



ORIGINAL  
INVESTIGATION  
ÖZGÜN  
ARAŞTIRMA

# Long Term Follow-Up, Treatment and Prognosis of Chronic Hepatitis B Patients in Childhood

*Çocukluk Çağı Kronik Hepatit B Olgularında Uzun Süreli İzlem, Tedavi ve Prognoz*

Mehmet Canpolat<sup>1</sup>, Duran Arslan<sup>2</sup>, Işın Soyuer<sup>3</sup>

ABSTRACT  
ÖZET

**Objective:** In this study, we aimed to retrospectively evaluate patients in terms of the treatment applied to them, their responses to treatment, factors affecting the response to treatment and complications of the disease.

**Materials and Methods:** A total of 89 patients included in the study were divided into five groups: those carrying hepatitis B virus, those receiving interferon treatment (IFN), those receiving lamivudine treatment (LAM), those receiving lamivudine and interferon treatment (IFN+LAM), and those with chronic hepatitis B but not receiving any medical treatment for this disease.

**Results:** The rate of full viral clearance was 6.7%. The full response rate was 53.8% in the IFN group, 39.3% in the LAM group, and 29.4% in the IFN+LAM group. There was a statistically significant relationship between the HBV DNA level at the time of treatment initiation and the response to treatment ( $p<0.05$ ). After five years of follow-up, it was found that one patient experienced hepatic failure and one patient experienced esophageal varices.

**Conclusion:** Complications associated with chronic HBV infection are rarely seen in the juvenile age group. Despite many treatment choices, only approximately one half of the patients show a full response to treatment.

**Key words:** Chronic hepatitis B, child, follow-up, treatment, prognosis

**Amaç:** Kronik Hepatit B enfeksiyonu tanısı ile tedavisiz en az beş yıl veya tedavi verildikten sonra en az iki yıl süreyle izlenmiş olan hastaların aldıkları tedavi, tedaviye yanıtları, tedaviye yanıtta etkili olan faktörler ve hastalığın komplikasyonları yönünden retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya alınan toplam 89 hasta; hepatit B taşıyıcısı, kronik B hepatitli interferon tedavisi alanlar, kronik B hepatitli lamivudine tedavisi alanlar, kronik B hepatitli interferon ve lamivudine tedavisi alanlar, kronik B hepatitli tedavi almamış olanlar olarak 5 gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Tam viral klirens oranı %6,7 idi. Tam yanıt oranı IFN grubunda %53,8, LAM grubunda %39,3, IFN+LAM grubunda %29,4 idi. Başvuru anında HBV DNA düzeyi ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel ilişki vardı ( $p<0,05$ ). Beş yıllık izlem sonucu 1 hastada hepatik yetmezlik, 1 hastada özefagus varisi izlendi.

**Sonuç:** Kronik HBV enfeksiyonuna ait komplikasyonlar çocukluk yaş grubunda seyrek olarak görülür. Tüm tedavi seçeneklerine rağmen hastaların yaklaşık yarısında tedaviye tam yanıt elde edilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik Hepatit B, çocuk, izlem, tedavi, prognoz

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Available Online Date  
Çevrimiçi Yayın Tarihi  
15.02.2013

Submitted/Geliş Tarihi  
09.08.2011

Accepted/Kabul Tarihi  
08.08.2012

**Correspondance/Yazışma**  
Dr. Mehmet Canpolat,  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye  
Phone: +90 352 207 66 66  
e.mail:  
dr.mehmetcanpolat@gmail.com

©Copyright 2013  
by Erciyes University School of Medicine - Available on-line at  
www.erciyesmedicaljournal.com  
©Telif Hakkı 2013  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Makale metnine  
www.erciyesmedicaljournal.com  
web sayfasından ulaşılabilir.

## Giriş

Hepatit oluşturan virüsler içinde oluşturdukları hastalıkların ciddiyeti açısından HBV, HCV ve HDV ayrı bir öneme sahiptir. Bu virüslerin oluşturduğu enfeksiyon asemptomatik enfeksiyondan hepatosellüler karsinomaya kadar ilerleyebilmektedir. Hepatit B virüs enfeksiyonu halen ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral hastalıkların başında gelmektedir (1, 2).

Çocuklarda kronik HBV enfeksiyonunda tedavi seçenekleri günümüzde esas olarak interferon alfa (IFN), Lamivudine (LAM) ve IFN+LAM kombinasyonudur. Hangi hastaya, hangi tedavinin uygulanacağı, tedaviye yanıt açısından pozitif ve negatif belirleyicilerin neler olduğu, bir tedaviye yanıtı olmayan hastada hangi alternatif tedavinin uygulanabileceği konuları halen çözüm beklemektedir (3).

Bu çalışmada; çocuklarda hepatit B enfeksiyonu açısından risk faktörlerinin, bulaş yollarının ve tedaviye yanıtı etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Gastroenteroloji-Hepatoloji Bilim dalında 7 Şubat 2008 tarih-2008/51 sayılı Akademik kurul kararı ve Tıp Fakültesi 19 Şubat 2008 tarih-2008/118 sayılı Etik kurul onayı ile yapıldı. Kronik Hepatit B enfeksiyonu tanısı ile Mart 1995-Ocak 2006 tarihleri arasında tedavisiz en az beş yıl veya tedavi verildikten sonra en az iki yıl süreyle izlenmiş olan hastane

**Tablo 1. Gruplara ait yaş ve cinsiyet dağılımı**

Değişken	Grup 1 (n=18)	Grup 2 (n=13)	Grup 3 (n=28)	Grup 4 (n=17)	Grup 5 (n=13)	p
Yaş*	9,69±3,67	9,48±4,06	7,42±4,00	8,87±4,57	7,38±3,60	p>0,05
Cinsiyet**	E: 12, K: 6	E: 8, K: 5	E: 21, K: 7	E: 11, K: 6	E: 8, K: 5	p>0,05
*Tek Yönlü Varyans Analizi ** $\chi^2$ testinin exact yönteminden elde edilen değer						

kayıtlarından verilerine ulaşılabilen yaşları 10 ay ile 17 yaş arasında değişen 89 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalara Kronik Hepatit B tanısı klinik, serolojik ve biyokimyasal incelemeler sonucunda konuldu. Çalışmaya alınan toplam 89 hasta 5 guruba ayrıldı. Hasta grupları 30 kişilik düşünülmesine karşılık takipsizlik nedeniyle elde kalan hastalarla çalışmaya devam edildi.

Grup 1'de toplam 18 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hepsi hepatit B taşıyıcısıydı ve herhangi bir antiviral tedavi almamışlardı. Grup 2'de 13 hasta çalışmaya alındı. Antiviral tedavi olarak 5 MU/m<sup>2</sup>/gün haftada 3 gün, 6 ay süre ile toplam 72 doz olacak şekilde IFN-alfa tedavisi almışlardı. Grup 3'te 28 hasta çalışmaya alındı. Antiviral tedavi olarak 3-4 mg/kg/gün maksimum 100 mg/gün ortalama 22,50 ay süre ile LAM tedavisi almışlardı. Grup 4'de 17 hasta çalışmaya alındı. Antiviral tedavi olarak 5 MU/m<sup>2</sup>/gün haftada 3 gün 6 ay süre ile toplam 72 doz olacak şekilde IFN-alfa ve 3-4 mg/kg/gün maksimum 100 mg/gün ortalama 24 ay süre ile LAM tedavisi almışlardı. Grup 5'de 13 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hepsi kronik hepatit B hastasıydı ve herhangi bir antiviral tedavi almamışlardı (Immüntoleran grup).

Tüm hastalara ait demografik veriler, hastalık süresi, başvuru, biyopsi öncesi, tedavi öncesi, izlemin veya tedavinin 3, 6, 9, 12, 18, 24. aylar, daha uzun süre takip edilenlerde ise 36, 48, 60. aylar ve izlem veya tedavi sonrası ALT değerleri ve HBV belirleyicileri, başlangıç HAI skoru, uygulanan tedavi, tedaviye yanıt durumları ve hastalığa ait komplikasyonlar kayıt edildi.

Hastaların izlemin veya tedavinin sonunda yanıtları; Biyokimyasal yanıt: ALT değerlerinin normal sınırlara dönmesi (<40 IU/L), Serokonversiyon: HBeAg'nin kaybolması ve Anti-HBe'nin oluşması, Virolojik yanıt: Serum HBV DNA düzeyinin amplifiye edilmemiş yöntemle saptanamayacak düzeye inmesi ve tedavi öncesi HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ve Anti-HBe oluşması, Tam yanıt: Biyokimyasal yanıt ve virolojik yanıt (serokonversiyon ve HBV DNA kaybı)'ın birlikte olması, Tam viral eradikasyon: Biyokimyasal yanıt, virolojik yanıt, HBeAg'nin kaybolması ve Anti-HBs'nin oluşması, Yanıtsızlık: ALT düzeyi yüksekliği ve HBV DNA pozitifliğinin devam etmesi, Nüks: Tedavi kesildikten 6 ay sonra ALT düzeyinin yükselmesi ve/veya HBV DNA pozitifleşmesi olarak değerlendirildi.

#### Verilerin İstatistiksel Analizi

Veriler SPSS 15,0 ve SigmaStat 3,5 İstatistik Paket Programları'nda değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler verildi. İki 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 içeren karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal Wallis Analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında beklenen değerler göz önüne al-

**Tablo 2. Tüm hastaların muhtemel bulaş yolları**

Bulaş yolu	Sayı (n)	Sıklık (%)
Ev içi temas/Horizontal	13	15,7
Transfüzyon	4	4,5
Cerahi Girişim/Diş çekimi	6	6,7
Perinatal bulaş*	40	43,9
Bilinmiyor	26	29,2
*Annede HBsAg pozitifliği perinatal bulaş olarak kabul edildi		

arak Kikare testinin exact yöntemi kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### Bulgular

Mart 1995-Ocak 2006 tarihleri arasında yaşları 10 ay ile 17 yaş arasında değişen (ort: 8,49±4,04), 29'u (%32,6) kız, 60'ı (%67,4) erkek olmak üzere hastane kayıtlarından verilerine ulaşılabilen 89 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu çalışmaya alınan tüm gruplara ait demografik (yaş ve cinsiyet) veriler Tablo 1'de toplu olarak görülmektedir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel fark bulunmamıştır (p>0,05). Hastaların %37,1'i ailede HBsAg pozitifliği nedeniyle tarama amacı ile başvurmuştu. Hastaların ikinci sıklıkta başvuru yakınması halsizlik ve iştahsızlık idi. Hastaların % 85,4'ünün fizik muayenesi normaldi. Çalışmaya alınan tüm hastaların muhtemel bulaş yolları Tablo 2'de görülmektedir. Hastaların %43,9'unda perinatal bulaş vardı.

İlaç yan etkileri yönünden gruplar değerlendirildiğinde lamuvudine ait herhangi bir yan etki gözlenmedi. Hastalarda IFN-alfa'ya ait yan etkiler gözlemlendi. Hasta gruplarında IFN-alfa tedavisine bağlı izlenen yan etkiler Tablo 3'te görülmektedir. Hastaların %76,7'sinde IFN-alfa tedavisine ait bir yan etki gözlemlendi. En sık gözlenen yan etki IFN-alfa tedavisinin başlangıcında hastaların tümünde görülen ancak tedavinin 1. ayından sonra %60'ında devam eden *flue like* olarak adlandırılan grip benzeri semptomlardı.

Tedavi gruplarında (Grup 2, 3, 4) 29 hastada %50'sinde serokonversiyon gözlemlendi. Grup 1'deki hastaların başvuru anında hepsinde serokonversiyon vardı. Grup 5'deki hastaların hiçbirinde serokonversiyon gözlenmedi. Serokonversiyon oranları Grup 2'de %69,2 Grup 3'de %42,9 Grup 4'de %64,7 idi. En yüksek serokonversiyon oranı Grup 2'de idi. Tedavi grupları arasında en düşük serokonversiyon oranı Grup 3'de idi. Serokonversiyon yönünden tedavi grupları arasında istatistiksel bir fark yoktu (p>0,05).

Grup 5'de 4 hastada biyokimyasal ıyleşme gözlenirken, 9 hastada takip süresince bir değişiklik olmadı. Hiçbir hastada serokonversiyon ve HBV DNA kaybı izlenmedi. Taşıyıcı olarak takip edilen hastalar-

da ise herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Tedavi gruplarında (Grup 2, 3, 4) 23 (%39,7) hastada tam yanıt vardı. Tedavi grupları içinde en yüksek tam yanıt oranı Grup 2'de %53,8 idi. Grup 3'de tam yanıt oranı %39,3 idi. En düşük tam yanıt Grup 4'de idi (%29,4).

Tedavi gruplarında (Grup 2, 3, 4) 8 (%13,8) hastada nüks izlendi. Tedavi gruplarında en yüksek nüks oranı Grup 4'de %29,4 (5 hastada), Grup 3'de %10,7 (3 hastada) idi. Tedavi gruplarında 13 hasta (%22,4) tedaviye yanıtız idi. Tedavi gruplarının tedaviye yanıtları Tablo 4'de görülmektedir.

Tedaviye tam yanıtı etkileyen faktörler Tablo 5'de görülmektedir. Grup 1 ve 5 çıkarıldığında kalan 58 hastanın 23'ünde (%39,7) tedaviye tam yanıt vardı. Otuz beş (%60,3) hastanın tedaviye tam yanıtı yoktu. Grup 2, 3 ve 4'deki hastaların 18'i (%45) kız, 40'ı (%55) erkek idi. Erkek hastaların %42,5, kız hastaların %33,3 oranında tedaviye tam yanıtı vardı. Tedaviye tam yanıt oranı erkeklerde daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Tedaviye tam yanıt veren 23 hastanın yaş ortalaması  $7,70\pm 3,68$ , tam yanıt vermeyen 35 hastanın yaş ortalaması  $8,76\pm 4,57$  idi. Tedaviye tam yanıt ile yaş arasında istatistiksel bir ilişki yoktu ( $p>0,05$ ). Tedaviye tam yanıt veren hastaların tedavi öncesi ALT değeri daha yüksekti ancak başvuru ve tedavi öncesi ölçülen ALT değerleri ile tedaviye tam yanıt arasında istatistiksel ilişki yoktu ( $p>0,05$ ). Tedaviye tam yanıt veren hastaların HAI skoru daha yüksekti ancak HAI skoru ve kronisite (evre) ile tedaviye tam yanıt arasında istatistiksel ilişki yoktu ( $p>0,05$ ). Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi ile tedaviye tam yanıt arasında istatistiksel ilişki vardı ( $p<0,05$ ). Tedavi veya izlemin 3. ayındaki ve daha sonraki HBV

DNA düzeyi ile tedaviye tam yanıt arasında anlamlı istatistiksel ilişki vardı ( $p<0,001$ ). Tedaviye tam yanıt ile hastanın kullandığı ilaç arasında ilişki yoktu ( $p>0,05$ ). Tedaviye tam yanıt veren hastaların 5'i (%21,7) ev içi horizontal bulaş, 1'i (%4,4) transfüzyon, 2'si (%8,7) cerrahi girişim veya dış çekimi sonrası, 7'si (%30,4) perinatal bulaş idi. Sekiz (%34,8) hastanın muhtemel bulaş yolu bilinmiyordu. Tedaviye tam yanıt vermeyen hastaların 3'ü (%8,6) ev içi horizontal bulaş, 3'ü (%8,6) transfüzyon, 2'si (%5,7) cerrahi girişim veya dış çekimi sonrası, 20'si (%57,1) perinatal bulaş idi. Yedi hastanın (%20,0) muhtemel bulaş yolu bilinmiyordu. Perinatal bulaş olan hastaların %74,0'ü ve transfüzyonla bulaş olanların %75,0'ünde tam cevap yoktu.

## Tartışma

Bu çalışmaya dahil edilen 89 hastanın 29'u (%32,6) kız, 60'ı (%67,4) erkek idi. Bu bulgu, kronik HBV enfeksiyonunun erkeklerde daha fazla görülmesi ile ilişkili veriler ile paralellik göstermektedir (4-7). Erkeklerde daha fazla kronikleşme, HBV S geni üzerinde bulunan *glucocorticoid-responsive element* (GRE) denilen bir genom bölgesinin etkinliğine bağlanmaktadır (7). Glukokortikoid varlığında gen ekspresyonu 5 kata varan oranlarda artmaktadır. Glukokortikoidler HBV ile infekte hastalarda *in vivo* HBsAg düzeyini artırırlar. Bu mekanizmanın, HBV'nin cinsiyete dayalı farklı davranış kalıbının bir bölümünü açıklayabileceği ileri sürülmektedir (7-9).

Hepatit B virüs enfeksiyonunun en önemli rezervuarı kronik HBV taşıyıcılarıdır. Taşıyıcılar veya akut hastalık geçiren kişiler hastalığın bulaşmasında etkilidir. Hepatit B virüsünün bulaşmasında mevsim ve yaş faktörleri rol oynamaz. Enfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların da önemi yoktur, çünkü fekal-oral yol ile bulaşmaz. Oral yol ile ancak hasarlanmış oral mukozaya kan veya kan ürünlerinin temas etmesi ile bulaşma olabilir. HBV'nin 4 ana bulaşma paterni vardır: infekte kan yada vücut sıvıları ile parenteral temas (perkutan), cinsel temas, infekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal), infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) yolu ile bulaşır. Bunlar içerisinde perinatal bulaş en sık gözlenen bulaş yoludur (10-13).

Bu çalışmada Perinatal bulaş hastalarımızın %43,9'unda saptandı. 26 hastanın (%29,2) bulaş yolu tespit edilemedi. Çalışma grubunda literatür ile uyumlu şekilde perinatal bulaş daha ön plandaydı (4, 6-8).

**Tablo 3. Hastalarımızda izlenen ilaç yan etkileri**

İlaç yan etkisi	Grup (n, grup içi %)				Toplam (n, %)	
	2		4		n	%
Flue like	8	61,5	10	58,8	18	60,0
Halsizlik	2	15,4			2	6,7
Saç dökülmesi	-	-	1	5,9	1	3,3
Trombositopeni	-	-	2	11,8	2	6,7
Yok	3	23,1	4	23,5	7	23,3

**Tablo 4. Gruplardaki hastaların tedavi yanıtları**

Tedaviye yanıt	Grup (n, grup içi %)						Toplam (n, %)		*p
	2		3		4		n	%	
Biyokimyasal yanıt	1	7,7	4	14,3	1	5,9	6	10,3	
Tam yanıt	7	53,8	11	39,3	5	29,4	23	39,7	
Yanıtsızlık	3	23,1	7	25,0	3	17,6	13	22,4	$p>0,05$
Nüks	-	-	3	10,7	5	29,4	8	13,8	
Biyokimyasal yanıt ve serokonvesiyon	1	7,7	2	7,1	3	17,6	6	10,3	
Serokonversiyon-Virolojik yanıt	1	7,7	1	3,6	0	0,0	2	3,5	

\* $\chi^2$  testinin exact yönteminden elde edilen değer

**Tablo 5. Tedaviye tam yanıtı etkileyen faktörler**

Değişken	Tedaviye tam yanıt var: n=23	Tedaviye tam yanıt yok: n=35	p
Yaş (yıl)	7,70±3,68	8,76±4,57	>0,05 <sup>c</sup>
Cinsiyet (kız/erkek)	6/17	12/23	>0,05 <sup>a</sup>
Perinatal bulaş (n)	7	20	<0,05 <sup>a</sup>
Başvuru ALT değeri (IIU/L)	95,00 (12-1217)	77,00 (19-1405)	>0,05 <sup>b</sup>
Tedavi öncesi ALT değeri (IIU/L)	95,00 (14-477)	69,00 (12-578)	>0,05 <sup>b</sup>
HAİ	Skor (min-max)	5,00 (2-9)	>0,05 <sup>b</sup>
	Evre (min-max)	1,00 (0-3)	>0,05 <sup>b</sup>
Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi (kop/mL): n (%)	negatif	-	-
	<10 <sup>4</sup>	1 (4,4)	1 (2,9)
	10 <sup>4</sup> -10 <sup>8</sup>	5 (21,7)	1 (2,9)
Tedavinin 3. ayındaki HBV DNA düzeyi (kop/mL): n (%)	>10 <sup>8</sup>	17 (73,9)	33 (94,2)
	negatif	10 (43,5)	5 (14,3)
	<10 <sup>4</sup>	2 (8,7)	4 (11,4)
	10 <sup>4</sup> -10 <sup>8</sup>	6 (26,1)	1 (2,9)
Tedavi şekli: n (%)	>10 <sup>8</sup>	5 (21,7)	25 (71,4)
	IFN	7 (53,8)	6 (46,2)
	LAM	11 (39,3)	17 (60,7)
	IFN-LAM	5 (29,4)	12 (70,6)

<sup>a</sup>χ<sup>2</sup> testinin exact yönteminden, <sup>b</sup>Mann-Whitney U testinden ve <sup>c</sup>Bağımsız iki örnek t testinden elde edilen anlamlılık değerleri

Kronik HBV doğal gidişinde kendiliğinden (spontan) serokonversiyon görülebileceği gibi, yeniden alevlenme, siroza ve HCC'ye ilerleme gibi komplikasyonlarda görülebilir (14). Kronik HBV enfeksiyonu olgularının önemli bir kısmını oluşturan asemptomatik taşıyıcıların karaciğer biyopsilerinde normal yada normale yakın bulgular elde edilmekte, ileriye dönük takiplerinde ise iyi bir prognoza sahip oldukları bildirilmektedir (15). Popper ve arkadaşları (16) değişik ülkelerden yapılan araştırmaları incelediklerinde, asemptomatik taşıyıcıların histolojik analizlerinde kronik aktif hepatit ve siroz sıklığının sırasıyla %1,6 ve %0,7 oranında olduğunu gözlemlemişler ve asemptomatik taşıyıcılık durumunda ağır karaciğer hastalığı gelişiminin oldukça düşük olduğu sonucuna varmışlardır.

Ülkemizde yapılan araştırmada ise Ökten ve arkadaşları (17) 372 olgudan oluşan serilerinde ağır karaciğer hastalığı gözlemlememişlerdir.

Son yıllarda bu konuda çocuklar üzerinde yapılmış klinik çalışmalarda vardır. Iorio ve arkadaşları (18) kronik hepatit B hastası 108 çocuğu 24 yıl süre ile gözlemlemişlerdir. Hiç bir çocukta son dönem karaciğer hastalığı ve HCC gözlemlememişlerdir.

Zacharakis ve arkadaşlarının (19) 173 çocuk hastayı içeren geniş kapsamlı çalışmalarında hastaları 12 yıl süre ile izlenmişlerdir. Bu süre sonunda bir hastada siroz, bir hastada da HCC gözlediklerini rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada Grup 1'deki 18 hasta HBsAg taşıyıcısı idi. Takip süresince hastalarımızda siroz, HCC ve aktif hepatite ilerleme gözlemedik. Hiçbir hastanın takibinde HDV süperenfeksiyonu gelişmedi. Hastala-

rımızın hiçbirinde HBsAg kaybı gözlenmedi. Hastalarımızın hiçbirinde hepatoselüler karsinom gözlenmemesine karşın gerek vaka sayısı gereksede takip süresi sağlıklı bir değerlendirmeyi engellemektedir.

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ajanlar IFN-alfa ve nükleozid analoglarıdır. Nükleozid analoglarından çocuklarda tek ruhsat almış olan LAM dir (20-22).

Avrupa'da kronik HBV'li çocuklarda yapılmış çalışmalarda HBV DNA ve HBeAg kaybı ile IFN tedavisine yanıt oranı %20-58 arasında gerçekleştiği görülmüştür. Enfeksiyonun perinatal dönemde alındığı Asyalı çocuklarda ise bu oranın daha düşük (%3-17) olduğu saptanmıştır (23). Ülkemizde Sokal'ın (24) 144 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada IFN tedavisi ile HBeAg ve HBV DNA kaybının %26, kontrol grubunda ise %11 olduğu gösterilmiştir. Dikici ve arkadaşları (25) yüksek doz IFN'nin 12 ay kullanımı ile tedavi sonunda tam yanıt oranı %30,7 bulunmuştur.

Bu çalışmada IFN ile tedavi edilen hasta grubunda HBeAg kaybı %69,2, HBV DNA kaybı %61,5, tam yanıt %53,8 oranında izlendi. Bu çalışma prospektif bir çalışma olmadığı için hastaların seçimi ve özellikleri diğer çalışmalar ile kıyaslandığında uygun olmayabilir. Ayrıca bu gruptaki hastaların başvuru ALT değerlerinin yüksek, HBV DNA düzeylerinin genelde orta veya düşük düzeyde olması ayrıca HAİ'lerin diğer gruplara göre ılımlı yüksek olması cevap oranını olumlu yönde etkilemiş olabilir.

Asyalı ve Avrupalı kronik HBV'li hastaların tedaviye yanıtına bakıldığında Avrupalı hastalarda tedaviye yanıtın biraz daha yüksek

olduğunu görmekteyiz. Bu da Asyalı ve Avrupalı kronik HBV'li hastaların HBV enfeksiyonunun doğal gidişinin farklı olmasından, Asyalı hastaların HBV'yi perinatal, Avrupalı hastaların ise perkutan veya cinsel temas sonucunda almasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Alfa IFN genellikle iyi tolere edilmekle birlikte yan etkilere sahiptir (21, 22). Iorio ve arkadaşları (26) kronik B hepatitli 94 çocuğa 3-12 ay süre ile 3-10 MÜ IFN-alfa tedavisi ile gelişen yan etkileri araştırmışlardır. Bu çalışmada tüm hastalarda IFN tedavisinin en az bir yan etkisi görülmüş, hastaların %80'inde 5'den fazla hayatı tehdit etmeyen yan etki saptanmıştır. Hastaların tümünde geçici grip benzeri sendrom IFN enjeksiyonundan 2-6 saat sonra görülmüş ve tedavinin 4. haftasından itibaren görülme oranı azalmıştır. Saç dökülmesi tedavinin 6. ayından sonra ortaya çıkmıştır. Nörolojik incelemeleri tamamen normal olan 2 hastada febril konvülsiyon görülmüştür. Tedavi sırasında hastaların %30'unda iştahın azalmasına bağlı geçici kilo kaybı saptanmıştır. Hastaların %52'sinde genellikle tedavinin ilk 3 ayında görülen nötropeni saptanmıştır.

Kansu ve arkadaşlarının (27) yapmış olduğu çalışmada grip benzeri sendromun hastaların %100'ünde, kemik iliği baskılanmasının %1'inde, otoimmün komplikasyonların %1'inde, nörolojik (febril konvülsiyon) yan etkilerin ise %2'sinde görüldüğü, enfeksiyon ve psikiyatrik komplikasyonların ise oluşmadığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada IFN tedavisini monoterapi veya kombine tedavi şeklinde alan tüm hastalar değerlendirildiğinde IFN'dan birkaç saat sonra ateş ve kırgınlık gibi grip benzeri sendrom bulguları başlangıçta hastaların tümünde görülmesine rağmen tedavinin 1. ayından sonra 18 hastada (%60) gözlenmiştir. IFN'nun oluşturabileceği geç yan etkilerden trombositopeni 2 hastada (%6,7), saç dökülmesi 1 hastada (%3,3) gözlemlendi. Bu sonuçlar çocuk yaş grubunda IFN'nun iyi tolere edildiğini göstermiştir.

İnterferon tedavisi ile olguların yaklaşık 1/3'ünde yanıt alınması, immüntoleran hastalarda kullanılmaması nedeniyle yeni tedavi arayışlarına girilmiştir. Bir nükleozid analogu olan LAM, HIV'li hastaların tedavisi için kullanılırken HBV'ye karşı da etkin olduğu fark edilmiş ve kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda denemeye başlanmıştır. Jonas ve arkadaşlarının (28) yaptığı çalışmada 191 hasta plasebo grubu ve LAM grubu olarak ikiye ayrılmış, 1. yıl sonunda HBeAg ve HBV DNA kaybı LAM grubunda %23, plasebo grubunda %13 oranında bulunmuştur. Başlangıç ALT değeri ve karaciğer HAI puanlaması yüksek olan hastaların LAM'e daha iyi yanıt verdiği belirtilmiştir.

Liberek ve arkadaşları (29) IFN tedavisine cevap vermeyen kronik HBV'li 53 çocukta LAM tedavisi kullanmışlar ve %28,3 oranında serokonversiyon elde etmişler ve ilaca ait bir yan etki gözlememişlerdir. LAM'nin IFN'a cevapsız hastalarda kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Koh ve arkadaşları (30) 60 Koreli çocuğu içeren çalışmalarında ALT normalizasyonunu %80, serokonversiyonu %60, HBV DNA kaybını %68.8 olarak gözlemişlerdir. Tedavi öncesi ALT düzeyinin serokonversiyon ve HBV DNA kaybında belirleyici olduğunu belirtmişlerdir. Jonas ve arkadaşları (28) kronik HBV'li 151 çocuğu 3 yıl süreyle LAM ile tedavi etmişler ve LAM'e ait bir yan etki gözlememişlerdir. Tedavisi sonrası serokonversiyon oranını %82 olarak tespit etmişlerdir.

Gerek erişkinlerde gerekse çocuklarda LAM kullanımı ile önemli bir yan etki görülmemektedir (28). LAM genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilen bir ilaç olup bazen hafif şiddette iştahsızlık, bulantı, kusmaya neden olmaktadır (31).

Bu çalışmada LAM verilen grupta %39,3 HBeAg, %50 oranında HBV-DNA kaybı gözlenmiştir. Hastalar ortalama 22,50 ay (6-72 ay) süre ile LAM tedavisi almışlar ve ortalama 74 ay (48-138 ay) izlenmişlerdir. LAM ile ilişkili bir yan etkiye rastlanmadı.

Tek başına LAM kullanımının IFN sonuçlarına benzerlik göstermesi nedeni ile her iki ilacın farklı etki mekanizmalarından yararlanılarak kombine tedavi rejimleri denenmeye başlanmıştır.

Dikici ve arkadaşlarının (32) Türk çocuklarında IFN-LAM kombine tedavisinin etkinliğini araştırdığı bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış, birinci gruba kombine tedavi 6 ay süreyle uygulanırken ikinci gruba 12 ay süreyle verilmiştir. Yüksek doz IFN (10 MÜ/m<sup>2</sup>) kullanılmış ve tedavi bitiminden 6 ay sonra hastalar değerlendirildiğinde Anti-HBe serokonversiyonunun yanı sıra ALT'nin normale gelmesi ve HBV DNA'nın negatifleşmesi değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Türkiye'de gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada tek başına IFN ile IFN+LAM kombinasyonunun etkinliği çocuklarda karşılaştırılmıştır. Toplam 182 çocuk hasta üç gruba ayrılmış, birinci gruba sadece 10 MÜ/ m<sup>2</sup> dozunda IFN 6 ay süreyle uygulanmış, diğer iki gruba ise 5 MÜ/m<sup>2</sup> dozunda IFN ile birlikte LAM 4 mg/kg/gün dozda 12 ay süreyle uygulanmıştır. Kombine tedavi iki farklı rejim halinde uygulanmıştır. Sonuç olarak kombine tedavinin tek başına IFN tedavisine üstünlük sağlamadığı sonucuna ulaşılmıştır (33).

Kansu ve arkadaşlarının (34) Türk çocuklarında gerçekleştirdiği çok merkezli bir başka çalışmada 177 kronik HBV'li çocuk hastaya iki farklı rejim halinde IFN+LAM kombine tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmada gruplardan birine iki ajan birlikte başlanmış, IFN 9 MÜ/ m<sup>2</sup> dozunda 6 ay süreyle uygulanmış, LAM ise yanıt elde edilinceye dek sürdürülmüştür. İkinci grup hastaya ise önce LAM başlanmış, 2 ay sonra yine aynı doz ve sürede IFN eklenmiştir. Tedaviye yanıt birinci grupta %55,3, ikinci grupta ise %27,6 bulunmuştur.

Selimoğlu ve arkadaşları (35) 6 ay standart doz IFN'ye 12 ay LAM eklenmesi ile tam yanıt oranını %40 olarak bulmuşlardır.

Dikici ve arkadaşları (25) 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları iki gruba ayırmış birinci gruptaki hastalara 12 ay süre ile 10 MÜ/m<sup>2</sup> IFN-alfa ve eş zamanlı 4 mg/kg/gün LAM 12 ay süre ile, ikinci gruptaki hastalara 12 ay süre ile 10 MÜ/m<sup>2</sup> IFN-alfa vermişler. Tedavi sonunda ALT normalizasyonu ve HBV DNA kaybı yönünden kombinasyon grubunu daha başarılı bulmuşlar ancak tedavi bitiminden 6 ay sonra tam cevap yönünden gruplar arasında istatistiksel fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada tam yanıt oranları IFN grubunda %53,8, LAM grubunda %39,3, IFN+LAM grubunda %29,4 idi. Tam yanıt oranının kombine tedavi grubunda düşük olması literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumsuz ancak bazı çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışma prospektif bir çalışma olmadığı için hastaların seçimi ve özellikleri uygun olmayabilir. Yine bu gruptaki hastaların başlangıç HBV DNA düzeyinin yüksek olması cevap oranını etkilemiş olabilir.

Tedaviye yanıtı olumlu etkilediği düşünülen faktörlerin tedavi öncesi ALT değerinin yüksek olması, HBV DNA titresinin düşük olması, yüksek HAİ olduğunu literatürde belirtilmiştir (36-40). Aşık ve arkadaşları (41) IFN-alfa ve LAM kombinasyon tedavisi alan hastalarda tedaviye cevapta etkili faktörleri belirlemeye çalışmışlar yaş, cins, başvuru ALT değeri, HBV DNA ve HAİ skoru ile tedavinin etkinliği arasında istatistiksel ilişki gösterememişlerdir.

Bu çalışmada yaş ve cinsiyetin yanıtın ortaya çıkışında belirleyici etmen olmadığı bulunmuştur. Başvuru ALT değerleri tedaviye tam yanıt veren olgularla, tedaviye tam yanıt vermeyen olgular arasında istatistiksel fark oluşturmasada tam yanıt veren olguların başvuru ALT değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. HAİ skoru ve kronisite evresi ile tedaviye tam yanıt arasında istatistiksel ilişki gösterilemedi. Bu bulgu literatür bilgileri ile uyumsuzdu. Başvuru anında ve tedavinin 3. ayında HBV DNA düzeyinin yüksek olması tedaviye yanıt olumsuz etkiliyordu (sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ). Hastanın aldığı tedavi rejimi ile tedaviye tam yanıt arasında istatistiksel ilişki yoktu ancak tedavi gruplarında tedaviye tam yanıt oranı tedavi verilmeyen Grup 5'e göre belirgin yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturuyordu ( $p<0,001$ ).

Hindistan'da 15 yaş altı 116 çocuk üzerinde 7 yıllık gözleme dayalı yapılmış bir çalışmada hastalarda %12,9 anoreksi, %7,8 abdominal ağrı, %12,1 eklem ağrısı, %14,7 ateş, %3,4 melana, %3,4 hematokezya, %5,2 aşırı terleme, %0,9 hepatik ensefalopati, %6,9 asit, %8,6 siroz ve portal hipertaniyon, %4,3'ünde HCC takipte gözlenen komplikasyonlar olarak bildirilmiştir (42). Bu çalışmada 5 yıllık izlem sonucu hastalarımızın geneli ele alındığında %1,1 (1 hastada) anksiyete bozukluğu, %1,1 (1 hastada) hepatik yetmezlik, %1,1 (1 hastada) pseudotrombositopeni, %1,1 (1 hastada) özefagus varisi izlendi. İzlediğimiz çocuklarda kronik HBV infeksiyonu genellikle asemptomatik veya subklinik seyretmektedir.

## Sonuç

HBsAg pozitifliği, hasta çocukların annelerinde %45,0 olarak belirlenmiştir. Hastalarımızdaki bulaşın, temel olarak perinatal (%45,0) bulaş yolu olduğu saptanırken herhangi bir bulaş yolu belirlenemeyen hastalar %30,3 oranındadır. Kronik HBV infeksiyonuna ait komplikasyonlar çocukluk yaş grubunda seyrek olarak görülür. Tedavi için uygun seçilmiş olgularda IFN, LAM ve bu iki ilacın kombinasyonu kullanılabilir. Tüm tedavi seçeneklerine rağmen hastaların yaklaşık yarısında tedaviye tam yanıt elde edilmektedir.

## Teşekkür

İstatistiksel değerlendirmedeki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Ferhan Elmalı'ya teşekkür ederiz.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Yazar katkıları:** Fikir ve deneylerin tasarlanması: MC, DA. Deneylerin uygulanması: MC. Verilerin analizi: MC, IS. Yazının hazırlanması: MC, DA. Tüm yazarlar yazının son halini okumuş ve onaylamıştır.

## Kaynaklar

1. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (eds). Basic Pathology (Temel Patoloji). Çevikbaş U (Çev.Ed). Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2000: 525-32.

- Dündar İH, İnal S. Geçmişten Günümüze Viral Hepatitler. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editörler), Viral Hepatit 2005 (1.Baskı). Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul, 2005: 10-20.
- Alabaz D. Çocuklarda Kronik Hepatit B Tedavisi. Alhan E (Editör). Çocukluk Çağında Viral Hepatitler. Medya Tower Tanıtım ve Yayıncılık, İstanbul, 2007: 45-50.
- Özacar T. Hepatit B Virusü. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler), İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008: 1882-905.
- Blumberg BS, Sutnick AI, London WT, Melartin L. Sex distribution of Australia antigen. Arch Intern Med 1972; 130(2): 227-31. [CrossRef]
- Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojik Analizi. Tekeli E, Balık İ (Editörler), Viral Hepatit 2003 (1. Baskı). Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul, 2003: 10-55.
- Taşyaran M. HBV İnfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (Editörler), Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayınları, İstanbul, 2003: 121-8.
- Hacımustafaoğlu M. Epidemiyoloji ve Klinik. Alhan E (Editör). Çocukluk Çağında Viral Hepatitler. Medya Tower Tanıtım ve Yayıncılık, İstanbul, 2007: 35-9.
- Yenen OŞ. Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları, 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1996: 641-700.
- Barut HS, Günel Ö, Göral A, Etikan I. [Prevalence of hepatitis B virus infection in children of HBsAg positive parents]. Mikrobiyol Bul 2011; 45(2): 359-65.
- Süleyman A, Gökçay G, Badur S, Aykın S, Kılıç G, Tamay Z, et al. [Evaluation of serological status of children following hepatitis B vaccination during infancy]. Mikrobiyol Bul 2012; 46(1): 47-56.
- Mistik R, Baran B. [The transfer of hepatitis B virus (HBV) from HBsAg(+) mothers to their babies]. Mikrobiyol Bul 1993; 27(2): 143-6.
- Ucmak H, Faruk Kokoglu O, Celik M, Ergun UG. Intra-familial spread of hepatitis B virus infection in eastern Turkey. Epidemiol Infect 2007; 135(8): 1338-43. [CrossRef]
- Fattovich G. Natural history of hepatitis B. J Hepatol 2003; 39(Suppl 1): 50-8. [CrossRef]
- Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state. Hepatology 1987; 7(4): 758-63. [CrossRef]
- Popper H, Shafritz DA, Hoofnagle JH. Relation of the hepatitis B virus carrier state to hepatocellular carcinoma. Hepatology 1987; 7(4): 764-72. [CrossRef]
- Ökten A, Demir K, Çakaloğlu Y, Badur S, Kaymakoğlu S, Gürel S, ve ark. Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı (372 vakanın değerlendirilmesi). T Klin Gastroenterohepatol 1996; 7(4): 178-83.
- Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, D' Alessandro L, Vegnente A. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. Clin Infect Dis 2007; 45(8): 943-9. [CrossRef]
- Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S, Poulou E, Papoutselis M, Tzara F, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins: a cohort study with up to 12 years' follow-up in northern Greece. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 44(1): 84-91. [CrossRef]
- Jonas MM. Treatment of chronic hepatitis B in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43(1): 56-60. [CrossRef]
- Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17(Suppl): 125-45. [CrossRef]
- Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, Kern ER, et al. NIH consensus development statement on management of hepatitis B. NIH Consens State Sci Statements 2008; 25(2): 1-29.
- Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. Semin Liver Dis 2003; 23(1): 59-68. [CrossRef]
- Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. Gastroenterology 1998; 114(5): 988-95. [CrossRef]
- Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Davutoglu M, Yagci RV, et al. Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lami-

- vidine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone. *Pediatr Int* 2002; 44(5): 517-21. [\[CrossRef\]](#)
26. Iorio R, Pensati P, Botta S, Moschella S, Impagliazzo N, Vajro P, et al. Side effects of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(10): 984-90. [\[CrossRef\]](#)
  27. Kansu A, Altunbaş B, Doğanç T, Kalaycı AG, Girgin N. The efficacy and side effects of interferon alpha 2a (Roferon) on chronic hepatitis B virus infection in Turkish children. *Hepatology Research* 1999; 15(1): 1-9. [\[CrossRef\]](#)
  28. Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346(22): 1706-13. [\[CrossRef\]](#)
  29. Liberek A, Szaflarska-Poplawska A, Luczak G, Góra-Gebka M, Janowska A, Los-Rycharska E, et al. [Therapy of chronic viral hepatitis type B in children after previous ineffective interferon-alpha treatment]. *Med Wieku Rozwoj* 2007; 11(4): 373-9.
  30. Koh H, Baek SY, Chung KS. Lamivudine therapy for Korean children with chronic hepatitis B. *Yonsei Med J* 2007; 48(6): 927-33. [\[CrossRef\]](#)
  31. Jonas MM, Little NR, Gardner SD; International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Long-term Lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008; 15(1): 20-7.
  32. Dikici B, Bosnak M, Kara IH, Dogru O, Dagli A, Gürkan F, et al. Lamivudine and interferon-alpha combination treatment of childhood patients with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(10): 988-92. [\[CrossRef\]](#)
  33. Dikici B, Ozgenç F, Kalaycı AG, Targan S, Ozkan T, Selimoğlu A, et al. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(2): 127-33. [\[CrossRef\]](#)
  34. Kansu A, Doğanç T, Akman SA, Artan R, Kuyucu N, Kalaycı AG, Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2006; 11(2): 255-61.
  35. Selimoğlu MA, Aydogdu S, Unal F, Zeytinoglu A, Yüce G, Yagci RV. Alpha interferon and lamivudine combination therapy for chronic hepatitis B in children. *Pediatr Int* 2002; 44(4): 404-8. [\[CrossRef\]](#)
  36. Kansu A. Treatment of chronic hepatitis B in children. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc* 2008; 3(1): 64-9. [\[CrossRef\]](#)
  37. Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Ece A, Yagci RV, et al. Combination therapy for children with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(10): 1087-91. [\[CrossRef\]](#)
  38. Akman SA, Okcu SC, Halicioğlu O, Sutcuoglu S, Anil M, Kizilgunesler A, et al. Therapeutic efficacy of sequential and simultaneous treatments with interferon-alpha and lamivudine in children with chronic hepatitis B. *Pediatr Int* 2007; 49(6): 848-52. [\[CrossRef\]](#)
  39. Sokucu S, Gökçe S, Suoglu OD, Emiroglu H, Cevikbas U. Comparison of interferon monotherapy with interferon-lamivudine combination treatment in children with chronic hepatitis B. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25(3): 136-9.
  40. Yılmaz A, Akcam M, Gelen T, Artan R. Lamivudine and high-dose interferon alpha 2a combination treatment in naïve HBeAg-positive immunoreactive chronic hepatitis B in children: an East Mediterranean center's experience. *Eur J Pediatr* 2007; 166(3): 195-9. [\[CrossRef\]](#)
  41. Aşık Akman S, Cokçeken Okçu S, Anil OH, Köse S, Bakiler AR. [Preliminary results of interferon alpha-2a and lamivudine combination therapy regimen in children with chronic hepatitis B]. *Mikrobiyol Bul* 2006; 40(1-2): 47-53.
  42. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, Malhotra V, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Profile of chronic hepatitis B virus in children in India: experience with 116 children. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(7): 1170-6. [\[CrossRef\]](#)