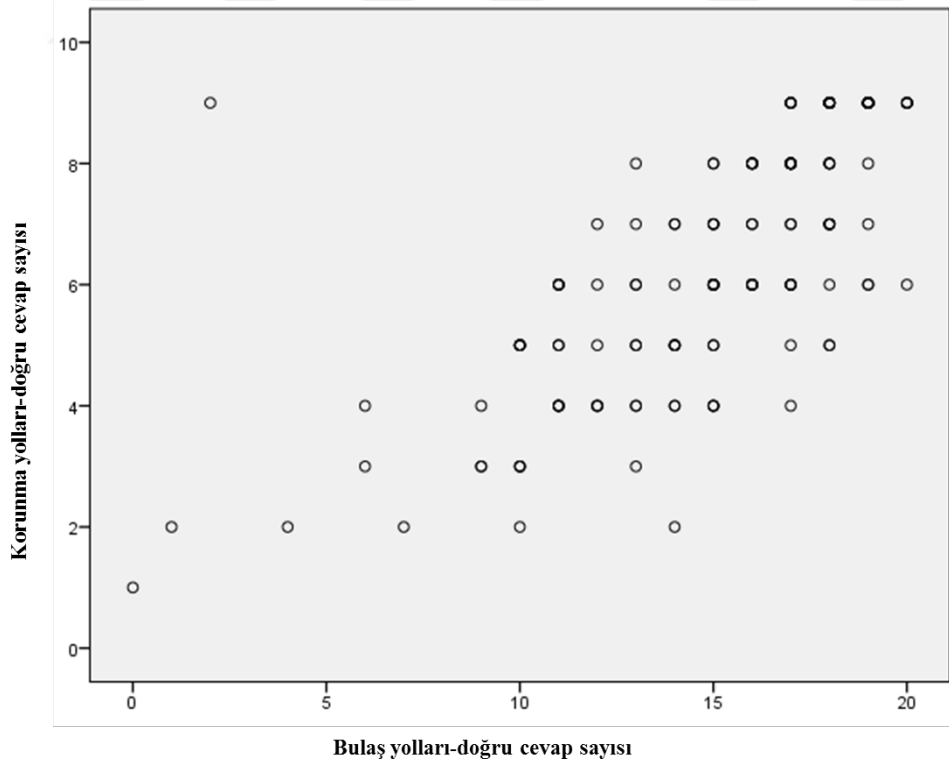
Birinci ve 2. görüşmede hepatit B ile ilgili bilgi düzeyini değerlendirmek için yöneltilen sorulara hastaların verdikleri doğru cevaplar karşılaştırıldığında, genel bilgiler ile ilgili kısımda %30,09, bulaş yolları ile ilgili kısımda %20,65, korunma yolları ile ilgili kısımda %26,56 ve toplamda da %25,8'lik bir artış meydana geldiği saptanmıştır (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. Hastaların hepatit B ile ilgili bilgi düzeylerinin 1. ve 2. görüşme arasındaki değişimi.

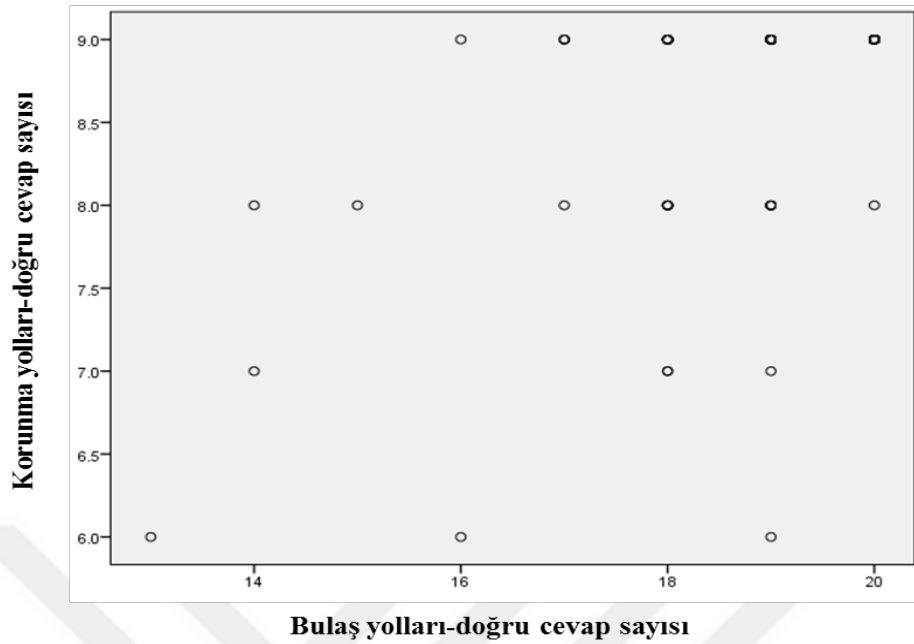
Bilgi düzeyi soruları	Sorulara Verilen Doğru Cevap Sayısı (ortalama±ss)		p* değeri
	1. görüşme	2. görüşme	
Genel bilgiler (n=22)	14,27±4,28	20,89±1,57	p<0,001
Bulaş yolları (n=20)	14,88±3,88	19,01±1,22	p<0,001
Korunma yolları (n=9)	6,39±2,07	8,78±0,59	p<0,001
Toplam (n=51)	35,53±9,15	48,67±2,74	p<0,001

*İstatistiksel test: T testi.

Anketin bulaş yolları ve korunma yolları bölümlerinde yer alan sorulara hastaların verdiği doğru cevap sayıları arasında ilişki olup olmadığına bakıldığında, bulaş yollarındaki doğru sayılarının korunma yollarındaki doğru sayıları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (1. görüşme; $r = 0,725$; $p<0,001$; 2. görüşme; $r = 0,548$; $p<0,001$). (Şekil 4.2., Şekil 4.3.)



Şekil 4.2. Birinci görüşmede bulaş yolları ile korunma yolları sorularına verilen doğru cevap sayıları arasındaki ilişki.



Şekil 4.3. İkinci görüşmede bulaş yolları ile korunma yolları sorularına verilen doğru cevap sayıları arasındaki ilişki.

Birinci ve 2. görüşmede bilgi düzeyi değerlendirmek için yöneltilen sorulara hastaların verdiği doğru cevap sayısı ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, yaşın artmasıyla bilgi düzeyindeki doğru cevap sayılarının azaldığı saptanmıştır (1.görüşme; orta düzey negatif ilişki, $r = -0,455$; $p < 0,001$; 2.görüşme; zayıf negatif ilişki, $r = -0,304$; $p < 0,001$).

Birinci ve 2. görüşmede hastaların verdiği toplam doğru cevap sayıları ve 2 görüşme arasındaki doğru cevap sayılarının farkı ile hastaların cinsiyeti, hepatit B tedavisi için ilaç kullanma durumu, takip edildiği poliklinik, ailede hepatit B öyküsü ve ailede hepatit B ile enfekte kişi sayısı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmazken (Tablo 4.15), yaş, aylık gelir ve eğitim durumu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur (Tablo 4.16., Tablo 4.17., Tablo 4.18.).

Tablo 4.15. Görüşmelerdeki doğru cevap sayısı ile cinsiyet, hepatit B için ilaç kullanımı, takip eden poliklinik, ailede hepatit B öyküsü ve ailede hepatit B ile enfekte kişi sayısının karşılaştırılması.

1. görüşme (ortalama±ss)		2. görüşme (ortalama±ss)		1. ve 2. görüşme arasındaki fark (ortalama±ss)		
	Doğru cevap sayısı	p değeri	Doğru cevap sayısı	p değeri	Doğru cevap sayısı farkı	p değeri
Cinsiyet						
Kadın	35,63±8,99	p=0,878	48,87±2,48	p=0,657	13,23±7,87	p=0,897
Erkek	35,40±9,42		48,43±3,04		13,06±7,79	
Hepatit B için ilaç kullanımı						
Var	35,26±9,19	p=0,562	48,52±2,79	p=0,264	13,28±7,68	p=0,641
Yok	36,25±9,14		49,08±2,61		12,83±8,21	
Takip eden poliklinik						
Gastroenteroloji	34,17±10,49	p=0,264	48,05±3,32	p=0,179	13,88±8,77	p=0,744
Enfeksiyon	36,06±8,58		48,92±2,46		12,88±7,43	
Ailede hepatit B öyküsü						
Var	35,32±8,09	p=0,800	48,68±2,51	p=0,650	13,36±7,06	p=0,461
Yok	35,70±9,98		48,67±2,93		12,99±8,40	
Ailede HBV ile enfekte kişi sayısı						
0	35,70±9,98	p=0,183	48,69±2,94	p=0,498	12,99±8,40	p=0,189
1	36,86±6,83		49,06±1,96		12,14±6,32	
2	37,13±9,24		48,81±2,59		11,69±7,8	
3	30,25±11,38		45,50±5,80		15,25±7,18	
4	29,25±3,09		49,50±1,29		20,25±3,40	
5	28,75±9,29		48,50±2,65		19,75±7,85	

Tablo 4.16. Görüşmelerdeki doğru cevap sayısı ile hastaların yaşlarının karşılaştırılması.

YAŞ	Sorulara Verilen Doğru Cevap Sayısı			
	Genel bilgi	Bulaş yolları	Korunma yolları	Tüm sorular
1. görüşme				
20-39	17 (6-21) ^{a,b}	17 (9-20) ^{a,b}	7 (3-9) ^{a,b}	41 (19-50) ^{a,b}
40-59	13 (3-21) ^b	15 (1-20) ^b	6 (2-9) ^b	34 (6-48) ^b
>60	11 (3-20) ^a	11 (0-18) ^a	5 (1-9) ^a	28 (4-47) ^a
p değeri	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
2. görüşme				
20-39	22 (16-22) ^{a,b}	19 (17-20)	9 (8-9)	50 (41-51) ^a
40-59	21 (16-22) ^b	19 (14-20)	9 (6-9)	49 (40-51)
>60	21 (15-22) ^a	19 (13-20)	9 (6-9)	49 (37-51) ^a
p değeri	p=0,001	p=0,104	p=0,496	p=0,009
1. ve 2. görüşme arasındaki fark				
20-39	5 (1-13) ^{a,b}	2 (0-9) ^{a,b}	2 (0-6) ^{a,b}	8 (1-28) ^{a,b}
40-59	7 (1-16) ^a	4 (0-18) ^a	3 (0-7) ^a	14 (3-35) ^a
>60	8 (2-16) ^b	6 (1-17) ^b	4 (0-8) ^b	16 (4-38) ^b
p değeri	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

İstatistiksel test: Kruskal Wallis testi.

*Ortancaları aynı harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

Tablo 4.17. Görüşmelerdeki doğru cevap sayısı ile hastaların aylık gelirlerinin karşılaştırılması.

AYLIK GELİR	Sorulara Verilen Doğru Cevap Sayısı			
	Genel bilgi	Bulaş yolları	Korunma yolları	Tüm sorular
1. görüşme				
≤2000 TL	13 (3-20) ^a	15 (0-20) ^a	6 (1-9) ^{a,b}	34 (4-46) ^a
2001-4000 TL	15 (3-21) ^b	16 (2-20) ^b	7 (2-9) ^{a,c}	37 (18-50) ^b
>4000 TL	18 (11-21) ^{a,b}	18 (14-20) ^{a,b}	9 (5-9) ^{b,c}	45 (33-50) ^{a,b}
p değeri	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
2. görüşme				
≤2000 TL	21 (15-22) ^a	19 (13-20) ^a	9 (6-9) ^a	49 (37-51) ^a
2001-4000 TL	22 (16-22)	19 (14-20)	9 (7-9)	50 (41-51)
>4000 TL	22 (19-22) ^a	20 (18-20) ^a	9 (9-9) ^a	50 (48-51) ^a
p değeri	p=0,007	p=0,012	p=0,007	p=0,001
1. ve 2. görüşme arasındaki fark				
≤2000 TL	7 (2-16) ^a	4 (0-17) ^a	3 (0-8) ^a	14 (5-38) ^a
2001-4000 TL	6 (1-16) ^b	3 (0-18) ^b	2 (0-7) ^b	11 (1-31) ^b
>4000 TL	2 (1-11) ^{a,b}	2 (0-5) ^{a,b}	0 (0-4) ^{a,b}	5 (1-18) ^{a,b}
p değeri	p<0,001	p=0,001	p<0,001	p<0,001

İstatistiksel test: Kruskal Wallis testi.

*Ortancaları aynı harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

Tablo 4.18. Görüşmelerdeki doğru cevap sayısı ile hastaların eğitim durumlarının karşılaştırılması.

EĞİTİM DURUMU	Sorulara Verilen Doğru Cevap Sayısı			
	Ortanca (min-maks)			
	Genel bilgi	Bulaş yolları	Korunma yolları	Tüm sorular
1. görüşme				
Okuryazar değil	9 (3-14) ^{a,b}	10 (0-16) ^a	5 (1-8) ^a	23 (4-38) ^{a,b}
İlkokul	12 (3-20) ^{d,e}	14 (1-19) ^c	5,50 (2-9) ^c	30 (6-45) ^{d,e}
Ortaokul	12 (3-20) ^c	11 (9-18) ^b	5 (3-9) ^b	31 (18-47) ^c
Lise	15 (8-21) ^{a,d}	16 (2-20)	7 (2-9)	39 (17-48) ^{a,d}
Üniversite	15(8-21) ^{b,c,e}	18(10-20) ^{a,b,c}	7,50 (4-9) ^{a,b,c}	42 (22-50) ^{b,c,e}
p değeri	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
2. görüşme				
Okuryazar değil	20 (16-21) ^{a,b,c}	18 (13-20)	9 (6-9)	46 (38-50) ^a
İlkokul	21 (16-22) ^a	19 (14-20) ^a	9 (6-9)	49 (40-51) ^b
Ortaokul	21 (15-22)	19 (16-20)	9 (6-9)	49 (37-51)
Lise	21 (16-22) ^b	19 (14-20)	9 (7-9)	49 (41-51)
Üniversite	22 (19-22) ^c	20 (18-20) ^a	9 (7-9)	50 (46-51) ^{a,b}
p değeri	p<0,05	p<0,05	p=0,053	p<0,05
1. ve 2. görüşme arasındaki fark				
Okuryazar değil	9 (7-13) ^a	8 (2-17) ^a	4 (0-8)	24 (9-38) ^a
İlkokul	8 (2-16) ^{b,c}	4,50 (0-14) ^b	3 (0-7) ^a	17 (5-35) ^{b,d}
Ortaokul	8 (1-16)	6 (1-10) ^c	3 (0-6)	17 (2-28) ^c
Lise	4 (1-12) ^c	3 (0-18)	2 (0-7)	11 (3-25) ^d
Üniversite	5 (1-13) ^{a,b}	2 (0-9) ^{a,b,c}	1,50 (0-5) ^a	8 (1-24) ^{a,b,c}
p değeri	p<0,001	p<0,001	p<0,05	p<0,001

İstatistiksel test: Kruskal Wallis testi.

*Ortancaları aynı harfle gösterilen gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

Hepatit B ile enfekte hastaların hastalık süresinin bilgi durumuna etkisini değerlendirmek amacıyla birinci görüşmede verilen doğru cevap sayısı ile hastalık süresi karşılaştırıldığında hiçbir kategoride anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. Doğru cevap sayısı ile hastalık süresinin karşılaştırılması (n=146).

TANI SÜRESİ	Sorulara Verilen Doğru Cevap Sayısı			
	Ortanca (min-maks)			
	Genel bilgi	Bulaş yolları	Korunma yolları	Tüm sorular
1. görüşme				
<10	13 (3-21)	16 (0-20)	6 (1-9)	35 (4-50)
10-19 yıl	15 (5-21)	15 (4-20)	6 (2-9)	39 (14-50)
≥ 20 yıl	14 (3-20)	16 (2-19)	7 (3-9)	36 (18-48)
p* değeri		$p>0,05$		

*İstatistiksel test: Kruskal Wallis testi.

Anketin bulaş yolları ile ilgili 4 sorusunun korunma yolları bölümünde farklı ifade ile tekrar sorulması, hastaların soruları bilinçli olarak mı yoksa rastgele mi cevaplandığına çapraz kontrol yapılarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Birinci görüşmede aynı ifadeyi taşıyan sorulardan sadece 1'ine verilen cevaplar arasında çelişki bulunmazken, 2. görüşmede klinik eczacının katkısıyla 4 soruda da çelişkili cevap olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 4.20.).

Tablo 4.20. Görüşmelerde birbirini tekrar eden sorulara verilen cevapların değerlendirilmesi (n=147).

	Sorulara Verilen Doğru Cevap Sayısı, n (%)		
	1. görüşme	2. görüşme	
Ortak banyo, tuvalet kullanımı ile bulaşır.	97 (66,0)	142 (96,6)	p=1,0
Ortak banyo, tuvalet kullanılmaması ile korunma sağlanır.	73 (49,7)	141 (95,9)	
Ortak havlu, elbise kullanımı ile bulaşır.	100 (68,0)	144 (98,0)	p=0,375
Ortak havlu, elbise kullanılmaması ile korunma sağlanır.	73 (49,7)	141 (95,9)	
Ortak bardak, çatal kullanımı ile bulaşır.	76 (51,7)	142 (96,6)	p=0,5
Ortak bardak, çatal, yiyecek, içecek kullanılmaması ile korunma sağlanır.	60 (40,8)	144 (98,0)	
Ortak kullanılan jilet (tırış bıçağı), makas ile bulaşır.	136 (92,5)	147 (100,0)	p=1,0
Tırış bıçağının ortak kullanılmaması ile korunma sağlanır.	135 (91,8)	147 (100,0)	

İstatistiksel test: McNemar testi.

Hepatit B hastalarında yanlış inanış nedeniyle damgalanma veya dışlanma durumu görülebildiğinden, ankette yer alan bu duruma yönelik sorular değerlendirilmiştir. Başlangıçta hastaların %15'i enfekte kişilerin hazırladığı yemeğin yenilmesi ile, %47'si enfekte kişinin yemek artığının yenilmesi ile, %19'u yanaktan öpme ile, %35,3'ü öksürme ile, %48,3'ü ortak bardak, çatal kullanımı ile, %34'ü ortak banyo, tuvalet kullanımı ile ve %32'si ortak havlu, elbise kullanımı ile hepatit B bulaşacağını belirtmiştir (Tablo 4.12.).

Hastaların genel bilgi düzeyi (tüm sorulara verdiği doğru cevap sayısı) ile anketin bulaş yolu bölümünde yer alan ve damgalanmaya yol açabilecek sorulara verdikleri cevaplar karşılaştırıldığında, bu sorulara doğru olmayan cevap verenlerin tüm sorulara daha az doğru cevap verdiği saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.21.).

Tablo 4.21. Tüm sorulara verilen doğru cevap sayısı ile damgalanmaya yol açabilecek durumlara yönelik sorulara verilen cevapların karşılaştırılması.

Damgalanmaya yol açabilecek durumlara yönelik sorular	Sorulara verilen cevap sayısı	Tüm sorulara verilen doğru cevap sayısı, ortanca (min-maks)
Ortak bardak, çatal kullanımı ile bulaşır.	Doğru cevap	42 (17-50)
	Doğru olmayan cevap*	32 (4-45)
	p<0,001	
Yanaktan öpme ile bulaşır.	Doğru cevap	39 (17-50)
	Doğru olmayan cevap*	25,5 (4-43)
	p<0,001	
Öksürme ile bulaşır	Doğru cevap	40 (17-50)
	Doğru olmayan cevap*	29 (4-43)
	p<0,001	
Ortak banyo, tuvalet kullanımı ile bulaşır.	Doğru cevap	40 (17-50)
	Doğru olmayan cevap*	30 (4-45)
	p<0,001	
Ortak havlu, elbise kullanımı ile bulaşır.	Doğru cevap	40 (17-50)
	Doğru olmayan cevap*	28 (4-43)
	p<0,001	
Hepatit B hastalığı ile enfekte hastanın hazırladığı yemek yenilirse bulaşır.	Doğru cevap	39 (19-50)
	Doğru olmayan cevap*	23 (4-32)
	p<0,001	
Hepatit B’li hasta tarafından yenen yemek artığı yenilirse hastalık bulaşır.	Doğru cevap	42 (21-50)
	Doğru olmayan cevap*	30 (4-47)
	p<0,001	

İstatistiksel test: Mann Whitney U testi.

*Hastaların verdiği yanlış ve fikrim yok olarak belirttikleri cevaplar ‘doğru olmayan cevap’ olarak ifade edilmiştir.

Bu sorulara yönelik yanlış inanışlar (yanlış/fikrim yok şeklinde cevap verenler) ile hastaların cinsiyet ve ailede hepatit B öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış ($p>0,05$), anlamlı ilişki saptanan demografik veriler ise Tablo 4.22.’de verilmiştir.

Tablo 4.22. Damgalanmaya yol açabilecek durumlara yönelik soruların aylık gelir, eğitim durumu ve yaşa göre dağılımı.

Doğru Olmayan Cevap Veren Hasta Sayısı* n (%)							
	Ortak bardak, çatal kullanımı ile bulaşır.	Yanaktan öpme ile bulaşır.	Öksürme ile bulaşır.	Ortak banyo, tuvalet kullanımı ile bulaşır.	Ortak havlu, elbise kullanımı ile bulaşır.	HBV ile enfekte hastanın hazırladığı yemek yenilirse bulaşır.	HBV ile enfekte hastanın yemek artığı yenilirse bulaşır.
AYLIK GELİR							
≤2000 TL	33 (46,5)	18 (64,3)	29 (55,8)	26 (52,0)	21 (44,7)	12 (54,5)	35 (50,8)
2001-4000 TL	36 (50,7)	10 (35,7)	20 (38,4)	19 (38,0)	24 (51,1)	10 (45,5)	31 (44,9)
>4000 TL	2 (2,8)	0 (0)	3 (5,8)	5 (10,0)	2 (4,2)	0 (0)	3 (4,3)
p değeri	p=0,001	p=0,007	p=0,013	p=0,161	p=0,056	p=0,092	p=0,003
EĞİTİM DURUMU							
Okur-yazar değil	5 (7,0)	5 (17,9)	6 (11,5)	5 (10,0)	5 (10,6)	4 (3,2)	7 (10,1)
İlkokul	23 (32,4)	12 (42,8)	22 (42,3)	16 (32,0)	17 (36,2)	31 (24,8)	24 (34,8)
Ortaokul	7 (9,9)	3 (10,7)	5 (9,6)	6 (12,0)	6 (12,8)	7 (5,6)	6 (8,8)
Lise	14 (19,7)	5 (17,9)	7 (13,5)	10 (20,0)	6 (12,7)	30 (24,0)	13 (18,8)
Üniversite	22 (31,0)	3 (10,7)	12 (23,1)	13 (26,0)	13 (27,7)	53 (42,4)	19 (27,5)
p değeri	p=0,197	p<0,001	p<0,001	p=0,037	p=0,006	p=0,005	p=0,004
YAŞ							
20-39	27 (38,0)	6 (21,4)	13 (25,0)	20 (40,0)	12 (25,5)	3 (13,6)	21 (30,4)
40-59	33 (46,5)	13 (46,4)	27 (51,9)	22 (44,0)	25 (53,2)	11 (50,0)	34 (49,3)
>60	11 (15,5)	9 (32,2)	12 (23,1)	8 (16,0)	10 (21,3)	8 (36,4)	14 (20,3)
p değeri	p=0,315	p=0,001	p=0,001	p=0,643	p=0,004	p<0,001	p=0,002

İstatistiksel test: Pearson ki kare testi.

*Hastaların verdiği yanlış ve fikrim yok olarak belirttikleri cevaplar ‘doğru olmayan cevap’ olarak ifade edilmiştir.

Hastalar, ilk görüşme sonucunda genel bilgi, bulaş yolları, korunma yolları hakkında yöneltilen sorulara verdikleri doğru cevaplar esas alınarak en az doğru cevap verenden en çok doğru cevap verene olmak üzere 4 gruba (çeyreklik) ayrılmıştır. Sorulara en az sayıda doğru cevap veren ilk %25 grup-1'i, ikinci %25 grup-2'yi, üçüncü %25 grup-3'ü ve en iyi yanıt veren %25 grup-4'ü oluşturmuştur. Birinci görüşmede doğru cevap sayısına göre gruplandırılan hastaların, 2. görüşmedeki doğru cevap sayısındaki artış nedeniyle geçiş yaptığı gruplar değerlendirildiğinde üst gruplara geçişler olduğu belirlenmiştir. Tüm kategorilerde (tüm sorular, genel bilgiler, bulaş yolları ve korunma yolları), ilk görüşmede en az doğru cevap veren hastalarda (grup-1), ikinci görüşmede en fazla iyileşme olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$, Kruskal Wallis testi). (Tablo 4.23., Tablo 4.24., Tablo 4.25., Tablo 4.26.).

Tablo 4.23. Tüm sorulara verilen doğru cevap sayılarındaki artış ile hastaların gruplararası geçişi.

TÜM SORULAR	2. Görüşme		Görüşmeler arası artan doğru cevap sayısı, ortanca (min-maks)		
	Hasta sayısı, n (%)				
	Grup 3	Grup 4	Toplam		p değeri
1. Görüşme	Grup 1	8 (5,4)	28 (19,1)	36 (24,5)	23,5 (9-38)
	Grup 2	0 (0)	36 (24,5)	36 (24,5)	14,5 (7-21)
	Grup 3	0 (0)	35 (23,8)	35 (23,8)	10 (5-14)
	Grup 4	0 (0)	40 (27,2)	40 (27,2)	5 (1-8)
	Toplam	8 (5,4)	139 (94,6)	147 (100)	

Grup 1, 2, 3 ve 4 için doğru cevap sayısı grup-1 için ≤ 29 , grup-2 için 30-36, grup-3 için 37-42 ve grup-4 için ≥ 43 olarak belirlenmiştir.

*2. görüşmede grup 1 ve 2 kategorisinde yer alan hasta bulunmamaktadır.

**Bütün gruplar arasında görüşmeler arası artan doğru cevap sayısının ortancasına göre anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Tablo 4.24. Genel bilgilerdeki sorulara verilen doğru cevap sayılarındaki artış ile hastaların gruplararası geçişi.

GENEL BİLGİLER		2. Görüşme* Hasta sayısı, n (%)		Görüşmeler arası artan doğru cevap sayısı, ortanca (min-maks)	
		Grup 3	Grup 4	Toplam	p değeri
1. Görüşme	Grup 1	6 (4,1)	22 (14,9)	28 (19,0)	12 (6-16)
	Grup 2	2 (1,3)	31 (21,1)	33 (22,4)	9 (4-11)
	Grup 3	0 (0)	45(30,6)	45 (30,6)	6 (2-8)
	Grup 4	0 (0)	41 (27,9)	41 (27,9)	3 (1-4)
	Toplam	8 (5,4)	139 (94,6)	147 (100)	p<0,001**

Grup 1, 2, 3 ve 4 için doğru cevap sayısı grup-1 için ≤ 10 , grup-2 için 11-13, grup-3 için 14-17 ve grup-4 için ≥ 18 olarak belirlenmiştir.

*2. görüşmede grup 1 ve 2 kategorisinde yer alan hasta bulunmamaktadır.

** Görüşmeler arası artan doğru cevap sayısının ortancasına göre sadece grup-1 ve grup-2 arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.25. Bulaş yollarındaki sorulara verilen doğru cevap sayılarındaki artış ile hastaların gruplararası geçişi.

BULAŞ YOLLARI		2. Görüşme* Hasta sayısı, n (%)				Görüşmeler arası artan doğru cevap sayısı, ortanca (min-maks)
Grup 2		Grup 3	Grup 4	Toplam	p değeri	
1. Görüşme	Grup 1	4 (2,7)	4 (2,7)	27 (18,4)	35 (23,8)	8 (2-18)
	Grup 2	0 (0)	1 (0,7)	34 (23,1)	35 (23,8)	5 (3-7)
	Grup 3	0 (0)	1 (0,7)	32 (21,7)	33 (22,4)	2 (1-4)
	Grup 4	0 (0)	0 (0)	44 (29,9)	44 (29,9)	1 (0-2)
	Toplam	4 (2,7)	6 (4,1)	137 (93,2)	147 (100)	p<0,001**

Grup 1, 2, 3 ve 4 için doğru cevap sayısı grup-1 için ≤ 12 , grup-2 için 13-15, grup-3 için 16-17 ve grup-4 için ≥ 18 olarak belirlenmiştir.

*2. görüşmede grup 1 kategorisinde yer alan hasta bulunmamaktadır.

** Bütün gruplar arasında görüşmeler arası artan doğru cevap sayısının ortancasına göre anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Tablo 4.26. Korunma yollarındaki sorulara verilen doğru cevap sayılarındaki artış ile hastaların gruplararası geçişi.

KORUNMA ÖNLEMLERİ		2. Görüşme*			Görüşmeler arası artan doğru cevap sayısı, ortancası (min-maks)
		Hasta sayısı, n (%)			
		Grup 3	Grup 4	Toplam	p değeri
1. Görüşme	Grup 1	6 (4,1)	24 (16,3)	30 (20,4)	5 (2-8)
	Grup 2	0 (0)	19 (12,9)	19 (12,9)	4 (3-4)
	Grup 3	1 (0,7)	44 (29,9)	45 (30,6)	2 (0-3)
	Grup 4	0 (0)	53 (36,1)	53 (36,1)	0 (0-1)
	Toplam	7 (4,8)	140 (95,2)	147 (100)	p<0,001**

Grup 1, 2, 3 ve 4 için doğru cevap sayısı grup-1 için ≤ 4 , grup-2 için 5, grup-3 için 6-7 ve grup-4 için ≥ 8 olarak belirlenmiştir.

*2. görüşmede grup 1 ve 2 kategorisinde yer alan hasta bulunmamaktadır.

** Görüşmeler arası artan doğru cevap sayısının ortancasına göre sadece grup-1 ve grup-2 arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

4.2. Hepatit C ile Enfekte Olan Hastalar

4.2.1. Tanımlayıcı Veriler

Çalışma süresince hepatit C tanısı almış olan toplam 13 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 2'sinin hepatit B ve C ile koenfekte olduğu görülmüştür. Uyuşturucu kullanım öyküsü bulunan 1 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmiş; ancak hepatit C bilgi düzeyi sorularını cevaplamamış ve 3 ay sonra bu hastaya ulaşılamamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 9'u (%69,2) kadın ve yaş ortalaması $\pm$ ss 47,69 $\pm$ 12,51 olduğu görülmüştür. Hastaların beden kitle indeksi ortalaması $\pm$ ss 25,53 $\pm$ 4,12 olarak bulunmuştur. Hastalarda hepatit C dışında var olan ek hastalıklar değerlendirildiğinde, 4 (%30,8) hastada herhangi bir ek hastalık bulunmadığı, 9 (%69,2) hastada ise en az 1 ek hastalık olduğu görülmüştür. Hastalarda en sık hipertansiyon (n=2), HIV (n=2), hipotiroidi (n=2) ve diyabetin (n=2) eşlik ettiği tespit edilmiştir. Hastalara ait demografik veriler Tablo 4.27.'de yer almaktadır.

Tablo 4.27. Hastalara ait demografik veriler (n=13).

Yaş	n (%)
20-39	1 (7,7)
40-59	10 (76,9)
>60	2 (15,4)
Cinsiyet	n (%)
Erkek	4 (30,8)
Kadın	9 (69,2)
Medeni durum	n (%)
Bekar	6 (46,2)
Evli	7 (53,8)
Beden kitle indeksi (BKİ) kg/m²	n (%)
18.5 – 24,9 kg/m ²	8 (61,5)
25 – 29,9 kg/m ²	2 (15,4)
30–34,9 kg/m ²	3 (23,1)
Alkol kullanımı	n (%)
Yok	10 (76,9)
Var	3 (23,1)
Bitkisel ürün kullanımı	n (%)
Yok	11 (84,6)
Var	2 (15,4)
Alerji durumu	n (%)
Yok	10 (76,9)
Var	3 (23,1)
Sigara kullanımı	n (%)
Yok	11 (84,6)
Var	2 (15,4)
Ailede hepatit C öyküsü	n (%)
Yok	13 (100)
Var	0 (0)

Tablo 4.27. (Devam) Hastalara ait demografik veriler (n=13).

Eğitim durumu	n (%)
Okur-yazar değil	1 (7,7)
İlkokul	2 (15,4)
Ortaokul	1 (7,7)
Lise	4 (30,7)
Üniversite	5 (38,5)
Meslek	n (%)
Emekli	2 (15,4)
Ev hanımı	6 (46,2)
İşçi	2 (15,4)
Memur	2 (15,4)
Ticaret	1 (7,6)
Gelir durumu	n (%)
≤2000 TL	7 (53,8)
2001-4000 TL	3 (23,1)
>4000 TL	3 (23,1)
Ek hastalık sayısı	n (%)
0	3 (23,1)
1	8 (61,5)
3	1 (7,7)
5	1 (7,7)

Hastalara HCV'nin kendilerine bulaş yolu sorulduğunda 5 (%38,5) hasta bilmediğini, 3 (%23,1) hasta dış tedavisi sırasında bulaştığını, 2 (%15,4) hasta cinsel yolla bulaştığını ve 4 (%23,1) hasta diğer yollardan (parenteral, diyaliz) bulaştığını belirtmiştir.

Birinci görüşme esnasında hastaların hepatit C hastalığı ile ilgili yapılan test sonuçlarına ait veriler Tablo 4.28.'de yer almaktadır.

Tablo 4.28. Hastaların hepatit C ile ilgili test sonuçları (n=13).

Test	Sonuç	Hasta sayısı, n (%)
HCV-DNA (IU/mL),		
	Negatif	11 (84,6)
	351	1 (7,7)
	1564295	1 (7,7)
Anti-HCV,		
	Negatif	0 (0)
	Pozitif	100 (100)

4.2.2 Hastaların Kullandığı İlaçlar ve Yapılan Öneriler

Eşlik eden hastalıklar nedeniyle kullanılan ilaçların dağılımına bakıldığında en sık antiretroviral ilaçların (n=8) kullanıldığı saptanmıştır. Hastaların kullandığı toplam ilaç sayısı dağılımına bakıldığında ise hastaların 6'sının (%46,2) en az iki ilaç kullandığı görülmüştür.

Çalışma sırasında toplam 4 (%30,8) hastanın hepatit C tedavisi için ilaç kullandığı; 9 (%69,2) hastanın ise ilaç kullanmadığı saptanmıştır. İlaç kullanmayan hastaların 4'ü (%30,8) önceden hepatit C için ilaç tedavisi almıştır. İlaç kullanan 3 hastanın 4'lü tedavi (dasabuvir+ombitasvir+paritaprevir+ritonavir), 1 hastanın ise 2'li tedavi (ledipasvir+sofosbuvir) aldığı görülmüştür. Çalışma süresince 4'lü tedavi alan 1 hastanın eş zamanlı olarak arada bir sertralin kullandığı saptanmıştır. Sertralin ile ritonavir arasında ortaya çıkan majör etkileşim nedeniyle ritonavir maruziyetinde artış ve QT aralığında uzama görülebileceğinden, hekimin bilgisi dahilinde sertralin almaması hastaya önerilmiştir. Bu öneri hekim tarafından kabul edilmiştir.

Birinci görüşmede 2 (%15,4) hastanın bitkisel ürün kullandığı ve bu ürünlerin funda yaprağı, altınbaş otu, lavanta çayı ve karahindiba olduğu belirlenmiştir. İkinci görüşmede hastalarda bitkisel ürün kullanımı tekrar sorgulanmış ve hiçbirinin bitkisel ürün kullanmadığı görülmüştür.

4.2.3. Hastaların Hepatit C Hakkında Bilgi Düzeyinin Değerlendirilmesi

Hastalara genel bilgilerden 18 (hepatit C aşısı olmaması nedeniyle 17, 18, 19 ve 20. sorular çıkarılmıştır); bulaş yollarından 20; korunma yollarından 8 (hepatit C aşısı olmaması nedeniyle 1. soru çıkarılmıştır) olmak üzere toplamda 46 soru sorulmuştur. Klinik eczacının katkısı sonucu hastaların 1. ve 2. görüşmede genel bilgi, bulaş yolları ve korunma yolları bölümlerindeki ortalama doğru cevap sayılarında anlamlı artış görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.29.).

Tablo 4.29. Hastaların hepatit C ile ilgili bilgi düzeylerinin 1. ve 2. görüşme arasındaki değişimi (n=12 hasta).

Bilgi düzeyi soruları	Sorulara Verilen Doğru Cevap Sayısı (ortalama±ss)		p* değeri
	1. görüşme	2. görüşme	
Genel bilgiler (n=18)	12,75±4,09	17,17±0,94	p<0,05
Bulaş yolları (n=20)	16,0±2,86	19,42±0,79	p<0,05
Korunma yolları (n=8)	6,33±1,92	7,83±0,58	p<0,05
Toplam (n=46)	35,08±7,80	44,42±1,51	p<0,05

*İstatistiksel test: T testi.

5. TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen 149 hepatit B ve 13 hepatit C ile enfekte olan hastaların çoğunluğu (sırasıyla %87,4 ve %84,6) genç ve orta yaş (20-59 yaş) hastalardan oluşmuştur. Hepatit B ile enfekte hastaların 97'sinde (%65,1) ve hepatit C ile enfekte hastaların 4'ünde (%30,8) herhangi bir ek hastalık görülmemiştir. Çalışmaya dahil edilen HBV ile enfekte hastaların 109'unun (%73,2) hepatit B tedavisi için, HCV ile enfekte hastaların ise 4'ünün (%30,8) hepatit C tedavisi için ilaç kullandığı saptanmıştır. Hepatit B tedavisi için en sık tenofovir (%50,5) ve entekavir'in (%30,3) reçete edildiği görülmüştür. Hepatit C tedavisi için ise 3 hastanın 4'lü tedavi olan dasabuvir+ombitasvir+paritaprevir+ritonavir, 1 hastanın ise 2'li tedavi olan ledipasvir+sofosbuvir ilacını kullandığı tespit edilmiştir.

Klinik eczacılar sağlık ekibinin önemli üyeleri olarak kabul edilmektedir. Çeşitli hastalıklarda ilaç kaynaklı sorunların tespitinde ve yönetiminde klinik eczacıların rol aldığı çok sayıda çalışma yapılmış ve klinik eczacılar tarafından yapılan önerilerin hekimler tarafından kabul oranının %32-95 arasında olduğu bildirilmiştir (74-77). Yapılan literatür taramasında hepatit B hastalarına yönelik ilaç kaynaklı sorunların tespiti ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Eczacı müdahalelerinin ilaç kaynaklı sorunların yönetimindeki rolü hepatit C ile enfekte hastalarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (78-81), ancak tedaviye en son girmiş ilaçlar olan DEA'ların yönetiminde eczacının rolüne yönelik yeterli çalışmaya rastlanmamıştır. Langness ve arkadaşlarının hepatit C ile enfekte 664 hastada yaptığı çalışmada, hastaların kullandığı 5217 ilaç değerlendirildiğinde DEA'lar ile etkileşen 781 ilaç tespit edilmiş ve bunların başında da bitkisel ürünler/vitaminlerin (%36,4) yer aldığı belirtilmiştir (69). Bu tez çalışmasında hepatit B hastalarının 14'ünde (%9,4) tespit edilen toplam 16 ilaç kaynaklı sorun (5 adet kontrendike/majör ilaç-ilaç etkileşimi, 3 adet yan etki, 7 adet laboratuvar izlemi gerekliliği ve 1 adet uygun olmayan dozlama) ile ilgili hekime önerilerde bulunulmuştur. Bu önerilerden sadece birinin (%6,3) reddedildiği göz önünde tutulduğunda, başarı oranının literatürün üst sınırları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Bu çalışmada, hepatit C tedavisi için ilaç alan 1 hastanın eş zamanlı kullandığı sertralin ile ritonavir arasında majör etkileşim saptanmış ve hekime hastanın sertralini kullanmaması önerilmiştir. Hepatit C ile enfekte olan hasta sayısının az olması, hastaların çoğunluğunun genç olması ve eşlik

eden hastalık/ilaç sayısının az olması nedeniyle ilaç kaynaklı sorun pek saptanamamıştır.

Bu tez çalışmasında ilacını (entekavir) tok karnına alan hastaların (n=31) hekim onayı da alınarak ilaçlarını aç karnına alması yönünde bilgilendirilmesi üzerine 2. görüşmede hatalı kullanan hasta sayısının 1'e düştüğü görülmüştür. İlaç kaynaklı sorunların yönetiminde hastaların doğrudan klinik eczacı tarafından bilgilendirilmesinin önemli etkisi olduğu görülmüştür.

NSAİİ'lerin en çok kullanılan ilaçlar arasında yer aldığı ve dünyada 30 milyondan fazla kişinin günlük olarak NSAİİ aldığı bildirilmiştir (82). NSAİİ'ler ilaca bağlı hepatotoksisiteye neden olan en yaygın ilaçlar arasında bulunmaktadır (83, 84). Pek çok çalışmada, NSAİİ kullanımına bağlı ölümcül karaciğer toksisitesi bildirilmiştir (85-87). Bu tez çalışmasında, klinik eczacı tarafından hastalarla yapılan 1. görüşmede, hepatit B ile enfekte hastaların %24,2'sinin hafif baş ağrısı durumlarında diklofenak, deksketoprofen, flurbiprofen gibi hepatotoksik potansiyeli olan analjezik ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Hastalara bu ilaçların yerine gerektiğinde günlük dozu 2 g'ı geçmeyecek şekilde parasetamol kullanmaları önerilmiş ve 2. görüşmede bu tür ilaç kullanım oranının %3,4'e gerilediği saptanmıştır ($p<0,001$). Yapılan literatür taramasında, karaciğer hastalığı olanlarda NSAİİ kullanımının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanamadığı için, karşılaştırma yapılamamıştır. Bear ve arkadaşlarının geriatri hastalarında yaptığı çalışmada, 39 hastanın 28'inde uygunsuz NSAİİ kullanımı tespit edilmiş ve klinik eczacılar tarafından hastaların bilgilendirilmesi sonrası yapılan takipte uygunsuz kullanımın %32,1 oranında azaldığı gösterilmiştir (88). Sadece hepatit B ile enfekte olan hastalar veya koenfeksiyonu (hepatit C ile veya HIV ile) olan hepatit B hastaları çok yüksek oranda hepatotoksisite riski taşıırken, bu hastaların ayrıca ilaç kaynaklı hepatotoksisite riskine maruz kalmaları istenmeyen bir durumdur.

Tüm hastalarda olduğu gibi hepatit hastalarında da reçetesiz kullanılan bir diğer riskli ilaç grubu da bitkisel ürünlerdir. Bu tez çalışmasında ilk görüşmede zayıflamak için veya karaciğere iyi geleceği düşüncesiyle 16 (%10,7) HBV ile enfekte hastanın ve 2 (%15,4) HCV ile enfekte hastanın bitkisel ürün kullandığı belirlenmiştir. Klinik eczacı tarafından yapılan bilgilendirme (özellikle riskler) sonrası gerçekleştirilen ikinci görüşmede sadece HBV ile enfekte 1 hastanın bitkisel

ürün kullanmaya devam ettiği görülmüştür ($p<0,001$). Klinik eczacıların bu hastalarda ilaç ve bitkisel ürün kullanımını sorgulamaları büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada yer alan hepatit B hastalarının genelde orta yaş grubunda yer alması (yaş ortalaması $\pm$ ss: $43,05\pm13,25$), %65,1’inde eşlik eden hastalık olmaması, %20,7’sinde eşlik eden sadece 1 hastalık olması, hastaların çoğunun (%67,8) ≤ 1 ilaç kullanması veya çoklu ilaç (≥ 5 ilaç) kullanan hasta sayısının çok az olması (%12,2) ve çalışmanın yürütüldüğü servislerde rutin olarak devam eden hasta bakım hizmetlerinin kalitesi nedeniyle az sayıda ilaç kaynaklı sorun tespit edilebilmiştir.

Somers ve arkadaşlarının geriatri hastalarında yaptığı çalışmada 1137 ilaç kullanan 100 hastanın MAI puanı ortalamasının klinik eczacı önerilerinden sonra $9,3\pm5,12$ ’den $6,2\pm4$ ’e düştüğü görülmüştür ($p < 0,001$) (89). Bu tez çalışmasında, 1. görüşmede 109 hastanın kullandığı 252 ilacın, 2. görüşmede ise aynı sayıda hastanın kullandığı 233 ilacın uygunluğu MAI ile değerlendirildiğinde 1. görüşmede $0,89\pm1,11$ olan ortalama $\pm$ ss MAI puanının, klinik eczacının katkısı ile 2. görüşmede $0,19\pm 0,48$ ’e düştüğü görülmüştür ($p < 0,001$). Somers ve arkadaşlarının yaptığı çalışma çoklu ilaç kullanımının yaygın olduğu geriatri hastalarında yapıldığı için bu tez çalışmasındaki hastalara göre daha yüksek MAI puanları saptanmış; ancak her iki çalışmada da eczacının katkısı ile anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Genel olarak hepatit B hastalarının genç olması, eşlik eden hastalıklarının ve kullandıkları ilaç sayılarının az olması nedeniyle MAI değerlendirmesinin bu hastalarda yapıldığı çalışmalara rastlanmamıştır.

Yapılan literatür taramasında, hepatit B tedavisi için ilaç kullanan hastaların uyuncunu değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Stewart ve arkadaşlarının hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanan hastaların uyuncunu değerlendirdiği bir çalışmada, serbest eczacıların müdahalesinin olduğu 170 hastada (yaş ortalaması $\pm$ ss: $66,7\pm11,9$) başlangıçta ve 6 ay sonra yapılan izlemde TABS uyuncu ölçeği ile değerlendirmede anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir ($p > 0,05$) (90). Bu tez çalışmasında, TABS uyuncu ölçeği ile hepatit B tedavisi için ilaç kullanan hastaların tedaviye uyuncu değerlendirildiğinde, eczacının katkısı sonucu, görüşmeler arası hem kasıtlı hem de kasıtlı olmayan uyuncusuzluk görülen hasta sayılarında anlamlı iyileşme sağlanmıştır ($p<0,05$). Stewart ve arkadaşlarının çalışmasında anlamlı bir

iyileşme görülmezken, bu çalışmada anlamlı iyileşmenin nedeni, bu çalışmadaki hastaların daha genç olması ve 3 ay süre ile takip edilmesi ile açıklanmıştır.

Yapılan çalışmalarda genellikle durum tespiti yapmak amacıyla hepatit B bilgi düzeyi hekimler (71, 91, 92), hemşireler (93, 94), öğrenciler (95, 96), hepatit B ile enfekte hastalar (97, 98) ve toplumda enfekte olmayan bireyler (49, 99) arasında değerlendirilmiş ve hepatit B hakkında bilgi eksikliği olduğu açıkça belirtilmiştir. Al-Thaqafy ve arkadaşlarının Cidde’de askerlere yönelik yaptığı çalışmada, başlangıçta ve eğitim sonrası katılımcıların HBV bilgisinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler kaydedilmiştir ($p<0,001$) (99). Hepatit B ile enfekte hastalarda yapılan bir çalışmada, tıp, hemşirelik veya eczacılık fakültelerinde okuyan ve HBV alanında eğitim alan öğrenciler tarafından hastalara hepatit B ile ilgili eğitim vermeden önce ve verdikten 1 ay sonra hepatit B bilgi düzeyini ölçen sorulardan oluşan anket uygulanmıştır. Hastaların eğitimden sonra ortalama %11 daha yüksek puan aldığı bildirilmiştir ($p<0,001$) (100).

Bu tez çalışmasında hepatit B ile enfekte hastaların bilgi düzeylerini değerlendirmek amacıyla hem birinci görüşmede hem de klinik eczacı tarafından bilgilendirme yapıldıktan 3 ay sonra gerçekleştirilen 2. görüşmede genel bilgiler, bulaş yolları, korunma yolları olmak üzere 3 bölümden oluşan sorular sorulmuş ve her bölümde hastaların bilgi düzeyindeki doğru cevap sayılarında başlangıçtan itibaren %10’luk bir değişim hedeflenmiştir. Bilgilendirme sonrası doğru sayılarında anlamlı artışlar kaydedilmiştir ($p<0,001$). Hastaların bilgi düzeyi sorularında doğru cevap ortalamasında klinik eczacının verdiği eğitim sonrası %25,8’lik bir artış meydana gelmiştir. Genel bilgiler, bulaş yolları ve korunma yollarında ise sırasıyla %30,09, %20,65 ve %26,56’lık bir artış görülmüştür. Klinik eczacının soruları hastalara açık ve net bir şekilde yüzyüze ortamda sorması ve sonrasında doğru yanıtlanamayan sorularda hastaları yaklaşık 20 dakika gibi geniş bir süre içerisinde detaylı bilgilendirmesinin bu sonuçların literatürdeki sonuçlara göre daha iyi olmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, bu çalışmada hastalar, ilk görüşme sonucunda anketin tüm kategorilerinde (tüm sorular, genel bilgiler, bulaş yolları ve korunma yolları) yöneltilen sorulara verdikleri doğru cevaplar esas alınarak en az doğru cevap verenden en çok doğru cevap verene olmak üzere 4 gruba (çeyreklik) ayrılarak değerlendirildiğinde, tüm kategorilerde ilk görüşmede en az

doğru cevap veren hastalarda (grup-1), ikinci görüşmede en fazla iyileşme olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Bilgi düzeyi düşük olan hastalarda klinik eczacının katkısının çok daha önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan ankette yer alan bulaş yolları ile ilgili 4 sorunun korunma yolları bölümünde farklı ifade ile tekrar sorulması, hastaların soruları bilinçli olarak mı yoksa rastgele mi cevaplandırıldığının çapraz kontrol ile değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Örneğin hastaların %66'sı ilk görüşmede hepatit B'nin ortak banyo, tuvalet kullanımı ile bulaşmayacağını söylerken, %49,7'si bu sorunun farklı ifadesi olan soruda ortak banyo, tuvalet kullanmayarak hepatit B'den korunma sağlanacağını belirtmiştir. Benzer sorulara verilen doğru cevaplar arasında 1. görüşmede anlamlı bir farkın olması ($p<0,001$), hastaların o soruya rastgele veya çelişkili cevap vermiş olabileceğini ve kişilerin bu sorularda tutarlı olmadığını düşündürmektedir. Klinik eczacının verdiği eğitim ile hastaların bilgi düzeyinin artması sonucu 2. görüşmede benzer sorular arasında anlamlı fark saptanmamış olması eğitim ile hastaların bilinçlendiğini göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda HBV bilgi soruları ile demografik faktörler ilişkili bulunmuştur. Cotler ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ve bilgi puanı arasında zıt ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r = -0,31$, $p<0,01$) (97). Benzer şekilde bu tez çalışmasında yaş ile doğru cevap sayıları arasında her iki görüşmede de zıt ilişki saptanmıştır; (1. görüşme; $r = -0,455$; $p<0,001$; 2. görüşme; $r = -0,304$; $p<0,001$). İkinci görüşmede klinik eczacının katkısı sonucu tüm hastaların bilgi düzeylerinde anlamlı iyileşme olduğundan, bu ilişki biraz daha zayıf bulunmuştur.

Al-Thaqafy ve arkadaşlarının çalışmasında başlangıçta ve eğitim sonrası HBV bilgisi hastaların eğitim durumu, aylık geliri ve yaşı ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,001$) (99). Mohamed ve arkadaşlarının hepatit B ile enfekte olan hastalara yönelik yapılan çalışmasında 30-39 yaş grubundaki ve yükseköğretim düzeyindeki hastaların daha yüksek bilgi puanına sahip oldukları bildirilmiştir ($p<0,05$). Bununla birlikte 20 yıldan fazla hepatit B tanısı almış olan kişilerin de daha yüksek bilgi puanına sahip olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (98). Hepatit B ile enfekte olan hastalarda yapılan diğer çalışmalarda yükseköğretimden mezun kişilerin HBV ile ilgili daha yüksek bilgi düzeyine sahip olduğu bulunmuştur. ($p<0,001$) (12, 101). Lu ve arkadaşlarının Singapur'da halka yönelik yaptıkları çalışmada da eğitim düzeyi ile

bilgi durumu arasında benzer sonuçlar görülmüştür. ($p<0,012$) (102). Malezya'da 2000 yılında 'Hepatit Günü' etkinliğini değerlendirmek için halka yönelik bir anket uygulanmış ve hepatit farkındalığının toplumda yüksek olduğu (%95), özellikle de daha yüksek eğitim ve gelir düzeyine sahip olanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Cinsiyet, ırk ve yaş arasında ise bir fark görülmemiştir (103). Maxwell ve arkadaşlarının halka yönelik çalışmasında, 18-29 yaşları arasında olanlarda, gelir ve eğitim düzeyi yüksek kişilerde daha yüksek bilgi puanı elde edilmiştir ($p<0,05$) (104). Cotler ve arkadaşlarının çalışmasında da en az lise mezunu olan kişilerin daha düşük eğitim düzeyine sahip kişilere göre, ailesinde HBV öyküsü olan kişilerin ise bu durumdan haberdar olmayan kişilere göre daha fazla bilgiye sahip olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (97). Bu çalışmaların genel olarak yüksek-orta prevalans bölgesinde yer alan ülkelerde yapılmış olması nedeniyle hastalığa maruziyet daha yaygın olduğundan bu durumun toplum ve hastaların bilgi düzeyini de etkileyebileceği düşünülmektedir. Ülkemiz düşük orta prevalans bölgesinde yer almasına rağmen bu tez çalışmasında da literatürle tutarlı olarak hastaların hem başlangıçta hem de klinik eczacı bilgilendirmesinden sonra 20-39 yaş grubunda yer alan, gelir düzeyi >4000 TL üstü olan ve üniversite mezunu olan hastaların doğru cevap sayılarının yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Çalışmaya katılan 65 hastanın (%43,6) hem genç hem de eğitim düzeyinin daha yüksek olmasının bu sonuca katkısı olduğu düşünülmektedir. Ek olarak Mohamed ve arkadaşlarının (98) çalışmasının aksine hastalık süresi ile doğru cevap sayıları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

İnternet erişimi ve kullanımı sonucu bilgiye ulaşmanın daha yaygın olduğu dikkate alındığında daha genç bireylerin bilgi düzeylerinin daha yüksek olması beklenen bir durumdur. Lise/üniversite eğitim düzeyine sahip kişilerin bilgi düzeyinin yüksek olması, HBV enfeksiyonunun çeşitli karmaşık yönlerini anlama olasılıklarının daha iyi olması ile açıklanabilir. Ayrıca, yüksek gelirli bireyler genel olarak daha kaliteli eğitim ve sağlık hizmetlerinden faydalanma imkanına sahip oldukları için bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle farkındalık yaratabilmek veya önleyici ve tedavi seçeneklerini daha erişilebilir kılabilmek için bilgiyi artırmaya yönelik yapılacak müdahalelerde özellikle eğitim düzeyi ve sosyo-ekonomik durumu düşük olan kişilere odaklanılmalıdır.

Juon ve arkadaşlarının eğitim öncesi ve sonrasını karşılaştırdıkları çalışmada, ileri yaştaki kişilerin eğitim sonrası bilgi düzeylerinde genç yaştaki kişilere göre daha az iyileşme olduğu görülmüştür (105). Bu tez çalışmasında ise hem 60 yaş üzeri hem okur yazar olmayan hem de 2000 TL ve daha düşük gelire sahip hastalarda klinik eczacının katkısı ile doğru cevap sayısındaki artışın daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Klinik eczacı tarafından hastalara bilgilendirme yapılırken hastanın yaşı, eğitim ve sosyokültürel durumu göz önünde tutularak hastanın anlayabileceği şekilde basit, net ve sade bir dille bilginin aktarılmış olmasının bu duruma katkısı olduğu düşünülmektedir.

Bu tez çalışmasında doğru sayılarında en fazla artış görülen sorular %59,9, %56,5 ve %54,5'lik artışlar ile sırasıyla 'hepatit B hastalığının özel perhizi yoktur', 'ortak bardak, çatal, yiyecek, içecek kullanmayarak korunma sağlanır' ve 'hepatit B şeker hastalığına neden olur' soruları olduğu tespit edilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu başlangıçta hepatit B hastalarının et ve et ürünleri, kızarmış ve yağlı yiyecekler yenmemesi gibi özel bir diyet programı uygulaması gerektiği, şeker hastalığı karaciğeri ilgilendirdiği için hepatit B'nin şeker hastalığına sebep olabileceğini düşündüğünü ifade etmiştir. Hastalarla ilk görüşmede önemli bilgi eksiklikleri tespit edilen soruların başında ise 'hepatit B hepatit C'ye dönüşebilir' (%23,1), 'hepatit B, AIDS hastalığından daha kolay bulaşır' (%27,2) ve 'hepatit B sivrisinek sokması, böcek ısırması ile bulaşır' (%32,0) soruları gelmektedir. Görüşme esnasında bu soruların hastaları en çok şaşırtan ve meraklandıran sorular olduğu farkedilmiştir. İkinci görüşmede doğru cevap oranı %85'in üzerine çıkmasına rağmen, önemli bilgi eksikliği olan bu sorularda anlamlı iyileşme olsa da, başarı oranı diğer sorulara göre düşük kalmıştır (sırasıyla %76,9, %52,4 ve %81,6). Toplumda yanlış bilinen doğrular ve önyargılar nedeniyle hepatit B'nin tedavi edilmezse ilerleyerek hepatit C'ye dönüşebileceği, AIDS'ın toplumda hepatit B'den çok daha tehlikeli bir hastalık olduğu için hepatit B'den daha kolay bulaşabileceği ve sivrisinek veya böceklerin hepatit B ile enfekte kişilerden kanı alıp başkalarına aktarabileceği yönündeki inanışları klinik eczacının eğitimi sonrasında bile hastaların bir kısmında değiştirilememiştir.

Maxwell ve arkadaşları, hepatit B ile enfekte hastalar HBV bulaş yolları hakkında daha fazla bilgi sahibiyse, korunma yolları ile ilgili de daha fazla bilgi

sahibi olabileceğini bildirmiştir (104). Bu tez çalışmasında da benzer durum görülmüştür. Kişilerin özellikle bulaş yolları hakkında bilgilendirilmesi, korunma yolları hakkında da bilinçlenmeleri açısından büyük önem taşımaktadır.

Hepatit B ile enfekte hastalarda yapılan çalışmalarda HBV'nin temel bulaş yolları sorgulandığında, hastaların %90-93'ü kan transfüzyonu ile, %60-89'u cinsel ilişki ile ve %84-91'i de doğumda anneden bebeğe bulaşabileceğini belirtmiştir (97, 98, 101) Genel halkta yapılan çalışmalarda ise bu oranlar sırasıyla %50-58, %21-69 ve %30-83 şeklinde genel olarak daha düşük bulunmuştur (49, 99, 100, 106). Yapılan bu tez çalışmasında, bu oranların (sırasıyla %98,6, %87,7 ve %87,1) halka yönelik yapılmış diğer çalışma sonuçlarına göre daha yüksek, enfekte hastalarda yapılmış çalışmalarla da benzer olduğu görülmüştür.

Yapılan çok sayıda çalışmada, hem KHB hastalarında hem de genel halkta kontamine besin kaynaklarının ve ortak kullanılan çatal kaşık gibi mutfak eşyalarının hepatit B bulaş yolu açısından önemli olduğu yönünde katılımcılar tarafından görüş bildirilmiştir (12, 47, 53, 97-100, 106, 107).

Halka yönelik yapılan çalışmalarda ortak kullanılan çatal kaşık gibi mutfak eşyaları ile hepatit B'nin bulaşabileceğine yönelik soruya doğru cevap verenlerin oranı %12-19, öksürme ile bulaşabileceğine yönelik soruya doğru cevap verenlerin oranı %11-31 ve HBV ile enfekte bir kişi tarafından hazırlanan yiyeceklerin yenmesi ile hepatit B'nin bulaşabileceğine yönelik soruya doğru cevap verenlerin oranı %15-36 olarak saptanmıştır. Eğitim sonrası ise bu oranlar sırasıyla %42-77, %50 ve %87'ye artmıştır (47, 49, 99, 100, 106). Hepatit B ile enfekte olan hastalarda ise bu oranların sırasıyla % 7-54, %63-68 ve %66 olduğu tespit edilmiştir (12, 97, 98). Bu tez çalışmasında bu yöndeki bilgi düzeylerinin diğer çalışmalara göre daha iyi olduğu ve bu oranların sırasıyla eğitim öncesi %51,7, %64,6 ve %85, eğitim sonrası ise %96,6, %97,3 ve %100 olduğu tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da eğitim sonrası bilgi düzeylerinin iyileştirildiği gösterilmiştir. Bu gibi yanlış inanışlar nedeniyle hepatit B ile enfekte hastalar damgalanmaktan çekindiğinden, hastalıklarını gizleme eğiliminde olmalarından dolayı, sağlık hizmetine erişimleri kısıtlandığı için hastalıklarının seyri olumsuz etkilenmektedir. Damgalanmanın önlenmesi için enfekte hastalarda yaygın olan yanlış inanışları ortadan kaldırmak ve hepatit B ile ilgili genel bilgi düzeyini artırmaya yönelik klinik

eczacı tarafından gerçekleştirilen eğitim faaliyetlerinin katkısı bu tez çalışmasında gösterilmiştir.

Ankette yer alan sorular değerlendirildiğinde, damgalanmaya yol açabileceği düşünülen durumlara yönelik 7 soru tespit edilmiştir. Bu sorulara yönelik hangi hasta gruplarının daha az bilgiye sahip olduğunu, dolayısıyla hangi hastalarda damgalanma eğiliminin daha fazla olduğunu değerlendirmek amacıyla sorulara verilen doğru olmayan cevap sayıları hastaların demografik bilgilerine göre analiz edildiğinde sadece gelir düzeyi, yaş ve eğitim durumu ile anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sorulara doğru olmayan cevap veren ve anlamlı olduğu tespit edilen ($p<0,05$ olarak saptanan) 4 sorunun 3'ünde hastaların aylık gelir düzeyi ≤ 2000 TL olduğu, 5 sorunun 5'inde hastaların 40-59 yaş aralığında olduğu ve 6 sorunun 6'sında hastaların ilköğretim mezunu olduğu görülmüştür (Tablo 4.21.). Ayrıca bu sorulara yanlış cevap veren hastaların tüm sorulara daha az doğru cevap verdiği saptanmıştır ($p<0,001$). Başka bir ifadeyle, hepatit B ile ilgili bilgilere yönelik daha düşük doğru cevap oranına sahip olan hastaların, damgalanmaya neden olabilecek durumlara yönelik bu sorularda yanlış inanışlarının daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 4.20.). Özellikle eğitim ve gelir düzeyi düşük olan ve hepatit B ile ilgili bilgisi az olan hastaların eğitiminin öncelikli olması gerektiği düşünülmektedir.

Taylor ve arkadaşlarının Vietnam kökenli Amerikalıları ve Çinli göçmenleri dahil ettikleri çalışmalarda, katılımcıların %78'i sağlıklı görünen kişiler tarafından HBV bulaşabileceği yönünde olumlu görüş bildirmiştir (49, 107). Al-Thaqafy ve arkadaşlarının halka yönelik yaptığı çalışmada başlangıçta %24,0 olan bu oran, eğitim sonrası %75,5'e yükselmiştir ($p<0,001$) (99). Hepatit B ile enfekte olan hastalarda yapılan çalışmalarda ise bu oran %46-50 olarak bulunmuştur (12, 97). Bu tez çalışmasında bu soru 'hepatit B enfeksiyonu belirti vermese bile bulaşıcıdır' şeklinde ifade edilmiş olup doğru cevap verenlerin oranı ilk görüşmede %82,3 olarak bulunmuş ve 2. görüşmede ise %98,6'ya yükselmiştir ($p<0,001$). Al-Thaqafy ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bu çalışmada da eğitimin katkısı ile iyileşme olduğu görülmüştür. Bu çalışmada yer alan hastaların bu soruya yönelik başlangıçtaki bilgi düzeylerinin yüksek olmasının nedeni olarak, hastaların çoğunluğunun (%77,2) kendilerine nereden bulaştığının bilinmemesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu durum bulaş kaynağı bilinmeyince,

etraflarındaki sağlıklı görünümlü kişilerden bulaşın gerçekleşmiş olabileceği düşünülerek hastaların bu soruyu doğru cevaplamış olabilecekleri şeklinde yorumlanmıştır.

Hepatit B'ye bağlı gelişebilecek komplikasyonlara yönelik halkın bilgi durumunu değerlendirmek için sorulan hepatit B'nin siroza ve karaciğer kanserine neden olabileceğini bilen katılımcıların oranı sırasıyla %86 ve %83-85 olarak görülmüştür (107, 108). Al-Thaqafy ve arkadaşlarının askerlere yönelik yapılan çalışmasında bu sorulara verilen doğru cevap sayısı oranının başlangıçta sırasıyla %32,0 ve %19,0 olduğu, eğitim sonrası ise sırasıyla %97,5 ve %94,0'e yükseldiği bildirilmiştir ($p<0,001$) (99). Hepatit B ile enfekte hastalarda yapılan çalışmalarda bu sorulara verilen doğru cevap sayısı oranını sırasıyla %88 ve %85-90 olarak bildirilmiştir. (98, 101). Bu tez çalışmasında ise başlangıçta hastaların büyük çoğunluğunun hepatit B'nin siroz ve karaciğer kanseri gibi önemli komplikasyonlara sebep olabileceğini bildiği (sırasıyla %83,0 ve %89,1) görülse de, klinik eczacı bilgilendirmesinden sonra bu değerlerde anlamlı artış (sırasıyla %93,2 ve %97,3) olduğu görülmüştür. Tüm bu çalışmalarda, hepatit B ile enfekte kişilerin enfekte olmayan kişilere göre doğru cevap oranlarının daha yüksek olduğu ve her iki grupta da eğitimin olumlu katkılarının olduğu tespit edilmiştir.

Halka yönelik yapılan çalışmalarda hepatit B'ye karşı geliştirilmiş aşının olduğunu bilenlerin oranı başlangıçta %50,5, eğitim sonrası ise bu oran %96,5 olarak belirtilmiştir (99). Bu tez çalışmasında bu oranlar sırasıyla %85 ve %96,6 olarak saptanmıştır. Durum tespiti yapılan çalışmalarda da halkın %52,5'inin (109), hepatit B ile enfekte hastaların ise %68-95'inin hepatit B aşısından haberdar olduğu görülmüştür (12, 97). Yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında hepatit B ile enfekte hastaların hepatit B aşısı ile ilgili farkındalığının enfekte olmayan kişilere göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Klinik eczacının katkısı sonucu hepatit C ile enfekte hastaların 1. ve 2. görüşmede toplam 46 sorudan oluşan genel bilgi, bulaş yolları ve korunma yolları bölümlerindeki ortalama doğru cevap sayılarında anlamlı artış görülmüştür ($p<0,05$). Bu tez çalışmasının yapıldığı süreçte ilgili poliklinikler tarafından takip edilen hepatit C ile enfekte hasta sayısı az olduğundan, çalışmaya dahil edilen hasta sayısı da kısıtlı sayıda olmuştur. Hasta sayısının azlığı nedeniyle hastaların bilgi düzeyi

sorularına verdikleri cevapların literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılmasının anlamlı olmadığı düşünülmüştür.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu çalışma yüksek lisans tezi kapsamında yapıldığı için süre kısıtlaması bulunduğundan hasta sayısı kısıtlı sayıdadır. Özellikle de bu süreçte çok az sayıda hepatit C ile enfekte hasta poliklinikte rutin olarak kontrole geldiği için bu hasta grubunda klinik eczacının katkısını gösterecek ve literatür ile karşılaştırılabilecek yeterli veriye ulaşılamamıştır. Ayrıca, genel olarak hepatit B ile enfekte hastaların genç olması, eşlik eden hastalıklarının ve kullandıkları ilaçların az sayıda olması ve hepatit B tedavisi için kullanılan ilaçların genel olarak ilaç etkileşimi potansiyelinin düşük olması nedeniyle çok fazla ilaç kaynaklı sorun tespit edilememiştir. Bu nedenle de, ilaç kaynaklı sorunların değerlendirilmesinde yaygın olarak başvurulmuş Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (Pharmaceutical Care Network Europe, PCNE) (110) sınıflandırmasının kullanılması gerekli görülmemiştir. Ayrıca PubMed veritabanı (111) üzerinden yapılan literatür taramasında hepatit B ile enfekte hastalarda ilaç kaynaklı sorunlara yönelik çalışmaya rastlanmadığı için, bu tez çalışmasında bulunan sonuçlar ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Hastaların hepatit B ve C ile ilgili bilgi düzeylerini değerlendirmek için kullanılan sorular bu çalışmanın bir diğer kısıtlılığını oluşturmaktadır. Öncelikle hastalar için hazırlanan ve bu çalışmada kullanılan bilgi soruları her ne kadar uzman hekimler tarafından hazırlanmış ve literatürde yer almış olsa da (71) validasyonu yapılmadığından benzer çalışmalar ile genel karşılaştırma yapılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünyada, 2015 yılı verilerine göre, 257 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonu ile ve 71 milyon kişinin ise kronik hepatit C enfeksiyonu ile yaşadığı tahmin edilmektedir. Viral hepatite bağlı uzun vadeli komplikasyonlar hayatı tehdit edici olmakta ve ölümlerin %96'sından sorumlu olmaktadır. Bu nedenle hepatit B veya C ile enfekte hastaların hastalık ile ilgili bilgilendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca toplumda yanlış inanışlardan dolayı bu hastalığa karşı görülebilen damgalanma eğilimi nedeniyle hastaların dışlanması, hastalığın gizlenmesi ve tedaviye uyuncun azalması gibi hastalığın seyrini olumsuz olarak etkileyen sonuçlar görülebilmektedir. Hem yanlış inanışların düzeltilebilmesi hem de hastalıktan korunma yollarının öğrenilmesi açısından topluma yönelik eğitimlerin önemi büyüktür. Yaygın olan yanlış inanışları ortadan kaldırmak, hastalıkla ilgili genel bilgi düzeyini artırmak için klinik eczacı tarafından yapılan eğitimin katkısı bu tez çalışmasında gösterilmiştir.

Bu çalışma, bir klinik eczacı tarafından hepatit B ile enfekte hastalarla yüzyüze görüşerek hastaların değerlendirilmesi ve eğitim verilmesi, bunu takiben de 3 ay sonra hastalarla tekrar görüşülerek değerlendirilme yapılması şeklinde planlanan ilk çalışma olması açısından diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. Bu çalışmada klinik eczacı bilgilendirmesinden sonra doğru cevapların oranında meydana gelen anlamlı artışlara bakıldığında hastalar arasında farkındalık yaratılmasında, yanlış anlaşılmaları azaltarak eğitim eksikliğinin giderilmesinde ve hepatit B ile mücadelede hastaların bilinçlendirilmesi açısından hekimler ile birlikte klinik eczacıların iş birliği önemli rol oynamaktadır.

Hepatit B ile ilgili yapılan çalışmalar genel olarak yüksek-orta prevalans bölgesinde yer alan ülkelerde yapılmış olması nedeniyle bu ülkelerde hastalığa maruziyet daha yaygın olduğundan bu durumun toplum ve hastaların bilgi düzeyini de etkileyebileceği düşünülmektedir. Ülkemiz düşük orta prevalans bölgesinde yer almasına rağmen bu tez çalışmasında literatürle benzer şekilde hastaların hem başlangıçta hem de klinik eczacı bilgilendirmesinden sonra 20-39 yaş grubunda yer alan, gelir düzeyi >4000 TL üstü olan ve üniversite mezunu olan hastaların doğru cevap sayılarının yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Bu tez çalışmasında hepatit B ve C hastalarının klinik eczacı tarafından değerlendirilmesi sonucu ilaç ile ilişkili sorunlar saptanmış ve gerek hekim gerekse hasta ile iletişime geçilerek bu sorunların başarılı bir şekilde yönetimi sağlanmıştır. Ayrıca klinik eczacının katkısı ile 3 ay sonra hastalarla yapılan ikinci görüşmede hasta uyuncunda anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir. Birçok hastalıkta olduğu gibi viral hepatitte de hastaların ilaçlarının uygunluğunu değerlendirmede, uyuncu iyileştirmede ve hastaları bilgilendirmede klinik eczacılara önemli görevler düşmektedir.

Hepatit B ve C ile enfekte hastalarda ilaç kaynaklı sorunlara yönelik klinik eczacının rolünü gösterebilmek için daha uzun süreli ve daha fazla hasta sayısını kapsayan çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ayrıca bu hastaların bilgi düzeylerinin değerlendirilebilmesi için validasyonu yapılmış ölçeklere gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. *Rev Med Virol.* 2016;26(4):285-303.
2. Valaydon ZS, Locarnini SA. The virological aspects of hepatitis B. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(3):257-64.
3. World Health Organization [internet]. 2018 [Erişim tarihi: 30 Nisan 2018]. Erişim adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
4. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(2):351-66.
5. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology – A clinical textbook.* 7th ed. Germany: Druckerei Heinrich GmbH; 2016.
6. Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol.* 2011;17(2):87-95.
7. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.
8. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(2):65-72.
9. Wu CY, Lin JT, Ho HJ, Su CW, Lee TY, Wang SY, et al. Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology.* 2014;147(1):143-51 e5.
10. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection [internet]. 2015 [Erişim tarihi: 30 Nisan 2018]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305553/>.
11. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-99.
12. Hajarizadeh B, Wallace J, Richmond J, Ngo N, Enright C. Hepatitis B knowledge and associated factors among people with chronic hepatitis B. *Aust N Z J Public Health.* 2015;39(6):563-8.
13. Dahl TF, Cowie BC, Biggs BA, Leder K, MacLachlan JH, Marshall C. Health literacy in patients with chronic hepatitis B attending a tertiary hospital in Melbourne: a questionnaire based survey. *BMC Infect Dis.* 2014;14:537.
14. In: Colvin HM, Mitchell AE, editors. *Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C.* Washington (DC)2010.
15. World Health Organization [internet]. 2018 [Erişim tarihi: 27 Mayıs 2018]. Erişim adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.

16. Martin NK, Foster GR, Vilar J, Ryder S, Cramp ME, Gordon F, et al. HCV treatment rates and sustained viral response among people who inject drugs in seven UK sites: real world results and modelling of treatment impact. *J Viral Hepat*. 2015;22(4):399-408.
17. Alhan E. Çocukluk çağında viral hepatitler. İstanbul: Medya Tower; 2007.
18. Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ. Viral hepatitis. 4th ed. United Kingdom: John Wiley & Sons; 2013. .
19. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):426-39.
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies, Stockholm: ECDC; 2010.
21. Leblebicioglu H, Eroglu C, Members of the Hepatitis Study G. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(6):537-41.
22. Degertekin H, Gunes G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public Health*. 2008;122(12):1315-7.
23. Burns GS, Thompson AJ. Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(12):a024935.
24. Wong GL, Wong VW, Chan HL. Virus and host testing to manage chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis*. 2016;62 Suppl 4:S298-305.
25. Lampertico P, Invernizzi F, Vigano M, Loglio A, Mangia G, Facchetti F, et al. The long-term benefits of nucleos(t)ide analogs in compensated HBV cirrhotic patients with no or small esophageal varices: A 12-year prospective cohort study. *J Hepatol*. 2015;63(5):1118-25.
26. Coffin CS, Rezaeeaval M, Pang JX, Alcantara L, Klein P, Burak KW, et al. The incidence of hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11-12):1262-9.
27. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu [internet]. 2017 [Erişim tarihi: 5 Nisan 2018]. Erişim adresi: <http://www.vhsd.org.tr/page/turkiye-viral-hepatitliler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7.html>.
28. Sağlık uygulama tebliği [internet]. 2018 [Erişim tarihi: 12 Haziran 2018]. Erişim adresi: http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/SUT_TASLAK_METIN.pdf.
29. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wurstthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology*. 2016;63(5):1481-92.
30. Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: great therapeutic progress, large diagnostic deficit. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11595-617.
31. Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther*. 2002;24(9):1363-83.

32. Lampertico P, Vigano M, Colombo M. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with pegylated interferon. *Liver Int.* 2011;31 Suppl 1:90-4.
33. Karabay O, Tuna N, Esen S, Group P-HS. Comparative efficacy of pegylated interferons alpha-2a and 2b in the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(11):1296-301.
34. Min AD, Dienstag JL. Oral antivirals for chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2007;11(4):851-68, ix.
35. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology.* 2009;49(5 Suppl):S185-95.
36. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World J Hepatol.* 2017;9(5):227-41.
37. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günel Ö, Kaynar T ve ark. Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun yönetimi. *Klinik Dergisi.* 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18.
38. Zhang QH, Yang J, He Y, Liu F, Wang JP, Davey AK. Food effect on the pharmacokinetics of entecavir from dispersible tablets following oral administration in healthy Chinese volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(10):640-4.
39. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Tenofovir alafenamide fumarate: a new tenofovir prodrug for the treatment of chronic hepatitis B infection. *J Infect Dis.* 2017;216(suppl_8):S792-S6.
40. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci.* 2005;2(1):50-7.
41. Barut HS, Gunal O, Goral A, Etikan I. Prevalence of hepatitis B virus infection in children of HBsAg positive parents. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(2):359-65.
42. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices, United States: Centers for Disease Control and Prevention; 2018. Vol. 67(1).
43. Taylor VM, Yasui Y, Burke N, Nguyen T, Chen A, Acorda E, et al. Hepatitis B testing among Vietnamese American men. *Cancer Detect Prev.* 2004;28(3):170-7.
44. Taylor VM, Yasui Y, Burke N, Choe JH, Acorda E, Jackson JC. Hepatitis B knowledge and testing among Vietnamese-American women. *Ethn Dis.* 2005;15(4):761-7.
45. Taylor VM, Tu SP, Woodall E, Acorda E, Chen H, Choe J, et al. Hepatitis B knowledge and practices among Chinese immigrants to the United States. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006;7(2):313-7.
46. Thompson MJ, Taylor VM, Jackson JC, Yasui Y, Kuniyuki A, Tu SP, et al. Hepatitis B knowledge and practices among Chinese American women in Seattle, Washington. *J Cancer Educ.* 2002;17(4):222-6.
47. Taylor VM, Jackson JC, Chan N, Kuniyuki A, Yasui Y. Hepatitis B knowledge and practices among Cambodian American women in Seattle, Washington. *J Community Health.* 2002;27(3):151-63.

- 48.** Taylor VM, Jackson JC, Pineda M, Pham P, Fischer M, Yasui Y. Hepatitis B knowledge among Vietnamese immigrants: implications for prevention of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Educ.* 2000;15(1):51-5.
- 49.** Taylor VM, Choe JH, Yasui Y, Li L, Burke N, Jackson JC. Hepatitis B awareness, testing, and knowledge among Vietnamese American men and women. *J Community Health.* 2005;30(6):477-90.
- 50.** Ma GX, Shive SE, Fang CY, Feng Z, Parameswaran L, Pham A, et al. Knowledge, attitudes, and behaviors of hepatitis B screening and vaccination and liver cancer risks among Vietnamese Americans. *J Health Care Poor Underserved.* 2007;18(1):62-73.
- 51.** Ma GX, Shive SE, Toubbeh JI, Tan Y, Wu D. Knowledge, attitudes, and behaviors of Chinese hepatitis B screening and vaccination. *Am J Health Behav.* 2008;32(2):178-87.
- 52.** Hwang JP, Huang CH, Yi JK. Knowledge about hepatitis B and predictors of hepatitis B vaccination among Vietnamese American college students. *J Am Coll Health.* 2008;56(4):377-82.
- 53.** Choe JH, Chan N, Do HH, Woodall E, Lim E, Taylor VM. Hepatitis B and liver cancer beliefs among Korean immigrants in Western Washington. *Cancer.* 2005;104(12 Suppl):2955-8.
- 54.** China Digital Times [internet]. 2009 [Erişim tarihi: 15 Mayıs 2018]. Erişim adresi: <http://chinadigitaltimes.net/china/hepatitis-b/>.
- 55.** Discrimination in job market common. [internet]. 2007 [Erişim tarihi: 15 Mayıs 2018]. Erişim adresi: <http://www.china.org.cn/english/features/cw/213887.htm>.
- 56.** Veldhuijzen IK, Wolter R, Rijckborst V, Mostert M, Voeten HA, Cheung Y, et al. Identification and treatment of chronic hepatitis B in Chinese migrants: results of a project offering on-site testing in Rotterdam, The Netherlands. *J Hepatol.* 2012;57(6):1171-6.
- 57.** Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17006.
- 58.** McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009;361(6):580-93.
- 59.** Andronescu D, Diaconu S, Tiuca N, Purcarea RM, Andronescu CI. Hepatitis C treatment & management. *J Med Life.* 2014;7(1):31-6.
- 60.** American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD). HCV Guidance: Recommendations for Testing M, and Treating Hepatitis C [internet]. 2017 [Erişim tarihi: 30 Nisan 2017]. Erişim adresi: <http://www.hcvguidelines.org/treatment-naive>.
- 61.** Marino EL, Alvarez-Rubio L, Miro S, Modamio P, Banos F, Lastra CF, et al. Pharmacist intervention in treatment of patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(2):147-50.
- 62.** Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, et al. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the

Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(5):669-89; quiz 90.

63. What is Clinical Pharmacy? [internet]. [Erişim tarihi: 30 Nisan 2017]. Erişim adresi: <http://www.escpweb.org/content/escp-mission-vision>.

64. American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):816-7.

65. American College of Clinical Pharmacy [internet]. 2018 [Erişim tarihi: 1 Temmuz 2018]. Erişim adresi: <https://www.accp.com/about/clinicalpharmacists.aspx>.

66. Hooper J, Martin A. Overview of Hepatitis B and C Management. *US Pharm*. 2009;34(12):32-41.

67. Das J. Patients with hepatitis B can be monitored by the pharmacist. *Clinical Pharmacist*. 2012;4:59-60.

68. Bonner JE, Esserman D, Evon DM. Reliability and validity of a self-efficacy instrument for hepatitis C antiviral treatment regimens. *J Viral Hepat*. 2012;19(5):316-26.

69. Langness JA, Nguyen M, Wieland A, Everson GT, Kiser JJ. Optimizing hepatitis C virus treatment through pharmacist interventions: Identification and management of drug-drug interactions. *World J Gastroenterol*. 2017;23(9):1618-26.

70. Mohammad RA, Bulloch MN, Chan J, Deming P, Love B, Smith L, et al. Provision of clinical pharmacist services for individuals with chronic hepatitis C viral infection: Joint Opinion of the GI/Liver/Nutrition and Infectious Diseases Practice and Research Networks of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2014;34(12):1341-54.

71. Demir LS DN, Inkaya AC, Guler S, Horasan ES, Kolgelier S ve ark. Are really family physicians aware of hepatitis B? *IJCRIMPH*. 2016; 8(10): 593-602.

72. West LM, Cordina M, Cunningham S. Clinical pharmacist evaluation of medication inappropriateness in the emergency department of a teaching hospital in Malta. *Pharm Pract (Granada)*. 2012;10(4):181-7.

73. George J, Mackinnon A, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the Beliefs and Behaviour Questionnaire (BBQ). *Patient Educ Couns*. 2006;64(1-3):50-60.

74. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(3):275-80.

75. Perera PN, Guy MC, Sweaney AM, Boesen KP. Evaluation of prescriber responses to pharmacist recommendations communicated by fax in a medication therapy management program (MTMP). *J Manag Care Pharm*. 2011;17(5):345-54.

76. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):955-64.

77. Paulino EI, Bouvy ML, Gastelurrutia MA, Guerreiro M, Buurma H, Group E-SRCPR. Drug related problems identified by European community pharmacists in patients discharged from hospital. *Pharm World Sci*. 2004;26(6):353-60.
78. Kolor B. Patient education and treatment strategies implemented at a pharmacist-managed hepatitis C virus clinic. *Pharmacotherapy*. 2005;25(9):1230-41.
79. Smith JP, Dong MH, Kaunitz JD. Evaluation of a pharmacist-managed hepatitis C care clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(6):632-6.
80. Smith JP. Treatment options for patients with hepatitis C: role of pharmacists in optimizing treatment response and managing adverse events. *Pharmacotherapy*. 2008;28(9):1151-61.
81. Rodis J. Chronic hepatitis C virus infection: a review for pharmacists. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2007;47(4):508-20.
82. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl*. 1999;56:18-24.
83. Aithal GP, Day CP. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2007;11(3):563-75.
84. Bjornsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(1):3-13.
85. Rubenstein JH, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(4):373-80.
86. Agundez JA, Lucena MI, Martinez C, Andrade RJ, Blanca M, Ayuso P, et al. Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7(7):817-28.
87. Teoh NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis*. 2003;7(2):401-13.
88. Bear MD, Bartlett D, Evans P. Pharmacist counseling and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by older adults. *Consult Pharm*. 2017;32(3):161-8.
89. Somers A, Robays H, De Paepe P, Van Maele G, Perehudoff K, Petrovic M. Evaluation of clinical pharmacist recommendations in the geriatric ward of a Belgian university hospital. *Clin Interv Aging*. 2013;8:703-9.
90. Stewart K, Mc Namara KP, George J. Challenges in measuring medication adherence: experiences from a controlled trial. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(1):15-9.
91. Kabir A, Tabatabaei SV, Khaleghi S, Agah S, Faghihi Kashani AH, Moghimi M, et al. Knowledge, attitudes and practice of Iranian medical specialists regarding hepatitis B and C. *Hepat Mon*. 2010;10(3):176-82.
92. Quddus M, Jehan M, Ali NH. Hepatitis-B Vaccination status and knowledge, attitude and practice of high risk health care worker about body substance isolation. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(3):664-8.
93. Konlan KD, Aarah-Bapuah M, Kombat JM, Wuffele GM. TOPIC: "The level of nurses' knowledge on occupational post exposure to hepatitis B infection in the Tamale metropolis, Ghana". *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):254.

- 94.** Ataei B, Meidani M, Khosravi M, Khorvash F, Akbari M. Knowledge, attitude, and performance of medical staff of teaching healthcare settings about hepatitis B and C in Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res.* 2014;3:267.
- 95.** Yamazhan T, Durusoy R, Tasbakan MI, Tokem Y, Pullukcu H, Sipahi OR, et al. Nursing students' immunisation status and knowledge about viral hepatitis in Turkey: a multi-centre cross-sectional study. *Int Nurs Rev.* 2011;58(2):181-5.
- 96.** Madiba TK, Nkambule NR, Kungoane T, Bhayat A. Knowledge and practices related to hepatitis B infection among dental and oral hygiene students at a university in Pretoria. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2018;8(3):200-4.
- 97.** Cotler SJ, Cotler S, Xie H, Luc BJ, Layden TJ, Wong SS. Characterizing hepatitis B stigma in Chinese immigrants. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):147-52.
- 98.** Mohamed R, Ng CJ, Tong WT, Abidin SZ, Wong LP, Low WY. Knowledge, attitudes and practices among people with chronic hepatitis B attending a hepatology clinic in Malaysia: a cross sectional study. *BMC Public Health.* 2012;12:601.
- 99.** Al-Thaqafy MS, Balkhy HH, Memish Z, Makhdom YM, Ibrahim A, Al-Amri A, et al. Improvement of the low knowledge, attitude and practice of hepatitis B virus infection among Saudi national guard personnel after educational intervention. *BMC Res Notes.* 2012;5:597.
- 100.** Ouyang D, Yuan N, Sheu L, Lau G, Chen C, Lai CJ. Community health education at student-run clinics leads to sustained improvement in patients' hepatitis B knowledge. *J Community Health.* 2013;38(3):471-9.
- 101.** Wai CT, Mak B, Chua W, Tan MH, Ng S, Cheok A, et al. Misperceptions among patients with chronic hepatitis B in Singapore. *World J Gastroenterol.* 2005;11(32):5002-5.
- 102.** Lu W, Mak B, Lim SG, Aung MO, Wong ML, Wai CT. Public misperceptions about transmission of hepatitis B virus in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36(10):797-800.
- 103.** Khairullah NS, Merican DI. Hepatitis disease management programs in Malaysia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19 Suppl:S13-6.
- 104.** Maxwell AE, Stewart SL, Glenn BA, Wong WK, Yasui Y, Chang LC, et al. Theoretically informed correlates of hepatitis B knowledge among four Asian groups: the health behavior framework. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(4):1687-92.
- 105.** Juon HS, Park BJ. Effectiveness of a culturally integrated liver cancer education in improving HBV knowledge among Asian Americans. *Prev Med.* 2013;56(1):53-8.
- 106.** Lee HO, Lee OJ, Kim S, Hontz I, Warner A. Differences in knowledge of hepatitis B among Korean immigrants in two cities in the rocky mountain region. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2007;1(3):165-75.
- 107.** Taylor VM, Teh C, Lam W, Acorda E, Li L, Coronado G, et al. Evaluation of a hepatitis B educational ESL curriculum for Chinese immigrants. *Can J Public Health.* 2009;100(6):463-6.

- 108.** Chan OK, Lao TT, Suen SS, Lau TK, Leung TY. Knowledge on hepatitis B infection among pregnant women in a high endemicity area. *Patient Educ Couns*. 2011;85(3):516-20.
- 109.** Soto-Salgado M, Suarez E, Ortiz AP, Adrovet S, Marrero E, Melendez M, et al. Knowledge of viral hepatitis among Puerto Rican adults: implications for prevention. *J Community Health*. 2011;36(4):565-73.
- 110.** Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). [internet]. 2017 [Erişim tarihi: 30 Nisan 2017]. Erişim adresi: http://www.pcne.org/upload/files/215_PCNE_classification_V8-01.pdf.
- 111.** PubMed [Internet]. 2018 [Erişim tarihi: 28 Temmuz 2018]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.



8. EKLER

EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Doç. Dr. S. Kutay Demirkan'ın sorumlu araştırmacı olduğu 'Hepatit B ve C tedavisinde ilaç kaynaklı sorunlar' isimli yeni bir çalışma yapmaktayız. Bu çalışmayı yapmak istememizin amacı HBV ve HCV tedavisi alan hastalarda sıklıkla karşılaşılan ilaç-ilaç etkileşimlerini, ilaç-hastalık/besin etkileşimlerini, doz hatalarını, uyuncu sorununu saptamak, saptanan sorunlara hekim tarafından yapılan müdahaleleri gözlemlemek ve hastaların tedaviye uyuncunu artırmaya çalışmaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ve Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalları'nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Ecz. Melda Bahap (çalışma ile ilgili bilgi almak için Tel: 05058923278/05398979922) tarafından size bazı sorular sorulacak devamında eczacı tarafından bazı bilgilendirmeler yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

EK-2: Veri Toplama Formu

Ek 1: Hepatit B ve C Virüsü ile Enfekte Hastaların Tedavisinde İlaç Kaynaklı Sorunlar-Veri Toplama Formu				
Adı Soyadı: Dosya no: Cep: Tarih:	Yaş	Boy	Kilo	BMI
Cinsiyet: ☐ Erkek ☐ Kadın Meslek: Çocuğunuz: ☐ Var ☐ Yok Yaşadığınız Yer: ☐ Köy ☐ İlçe ☐ İl Çalışıyor musunuz: ☐ Evet ☐ Hayır Ailede Hepatit B ile enfekte hasta sayısı? Aylık Ortalama Gelir:	Eğitim: ☐ okur-yazar değil ☐ ilkokul ☐ ortaokul ☐ lise ☐ üniversite Medeni Hali: ☐ evli ☐ dul ☐ bekar ☐ boşanmış Hepatit hastalığı ile ilgili bilgi aldınız mı? ☐ Evet ☐ Hayır Bilgi aldıysanız nereden? ☐ Gazete ☐ Sağlık Çalışanı ☐ Arkadaş ☐ Konferans ☐ Televizyon ☐ İnternet ☐ Kitap			
Yaşadığı Yer: ☐ Yalnız ☐ Eşi ile ☐ Akraba ile ☐ Bakıcı ile ☐ Huzurevi				
Siroz: ☐ Var ☐ Yok Alkol: ☐ Var (ne kadar) ☐ Yok Madde kullanımı: ☐ Var ☐ Yok	Alerji: ☐ Var ☐ Yok Bitkisel ürün kullanımı: ☐ Var ☐ Yok			
Geçirdiği Ameliyatlar:				
Tanı: Muhtemel Bulaş Yolu:				
Hepatit Tanı Tarihi: İlk ne zaman doktora başvurdu?		Antiviral Başlama Tarihi:		
Hepatit B/C dışında ek hastalıklar: Tedavi değişikliği: ☐ Var ☐ Yok				
Hastanın Kullandığı Antiviral İlaçlar				
İlaç Adı	Etkin Madde	Başlama Tarihi	Doz/Alım Saati	Sonlandırma Tarihi Ve Nedeni
Hastanın Kullandığı Diğer İlaçlar				
İlaç Adı	Başlama Tarihi	Sonlandırma Tarihi	Doz	İlaç Adı

	Sorular	1.Asla %(n)	2.Nadiren %(n)	3.Bazen %(n)	4.Sık sık %(n)	5.Her zaman %(n)
Uyunc davranış skoru	1.İlaçlarımı kullanırken kurallar konusunda katıyımdır.					
	2.İlaçlarımı onları kullanmam gereken yere yakın bulundururum.					
	3.Elimde yeteri kadar ilaç olduğundan emin olurum, böylece ilaçsız kalmam.					
	4.Hekimlerin talimatlarını izlemek için kendimi zorlarım.					
Uyuncsuzluk davranış skoru	1.İlaçlarım hakkında kafam karıştı.					
	2.Yaşam tarzıma uyacak şekilde yapılan önerilerde değişiklikler yaparım.					
	3.Yapılan önerileri uygulamam kendimi nasıl hissettiğime göre farklılık gösterir.					
	4.Herhangi bir işlem yapmadan önce tıbbi problemlerime katlanabildiğim kadar katlanırım.					
Laboratuvar Sonuçları						
Test	Tarih					
ALT						
AST						
ALP						
GGT						
Kreatinin(kan)						
GFR						
CK						
AFP						
HbeAg						
Anti-Hbe						
HBV-DNA						
HbsAg						
Anti-HBs						
Saptanan Problem		İlaç		Hekimin Müdahalesi		

EK-3: Hepatit Bilgi Düzeyi Anketi

Genel Bilgi	Doğru	Yanlış	Fikrim Yok
1. Halk arasında sarılık diye bilinen hastalığın adı Hepatittir.			
2. Hepatit B/C, bulaşıcı bir hastalıktır.			
3. Kesin tedavisi vardır.			
4. Hepatit B/C hastalığının aşısı vardır.			
5. Hastalık belirti vermese bile bulaşıcıdır.			
6. Kirli hava Hepatit B/C hastalığına neden olur.			
7. Stres (korku) hepatit B/C hastalığına neden olur.			
8. Mikrop (virüs) hepatit B/C hastalığına neden olur.			
9. Hepatit B/C hastalığında taşıyıcılık vardır.			
10. Hepatit B/C siroza neden olur.			
11. Hepatit B/C şeker hastalığına neden olur.			
12. Hepatit B/C karaciğer kanserine neden olur.			
13. Hepatit B/C migrene neden olur.			
14. Hepatit B/C kısırlığa neden olur.			
15. Hepatit B Hepatit C' ye dönüşebilir.			
16. Hepatit C Hepatit B' ye dönüşebilir.			
17. Yeni doğan bebekte görülen sarılık (kundak sarılığı) Hepatit B/C'dir.			
18. Hepatit B hastalığı olan anneden doğan bebeğe doğar doğmaz aşı yapılmalıdır.			
19. Hepatit B' li anne bebeğini evde doğurabilir.			
20. Hepatit B taşıyıcısı olan kişiye hep B aşı yapılır.			
21. Türkiye'de bütün yeni doğan bebekler Hepatit B'ye karşı aşılanır.			
22. Hepatit B hastalığı sarılığı kestirtme ile düzelir.			
23. Hepatit B hastalığının özel perhizi yoktur.			
Bulaşma yolu			
1. Cinsel ilişki ile bulaşır.			
2. Kan yolu ile bulaşır.			
3. Anneden bebeğe bulaşır.			
4. Ortak kullanılan jilet (tırış bıçağı), makas ile bulaşır.			
5. Ortak kullanılan manikür, pedikür makasları ile bulaşır.			

6. Öksürme ile bulaşır.			
7. Yanaktan öpüşme ile bulaşır.			
8. Ortak banyo, tuvalet kullanımı ile bulaşır.			
9. Enjektörlerin ortak kullanımı ile bulaşır.			
10. Ortak havlu, elbise kullanımı ile bulaşır.			
11. Ortak bardak, çatal kullanımı ile bulaşır.			
12. Sivrisinek sokması, böcek ısırması ile bulaşır.			
13. Hepatit B mikrobunun etkilediği organ karaciğerdir.			
14. Hepatit B olan kişi düzenli olarak doktora gitmelidir.			
15. Hepatit B hastalığı olan hastanın hazırladığı yemeği yersek hastalık bulaşır.			
16. Yeterince yıkanmamış yiyecek ile bulaşır.			
17. Dövme yaptıрма ile bulaşır.			
18. Daha önce Hepatit B'li hasta tarafından yenen yemek artığı yenilirse bulaşır.			
19. AİDS hastalığından daha kolay bulaşır.			
20. Uygun olmayan ortamlarda diş çekirmekle bulaşır.			
Korunma			
1. Aşı yaptırılarak Hepatit B'den korunma sağlanır.			
2.Cinsel ilişki esnasında prezervatif (kılıf) kullanma korunmada önemlidir.			
3. Dengeli ve yeterli beslenme ile korunma sağlanır.			
4. Spor yapma ile korunma sağlanır.			
5. Tıraş bıçağının ortak kullanılmaması ile korunma sağlanır.			
6. Ortak banyo, tuvalet, havlu, elbise kullanmayarak korunma sağlanır.			
7. Ortak bardak, çatal, yiyecek, içecek kullanmayarak korunma sağlanır.			
8. Hepatit B/C hastalığı kan tahlili ile anlaşılır.			
9. Hepatit B/C hastalığı idrar tahlili ile anlaşılır.			

EK-4 İlaç Uygunluk Endeksi (MAİ)

İlaç Uygunluk Endeksi (Medication Appropriateness Index, MAİ)		
Sorular		Puan
1.	İlaç için endikasyon var mı?	
2.	İlaç mevcut durum için etkili mi?	
3.	İlacın dozu uygun mu?	
4.	Talimatlar doğru mu?	
5.	Talimatlar Pratik mi?	
6.	Klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimi var mı?	
7.	Klinik olarak anlamlı ilaç-hastalık/durum etkileşimi var mı?	
8.	Gereksiz ilaç dublikasyonu var mı?	
9.	Tedavi süresi uygun mu?	
10.	Aynı etkiye sahip diğer ilaçlarla kıyaslandığında seçilen ilaç maliyeti en uygun ilaç mı?	
Toplam puan		
İlaçlar	MAİ Skoru	Açıklama
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		

EK-5 Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1287

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 12 EYLÜL 2017 SALI
Toplantı No : 2017/20
Proje No : GO 17/744 (Değerlendirme Tarihi: 12.09.2017)
Karar No : GO 17/744- 24

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. S. Kutay DEMİRKAN' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Uzm. Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER, Uzm. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA, Prof. Dr. Serhat ÜNAL ile birlikte çalışacakları ve Melda BAHAP' ın yüksek lisans tezi olan, GO 17/744 kayıt numaralı, **"Hepatit B ve C Virüsü ile Enfekte Hastaların Tedavisinde İlaç Kaynaklı Sorunlar"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | | |
|---|--------|--|
| 1.Prof. Dr. Nürten AKARSU (Başkan) | İZİMLİ | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım ŞARMA (Üye) | | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| İZİMLİ | | |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖZ (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| İZİMLİ | | |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | | 17. Öğr.Gör.Dr. Meltem ŞENGEL (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

EK-6 Dijital Makbuz, Orjinallik Ekran Çıktısı



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: **Melda Bahap**
 Ödev başlığı: **HEPATİT B VE C VIRÜSÜ İLE ENFE...**
 Gönderi Başlığı: **HEPATİT B VE C VIRÜSÜ İLE ENFE...**
 Dosya adı: **NN_hepatit_tez_son_KD_endnott...**
 Dosya boyutu: **433.64K**
 Sayfa sayısı: **85**
 Kelime sayısı: **20,584**
 Karakter sayısı: **137,848**
 Gönderim Tarihi: **28-Ağu-2018 10:46AM (UTC+0300)**
 Gönderim Numarası: **994072714**



HEPATİT B VE C VİRÜSÜ İLE ENFEKTE HASTALARIN TEDAVİSİNDE İLAÇ KAYNAKLI SORUNLAR

ORIJINALLIK RAPORU

%9

BENZERLİK ENDEKSİ

%8

İNTERNET
KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

www.researchgate.net

İnternet Kaynağı

%2

2

tasl.org.tr

İnternet Kaynağı

%1

3

vdocuments.site

İnternet Kaynağı

%1

4

www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

5

www.klimik.org.tr

İnternet Kaynağı

<%1

6

www.florence.com.tr

İnternet Kaynağı

<%1

7

www.dicle.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

8

hepyasam.org

İnternet Kaynağı

<%1

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Melda BAHAP
 Doğum yeri ve tarihi : Hatay – 10.05.1993
 Uyruğu : T.C
 İletişim adresi : Çamlıtepe Mahallesi Bahadırlar Sokak 43/1 Çankaya-
 ANKARA
 Telefon : 05398979922

II- Eğitimi

Lisansüstü	Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı, ANKARA	2016-Devam Ediyor
Lisans	Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, ANKARA	2013-2016
	Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, ERZURUM	2011-2013
Lise	Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi, HATAY	2007-2011

III- Bilimsel Faaliyetler

Yayınlar:

Bildiriler:

1. **Bahap M**, Kara E, Bayraktar-Ekincioglu A, Topeli A, Demirkan K. Drug-drug interactions in intensive care unit: A point prevalence study, 46th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy, 9-11 October 2017, Heidelberg- Germany. (Abstract Book, pt040)
2. **Bahap M**, Kara E, Bayraktar-Ekincioglu A, Topeli A, Demirkan K. Yoğun bakımda ilaç-ilaç etkileşimleri: Bir nokta prevalans çalışması. 5. Tüm Kamu Eczacıları Derneği Kongresi, Antalya, 7-11 Mart 2018. (Bildiri Özetleri Kitabı, B.13)
3. Özdemir N, Kara E, **Bahap M**, Büyükçam A, Aykaç K, Çeliker A, Demirkan K, Cengiz AB, Kara A. Pediatrik enfeksiyon servisinde ilaç hatalarının değerlendirilmesi, 11. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya, 4-8 Nisan 2018. (Bildiri Özetleri Kitabı, p607)
4. **Bahap M**, Kara E, Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K, Unal S. Influenza Vaccine: Why We Are Not Vaccinated?, 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS), 26-29 June 2018. Bildiri Özetleri Kitabı, OP-098)

5. **Bahap M**, Sönmezer MÇ, İnkaya AÇ, Kara E, Tokuçoğlu H, Köklü H, Demirkan K, Ünal S. Kronik Hepatit B ile Takipli Hastaların Hastalık Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi, 7. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) Kongresi, 8-13 Mayıs 2018. (Bildiri Özetleri Kitabı, PS-172)

Katılınan kongre, sempozyum, kurs vb. bilimsel toplantılar:

- 1. Kapsamlı Kanser Merkezlerinde Klinik Eczacılık Sempozyumu, Ankara, 23 Kasım 2017.
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları XXII. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, Ankara, 16-19 Mart 2017.
- 5. Tüm Kamu Eczacıları Derneği Kongresi, Antalya, 7-11 Mart 2018.
- Enfeksiyon Dünyası Çalıştayı 2018, Ankara, 22-25 Mart 2018.
- Lisansüstü Öğrencileri İçin Bilimsel Yayın ve Sunum Çalıştayı, Ankara, 29 Mayıs 2018.
- 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS), 26-29 June 2018.