

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HBeAg NEGATİF KRONİK HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU OLAN
HASTALARIN İZLEM MALİYETİ**

Dr. Ahmet Naci EMECEN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Eylül, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HBeAg NEGATİF KRONİK HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU OLAN
HASTALARIN İZLEM MALİYETİ**

Dr. Ahmet Naci EMECEN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Hülya Çaşkurlu

İSTANBUL
Eylül, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ahmet Naci EMECEN'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "HBeAg NEGATİF KRONİK HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU OLAN HASTALARIN İZLEM MALİYETİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD ve SOYAD

KURUMU

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi

Temizle Gönder Yazdır

Yazar Bildirimi

"HBeAg NEGATİF KRONİK HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU OLAN HASTALARIN İZLEM MALİYETİ" isimli uzmanlık tezinde Dr. Ahmet Naci EMECEN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Eylül, 2022

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Ahmet Naci EMGEN

Kanıtı dayalı sorgulayıcı akademik yaklaşımı bana öğreten Prof. Dr. M. Haluk Vahaboğlu'na; tez yazım sürecindeki fikirleri ve yardımları ile tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Hülya Çaşkurlu'ya; asistanlarını her zaman doğru bilgi peşinde koşturup araştırmaya yönelten Doç. Dr. Ferhat Arslan'a; tecrübeleriyle bana yol gösteren Doç. Dr. Yasemin Çağ, Uzm. Dr. Saadet Yazıcı ve Uzm. Dr. Ayşe Canan Üçışık'a; uzman abi ve ablalarım, sevgileri ve sabırları için aileme teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Naci EMECEN

ahmetemecen@gmail.com

Özet

HBeAg NEGATİF KRONİK HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU OLAN HASTALARIN İZLEM MALİYETİ

AMAÇ. Bu çalışmada HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların izlem maliyetinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM. Bu retrospektif çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olarak takip edilen 293 hastanın hastane otomasyon sistemindeki kayıtları esas alınarak yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, takip süreleri kaydedildi. Başvuru sayısı ve istenmiş laboratuvar, görüntüleme tetkikleri ve biyopsilerin toplam sayıları hesaplandı. Maliyette SGK'nın ücretlendirmesi kullanıldı. Takip süresi sonunda klinik sonuç olarak HBsAg kaybı, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimi değerlendirildi.

BULGULAR. Toplam 293 hasta ortalama 60 (30.0;102) ay takip edildi. Bunların 18'inde HBsAg seroklirensi oluştu. Siroz ya da hepatosellüler kanser gelişimi yoktu. Toplamda en çok bakılan test ALT, sonrasında da sırasıyla AST, hemogram, HBV DNA ve AFP idi. En yüksek maliyet HBV DNA için yapılmıştı; sonrasında ortalama hasta maliyeti sırasıyla KC biyopsisi, AFP, üst batin USG ve HBsAg'ye aitti. Toplamda 0-36 ay arasında takip edilmiş hastalar başvuru başına en maliyetli hasta grubuydu, takip süresi arttıkça ortalama başvuru maliyeti düşmekteydi.

SONUÇ. HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonunda takibin amacı kronik KC komplikasyonlarını erken tanımaktır ve doğru olarak tanımlandığında inaktif taşıyıcılık oldukça iyi seyirlidir. Takip periyodunun arttırılması, biyopsi yapılacak hastaya dikkatli karar verilmesi, laboratuvar ve görüntüleme tetkik girişlerinin uygun yapılması maliyeti düşürülebilir. Orta endemik ülkemizde takip maliyetini tanımlayacak çalışmalar sağlık harcamalarında politika karar vericilerine yön gösterecektir.

Anahtar Kelimeler: kronik hepatit B; maliyet; takip

Abstract

FOLLOW-UP COST OF THE PATIENTS WITH HBeAg NEGATIVE CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION

OBJECTIVE. This study aimed to explore the follow-up cost of the patients with HBeAg negative chronic HBV infection.

METHODS. This retrospective study was conducted based on the records of 293 patients with HBeAg negative chronic HBV infection in Istanbul Medeniyet University Education and Research Hospital Infectious Disease Department. Age, gender, follow-up duration, total number of visits, laboratory tests and radiologic examinations were calculated. The fees of Social Security Foundation were used on cost calculation. HBsAg seroclearance, cirrhosis and hepatocellular carcinoma were also noted.

RESULTS. 293 patients were followed-up for 60 (30.102) months. HBsAg seroclearance was developed in 18 patients. Cirrhosis or hepatocellular carcinoma did not develop in the cohort. In total, the most requested test was ALT followed by AST, hemogram, HBV DNA and AFP respectively. In total cost, cost per patient and cost per visit; HBV DNA was the highest and thereafter followed by liver biopsy, AFP, upper abdomen USG and HBsAg. The 0-36 months followed group had the highest cost. Mean cost per visit was decreasing with the time to follow-up.

CONCLUSION. The purpose of the follow-up in HBeAg negative chronic HBV infection is to recognise chronic liver disease complications. HBeAg negative chronic HBV infection has a quite benign course. Increasing the follow-up period, the right decision of liver biopsy, appropriate entry of laboratory and imaging test to the hospital information system may decrease the cost. Studies that describe the cost of follow-up in inactive carriers will lead the policy makers in health expenditures.

Keywords: chronic hepatitis B; cost; follow-up

İçindekiler

Şekil Listesi	viii
Tablo Listesi	ix
Kısaltmalar	x
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 HEPATİT B VİRÜSÜ	2
2.1.1 Hepatit B Virüsü'nün Yapısı, Proteinleri ve Enzimleri	2
2.1.2 Hepatit B Virüsü'nün Genomu	4
2.1.3 Hepatit B Virüsü'nün Yaşam Döngüsü ve Hepatotropizm .	5
2.1.4 Hepatit B Virüsü'ne Karşı İmmun Yanıt	7
2.2 HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU	8
2.2.1 Kronik Hepatit B	9
2.2.2 HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu (İnaktif Taşıyıcılık)	11
2.2.3 HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonunda	
Komplikasyonlar	11
2.2.4 HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu'nun Takibi	15
2.2.4.1 AFP, Görüntüleme Yöntemleri ve KC biyopsisi . . .	16
2.2.4.2 Sağlıkta Uygulama Tebliği'ne göre KHB tedavisi . .	20
2.3 SAĞLIK EKONOMİSİ	21
2.3.1 Maliyet	22
2.3.2 Kârlar/Sonuçlar	23
2.4 SAĞLIK HARCAMALARINA İLİŞKİN GÜNCEL BİLGİLER	23
2.4.1 Ülkemizdeki Genel Durum	23
2.4.2 Kronik Hepatit B'de Maliyet	25
3 YÖNTEM	26
3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI	26
3.2 TANIMLAR	26
3.3 ÇALIŞMA	27
3.4 İSTATİSTİK YÖNTEMLER	28
4 BULGULAR	29
5 TARTIŞMA ve SONUÇ	36
5.1 TARTIŞMA	36
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI	39
5.3 SONUÇ	40
Kaynaklar	41
Etik Kurul Onay Formu	48

Şekil Listesi

2.1	Hepatit B virüsünün yapısı	3
2.2	HBsAg'nin şematik görünümü	4
2.3	Hepatit B virüsünün genomu	5
2.4	Hepatit B virüsünün hepatosite girişi, replikasyonu ve salınımı	6
2.5	Akut HBV enfeksiyonu	9
2.6	Hepatoselüler karsinoma MR görüntüsü (washout patern)	17
2.7	Ishak ve Metovir fibroz evrelemesi	18
2.8	İlaçların toplam tutar üzerinden payları	25
2.9	İlaçların kutu ölçeğinde payları	25
4.1	Aylara göre masraf kümelenmesi (TL/Ay)	34
4.2	Takip sürelerine göre masraf (TL/Ay)	34
4.3	Takip süresine göre hasta başı maliyette testlerin yüzdeleri	35
4.4	Takip süresine göre hasta başı maliyette HBV DNA çıkartıldığında testlerin yüzdeleri	35

Tablo Listesi

2.1 HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonunda doğal seyir ile ilgili literatürler	14
2.2 ISHAK skorumlama sistemine göre modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirmesi	19
2.3 ISHAK skorumlama sistemine göre fibrozis evrelemesi	19
4.1 Kohortun genel özellikleri	29
4.2 Hastaların ilk ve en son yapılan testleri ve sonuçları	29
4.3 Hastalara yapılan tetkiklerin toplam sayısı ve toplam maliyet . . .	30
4.4 Biyopsi anındaki HBV DNA ve ALT düzeylerine göre hasta sayısı .	31
4.5 Kişi başına toplam harcama ve yüzdeleri	32
4.6 Takip süresine göre testlerin ziyaret başına maliyeti	32
4.7 Takip süresine göre testlerin hasta başına maliyeti	34

AASLD	American Association for the Study of the Liver
AFP	Alfa Fetoprotein
ALT	Alanin Aminotransferaz
Anti HBc IgG ..	Hepatit B Core Antikoru İmmünglobulin G
Anti HBc IgM ..	Hepatit B Core Antikoru İmmünglobulin M
Anti HBe	Hepatit B e antikoru
Anti HBs	Hepatit B surface antijen antikoru
APASL	Asian-Pasific Association for the Study of the Liver
ark.	arkadaşları
AST	Aspartat Aminotransferaz
cccDNA	covalently closed circular DNA
EASL	European Association for the Study of the Liver
HAİ	Histolojik Aktivite İndeksi
HBcAg	Hepatit B core antijen
HBeAg	Hepatit B envelope antijen
HBsAg	Hepatit B surface antijen
HBV	Hepatit B virüsü
HBV	DNA Hepatit B virüs Deoksiribonükleik Asit
HCC	Hepatoselüler karsinoma
HIV	Human Immunodeficiency Virüs
IFN	İnterferon
KHB	Kronik hepatit B
nm	nanometre
OECD	Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü
pgRNA	pregenomik RNA
rcDNA	gevşek sirküler DNA
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
TL	Türk lirası

GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit B virüs (HBV) akut hepatit yapabileceği gibi kronik enfeksiyona dönüşerek yıllar içinde kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler kansere (HCC) sebep olur. Dolayısıyla HBV enfeksiyonu tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Bu gün için mevcut antiviral ilaçlar ile eradikasyon mümkün değildir. Antiviral ilaç kullanımının amacı siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimini önlemektir. Bunun yanı sıra yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve ekonomik zararların önlenmesi de amaçlanır. HBV enfeksiyonu ve komplikasyonlarının ülke ekonomisine maliyeti; tanı, takip ve tedavilerinin direkt maliyeti yanında işgücü kaybı, erken ölüm gibi indirekt maliyetlerle de belirlenir. Hastalığın evresi maliyet üzerinde etkilidir.

HBV ile enfekte popülasyonun büyük çoğunluğu HBeAg negatif HBV enfeksiyonu fazındaki (inaktif taşıyıcı) hastalardır. Antiviral ilaç verilmeyen bu hastalar reaktivasyon, siroz ve hepatosellüler karsinoma progresyon açısından genellikle üç ile altı ay aralıklarla takip edilmektedir.

Çalışmamızda enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde düzenli olarak yıllardır takip edilen bu hasta grubunun takip süresi boyunca yapılmış laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinin maliyetinin hesaplanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

HBV, karaciğerin akut ve kronik inflamasyonuna sebep olarak akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve HCC'ye yol açan önemli bir sağlık sorunudur. 2015 yılı Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünyada yaklaşık olarak 257 milyon kişi HBV ile enfektidir ve HBV'nin genel popülasyondaki prevelansı %3.5'tür (1). En yüksek prevelansa sahip bölgeler sırasıyla %6.2 ve %6.1 ile Batı Pasifik ve Afrika'dır (2).

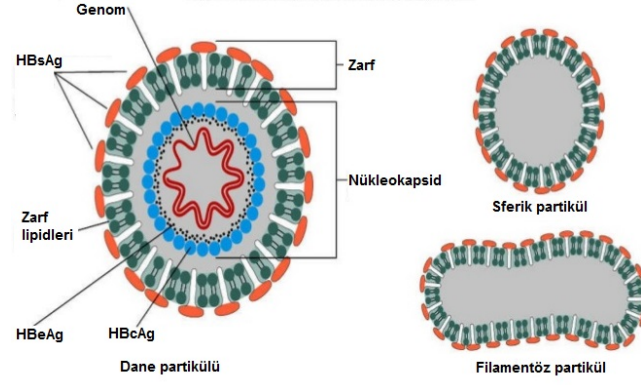
Türkiye HBV açısından orta endemik bir ülkedir, nüfusun HBsAg pozitifliği ortalama %4'tür (3). Coğrafi bölgelere göre baktığımızda tahmini KHB'li hasta yüzdeleri Doğu ve Güneydoğu Anadolu'yu içine alan bölgede %6.72, Orta Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinin toplamında %4.86, Ege ve Marmara bölgesi toplamında ise %3.47'dir (4).

2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ

HBV, *Hepadnaviridae* (hepa-hepatotropik; dna-DNA genom) ailesinin *Orthohepadnavirus* cinsi içindeki zarflı, küçük bir DNA virüsüdür. İnsan hepatositini enfekte eder fakat primatların kanında da HBsAg (Hepatit B surface antijen) saptanmıştır. HBsAg pozitif bir hastanın serumu elektron mikroskopi ile incelendiğinde 3 ayrı yapı gözlemlenmektedir; 42 nm çapında enfektif sferik Dane partikülü, 22 nm çaplarında enfektif olmayan ve genom içermeyen sferik ve filamentöz partiküller (Şekil 2.1). Enfektif olmayan partiküller olgun viriondan daha fazla sekrete edilmektedir. HBsAg tüm bu partiküllerin yüzeyinde bulunmaktadır.

2.1.1 Hepatit B Virüsü'nün Yapısı, Proteinleri ve Enzimleri

Virion: DNA genomu, viral kapsid ve bunu saran zarfı içeren 42 nm çaplı enfeksiyöz küresel yapıdır (Dane partikülü).



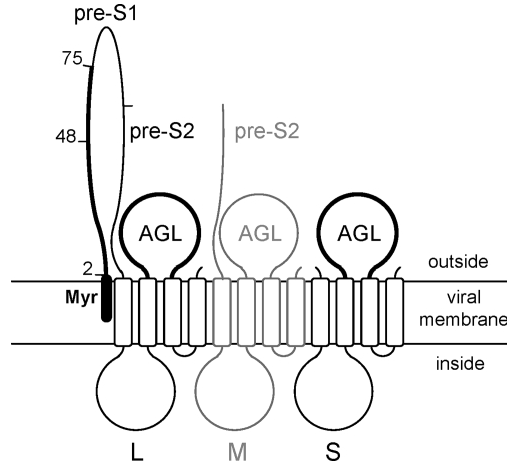
Şekil 2.1: Hepatit B virüsünün yapısı
(McGraw-Hill Companies Inc'den kaynak alınmıştır)

Zarf: Lipoprotein yapıdadır ve nükleokapsidi çevreler. Membran lipidleri hepatosit membranı kökenlidir. Zarf yüzeyindeki HBsAg ise polipeptid yapıdadır.

Kapsid: Viral genomu çevreleyen, protein yapılı HBV kapsidi ikozahedral (20 eşkenar üçgen yüz, 12 köşe) simetri göstermektedir. Hepatit B core antijen (HBcAg) ikişer ikişer disülfid bağları ile stabilize olduktan sonra bu birimlerden 180-240 tanesi bir araya gelerek kapsidi oluşturur.

Genom: Kısmi çift sarmallı sirküler yapıda DNA içerir. Negatif iplikçik tam uzunluktadır, pozitif iplikçik ise kısmi tamamlanmıştır.

HBsAg (Hepatit B surface antijen): HBV'nin glikolize zarf proteinidir. Aktif covalently closed circular DNA (cccDNA)'dan ve integre DNA'dan sentezlenir. Büyük (L-HBsAg), orta (M-HBsAg), küçük (S-HBsAg) olmak üzere üç formu vardır (Şekil 2.2). S-HBsAg Dane partikülünde en fazla bulunan yüzey proteinidir. Fazla miktarda sentezlenerek hepatositte salgınır.



Şekil 2.2: HBsAg'nin şematik görünümü (5)

AGL: Antigenic loop, Myr: Myristic acid

HBcAg: Viral DNA'yı çevreleyen kapsidin yapısı oluşturan proteinlerdir. Serumda serbest bulunmaz, hepatosit yüzeyinde eksprese edildiğinden immun yanıt oluşturur.

HBeAg (Hepatit B envelope antijen): Replikasyon için gerekli değildir, tam fonksiyonu bilinmemektedir. Hepatositten dışarı salınır. Viral DNA sentezlenmesinde kalıp olarak kullanılan pregenomik RNA (pgRNA)'dan sentezlendiğinde fazla saptanması, fazla miktarda pgRNA sentezlendiğini yani viral replikasyonun ve infektivitenin yüksek olduğunu göstergesidir.

HBV DNA polimeraz enzimi: DNA polimeraz, revers transkriptaz ve RNase aktivitesi vardır.

HBx: HBV replikasyonunda rol oynar, HBV'nin onkojenik potansiyaline katkıda bulunduğu bildirilmiştir (6).

2.1.2 Hepatit B Virüsü'nün Genomu

Genom, kısmi çift sarmallı sirküler yapıda ve yaklaşık 3,2 kb uzunluğundadır. Negatif iplikçik tamamlanmıştır, pozitif iplikçik ise değişen uzunluklardadır ve negatif iplikçikten daha kısadır. Negatif iplikçik 5' ve 3' uçları arasında boşluk vardır ve negatif iplikçik pozitif iplikçik sayesinde halka şeklinde tutulur. Viral genomun bu yapısı gevşek sirküler DNA (rcDNA) olarak adlandırılır. Olgun virion içinde genom bu formdadır, replikasyon sırasında ise cccDNA; yeni oluşan kapsidlerin içinde ise polimeraz enzimi ile birlikte bulunan pgRNA formu halinde bulunur (7).

HBV DNA üst üste binmiş 4 ORF (opening reading frame) içerir (Şekil 2.3):

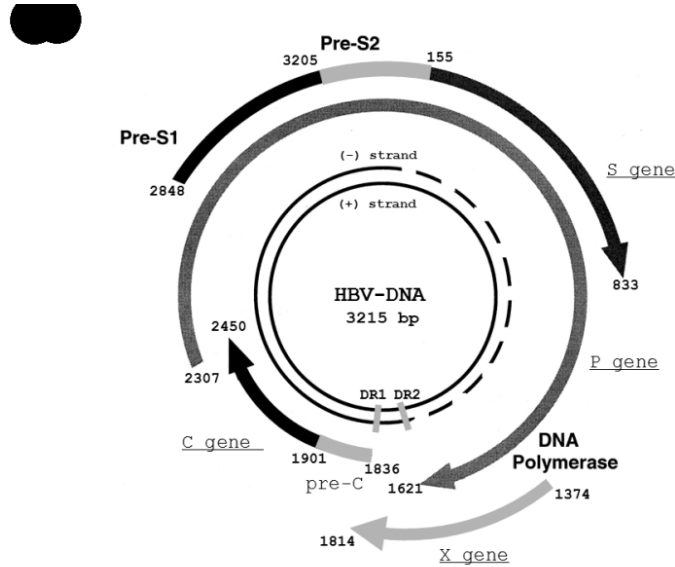
S (surface) geni: Üç farklı zarf glikoproteini kodlar: Pre S1 (L-HBsAg), pre S2 (M-HBsAg) ve S proteini (S-HBsAg-Australia Antijen).

C (core) geni: HBcAg ve HBeAg'yi kodlar.

P (polimeraz) geni: DNA polimerazı kodlar.

X geni: HBx'i kodlar.

HBV'nin 10 genotipi (A-J) ve multipl subgenotipleri vardır. Farklı HBV izolatları %90-%98 aynı nükleotid sekansına sahiptir (8). Ülkemizde baskın genotip Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi genotip D'dir.



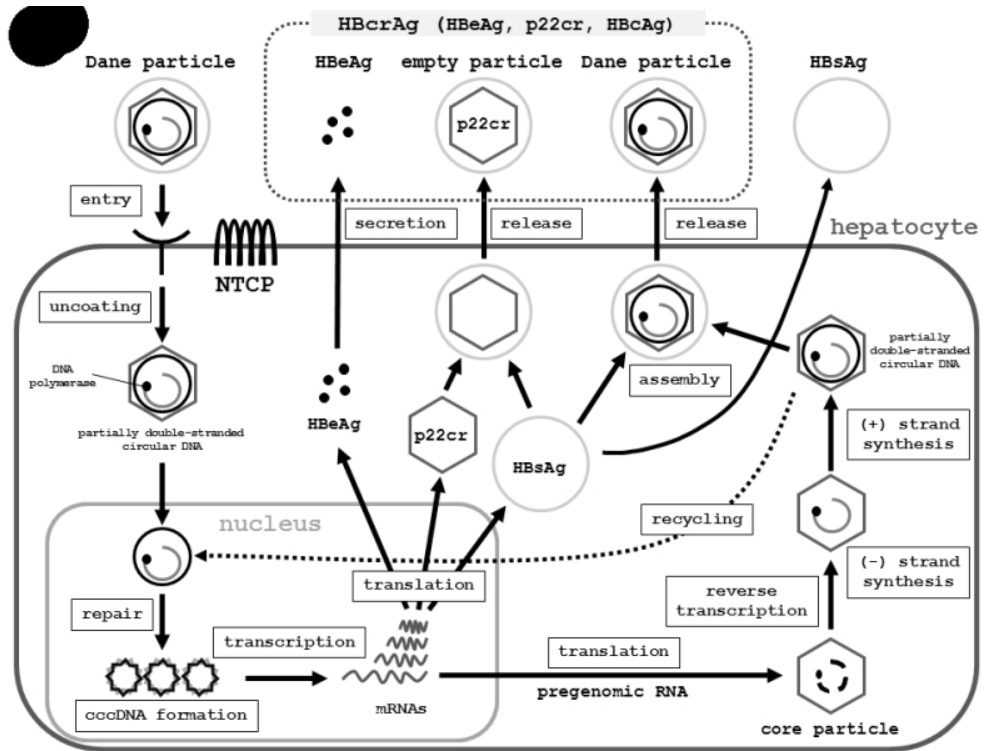
Şekil 2.3: Hepatit B virüsünün genomu (9)

2.1.3 Hepatit B Virüsü'nün Yaşam Döngüsü ve Hepatotropizm

HBV'nin girişi; virionun hepatosit yüzeyinde bulunan hepatosit spesifik preS1 reseptörüne ve yüzey heparan sülfat proteoglikanlarına düşük afinite ile geri dönüşümlü olarak bağlanmasıyla başlar (Şekil 2.4). Virion; L zarf proteinin pre-S1 domaini ile NTCP (Na taurocholate cotransporting polypeptide)'ye bağlanır ve membran füzyonu ile sitoplazmaya kor partikülleri aktarılır (10, 11). Hepatosit içine girişin endositoz ve füzyon ile olduğu öne sürülmüştür (12). Viral DNA sitoplazmadan nükleusa girer ve rcDNA, cccDNA'ya dönüşür. cccDNA, konak polimeraz II'yi kullanarak negatif

ipçikten viral transkripsiyonu başlatır. HBV'nin mRNA sentezini yöneten dört promoter bölgesi vardır: PreC/C, PreS1, S ve X promoter'leri (Şekil 2.3). Oluşan viral mRNA'lar sitoplazmaya gönderilir ve endoplazmik retikuluma bağlı ribozomlarda translasyon gerçekleşir. PreC/C bölgesi viral replikasyonun merkezidir ve pgRNA'yı sentezletir. pgRNA'dan HBcAg, HBeAg, polimeraz proteinleri sentezlenir ve aynı zamanda pgRNA viral genom sentezi için kalıptır. Oluşan viral polimeraz pgRNA'nın enkapsidasyon dizisine bağlanarak viral kapsid yapımı başlatılır (13). RNA'dan DNA sentezlenmesi anlamına gelen revers transkripsiyon yine polimeraz enzimi ile hücre sitoplazmasında viral kapsid içinde gerçekleşir. Negatif ipçik, sonrasında da pozitif ipçik böylece oluştuktan sonra sentezlenmiş HBsAg ile nükleokapsid birleşir, lipid zar kazanılarak hepatositte enfeksiyöz Dane partikülü olarak salınır ya da yeniden cccDNA oluşumu için nükleusa geri dönüştürülür (14).

Günde ortalama 10^{11} yeni virionun meydana geldiği tahmin edilmektedir. Bu fazla ve hızlı virion üretiminin yanında DNA polimeraz enziminin proof reading fonksiyonunun olmaması replikasyon sırasında çok miktarda hata oluşmasında neden olmaktadır.



Şekil 2.4: Hepatit B virüsünün hepatosite girişi, replikasyonu ve salınımı (9)

2.1.4 Hepatit B Virüsü'ne Karşı İmmun Yanıt

HBV'nin primer olarak replike olduğu yer hepatositlerdir. Direkt olarak sitopatik etkisi yoktur, virüse hücreSEL ve humoral immün yanıt oluşur. Humoral immün yanıt dolaşan virüs partiküllerini nötralize edip virüsün yayılımını engellemeye çalışırken, hücreSEL immün yanıt da enfekte hepatositleri öldürür (15). HBV, hücre yüzeyi ve endozomda Toll-like reseptörler ile, sitoplazmada da RIG-I (retinoic acid inducible gene I) ve MDA5 (melanoma differentiation gene 5) gibi sensörlerle immün sistem tarafından tanınır ve hepatosit, muhtemelen de diğer hücrelerden IFN salgılar, aynı zamanda IFN ile stimule olan genler eksprese edilir (16, 17). Fakat HBV ile indüklenmiş bu IFN yanıtı zayıftır, hatta hayvan çalışmalarında HBV'nin IFN ekspresyonunu indüklenmediği gösterilmiştir ve HBV'nin "gizlenen" bir virüs olduğu belirtilmiştir (18, 19). Nukleusa cccDNA olarak adapte olmak da bu gizliliğe katkıda bulunur. Hangi patern tanıma reseptörlerinin ya da sinyal yolağının virüsün erken kontrolünde esas rolü oynadığı henüz bilinmemektedir.

Konak immün yanıtında karaciğer sinüzoidlerinde bulunan Kupffer hücreleri ve dendritik hücrelerin naif CD4+ ve CD8+ T hücrelerine antijen sunması da rol oynar ve yanıt aktivasyon ya da tolerans olarak gösterilir.

Virüsle enfekte hepatositi tanıyan ve lizise uğratan naturel killer hücreler aynı zamanda IFN γ salgılayarak HBV'nin virüse spesifik CD8+ T hücreleri tarafından non sitolitik yolla temizlenmesini düzenler. Ayrıca cccDNA'nın integrasyonunun engelleyen antiviral APOBEC proteinlerinin yapımı indüklenir.

Virüse spesifik CD4+ ve CD8+ T hücreleri, B hücreleri ve antikorlar HBV kontrolünde vazgeçilmezdir. HBV'ye karşı bu edinilmiş bağışıklık maruziyet sonrası 10 ila 12 haftada gelişir (20, 21). Bu geç yanıtın virüsün gizli kalma doğasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir ama kronikleşmede tek faktör bu değildir, virüsün kendiliğinden kontrol altına alındığı bireylerin çoğunda sonuçta bu gecikmiş yanıt gözlenmektedir.

Virüse spesifik CD4+ T lenfosit hücre yanıtı HBV kor epitoplarını, daha az olarak da yüzey antijeni, polimeraz ve x proteinini hedef alır. Akut, kontrol altına alınmış enfeksiyonlarda kronikleşmiş enfeksiyonlara göre daha hedefe yönelik ve güçlüdür. HBV'ye özgü CD8+ T hücre cevabı virüs temizlenmesinde

ve KC hasar patogenezinde temel rolü oynamaktadır. Hepatositler tarafından viral antijenlerin CD8+ lenfositlere sunulmasıyla başlayan sitotoksik T hücre yanıtı enfekte hepatositi apoptoz ile öldürür, aynı zamanda IFN γ sekresyonunu uyarır. Akut hepatitte güçlüdür ve poliklonaldır kronik enfeksiyonda ise zayıftır. Zayıf sitotoksik T hücre yanıtı enfekte hepatositlerin temizlenmesinde yetersiz kalır ama yetersiz persistan hepatosit hasarı devam eder (15).

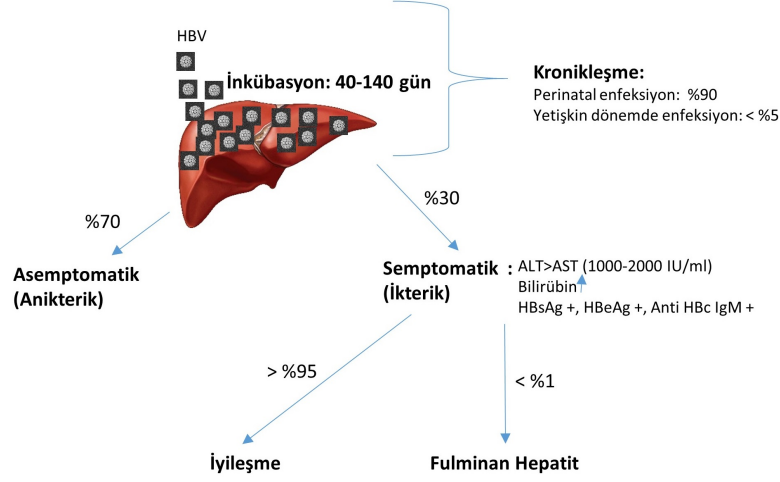
Erken çocuklukta virüse maruziyet ile oluşan kronik enfeksiyon, genellikle yüksek viremiye rağmen karaciğer hasarının bariz olmadığı immuntoleran faz ile karakterizedir. Bu fazda öne sürülen T hücre yanıtının ve/veya işlevinin olmadığıdır. Kronik HBV mekanizması ve immuntolerans sebebi net anlaşılamamakla birlikte sürekli antijen maruziyeti ile CD8+ T hücrelerinin fonksiyonlarının azalması/tükenmesi, inhibitör reseptörlerin ekspresyonu, sitokin proliferasyon kapasitesinin azalması, viral yük, B ve T lenfosit inaktivasyona yol açan kaçış mutasyonları, viral antijenlerin kazanılmış immun cevabı baskılaması üzerinde durulmaktadır (22–26).

2.2. HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU

HBV; enfekte kişiden kan ve vücut sıvıları (semen, tükürük, servikal sekresyonlar, göz yaşı) ile penetran travma ya da mukozal temas ile bulaşabilmektedir. Yüksek prevalanslı bölgelerde HBV'nin enfekte anneden bebeğe perinatal geçişi en sık bulaş yoludur. Düşük prevalanslı bölgelerde ise çocuk doğurma çağındaki kadınlarda HBV enfeksiyon oranının az olmasıyla perinatal bulaş düşüktür ve bu bölgelerde bulaş genellikle adölesan ve yetişkin dönemde seksüel temas, iv ilaç kullanımı, enfekte kan ve kontamine aletlerle olmaktadır.

HBV enfeksiyonunun kliniği ve seyri virüs replikasyonu ve buna karşı immün sistem yanıtı ile şekillenir. Virüse karşı kuvvetli immün yanıt ile akut-kendini sınırlayıcı hepatit; aşırı ve kontrolsüz yanıt ile fulminan hepatit kliniği oluşabilir. Yetersiz yanıt, tolerans ile virüsün temizlenememesi sonrası HBV kronikleşebilir. Perinatal dönemde HBV'ye karşı immün sistemin tolerans göstermesiyle akut hepatit B tablosundan ziyade kronikleşme görülmektedir böylece siroz ve HCC riski daha fazladır. Adölesan, yetişkin

dönemde HBV enfeksiyonunda enfeksiyonu akut kendini sınırlayan klinikle ortaya çıkmaktadır ve kronikleşme az; dolayısıyla siroz, HCC riski düşüktür (Şekil 2.5) .



Şekil 2.5: Akut HBV enfeksiyonu (27)

2.2.1 Kronik Hepatit B

HBsAg'nin 6 ayın üzerinde kanda pozitif saptanmasına kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu tanımlaması yapılmıştır. KHB'nin doğal seyri, HBV replikasyonu ve buna karşı immun yanıtımız çerçevesinde "kronik enfeksiyon" ve "hepatit" kavramları üzerinde yoğunlaşarak beş faza ayrılmıştır (28). Fazların seyri karışıktır, sırayla olmayabilir, bir hastada her faz görülmeyebilir, fazlar arasındaki geçiş süreleri her hastada aynı değildir. Genelde erken yaşlarda enfekte olan kişilerde geçerlidir.

HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu (İmmuntoleran Faz): Esas olarak doğum sırasında ya da erken çocukluk döneminde, nadiren de sonraki yıllarda bulaş ile ortaya çıkmaktadır. Konağın immuntoleransı sebebiyle HBV olabildiğince replike olmakta fakat immun yanıt gelişmediğinden KC'de nekroinflamasyon ve fibrozis oluşmamaktadır. HBeAg pozitif, HBV DNA yüksek, ALT normaldir. KC biyopsisinde inflamasyon/fibroz yoktur ya da minimaldir. Bulaştırıcılık yüksektir. Bu fazın süresi değişkendir, virüsün perinatal kazanımında en uzundur. Yüksek düzeyde HBV DNA integrasyonu olduğundan karsinogenez başlamış olabilir (29).

HBeAg pozitif kronik hepatit B (İmmun Reaktif Faz): İmmun sistemin reaksiyon göstermeye başlamasıyla hepatosit nekroinflamasyonu başlamıştır. HBeAg pozitifdir, HBV DNA immuntoleran faza göre azalmış olmakla birlikte yüksektir. ALT, immün yanıt ile hepatosit lizisi olduğundan yüksektir. KC'de orta-yüksek nekroinflamatuvar aktivite vardır. Fibroza gidiş hızlanmıştır. İmmuntoleran fazdan bu faza geçişin 20'li ya da 30'lu yaşlarda olması beklenmektedir. Çoğu hasta HBe serokonversiyonu ve HBV DNA baskılanmasıyla HBe negatif kronik HBV enfeksiyonu fazına geçer.

HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu (İnaktif taşıyıcılık): HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif, serum HBV DNA saptanamaz ya da düşük düzeyde, sürekli normal ALT düzeylerinde karaciğer histopatolojisinde hasar yok ya da minimaldir.

HBeAg negatif kronik hepatit B: Anti-HBe oluşmuştur, HBV DNA ve ALT yüksektir. Dalgalı seyir görülebilir, hepatik inflamasyon devam etmektedir. Çoğu vakada kor/prekor mutasyonu sebebiyle HBeAg eksprese edilememektedir.

HBsAg negatif faz: HBsAg negatif, Anti-HBe negatif ya da pozitifdir. ALT genelde normal, HBV DNA saptanamaz düzeydedir. HBsAg seroklirensi sirozdan önce olduysa siroz, HCC riski düşüktür. İmmunsupresyon ile reaktivasyon riski bu hasta grubunda mevcuttur.

KHB'de antiviral ilaçların kullanım amacı kronik zamanda siroz ve hepatoselüler karsinoma ilerleyişi yavaşlatmak ve bunlara bağlı ölümü engellemektir. Akut hepatit durumunda antiviral tedavinin fulminan hepatite gidişi önleyip önlemediği tartışmalıdır. Şu an elimizdeki antiviral ilaçlar HBV replikasyonunu baskılayabilmektedir; HBV DNA'nın konak genomuna entegre olması, hepatosit nükleusu içindeki cccDNA'nın güncel antiviral ilaçlar ile inhibe edilememesi, HBV'ye karşı immuntolerans (örn. immuntoleran hastalar) gibi sebeplerle eradikasyon ya da kür sağlanamamaktadır (30).

2.2.2 HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu (İnaktif Taşıyıcılık)

1987'de Hoofnagle ve arkadaşları HBsAg (+) hastaları kronik hepatit B ve asemptomatik veya sağlıklı taşıyıcı hastalar olarak iki gruba ayırmıştır (31). Yapılan çalışmalarda HBsAg (+) bireylerin çoğunda ALT düzeyinin normal olduğu görülmüş, fibrozu saptamak için her hastaya invaziv girişim yapmanın zor, anlamsız olması ve maliyet etkin olmaması HBV DNA için eşik değer arayışlarına yöneltmiştir. 2000'de National Institute of Health tarafından asemptomatik veya sağlıklı taşıyıcılık yerine inaktif HBsAg taşıyıcılığı terminolojisi kullanılmaya başlanmış ve 20000 IU/mL değeri aktif/inaktif hepatit için eşik değeri olarak belirlenmiştir (32). Fakat seri HBV DNA ölçümleri ile HBeAg negatif KHB hastalarının yanlış olarak inaktif taşıyıcı olarak değerlendirildiğine dair çalışmalar sonucu eşik değer 2000 IU/mL'ye indirilmiştir (33, 34).

Günümüzde, ALT düzeyi normal, HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif, HBV DNA saptanamaz ya da düşük seviyede (<2000 IU/ml) olan hastalar ile HBV DNA >2000 IU/mL olup (genelde 20000 IU/ml'nin altında) ALT düzeyi devamlı normal, karaciğer biyopsisinde minimal nekroinflamatuvar aktivite ve düşük fibroz olan hastalar bu fazda olarak değerlendirilir (27, 28, 35).

2.2.3 HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonunda Komplikasyonlar

HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonunda antiviral ilaç endikasyonu yoktur. Doğru olarak tanı konduğunda uzun vadede prognoz iyidir, en çok görülecek senaryo yıllar boyu kronik KC hastalığı komplikasyonu olmadan takiptir. Yine de reaktivasyon, siroz ve HCC nadir ama mümkün komplikasyonlardır.

REAKTİVASYON: Serum HBV DNA'nın yeniden yüksek değerlere ulaşması ve karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivitenin artması ile bunun ALT yükselmesi olarak laboratuvara yansımadır. HBeAg yeniden pozitifleşebilir. Alevlenmelerle KC'de fibroz düzeyi artabilir. HBV reaktivasyonu kendiliğinden ya da immunsupresif tedavi ile olabilir. HAV, HCV, HDV, HEV ile süperenfeksiyon ve diğer viral hepatit dışı sebepler (ilaç, alkol vb) akılda tutulmalıdır. Kemoterapötik ajanlar (öz. rituksimab ve antrasiklin grubu), kortikosteroidler, metotreksat ve anti-TNF α kullanımı ile reaktivasyon ve

hepatik dekompanseasyon riski vardır (36–38). ALT'deki 2 kat artış ile birlikte HBV DNA'nın >20000 IU/ml'nin sonuçlandığı veya saptanabilir HBV DNA düzeyinin reaktivasyon olarak kabul edildiği çeşitli çalışmalarda insidans 0.4 ile 4.7 arasındadır (39–44).

FİBROZ/SİROZ: Yıllarca süren kronik immun yanıt ile hepatosit destrüksiyonu ve rejenerasyon siklusları fibroz, siroz ve HCC'ye sebep olur. İnaktif taşıyıcılık tanımı KC'de nekroinflamatuvar aktivitenin olmadığı ya da minimal olduğu kabul edilmiştir. Böylelikle bu fazda olduğu kabul edilmiş hastalara KC biyopsisi önerilmez. Fakat yapılan çeşitli çalışmalarda ALT ve DNA düzeyine göre inaktif kabul edilmiş hastaların %10'unda KC hasarının atlanabileceği görülmüştür (45, 46). Bu hasar doğal klinik seyirdeki HBeAg (+) KHB fazında oluşmuş olabilir.

HEPATOSELÜLER KARSİNOM: HCC tüm dünyada en sık görülen kanserlerde altıncı sırada olup kanser ile ilişkili mortalitenin üçüncü sebebidir. Etyoloji coğrafi farklılık göstermektedir. Uzakdoğu ve sahra altı Afrika'da daha erken yaşta gelişir ve genetik faktörler, HBV ve ek karsinogenler ile ilişkilidir, batıda ise genellikle geç yaşlarda ve siroz zemininde gelişir. Doubling time 4-6 aydır. Taraması biyokimyasal ve radyolojik tetkiklerle yapılmaktadır, tanısı ise MR'daki tipik görüntü paterniyle ve/veya biyopsi ile konur. Biyokimyasal testlerden genelde AFP çalışılmıştır. Dünyadaki HCC vakalarının %50-55'i, endemik bölgelerdeki HCC vakaların ise %70-80'i HBV'ye atfolunur. Siroz, HCC için öncü klinikte fakat KHB hastalarının yılda yaklaşık %0.1'inde siroz olmadan da HCC gelişebilir (47, 48). HCC oluşumunda çok sayıda HBV'ye ve hastaya bağlı faktör rol oynar. Konak genomuna entegre olmuş HBV DNA ve mikrodelsiyonlar hücresel bölünme kontrol mekanizmalarını bozarak onkogen etkisi gösterebilir (49). Buna ek olarak bazı HBV proteinleri direkt olarak HCC gelişiminde rol oynayabilir. HHBx'in çeşitli transkripsiyon faktörleri, tümör supresyon genleri ve DNA tamirinde rol alan proteinlerle etkileşimde bulunduğu gösterilmiştir (15, 50).

İnaktif taşıyıcılarda HBV DNA saptanamaz düzeyde olsa bile, HBV ile enfekte olmayan popülasyona göre HCC riski daha fazladır (51). İleri yaş, ailede HCC öyküsü, siroz varlığı, alkol kullanımı, HBV DNA yüksekliği, ALT yüksekliği,

HBe serokonversiyon süresinin uzaması HCC gelişimi için risk faktörleridir. HBsAg serokonversiyonu sonrası da HCC riski devam etmektedir bu sebeple özellikle serokonversiyon gelişmiş 50 yaş üstü erkek hastalarda HCC taramasının devam etmesi önerilmektedir (52). Diğer HCC taramasının önerildiği KHB taşıyıcı hasta grupları sirotik hastalar, 50 yaş üstü Asya kökenli kadınlar, 40 yaş üstü Asya kökenli erkekler, ailede HCC öyküsü olanlar, Afrikalı-Kuzey Amerikalı siyahiler ve sirozlulardır (53). HCC oranlarının yüksek belirtildiği yayınlar genelde Asya kaynaklıdır (Öz. Tayvan). Bunun nedeni perinatal dönemde kazanılmış HBV, genetik faktörler ve ek karsinojenler olabilir. Düşük düzey DNA ve normal ALT ile uzun süre takip edilen taşıyıcıları içeren Avrupa kaynaklı yayınlarda bu oran daha düşüktür.

Özellikle riskli gruptaki hastalarda görüntüleme yöntemleri ile tanıda geç kalmamak adına HCC taraması devam etmelidir. Semptomlar çıktığından sonra saptanmış HCC'de 5 yıllık prognoz kötüdür.

HBsAg SEROKLİRENSİ: KHB'de immun kontrolün sağlandığının en iyi serolojik göstergesidir. HBsAg seroklirensi ve Anti-HBs serokonversiyonu genellikle birkaç yıl saptanamaz düzeyde seyreden HBV DNA ölçümlerinden sonra yılda %1-%3 hastada görülmektedir (39). Seroklirens genç yaşta, fibroz gelişmeden oluştuğunda prognoz mükemmeldir ancak seroklirens esnasında sirozlu hastada klinik kötüye gidiş, dekompanseasyon, HCC ve bunlara bağlı ölüm üzerinde etkisi yoktur.

Tablo 2.1'de literatürde inaktif taşııcılarda doğal seyir ile ilgili yapılmış çalışmalar gösterilmiştir

Tablo 2.1: HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonunda doğal seyir ile ilgili literatürler

ÜLKE	DİZAYN	N	İZLEM (YIL)	REAKT. N (%)	REAKT. İNS	S N (%)	HCC N (%)	HCC İNS.	HBsAg KLR N (%)	HBsAg KLR İNS. 100 kişi-yıl
Martinot-Peignoux (2002) (39) ^{1a}	Prospektif	38	3.2	1 (1)	0.8	0	0			
Martinot-Peignoux (2013) (54) ^{1a}	Prospektif	54	10	0 (0)					8 (15)	1.5
Chen (2010) (51) ¹	Prospektif	1932	13.1				16 (0.82)	0.06		
Habersetzer (2015) (55) ¹	Prospektif	109	6						11 (3.5)	2.3
Magalhães (2015) (56) ^{1h}	Retrospektif	100	4.6	10 (10)		0	0		4 (4)	
Tong ve Trieu (2013) (43) ^{1f}	Prospektif	146	8	1 (0.7)		0	2 (1.3)	0.17	13 (9)	1.1
Papatheodoridis (2008) (40) ^{2e}	Prospektif	85	3	12 (14)	4.7					
Oliveri (2017) (57) ^{2g}	Prospektif	133	4.7	1 (0.75)		0	0		21 (15.7)	
Gigi (2007) (58) ^{2d}	Retrospektif	307	7.4	73 (23.8)		1	0		24 (7.8)	
Zacharakis (2008) (44) ^{3c}	Prospektif	195	5.3	4 (2.1)	0.4	0	0		16 (8.2)	
Chu ve Liaw (2007) (41) ^{3b}	Prospektif	1241	12.3	211 (17)	1.4	40 (3.2)	4 (0.32)			
Chu ve Liaw (2007) (59) ^{3b}	Prospektif	1965	10.8	314 (15.9)	1.55				245 (12)	1.2
Kumar (2009) (42) ^{3a}	Prospektif	217	6.3	43 (19.8)	3.1					
Hsu (2002) (60) ³	Prospektif	189	8.2			1 (0.5)	3 (1.6)		9 (4.8)	
Taida (2016) (61) ⁴	Prospektif	388	2.8			0	0			

REAKT.: Reaktivasyon; **İNS.:** İnsidans; **S:** Siroz; **KLR.:** Klirens

İnaktif Taşıyıcılık Kriteri:

¹ HBeAg (-), Anti-HBe (+); ALT N, HBV DNA < 2000 IU/ml

² HBeAg (-), Anti-HBe (+), ALT: N, HBV DNA < 20000 IU/ml

³ HBeAg (-), Anti-HBe (+), ALT: N

⁴ HBeAg (-), Anti-HBe (+), ALT < 31 U/L; HBV DNA < 4 log kopya/ml

Reaktivasyon Kriteri:

^a ALT ≥ 2ULN ve/veya HBV DNA > 20000 IU/ml

^b ALT ≥ 2ULN ve HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde olması

^c ALT yüksek ve HBV DNA > 2000 IU/ml

^d ALT yüksek ve HBV DNA > 20000 IU/ml

^e ALT artışı, saptanabilir HBV DNA ve KHB ile uyumlu histopatoloji

^f ALT > 80 U/L ve HBV DNA ≥ 1000000 kopya/ml

^g ALT N ya da yüksek ve HBV DNA > 20.000 IU/ml

^h Belirtilmemiş

2.2.4 HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu'nun Takibi

İlk defa başvurmuş HBsAg pozitif bir hastadan ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Bulaş yolu açısından annede ve diğer birinci derece akrabalarda HBsAg pozitifliğinin bilinip bilinmediği, riskli cinsel temas, diyaliz öyküsü, kan ve kan ürünleri nakli, ameliyat öyküsü, diş tedavisi, iv ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Komorbiditeler (obezite, diyabet, metabolik sendrom) değerlendirilmeli, kronik KC hastalığı açısından fizik muayenesi (ödem, ikter, batın kollateralleri, asit muayenesi vb) yapılmalıdır. HBV replikasyonu ve kronik KC hastalığı varlığı açısından hemogram, ALT, AST, ALP, GGT, total ve direkt bilirübin, albumin, protrombin zamanı, HBeAg, Anti-HBe, HBV DNA testleri ile koinfeksiyonlar için Anti-HCV, Anti-HDV, Anti-HIV; hepatit A virüsüne bağışıklığı belirlemek için de Anti-HAV IgG bakılmalıdır. Anti-HAV IgG negatif olanlar aşılanmalıdır. Birinci derece akrabalar ve partnerler de HBV için taranmalı, bağışıklıkları yoksa aşılanmalıdır.

HBV DNA <2000 IU/ml, HBeAg negatif, ALT düzeyi normal olan bir hastada tek ölçüm ile inaktif taşıyıcılık tanısı konulmamalıdır. HBeAg negatif KHB'de HBV DNA ve ALT dalgalı seyredebileceğinden hastalar ilk yıl içerisinde üç ayda bir ALT ve periyodik olarak HBV DNA düzeyi takip edilmesi önerilmektedir (28). İnaktif taşıyıcılık ile HBeAg negatif KHB'nin ayrımı, iki kliniğin seyrindeki farklılık sebebiyle önemlidir. İnaktif taşıyıcılıkta prognoz iyidir, komplikasyonlara ilerleyiş riski düşüktür, HBeAg negatif KHB'de ise bu risk daha yüksektir.

İlk bir yıllık takipte ALT düzeyi normal seyrediyorsa kontrol periyodu 6 aya çekilebilir. Yapılan çalışmalarda ilk ALT düzeyi normal olan hastaların ilk bir sene içinde yüksek bir ALT düzeyine sahip olma ihtimalinin %15-20 olduğu görülmüş ve bu riskin 3 senelik takip sonrasında azaldığı gözlenmiştir bu yüzden ilk 1-3 yılda yakın gözlem önemlidir (40, 46).

Rehber önerilerine baktığımızda EASL 2017, HBV DNA < 2000 IU/ml olan hastalarda ALT'nin 6-12 ayda bir bakılmasını ve 2-3 yılda bir de KC fibroz durumunun değerlendirmesini; HBV DNA \geq 2000 IU/ml olan hastalardaysa en az 3 ayda bir ALT ve HBV DNA bakılmasını, her yıl da non invaziv bir test ile KC fibroz değerlendirmesinin yapılmasını önermektedir (28).

APASL 2015, HBV DNA < 2000 IU/ml olan hastalarda 3-6 ayda bir ALT ve AFP, 6-12 ayda bir de HBV ve KC USG takibini önermektedir. HBV \geq 2000 IU/ml ise de 3 ayda bir HBV DNA ve ALT ile takip önermektedir (35).

VHSD 2017 ise, inaktif taşıyıcıların 6-12 ayda bir HBV DNA, AFP ve KC USG ile takip edilmesini önermektedir (62).

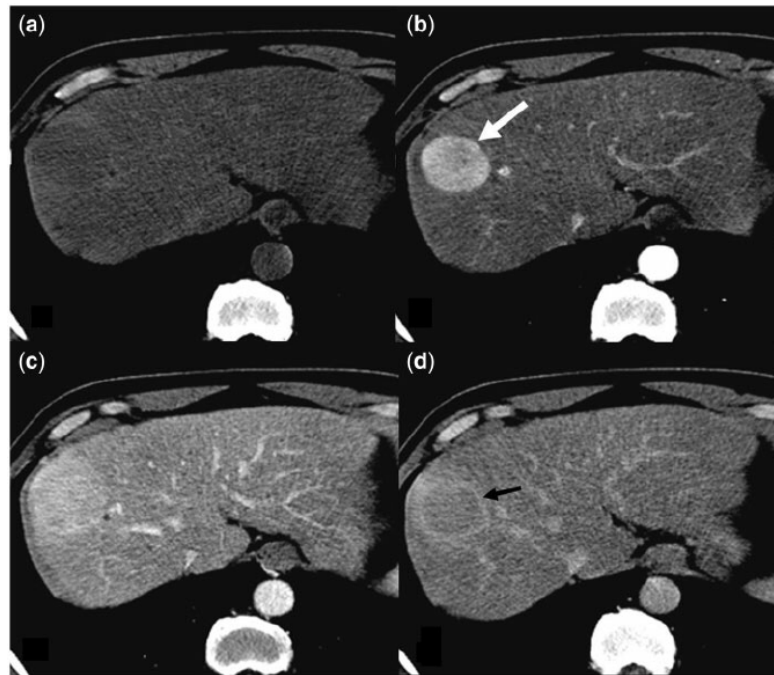
Uzman görüşlerinde HBV DNA > 2000 IU/ml olan hastalara KC biyopsisi yapılabileceği belirtilmektedir. Çeşitli yayınlarda ALT düzeyi normal HBV DNA 2000-20000 IU/ml olan hastaların çok azında belirgin KC hasarı saptanmıştır. Bu hasta grubunda ALT ilk bir yıl 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir HBV DNA ile değerlendirilmeli ve fibroz da non invaziv olarak senede bir kere üç sene boyunca takip edilmelidir. Üç sene sonrasında tedavi düşünülüyorsa hayat boyunca diğer hastalar gibi takibe devam edilmelidir (46). Eğer ALT yükselir ve HBV DNA \geq 20000 olursa özellikle 35 yaş üstü ve ailesinde siroz/HCC öyküsü olan hastalarda karaciğerin invaziv ya da noninvaziv değerlendirmesi uygun olacaktır.

2.2.4.1 AFP, Görüntüleme Yöntemleri ve KC biyopsisi

AFP, yolk kesesi ve fetal KC'den salgılanan bir plazma proteinidir. 8-12 yaştan itibaren yetişkindeki değerine düşer. Aynı endoderm kökenli organların tümörlerinde (HCC, mide kanseri, pankreas kanseri, intrahepatik kolanjokarsinomlar) serum AFP değerleri yükselebildiği gibi; tütün, alkol kullanımı, gebelik, kolon kanseri metastazları, testisin nonseminom germ hücreli tümörlerinde de yükselebilir. Karaciğerde kitle ve AFP yüksekliği direkt olarak HCC varlığını göstermez. HCC taramasında AFP'nin sensitivitesi ve spesifitesi yetersizdir (53).

USG; kolay ulaşılabilirlik, radyasyon içermemesi ve düşük maliyetli olması gibi avantajlarla kronik KC hastalığı ve HCC taramasında kullanılır. Karaciğerin parenkim değerlendirmesi subjektiftir ve siroz tanısında duyarlılığı düşüktür. Birden fazla görüntüleme bulgusunun bir arada olması (parenkim ekosu yaygın kaba, karaciğer yüzeyinin nodüler görüntüsü, asit varlığı) daha kuvvetli olarak siroz düşündürür. HCC tanısında USG'un, BT ve MR'a göre duyarlılığı daha düşüktür ve rejeneratif nodüller, displastik nodüller ile küçük HCC odağı ayırt edilemeyebilir (63).

USG'da 1 cm'den büyük n d l saptandığında 4 fazlı (erken arteryal, arteryal, venöz ve geç fazları içeren) dinamik BT ya da MR çekilmelidir. 1 cm'den küçük nodüllerde 3 ay sonra kontrol USG  onerilmektedir, lezyonda büyüme yoksa USG takibi 3-6 ayda bir devam etmeli, boyut büyüdüyse 4 fazlı dinamik BT ya da MR  ekilmelidir. HCC portal dolaşımdan kanlanmadığından arteryal hipervaskülarite ve venöz geç fazda kontrast kaybı (washout) görüntüsü HCC tanısı koydurur ( ekil 2.6). Bu tipik görüntü yoksa başka bir kontrastlı dinamik görüntüleme (BT ya da MR)  ekilmelidir. Yine emin olunamıyorsa biyopsi yapılmalıdır (53).










Şekil 2.6: KHB'li bir hastada HCC'nin MR görüntüsü (washout patern) (64)
(a) Erken Faz-kontrast tutulumu yok (b) Arteriyel Faz, (c) Portal venöz faz,
(d) Geç faz. İnce psödokapsül geç fazda görülmekte

Kontrastlı dinamik MR ile anlatıldığı gibi biyopsi ihtiyacı olmadan tipik görüntü ile HCC tanısı konabilmektedir. >2 cm tümörlerde sensitivite artmaktadır. KC'in en fazla saptanan lezyonu hemanjiom ile ayrımın yapılmasında en iyi görüntüleme yöntemidir.

Biyopsi KHB'de tanıdan ziyade KC hasarının belirlenmesi ile evrelendirmede ve olası diğer hastalıkların ekartasyonunda kullanılır. Antiviral ilaçlara yanıt ve hastalığın ilerleyişı de kontrol biyopsiler ile değerlendirilebilir. KC biyopsisi, KC'in yaklaşık 1/50.000'ini gösterir. KC'de fibroz heterojenite gösterdiğinden KC dokusunun gerçek durumu atlanabilir, aynı zamanda patologlar arasında

değerlendirme farklılığı da bulunabilir. Biyopsi sonrası komplikasyonların yarısından fazlası ilk 2 saatte, neredeyse tamamı ilk 24 saat içinde olmaktadır. Bunlar sıklıkla ağrı, kanama, vazovagal refleks veya kanama ile açıklanabilecek hipotansiyon, yanlış anatomik bölgeye girilmesi sebebiyle oluşabilecek pnömotoraks, hemotoraks, safra kesesi perforasyonu, hemobili, pnömoperitoneumdur. Nondiagnostik biyopsi de bir diğer sorundur. Alınan parça en az 11 portal alan içermelidir bu da 16 gauge iğne kullanılarak alınmış en az 2 cm uzunluğundaki biyopsi materyali ile mümkün olur (65).

Biyopsi patoloji tarafından KC'de nekroinflamasyon (Grade - Derecelendirme - Histolojik Aktivite İndeksi) ve fibroz (Stage - Evreleme) skoru verilir (Tablo 2.2), (Tablo 2.3). Bu skor ile takip ve tedavi yaklaşımı belirlenir. Histolojik aktivite indeksi KC'deki inflamasyon ve hepatoselüler hasarın göstergesi olup bu hasarın fibroza ilerleyebileceğini düşündürür. Evre ise fibrozun varlığını ve yaygınlığını gösterir (66).

Normal karaciğer							
Ishak skoru	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5	Stage 6	
Metavir skoru	Stage 1	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 4	

Şekil 2.7: Ishak ve Metovir Fibroz Evrelemesi (65, 66)

Tablo 2.2: ISHAK skorumlama sistemine göre modifiye histolojik aktivite indeksi derecelendirmesi

A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (*piecemeal*)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya mültiasiner nekroz	6
C. Fokal (*spotty*) litik nekroz, apoptozis fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x 100'lik her büyütmede)	1
2-4 odak (x 100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4

Tablo 2.3: ISHAK skorumlama sistemine göre fibrozis evrelemesi

	Skor
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz ve seyrek portal –portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme[Portal-portal (P-P) yanı sıra portal-santral (P-C)]	4
Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

Yukarıda belirtilen dezavantajlar sebebiyle biyopsiye olan ihtiyacı azaltmak ve biyopsinin kontrendike olduğu hastalarda KC fibrozu değerlendirmesinde ultrasonografik ileri görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Bunlar transient elastografi, akustik radyasyon kuvveti impulsu görüntülenmesi (ARFI), shear dalgası elastografisi (SWE)'dir. Temel prensip dokunun sertliğini tespit etmektir.

Transient elastografide KC'e düşük frekanslı ve amplitüdlü titreşimler gönderilir. Eğer KC dokusunun esnekliği azalmış, sertliği artmışsa dalganın yayılım hızı artar ve bu hız probdaki dedektör ile saptanıp kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilerek fibroz miktarı belirlenir. 1.5-2.5 ile 75 kPa aralığında sonuç bildirilerek F0'dan F4'e kadar fibroz rapor edilir. Kolay uygulanabilir olması, biyopsi ile karşılaştırıldığında yaklaşık 100 kat daha fazla karaciğer parankimini taraması, komplikasyonsuz olması ve uygulayan kişiler arasında farklılığın az olması yöntemin avantajlarını oluştururken, orta derece fibrozisi ayırt etmede sensitivite ve spesifitesinin tam bilinmemesi, asitli hastalarda ve obez hastalarda ölçüm kalitesini bozulması dezavantajlarını oluşturmaktadır. Gebelerde ve implantı olan hastalarda kullanılması önerilmez (67).

2.2.4.2 Sağlıkta Uygulama Tebliği'ne göre KHB tedavisi

Takip ve yapılan tetkikler sonrasında KHB tedavisi düşünülürse güncel SGK Sağlıkta Uygulama Tebliği şu şekildedir:

- İlk tedaviye başlamak için; HBV DNA seviyesi 10.000 kopya/ml (2.000 IU/ml) veya üzerinde olan erişkin hastalara, bu durumun belirtildiği rapor ve eki tetkik sonuçlarına (HBV DNA sonucu ve karaciğer biyopsi raporu) göre karaciğer biyopsisinde Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 olan hastaların tedavisine interferonlar veya pegile interferonlar veya oral antiviraller ile başlanabilir.
- Erişkin hastalarda interferonlar ve pegile interferonlar ALT değeri normalin üst sınırının 2 katını geçen, HBeAg negatif olan ve HBV DNA $\leq 10^7$ kopya/ml olan hastalar ile HBeAg pozitif olan ve HBV DNA $\leq 10^9$ olan hastalarda kullanılabilir. İnterferonlar ve pegile interferonlar kronik hepatit B hastalarında en fazla 48 hafta süreyle kullanılabilir.

- Oral antiviral tedaviye erişkinde günde 100 mg lamivudin veya 600 mg telbivudin veya 245 mg tenofovir veya 0,5 mg entekavir ile başlanır.
- Erişkin hastalar oral antiviral tedavi altındayken lamivudin veya telbivudin tedavisinin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) ve üzerinde olan hastalarda diğer antiviraller kullanılır. Ancak bu tedavilerin 24 üncü haftasında HBV DNA 50 IU/ml (300 kopya/ml) altında ise başka bir oral antiviral ajana geçilemez veya eklenemez. Oral antiviral tedavisi alan hastalarda negatif olan HBV DNA'nın pozitifleşmesi veya HBV DNA'nın 10 kat yükselmesi ile başka bir oral antiviral ajana geçilebilir veya almakta oldukları tedaviye ikinci bir oral antiviral eklenebilir. Tenofovir veya entekavir ile tedavi alan hastalarda birinci yılın sonunda halen "HBV DNA pozitif" olması durumunda bu iki antiviral arasında geçiş yapılabilir veya bu iki antiviral birlikte kullanılabilir. Oral antiviral tedavisi alan hastalarda gebelik durumunda oral antiviral değişiminde bu koşullar aranmaz. Kullanılan antivirale karşı yan etki gelişmesi halinde koşul aranmaksızın başka bir antivirale geçilebilir. Oral antiviral değişimi ya da tedaviye yeni oral antiviral eklenmesi için, düzenlenecek yeni veya mevcut raporda bu durum belirtilir. Adefovir tedavisinde koşul aranmaksızın tenofovir veya entekavire geçilebilir.
- Her yenilenen raporda tek başına HBsAg pozitifliği veya HBsAg negatifliği ile birlikte Anti-HBs negatifliği raporda belirtilmelidir. Oral antiviral tedavi, HBsAg negatif hastalarda Anti-HBs pozitifleştikten sonra en fazla 12 ay daha sürdürülür. Antiviral tedavi almakta olan hastaların raporlarının yenilenmesinde, başlama kriterlerinin hastanın tedavisine başlandığı tarihteki mevzuata uygun olduğu yeni raporda belirtilir.

2.3. SAĞLIK EKONOMİSİ

Sağlık ekonomisi, ekonomi kurallarının sağlık hizmetleri alanına uygulanmasıyla ortaya çıkmış bir bilim dalıdır. Sağlık sektörüne ayrılmış tüm kaynakların maksimum sağlık hizmeti üretmek amacıyla en etkin ve verimli şekilde nasıl kullanılacağını ve topluma nasıl bölüştürüleceğini araştırır.

Sağlık harcamaları sadece bir gider kalemi olarak hesap edilmemelidir. Sağlık harcamaları ile toplumdaki bireylerin yaşam süreleri ve kaliteleri etkilenmektedir bu yönüyle diğer kamusal harcamalardan ayrılır. Teorik olarak sağlık söz konusu olduğunda (Ölümün olduğu yerde daha ciddi ne olabilir?) alınan tıbbi eğitim ve tecrübeler eşliğinde akla gelebilecek her türlü tarama yaklaşımlarının uygulandığı, laboratuvar ve görüntüleme tekniklerinin kullanılabilirdiği bir toplum hayal edilir. Fakat gerçek dünyada kaynaklar kısıtlı olduğundan kamu parası kullanılırken sağlık hizmetlerinin kendi içinde önceliklendirmesine önem verilmelidir. Sağlık ekonomisinde amaç tüm kaynakların verimli ve etkin kullanılmasıdır.

2.3.1 Maliyet

1. **Doğrudan (Direkt) maliyet:** Laboratuvar testleri, poliklinik ücretleri, tanıya yönelik yapılan görüntüleme teknikleri ve girişimsel işlemler, ilaç ücretleri gibi hasta, kurum, kamu veya özel geri ödeme sistemi tarafından karşılanması gereken harcamalardır.
2. **Dolaylı (İndirekt) maliyet:** Hastalığın morbidite ve mortalitesi sonucu verimlilik kaybı, üretime katkısının sonlanması ile ortaya çıkacak ekonomik kayıplardır. Hastane yatışı esnasında hastanın iş gücüne katılamaması ile çalışılan gün kaybı veya hastalık sonucu sakat/sekelli kalıp daha uzun yaşama sonucu gelecekteki ek maliyetlerin ortaya çıkması örnek gösterilebilir.
3. **Soyut maliyetler:** Hastalığa bağlı ortaya çıkan etkilerle kişinin yaşam kalitesindeki kaybın ölçüldüğü soyut bir maliyettir. QALY (Quality Adjusted Life Year-Kaliteye Endeksli Yaşam Yılı) her bir ömür senesini yaşam kalitesiyle birlikte ele alan bir ölçüttür. QALY yönteminde hastalar kendi sağlıklılık değerlendirmelerini 0 ile 1 arasında puanlarlar. 1 QALY mükemmel yaşam kalitesiyle geçirilmiş bir yılı temsil ederken 0 QALY ölümü temsil eder. Tabii “ölümden beter” olarak değerlendirilen durumlar olduğunda bunlar negatif değerler ile belirtilirler. Yaşanan yıl (n) X kişinin kendi yaşam kalitesi değerlendirmesi (0 – 1 arası değer) = QALY olarak hesaplanır. QALY hesaplaması her hastalık için aynı derecede hassas değildir, yaşam kalitesini arttıran tedavilerin değerlendirmesinde tercih edilebilir.

QALY dışında sık kullanılan yaşam kalitesi ölçütlerinde EQ5D (European Quality 5 Dimension), SF36 (Short Form 36), SF12 (Short Form 12), McMaster Sağlık İndeksi Anketi (McMaster Health Index Questionnaire), Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile), Hastalık Etki Ölçeği (Sickness Impact Profile), Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği (World Health Organization Quality of Life Questionnaire, WHOQOL) sayılabilir.

2.3.2 Kârlar/Sonuçlar

1. **Ekonomik kârlar:** Yapılan tüm tasarruflar para birimi olarak hesaplanır ve ekonomik kâr olarak değerlendirilir.
 - a. **Doğrudan kârlar:** Tanı koyarken, hastayı izlerken yapılan tasarruflardır. Fazladan laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden tasarruf, hastanede yatış süresini kısaltma, uygun taramayla hastalığa erken safhada tanı konarak olası komplikasyonların engellenmesi ile medikal tedavi/cerrahi masrafların da engellenmesi, poliklinik kontrol başvurularının azaltılması vb...
 - b. **Dolaylı kârlar:** Hasta ya da hasta yakınının iş kaybının engellenmesi
 - c. **Tanımlanamayan kârlar:** Hastanın tedavi ile şikayetlerindeki gerilemenin dikkate alınmasıdır. Hesaplanması zor, subjektiftir.
2. **Sağlıksal etkiler/kârlar:** Yapılan tedaviler sonucu etkilerin tıbbi birimlerle ifadesidir. Kan basıncındaki mmHg düşüş, semptom skorlarında değişiklikler (Alerjik rinit semptom skorlaması, prostat semptom skoru...) vb...

2.4. SAĞLIK HARCAMALARINA İLİŞKİN GÜNCEL BİLGİLER

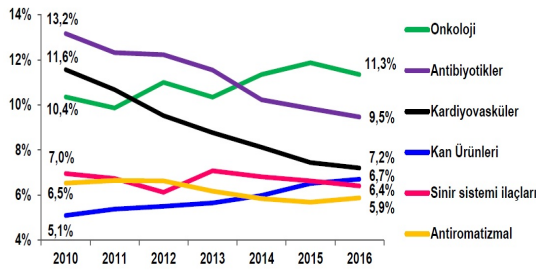
2.4.1 Ülkemizdeki Genel Durum

Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerine göre Türkiye'de sağlık harcamaları artmaktadır. 2016 yılında sağlık harcamaları %14.5 artışla 119 milyar 756 milyon TL'ye ulaşmış, kişi başı sağlık harcaması 2015 senesinde 1345 TL iken 2016 senesinde %13.3 artarak 1524 TL'ye yükselmiştir. Sağlık harcamalarının %78.5'u genel devlet bütçesinden, %16.3'ü hane halkları tarafından karşılanmıştır (68).

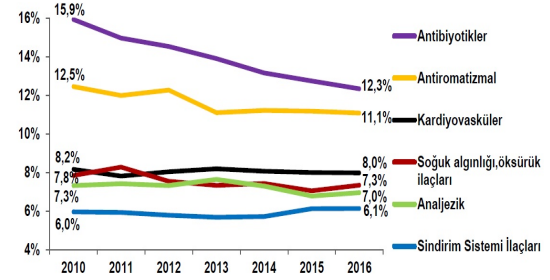
OECD (Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü)'nin 2017 sağlık istatistikleri raporuna göre Türkiye'de sağlık durumu ve harcamalar ile ilgili vurgu yapılan noktalardan birkaçı şu şekildedir (69)

- Yaşam beklentisi OECD ortalamasının altındadır. Erkeklerde 75.3 yıl (OECD ülkeleri ortalaması: 77.9), kadınlarda ise 80.7 yıldır (OECD ülkeleri ortalaması: 83.1). Buna rağmen Türkiye 1970'den beri sağlıklı yaşam beklentisi kazanımı en fazla olan ülkeler arasındadır. Sebepleri arasında gelir artışı, eğitim, sağlık sigortasına katılımın artması sayılabilir.
- Nüfusun %98.4'ünün sağlık sigortası vardır.
- OECD ülkeleri arasında kişi başına düşen sağlık harcaması en düşük olan ülkeler arasındadır (Kişi başına 1088 Amerikan doları). Sağlık harcamaları tüm ülkelerde artma eğilimindedir.
- Gayri safi yurt içi hasılda sağlık harcamalarına ayrılan pay %4.3'tür. Bu oranda Hindistan ile birlikte son sıralardayız.
- Kişi başına düşen doktor ve hemşire sayısı en düşük ülkeler arasındadır (Sırasıyla 1.8/1000 kişi; 2/1000 kişi)
- Kişi başına düşen yatak sayısı ülkemiz hariç genel OECD ülkelerinde azalma eğilimindedir.
- İlginç bir şekilde Türkiye en çok MRI çekilen ülkedir (144.3/1000 kişi).

İlaç kullanımımıza baktığımızda pazarda toplam tutar ölçeğinde en çok paya sahip ilaç grubu onkolojik ilaçlar olmuştur, ikinci sırada antibiyotikler gelmektedir. Kutu ölçeğinde ise en çok tüketime sahip ilaç grubu ise 2010'dan beri azalma eğiliminde olmasına rağmen hala antibiyotiklerdir (70).



Şekil 2.8: İlaçların toplam tutar üzerinden payları (70)



Şekil 2.9: İlaçların kutu ölçerinde payları (70)

2.4.2 Kronik Hepatit B'de Maliyet

KHB'de en çok hasta yükünü taşıyıcı grup oluşturmaktadır fakat bu grup aynı zamanda KHB hastaları arasında en az harcama yapılan gruptur. Antiviral kullanımı ile ve komplikasyon oluştuğunda kişi başına düşen maliyet artmaktadır. Antiviral ilaç kullanımından fayda görecekları tanımak komplikasyon gelişme riskini azaltacağından maliyet etkindir.

Viral hepatit için ilk sırada istenen tarama testlerinin fiyatı 0.5-3 dolardır. Nükleik asit testleri ise 25-200 dolardır (1).

Antiviral ilaçlar kullanımına baktığımızda IMS (Intercontinental Marketing Services) verilerine göre 2017 yılının ilk 6 ayında net kutu bazında satış rakamları şu şekildedir: Tenofovir disoproksil fumarat 290.412; entekavir: 124.912; lamivudin: 59.912; telbivudin: 14.606.

YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu retrospektif çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların verileri elektronik ortamda taranarak yapıldı. 01.06.2016 - 01.06.2017 tarihleri arasında polikliniğimize başvurmuş hastaların kayıtlı tanıları incelendi. ICD-10 tanı kodları listesinden Z22.5 Viral hepatit taşıyıcısı; B18.0 Kronik viral hepatit B, delta ajansız, K74 Karaciğer fibroz ve sirozu; C22.0 Hepatoselüler karsinom tanıları ile Z13.9 Tarama muayenesi, tanımlanmamış; Z24.6 Viral hepatite karşı bağışıklama ihtiyacı; Z20.5 Viral hepatite temas ve maruz kalma; R94.5 Karaciğer fonksiyon testlerinin anormal sonuçları gibi gözden kaçabilecek tanılar girilmiş hastaların tetkikleri retrospektif olarak incelendi ve kriterlere uygun olanlar çalışmaya dahil edildi.

3.2. TANIMLAR

HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu (inaktif taşıyıcı): HBsAg en az 6 ay süreyle pozitif, HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif, ALT normal ya da HBV dışı sebebe bağlı yüksek, HBV DNA <2000 IU/ml karaciğer biyopsisinde hepatite özgü bulgular yok ya da minimal olan, ya da HBV DNA 2000-20000 IU/ml olup karaciğer biyopsisinde hepatite özgü bulgular yok ya da minimal olan hastalar

HBsAg seroklirensi: KHB hastasında HBsAg'nin en az 6 ay boyunca en az 2 ölçümde negatif sonuçlanması

Siroz: KHB'ye bağlı karaciğer fibrozu (ISHAK fibroz skoru ≥ 5)

Hepatoselüler karsinom: KHB'ye bağlı gelişen malign karaciğer kanseri (Kontrastlı BT ya da MR'da HCC lehine bulgu saptanması)

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

1. ≥ 18 yaş
2. Şimdiki zamanda ya da geçmişinde en az bir senedir HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanmış olmak
3. Takip süresi boyunca her yıl poliklinik takibine gelmiş olmak

Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:

1. Antiviral tedavi almış olmak
2. Diğer kronik karaciğer hastalıklarının bulunması (alkolizm, otoimmün hepatit, hemokromatosis, Wilson hastalığı vb.)
3. Karaciğer transplantasyonu öyküsü
4. HIV, HCV ya da HDV koenfeksiyonu
5. Gebe hastalar

3.3. ÇALIŞMA

Çalışmada her yıl düzenli takip edilen kohort hedeflendiğinden bir yıllık zaman diliminde polikliniğimize başvuru toplam hasta havuzu incelendi. Çalışmaya alınmış hastaların yaşı, cinsiyeti, toplam takip süresi (son poliklinik viziti ile ilk poliklinik viziti tarihi arasındaki süre), toplam poliklinik başvurusu belirlendiği gibi KHB ve komplikasyonları takibinde etkin rol oynayan hemogram, ALT, AST, albumin, PT-APTT-INR, AFP, HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, HBV DNA, Anti-HBc IgM, Anti-HBc IgG, delta antikoru, Anti-HCV, Anti-HIV, Anti-HAV IgG, hepatobilier USG, üst batin USG, tüm batin USG, kontrastlı dinamik difüzyon üst batin MR tetkikleri ile görüntüleme eşliğinde karaciğer biyopsisinin toplam kaç defa yapıldığı kaydedildi. İlk ve son ALT (IU/L); AST (IU/L), HBV DNA (IU/ml) değerleri ile HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe ve delta antikor durumu (pozitif-negatif) incelendi. HBV enfeksiyonun doğal seyri HBsAg seroklirensi, siroz ve

hepatoselüler karsinom sonlanmaları olarak kaydedildi. Varsa biyopsi sonuçlarına bakıldı.

Hastaların hepsinin sağlık güvencesi vardı. Tetkiklerin ücretlendirmesinde SGK esas alındı. Buna göre TL cinsinden hemogram 3,3; ALT: 1,21, AST: 1,1, albumin: 1,1, PT-APTT-INR: 6,6, AFP: 7,15, HBsAg: 8,25, Anti-HBs: 8,8, HBeAg: 8,25, Anti-HBe: 8,8, HBV DNA: 111,87, Anti-HBc IgM: 8,8, Anti-HBc IgG: 8,8, delta antikoru: 9,35, Anti-HCV:8,8, Anti-HIV:8,25, Anti-HAV IgG: 8,8, hepatobilier USG: 11,22, üst batın USG: 16,83, tüm batın USG: 26,28, kontrastlı dinamik difüzyon üst batın MR: 107,25, görüntüleme eşliğinde karaciğer biyopsisi ise gününbirlik yatış, patoloji işlem girişlerini içeren paket fiyatı olmak üzere 300 TL olarak hesaplandı.

3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Hasta verileri ücretsiz "General Public License" lisansı olan R (R version 3.4.1) ile analiz edildi. Sayısal veriler normal dağılım gösterdiğinde parametrik testlerle kıyaslandı; tanımlanması ise ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ortanca ve inter quantil oranlar şeklinde sunuldu. Sınıflandırıcı veriler ise sıklık ve yüzde dağılım olarak ifade edildi.

BULGULAR

Toplam 293 hasta çalışmaya alınmıştı. Ortalama takip süresi 60 (30.0;102) aydı. Kohortun genel özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Kohortun genel özellikleri

	N=293	N
Cinsiyet		293
Erkek	151 (51.5%)	
Kadın	142 (48.5%)	
Yaş	47.3 (12.7)	293
Takip Süresi (Ay)	60.0 [30.0;102]	293
Poliklinik Başvurusu	18.0 [11.0;29.0]	293

Hastaların bakılan ilk ve son laboratuvar testlerinin sonuçları Tablo 4.2'de gösterilmiştir. 6 hastada takip başlangıcında HBeAg pozitifliği, takip sonunda ise hepsinde HBeAg serokonversiyonu oluşmuştu. Delta antikoru pozitif saptanmış hastalarda dış merkezde bakılan HDV RNA negatifliği. 293 hastanın 18'i (%6.2) HBsAg seroklirensi oluşmasına rağmen takip ediliyordu. Bu hastaların 6'sında (%33) Anti-HBs oluşmuştu.

Tablo 4.2: Hastaların ilk ve en son yapılan testleri ve sonuçları

	ILK N=293	SON N=293	<i>p</i>
ALT	20.0 [16.0;28.0]	20.0 [15.0;28.0]	0.395
AST	21.0 [17.0;24.0]	19.0 [17.0;23.0]	0.021
HBV DNA	354 [107;1355]	236 [49.0;773]	0.001
HBeAg			0.035
Pozitif	6 (2.10%)	0 (0.00%)	
Negatif	280 (97.9%)	232 (100%)	

devam ediyor

Tablo 4.2 – önceki sayfadan devam ediyor

	ILK N=293	SON N=293	p.overall
Anti-HBe			0.005
Pozitif	277 (96.9%)	228 (100%)	
Negatif	9 (3.15%)	0 (0.00%)	
Delta Antikoru			0.637
Pozitif	3 (1.11%)	1 (0.49%)	
Negatif	268 (98.9%)	205 (99.5%)	
HBsAg			
Pozitif	293 (100%)	275 (93.8%)	
Negatif	0 (0.00%)	18 (6.2%)	

Hastalara yapılan laboratuvar, görüntüleme ve biyopsi tetkiklerinin toplam sayısı ve toplam maliyet Tablo 4.3'te gösterilmiştir. En çok istenmiş tetkik ALT idi. Toplam maliyeti en fazla olan test HBV DNA idi. KC biyopsisi toplam en az yapılmış 2. test olmasına rağmen HBV DNA'dan sonra toplam maliyette 2. sıradaydı.

Tablo 4.3: Hastalara yapılan tetkiklerin toplam sayısı ve toplam maliyet

Test	Toplam sayı	Toplam Maliyet (TL)
Hemogram	2421	7989
ALT	3019	3653
AST	2839	3123
Albumin	1023	1125
PT-APTT-INR	489	3227
AFP	1783	12748
Anti HCV	321	2825
Anti HIV	186	1534
Anti HAV IgG	200	1760
Anti HBc IgM	20	176
Anti HBc IgG	100	880
HBsAg	1392	11484

devam ediyor

Tablo 4.3 – önceki sayfadan devam ediyor

Test	Toplam sayı	Toplam Maliyet (TL)
Anti-HBs	664	5843
HBeAg	918	7574
Anti-HBe	852	7498
HBV DNA	2401	268599.87
Delta Antikoru	675	6311
Hepatobilier USG	115	1290
Üst batın USG	736	12387
Tüm batın USG	358	9372
Üst batın MR	63	6757
KC biyopsisi	43	12900

37 hastaya toplam 43 KC biyopsisi yapılmıştı. 37 hastanın biyopsi anında ALT ve HBV DNA değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir. En çok biyopsi kararı ALT normal düzeyde, HBV DNA ise 2000 ile 20000 IU/ml arasında olan hastalara verilmiştir.

Tablo 4.4: Biyopsi anındaki HBV DNA ve ALT düzeylerine göre hasta sayısı

	ALT N (IU/L)	ALT yüksek (IU/L)
HBV DNA <2000 (IU/ml)	2	2
HBV DNA 2000-20000 (IU/ml)	26	2
HBV DNA >20000 (IU/ml)	0	5

İki defa biyopsi yapılmış hastalarda son biyopsi dikkate alınmıştır.

ALT normal iken biyopsi yapılmış 28 hastanın 10'unun fibroz skoru 0, 17'sinin 1, 1'inin ise 2 idi. ALT yüksek iken biyopsi yapılmış 9 hastanın 4'ünün fibroz skoru 0, 5'inin ise 1 idi.

Testlerin kişi başına toplam maliyeti ise Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Kişi başı tetkik masrafının %69'unu HBV DNA oluşturmaktadır.

Tablo 4.5: Kişi başına toplam harcama ve yüzdeleri

Test	Toplam TL/kişi	% Toplam
Hemogram	27,27	2,05%
ALT	12,47	0,94%
AST	10,66	0,80%
Albumin	3,84	0,29%
PT-APTT-INR	11,01	0,83%
AFP	43,51	3,28%
Anti-HCV	9,64	0,73%
Anti-HIV	5,24	0,39%
Anti-HAV IgG	6,01	0,45%
Anti-HBc IgM	0,60	0,05%
Anti-HBc IgG	3,00	0,23%
HBsAg	39,19	2,95%
Anti-HBs	19,94	1,50%
HBeAg	25,85	1,95%
Anti-HBe	25,59	1,93%
HBV DNA	916,72	69,04%
Delta Antikoru	21,54	1,62%
Hepatobilier USG	4,40	0,33%
Üst batın USG	42,28	3,18%
Tüm batın USG	31,99	2,41%
Üst batın MR	23,06	1,74%
KC biyopsisi	44,03	3,32%

Hastalar takip süresine göre kategorize edildiğinde 0-36 ay arasında takip edilmiş hastalarda ziyaret başına toplam maliyet en fazlaydı. Masrafın çoğunu HBV DNA oluşturmuyordu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Takip süresine göre testlerin ziyaret başına maliyeti

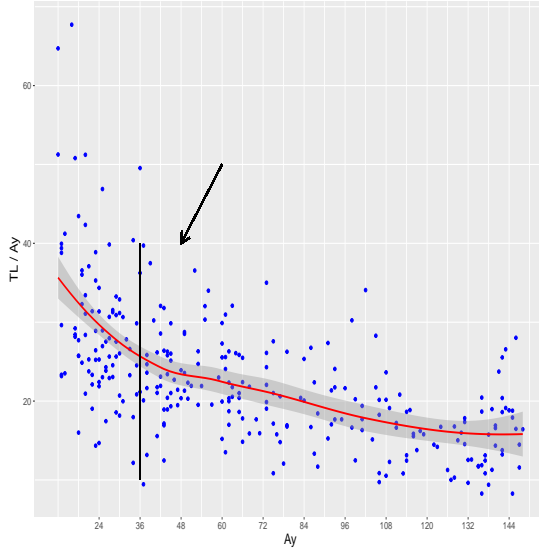
	0-36 Ay	36-72 Ay	72-108 Ay	108-150 Ay
Hemogram	1.32	1.29	1.25	1.29
ALT	0.54	0.53	0.63	0.60

devam ediyor

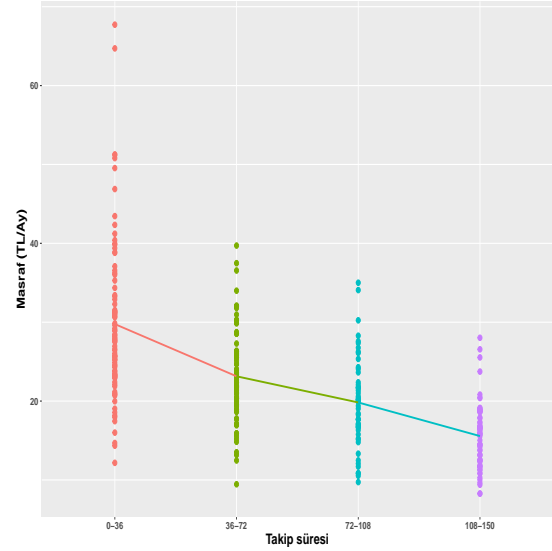
Tablo 4.6 – önceki sayfadan devam ediyor

	0-36	36-72	72-108	108-150
AST	0.48	0.45	0.54	0.51
Albumin	0.23	0.19	0.17	0.18
PT-APTT-INR	0.60	0.43	0.58	0.47
AFP	2.47	2.23	1.98	1.95
Anti-HCV	0.76	0.40	0.48	0.43
Anti-HIV	0.44	0.24	0.24	0.25
Anti-HAV IgG	0.69	0.45	0.14	0.27
Anti-HBc IgM	0.03	0.05	0.02	0.02
Anti-HBc IgG	0.34	0.17	0.11	0.11
HBsAg	2.46	2.22	1.60	2.02
Anti-HBs	1.15	1.05	0.92	0.92
HBeAg	1.99	1.28	1.05	1.34
Anti-HBe	2.08	1.31	0.96	1.37
HBV DNA	54.12	49.40	37.74	44.01
Delta Antikoru	1.84	1.27	0.72	0.96
Hepatobilier USG	0.29	0.22	0.16	0.18
Tüm Batın USG	2.58	2.49	0.96	1.37
Üst Batın USG	2.17	2.14	1.91	2.10
Üst Batın MR	0.89	1.57	0.59	1.35
KC Biyopsisi	1.85	1.79	1.17	2.05
TOPLAM (TL)	79.32	71.17	54.05	63.75

Vizit başı toplam masraf, takip süresi arttıkça 36-72 ay ve 72-108 ay takipli hastalarda düşerken, 108-150 ay takip edilmiş hastalarda yeniden artmaktaydı. Takip süresine göre ilk 3 senedeki bu kümelenme Şekil 4.1 ve 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Aylara göre masraf kümelenmesi (TL/Ay)



Şekil 4.2: Takip sürelerine göre masraf (TL/Ay)

Takip süresine göre testlerin hasta başına maliyeti Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Oran olarak en çok masrafı HBV DNA oluşturmaktadır (Şekil 4.3). HBV DNA çıkartıldığında sırasıyla KC biyopsisi, AFP, üst batin USG ve HBsAg masrafı üstlenmektedir (Şekil 4.4)

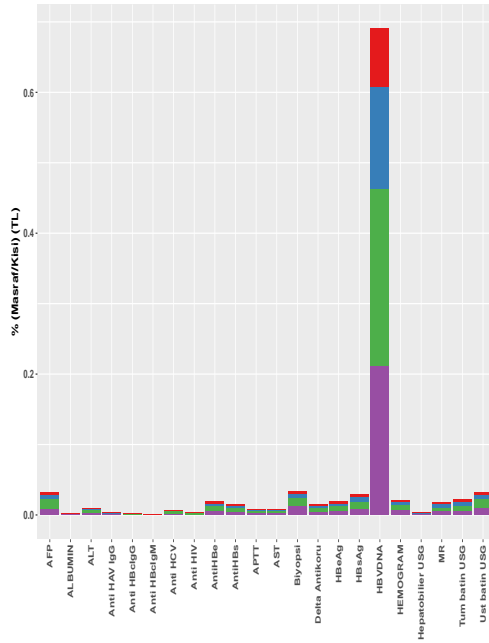
Tablo 4.7: Takip süresine göre testlerin hasta başına maliyeti

	0-36 Ay	36-72 Ay	72-108 Ay	108-150 Ay
Hemogram	12.03	22.34	47.93	36.67
ALT	4.89	9.07	24.24	16.92
AST	4.34	7.69	20.69	14.34
Albumin	2.02	3.12	6.58	4.86
PT-APTT-INR	5.35	6.68	23.15	13.32
AFP	21.45	36.65	75.59	54.10
Anti-HCV	5.96	6.17	18.30	11.29
Anti-HIV	3.39	3.51	8.90	6.85
Anti-HAV IgG	5.57	6.37	5.31	6.97
Anti-HBc IgM	0.29	0.71	0.70	0.83
Anti-HBc IgG	2.64	2.83	3.91	2.82
HBsAg	20.72	36.41	57.75	53.08
Anti-HBs	9.88	17.40	33.66	24.91
HBeAg	16.68	21.24	36.93	35.80

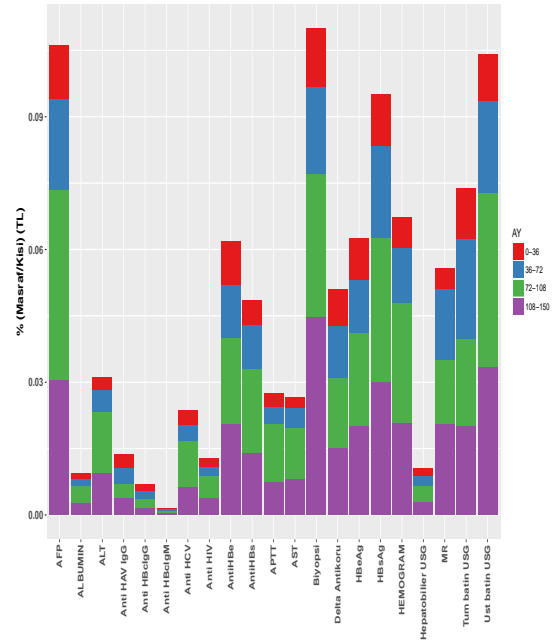
devam ediyor

Tablo 4.7 – önceki sayfadan devam ediyor

	0-36	36-72	72-108	108-150
Anti-HBe	17.21	21.34	34.22	36.53
HBV DNA	469.85	828.10	1433.00	1207.35
Delta Antikoru	14.75	20.74	27.90	26.82
Hepatobiliar USG	2.99	3.74	6.59	5.29
Tüm Batın USG	20.36	39.72	34.91	35.57
Üst Batın USG	18.70	36.56	69.72	59.06
Üst Batın MR	8.34	28.35	25.54	36.42
KC biyopsisi	23.33	34.48	57.14	79.25



Şekil 4.3: Takip süresine göre hasta başı maliyette testlerin yüzdeleri



Şekil 4.4: Takip süresine göre hasta başı maliyette HBV DNA çıktıldığında testlerin yüzdeleri

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

İnaktif taşıyıcı hastalar enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde en fazla takip edilen hasta grubudur. Takibin amacı KHB'nin yol açabileceği komplikasyonları erken tanımaktır. Retrospektif çalışmamızda her yıl düzenli olarak kontrole gelen 293 hastanın ortalama 60 (30.0;102) ay takip süresi sonunda hiçbirisinde siroz ya da hepatoselüler kanser gelişmemiştir. İnaktif taşıyıcılarda hastalığın doğal seyrinin incelendiği Avrupa kaynaklı retrospektif çalışmalara baktığımızda Magalhães'in çalışmasında (56) siroz ya da HCC gelişmemiş, Gigi ve ark. (58)'da ise bir siroz gelişmiş, hiç HCC gelişmemiştir.

Prospektif çalışmalarda ise Avrupa kaynaklı kohortlarda da siroz ya da HCC bildirilmemiştir (39, 44, 57). Tayvan kaynaklı çalışmalarda ise yüksek oranlar mevcuttur (41, 51, 60). Bir Amerika kaynaklı çalışmada 2 hastada HCC saptanmıştır (43). Çalışmaların hasta sayısı, takip süresi ve komplikasyonların oranları Tablo 2.1'de incelenebilir.

Çalışmamızda 18 (%6) hastada HBsAg kaybı olmuştu. HBsAg kaybı oranı diğer Avrupa kaynaklı retrospektif çalışmalarla benzerdir (Magalhães'in çalışmasında %4 (56); Gigi ve ark %7.8 (58)).

Değerlenen çalışmalar ışığında söylenebilir ki HBeAg negatif HBV enfeksiyonu doğru olarak tanımlandığında oldukça iyi seyrlidir. En sık senaryo hastaların herhangi bir komplikasyon gelişmeden yıllarca takibidir. İkinci senaryo spontan HBsAg kaybıdır. Siroz ve HCC oldukça nadirdir ve oranlar coğrafik farklılıklar göstermektedir. KHB için orta endemik olan ülkemizde KHB'nin en fazla hastayı içeren bu alt grubunun yıllarca takip edileceği düşünüldüğünde takibin periyodu ve hangi testlerle yapılacağı maliyet uygun yaklaşımları gerektirmektedir. Çalışmamızın amacı bu takip maliyetinin tanımlanmasıdır.

Çalışmamızda toplam en çok istenmiş ilk beş test sırasıyla ALT, AST, hemogram, HBV DNA ve AFP idi. Anlaşılmaktadır ki klasik ALT, HBV DNA yanında AST'yi ALT ile kombine değerlendirmektediriz, hemogramı ise ya sirozun laboratuvar bulgusu olarak sitopeni araştırmak (öz. trombositopeni) amaçlı ya da basit rutin olarak isteme yatkınlığımız bulunmakta. HCC taraması amacıyla da AFP'yi tercih etmekteyiz.

Maliyet hesaplamalarında toplam en çok harcama yapılan test HBV DNA idi. İkinci sırada %5.9 ile KC USG (hepatobilier USG, üst batın USG ve tüm batın USG toplandığında), sonrasında da sırasıyla KC biyopsisi (%3,32) AFP (%3.28) ve HBsAg (%2.95) geliyordu. HBV DNA hasta başına toplam harcamanın %69'unu oluştuyordu.

37 hastaya toplam 43 defa yapılmış olmasına rağmen KC biyopsisi toplam masraflarda üçüncü sırada geliyordu. KC biyopsisi gününbirlik yatış gerektirmesi, girişimsel radyoloji işlemi, işlem sonrası kontrol görüntüleme ve hemogram bakılması ve patolojik işlem girişi gerektirdiğinden en pahalı işlemdir. En çok KC biyopsisinin ALT normal, HBV DNA 2000 ile 20000 arası olan hastalara istenmiş olması ALT'den ziyade HBV DNA düzeyinin biyopsi kararımızı etkilediğini göstermiştir. Bunda geçmiş rehberlerin inaktif taşıyıcılıkta HBV DNA için 2000 IU/ml'yi eşik değer olarak belirlemesi rol oynamış olabilir.

Toplam masrafta olduğu gibi takip süresine göre ziyaret başına ve hasta başına da en çok masrafı HBV DNA oluştuyordu. Takip süresine göre kategorilendirme yapıldığında (0-36 ay, 36-72 ay, 72-108 ay, 108-150 ay) ziyaret başına en çok masraf yapılan hastalar 0-36 ay aralığında takip edilmiş hastalardı. Takip süresi uzadıkça ziyaret başı maliyet düşerken 108-150 ay takip edilmiş hastalarda yeniden artıyordu. Bu durum yeni hastaların ilk başvuruda tüm tetkiklerinin yapılmasının ve ilk senelerde daha sık aralıklarla tetkik istenmesinin göstergesi olabilir.

KHB'nin maliyetiyle ilgili daha çok aşılama maliyet etkinlik ve çeşitli tedavi stratejilerinin literatürdeki tedavi oranları eşliğinde simüle edildiği (Markov modellemesi) tedavi maliyet etkinlik çalışmaları yapılmıştır. Tedavisiz yıllarca takip edilen inaktif hastalarda maliyet tanımlama çalışmamızda literatürde

benzer yayın bulmakta zorlandık. Ülkemizde yapılmış çalışmalara baktığımızda Karahasanoğlu ve ark.'ın 2013 yılında KHB ve kronik hepatit C'de takip, tedavi ve komplikasyonlarının maliyetinin araştırıldığı çalışmasında (71) 158 inaktif taşıyıcının 1 yıllık takip sonrası maliyeti ortalama 178.10 ± 161.74 Amerikan doları (dönemin dolar kuruyla çarptığımızda 320.58 ± 291.132 TL) olarak hesaplanmıştır fakat yapılan testler ile ilgili detaylar belirtilmemiştir. Tosun'un 2007 yılında HBV ile savaşında ülke kaynaklarının ekonomik kullanımı ile ilgili önerilerini sunduğu çalışmasında (72) ilk kez HBsAg pozitifliği saptanan bir hastaya yapılması gereken ve yılda bir kez tekrarlanması önerilen tetkiklerin vizit başı maliyeti 199.80 TL, asemptomatik taşıyıcılara 3-6 ayda veya yılda bir kez yapılması gereken tetkiklerin vizit başı maliyeti ise 72 TL olarak hesaplanmıştır.

Tanımladığımız bulgular eşliğinde maliyet etkin takip için neler önerebiliriz? İnaktif taşıyıcılığın iyi seyrini dikkate alarak masrafın çoğunu üstlenen testlere odaklandığımızda takip periyodunun arttırılması (örn. altı ayda birden senede bire uzatılması) HBV DNA için maliyet uygun olabilir. KC biyopsisi hem hasta için invaziv hem de en masraflı işlem olduğundan biyopsi kararının dikkatli verilmesi önemlidir. ALT hepatosit hasarını gösteren ucuz bir testtir, fiyatı HBV DNA'nın yüzde biridir. KHB'de dalgalı seyir gösterebilir. Antiviral verilmesine gerek olmayan HBeAg pozitif HBV enfeksiyonu (immuntoleran) ve HBeAg negatif HBV enfeksiyonunda (inaktif taşıyıcılık) sürekli normal ALT seyri vardır ve biyopside KC hasarı beklenmez ya da minimaldir. Dolayısıyla biyopsi kararında ALT yüksekliği durumunda şüphelenip HBV DNA ile ortak karara varmak gereksiz biyopsileri engelleyebilir. Bununla birlikte çoğu zaman farketmediğimiz bir ayrıntı olarak poliklinik ekranında gereksiz tetkik girişi yapmamaya özen gösterilmelidir. Örneğin siroz ve HCC için KC parenkim değerlendirmesi amaçlı USG istediğimizde "tüm batın USG" girişi yapıldığında ücretlendirme 26,18 TL; "hepatobilier USG" girişi yapıldığında ücretlendirme 11,22 TL olmaktadır. Tüm batın USG, hepatobilier USG'nin iki katından daha pahalıdır, aradaki fark aynı zamanda 12 tane ALT değerindedir.

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

- KHB'ye bağıli siroz ya da HCC gelişmiş hastaların takibi gastroenteroloji polikliniğine kaymış olabileceğinden bu hastaların klinik seyri ve maliyeti değeriendirilememiştir.
- Veri tabanına poliklinik başvuruları ve tetkikler toplam sayı olarak girildiğinden takip süresi boyunca istem seyrinin değeriendirmesi yapılamamıştır.

5.3. SONUÇ

- Çalışmamıza göre HBeAg negatif HBV enfeksiyonu takibinde toplam en çok istenmiş test ALT idi, sonrasında da sırasıyla AST, hemogram, HBV DNA ve AFP geliyordu. Toplam, ziyaret başına ve hasta başına en fazla masraf HBV DNA'ya aitti. HBV DNA çıkarıldığında ise hasta başı en fazla masrafı sırasıyla KC biyopsisi, AFP, üst batin USG ve HBsAg oluştuyordu.
- 0-36 ay aralığında takip edilmiş hastaların diğer takip kategorilerine göre ziyaret başına maliyeti daha fazlaydı.
- HBeAg negatif HBV enfeksiyonu doğru olarak tanımlandığında oldukça iyi seyirlidir. Orta endemik ülkemizde KHB'nin en çok hastayı içeren bu alt grubun kronik KC komplikasyonları açısından yıllarca takip edileceği düşünüldüğünde takipte maliyet uygun yaklaşımlar benimsenmelidir.
- Takip periyodunun arttırılması, biyopsi yapılacak hastaya dikkatli karar verilmesi, özellikle görüntüleme tetkik girişlerinin uygun yapılması maliyeti düşürülebilir.
- Ülkemizde inaktif taşııcıların takip maliyetini tanımlayacak çalışmalar sağlık harcamalarında politika karar vericilerine yön gösterecektir.

Kaynaklar

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization. 2017;.
2. WHO Hepatitis B Fact Sheet;. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
3. Ay P, Torunoglu M, Com S, Çipil Z, Mollahaliloğlu S, Erkoc Y, et al. Trends of Hepatitis B Notification Rates In Turkey, 1990 To 2012. *Target*. 2005;p. 06.
4. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age-And Region-Specific Hepatitis B Prevalence In Turkey Estimated Using Generalized Linear Mixed Models: A Systematic Review. *BMC infectious diseases*. 2011;11(1):337.
5. Le Duff Y, Blanchet M, Sureau C. The Pre-S1 and Antigenic Loop Infectivity Determinants of the Hepatitis B Virus Envelope Proteins Are Functionally Independent. *Journal of virology*. 2009;83(23):12443–12451.
6. Liang TJ. Hepatitis B: the Virus and Disease. *Hepatology*. 2009;49(S5).
7. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyoloji, Cilt 2. 2017;4:1670–1688.
8. Jawetz M. *Adelberg's Medical Microbiology*. Twenty. McGraw-Hill Companies, Inc; 2013.
9. Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B Virus and Its Sexually Transmitted Infection-An Update. *Microbial Cell*. 2016;3(9):420.
10. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide Is A Functional Receptor For Human Hepatitis B and D Virus. *elife*. 2012;1:e00049.
11. Watashi K, Urban S, Li W, Wakita T. NTCP and Beyond: Opening the Door To Unveil Hepatitis B Virus Entry. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(2):2892–2905.
12. Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The Replication Cycle of Hepatitis B Virus. *Journal of hepatology*. 2010;52(2):282–284.

13. Jeong JK, Yoon GS, Ryu WS. Evidence That the 5'-End Cap Structure Is Essential For Encapsidation of Hepatitis B Virus Pregenomic RNA. *Journal of virology*. 2000;74(12):5502–5508.
14. Yang HC, Kao JH. Persistence of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA In Hepatocytes: Molecular Mechanisms and Clinical Significance. *Emerging microbes & infections*. 2014;3(9):e64.
15. Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of Hepatitis B Virus Infection. *Pathologie Biologie*. 2010;58(4):258–266.
16. Sato S, Li K, Kameyama T, Hayashi T, Ishida Y, Murakami S, et al. The RNA Sensor RIG-I Dually Functions As An Innate Sensor and Direct Antiviral Factor For Hepatitis B Virus. *Immunity*. 2015;42(1):123–132.
17. Boeijen LL, Hoogeveen RC, Boonstra A, Lauer GM. Hepatitis B Virus Infection and the Immune Response: The Big Questions. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017;.
18. Wieland SF, Chisari FV. Stealth and Cunning: Hepatitis B and Hepatitis C Viruses. *Journal of virology*. 2005;79(15):9369–9380.
19. Wieland S, Thimme R, Purcell RH, Chisari FV. Genomic Analysis of the Host Response To Hepatitis B Virus Infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(17):6669–6674.
20. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive Immunity In HBV Infection. *Journal of hepatology*. 2016;64(1):S71–S83.
21. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A, et al. Incubation Phase of Acute Hepatitis B In Man: Dynamic of Cellular Immune Mechanisms. *Hepatology*. 2000;32(5):1117–1124.
22. Raziorrouh B, Schraut W, Gerlach T, Nowack D, Grüner NH, Ulsenheimer A, et al. The Immunoregulatory Role of CD244 In Chronic Hepatitis B Infection and Its Inhibitory Potential On Virus-Specific CD8+ T-Cell Function. *Hepatology*. 2010;52(6):1934–1947.
23. Schurich A, Khanna P, Lopes AR, Han KJ, Peppas D, Micco L, et al. Role of the Coinhibitory Receptor Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 On Apoptosis-Prone CD8 T Cells In Persistent Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology*. 2011;53(5):1494–1503.

24. Chen MT, Billaud JN, Sällberg M, Guidotti LG, Chisari FV, Jones J, et al. A Function of the Hepatitis B Virus Precore Protein Is To Regulate the Immune Response To the Core Antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(41):14913–14918.
25. Webster GJ, Reignat S, Brown D, Ogg GS, Jones L, Seneviratne SL, et al. Longitudinal Analysis of CD8+ T Cells Specific For Structural and Nonstructural Hepatitis B Virus Proteins In Patients With Chronic Hepatitis B: Implications For Immunotherapy. *Journal of virology*. 2004;78(11):5707–5719.
26. Reignat S, Webster GJ, Brown D, Ogg GS, King A, Seneviratne SL, et al. Escaping High Viral Load Exhaustion. *Journal of Experimental Medicine*. 2002;195(9):1089–1101.
27. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD Guidelines For Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261–283.
28. for The Study of the Liver EA, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines On the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*. 2017;.
29. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA Integration and Clonal Hepatocyte Expansion In Chronic Hepatitis B Patients Considered Immune Tolerant. *Gastroenterology*. 2016;151(5):986–998.
30. Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. Strategies To Control Hepatitis B: Public Policy, Epidemiology, Vaccine and Drugs. *Journal of hepatology*. 2015;62(1):S76–S86.
31. Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic Type B Hepatitis and the “healthy” HBsAg Carrier State. *Hepatology*. 1987;7(4):758–763.
32. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000—summary of A Workshop. *Gastroenterology*. 2001;120(7):1828–1853.
33. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative Serum HBV DNA Levels During Different Stages of Chronic Hepatitis B Infection. *Hepatology*. 2002;36(6):1408–1415.

34. Cacciola I, Spatari G, Pollicino T, Costantino L, Zimbaro G, Brancatelli S, et al. Virological Profiles In Hepatitis B Virus Inactive Carriers: Monthly Evaluation In 1-Year Follow-Up Study. *Liver International*. 2005;25(3):555–563.
35. Sarin S, Kumar M, Lau G, Abbas Z, Chan H, Chen C, et al. Asian-Pacific Clinical Practice Guidelines On the Management of Hepatitis B: A 2015 Update. *Hepatology international*. 2016;10(1):1–98.
36. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, Prevention and Management of Hepatitis B Virus Reactivation During Anticancer Therapy. *Hepatology*. 2006;43(2):209–220.
37. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B Virus Reactivation In Lymphoma Patients With Prior Resolved Hepatitis B Undergoing Anticancer Therapy With Or Without Rituximab. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;27(4):605–611.
38. Xuan D, Yu Y, Shao L, Wang J, Zhang W, Zou H. Hepatitis Reactivation In Patients With Rheumatic Diseases After Immunosuppressive Therapy—a Report of Long-Term Follow-Up of Serial Cases and Literature Review. *Clinical rheumatology*. 2014;33(4):577–586.
39. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum Hepatitis B Virus DNA Levels and Liver Histology In Inactive HBsAg Carriers. *Journal of hepatology*. 2002;36(4):543–546.
40. Papatheodoridis G, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis E. Longitudinal Changes In Serum HBV DNA Levels and Predictors of Progression During the Natural Course of HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of viral hepatitis*. 2008;15(6):434–441.
41. Chu CM, Liaw YF. Spontaneous Relapse of Hepatitis In Inactive HBsAg Carriers. *Hepatology international*. 2007;1(2):311–315.
42. Kumar M, Chauhan R, Gupta N, Hissar S, Sakhuja P, Sarin SK. Spontaneous Increases In Alanine Aminotransferase Levels In Asymptomatic Chronic Hepatitis B Virus-Infected Patients. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1272–1280.
43. Tong MJ, Trieu J. Hepatitis B Inactive Carriers: Clinical Course and Outcomes. *Journal of digestive diseases*. 2013;14(6):311–317.

44. Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S, Tzara F, Vafeiadis N, Papoutselis M, et al. The Role of Serial Measurement of Serum HBV DNA Levels In Patients With Chronic HBeAg (-) Hepatitis B Infection: Association With Liver Disease Progression. A Prospective Cohort Study. *Journal of hepatology*. 2008;49(6):884–891.
45. Villa E, Fattovich G, Mauro A, Pasino M. Natural History of Chronic HBV Infection: Special Emphasis On the Prognostic Implications of the Inactive Carrier State Versus Chronic Hepatitis. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:S8–S14.
46. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-Up and Indications For Liver Biopsy In HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Virus Infection With Persistently Normal ALT: A Systematic Review. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):196–202.
47. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural History of Chronic Hepatitis B: Special Emphasis On Disease Progression and Prognostic Factors. *Journal of hepatology*. 2008;48(2):335–352.
48. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP, et al. Hepatocellular Carcinoma In the Absence of Cirrhosis In Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of hepatology*. 2017;66(2):355–362.
49. Matsubara K, Tokino T. Integration of Hepatitis B Virus DNA and Its Implications For Hepatocarcinogenesis. *Molecular biology & medicine*. 1990;7(3):243–260.
50. Kremsdorf D, Soussan P, Paterlini-Brechot P, Brechot C. Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: Paradigms For Viral-Related Human Carcinogenesis. *Oncogene*. 2006;25(27):3823.
51. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Carriers of Inactive Hepatitis B Virus Are Still At Risk For Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1747–1754.
52. Yip TCF, Chan HLY, Wong VWS, Tse YK, Lam KLY, Wong GLH. Impact of Age and Gender On Risk of Hepatocellular Carcinoma After Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance. *Journal of Hepatology*. 2017;.
53. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020–1022.

54. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Laouénan C, Lada O, Netto-Cardoso ACF, Boyer N, et al. Prediction of Disease Reactivation In Asymptomatic Hepatitis B E Antigen-Negative Chronic Hepatitis B Patients Using Base-line Serum Measurements of HBsAg and HBV-DNA. *Journal of Clinical Virology*. 2013;58(2):401–407.
55. Habersetzer F, Moenne-Loccoz R, Meyer N, Schvoerer E, Simo-Noumbissie P, Dritsas S, et al. Loss of Hepatitis B Surface Antigen In A Real-Life Clinical Cohort of Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Liver International*. 2015;35(1):130–139.
56. Magalhães MJ, Pedroto I. Hepatitis B Virus Inactive Carriers: Which Follow-Up Strategy? *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2015;22(2):47–51.
57. Oliveri F, Surace L, Cavallone D, Colombatto P, Ricco G, Salvati N, et al. Long-Term Outcome of Inactive and Active, Low Viraemic HBeAg-Negative-Hepatitis B Virus Infection: Benign Course Towards HBsAg Clearance. *Liver International*. 2017;.
58. Gigi E, Lalla T, Orphanou E, Sinakos E, Vrettou E, Raptopoulou-Gigi M. Long Term Follow-Up of A Large Cohort of Inactive HBsAg (+)/HBeAg (-)/anti-HBe (+) Carriers In Greece. *JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES*. 2007;16(1):19.
59. Chu CM, Liaw YF. HBsAg Seroclearance In Asymptomatic Carriers of High Endemic Areas: Appreciably High Rates During A Long-Term Follow-Up. *Hepatology*. 2007;45(5):1187–1192.
60. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen I, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-Term Outcome After Spontaneous HBeAg Seroconversion In Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2002;35(6):1522–1527.
61. Taida T, Arai M, Kanda T, Hige S, Ueno Y, Imazeki F, et al. The Prognosis of Hepatitis B Inactive Carriers In Japan: A Multicenter Prospective Study. *Journal of gastroenterology*. 2017;52(1):113–122.
62. Türkiye Viral Hepatitler Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. 2017;.
63. Arif-Tiwari H, Kalb B, Chundru S, Sharma P, Costello J, Guessner RW, et al. MRI of Hepatocellular Carcinoma: An Update of Current Practices. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2014;20(3):209.

64. Henedige T, Venkatesh SK. Imaging of Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Staging and Treatment Monitoring. *Cancer Imaging*. 2012;12(3):530.
 65. Standish R, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs A, Dhillon A. An Appraisal of the Histopathological Assessment of Liver Fibrosis. *Gut*. 2006;55(4):569–578.
 66. Guido M, Mangia A, Faa G, et al. Chronic Viral Hepatitis: the Histology Report. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:S331–S343.
 67. Alahdab YÖ, Yılmaz Y. Transient Elastografi (Fibroscan®): Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Yeni Ufuk. *Güncel Gastroenteroloji*;17:59–64.
 68. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni, Sağlık Harcamaları İstatistiği, 2016;. Available from: www.tuik.gov.tr/PdfGetir.do?id=24574.
 69. OECD (2017), Health At A Glance 2017: OECD Indicators. OECD Publishing;. Available from: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en.
 70. Türkiye İlaç Sektörü 2016. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası;. Available from: http://www.ieis.org.tr/ieis/assets/media/Raporlar/TR_Sektor_raporu_2016.pdf.
 71. Karahasanoğlu FB, Asan A, Sacar S, Turgut H. Costs of Treatment, Follow-Up, and Complications of Chronic Hepatitis B and Hepatitis C Infections. *Balkan medical journal*. 2013;30(4):375.
 72. Tosun S, Ayhan MS, İsbir B. IIUHepatit B Virus Nfeksiyonu Ėle Sa-vaşımnda Ėke Kaynaklarının Ekonomik Kullanımı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2007;12:137–41.
-

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 04.07.2017		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	HBsAg Negatif Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Tanısı İle Periyodik Aralıklarla Takip Edilen Hastaların Maliyet Analizinin Değerlendirilmesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Dr. Dr. Hülya Çaşkurlu		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>		
Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLENDİĞİ BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	ILAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017/0231	Tarih: 04.07.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU

Tarih: 04.07.2017

SAYI: _____
 KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Tanısı İle Periyodik Aralıklarla Takip Edilen Hastaların Maliyet Analizinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sebahat Dilek Torun	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
 İmza: