



Çocukluk çağında kronik hepatit B virüs enfeksiyonunun uzun dönem seyri

Long-term prognosis of chronic hepatitis B virus infection in the childhood

Ulaş Emre Akbulut, Murat Çakar

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Özet

Amaç: Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu tanısı ile izlenmekte olan hastaların bulaş yolları ve hastalığın uzun dönem seyrinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2002-Mayıs 2013 tarihleri arasında polikliniğimize başvurmuş ve kronik hepatit B virüs enfeksiyonu tanısıyla izlenmekte olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek yaş, cinsiyet, tanı yaşı, bulaş şekli, izlem süresi, transaminaz düzeyleri, hepatit B virüs-deoksiribonükleik asit miktarı, verilen tedavi ve tedaviye yanıtları ile ilgili bilgiler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 150 (97 erkek, %64) hastanın tanı yaşı $14,95 \pm 2,94$ yaş idi. Hastaların 59'u (%39,3) inaktif taşıyıcı, 61'i (%40,7) immüntoleran, 30'u (%20) immünreaktif evredeydi. Hastaların 86'sına (%57,3) dikey bulaş, 41'ine (%27,3) yatay bulaş olurken, 23'ünün (%15,3) bulaş nedeni bilinmiyordu. Tedavi verilen 36 hastanın 26'sında (%72,2) tedaviye yanıt alındı. Tedavi verilen hastaların 29'una lamivüdin (4 mg/kg/gün), üçüne aynı doz interferon- α (IFN- α) (haftada üç gün 6 MU/m²), dördüne hem IFN- α hem de lamivüdin verildi. Tedaviye yanıt verme süresi $24,23 \pm 15,23$ aydı (6-50 ay). Tedavisiz izlenen 55 immüntoleran çocuğun dördünde (%7,2) kendiliğinden anti-HBe serokonversiyonu oldu. Bu çocukların serokonversiyon gelişme süresi $2,50 \pm 1,91$ yıl (1-5 yıl) idi.

Çıkarımlar: Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu karaciğer yetersizliği, siroz ve hepatoselüler kanser gelişimine yol açabilmesinin yanında, çocuklarda erişkinlerle karşılaştırıldığında daha selim seyrlidir. Ayrıca aşılama programları sayesinde ilerleyen yıllarda çocuklarda enfeksiyonun görülme sıklığında azalma olması beklenmektedir. Ancak tedaviye yanıt vermeyen olgularda farklı ilaçların kullanımı ile ilgili çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

(Türk Ped Arş 2014; 49: 117-23)

Abstract

Aim: It was aimed to investigate the modes of transmission and long-term prognosis of the disease in patients who were followed up with a diagnosis of chronic hepatitis B infection.

Material and Methods: The files of the patients who presented to our outpatient clinic between January 2002 and May 2013 and were being followed up with a diagnosis of chronic hepatitis B virus infection were examined retrospectively and the information related with the age, gender, age at the time of diagnosis, mode of transmission, follow-up period, transaminase levels, the amount of hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid and treatment and responses to the treatment given were recorded.

Results: The age at the time of diagnosis of 150 patients (97 males, 64%) included in the study was 14.95 ± 2.94 years. 59 (39.3%) of the patients were inactive carriers, 61 (40.7%) were in the immunotolerant stage and 30 (20%) were in the immunoreactive stage. Vertical transmission was present in 86 (57.3%) patients, horizontal transmission was present in 41 patients (27.3%) and the mode of transmission was not known in 23 patients (15.3%). Response to treatment was obtained in 26 (72.2%) of 36 patients who received treatment. Lamivudine (4 mg/kg/day) was given to 29 of the patients who were given treatment, interferon- α (IFN- α) (6 MU/m², three days a week) was given to 3 patients at the same dose and both IFN- α and lamivudine were given to 4 patients. The time to give response to treatment was 24.23 ± 15.23 months (6-50 months). Spontaneous anti-HBe seroconversion occurred in four (7.2%) of 55 immunotolerant children who were followed up without treatment. The time to development of seroconversion in these children was 2.50 ± 1.91 years (1-5 years).

Conclusions: Chronic hepatitis B virus infection has a more benign prognosis in children compared to adults in addition to leading to development of hepatic failure, cirrhosis and hepatocellular cancer. In addition, a decrease in the frequency of infection is expected in children in the years ahead owing to vaccination programs. However, we think that studies related with use of different drugs in patients who do not respond to treatment should be performed.

(Türk Ped Arş 2014; 49: 117-23)

Anahtar Kelimeler: Çocuklar, hepatit B virüs enfeksiyonu, tedavi

Key words: Children, hepatitis B virus infection, treatment

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Ulaş Emre Akbulut, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye. E-posta / E-mail: ulasemre@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 29.08.2013 **Kabul Tarihi / Accepted:** 19.12.2013

©Telif Hakkı 2014 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2014 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI:10.5152/tpa.2014.1559

Giriş

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup, dünya nüfusunun yaklaşık üçte birini etkilemektedir. Türkiye HBV enfeksiyonu için orta endemik bölgedir ve 6-10 yaş arası çocuklarda %6,2 oranında hepatit B yüzey jen (HBsAg) pozitifliği vardır (1). Ancak HBV enfeksiyonu sıklığı coğrafi yerleşime göre değişmektedir. Türkiye'nin doğusunda çocuklarda HBsAg pozitifliği %8,1-11,5 gibi yüksek iken batısında %4,6 gibi daha düşük oranlardadır (2-4). Bu virüsün oluşturduğu enfeksiyon hiç bulgu vermeyeceği gibi, enfeksiyondan siroza ve hepatoselüler karsinomaya kadar ilerleyebilmektedir. Kronik HBV ile enfekte bireylerin çoğunluğu enfeksiyonu doğum esnasında veya erken çocukluk döneminde edinirler (5, 6). Çocuklarda kronik HBV tedavisinde interferon- α (IFN), lamivüdin veya ikisinin birlikteliği kullanılmaktadır.

Bu çalışmada kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla izlenmekte olan hastaların dosya bilgileri geriye dönük olarak incelenerek HBV enfeksiyonu bulaş yolları ve hastalığın uzun dönem seyrinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bölümü'nde Ocak 2002-Mayıs 2013 arasında kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla izlenen, yaşları 1-17 yıl arasında değişen 150 çocuk alındı. Hastaların dosya kayıtlarından cinsiyetleri, yaşları, bulaş şekli, hastalık durumu, aldıkları tedavi ve tedaviye yanıtları kaydedildi. Bulaş şekli dikey (doğum öncesi), yatay (ev içi temas), parenteral ve bilinmeyen olarak dört gruba ayrıldı. Annede HBsAg pozitifliği dikey bulaş, anne dışında ailede HBsAg pozitifliği yatay bulaş olarak kabul edildi. Serolojik gösterge olarak hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B zarf antijeni (HBeAg), hepatit B yüzey antikoru (antiHBs), hepatit B zarf antikoru (antiHBe), HBVDNA (deoksiribonükleik asit), biyokimyasal gösterge olarak da alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) kaydedildi. Biyopsi yapılan hastaların histopatolojik incelemesinde hepatit aktivite indeksi (HAI) ve portal fibroz skoru değiştirilmiş Ishak skorlama sistemine göre yapıldı (7). HBeAg negatif, HBVDNA<2000 IU/mL, transaminaz düzeyleri normal olanlar inaktif taşıyıcı, HBeAg pozitif, HBVDNA düzeyleri yüksek, transaminaz düzeyleri normal veya normale yakın olanlar immüntoleran, HBeAg pozitif, HBVDNA düzeyleri yüksek, transaminaz düzeyleri yüksek olan ve biyopside enflamasyon ve fibroz saptananlar immünreaktif olarak sınıflandırıldı (8).

Hastaların izleminde veya tedavinin sonunda ALT değerlerinin normal sınırlara dönmesi (<40 U/L) biyokimyasal yanıt, HBeAg'nin kaybolması ve Anti-HBe'nin oluşması serokonversiyon, serum HBVDNA düzeyinin saptanamayacak düzeye inmesi ve HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ve Anti-HBe

oluşması virolojik yanıt, biyokimyasal yanıt ve virolojik yanıtın (serokonversiyon ve HBVDNA kaybı) birlikte olması tam yanıt, biyokimyasal yanıt, virolojik yanıt, HBsAg'nin kaybolması ve antiHBs'nin oluşması ise tam viral eradikasyon olarak değerlendirildi. Oluşan yanıt şeklinin tedavi bitiminden bir yıl sonra halen devam etmesi kalıcı yanıt kabul edildi (9).

İstatistiksel analiz

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Inc, Chicago, USA) 13,0 istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama±standart sapma (SS), iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenler için Bağımsız İki Örnek t Testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grup karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal Wallis Varyans analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 150 hastanın 97'si erkek (%64), 53'ü kız (%36) ve ortalama tanı yaşı 14,95±2,94 yıl (1-17 yıl) idi. Has-

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri (n=150)

Yaş (yıl), Ort.±SS	14,95±2,94
Cinsiyet (Erkek), n (%)	97 (64)
ALT (U/L), Ort.±SS (ortanca)	54,53±77,85 (28)
AST (U/L), Ort.±SS (ortanca)	42,38±43,42 (30)
HBVDNA (log IU/mL)	5,98±3,11
Bulaş şekli, n (%)	
Yatay	41 (27,3)
Dikey	86 (57,3)
Bilinmiyor	23 (15,3)
Hastalık durumu, n (%)	
İnaktif taşıyıcı	59 (39,3)
İmmüntoleran evre	61 (40,7)
İmmünreaktif evre	30 (20)
Biyopsi yapılan hasta, n (%)	19 (12,6)
HAI skoru, Ort.±SS	5,9±2,6
Portal fibroz Ort.±SS	2,68±1,94
Tedavi şekli, n (%)	
Lamivüdin	29 (80,5)
IFN	3 (8,3)
IFN+Lamivüdin	4 (11,2)

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; HBV: hepatit B virüsü; DNA: deoksiribonükleik asit; HAI: hepatit aktivite indeksi; IFN: interferon; Ort.±SS: ortalama±standart sapma

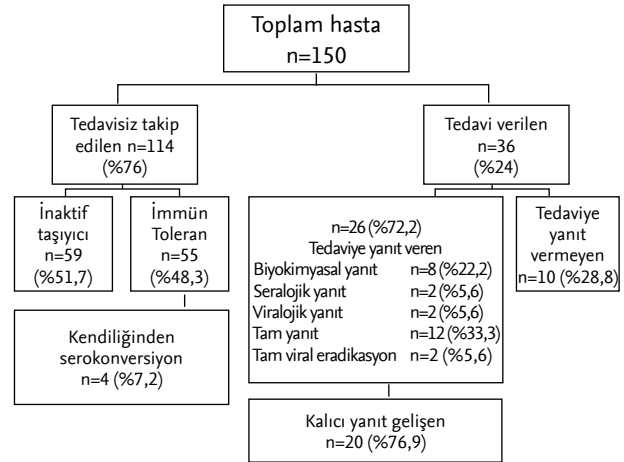
Tablo 2. Tedavi alan ve almayan hastaların özellikleri

	Tedavi edilen hastalar (n=36)	İzlenen hastalar (n=114)	p değeri
Yaş (yıl), Ort.±SS	14,88±3,04	14,97±2,92	0,960
Cinsiyet (Erkek), n (%)	21 (58,3)	76 (66,6)	0,366
ALT (U/L), Ort.±SS	124,22±123,18	33,14±37,50	<0,001
AST (U/L), Ort.±SS	72,24±73,11	33,09±21,95	<0,001
HBVDNA (log IU/mL), Ort.±SS	8±1,62	5,33±3,20	<0,001
HAI skoru, Ort.±SS (n)	6,33±2,51 (16)	5,81±2,68 (3)	0,692
Portal fibrozis skoru, Ort.±SS	2,87±2,06	1,66±0,57	0,218
Bulaş şekli, n (%)			
Dikey	26 (72,2)	66 (57,8)	
Yatay	7 (19,4)	28 (24,5)	0,009
Bilinmiyor	3 (8,3)	20 (17,5)	

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; HBV: hepatit B virüsü; DNA: deoksiribonükleik asit; HAI: hepatit aktivite indeksi; IFN: interferon; Ort.±SS: ortalama±standart sapma

taların izlemi 6 ay ile 11 yıl arasında değişiyordu (5,72±3,39 yıl). Tanı anında ortalama±SS (ortanca) ALT, AST ve HBVDNA düzeyi (log ortalama±SS) sırasıyla 54,53±77,85 U/L (28,0 U/L), 42,38±43,42 U/L (30 U/L), 5,98±3,11 (7,86) idi. Hastaların 59'u (%39,3) inaktif taşıyıcı, 61'i (%40,7) immüntoleran, 30'u (%20) immünreaktif evredeydi. Hastaların 86'sına (%57,3) dikey bulaş, 41'ine (%27,3) yatay bulaş olurken, 23'ünün (%15,3) bulaş nedeni bilinmiyordu. Hastalarımızın hiçbirine parenteral bulaş olmamıştı. Hiçbir hastamıza eşlik eden hepatit D ve C virüsü enfeksiyonu yoktu. Biyopsi 19 hastaya (%12,6) yapıldı. Biyopsi yapılan hastaların 16'sı (%84,2) immünreaktif evrede iken, üçü (%15,8) immüntoleran evredeydi. Histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skoru (ortalama±SS) sırasıyla 5,9±2,6 ve 2,68±1,94 idi (Tablo 1).

Toplam 36 hastaya (%24) HBV enfeksiyonuna yönelik tedavi verilirken 114 hastaya (%76) herhangi bir tedavi verilmedi. Ortalama yaş, ALT, AST, HBVDNA (log) düzeyi, bulaş şekli, HAI ve fibrozis skoru tedavi alan ve almayan hastalarda karşılaştırıldığında ALT (124,22±123,18 U/L), AST (72,24±73,11 U/L), HBVDNA log düzeyi (8,00±1,62) tedavi alanlarda almayanlara göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). Ayrıca dikey bulaş olanlarda tedavi başlanma oranı daha yüksekti (p=0,009). Grupların karşılaştırılmasında sayısal verilerde normal dağılım gösteren değişkenler için Bağımsız İki Örnek t Testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı (Tablo 2). Hastaların 27'sine (%75) 2008 yılı ve öncesinde tedavi başlanırken sadece dokuzuna (%25) 2009 yılı ve sonrasında tedavi başlandı. Tedavi verilen hastaların 16'sına (%44) biyopsi yapılırken, 20 (%56) hastaya biyopsi yapılmadan tedavi başlandı. Tedavi verilen hastaların ortalama HAI ve fibrozis skoru sırasıyla 6,33±2,51 ve 2,87±2,06 idi.



Şekil 1. Hepatit B virüsü enfeksiyonu olan hastaların seyri

Tedavi verilen hastaların 29'una (%80,5) lamivüdin (4 mg/kg/gün), üçüne (%8,3) aynı doz IFN- α (haftada üç gün 6 MU/m²), dördüne (%11,2) hem IFN- α hem de lamivüdin (tamamlayıcı tedavi) verildi. İnterferon- α altı ay süreyle verilirken, lamivüdin en az bir yıl verildi ve antiHBe serokonversiyonu sağlandıktan sonra altı ay daha devam edildi. Tamamlayıcı tedavide IFN- α altı ay süreyle ve aynı zamanda lamivüdin tedavisi verildi. Ortalama lamivüdin tedavi süresi 30,05±15,55 aydı (12-60 ay). Tedavi verilen 36 hastanın 26'sında (%72,2) tedaviye yanıt alınırken, 10'unda (%27,8) yanıt alınmadı. Tedaviye yanıt verme süresi 24,23±15,23 aydı (6-50 ay). Yanıt alınan hastaların sekizinde (%22,2) biyokimyasal yanıt oluşurken, ikisinde (%5,6) serolojik yanıt, ikisinde (%5,6) virolojik yanıt, 12'sinde (%33,3) tam yanıt, ikisinde (%5,6) tam viral eradikasyon oluştu (Şekil 1). Bu hastaların 20'sinde (%76,9) kalıcı yanıt oluştu. Tedavi gruplarının demografik, laboratuvar, histolojik özellikleri ve tedaviye yanıtları Tablo 3'te gösterilmiştir. Grup-

Tablo 3. Tedavi gruplarının özellikleri ve tedaviye yanıtları

	Lamivüdin (n=29)	IFN- α (n=3)	Tamamlayıcı tedavi (n=4)
Yaş (yıl), Ort. \pm SS	14,93 \pm 2,95	13,33 \pm 5,50	15,75 \pm 1,89
Cinsiyet (Erkek), n (%)	17 (58,6)	2 (66,6)	2 (50)
ALT (U/L), Ort. \pm SS	134,34 \pm 132,84	96,00 \pm 6,00	54,66 \pm 30,28
AST (U/L), Ort. \pm SS	77,22 \pm 79,46	57,33 \pm 36,35	42,33 \pm 10,96
HBVDNA (log IU/mL), Ort. \pm SS	7,98 \pm 1,72	7,06 \pm 1,13	8,80 \pm 1,15
HAI skoru, Ort. \pm SS (n)	5,58 \pm 2,53	9,00 \pm 1,41	4,60 \pm 2,82
Portal fibrozis skoru, Ort. \pm SS	2,42 \pm 1,31	3,50 \pm 0,70	5,00 \pm 5,65
Bulaş şekli, n (%)			
Dikey	12 (41,3)	0 (0,0)	1 (25,0)
Yatay	12 (41,3)	2 (66,6)	2 (50,0)
Bilinmiyor	5 (17,4)	1 (33,4)	1 (25,0)
Tedaviye yanıt var, n (%)	19 (65,5)	3 (100)	4 (100)
Tedaviye yanıt şekli, n (%)			
Biyokimyasal yanıt	7 (36,8)	0 (0,0)	1 (25)
Serokonversiyon	1 (5,2)	1 (33,3)	0 (0,0)
Virolojik yanıt	2 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tam yanıt	8 (42,4)	1 (33,3)	3 (75)
Tam viral eradikasyon	1 (5,2)	1 (33,3)	0 (0,0)

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; HBV: hepatit B virüsü; DNA: deoksiribonükleik asit; HAI: hepatit aktivite indeksi indeksi; Ort. \pm SS: ortalama \pm standart sapma

lar arasında tedavi öncesi yaş, laboratuvar değerleri (ALT, AST ve HBV DNA) ve histolojik değerlendirme (HAI ve portal fibrozis skoru) arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans analizi kullanıldı. Gruplar arasında tedavi öncesi demografik özellikler, laboratuvar değerleri ve histolojik değerlendirme ile tedaviye yanıtları arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). Biyopsi yapıp tedavi verilenler ile biyopsi yapılmadan tedaviye başlanan hastaların tedavi yanıtlarında fark olmadığını gördü ($p=0,111$).

Tedavisiz izlenen immüntoleran hastaların ($n=55$) dördünde (%7,2) kendiliğinden HBeAg serokonversiyonu oldu. Bu hastaların ortalama serokonversiyon gelişme süresi 2,50 \pm 1,91 yıl (1-5 yıl) idi (Tablo 4).

İzlem süresince hastalarımızın hiçbirinde hepatoselüler kanser ve HBV'ye bağlı ölüm gelişmedi.

Tartışma

Hepatit B virüsü tüm dünyada çocuklarda ve ergenlerde akut ve kronik karaciğer hastalığına neden olmaktadır. Çocukluk dönemindeki enfeksiyon yaşamın ilerleyen döneminde dekompanse karaciğer hastalığı, siroza bağlı artmış hastalık ve ölüm ile hepatoselüler karsinomayla ilişkilidir.

Hepatit B virüsü enfekte kan ya da vücut sıvıları ile parenteral temas (perkutan), cinsel temas, enfekte anneden yenidoğana bulaşma, enfekte kişilerle cinsellik icermeyen yakın temas ile bulaşır (5, 6). Ülkemizde Canpolat ve ark. (9) 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada çocuk hastalarda doğum öncesi bulaş (%43,9) daha ön planda saptanmıştır. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde doğum öncesi bulaş daha sık saptandı (%57,3). Ancak ilerleyen yıllarda aşılama programı etkisi ile ülkemizde doğum öncesi bulaş oranında azalma olması beklenmektedir.

Hastalarımızın önemli bir kısmını inaktif taşıyıcılar (%39,3) oluşturmaktadır. Farklı ülkelerden yapılan çalışmalar sonucunda inaktif taşıyıcılarda kronik aktif hepatit ve siroz sıklığı sırasıyla %1,6 ve %0,7 olarak bulunmuştur ve bu hastalarda ağır karaciğer hastalığı gelişiminin nadir olduğu görülmüştür (10, 11). Bizim inaktif taşıyıcı olan hiçbir hastamızda siroz veya ağır karaciğer hastalığı gelişimi olmamıştır. Hastalarımızın %40,7'si immüntoleran evredeydi. İmmün sistemin olgunlaşmadığı bu evrede HBV yüksek oranda çoğalmakta, ancak karaciğerde nekroenflamasyon ve fibroz gelişmemektedir (12). İmmün sistem olgun hale geldikçe genellikle ergenlik döneminde veya erişkin yaşlarda HBV antijenlerine karşı immün yanıt gelişir ve hepatoselüler hasar oluşmaya başlar (13). Bu evreye immünreaktif evre denir. Bu dönemde bazı hastalar tamamen bulgusuz olabilirken bazı hastalar akut

Tablo 4. Kendiliğinden serokonversiyon gelişen hastaların demografik ve laboratuvar bulguları

	Birinci hasta	İkinci hasta	Üçüncü hasta	Dördüncü hasta
Cinsiyet	Kız	Erkek	Erkek	Erkek
Yaş (yıl)	12	3	7	10
Bulaş şekli	Yatay	Dikey	Bilinmiyor	Bilinmiyor
ALT (U/L)	19	14	65	19
AST (U/L)	21	76	60	28
HBVDNA log (IU/mL)	3,56	7,27	6,78	2,62
Serokonversiyon süresi (yıl)	1	5	1	3

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; HBV: hepatit B virüsü; DNA: deoksiribonükleik asit; HAI: hepatit aktivite indeksi

hepatiti taklit eden ve hatta fulminan karaciğer yetersizliğine gidebilen ataklar geçirebilirler (14). Bu hastalarda ilerleyen dönemlerde siroz ve hepatoselüler kanser gelişebilir (15). Çalışmamızda immünreaktif evredeki hastalar en az oranda bulunmaktaydı ve izlemlerinde hiçbirinde siroz veya hepatoselüler kanser gelişmemiştir.

Hepatit B enfeksiyonu tedavisi başlamadan önce karaciğer biyopsisi yapılması önerilmekle birlikte, girişimsel bir işlem olması ve tedavi kararını etkilemediği gerekçesiyle biyopsi yapılmasının gerekli olmadığı görüşü de bulunmaktadır (16-18). Alanin aminotransferaz düzeyi normalin iki katından yüksek olan ve serum HBVDNA'sı 20 000 IU/mL üzerinde olan HBeAg pozitif hastalarda karaciğer biyopsisi olmadan tedaviye başlanabileceği belirtilmiştir (16). Bu hastalarda karaciğer biyopsisi ek faydalı bilgi sağlayabilir, ancak tedavi kararını değiştirmez. Karaciğer biyopsisi yapılmadan tedavi başlanan hastalarda fibrozun derecesini tahmin etmek ve siroz varlığını doğrulamak ya da dışlamak için girişimsel olmayan bir yöntemin kullanılması faydalı olabilir. Bölümümüzde biyopsi yapıp tedavi verilenler ile biyopsi yapılmadan tedaviye başlanan hastaların tedavi yanıtlarında fark olmadığı görüldü.

Bir nükleozit analogu olan lamivüdin kronik HBV tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Jonas ve ark. (19) çalışmasında lamivüdin tedavisi alan hastalarda HBeAg ve HBVDNA kaybı %23 olarak saptanmıştır (20). Canpolat ve ark. (9) çalışmasında lamivüdin verilen Türk çocuklarda %39,3 oranında HBeAg, %50 oranında HBVDNA kaybı saptanmıştır. Çalışmamızda lamivüdin tedavisi verilen çocukların %65,6'sı tedaviye yanıt verdi. Bu hastaların %34,4'ünde tam yanıt, %17,2'sinde biyokimyasal yanıt gelişirken %6,8'inde virolojik yanıt ve birer hastada da (%3,4) serolojik yanıt ve tam viral eradikasyon gelişti. Lamivüdin verilen hastaların %34,4'ü tedaviye yanıt vermedi. Lamivüdin kullanım süresi tedaviye yanıt veren hastalarda daha kısa (28,15±13,75 ay) olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kuloğlu ve ark. (21) çalışmasında lamivüdin ile ortalama 18 aylık tedavinin yeterli olabileceği belirtilmiştir. Jonas ve ark. (22) ise lamivüdinin üç yıla kadar güvenle kullanılabilirliğini göstermişlerdir. Lamivüdin teda-

visine yanıt vermeyen hastalarımızın hiçbirinde lamivüdin direncine yönelik genetik çalışma yapılmadı. Lamivüdin tedavisine yanıt vermeyen bir hastaya tenofovir tedavisi başlandı. Ancak hastaya tedavi başlanmasının ardından erişkin yaş grubuna girdiği için izlemimizden çıktı. Kronik HBV enfeksiyonu olan çocukların tedavisinde kullanılan diğer bir ajan IFN- α 'dır. Türk çocuklarında yapılan çalışmalarda IFN- α tedavisiyle HBeAg kaybı %26-69, HBVDNA kaybı %26-61,5 oranında olduğu görülmüştür (9, 23). Türkiye'de gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada toplam 182 çocuk hasta üç gruba ayrılmış, birinci gruba sadece 10 MU/m² dozunda IFN- α altı ay süreyle uygulanmış, ikinci gruba 5 MU/m² dozunda IFN- α ile birlikte lamivüdin 4 mg/kg/gün dozda 12 ay süreyle, üçüncü gruba 10 MU/m² dozunda IFN- α ile birlikte lamivüdin 4 mg/kg/gün dozda 12 ay süreyle uygulanmıştır. Sonuç olarak tamamlayıcı tedavinin tek başına IFN- α tedavisine üstünlük sağlamadığı sonucuna ulaşılmıştır (24). Türkiye'de yapılan çok merkezli diğer bir çalışmada 177 kronik HBV'li çocuk hastaya iki farklı rejim halinde IFN- α ve lamivüdin tamamlayıcı tedavi uygulanmıştır (25). Bir gruba iki ajan birlikte başlanmış, IFN- α 9 MU/m² dozunda altı ay süreyle, lamivüdin ise yanıt elde edilinceye kadar verilmiştir. Diğer gruba ise önce lamivüdin başlanmış, iki ay sonra yine aynı doz ve sürede IFN eklenmiştir. Tedaviye yanıt birinci grupta %55,3, ikinci grupta ise %27,6 bulunmuştur. Selimoğlu ve ark. (26) ise standart doz IFN- α ve lamivüdin birlikteliği ile tedaviye yanıt oranını %61,5 gibi yüksek bir oranda bulmuşlardır. Dikici ve ark. (23) çalışmasında bir hasta grubuna 12 ay süreyle 10 MU/m² IFN- α ve eş zamanlı 4 mg/kg/gün lamivüdin 12 ay süreyle, diğer gruba 12 ay süre ile 10 MU/m² IFN- α vermişlerdir. Tedavi sonunda ALT düzeyinin normal sınırlara gelmesi ve HBVDNA kaybı yönünden birliktelik grubunu daha başarılı bulmuşlar ancak tedavi bitiminden altı ay sonra kalıcı yanıt yönünden gruplar arasında anlamlı fark olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızda tedavi gruplarının tedaviye yanıt verme oranları arasında anlamlı fark bulunmadı.

İmmüntoleran çocukların bağışıklık sistemi yeterince yanıt oluşturabilirse bağışıklık sistemi ile virüs arasında etkileşim sonucu enfekte karaciğer hücrelerinde hasar oluşmaya başlar. Karaciğer enzimleri yükselir, HBVDNA düzeyi düşer

veya negatifleşir, antiHBe serokonversiyonu gelişir. Sonrasında transaminazlar normal veya normale yakın düzeylere iner, hastalık inaktif taşıyıcılık dönemine girer (27, 28). Kendiliğinden HBeAg kaybı kronik enfekte çocuklarda yıllık %10-16 oranında görülürken, kendiliğinden HBsAg kaybı yıllık %0,6 oranında bildirilmektedir (27, 28). Selimoğlu ve ark. (26) çalışmasında kendiliğinden antiHBe serokonversiyonu %2,8 oranında saptanmıştır. Bizim tedavi vermeden izlediğimiz immüntoleran 55 hastanın izlem süresi 1-11 yıl arasında değişiyordu (5,80±4,92 yıl). Bu hastaların dördünde (%7,2) kendiliğinden antiHBe serokonversiyonu olurken, hiçbir hastamızda antiHBs serokonversiyonu gelişmedi.

İzlem süresince hiçbir hastamızda siroz, aktif hepatite ilerleme ve hepatoselüler kanser gelişimi olmadı. Ancak gerek olgu sayısı gerekse izlem süresinin kısa olması buna sebep olmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızın sınırlayıcı tarafı tedavi alan hasta sayısının az olmasıdır. Sonuç olarak kronik HBV enfeksiyonu karaciğer yetersizliği, siroz ve hepatoselüler kanser gelişimine yol açabilmesinin yanında, çocuklarda erişkinlerle karşılaştırıldığında daha selim seyirlidir. Ayrıca aşılama programları sayesinde ilerleyen yıllarda çocuklarda enfeksiyonun görülme sıklığında azalma olması beklenmektedir. Ancak tedaviye yanıt vermeyen olgularda farklı ilaçların kullanımı ile ilgili çalışmalara gereksinim vardır.

Etik Komite Onayı: Çalışma hastaların dosya kayıtları taranarak retrospektif olarak yapılmıştır. Bu nedenle etik kurul onayı bulunmamaktadır.

Hasta Onamı: Çalışma hastaların dosya kayıtları taranarak retrospektif olarak yapılmıştır. Bu nedenle hasta onamı bulunmamaktadır.
Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - U.E.A., M.Ç.; Tasarım - U.E.A., M.Ç.; Denetleme - U.E.A., M.Ç.; Kaynaklar - U.E.A., M.Ç.; Malzemeler - U.E.A.; Veri toplanması ve/veya işleme - U.E.A., M.Ç.; Analiz ve/veya yorum - U.E.A., M.Ç.; Literatür taraması - U.E.A., M.Ç.; Yazıyı yazan - U.E.A., M.Ç.; Eleştirel İnceleme - U.E.A., M.Ç.; Diğer - U.E.A., M.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study was conducted retrospectively by checking records of patients. Therefore, there is no ethics committee approval.

Informed Consent: The study was conducted retrospectively by checking records of patients. Therefore, there is no informed consent.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - U.E.A., M.Ç.; Design - U.E.A., M.Ç.; Supervision - U.E.A., M.Ç.; Funding - U.E.A., M.Ç.; Materials - U.E.A.; Data Collection and/or Processing - U.E.A., M.Ç.; Analysis and/or In-

terpretation - U.E.A., M.Ç.; Literature Review - U.E.A., M.Ç.; Writer - U.E.A., M.Ç.; Critical Review - U.E.A., M.Ç.; Other - U.E.A., M.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Kanra G, Tezcan S, Badur S. Hepatitis B and measles seroprevalence among Turkish children. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 105-10.
2. Kangin M, Turhanoglu M, Gülsün S, Cakabay B. Seroprevalence of hepatitis B and C among children in endemic areas of Turkey. *Hepat Mon* 2010; 10: 36-41.
3. Arabaci F, Demirli H. The seroprevalence of hepatitis A and B in children aged 6-10 years. *Turk J Infect* 2005; 19: 457-60.
4. Uçar B, Akgun Y, Akgun N. Seroepidemiology of hepatitis B in school children living in Eskisehir. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; 3: 60-4.
5. Ott JJ, Stevens GA, Wiersman GA. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B (HBeAg) prevalence estimates for all world regions. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 131. [CrossRef]
6. Popalis C, Yeung LTF, Ling SC, Ng V, Roberts EA. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in children: 25 years experience. *J Viral Hepat* 2013; 20: 20-6. [CrossRef]
7. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9. [CrossRef]
8. Maureen M, Jonas MD. Hepatitis B virus infection in children. *CLD* 2013; 2: 41-4.
9. Canpolat M, Arslan D, Soyuer I. Long term follow-up, treatment and prognosis of Chronic Hepatitis B patients in childhood. *Erciyes Med J* 2013; 35: 6-12. [CrossRef]
10. Manno M, Camma C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756-63. [CrossRef]
11. Popper H, Shafritz DA, Hoofnagle JH. Relation of the hepatitis B virus carrier state to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1987; 7: 764-72. [CrossRef]
12. Chen M, Sallberg M, Tuhung SN, Hughes J, Jones J, Milich Dr. Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins. *J Virol* 2005; 79: 3016-27. [CrossRef]
13. Tsai SL, Chen PJ, Lai MY, et al. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens: implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *J Clin Invest* 1992; 89: 87-96. [CrossRef]
14. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-8.
15. Liaw YF, Tsai SL. Pathogenesis and clinical significance of spontaneous exacerbations and remissions in chronic HBV infection. *Viral Hepatitis Rev* 1997; 3: 143-54.
16. European Association For The Study of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
17. Jonas MM, Block JM, Haber BA, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010; 52: 2192-205. [CrossRef]

18. Lebensztejn DM, Kaczmarek M, Sobaniec-Łotowska M, Barwijk-Machala M. Blind liver biopsy in children-diagnostic significance and complications in authors' own material. *Med Sci Monit* 2000; 6: 1155-8.
19. Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1706-13.
20. Koh H, Baek SY, Chung KS. Lamivudine therapy for Korean children with chronic hepatitis B. *Yonsei Med J* 2007; 48: 927-33.
21. Kuloğlu Z, Kansu A, Erden E, Girgin N. Efficacy of combined interferon alpha and long-term lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 457-63.
22. Jonas MM, Little NR, Gardner SD. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008; 15: 20-7.
23. Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, et al. Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lamivudine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone. *Pediatr Int* 2002; 44: 517-21.
24. Dikici B, Ozgenc F, Kalayci AG, et al. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 127-33.
25. Kansu A, Doğanci T, Akman SA, Artan R, Kuyucu N, Kalayci AG. Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2006; 11: 255-61.
26. Selimoğlu MA, Ertekin V, Karabiber H, Turgut A, Gürsan N. Treatment results of chronic hepatitis B in children: a retrospective study. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 360-6.
27. D'Antiga L, Aw M, Atkins M, et al. Combined lamivudine/interferon-alpha treatment in 'immuntolerant' children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatr* 2006; 148: 228-33.
28. Mieli-Vergani G, Vergani D. Treatment of hepatitis B virus in children: why, whom, how? *Indian J Gastroenterol* 2006; 25: 121-4.