

Kronik Hepatit B: 64 Hastanın Kliniği, Laboratuvar Bulguları, Tedavi ve Prognozları

CHRONIC HEPATITIS B: LONG-TERM FOLLOW-UP OF 64 CHILDREN

Hasan ÖZEN*, Nurten KOÇAK**, Aysel YÜCE*, Figen GÜRAKAN*,
Melda ÇAĞLAR***, Gülsev KALE***, Safiye GÖĞÜŞ***

* Doç.Dr.,Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Gastroenteroloji Ünitesi,

** Prof.Dr.,Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Gastroenteroloji Ünitesi,

*** Prof.Dr.,Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Patoloji Ünitesi, ANKARA

Özet

Bu çalışmada 1981-1996 yılları arasında en az altı ay süreyle hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olan ve karaciğer biyopsileri kronik hepatitle uyumlu olan 64 hasta retrospektif olarak incelendi. En az altı ay aralıklarla, muayene-neye ek olarak hepatit belirleyicileri ve karaciğer fonksiyon testleri ile değerlendirildi. Histopatolojik olarak 46 hastaya kronik persisten hepatit (KPH), 18 hastaya kronik aktif hepatit (KAH) tanısı konuldu. Ancak 1/3'ünün yakınması olan hastalarda hepatomegali ve splenomegali en sık görülen bulguları. Hepatit B "e" antijeni (HBeAg), KPH'lilerde daha fazla olmak üzere, bakılan 57 hastanın 46'sında (%80.7) pozitif. Bilirubin ortalamalarının KAH'lilerde daha yüksek olması dışında iki grup arasında laboratuvar parametreleri açısından fark yoktu. Ortalama 43.5±30.5 ay izlem sonunda HBeAg'i KPH'lilerin %27'sinde, KAH'lilerin %22.2'sinde negatifleştirdi. HBeAg negatifleşenlerin tamamında anti-HBe serokonversiyonu gözlemlendi. HBsAg negatifleşmesi ise sadece KPH'li iki hastada oldu. İkinci kez biyopsi yapılan KAH'li 12 hastanın yedisinde siroz gelişirken beş hastada KPH'e dönüşüm gözlemlendi. KPH'li dört hastanın ise birinde siroz gözlemlendi. Hastalar başlangıçtaki HBeAg durumuna göre değerlendirildiğinde ise total ve konjuge bilirubin düzeyi HBeAg negatif olanlarda daha yüksekti. İzlem sonunda klinik iyileşme HBeAg'i negatifleşenlerde daha fazlaydı. Sonuç olarak KHB'nin selim seyirli bir hastalık olmadığı ve özellikle KAH patolojisinde olanların siroza dönüşümlerinin sık olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Kronik aktif hepatit,
Kronik persisten hepatit

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:265-272

Geliş Tarihi: 09.01.1998

Yazışma Adresi: Dr.Hasan ÖZEN
Hacettepe Üniversitesi
İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi
Gastroenteroloji Ünitesi
06100 ANKARA

T Klin J Med Sci 1998, 18

Summary

Sixty-four children with hepatitis B surface antigen (HBsAg) at least for six months and with histologically confirmed chronic hepatitis were evaluated retrospectively between 1981 and 1996. Patients were examined regularly at least every six months. Liver function tests and markers of hepatitis B virus were also determined at each visit. Chronic persistent hepatitis (CPH) was diagnosed in 46 patients and chronic active hepatitis (CAH) in 18. Hepatomegaly and splenomegaly were the most frequent findings while only one-third of the patients had symptoms. Hepatitis B "e" antigen (HBeAg) was positive in 46 of 57 (%80.7) patients who were tested and it was more frequently positive in patients with CPH. There was no statistically significant difference regarding biochemical parameters between two groups, except for bilirubin concentrations. After a mean follow-up period of 43.5±30.5 months, HBeAg clearance was observed in 27% and in 22.2% of patients with CPH and CAH, respectively. All patients who had cleared HBeAg seroconverted to anti-HBe. HBsAg clearance was observed in only two patients with CPH. Second liver biopsy was performed in 16 patients. Progression to cirrhosis was observed in seven of 12 patients with CAH and in one of four patients with CPH. When the patients were evaluated for initial HBeAg status, total and conjugated bilirubin concentrations were higher in HBeAg negative patients. Clinical improvement was observed more frequently in patients who cleared HBeAg at the end of follow-up. In conclusion, chronic hepatitis B infection is not a benign disease and progression to cirrhosis may occur particularly in patients with CAH.

Key Words: Chronic hepatitis B, Chronic active hepatitis,
Chronic persistent hepatitis

T Klin J Med Sci 1998, 18:265-272

Çocukluk çağında kronik hepatit B (KHB) genellikle asemptomatik veya çok hafif semptomlarla seyredir. Hastalığın başlangıcında vakaların yarısından fazlasında hepatit B e antijeni (HBeAg) pozitif ve %50'si histopatolojik olarak kronik aktif

hepatit (KAH) ile uyumlu olmasına rağmen şiddetli hastalık belirtileri ve siroz enderdir (1,2).

Çocukluk çağında alınan hepatit B enfeksiyonunun uzun süreli seyri hakkındaki veriler azdır. HBeAg'e karşı oluşmuş antikorların (anti-HBe) varlığı enfeksiyonun daha hafif olduğu şeklinde yorumlansa da, bunun her zaman doğru olmadığı ve bu gibi hastalarda da ağır bulguların olabileceği gösterilmiştir (3). Özellikle karaciğer histolojik bulguları KAH ile uyumlu olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu belirtilmektedir (4). Hastalığın seyri, enfeksiyonun alınış zamanı ve coğrafik bölgelere göre de değişik olabildiğinden, ünitemizde izlenen KHB'li çocukların uzun süreli izlem sonuçlarını sunmayı uygun bulduk.

Materyel ve Metod

Bu çalışmada, ünitemizde 1981 ile 1996 tarihleri arasında klinik ve patolojik olarak KHB tanısı alan ve en az 6 ay izlenen 64 hasta retrospektif olarak incelendi. En az 6 ay süreyle hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olan ve karaciğer biyopsisinde kronik hepatit ile uyumlu bulgular saptanan hastalar çalışmaya alındı. Kronik karaciğer hastalığına neden olabilecek (alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, hepatit C, otoimmün hepatit, v.s.) ve hastalığın seyrini etkileyecek bir hastalığı olanlar (immün yetmezlik, malignansi gibi) çalışmadan çıkarıldı. İzlem sırasında hepatit C virüsüne karşı antikorları (anti-HCV) pozitifleşenler de çalışmaya dahil edildi.

Hastaların sarılık geçirip geçirmediği, halsizlik-karın ağrısı- karın şişliği gibi yakınmaları, fizik muayene bulgusu olarak sarılık, hepatomegali, splenomegali ve asit olup olmadığı kaydedildi. En az altı ay aralıklarla klinikte görülen hastalar muayeneye ek olarak hepatit belirleyicileri (HBsAg, HBeAg [57 hastada], anti-HBs, anti-HBe [57 hastada]) ve karaciğer fonksiyon testleri (aspartat aminotransferaz "AST", alanin aminotransferaz "ALT", total ve konjuge bilirubin ile gamma-glutamil transpeptidaz "GGT" düzeyleri) ile değerlendirildi. Hepatit B virüs DNA'sı çalışmanın yapıldığı dönemde bakılmadı. Altmışbir hastada ise anti-HCV ve anti-delta antikorları bakıldı. Elli ailede anne, baba ve kardeşlerinde de hepatit B serolojisi çalışıldı.

Çalışmaya karaciğer biyopsisi yapılan vakalar alındı ve mevcut patolojik bulgularına göre hastalar kronik aktif hepatit (KAH) veya kronik persistan hepatit (KPH) olarak iki grupta incelendiler. İkinci biyopsi, durumu düzelmeyen 16 hastaya (12 KAH, 4 KPH) yapıldı. Hastaların hepsinde en az bir kez abdominal ultrasonografik değerlendirme yapıldı.

Tedavide immünomodülatör olarak levamisol ve/veya simetidin tek olarak veya birbirini izleyerek verildi. Bindoküzyüzdoksan yılına kadar tanı konulan KAH'li hastalara immünomodülatör tedavi ile birlikte veya tek başına prednison önerildi.

İki bağımsız grup ortalamasının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, bağımlı iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, niteliksel olarak verilen değerlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında X² testi veya beklenen frekansların 5'den az olduğu durumlarda Fisher'in kesin X² testi kullanıldı (5). İki yönlü "p" değeri 0.05'den küçük olduğu zaman aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ölçümle belirtilen özellikler ortalama ± standart deviasyon (SD) şeklinde verildi.

Sonuçlar

Belirtilen sürede 64 hasta kronik hepatit (46 KPH ve 18 KAH) tanısı aldı ve uzun süreli (43.5±30.5 ay, sınırlar 6-192 ay) izlendi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de, laboratuvar özellikleri ve izlem sonuçları Tablo 2'de verildi. Her iki grupta da erkekler çoğunluğu oluşturuyordu. KPH'li hastaların yaş ortalaması (6.8±3.3 yıl) KAH'lilerden (5.6±4.3) daha fazla olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi. Hastaların öyküleri değerlendirildiğinde, KPH ve KAH'de sırasıyla, geçirilmiş sarılık %23.9 ve %27.8, halsizlik %32.6 ve %27.8, karın ağrısı %15.2 ve %11.1, karın şişliği %15.2 ve %5.5 oranlarında bulundu (p>0.05). Hastaların 2/3'ünün yakınması yoktu. Fizik muayene bulgularından ise, yine aynı sırayla, sarılık %0 ve %27.7 (p=0.005), hepatomegali %17.4 ve %61.1 (p=0.0006), splenomegali %10.9 ve %44.4 (p=0.005), asit %2.6 ve %17.6 (p>0.05) oranlarında saptandı. KPH'li hastaların 3'ünde (%6.5) ve KAH'lilerin 7'sinde (%38.9) hepatomegali ve splenomegali birlikteydi (p=0.004).

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

	Kronik persistan hepatit (n=46)	Kronik aktif hepatit (n=18)	p
Erkek/Kız (% Erkek)	37/9 (80.4)	13/5 (72.2)	.51
Yaş (yıl) (sınırlar)*	6.8 ± 3.3 (1-13)	5.6 ± 4.3 (1-13)	.14
İzlem süresi (ay)(sınır)*	41.1 ± 32.5 (6-192)	49.4 ± 24.8 (9-96)	.11
Öyküde:**			
Sarılık	11 (23.9)	5 (27.8)	
Halsizlik	15 (32.6)	5 (27.8)	
Karın ağrısı	7 (15.2)	2 (11.1)	
Karın şişliği	7 (15.2)	1 (5.5)	
Ailede HBsAg (+)'liği pozitif/ test edilen	21/36 (58.3)	10/14 (71.4)	.39
Muayene bulguları;			
Sarılık	-	5 (27.7)	.005
Hepatomegali	8 (17.4)	11 (61.1)	.0006
Splenomegali	5 (10.9)	8 (44.4)	.005
Hepatosplenomegali	3 (6.5)	7 (38.9)	.004
Asit	1 (2.6)	3 (17.6)	

* Ortalama ± standart sapma

** Parantez içindeki değerler yüzdeyi vermektedir

HBeAg pozitifliği KPH'li hastalarda daha fazla orandaydı (%86.0 ve %64.3). KPH'li çocukların %58.3'ünde, KAH'li çocukların ise %71.4'ünde en az bir aile bireyi HBsAg pozitif bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdi.

Laboratuvar parametrelerine bakıldığında, iki grup arasında total ve konjuge bilirubin ortalamalarının KAH'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olması dışında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Abdominal ultrasonografik incelemede anormal bulgular olarak hepatomegali, splenomegali ve karaciğer ekojenitesinde heterojenite görüldü. Abdominal ultrasonografi KPH'li hastaların %44.4'ünde anormal iken, KAH'li hastaların %81.3'ünde anormal bulundu.

KPH'li hastalara levamisol (2.5 mg/kg/gün, tek dozda, haftada 3 gün), simetidine (20 mg/kg/gün, 3 dozda, haftada 5 gün) veya iki ilaç birbirini izleyerek verildi. Bu hastaların %27'sinde (10/37) HBeAg'inin negatifleştiği gözlemlendi (yıllık negatifleşme oranı %7.9). KAH'li 13 hastaya immünomodülatör tedavi olarak yukarıda belirtilen dozlarda levamisol ve cimetidine verildi. Ayrıca 6 hasta steroid (2 mg/kg/gün, maksimum 60 mg/gün) tedavisi aldı. KAH'li hastaların %22.2'sinde HBeAg'i negatifleşti (yıllık negatifleşme oranı %5.4). HBsAg negatifleşmesi ise KPH'lilerde

%4.3 (yıllık seokonversiyon %1.25) iken, KAH'li-lerde HBsAg negatifleşen hasta olmadı. Her iki grupta toplam 12 hastada (%26.1) HBeAg'i negatifleşti (yıllık negatifleşme oranı %7.2). HBeAg negatifleşmesi açısından iki grup arasında fark bulunmadı. HBeAg negatifleşenlerin tamamında anti-HBe serokonversiyonu gözlemlendi. Serokonversiyon olan hastaların 10'unda transaminazlar normale dönerken birinde düştü ve diğerinde yükseldi. Serokonversiyondan önce %66.6'sında transaminaz düzeylerinde geçici bir yükselme gözlemlendi. Anti-HBe serokonversiyonu olan hastaların transaminazları olmayanlara göre daha fazla oranda normaleşti (p=0.002).

KPH'li hastaların izlem süresi 41.1±32.5 ay olup, kontrol biyopsisi yapılan 4 hastadan birinde histolojik bulguların değişmediği, birinde siroz geliştiği ve kalan iki hastada ise iyileşme olduğu görüldü. KAH'li hastalar ise 49.4±24.8 ay izlendi, 12 hastada ikinci biyopsi yapıldı ve bunlardan 7'sinde siroz ya da erken siroz gözlemlendi. Siroz gelişen hastaların birisinde delta süperenfeksiyonu vardı. Diğer beş hastanın dördünde histopatolojik görünüm KPH'e dönüşürken, diğerinde ise değişiklik olmadı. Sonuçta kontrol biyopsisi yapılan 16 hastanın 8'inde siroz geliştiği gözlemlendi. Kontrol biyopsisi yapılan hasta sayısının az olması ne-

Tablo 2. Hastaların laboratuvar özellikleri ve izlemleri

	Kronik persistan hepatit (n=46)	Kronik aktif hepatit (n=18)	p
Seroloji (pozitif/bakılan)*			
HBeAg +	37/43 (86.0)	9/14 (64.3)	.12
Anti-HBe +	5/43 (11.6)	5/14 (35.7)	.10
Anti-HBs +	1/46 (2.2)	0/18	1.0
Anti-HCV +	1/43 (2.3)	0/18	1.0
Anti-delta +	0/43	1/18 (5.1)	.23
Karaciğer fonksiyon testleri;#			
AST 0 (IU/L) †	85.0 ± 61.5 (11-432)	182.6 ± 270.5 (10-1464)	.26
AST 1 (IU/L) &	67.7 ± 62.2 (14-374)	95.7 ± 103.3 (21-430)	.35
ALT 0 (IU/L) †	109.8 ± 77.3 (19-931)	193.1 ± 302.4 (11-1685)	.74
ALT 1(IU/L)&	83.6 ± 99.9 (12-534)	117.3 ± 148.7 (5-589)	.45
GGT (IU/L)	20.1 ± 8.3 (9-65)	33.0 ± 23.0 (12-83)	.06
Total bilirubin(mg/dl)	0.58 ± 0.21 (0.2-1.1)	1.1 ± 0.9 (0.2-3.5)	.002
Direkt bilirubin(mg/dl)	0.16 ± 0.14 (0-0.5)	0.54 ± 0.7 (0.1-2.7)	.006
AUSG (Anormal/hasta sayısı)	20/45 (44.4)	13/16 (81.3)	.01
Tedavi			
Levamisol	29 (63.0)	7 (38.9)	
Simetidin	1 (2.2)	2 (11.1)	
Lev+Sim	16 (34.8)	4 (22.2)	
Steroid	-	5 (27.8)	
HBeAg negatifleşmesi	10/37 (27.0)	2/9 (22.2)	1.0
Süresi	4 - 72 ay	9 - 24 ay	
Anti-HBe serokonversiyonu	10/38 (26.3)	2/9 (22.2)	1.0
HBsAg negatifleşmesi	2/46 (4.3)	0/18	1.0
Süresi	36 - 141 ay		
Anti-HBs serokonversiyonu	2/45 (4.4)	0/18	.55
ALT değişimi			.06
Aynı düzeyde	13 (28.3)	10 (55.6)	
Normalleşti	21 (45.7)	4 (22.2)	
Azaldı	3 (6.5)	3 (16.7)	
Yükseldi	9 (19.6)	1 (5.6)	
Kontrol Biyopsi (n)			
Değişiklik yok	1	1	
İyileşme	2	4	
Kötüleşme	1	7	
Prognoz (klinik,laboratuvar ve biyopsi)			
Aynı	15 (32.6)	5 (27.8)	.04
Kötüleşme	7 (15.2)	8 (44.4)	
İyileşme	24 (52.2)	5 (27.8)	

*Parentez içindeki değerler yüzdeyi vermektedir

Ortalama ± standart sapma, parantez içinde sınırlar verilmiştir.

† Tanı anındaki değerler

& İzlem sonundaki değerler

deniyle istatistiksel karşılaştırma yapılmadı. Klinik, biyokimya ve histolojik parametreler birlikte değerlendirildiğinde KPH'lilerin %15.2'si kötüleşirken, KAH'lilerin %44.4'ünde kötüleşme gözlemlendi (p=0.04). Başlangıç değerlerinde, konjuge bilirubin düzeyinin seyri kötü olanlarda daha yüksek ol-

ması dışında prognozu belirleyecek klinik, biyokimyasal ya da hepatit serolojilerinde istatistiksel bir farklılık görülmedi.

Başlangıçtaki HBeAg durumuna göre değerlendirmede ise (Tablo 3); ALT ve AST ortalamaları başlangıçta ve izlem sonunda iki grup arasında

Tablo 3. HBeAg pozitif ve negatif hastaların klinik, laboratuvar ve prognozlarının karşılaştırılması

	HBeAg (+) (n=46)	HBeAg (-) (n=11)	p
Yaş (yıl)*	6.4±3.1	7.4±4.0	.37
İzlem Süresi (ay)	38.0±24.3	67.3±47.2	.01
AST 0#	91.4±66.8	122.3±152.5	.80
AST 1	79.9±80.7	69.9±77.8	.26
ALT 0 #	117.1±83.0	108.5±116.9	.27
ALT 1	100.3±122.6	78.6±11.8	.11
Total bilirübin	0.56±0.23	1.15±0.88	.0002
Konjuge bilirübin	0.17±0.16	0.52±0.69	.016
GGT	21.8±13.0	28.5±17.2	.10
Hepatomegali (%)	9 (%19.5)	5 (%45.4)	.11
Splenomegali (%)	5 (%10.8)	5 (%45.4)	.016
Anormal USG (%)	21 (%48.)	8 (%72.7)	.10
Prognoz			
Transaminazlar			
Değişiklik yok	16	4	.87
Artış	9	1	
Normalleşti	17	5	
Azaldı	4	1	
İkinci biyopsi			
Aynı	1	1	.82
İlerleme	3	2	
İyileşme	2	3	
Sonuç			
Değişiklik yok	18	2	.27
Kötüleştii	8	4	
İyileştii	20	5	

*Ortalama ± standart sapma

#Tanı anındaki değerler

|İzlem sonundaki değerler

farksızdı. Total ve konjuge bilirübin düzeyleri ise HBeAg (-) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Fizik muayene bulgularından splenomegali HBeAg (-) hastalarda daha sık görüldü. Klinik, biyokimyasal ve histopatolojik seyirleri değerlendirildiğinde ise her iki grup arasında izlem sonunda farklılık gözlenmedi. HBeAg negatifleşmesine etki eden faktörlerin incelenmesinde ise belirleyici olabilecek hiçbir faktör bulunamadı. İzlem sonrasında değerlendirme yapıldığında ise, başlangıç değerlerinde farklılık olmamasına rağmen, AST ve ALT, HBeAg negatifleşenlerde anlamlı olarak daha düşüktü (AST 94±89 ve 40±20, p=0.002; ALT 124±134 ve 32±21, p=0.003). Klinik iyileşme de HBeAg negatifleşenlerde daha fazlaydı (p=0.003). Hastaları 5 yaş altı (27 hasta) ve üstü (37 hasta) olarak iki gruba ayırıp incelediğimizde ise HBeAg pozitifliği, HBeAg

negatifleşme oranı, klinik-biyokimyasal ve histolojik olarak iyileşme açısından bir farklılık bulunmadı.

Tartışma

Çocukluk çağında KHB seyriyle ilgili çalışma hem azdır hem de çalışmaların sonuçları oldukça farklılıklar göstermektedir. Hastaların genellikle hiçbir yakınması olmayıp çoğunluğu taramalar sırasında tesadüfen saptanmaktadır (1,6,7). Hastanemizde yapılan bir çalışmada (8), çeşitli nedenlerle gelen değişik yaş gruplarındaki çocuklarda HBsAg pozitiflik oranı %5.4 bulunmuş ve pozitiflik açısından cins, yaş, kardeş sayısı, yaşadığı yerin önemli olmadığı gösterilmiştir. Başlangıçta vakaların %80'ine yakın kısmı HBeAg pozitifdir ve %50'sinden fazlasında kronik aktif hepatit histolojik özellikleri bulunmasına rağmen şiddetli hastalık

belirtileri ve siroz nadirdir (1,2,6,7). Hastaların yaklaşık 1/3'ü semptomatiktir (9). Hastalarımızın da 2/3'ünün yakınması yoktu. HBeAg'i %80.7 oranında pozitif bulundu. Hastalarımızın ancak %28'i KAH idi. En sık yakınma halsizlik ve bunu karın ağrısı ve karın şişliği izliyordu. Sarılık öyküsü %25'inde vardı ve KPH ile KAH'li hastalar arasında sarılık öyküsü bakımından fark yoktu.

KHB'li çocukların fizik muayene bulguları da değişiklikler göstermektedir. Hepatomegali %31 (9) ile %100 (1) arasında, splenomegali ise KPH'de %33.3 ve KAH'de %25 oranında pozitif bulunmuştur (1). Hastalarımızda da hepatomegali ve splenomegali KAH'de daha sık olmak üzere benzer oranlarda bulunmuştur. Sarılık ise sadece KAH'li 5 hastada (%9) saptandı. Değişik çalışmalarda ailelerin %48 (10) ile %80'inde (11) en az bir kişi HBsAg pozitif olarak bulunmuştur. Hastalarımızda %62'sinin ailesinde en az bir kişi HBsAg pozitif olarak saptanmıştır. KAH'li vakalarda HBsAg pozitif bir birey daha sık görülmüşse de aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi.

HBeAg pozitifliği oranı KAH'li hastalarda KPH'lilere göre daha yüksek bildirilmesine rağmen (1,12), hastalarımızda böyle bulunmadı. Anti-HBe pozitifliği genellikle enfeksiyonun daha hafif olduğu şeklinde yorumlansa da, bu her zaman doğru değildir (3). Hastalarımızda da anti-HBe pozitiflik oranı, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, KAH'lilerde daha fazla bulundu. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda da anti-HBe serokonversiyonunun mutlaka kalıcı bir iyileşmeyi göstermediği, düşük düzeyde HBV replikasyonunun hastaların %35 kadarında senelerce devam edebileceği ve bu durumun serokonversiyon sonrasındaki ilk 18 ayda en fazla olduğu gösterilmiştir (13,14). HBeAg pozitif olan çocuklarda transaminaz düzeylerinin negatif olanlardan daha yüksek olduğu bildirilmişse de (9,11), hastalarımızda gerek hepsi birlikte değerlendirildiğinde, gerekse KAH ve KPH'li hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde bu farklılık gösterilememiştir. İtalya'dan yapılan bir çalışmada da (12), çalışmamıza benzer şekilde, anti-HBe pozitif olanlarda transaminazlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da HBeAg pozitif olanlardan daha yüksek bulunmuştur. Transaminaz düzeyleri, hepatit histolojisi açısından değerlendirildiğinde, KAH'li hastalarda daha yüksek olarak bildirilmiş

olup (1), hastalarımızda da KAH'lilerin transaminaz düzeyleri başlangıç ve izlem sonunda KPH'lilerden istatistiksel olarak önemsiz derecede yüksek bulundu. Sadece total ve konjuge bilirubin düzeyleri ile GGT düzeyleri KAH'li hastalarımızda anlamlı derecede daha yüksekti. HBeAg negatif olan hastalarda total ve konjuge bilirubin düzeyleri HBeAg pozitif olanlara göre daha yüksek bulundu. Daha önce yapılan bir çalışmada da (15) bu farklılık bildirilmiş olmasına rağmen, bu duruma bir açıklama getirilemedi. Gerek KAH'lerde HBeAg pozitifliğinin daha az olması, gerekse HBeAg negatif olanlarda bilirubin düzeylerinin yüksek olması son yıllarda tanımlanan HBeAg-negatif mutant suşlara bağlı olduğu söylenebilirse de (16), hastalarımızda mutant suşlara bakılmadığı için bu spekülasyon olacaktır.

En az 6 ay süreyle HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA pozitif olan, yaşları 1 ile 13 yıl arasında değişen ve biyopsilerinde kronik hepatit bulunan 76 (44 KAH, 32 KPH) çocuğun uzun süreli izlendiği (ortalama 5 yıl, sınırlar 1-12 yıl) bir çalışmada (6), 53 çocukta (%69.7) anti-HBe serokonversiyonu gösterilmiştir. HBeAg pozitif olarak kalan 23 hastanın çoğunda biyokimyasal ve histolojik bir değişiklik olmadığı çalışmada, anti-HBe pozitifleşen tüm hastalarda transaminazların normale döndüğü ve bunların %92.5'inde 3 yıllık izlem süresince normal kaldığı bildirilmiştir. Bu hastaların 5'inde HBsAg de negatifleşmiştir. HBeAg negatifleşme oranı ülke ve hastalarının özelliklerine göre %24.4 (11) ile %69.7 (6) arasında değişmektedir. Çalışmamızda ise HBeAg negatifleşmesi ve anti-HBe serokonversiyonu düşük bulunan çalışmalara yakın bulundu. HBeAg negatifleşenlerin tamamında anti-HBe pozitifleşirken, HBsAg sadece KPH olan 2 hastada negatifleşti. HBeAg pozitifliği yaş küçüldükçe artmakta (11) ve daha küçük yaşta olanlarda HBeAg negatifleşme hızı daha fazla olmaktadır (10,11). Çalışmamızda HBeAg pozitif olanlarla olmayanların yaş ortalamaları arasında bir fark olmadığı gibi, HBeAg negatifleşenlerle negatifleşmeyenler arasında da bir fark bulunamamıştır. HBeAg negatifleşmesi 6 ay ile 5 yıl arasında olabilmektedir (9,10). Çalışmamızda ise serokonversiyon 4 ay ile 6 yıl arasında olmuştur. Yıllık anti-HBe serokonversiyon oranı %14'e kadar bildirilmesine rağmen (9), çalış-

mamızda bu kadar yüksek bir oran elde edilmiştir. Anti-HBe serokonversiyonundan önce hastaların %85'inde transaminaz düzeylerinde artma bildirilmişse de (9), çalışmamızda ancak %66.6'sında serokonversiyon öncesi bu artış gözlenmiştir.

Prognoz, sadece HBeAg durumuna göre değil, başlangıçtaki histolojik tabloya göre de değerlendirilmektedir. KPH olanların daha selim seyretmesi gerektiği beklenmesine rağmen, çalışmalardan elde edilen bilgiler çelişkilidir. KPH olan vakalarımızın %45.7'sinde transaminazlar normalleşirken, diğer çalışmalarda bu %30 civarında bildirilmiştir (1). KAH'li çocukların seyri konusundaki veriler ise çok daha değişkendir. Tamamının siroza ilerlediğini bildiren yayınlar yanında (4), siroza ilerleme olmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (2). Yüztümüştür KAH olan 292 çocuğun 1-10 yıl (4±2.5 yıl) izlendiği bu çalışmada (2), başlangıçta siroz saptanan 10 çocuk dışında siroz gelişen olmamıştır. Bu durum ise sirozun erken komplikasyon olduğunu, izlemde sirozun gelişme riskinin düşük olduğunu telkin etmektedir. Delta enfeksiyonunun varlığı histolojik aktiviteyi arttırmakla birlikte, uzun süreli izlemde siroza gidiş saptanmamıştır (2,3). Anti-delta pozitif olan bir hastamızda siroz saptanmakla birlikte, anti-delta pozitif olan hepatit B enfeksiyonu olan çocuklarda uzun süreli prognozun iyi olduğu başka bir çalışmamızda gösterilmiştir (17). Muhtemelen delta süperenfeksiyonuna bağlı siroz gelişmesi için daha uzun bir süre gerekmektedir.

KHB tedavisinde şu an için kabul edilen tedavi interferon olmasına rağmen, geçtiğimiz yıllarda immünomodülatör olarak levamisol ve simetidin (18,19), KAH'li hastalara ise immünsüpresif olarak kortikosteroidler ve azotioprin verilmiştir (2,7,12,20). Zamanla, immünsüpresif tedavinin KAH'li hastalarda yararlı olmadığı, hatta zararlı olabileceği gösterilmiştir (12,21). Buna rağmen kısa süreli verildikten sonra kesilmelerinin viral replikasyonu azalttığı ve hatta immünolojik rebound etkiyle tedavide yararlı olabileceği belirtilmektedir (22). Tedavi verilmeyenlerde %30-35 oranında anti-HBe serokonversiyonu gözlenirken, tedavi verilenlerde tedavi süresince serokonversiyon gözlenmemiştir (7,12). Serimizde de prednizon verilen ve verilmeyen hastalarda gidiş ve

serokonversiyon açısından farklılık gözlenmemiştir ($p=0.47$). Serokonversiyon gözlenenlerde ALT normalleşmesi, serokonversiyon olmayanlara göre daha fazla görülmüştür. Hastalarımızda da, anti-HBe serokonversiyonu olanlarda transaminazlarda normalleşme daha fazla ve prognoz daha iyi olmuştur. Anti-HBe serokonversiyonundan önce hastaların %66,6'sında transaminazlarda artma gözlenmiştir. Anti-HBe pozitifleşen hastaların hemen hepsinde ikinci biyopsilerinde histolojik aktivasyonun yatışmış olduğu gözlenmektedir. İkinci biyopsi yapılan vaka sayımız az olduğundan çalışmamızda bu değerlendirmeyi yapmak mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak, kronik hepatit B selim bir hastalık olmayıp, özellikle ilk biyopsilerinde KAH saptananlarda siroza gidiş sık olmaktadır. KPH saptananların da, KAH'lilere göre daha iyi seyirli olmakla birlikte, siroza ilerleyebileceği görülmektedir. En iyi tedavinin korunma olduğu göz önüne alınarak hijyen koşullarının iyileştirilmesi yanında, en azından risk altında bulunanların aşılınması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, Bertaglia A, Alberti A, Realdi G. Chronic hepatitis type B in childhood: longitudinal study of 35 cases. *Gut* 1981; 22:499-504.
2. Bortolotti F, Calzia R, Cadrobbi P, Giacchini R, Ciravegna B, Armigliato M, Piscopo R, Realdi G. Liver cirrhosis associated with chronic hepatitis B virus infection in childhood. *J Pediatr* 1986; 108:224-7.
3. Bortolotti F, Calzia R, Cadrobbi P, Crivellaro C, Alberti A, Marazzi MG. Long-term evolution of chronic hepatitis B in children with antibody to hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1990; 116:552-5.
4. Dupuy JM, Kostewicz E, Alagille D. Hepatitis B in children: I. Analysis of 80 cases of acute and chronic hepatitis. *B J Pediatr* 1978; 92:17-20.
5. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. Çağ Matbaası, 1987, Ankara.
6. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, Guido M, Rugge M, Noventa F, Calzia R, Realdi G. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990; 99:805-10.
7. Trevisan A, Cadrobbi P, Crivellaro C, Bortolotti F, Rugge M, Realdi G. Virologic features of chronic hepatitis B virus infection in childhood. *J Pediatr* 1982; 100:366-72.

8. Uç A, Özsoylu Ş. Age-prevalence of HBsAg positivity in children seen at Hacettepe Children's Hospital. *Turk J Med Res* 1992; 10:264-6.
9. Ruiz-Moreno M, Camps T, Aguado JG, Porres JC, Oliva H, Bartolome J, Carreno V. Serological and histological follow up of chronic hepatitis B infection. *Arch Dis Child* 1989; 64:1165-69.
10. Kimura A, Matsuyuki M, Yuge K, Ono E, Kuriya N, Kato H. Natural history of Japanese children with chronic hepatitis B: Seroconversion from HBeAg to anti-HBe. *Acta Paediatrica Japonica* 1993; 35:537-40.
11. Sodeyama T, Kiyosawa K, Akahane Y, Tanak E, Wada S, Oike Y, Nakamura M, Yoda H, Imai Y, Gibo Y, Nagata A, Furuta S. Evolution of HBeAg/anti-HBe status and its relationship to clinical and histological outcome in chronic HBV carriers in childhood. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:239-45.
12. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, Alberti A, Rugge M, Bertaglia A, Realdi G. Changes in hepatitis Be antigen/antibody system in children with chronic hepatitis B virus infection. *J Pediatr* 1983; 103:718-22.
13. Davis JH, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984; 86:230-5.
14. Lok ASF, Lai CL, Wu PC, Leung EKY, Lam TS. Spontaneous hepatitis e antigen to antibody seroconversion and reversion in chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92:1839-43.
15. Moyes CD, Milne A, Waldon J. Liver function of hepatitis B carriers in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:120-5.
16. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337:1733-45.
17. Yüce A, Koçak N, Özen H, Gürakan F. Prevalence of anti-delta in Turkish children with chronic hepatitis B infection. *Archives of Disease in Childhood* 1996; 75:335.
18. Özsoylu Ş, Sargın C, Koçak N. Levamisole treatment in acute hepatitis: A controlled study. *Clinical Pediatrics* 1981; 20:497-500.
19. Yüce A, Koçak N, Özsoylu Ş. Levamisole and cimetidine for childhood hepatitis B virus infection. *Acta Reprod Turc* 1992; 14:83-8.
20. Özsoylu Ş, Yüce A, Koçak N. Çocuklarda kronik aktif hepatit: 47 vakanın analizi. *Turk J Gastroenterohepatol* 1993; 4:133-6.
21. Lam KC, Lai CL, Wu PC. Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1981; 304:380-6.
22. Laskus T, Cianciara J, Loch T, Slusarczyk J. Short-term corticosteroid therapy for chronic active hepatitis B. *Digestion* 1990; 47:115-20.