



**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**VİRAL HEPATİTLİ HASTALAR İLE NÖROPATİK
AĞRI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.SEYHAN EROL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr.ÜMİT BİLGE DOĞAN**

HATAY – 2021

**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**VİRAL HEPATİTLİ HASTALAR İLE NÖROPATİK
AĞRI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. SEYHAN EROL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÜMİT BİLGE DOĞAN**

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**VİRAL HEPATİTLİ HASTALAR İLE NÖROPATİK
AĞRI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr.SEYHAN EROL

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Hasan KAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr.ÜMİT BİLGE DOĞAN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. ÜMİT BİLGE DOĞAN
2. Prof. Dr. FARUK HİLMİ TURGUT
3. Prof. Dr. ADNAN TAŞ

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	v
V. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vi
VI. TEŞEKKÜR.....	viii
VII. ÖZET	ix
IX. ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.HBV	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Bulaş Yolları	5
2.1.4. Hepatit B enfeksiyonu için klinik bulgular	6
2.1.5. Hepatit B enfeksiyonundan korunma yolları	8
2.1.6. Hepatit B enfeksiyonunda tanı	8
2.1.7. Kronik Hepatit B enfeksiyonunda tedavi.....	9
2.2 Nöropatik Ağrı	12
2.2.1. Tanım	12
2.2.2. Nöropatik Ağrı'nın Değerlendirilmesi	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1 Hasta Popülasyonu	13
3.2 Veri Toplama Araçları	13
3.2.1 LANSS Anketi:	13
3.2.2 Douleur Neuropathique 4 Anketi (DN-4)	14
3.2.3 PAIN Detect	14
3.3 Laboratuvar Çalışmaları.....	15
3.4 İstatistiksel Analiz.....	15
3.5 Etik ve Hasta Onayı	15
4. BULGULAR.....	16

5. TARTIŞMA	19
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	23
7. KAYNAKLAR	24
8. EKLER.....	32
Ek-A. Anket Formu.....	32
Ek-B. Etik Kurul Onay Formu	36
9. ÖZGEÇMİŞ	39



IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Katılımcıların cinsiyetlerinin gruplara göre dağılımı.....	16
Tablo 2. Katılımcıların yaşlarının gruplara göre dağılımı.....	16
Tablo 3. Hastaların laboratuvar bulgularının gruplara göre değerlendirilmesi	17
Tablo 4. Grupların anketlerden aldıkları puanlara göre değerlendirilmesi	18
Tablo 5. Nöropatik ağrı durumlarının gruplar açısından değerlendirilmesi.....	18



V. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ALP	:Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AntiHBc IgM	: IgM sınıfından olan Hepatit B Core Antikoru
AntiHBc	: Hepatit B Çekirdek Antijenine Karşı Antikor
AntiHBe	: Hepatit B Zarf Antijenine Karşı Antikor
Anti-HBS	: Hepatit B Yüzey Antikoru
AST	:Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMK	: Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi
FDA	: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HBeAg	: Hepatit B Zarf Antijeni
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virus
HBV DNA	: Hepatit B Virüsü Deoksiribo Nükleik Asidi
HBVr	: Hepatit B Virüs Reaktivasyonu
HCV	: Hepatit C Virus
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HSK=HCC	: Hepatosellüler Karsinom
IFN	: Interferon
INR	: International Normalized Ratio
IU	: İnternasyonal Ünite
KH	: Kronik Hepatit
KHB	: Kronik Hepatit B
KHC	: Kronik Hepatit C
KIDP	:Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NPA	:Nöropatik Ağrı
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PN	:Periferik Nöropati
PSS	:Periferik sinir sistemi
PT	: Protrombin zamanı
RNA	: Ribonükleik Asit
RT	: Revers Transkriptaz
TAF	: Tenofovir Alafenamid
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat
USG	: Ultrasonografi



VI. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen, asistanı olmaktan her zaman gurur duyacağım, hekimlik mesleğini tüm güzellikleri ile öğrenmemi sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA' ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ümit Bilge Doğan ve Dr. Öğr. Üyesi Murat Güntel başta olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim dalındaki tüm hocalarıma uzmanlık eğitimim sürecinde değerli bilgi ve deneyimlerini paylaştıkları için teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu yolun başından beri sevgilerini, desteklerini her zaman hissettiğim, her sıkıntıda yanımda olduklarını bildiğim Canım Aileme teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Seyhan EROL

VII. ÖZET

VİRAL HEPATİTLİ HASTALAR İLE NÖROPATİK AĞRI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Ülkemizde kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni hepatit B virüs (HBV) ve HCV enfeksiyonlarına bağlı kronik viral hepatitlerdir. Viral hepatitler akut-kronik viral hepatit, siroz, karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanserine sebebiyet vererek morbidite ve ölüme neden olabilirler. Nöropatik ağrı sinir sisteminin birincil lezyonu, disfonksiyonu veya işleyişinin süresiz bozulmasından kaynaklanan ağrıdır. Toplumda sık görülmesine rağmen nöropatik ağrı tanısı sıklıkla atlanabilmektedir. Bu çalışmanın amacı viral hepatitli hastalarda nöropatik ağrı sıklığını belirlemektir.

Gereç ve yöntem HBV tanısı ile gastroenteroloji polikliniğinde ilaçsız takip edilen ve sağlıklı gönüllülerden oluşan iki grup çalışmaya alındı. Her iki gruba da "LANSS", "DN-4" , "PAİN DETECT" anketleri onam formları alınarak uygulandı. Elde edilen veriler SPSS 21 paket programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: HBV tanısı ile ilaçsız takip edilen 27 hasta ile 27 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Lanns ölçeğine göre hasta grubunun %22,2'sinde(n=6), kontrol grubunun ise %3,7'sinde(n=1) nöropatik ağrı bulunmaktaydı. Lanns ölçeğine göre hasta grubunda nöropatik ağrı varlığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p=0,043$). Benzer bir şekilde Douleur ölçeğine göre de hasta grubunun %29,6'sında(n=8) kontrol grubunun ise %3,7'sinde(n=1) nöropatik ağrı bulunduğu ve aralarında anlamlı bir farklılık bulunduğu tespit edildi ($p=0,013$). Pain detect ölçeğine göre ise nöropatik ağrı açısından pozitif olanların oranı, kontrol grubuna %3,7(n=1) göre hasta grubunda %18,5(n=5) daha fazla olsa da aralarından anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0,106$).

Sonuç: Nöropatik ağrı, HBV tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha sık görülmektedir. DN-4, LANSS ve PAİN DETECT skalaları HBV tanılı hastalarda nöropatik ağrı komponentlerini hekime göstermede yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: HBV, Nöropatik ağrı, DN-4, LANSS, PAİN DETECT

IX. ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS AND NEUROPATHIC PAIN

Objective: The most common cause of chronic liver disease in our country is hepatitis B virus (HBV) and chronic viral hepatitis due to HCV infections. Viral hepatitis can cause morbidity and death by causing acute-chronic viral hepatitis, cirrhosis, liver failure and liver cancer. Neuropathic pain is pain that results from a primary lesion, dysfunction, or indefinite disruption of the nervous system. Although it is common in the community, the diagnosis of neuropathic pain can often be missed. The aim of this study is to determine the frequency of neuropathic pain in patients with viral hepatitis.

Materials and Methods: Two groups of healthy volunteers followed without medication in the gastroenterology outpatient clinic with the diagnosis of HBV were included in the study. "LANSS", "DN-4", "PAIN DETECT" questionnaires were administered to both groups after obtaining consent forms. The obtained data were analyzed using the SPSS 21 package program.

Results: 27 patients with a diagnosis of HBV who were followed up without medication and 27 healthy volunteers were included in the study. According to the Lanns scale, 22.2%(n=6) of the patient group and 3.7%(n=1) of the control group have neuropathic pain. According to the Lanns scale, the presence of neuropathic pain in the patient group was significantly higher than in the control group ($p = 0.043$). Similarly, it was determined that 29.6%(n=8) of the patient group had neuropathic pain and a significant difference was found in 3.7%(n=1) of the control group according to the Douleur scale ($p = 0.013$). According to the Pain Detect scale, although the proportion of patients with neuropathic pain was higher in the patient group 18.5%(n=5) compared to the control group 3.7%(n=1), no significant relationship was found between them ($p = 0.106$).

Conclusion: Neuropathic pain is more common in patients with HBV diagnosis than in the control group. It is thought that the DN-4, LANSS and PAIN DETECT scales will help the physician to show the neuropathic pain components in patients with HBV diagnosis.

Keywords: HBV, Neuropathic pain, DN-4, LANSS, PAIN DETECT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Viral hepatitler karaciğerin sık görülen hastalıkları olmakla beraber, genellikle etkenleri klasik hepatit virüsleridir (A, B, C, D, E). Viral hepatitler karaciğer yetmezliğine, siroza ve karaciğer kanserine ilerleyerek ölüme ve morbiditeye sebebiyet verebilirler (1). DSÖ 2016 yılının Mayıs ayında viral hepatitler için, 2016-2021 global sağlık sektörü stratejisi oluşturmuştur. Global sağlık sektörü stratejisi 2030 yılı itibarıyla viral hepatitlerin halkın sağlığını tehdit eden bir risk faktörü olmaktan çıkarılmasını; yeni enfeksiyon riskinin yüzde 90 azalmasını, tedavi olabilecek hepatit hastalarının yüzde 80 azalmasını ve hepatite bağlı mortalite oranının da yüzde 65 azaltılmasını öngörmektedir (2).

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu hepatoselüler kanserli (HSK) hastaların yaklaşık %50'sinde saptanır ve bunların çoğunda siroz kliniği mevcuttur. 2013 yılında Türkiye'de karaciğer transplantasyonlu olgularının yaklaşık %40-50'sini, HSK olan ya da olmayan HBV ilişkili son dönem karaciğer yetmezliği hastaları oluşturmaktadır. HBV ilişkili hastalık spektrumu inaktif HBV taşıyıcılığından; siroz, portal hipertansiyon ve HSK'ye ilerleyen bir yelpazede yer almaktadır. Her yıl yaklaşık 1 milyon birey HBV ilişkili son dönem karaciğer hastalığı ve komplikasyonları sebebi ile ölmektedir (3).

HBV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, enfeksiyon genellikle yaşamın erken dönemlerinde meydana gelir ve yaşam boyu kronik enfeksiyona ve taşıyıcılığa neden olur. İleri yaşlarda HBV ile karşılaşıldığında ise genellikle akut, kendini sınırlayan bir hastalığı takiben iyilik hali ya da nadir olarak fulminan hepatit ve karaciğer yetmezliğine neden olabilmektedir. Enfeksiyondan sonra 6 haftadan daha fazla serum hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg; viral glikoprotein) tespit edilmesi kronik hepatit olarak tanımlanmaktadır. HBV esas olarak kan ve vücut sıvıları ile bulaşmakla beraber, perinatal (anneden çocuğa transmisyon), cinsel ve parenteral bulaş olduğu da bilinmektedir (4).

İnaktif hepatit B taşıyıcısı olan hastalarda HBV replikasyonunda ani artış, morbidite ve hatta mortalitenin önemli bir nedenidir. Bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerin uygulamalarının her geçen gün genişletilmesi, son on yılda bildirilen yeniden aktivasyon vakalarının sayısını artırmıştır (5).

HBV'ye sekonder nöropatik ağrının endonörium ve endonöronal kapillerde HBsAg içeren immun kompleks yapılanması ile oluştuğu düşünülmektedir (6). Ayrıca gelişen sinir hasarında humoral faktörlerden daha ziyade sitotoksik T hücrelerin de etkili olduğu düşünülmektedir (7).

Nöropatik ağrı, somatosensoriyel sistemi etkileyen lezyon veya bir hastalık sonucu ortaya çıkan ağrıdır (8). Somatosensoriyel sistem dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık, pozisyon, hareket ve titreşimin algılanmasına izin verir (9). Elli yaşın üzerindeki hastalarda genel popülasyonun yaklaşık yüzde 7-10'unu etkiler (9). Nöropatik ağrının birçok nedeni tanımlanmıştır. Yaşlanan dünya nüfusu, artmış diyabetes mellitus insidansı, kemoterapi sonrası kanserden sağkalımın artması nedeniyle NPA insidansının artması beklenmektedir. Nöropatik ağrıda parestezi, dizestezi, hiperaljezi, hipoestezi, allodini, spontan ağrılar görülebilir (9).

Çalışmamızın amacı, HBV enfeksiyonu olan hastalarımızda yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve önemli bir morbidite nedeni olan nöropatik ağrı sıklığını belirlemek ve HBV'li hastalar ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.HBV

2.1.1. Tanım

HBV, kısmi çift sarmal hepatotropik bir virüstür. Dünya nüfusunun yaklaşık yüzde 30'unun mevcut ya da geçirilmiş HBV enfeksiyonu serolojisine sahip olduğu bilinmektedir (10). Ek olarak dünya genelinde 350 milyon kronik taşıyıcı olduğu düşünülmektedir (11, 12). Kronik enfeksiyon ilerleyici karaciğer hasarına yol açabilmesine rağmen, çoğu hasta asemptomatiktir (%60-85) (3, 13). Enfeksiyondan sonra 6 haftadan daha fazla serum HBsAg tespit edilmesi kronik hepatit olarak tanımlanmaktadır (4). HBV esas olarak kan ve vücut sıvıları ile bulaşmakla beraber, perinatal (anneden çocuğa transmisyon), cinsel, parenteral bulaş olduğu da bilinmektedir (4). Hepatit B virüsünün çoğalması sırasında meydana gelen replikasyon hatalarından kaynaklanan A ile J arasında olmak üzere birçok genotipi tanımlanmıştır (14). HBV genotipinin karaciğer hastalığının ciddiyeti ve antiviral tedavi yanıtına etkileri mevcuttur (15).

HBV, Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus sınıfında yer almaktadır. Çapı 42 nm, sferik yapıya sahip zarflı bir virüs olan HBV hepatositlerde replike olmaktadır (16). Kısmen çift sarmallı olan 3,2 kilobaz (kb) uzunluğunda olup DNA virüsleri içinde bilinen en küçük, sirküler DNA genomu içermektedir. Konak hücrelerin yüzeyinden alınmış lipid zarf üzerinde üç formda HBsAg bulunmaktadır (büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri). Virüsün kapsidi 27 nm çapındadır; HBcAg, HBeAg, viral genom ile polimeraz enzimini içermektedir (17). Sadece insanlarda hastalık oluşturabilmektedir. Serumda üç farklı partikül olarak bulunur. Viral yapının tamamını oluşturan Dane partikülü küresel görünümlü olup, 42 nm çapındadır. Dane partikülü, infeksiyöz viral bir partiküldür. Her üç partikül de hastaların serumunda yüksek miktarda saptanabilir. Üç partikül de immünojenik özelliktedir (18). Dane partikülünün iç kısmında HBcAg, genom ve viral DNA polimeraz içeren nükleokapsid

bulunur. Bunu dışta HBsAg çevreler. Kor içindeki genom insan DNA virusları içinde bilinen en küçük genomdur. HBV'nin 4 major geni mevcuttur (19). Bu genler:

S Geni: Pre-S1, pre-S2 , S bölgelerinden oluşur. Virusun yüzey veya zarf antijeni bu gen bölgesinde kodlanır. HBsAg nükleusta değil konak sitoplazmasında üretilir ve viral nükleokapsidi saran zarfı oluşturur (20).

C geni: Kor veya nükleokapsid genidir. Sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilen kor partikülü içinde toplanan HBcAg'yi kodlar. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden HBeAg kodlanarak ekstrasellüler bölgeye salınır. Ekstrasellüler alanda HBeAg çözülebilir formdadır. HBeAg, replikasyonun ve enfeksiyözitenin göstergesidir (21).

P Geni: En uzun gen bölgesi olup virusun DNA Polimerazını kodlayan gen bölgesidir. Viral genomun büyük kısmını kaplamaktadır. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz (RT) aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar (22).

X Geni: Hepatit B virusunun en küçük gen bölgesidir. HBxAg' yi kodlar. Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir gendir (23).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hepatit B virüsüne karşı yürütülen başarılı aşılama programları ile akut HBV enfeksiyonu görülme sıklığında önemli bir azalma olmuştur. DSÖ verilerine göre yılda yaklaşık 450 milyon yeni HBV hastasının ortaya çıkması ve bunların yaklaşık dörtte birinin kronikleşmesi, bu sürecin önümüzdeki yıllarda da devam edeceğini göstermektedir (24). HBV'ye bağlı enfeksiyon dünya çapında yaygın bir dağılım göstermektedir. 240 milyon kişide kronik enfeksiyon geliştiği ve yaklaşık olarak yılda 686 bin kişinin HBV'ye bağlı komplikasyonlardan vefat ettiği tahmin edilmektedir (25). Türkiye orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır. 2011 yılı içerisinde

yapılan epidemiyolojik çalışmada ülke genelinde HBsAg prevalansı yüzde 4,6 saptanmış olup Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan tahmini hasta sayısı 3,3 milyon olarak hesaplanmıştır (26).

2.1.3. Bulaş Yolları

İnsan ve bazı primatlar HBV'nin tek konağıdır (27). Bulaş yolu vajinal sıvılar ve sperm olmak üzere vücut sıvılarının mukozalara teması veya enfekte kanın perkütan yolla teması sonucu ile gerçekleşir. Perinatal bulaş daha sık doğum esnasında gelişir; in-utero geçiş nadirdir. Hepatit B zarf antijeni pozitif annelerden perinatal bulaş riski daha yüksektir. Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde ve doğum sonrası ilk iki ayda akut HBV enfeksiyonu geçirenlerde perinatal bulaş riski daha yüksektir (28). HBV'nin emzirme yolu ile bebeğe geçtiğine dair bir kanıt saptanmamıştır. Yüksek prevalanslı yerlerde çocuklar arasındaki bulaş yakın temas yoluyla da gelişir. Bu bulaş şekli mukozaların enfekte kişinin sekresyonu veya muhtemelen açık yara ile karşılaşması sonucunda gelişir (horizontal bulaş) (29). HBV birçok vücut sıvısında saptanmış olmakla birlikte serum, tükürük ve sperm de enfeksiyöz dozda bulunur. Tükürük ile karşılaşma ile bulaş gösterilememiştir. HBsAg pozitif kişilerin hepsi bulaştırıcıdır. Ancak bu kişiler içinde HBeAg pozitif olanların, serumda yüksek düzeyde HBV taşıdığından dolayı daha çok bulaştırma potansiyeli vardır (27). Cinsel yolla bulaş özellikle heteroseksüel çok partneri olanlar, seks işçisi ile cinsel temasta bulunanlar ve homoseksüel erkeklerde daha yüksek oranda görülmektedir (28). Kişiden kişiye bulaş yakın, nonseksüel temasın sürekli veya sık olduğu yerlerde, örnek olarak uzun süreli bakım evlerinde kalan engelli bireyler arasında ve aynı evde yaşayanlarda yüksek oranda görülür. HBV ile enfekte kişilerle beraber yaşayan bireyler indirekt olarak vücut sıvılarına ve kan teması yoluyla (açık yara veya cilt lezyonundan gelen eksudaya temas, ortak diş fırçası kullanımı, insan ısırığı gibi, HBsAg ile kontamine yüzeylerle temas) bulaş riski taşımaktadırlar. Çocuk ve bebeklerin yüksek düzeyde hepatit B aşısı ile aşılanmış olduğu ülkelerde kreş ve okullarda bulaş oranı düşük saptanmıştır (30).

Hepatit B virüsünün bulaş yolu dental, tıbbi, cerrahi işlemler esnasında az miktarda kan veya sıvının kaza ile inokülasyonu sebebiyle; dövme, akupunktur, piercing gibi işlemler ile; intravenöz ilaç bağımlılarının ortak enjektör kullanımı, kan ile enfekte olmuş traş malzemeleri ile gelişebilmektedir (28). Bulaş sağlık bakımı sırasında

aseptik tekniğe uyulmadan yapılan enjeksiyon sırasında veya enfeksiyon kontrol önlemlerine düşük uyum sebebiyle çapraz kontamine olmuş medikal aletlerin kullanılması ile de görülür (31).

2.1.4. Hepatit B enfeksiyonu için klinik bulgular

Akut HBV enfeksiyonunu takiben HBsAg pozitifliğinin altı ayı aşması, kronik enfeksiyon olarak kabul edilir. Çoğu hasta akut dönemi asemptomatik geçirir (32). Ancak hastaların %40-50'sinde sarılık hikâyesi vardır. KHB enfeksiyonunun seyri virus/konak etkileşimine göre 4 farklı dönemde incelenebilir:

İmmün tolerans dönemi: İmmün/toleran faz genelde hastalığı erken çocukluk veya perinatal dönemde geçiren genç erişkinler ve çocuklarda görülür. Bu faz genelde perinatal enfeksiyondan itibaren 10-20 sene sonraya kadar devam edebilir. Tipik olarak HBeAg pozitif, HBV DNA yüksek (genellikle 200.000 IU/ml'den yüksek) ve ALT normal veya hafif yüksek gözlenir. Karaciğerde minimal inflamasyon gözlenirken fibrozis yoktur veya yavaş ilerleme gösterir, spontan HBeAg kaybı oranı düşüktür (28).

İmmün klerens dönemi: Bu fazda konak bağışıklık sistemi olgunlaşıp hepatositlerde HBV ile ilişkili immün aracılı hepatoselüler hasar ortaya çıkar. Karaciğerde viremi süreklilik gösterirken viral replikasyon devam ediyor olsa da serum HBV DNA düzeyleri immün tolerans dönemine göre daha düşüktür (33). Bu dönemde serum transaminaz düzeyleri yüksektir. Hastaların çoğunda HBeAg pozitif saptanır. Karaciğer biyopsisinde belirgin inflamatuvar aktivite saptanır (34). HBeAg pozitif hastalarda bir yıl içinde serokonversiyon görülme olasılığı yüzde 10-20 civarında olup spontan serokonversiyon oluşumu HBV enfeksiyonunda doğal gidişin önemli bir köşe taşıdır. Bununla birlikte HBeAg pozitifliğinin devam etmesi ilerleyici karaciğer hastalığı açısından risktir. Bu hastalarda 5 yıl içinde siroz veya buna bağlı komplikasyonlarla sonuçlanan ciddi karaciğer hasarı gelişme olasılığı kronik hepatitin süresi ile alevlenmelerin sıklığı ve ciddiyetine bağlı olmak üzere %12-20'dir (33).

İnaktif taşıyıcılık: HBeAg'nin anti-HBe'ye başarılı serokonversiyonunu takiben gelişir. HBeAg pozitif vakaların senede yaklaşık olarak yüzde 10-15'inde bu faza geçilir. HBeAg temizlendikten sonra hastalık hafifleyebilir ve HBV DNA'da düşmeyle birlikte (2000 IU/ml'nin altı) ALT değeri normalleşebilir. HBeAg'nin genç yaşta belirgin karaciğer hasarı gelişmemişken serokonversiyonu, HSK ve siroz riskinin azalması sebebiyle iyi prognosis göstergesidir. Ancak bu kişilerin bir bölümünde aktif viral replikasyon tekrardan ortaya çıkabilir (28).

Reaktivasyon dönemi (HBeAg negatif KHB): İnaktif HBV taşıyıcılarının üçte birinde HBeAg tekrar pozitifleşmeden kronik hepatit oluşabilir. Bu dönem HbeAg yokluğu ve antiHBe antikorları varlığı, saptanabilir düzeylerde HBV DNA varlığı, yüksek serum ALT düzeyleri ve histolojik olarak karaciğerde devam eden nekroinflamasyon ile karakterizedir. Genel olarak HBeAg negatif kronik hepatit, potansiyel olarak ciddi ve ilerleyici bir karaciğer hastalığı formudur. Yapılan karaciğer biyopsilerinde hastaların %50'sinde orta ya da ciddi derecede nekroinflamasyon ve fibrozis, %25-40'ında siroz bulunur (33).

HBVr (HBV reaktivasyonu) herhangi bir destekleyici durum olmadan meydana gelebileceği gibi, HBV tedavisinin sona ermesi, tedaviye karşı direnç oluşması, immünsüpresyona neden olabilecek bazı hastalıklar ve ilaç kullanımı gibi durumlarda ortaya çıkabilmektedir (34). Bazı hastalar (kanserler, otoimmün hastalıklar, kronik romatizmal hastalıklar veya nakil sonrası) immünosüpresif tedaviye gereksinim duymaktadır. Bu tür tedaviler HBV ile karşılaşmış hastalarda HBVr riskini artırır. Bu durum özellikle daha önceden saptanamayan KHB enfeksiyonu olan hastalarda gözlenebilir ama enfeksiyonun düzeldiği veya “occult” HBV enfeksiyonu bulunan hastalarda da reaktivasyon gerçekleşebilir (35).

Raktivasyon için çeşitli kriterler bulunmaktadır (36);

- HBsAg pozitif ve HBV DNA pozitif kişilerde HBV DNA seviyesinin 10 kat yükselmesi,
- HBsAg pozitif ve HBV DNA negatif kişilerde HBV DNA pozitifleşmesi,

- HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif kişilerde HBsAg pozitifleşmesi (ters serokonversiyon) ya da HBsAg negatif iken HBV DNA'nın pozitif olması.

Kronik Hepatit B'li vakalarda viral replikasyon göstergeleri pozitif ve transaminaz düzeyleri yüksek ise hastalık ilerleyicidir. Bu ilerleyişin sonuçları asit, portal hipertansiyon, siroz, varis kanaması, hepatorenal sendrom, HCC olarak sıralandırılabilir. Progresif hastalığı olanların %15-20'sinde 5 sene içinde siroz gelişir. Sirozlu hastalarda %20 hastada takipte HCC saptanır. KHB'de diğer ileri evre karaciğer hastalıklarında saptanan asit, örümcek nevüs, sarılık, splenomegali gibi bulgular da saptanabilir. İmmun kompleks sebebiyle, ekstrahepatik organların etkilenmesine bağlı olarak vaskülitik raş, glomerülonefrit, poliarteritis nodoza, poliartralji bulunabilir (37).

2.1.5. Hepatit B enfeksiyonundan korunma yolları

Damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitilmesi, mesleksel HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemler, güvenli cinsel yaşam eğitimi gibi davranış değişiklikleri enfeksiyonun erişkin dönemde kazanıldığı gelişmiş ülkelerde daha etkili yöntemlerdir. Kan ve ürünlerinin HBsAg yönünden taranması, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması diğer özgül olmayan korunma yöntemlerindendir (38). Yüksek ve orta endemik bölgelerinde ise pasif ve aktif immünizasyon ile koruma daha etkilidir (39).

2.1.6. Hepatit B enfeksiyonunda tanı

HBV'nin tanı esnasında kullanılan serolojik testleri HBeAg, anti-HBs, HBsAg, anti-HBe, anti-HBc'dir (40). Geçirilmiş HBV enfeksiyonu anti-HBc ve anti-HBs pozitifliği ile karakterizedir. Aşı sonrasında HBV'ye karşı bağışıklık tek başına anti-HBs pozitifliği ile belirlenir. KHB ise HBsAg'nin 6 aydan daha fazla süre pozitif saptanması ile belirlenir. Son dönemlerde aktif hastalık ile inaktif HBsAg taşıyıcılığı ayrımı için kantitatif HBsAg bakılmasının faydalı olacağı bildirilmiştir (41). KHB hastalarında HBeAg pozitifliği sıklıkla yüksek enfektivite ve aktif HBV

replikasyonunu gösterir. HBeAg pozitif hastada serokonversiyon gelişmesiyle HBV DNA'nın kalıcı olarak saptanamaz seviyede olması tedavinin sonlandırılmasında potansiyel bir durak olarak kabul edilebilir (41). Gerçek zamanlı PCR ile ölçülen serum HBV DNA seviyesi hastalığın progresyonu ile ilişkili olup tedavinin endikasyonunda, tedavi takibinde, inaktif veya aktif hastalığın tespiti sırasında kullanılır. HBV DNA'nın birkaç ay veya daha uzun süre aralarla seri ölçülmesi önerilir (3). HBV DNA düzeyi antiviral tedavinin takibi için kullanılır ve tedavi altında HBV DNA seviyesindeki artış dirençli varyantların göstergesi olabilir (42). Aminotransferazlar, ALP, GGT, PT, bilirubin, serum albümin ve globülin, kan sayımı karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmede kullanılırlar. Genel olarak ALT, AST'den daha yüksektir. Hastalık siroza ilerlerse oranın ters dönmesi beklenir. PT'de uzama, albümin düzeyinde progresif düşme ve/veya globülünde artma, genellikle eşlik eden trombosit sayısında azalma siroz gelişiminde gözlenen değişikliklerdir (43). Kronik karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde altın standart ise karaciğer biyopsisidir (44).

2.1.7. Kronik Hepatit B enfeksiyonunda tedavi

Tedavide amaç, hastalık ilerlemesiyle oluşabilecek siroz, karaciğer yetmezliği, HSK gibi komplikasyonların önlenip vakanın yaşam kalitesi ve süresini artırmaktır. HBV replikasyonu kalıcı olarak baskılanabilirse bu hedefe ulaşılabilir (45). HBV genomu konak genomuna integre olarak onkogenezin sürmesine ve HSK gelişimine yol açabilmektedir (46). KHB tedavisindeki amaç serum HBV DNA düzeyini sürekli baskılamak ve saptanabilir değerlerin altında tutmaktır (47). KHB'de özellikle erkek ve 45 yaş üstündeki siroz gelişen hastalarda yılda bir alfa-fetoprotein ve hepatobilier ultrasonografi ile HSK'nın erken tanısı için tarama, maliyet-etkinlik oranı yüksek olsa da önerilmektedir (48).

Günümüzde kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ajanlar interferonlar (IFN) ve viral polimeraz inhibitörleridir (Nükleozid ve nükleotid analogları). Günümüzde yeni potent oral tedaviler nedeni ile IFN artık çok az kullanılmaktadır. Tedavi süresi HBeAg negatif olgularda en az 1 sene, HBeAg pozitif olgularda 4-12 aydır. HBV

replikasyonu direkt sitopatik etki göstermediği halde, viral replikasyonun sürekliliği ile karaciğer hasarının derecesinin ilişkili olduğunu göstermiştir (49).

Nükleozid ve nükleotid analogları

Nükleozid ve nükleotid analogları HBV'nin replikasyonunu önleyerek etki etmektedir. Günümüzde nükleozid analogu olarak; Lamivudin, Telbivudine, Entekavir ve nükleotid analogu olarak da; Adefovir, Tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid HBV tedavisinde kullanım onayı almışlardır (50).

Adefovir dipivoxil: Bir nükleotid analogu olup adenosin monofosfat analogu ön ilaçtır. Aktif formu, HBV DNA zincirinin sonlanmasına; reverz transkriptazı ve DNA polimerazı inhibe ederek neden olur (51). Aç veya tok alınabilir. Erişkin dozu 10 mg/gün'dür. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klirensi 50 ml/dk altında ise doz ayarlaması gerekir (52).

Telbivudin: Timidinin L deoksi modifikasyonu olan nükleozid analogu antiviral bir ilaçtır (53). Gebe kategorisi B olup, viral yükü düşük olan naif olgularda ilk tedavi aşamasında tercih edilebilir. Fakat 3-6 ay aralıklarla direnç açısından takip edilmesi gerekmektedir (54, 55).

Lamivudin: Lamivudin, 1998 tarihinde FDA onayı alarak kronik hepatit B tedavisinde ilk kullanıma giren, L-nükleozid analogu ilaçtır (56). Direnç ve nüks potansiyelinin yüksek olmasına rağmen, fiyatının ucuz olması sebebiyle çoğu endemik bölgede kullanılmaktadır. Lamivudin ile sürekli tedavi, kronik hepatit B ve ileri fibrozis veya sirozlu olgularda hepatik dekompanseasyon ve hepatosellüler karsinom riskini önemli ölçüde azaltarak klinik ilerlemeyi geciktirmektedir. HBV tedavisinde dozu aç veya tok karna oral 100 mg/gün'dür (45).

Entekavir: Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü (nükleozid), siklopentil guanosin analogu olan genetik bariyeri yüksek güçlü bir antiviral ilaçtır. 2005 yılında FDA tarafından onay almıştır. Aktif formu entekavir trifosfattır. Yarılanma ömrü 15 saattir. Biyoyararlanımı çok iyidir fakat gıdalar emilimini geciktirir, bu nedenle aç

karnına alınması önerilmektedir. Lamivudin'den 30 kat daha fazla etkilidir (57). İyi tolere edilir fakat baş ağrısı, sersemlik, letarji, abdominal rahatsızlık, bulantı, ishal ve fotosensitivite yapabilen bir antiviraldir. Yağlanmaya sekonder hepatomegali ve ilerlemiş karaciğer hastalığında laktik asidoz gibi ölümcül seyreden yan etkilerin geliştiği vakalar bildirilmektedir. Gebelik kategorisi C olarak belirlenmiştir. Erişkin dozu, nükleozid analogu almamış vakalarda günde 0,5 mg; lamivudin dirençli viremili vakalarda günde 1 mg dır (57). Atılımı idrar yolu ile olduğundan (Yüzde 60-70'i değiştirilmeden atılmaktadır) böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması yapılması gerekmektedir (58).

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF): Adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur fakat daha az nefrotoksik olması sayesinde oral 300 mg/gün kullanılabildiği için daha güçlü bir antiviral ajandır. HIV ile koenfekte olgulardada etkilidir. KHB'ye bağlı dekompanse siroz olanlarda da iyi tolere edilir. Dozajı HBV enfeksiyonunda oral 300 mg/gün'dür, bu da 245 mg tenofovir disoproksil'e eşdeğer olmaktadır. HBV polimeraz aktivitesini inhibe etmektedir. Karaciğer yetmezliğinde dozaj ayarlamasına gerek yoktur. Böbrek aracılığı ile %70-80'i değişmeden atılmaktadır, GFR 50 ml/dk'nın altında doz ayarlanması gerekmektedir. Yedi yıl kullanımı süresince TDF'ye direnç saptanmamıştır. Gebelik Kategori B olması sebebiyle gebe vakalarda tercihi önerilir. Günümüzde kullanılan en uygun tedavi seçenekleri arasındadır (59).

Tenofovir alafenamide (TAF) :TAF Selektif nükleozid “revers”transkriptaz inhibitörü bir antiviraldir. HIV tedavisinde kombine ilaç olarak da kullanımı mevcuttur (60). Tek başına KHB tedavisinde kullanılan, FDA onayı alan formu da mevcuttur. TAF'ın dozajı oral 25 mg/gün'dür. Tok karna alınması önerilir (50). TDF'ye göre TAF böbrek-kemik toksisitesi için daha güvenilidir. Yeterli bilgiye sahip olunmadığından dolayı gebelerde kullanılmaması önerilir (50, 60).

2.2 Nöropatik Ağrı

2.2.1. Tanım

Nöropatik ağrı somatosensoriyel sistemi etkileyen lezyon veya bir hastalık sonucu ortaya çıkan ağrıdır (8). Somatosensoriyel sistem dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık, pozisyon, hareket ve titreşimin algılanmasına izin verir (9). Elli yaşın üzerindeki hastalarda genel popülasyonun yaklaşık %7-10'unu etkiler (9). NPA'nın birçok nedeni tanımlanmıştır. Yaşlanan dünya nüfusu, artmış diyabetes mellitus insidansı ve kemoterapi sonrası kanserden sağkalımın artması nedeniyle NPA insidansının artması beklenmektedir. NPA'da parestezi, dizestezi, hiperaljezi, hipoestezi, allodini ve spontan ağrılar görülebilir (9).

2.2.2. Nöropatik Ağrı'nın Değerlendirilmesi

NPA'yı değerlendirme kriterleri;

1. Kesin nöroanatomik dağılımı bulunan ağrı,
2. Santral ve Periferik somatosensoriyel sistemi etkileyen lezyon veya hastalık düşündüren hikâye,
3. Kesin nöroanatomik dağılımın en az bir teyit edici test ile gösterilmesi,
4. NPA yapabilecek lezyon ve hastalığın en az bir teyit edici test ile gösterilmesi,

Tanı; 4 kriterin birlikte olması kesin NPA, 1. ve 2. kriter ile 3. ve 4. kriterden birinin olması muhtemel NPA, 1. ve 2. kriterin olması 3. ve 4. kriterin olmaması ihtimal dahilinde NPA olarak değerlendirilir (61).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Popölasyonu

Çalışmamız Hatay MKÜ Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde, gözlemsel ve kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya başlamadan önce Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Faköltesi Klinik araştırmalar Etik Kurulundan çalışma için 12.112020 tarih ve 2020/129 sayılı karar ile Etik Kurul onayı alındı (Ek-B). Çalışmaya 15/11/2020-15/02/2021 tarihleri arasında Hatay MKÜ Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji polikliniğinde HBV tanısı ile tedavisiz takip edilen 18 yaş üzeri 27 birey (13 kadın, 14 erkek) hasta grubu olarak çalışmaya alındı. Covid-19 pandemisi nedeni ile gastroenteroloji polikliniğine HCV enfeksiyonlu hastaların başvurusunda belirgin azalma olması nedeni ile çalışmamıza HCV enfeksiyonu ile takip edilen hasta alınmadı. İç hastalıkları polikliniklerine başvuran ve HBV ile nöropati şikayeti olmayan yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 27 (13 kadın, 14 erkek) sağlıklı gönüllü bireyler de kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya, gebeler, engelliler ve imza yetkisi olmayanlar dahil edilmedi. Nöropatik ağrıya neden olabilecek ek bir hastalığı olan hastalar (Diabeti, Vit B12 eksikliği, KC S vb.) çalışma grubuna alınmadı.

3.2 Veri Toplama Araçları

Katılımcılara hazırladığımız anketi yüz yüze görüşme tekniğı ile uyguladık. Hasta ve kontrol grubuna nöropatik ağrıyı değerlendirmek için 3 tip anket (Lanss, DN4 ve Pain Detect ağrı anketleri) uygulandı.

3.2.1 LANSS Anketi:

Toplam yedi sorudan oluşan LANSS anketi hastalara kolaylıkla uygulanabilen bir ankettir. Genel itibariyle nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrı arasındaki farklılığın

belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. İlk defa Bennett tarafından geliştirilip ve uygulanmıştır (62).

LANSS anketi iki bölümden oluşur. İlk bölüm, 5 soru ve semptomlarla ilgili ağrı sorgulaması ifadelerinden oluşur. İkinci bölüm ise allodini ve pinprick testi bilgilerinin sorgulandığı 2 sorudan oluşur. Bu sorular duyu muayenesi ile ilgilidir. Tüm puanlar toplanır; 12 puan ve daha üstünde puan alanlarda nöropatik ağrı düşünülür.

3.2.2 Douleur Neuropathique 4 Anketi (DN-4)

DN-4 anketi 2 ana bölüm ve toplam 10 sorudan oluşmaktadır. İlk bölüm, hasta ile görüşme sonucu ağrı karakteristikleri ve duyum bilgilerini içeren yedi sorudan oluşur. Bunlar yanma, elektriklenme, üşüme, karıncalanma, iğnelenme, uyuşma ve kaşınma ile ilgilidir. İkinci bölümde ise fizik muayene (dokunma hipoestezi, iğne hipoestezi ve allodini) ile ilgili 3 ifade bulunur. Her ifade için evet ve ya hayır cevapları alınır. Evet cevapları için (1), hayır cevapları için (0) puanı verilir ve toplanır. Anket puanının '10' üzerinden '4' veya daha fazla olması nöropatik ağrı olarak değerlendirilir (63).

3.2.3 PAIN Detect

Genel olarak '3' bölümden oluşur. Birinci bölümde ağrının derecesi ile ilgili '7' soru bulunur. İkinci bölümde ağrının şimdiki ve son '4' hafta içerisindeki durumu sorulur. Üçüncü bölüm tek ifadeden oluşmakla birlikte ağrının vücudun diğer bölgelerine yansıyor yansımadağı sorgulanır. Üç bölüme ait puanlar toplanır; '19' puan ve üstündeki puanlar hastada nöropatik ağrı tanısını düşündürür. '13' ve '18' puan arasındaki sonuç ise şüpheli olarak değerlendirmeye alınır fakat nöropatik ağrısı olabilir şeklinde yorumlanır. '12' puanın altında olan vakalarda nosiseptif ağrı ön plandadır. Türkçe versiyonu Alkan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (64).

3.3 Laboratuvar Çalışmaları

Çalışmaya dahil edilen vakalarımızdan ve kontrol grubundan tam kan sayımı (WBC, HB, PLT), AST, ALT, KREATİN, AKŞ, VİTAMİN B12 değerleri ölçüldü. Çalışmamızda HBV DNA'nın saptanması ve kantitasyonunda PCR yöntemi kullanıldı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Hastalardan ve kontrol grubundan toplanan veriler SPSS 21.0 paket programına aktarıldı. Aynı programda verilerin analizi yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde frekans, yüzde, ortanca, standart sapma, ortalama, en büyük ve en küçük değerler kullanıldı. Parametrik testlere geçmeden önce verilerin normallik durumları Shapiro Wilk analizi ile değerlendirildi. Bağımsız iki nicel verinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız nitel verilerin karşılaştırılmasında ki kare analizi kullanıldı. Yapılan analizlerde anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edildi.

3.5 Etik ve Hasta Onayı

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı. Çalışmamıza alınan tüm hastalara ve sağlıklı gönüllülere çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak onam alındı.

4. BULGULAR

Araştırmamıza 54 kişi dâhil edildi. Katılımcılar %50 (27) kontrol ve %50 (27) hasta olmak üzere 2 gruptan oluşmaktadır.

Araştırmamızdaki katılımcıların %48,1 (26)'i kadın, %51,9 (28)'u erkektir. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet açısından eşit bir dağılım olduğu **Tablo 1**'de gözlenmektedir.

Tablo 1. Katılımcıların cinsiyetlerinin gruplara göre dağılımı

Katılımcılar	Cinsiyet				p
	Kadın		Erkek		
	N	%	n	%	
Hasta	13	48,1	14	51,9	1,000
Kontrol	13	48,1	14	51,9	

Katılımcıların yaş ortalaması $34,5 \pm 13,2$ ve ortanca değeri 30'dur. En büyük yaş 65, en küçük yaş 18'dir. Hastaların yaş ortalaması $40,5 \pm 14,8$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $28,4 \pm 7,8$ 'dir (**Tablo 2**).

Tablo 2. Katılımcıların yaşlarının gruplara göre dağılımı

Katılımcılar	Yaş			p
	Ort $\pm$ SS	Ortanca	Min-Maks	
Hasta	$40,5 \pm 14,8$	38	18-65	<0,001
Kontrol	$28,4 \pm 7,8$	28	18-53	

Katılımcıların laboratuvar değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması **Tablo 3**'de görülmektedir. Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar verileri arasında anlamlı

bir farklılık bulunmamaktadır. Hasta grubunun HBV DNA değerlerinin ortancasının 2.453, en küçük 10 en büyük 351.700.000 IU/ml olduğu görüldü.

Tablo 3. Hastaların laboratuvar bulgularının gruplara göre değerlendirilmesi

	Hasta		Kontrol		
Laboratuvar bulguları	Ortanca	Min-Maks	Ortanca	Min-Maks	p*
ALT	21	9-229	22	8-122	0,736
AST	24	10-81	23	10-39	0,788
Kreatin	0,7	0,4-1,1	0,7	0,4-1,2	0,749
AKŞ	89	70-100	89	70-109	0,634
Vitamin B12	413	265-823	400	226-990	0,574
WBC	6,4	4,2-9,5	7,5	4,3-13,6	0,098
Hb	14	9,3-16,6	14,4	9,3-16,8	0,426
PLT	242	179-405	255	161-351	0,539

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Araştırmamızdaki hastaların Lanns ölçeği ortanca değeri 3 iken Douler ölçeği ortanca değeri 2 ve Pain Detect ölçeği ortanca değeri 5’dir (**Tablo 4**).

Hastalara uygulanan Lanns ölçeğine göre %22,2 hastada nöropatik ağrı bulunmaktadır. Douleur ölçeğine göre ise %29,6 hastada nöropatik ağrı vardır. Pain Detect ölçeğine göre %18,5 hasta nöropatik ağrı açısından pozitifdir.

Kontrol grubunda Lanns ve Douleur ölçeklerinin ortanca değeri 1 iken Pain Detect ölçeğinin ortanca değeri 4’dür (**Tablo 4**).

Uygulanan Lanns, Douleur ve Pain Detect ölçeklerine göre 1’er hastada nöropatik ağrı olduğu tespit edildi. Pain Detect ölçeğine göre 1 (%3,7) hastanın nöropatik ağrı açısından belirsiz olduğu görüldü.

Araştırmamızda uyguladığımız 3 ölçekten alınan puanlara bakıldığında hasta grubunun aldıkları puanlar kontrol grubuna göre daha yüksek olsa da anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (**Tablo 4**).

Tablo 4. Grupların anketlerden aldıkları puanlara göre değerlendirilmesi

Anketler	Hasta		Kontrol		p*
	Ortanca	Min-Maks	Ortanca	Min-Maks	
Lanns	3	0-16	1	0-18	0,232
Douleur	2	0-8	1	0-6	0,167
Pain Detect	5	0-20	4	0-23	0,269

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Araştırmamıza dâhil edilen katılımcılara uygulanan ölçeklerden alınan puanlara göre nöropatik ağrı durumlarının her iki grup açısından değerlendirilmesi **Tablo 5**'de görülmektedir. Lanns ölçeğine göre hasta grubunun %22,2'sinde, kontrol grubunun ise %3,7'sinde nöropatik ağrı bulunmakta. Lanns ölçeğine göre hasta grubunda nöropatik ağrı varlığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p=0,043$). Benzer bir şekilde Douleur ölçeğine göre de hasta grubunun %29,6'sında kontrol grubunun ise %3,7'sinde nöropatik ağrı bulunduğu ve aralarında anlamlı bir farklılık bulunduğu tespit edildi ($p=0,013$). Pain Detect ölçeğine göre ise nöropatik ağrı açısından pozitif olanların oranı, kontrol grubuna (%3,7) göre hasta grubunda (%18,5) daha fazla olsa da aralarından anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0,106$).

Tablo 5. Nöropatik ağrı durumlarının gruplar açısından değerlendirilmesi

Anketler		Hasta	Kontrol	Toplam	p*
Lanns		n(%)	n(%)	n(%)	0,043
	NA var	6(22,2)	1(3,7)	7(12,9)	
	NA yok	21(77,8)	26(96,3)	47(87,1)	
Douleur					0,013
	NA var	8(29,6)	1(3,7)	9(16,6)	
	NA yok	19(70,4)	26(96,3)	45(83,4)	
Pain Detect					0,106
	Negatif	19(70,4)	25(92,6)	44(81,4)	
	Belirsiz	3(11,1)	1(3,7)	4(7,4)	
	Pozitif	5(18,5)	1(3,7)	6(11,2)	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran HBV tanısı ile ilaçsız takip edilen 27 hasta ile İç Hastalıkları polikliniklerine sağlık kontrolü amacıyla başvuran kronik hastalığı olmayan 27 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldı. Her iki gruba da "LANSS", "DN-4" , "PAİN DETECT" anketleri uygulandı. Veri analizi SPSS 21.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Nöropatik ağrı, somatosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalık sonucunda görülen ağrıdır. Bu sistem; dokunma, basınç, ağrı, pozisyon, titreşim gibi duyuların algılanmasını sağlar. Genel popülasyonda >50 yaş insanların yaklaşık %10'unda NPA saptanmaktadır. Bunun birçok nedeni vardır. İleri yaş, diyabetes mellitus, kemoterapi ilaçlarının kullanımı bunlardan bazılarıdır. Nöropatik ağrıda parestezi, dizestezi, hiperaljezi, hipoestezi, allodini ve spontan ağrılar görülebilir.

Kronik karaciğer hastalığında nöropatik ağrı ve periferik nöropati sıklıkla bildirilmektedir. Ancak veriler nöropatinin insidansı ve karakteristiği ile ilgili farklılıklar göstermektedir. Bazı yazarlar bu nöropatinin varlığını kabul etmemekle beraber (65) nöropati insidansının %19-100 arasında bildirildiği çalışmalar da mevcuttur (66-70). Histolojik çalışmalar, hastalarda nöropatinin klinik belirtileri olmasa da sinirde segmental demiyelinizasyonun bulunabileceğini bildirmiştir (66-68). Kronik karaciğer hastalığı ile ilgili otonomik nöropati ve daha çok aksonal duyu-motor polinöropati geliştiği bildirilmiştir (71-78). Aynı zamanda nöropatinin, kronik karaciğer hastalarında yüksek mortalite ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (79). Siroz ilişkili nöropatinin patogenezinin sorumlu tutulan majör faktör portokaval şant olarak kabul edilmektedir (80).

Çalışmamızda kullanılan ölçeğe göre değişmekle birlikte en yüksek %29,6 ile Douleur nöropatik ağrı ölçeğinde olmak üzere %18,5 ile %29,6 arasında nöropatik ağrı oranları bulunmuştur. Kesitsel yapılan bir çalışmada ise, Child-Pugh puanı yüksek olan kronik karaciğer hastalarının yaklaşık %73'ünde elektrofizyolojik olarak nöropati

olduğu rapor edilmiştir (81). Ancak bu çalışmada %21 hastada klinik olarak nöropati bulguları mevcuttur.

Viral hepatit ve nöropatik ağrı ilişkisine bakıldığında, HCV ile ilişkili nöropatinin daha ön planda olduğu görülmektedir. Patofizyolojisi tartışmalı bir konu olmakla birlikte, patogeneze, HCV RNA ve kriyoglobulin birikimi ile doğrudan viral invazyon veya perivasküler mononükleer inflamatuvar hücreler sorumlu tutulmaktadır (82-86). Hastaların sinir ve kas biyopsilerinde HCV partikülleri izlenmesi nedeniyle virus ile tetiklenen immün aracılı mekanizmalar üzerinde de durulmaktadır (86). HCV ilişkili nöropati genelde asimetrik ve ağrılıdır (86). Fokal veya yaygın bir tutulum gösterebilir (87). En sık mikstkriyoglobulinemi seyrinde görülmektedir ve nöropati oranı %9-77 arasında değişmektedir (88, 89).

HCV enfeksiyonu Nöropatik ağrı'dan (NPA) bilinç değişikliğine kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkmaktadır. HCV, mikst kriyoglobulineminin en iyi bilinen nedenidir. Ayrıca, HCV ile ilişkili mikst kriyoglobulinemide periferik sinir sistemi (PSS) tutulumu oldukça sık görülmektedir (90-92). Mikst kriyoglobulinemi varlığında en sık subakut distal simetrik sensorimotor polinöropati şeklinde tutulum izlenmesine rağmen, serum kriyoglobulini negatif olan bireylerde de nöropatik ağrı saptanabilmektedir (93, 94). Bu hastalarda sıklıkla duysal ve aksonal ağırlıklı polinöropati izlenirken, nadiren fulminan gidişli bir vaskulite bağlı mononöritis multipleks tablosu gelişebilmektedir (87). Serumda kriyoglobulinlerin varlığı, daha yaygın ve şiddetli bir nöropatik tutulumun göstergesi olsa da, vaskülitik süreçte kriyoglobulinlerin tek faktör olmadığı düşünülmektedir (95).

Literatürde viral hepatit ve nöropatik ağrı ile ilişkili çok sayıda veri bulunmasına rağmen HBV'li hastalarda nöropatik ağrı patogenezine yönelik değerlendirme oldukça kısıtlıdır. HBV enfeksiyonu olan hastalarda nöropatik ağrı bulguları, daha çok HBV ilişkili poliarteritis nodosa (PAN), immün kompleks vaskülitisi ya da membranoproliferatif glomerulonefrit ile birlikte görülen nadir bir komplikasyon olan esansiyel mikst kriyoglobulinemi ile klinik olarak aşikar hale gelmektedir. Viral genom çalışmaları, nöropatinin, virusun dokuda replikasyonundan ve doğrudan sinir enfeksiyonundan daha ziyade, immün aracılı mekanizmalar ile

geliştiğini desteklemektedir (86). HBV'ye sekonder gelişen PAN'ın, HBsAg içeren immün komplekslere bağılı olduğu düşünölmektedir. Vaskölit gelişen damarlardan alınan biyopsilerde C3 ve HBsAg, IgG, IgM depolanması gösterilmiştir. HCV enfeksiyonunda HBV'ye göre daha az görölen PAN'da, hastaların sadece %20'si HCV açısından seropozitifdir, %5'inde ise HCV RNA PCR pozitifdir (96). Bu nedenle bizim çalışmamızda, HBV olup tedavisiz takip edilen hastalarda nöropatik ağrının olması bu verileri desteklemektedir. Çalışmamızda nöropatik ağrı görölme sıklığı açısından, HBV tanısı alıp tedavisiz takip edilmiş olan hastalar ile kontrol grubu hastaları arasında, yaptığımız üç anket testinden ikisinde (Lanns ve Douleur) HBV hastaları lehine anlamlı fark saptanmıştır. Pain Detect ölçeğinde ise numerik olarak fark olmasına rağmen istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların kan sonuçları karşılaştırıldığından transaminazlar ve tam kan sayımı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Nöropatik ağrının diğör nedenleri olabilecek kan şekeri yüksekliği ve vitamin B12 eksikliği açısından değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

HBV'li hastalarda nöropatinin diğör bir nedeni otoimmün olduğu düşünölen kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatidir (KİDP) (97). Çok sık görölme de, periferik sinirlerin ilerleyici ya da tekrarlayıcı (demiyelinizasyon/remiyelinizasyon) duyu ve motor kaybı ile giden hastalığıdır (6). HBV ve KİDP ile ilgili 5 vaka bildirilmiştir (6, 7, 98-100).

Bu çalışmada hasta ve kontrol sayısının az olması kısıtalamalardan ilkinii oluşturmaktadır. Diğör bir kısıtlama ise çalışmanın ankete dayalı bir çalışma olmasıdır. Çalışma histolojik veya elektrofizyolojik veri içermediği için bu sonuçlar dikkatlice yorumlanmalıdır. Çünkü anket çalışmalarının hasta bağımlı subjektif testlere bağılı olduğu akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda, HBV'li olup tedavisiz takip edilen hastalarda nöropatik ağrının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve bunun hastaların kan sonuçları ile ilgili olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular, tedavisiz takip edilen HBV'li hastalarda nöropatik ağrı gelişimi ciddi morbiditeye sebep olabileceği için, hastaların anti-viral tedavi açısından değerlendirilmesi gerekliliğini sorgulatmıştır. Bu nedenle, HBV ilişkili

nöropatik ağrının yönetimine yönelik histolojik inceleme ve elektrofizyolojik değerlendirme amaçlı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi'nde HBV tanısı ile ilaçsız takip edilen hastalar ile NPA arasındaki ilişki değerlendirildi.
2. Hasta popülasyonu; 27 HBV'li ilaçsız takipli hasta ve 27 sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 54 kişiyi içermekteydi.
3. HBV'li hasta grubu ve kontrol grubu, LANSS, PAİN DETECT ve DN-4 anketleri uygulanarak NPA yönünden değerlendirildi. Toplam 27 hastanın, yaptığımız ölçeklerden aldıkları skorlara göre NPA düzeyleri Lannc ve Douleur ölçeğine göre hasta grubunda nöropatik ağrının varlığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Pain Detect ölçeğine göre ise nöropatik ağrı açısından pozitif olanların oranı, kontrol grubuna (%3,7) göre hasta grubunda (%18,5) daha fazla olsa da aralarından anlamlı bir ilişki görülmedi.
4. HBV'li olup tedavisiz takip edilen hastalarda nöropatik ağrının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve bunun hastaların kan sonuçları ile ilgili olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular, tedavisiz takip edilen HBV'li hastalarda nöropatik ağrı gelişimi ciddi morbiditeye sebep olabileceği için, hastaların anti-viral tedavi açısından değerlendirilmesi gerekliliğini sorgulatmıştır.
5. Çalışmamıza katılan hasta sayısı sınırlı olup bu konuda daha kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı” 2018-2023 S:1 “Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı” “Sağlık Bakanlığı Yayın No AvYT.
2. Global Hepatitis Report WHOHwwihpg-h-reEt.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007;45(2):507-39.
4. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18035.
5. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. World J Hepatol. 2016;8(8):385-94.
6. Kabakuş N KF, Kurt NÇ, Aydın M, Yoldaş T: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with chronic hepatitis B virus infection. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 47:194-196, 2004.
7. Inoue A, Koh CS, Yahikozawa H, Iwahashi T, Yanagisawa N. [A pathogenic study of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in a patient with hepatitis B infection]. Arerugi. 1994;43(4):585-9.
8. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008;70(18):1630-5.
9. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17002.
10. Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet. 2014;384(9959):2053-63.
11. Seetharam A, Perrillo R, Gish R. Immunosuppression in Patients with Chronic Hepatitis B. Curr Hepatol Rep. 2014;13:235-44.
12. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. Liver Int. 2011;31 Suppl 1:104-10.
13. Visram A, Feld JJ. Defining and grading HBV reactivation. Clin Liver Dis (Hoboken). 2015;5(2):35-8.

14. Rahman MA, Hakim F, Ahmed M, Ahsan CR, Nessa J, Yasmin M. Prevalence of genotypes and subtypes of hepatitis B viruses in Bangladeshi population. Springerplus. 2016;5:278.
15. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. J Virol. 2009;83(20):10538-47.
16. Aşkar E. Sağlık çalışanlarında hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. Uzmanlık tezi ŞEEvAHEHvKMK, İstanbul, 2006.
17. Diestag JI. Chronic Viral Hepatitis: Chronic Hepatit B. In: Mandell GL BJ, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Disease (6 th Ed). Churchill-Livingstone , New York 2005, pp. 1441-1464.
18. Kıyan M. Hepatit B Virus. Viral Hepatit. Tekeli E BİEİ, Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayınları, 2003: 86-120.
19. Hunt CM, McGill JM, Allen MI, Condreay LD. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. Hepatology. 2000;31(5):1037-44.
20. Broderick A JMHBaDIFR, Cherry JD, Demmler GS, Kaplan SL (eds), Textbook of Pediatric infectious diseases (5 th Ed). WB Saunders Company, Toronto 2004; pp. 1863-1881.
21. Bilgic A OTHBVTA, Soyletir G, Doğanay M (editorler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 1350-70.
22. Tekeli A. Hepatit B Virusunde Mutasyon ve Onemi. Tabak F Bİ, Tekeli E (editorler). Viral Hepatit 2005. 1. baskı, İstanbul: Viral Hepatitle savaşım Derneği; 2005. 160-8.
23. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. Virus Res. 2004;106(2):199-209.
24. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012;30(12):2212-9.
25. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-98.
26. Toy M, Onder FO, Wormann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using

- generalized linear mixed models: a systematic review. BMC Infect Dis. 2011;11:337.
27. Thomas HC LA, Locarnini SA, Zuckerman AJUhbgtbiW. Viral Hepatitis: Wiley; 2013.
 28. WHO. Guidelines for the prevention catopwchBiIhwwihphh-b-ge.
 29. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208278/1/9789241509831_eng.pdf. Eriřim: 18.4.21. WPpHBvtAgfiasHBbdvI.
 30. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. MMWR Recomm Rep. 2006;55(RR-16):1-33; quiz CE1-4.
 31. In: Colvin HM, Mitchell AE, editors. Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. Washington (DC)2010.
 32. Badur S. Hepatit B virusu (HBV)- viroloji ve serolojik tanı. K Kılıçturgay (ed). Viral Hepatit 94. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği.
 33. Köksal İ. LHKHtvtyg-.
 34. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology. 2015;148(1):221-44 e3.
 35. Etzion O, Ghany MG. Screening for hepatitis B virus to prevent viral reactivation - who and when? Clin Liver Dis (Hoboken). 2015;5(2):47-50.
 36. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(4):209-19.
 37. Taşyaran MA. Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik. Ed: Tabak F Bİ, Tekeli E. Viral Hepatit 2007. 1. baskı 2007: 118-122.
 38. Özaçar T. Hepatit B virüsü. In: Willke Topçu A SG, Doğanay M, editors. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 1882-904.
 39. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. Int J Med Sci. 2005;2(1):50-7.

40. Akıncı D. Kronik Hepatit B Hastalarında Oral Antiviral İlaçların Karşılaştırılması.Uzmanlık Tezi DDTFEHvKMA, 2015.
41. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(2):483-90.
42. Shyamala V, Cottrell J, Arcangel P, Madriaga D, Linnen J, Phelps B, et al. Detection and quantitation of HBV DNA in the WHO International Standard for HIV-1 RNA (NIBSC code: 97/656). *J Virol Methods*. 2004;118(1):69-72.
43. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167-85.
44. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(3):249-59.
45. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1521-31.
46. Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S56-61.
47. Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği Hepatiti B Çalışma Grubu. Türkiye Hepatit B Yol Haritası. İstanbul: Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği -.
48. Savas C SHKHIÖU, Ünal S (Ed). İnfeksiyon Hastalıkları II. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2002; ss. 593-600.
49. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1315-41; quiz 286.
50. Scott LJ, Chan HLY. Tenofovir Alafenamide: A Review in Chronic Hepatitis B. *Drugs*. 2017;77(9):1017-28.
51. İlter T. Klinik gastroenteroloji ve atlas. cilt 1 İİGK.
52. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348(9):808-16.
53. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2576-88.

54. Hsu CW, Chao YC, Lee CM, Chang TT, Chen YC. Efficacy of telbivudine in Taiwanese chronic hepatitis B patients compared with GLOBE extension study and predicting treatment outcome by HBV DNA kinetics at week 24. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:178.
55. Wang Y, Thongsawat S, Gane EJ, Liaw YF, Jia J, Hou J, et al. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2013;20(4):e37-46.
56. Rudin D. Lamivudine and interferon versus lamivudine monotherapy for HBeAg-positive hepatitis B treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Adv Ther.* 2007;24(4):784-95.
57. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009;50(3):661-2.
58. Idilman R KFLuocvhBMMJSI-.
59. Reynaud L, Carleo MA, Talamo M, Borgia G. Tenofovir and its potential in the treatment of hepatitis B virus. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(1):177-85.
60. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res.* 2016;125:63-70.
61. 12-21. TENATvTKBİ.
62. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001;92(1-2):147-57.
63. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114(1-2):29-36.
64. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Med.* 2013;14(12):1933-43.
65. Thomas PK. Metabolic neuropathy. *J R Coll Physicians Lond.* 1973;7(2):154-60.
66. Knill-Jones RP, Goodwill CJ, Dayan AD, Williams R. Peripheral neuropathy in chronic liver disease: clinical, electrodiagnostic, and nerve biopsy findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1972;35(1):22-30.

67. Chari VR, Katiyar BC, Rastogi BL, Bhattacharya SK. Neuropathy in hepatic disorders. A clinical, electrophysiological and histopathological appraisal. *J Neurol Sci.* 1977;31(1):93-111.
68. Dayan AD, Williams R. Demyelinating peripheral neuropathy and liver disease. *Lancet.* 1967;2(7507):133-4.
69. Seneviratne KN, Peiris OA. Peripheral nerve function in chronic liver disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1970;33(5):609-14.
70. Kardel T, Nielsen VK. Hepatic neuropathy. A clinical and electrophysiological study. *Acta Neurol Scand.* 1974;50(4):513-26.
71. Hendrickse MT, Triger DR. Peripheral and cardiovascular autonomic impairment in chronic liver disease: prevalence and relation to hepatic function. *J Hepatol.* 1992;16(1-2):177-83.
72. Kempler P, Varadi A, Szalay F. Autonomic neuropathy in liver disease. *Lancet.* 1989;2(8675):1332.
73. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet.* 1992;339(8807):1462-4.
74. Thuluvath PJ, Triger DR. Autonomic neuropathy and chronic liver disease. *Q J Med.* 1989;72(268):737-47.
75. Oliver MI, Miralles R, Rubies-Prat J, Navarro X, Espadaler JM, Sola R, et al. Autonomic dysfunction in patients with non-alcoholic chronic liver disease. *J Hepatol.* 1997;26(6):1242-8.
76. Johnson RH, Robinson BJ. Mortality in alcoholics with autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(4):476-80.
77. Trevisani F, Sica G, Bernardi M. Autonomic neuropathy in advanced liver disease. *Hepatology.* 1996;24(6):1549.
78. Chaudhry V, Corse AM, O'Brian R, Cornblath DR, Klein AS, Thuluvath PJ. Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiologic study. *Hepatology.* 1999;29(6):1698-703.
79. Fleckenstein JF, Frank S, Thuluvath PJ. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease. *Hepatology.* 1996;23(3):471-5.
80. Chopra JS, Samanta AK, Murthy JM, Sawhney BB, Datta DV. Role of porta systemic shunt and hepatocellular damage in the genesis of hepatic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 1980;82(1):37-44.

81. Kharbanda PS, Prabhakar S, Chawla YK, Das CP, Syal P. Peripheral neuropathy in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(8):922-6.
82. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992;327(21):1490-5.
83. Agnello V, Abel G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*. 1997;40(11):2007-15.
84. Bonetti B, Scardoni M, Monaco S, Rizzuto N, Scarpa A. Hepatitis C virus infection of peripheral nerves in type II cryoglobulinaemia. *Virchows Arch*. 1999;434(6):533-5.
85. Bonetti B, Invernizzi F, Rizzuto N, Bonazzi ML, Zanusso GL, Chinaglia G, et al. T-cell-mediated epineurial vasculitis and humoral-mediated microangiopathy in cryoglobulinemic neuropathy. *J Neuroimmunol*. 1997;73(1-2):145-54.
86. Authier FJ, Bassez G, Payan C, Guillevin L, Pawlotsky JM, Degos JD, et al. Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV neuropathy. *Neurology*. 2003;60(5):808-12.
87. Yoon MS, Obermann M, Dockweiler C, Assert R, Canbay A, Haag S, et al. Sensory neuropathy in patients with cryoglobulin negative hepatitis-C infection. *J Neurol*. 2011;258(1):80-8.
88. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(1):47-56.
89. Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, Siciliano G, Longombardo G, Bombardieri S, et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheumatol*. 1992;19(6):889-95.
90. Apartis E, Leger JM, Musset L, Gugenheim M, Cacoub P, Lyon-Caen O, et al. Peripheral neuropathy associated with essential mixed cryoglobulinaemia: a role for hepatitis C virus infection? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(6):661-6.
91. Zaltron S, Puoti M, Liberini P, Antonini L, Quinzanini M, Manni M, et al. High prevalence of peripheral neuropathy in hepatitis C virus infected patients with symptomatic and asymptomatic cryoglobulinaemia. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998;30(4):391-5.

92. Migliaresi S, Di Iorio G, Ammendola A, Ambrosone L, Sanges G, Ugolini G, et al. [Peripheral nervous system involvement in HCV-related mixed cryoglobulinemia]. *Reumatismo*. 2001;53(1):26-32.
93. Lidove O, Maisonnobe T, Servan J, Thibault V, Leger JM, Piette JC, et al. [Peripheral neuropathy and hepatitis C virus infection: more than cryoglobulinemia]. *Rev Med Interne*. 2001;22(10):939-47.
94. Ammendola A, Sampaolo S, Ambrosone L, Ammendola E, Ciccone G, Migliaresi S, et al. Peripheral neuropathy in hepatitis-related mixed cryoglobulinemia: electrophysiologic follow-up study. *Muscle Nerve*. 2005;31(3):382-5.
95. Nemni R, Sanvito L, Quattrini A, Santuccio G, Camerlingo M, Canal N. Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1267-71.
96. Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, Wright TL, Brecher ME. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol*. 1993;20(2):304-9.
97. De Sousa EA, Brannagan TH, 3rd. Diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2006;8(2):91-103.
98. Ohyama T, Okiyama R, Yamada M, Mitani M, Tamaki M, Endo M, et al. [Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with chronic liver disease due to type B and type C hepatitis virus]. *No To Shinkei*. 1995;47(2):161-5.
99. Shiota G, Harada K, Oyama K, Udagawa A, Nomi T, Tanaka K, et al. Severe exacerbation of hepatitis after short-term corticosteroid therapy in a patients with "latent" chronic hepatitis B. *Liver*. 2000;20(5):415-20.
100. Taylor BV, Wijdicks EF, Poterucha JJ, Weisner RH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy complicating liver transplantation. *Ann Neurol*. 1995;38(5):828-31.

8. EKLER

Ek-A. Anket Formu

painDETECT **AĞRI ANKETİ**

Tarih: _____ Hasta: _____ Adı: _____ Soyadı: _____

Ağrınızı **şimdi**, şu anda nasıl değerlendirirsiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Yok En fazla

Geçtiğimiz dört hafta boyunca **en şiddetli** ağrınız ne kadar şiddetli idi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Yok En fazla

Geçtiğimiz dört hafta boyunca ağrınız **ortalama** ne kadar şiddetli idi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Yok En fazla

Ağrınızın seyrini en iyi tanımlayan şekli işaretleyiniz:

 Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı ☐

 Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı ☐

 Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları ☐

 Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı ☐

Lütfen, başlıca ağrı alanınızı işaretleyiniz



Ağrınız vücudunuzun diğer bölgelerine yayılıyor mu?
evet ☐ hayır ☐
Yanıtınız evet ise, ağrının yayıldığı yönü bir ok ile çizin.

İşaretli alanlarda yanma hisinden (örneğin, ısırılan otunun dalaması gibi) yakınıyor musunuz?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Ağrınızın olduğu alanda kanncalanma veya iğnelenme hissi var mı (kanncaların yürümesi veya elektriklenme gibi)?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Etkilenen alana hafif dokunma (giyinme, örtünme gibi) ağrıya sebep oluyor mu?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Ağrınızın olduğu alanda elektrik çarpması gibi ani ağrı ataklarınız var mı?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Sıcak veya soğuk (örneğin banyo suyu) etkilenen alanınızda zaman zaman ağrıya sebep oluyor mu?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

İşaretlediğiniz alanda uyuma hissinden yakınıyor musunuz?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Etkilenen alanınıza uygulanan hafif basınç (örneğin parmakla hafif basmak gibi) ağrıyı tetikliyor mu?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

(Doktor tarafından doldurulacaktır)

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

x 0 = 0 x 1 = x 2 = x 3 = x 4 = x 5 =

Toplam puan **35 puan üzerinden**

Tarih:

Hasta:

Adı:

Soyadı:

Lütfen ağrı anketindeki toplam puanı aktarınız:

Toplam puan

Ağrı seyrinin paterni ve yansıyan ağrı sorularının cevaplarına bağlı olarak aşağıdaki puanları ekleyiniz.
Ardından son skoru hesaplayınız:



Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı

0



Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı

-1

İşaretili ise veya



Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları

+1

İşaretili ise veya



Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı

+1

İşaretili ise



Yansıyan ağrı?

+2

Evet ise

Son puan

Tarama sonucu

Son puan



Bu ağrı anketi tıbbi tanının yerini alamaz.
Bu anket nöropatik ağrı komponentinin varlığını taramak amacıyla kullanılır.

LANSS Ağrı Skalası

The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms & Signs Pain Scale

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Bu ağrı skalası ağrı sinyallerini taşıyan sinirlerin normal çalışıp çalışmadığını anlamaya çalışmaktadır. Bunu anlamak ağrıyı kontrol altına almak için verilecek tedavileri değiştireceğinden önemlidir.

A. Ağrı Anketi

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızı düşünün. Tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

1	Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan hisler oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.	☐ 0 HAYIR, - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum.
		☐ 5 EVET, - Bunları yoğun olarak hissediyorum.
2	Ağrı, o bölgede cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.	☐ 0 HAYIR, - Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor.
		☐ 5 EVET, - Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor.
3	Ağrınız, o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.	☐ 0 HAYIR, - Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgesinde anormal bir duyarlılık yok.
		☐ 3 EVET, - İlgili cilt bölgesinde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var.
4	Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden, ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.	☐ 0 HAYIR, - Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor.
		☐ 2 EVET, - Sıklıkla böyle hissediyorum.
5	Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir anormallik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.	☐ 0 HAYIR, - Böyle bir farklılık hissetmiyorum.
		☐ 1 EVET, - Sıklıkla böyle hissediyorum.

B. Duyu Değerlendirmesi

Cilt duyusunu değerlendirirken ağrılı bölge, karşı taraf veya hemen yanındaki ağrılı olmayan bölgeler ile karşılaştırılarak allodini ve pin-prick eşik değerinde (PPT) değişiklik olup olmadığı araştırılır.

Allo dini	Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyorsa allodini vardır.	☐ 0 HAYIR, - İki bölgede de duyu normal.
		☐ 5 EVET, - Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal).
Pin Prick	Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla, 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) nazıkçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his varsa; örneğin his yok ya da kaba, küt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir. Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.	☐ 0 HAYIR, - İki bölgede de eşit his.
		☐ 3 EVET, - Ağrılı bölgede PPT değişmiştir.

Toplam Puan (0-24): _____ (<12 puan = Nöropatik Ağrı Yok | >12 puan = Nöropatik Ağrı Var)

M. Bennett / Pain 92 (2001) 147-157



Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Selbaş 2016

4 Soru Nöropatik Ağrı Anketi (Douleur Neuropathique 4 Questions [DN4])

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Görüşme		Evet	Hayır
Ağrınız aşağıdaki özellikleri taşıyor mu?			
1	☐ Yanma hissi	☐ 1	☐ 0
	☐ Ağrı veren soğukluk hissi	☐ 1	☐ 0
	☐ Elektrik şokları	☐ 1	☐ 0
Aynı vücut bölgenizde hissettiğiniz ağrınız aşağıdakilerle ilişkili mi?			
2	☐ Karıncalanma	☐ 1	☐ 0
	☐ Çivi - iğne batma hissi	☐ 1	☐ 0
	☐ Uyuşma	☐ 1	☐ 0
	☐ Kaşıntı	☐ 1	☐ 0

Muayene		Evet	Hayır
Ağrılı bölge muayenesinde aşağıdaki muayene bulguları var mı?			
3	☐ Dokunma hipoestezisi	☐ 1	☐ 0
	☐ İğne hipoestezisi	☐ 1	☐ 0
4	Ağrılı bölgede ağrı fırça (fırçalama) ile ortaya çıkıyor ya da artıyor mu?	☐ 1	☐ 0

Pain. 2005 Mar;114(3-2):29-36. Epub 2005 Jan 26. Comparison of pain syndromes associated with... (DN4). Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F

Toplam Puan (0-10): _____ (>4 Puan: Nöropatik Ağrı)

Ek-B. Etik Kurul Onay Formu

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Viral hepatitler ile nöropatik ağrı arasındaki ilişkinin araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/129

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	0326 245 51 14
	FAKS	0326 245 51 14
	E-POSTA	tipetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Ümit Bilge DOĞAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	HMKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ✓	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐	

Not: Etik kurul kararının her evrede 15 gün içinde alınması gerekmektedir

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Viral hepatitler ile nöropatik ağrı arasındaki ilişkinin araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/129

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11/11/2020-139	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
		☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 03	Tarih: 12/11/2020		
	KARAR 03- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ümit Bilge DOĞAN'ın “Viral hepatitler ile nöropatik ağrı arasındaki ilişkinin araştırılması” isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım	İmza
Prof.Dr..Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐	
Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐	
Doç.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐	

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Viral hepatitler ile nöropatik ağrı arasındaki ilişkinin araştırılması							
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2020/129							
Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ☐	H ✓	E ☐
Gül Ayşe GÜLPINAR	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E ☐	K ✓	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	E ☐
İbrahim PARA	Bilgisayar	Esnaf	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	E ☐
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	E ☐
Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ	İç Hastalıkları	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐	K ✓	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	E ☐
Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA	Ruh Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	E ☐
Dr.Öğr.Üyesi Uğur KOÇAK	Adli Tıp	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	E ☐
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KAHRAMAN	Biyofizik	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ☐	H ✓	E ☐
Dr.Öğr. Üyesi Umut BAKKALOĞLU	Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ✓	H ☐	E ☐

*:Toplantıda Bulunma

olması gerekmektedir.

9. ÖZGEÇMİŞ

İlkokul eğitimimi İskenderun Dr. Gani Bahadırlı ve Samandağ Şaban Kahil İlköğretim okullarında tamamladım. Lise eğitimimi Yüksel Acun Anadolu Lisesinde aldım. 2013 yılında tıp fakültesi eğitimimi MKÜ Tıp Fakültesi'nden tamamlayarak mezun oldum. Nisan 2017'de Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen buradaki görevime devam etmekteyim.