

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde İzlenen Kronik Hepatit B Virüsü Enfeksiyonlu Çocukların Değerlendirilmesi

Evaluation of Children with Chronic Hepatitis B Virus Infection Followed-Up in Dr. Behçet Uz Children's Hospital Gastroenterology Clinic

Dr. Özlem BEKEM SOYLU,^a
Dr. Şeref TARGAN^b

^aÇocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kliniği,

^bÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 20.05.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 17.07.2008

Bu çalışma, VIII. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi (7-10 Mayıs 2008, Kayseri)'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Özlem BEKEM SOYLU
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kliniği, İzmir
TÜRKİYE/TURKEY
obekem@yahoo.com

ÖZET Amaç: Kliniğimizde kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu tanısıyla izlenen çocukların klinik özelliklerinin ve tedaviye yanıtlarının araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 1995-Ocak 2008 tarihleri arasında polikliniğimize başvurmuş ve kronik HBV enfeksiyonu tanısı ile izlenmekte olan çocukların dosyaları incelenerek olguların yaş, cins, tanı yaşı, izlem süresi, ailede HBV enfeksiyonu öyküsü, hepatit B belirteçleri, transaminaz düzeyleri, HBV-DNA miktarı, tedavi ve tedaviye yanıtları ile ilgili bilgiler kaydedildi. **Bulgular:** Yüz yirmi kronik HBV olgusunun kız:erkek oranı 52/68, yaş ortalaması 11.8 ± 3.4 yıl idi. Olguların %80 (97/120)'inin asemptomatik olduğu görüldü. Aile öyküsü 82 (%68) çocukta mevcut olup, 48 (%40) olgu aile taramasında saptanmıştı. Sadece 17 (%14) olguda ameliyat veya kan ürünü ile temas öyküsü mevcut olup, annede HBV enfeksiyonu varlığı 55 (%46) çocukta söz konusu idi. Olguların 52 (%43)'si taşıyıcı, 66 (%55)'si HBeAg pozitif ve 2 (%2)'si HBeAg negatif kronik hepatit B olarak belirlendi. Tedavi alan 61 olgunun 25 (%41)'inde serokonversiyon sağlandı. Erkeklerde ve ailesinde HBV enfeksiyonu öyküsü olmayanlarda serokonversiyon oranı daha yüksek saptandı. Tek başına veya interferon ile birlikte lamivudin verilmesinin, yaşın, tanı yaşının veya histolojik aktivite skorunun tedaviye etkisi görülmedi. **Sonuç:** Kronik HBV enfeksiyonlu olgu grubunun klinik özelliklerini ve tedaviye yanıt oranlarını literatüre benzer bulduk. Kan ürünü ile temas veya operasyon öyküsü düşük oranda mevcut iken ailede HBV enfeksiyonu öyküsünün sık olması, aile içi enfeksiyonların ve anneden geçişin önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, bulaşın önlenmesi için gerekli önlemlerin alınması ve aile taramasının üzerinde durulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, kronik hepatit, hepatit B, bulaş, tedavi

ABSTRACT Objective: Evaluation of clinical features and treatment response of children with chronic HBV infection. **Materials and Methods:** Hospital records of children with chronic hepatitis B, which had presented to our clinic between January 1995 and January 2008, were examined and age, gender, age of diagnosis, follow-up period, HBV infection story in the family, hepatit B markers, transaminase levels, HBV-DNA quantity, treatment and response to treatment were noted. **Results:** Female/male ratio of 120 chronic hepatitis B cases was 52/68 and mean age was 11.8 ± 3.4 years. Of these cases 80% (97/120) was asymptomatic. Family story was present in 82 (68%) children and 48 (40%) cases were determined during family scanning. Only 17 (14%) cases had a story of operation or exposure to blood products, and HBV infection was present in mothers of 55 (46%) children. 52 (43%) cases were determined as carriers, 66 (55%) as HBeAg positive and 2 (2%) as HBeAg negative chronic hepatitis B. Seroconversion was obtained in 25 (41%) of 61 cases who were treated. Seroconversion rate was higher in boys and in children without a family story. Treatment regimen, age, age of diagnosis or histological activation scores did not have an influence on response to treatment. **Conclusion:** Clinical features and treatment response rates were similar to literature. Frequent family story despite low rates of blood product exposure or operation history demonstrates importance of intrafamilial infections and transmission from mothers. Therefore, we think that it is essential to take necessary preventive measures and to emphasize family scanning.

Key Words: Child, chronic hepatitis, hepatitis B, transmission, treatment

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyaya için önemli bir sorun oluşturmaktadır. Yaklaşık 2 milyar insanın HBV'ye maruz kaldığı ve 400 milyonun da enfekte olduğu bildirilmektedir.¹ Bu enfeksiyonun prevalansı coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Çin, Güneydoğu Asya, Afrika, Güney Avrupa, Latin Amerika gibi hiperendemik bölgelerde taşıyıcılık oranı %8'i geçmekte ve bulaş infant veya erken çocukluk döneminde, başlıca perinatal veya horizontal yolla olmaktadır.²⁻⁵ Kuzey Amerika ve Avrupa'da ise kronik HBV enfeksiyonu oranı < %1'dir ve geçiş çoğunlukla parenteral yoldan olmaktadır. Olguların %30'unda ise geçiş yolu bilinmemektedir.² Ülkemiz kronik HBV enfeksiyonu açısından orta derecede endemik olarak kabul edilmektedir.⁵ Tıraş ve ark.nın çalışmasında kronik HBV enfeksiyonu %3 olarak bulunmuştur.⁶ Çocukluk çağında alınan HBV enfeksiyonu, erişkinlerdeki kronik HBV enfeksiyonunun büyük çoğunluğundan sorumlu olup, bir kısmı siroz ve hepatoselüler karsinoma (HSK) yol açmaktadır.^{4,7}

Bu çalışmada, kliniğimizde çocuk ve adölesanlarda önemli bir kronik karaciğer hastalığı nedeni olan kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla izlenen çocukların klinik özelliklerinin ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Polikliniğinde, Ocak 1995-Ocak 2008 tarihleri arasında başvurmuş olup en az 6 aydır HBsAg pozitifliği olması üzerine kronik HBV enfeksiyonu tanısı ile izlenmekte olan olguların bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Dosya kayıtlarından olguların yaş, cins, tanı yaşı, izlem süresi, ailede HBV enfeksiyonu öyküsü varlığı, bulaş yolları, hepatit B belirteçleri, transaminaz düzeyleri, HBV-DNA düzeyleri, histolojik aktivite indeksi (HAİ) skorları, uygulanan tedaviler ve tedaviye yanıtları ile ilgili bilgiler kaydedildi. Bu veriler literatür bilgileri ile karşılaştırıldı.

Transaminaz düzeyleri kolorimetrik yöntemle, hepatit belirleyicileri ELISA ile, HBV DNA düzeyleri ise polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile çalışılmıştı. Karaciğer biyopsi örnekleri Knodell

skorlamasına göre değerlendirilerek derecelendirilmişti. Olgulardan 3-6 aydan uzun süreli transaminaz yüksekliği ve HBV-DNA pozitifliği (> 10⁵ kopya/mL) olanlara, karaciğer biyopsisi ile değerlendirildikten sonra tedavi başlanmıştı. Yüksek HBV-DNA düzeyleri olanlara lamivudin (3 mg/kg/gün; Zeffix tablet, GlaxoSmith Kline, İngiltere) verilmişti. Biyopsi örneklerinde HAİ skoru yüksek olan ve tedaviyi kabul eden olgulara da interferon alfa (IFN- α) (2a/b) (5 MU/m², haftada 3 gün; İntron-A, Schering-Plough, ABD veya Rofe-ron-A, Roche, İsviçre) eklenmişti. IFN tedavisi 6 ay, lamivudin tedavisi ise 2 yıl uygulanmıştı. Olgularda HBeAg negatifleşmesi ve anti-HBe oluşumu HBeAg serokonversiyonu olarak tanımlanmıştır. Bu olgularda transaminaz düzeyleri de normale gelmiş ise virolojik yanıt olduğu ve bu olguların tedaviye yanıt verdikleri kabul edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme "Scientific Package for Social Sciences (SPSS 11.0)" programı ile yapıldı. Ölçülebilir değişkenler yüzde olarak, bu değişkenlerin dağılımı ortalama ve standart sapma değerleri ile verildi. İki bağımsız ölçüm grubunun karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi, oranların karşılaştırılması için χ^2 testi kullanıldı. Tüm analizler için 0.05'in altındaki p değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 120 kronik HBV enfeksiyonlu çocuk alındı. Olguların yaş ortalaması 11.8 \pm 3.4 yıl ve kız:erkek oranı 52/68 idi. Ortalama 8.0 \pm 3.6 yaşında kronik HBV enfeksiyonu tanısı almış olan olgu-

TABLO 1: Olguların öykü ve klinik özellikleri.

Kız / Erkek	52 / 68
Yaş ortalaması (yıl)*	11.8 \pm 3.4
Tanı yaşı (yıl)*	8.0 \pm 3.6 yıl
İzlem süresi (yıl)*	4.6 \pm 3.1
Aile öyküsü varlığı**	82 (%68)
Ameliyat/kan ürünü ile temas öyküsü**	17 (%14)
Tanı**	
Taşıyıcı	52 (%43)
HBeAg pozitif kronik hepatit B	66 (%55)
HBeAg negatif kronik hepatit B	2 (%2)

*Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

**Değerler n (%) olarak verilmiştir.

lar 4.6 ± 3.1 yıldır izlenmekteydi (Tablo 1). Kentlerden başvuran olgu sayısı 102 (%85), kırsal bölgeden başvuran olgu sayısı ise 18 (%15) idi. İzlem süresince olguların %80 (97/120)'inin asemptomatik olduğu görüldü. Öte yandan, 12 (%10) çocukta karın ağrısı, 6 (%5) çocukta halsizlik, 5 (%4) çocukta iştahsızlık ve 2'sher (%2) çocukta eklem ve baş ağrısı mevcuttu. Ailede HBV enfeksiyonu varlığı sorgulandığında 82 (%68) olgunun ailesinde en az bir kişide HBV enfeksiyonu olduğu öğrenildi (Tablo 1). Bu enfeksiyon %46 (55/120) oranında annede, %43 (52/120) oranında kardeşlerde ve %31 (37/120) oranında babada mevcuttu. Ayrıca 45 (%37) olgunun ailesinde birden fazla kişide HBV enfeksiyonu olduğu görüldü. Olguların sadece %14 (17/120)'ünde kan ürünü ile temas veya operasyon öyküsü saptandı. Diğer olgularda belirli bir neden bulunamadı. Kronik HBV enfeksiyonu tanısı 48 (%40) olguda aile taramasında, diğer olgularda ameliyat öncesi değerlendirme, transaminaz yüksekliği veya rutin incelemeler sırasında konulmuştu.

Sekizinde normalin üst sınırının iki katından fazla olmak üzere 31 (%26) olguda alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği saptandı. Aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi ise 23 (%19) çocukta yüksek bulundu, ancak sadece 3 çocukta yükseklik normalin üst sınırının iki katından fazla idi. Transaminaz yüksekliği bulunan bu olgular kronik HBV enfeksiyonu için tedavi almaktaydı. Olgular HBV-DNA ve HBV

belirleyicilerine göre değerlendirildiğinde taşıyıcılık 52 (%43) çocukta, hepatit B e antijeni (HBeAg) pozitif kronik hepatit B 66 (%55) çocukta ve HBeAg negatif kronik hepatit B 2 (%2) çocukta saptandı.

İzlem süresinde toplam 61 olgu (%51) tedavi almıştı. Bu çocukların karaciğer biyopsilerinde HAI skoru 5 ± 3 idi. Olguların 43 (%70)'ü lamivudin ve IFN, 17 (%28)'si lamivudin ve 1 (%2)'i IFN tedavisi aldı. Tedavi verilen olguların 25 (%41)'inde HBeAg serokonversiyonu oluştu. Bu oran lamivudin tedavisi için %24 (4/17), lamivudin ile birlikte IFN tedavisi için %49 (21/43) idi. Ancak HBeAg serokonversiyonu oluşan iki olguda (%8) aktivasyon olması üzerine lamivudin ve yüksek doz IFN- α ile tedavi başlandı. Tedaviye yanıt açısından bakıldığında erkeklerin çoğunda HBeAg serokonversiyonu oluşurken kızlarda tedaviye yanıtın daha az oranda olduğu görüldü ($p=0.018$). Ayrıca ailesinde kronik HBV enfeksiyonu mevcut olan çocuklarda HBeAg serokonversiyon oranı daha düşük iken aile öyküsü olmayanlarda daha yüksek saptandı ($p=0.018$). Öte yandan, tek lamivudin verilmesi ile lamivudinin IFN ile birlikte verilmesinin tedaviye yanıt üzerine etkisi bulunmadı ($p=0.220$). Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında yaş, tanı yaşı veya HAI skoru açısından fark saptanmadı. Tedaviye yanıt oluşmasına etkileri açısından bu parametrelerin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

TABLO 2: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen olguların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Tedaviye yanıt var (n= 25)	Tedaviye yanıt yok (n= 36)	p
Cinsiyet [% (n)]			
Kız	28 (7)	61 (22)	0.018
Erkek	72 (18)	39 (14)	
Aile öyküsü [% (n)]			
Var	44 (11)	75 (27)	0.018
Yok	56 (14)	25 (9)	
Tedavi şekli [% (n)]			
LMV*	16 (4)	33 (12)	0.220
LMV + IFN**	84 (21)	67 (24)	
Yaş (ortalama \pm SD, yıl)	12.5 \pm 3.2	12.3 \pm 2.9	0.882
Tanı yaşı (ortalama \pm SD, yıl)	7.2 \pm 3.5	12.4 \pm 2.9	0.787
HAI*** skoru (ortalama \pm SD)	4.9 \pm 3.5	5.1 \pm 2.2	0.850

*LMV: Lamivudin

**IFN: Interferon

***HAI: Histolojik aktivite indeksi.

Tedavi süresince lamivudin kullanan olgularda iştahsızlık (7/60, %12) dışında önemli bir yan etki gözlenmemiştir. IFN uygulanan olgularda ise özellikle ilk haftalarda ateş, üşüme, tireme gibi yakınmalar (26/44, %59) oluşmuştu. Bu çocukların 10 (%23)'unda da tedavi boyunca halsizlik ve iştahsızlık görülmüştü. IFN kullanan olguların 12 (%27)'sinde de lökopeni saptanmıştı.

TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonu, sık görülmesi, kronikleşmesi durumunda siroz ve HSK gibi önemli hastalıklara yol açması nedeni ile tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir.^{4,7} Diğer enfeksiyon hastalıklarına benzer şekilde, mikroorganizma ve konakçının özelliklerinin, coğrafi bölgenin, toplumun sosyo-ekonomik ve kültürel durumunun enfeksiyonun bulaş, yayılım ve ortaya çıkış biçimlerini belirleyici olması nedeni ile, HBV enfeksiyonunda da farklı bölgelerde ve farklı yaş gruplarında prevalans, bulaş yolu gibi özellikler değişkenlik gösterebilmektedir.^{2,3,5,8} Bu nedenle, kliniğimizde kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla izlenmekte olan çocukların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Kronik HBV enfeksiyonunda cinsiyet dağılımı konusunda farklı sonuçlar bildirilmektedir. İzmir bölgesinde 10 yaşa kadar cinsiyet dağılımı eşit iken 10 yaşın üzerinde erkek cinsiyetin daha fazla olduğu saptanmıştır.⁸ Yunanistan'da ise yine erkek çocuklarında HBV enfeksiyonu 2,4 kat daha fazla bulunmuştur.⁹ Türkiye'nin sekiz farklı ilinden toplam 2683 kişide yapılan seroprevalans çalışmasında ise HBV enfeksiyonu saptanan olgular arasında cinsiyet dağılımı benzer bulunmuştur.¹⁰ Bizim çalışmamızda da, cinsiyet dağılımı Kanra ve ark.nın sonuçlarına benzer şekilde farklılık göstermemektedir.¹⁰ Öte yandan, çalışma grubunun yaş ortalamasının (11.8 ± 3.4 yıl) 10 yaş civarında olması nedeniyle de İzmir bölgesi sonuçları ile uyumlu olduğu düşünülebilir. Ancak, çalışmamız epidemiyolojik özellik taşımadığından, bu sonuçlar hakkında kesin bir değerlendirme yapılamamaktadır.

Olgularımızın yaşadığı yerler değerlendirildiğinde çoğunluğun (%85) kentlerden geldiği görüldü. Kentsel veya kırsal kesimde yaşamının

anti-HBs veya anti-HBc seroprevalansını etkilemediği bildirilmektedir.¹⁰ Ancak Kanra ve ark.nın bu çalışması epidemiyolojik bir çalışmadır.¹⁰ Bizim çalışmamızda ise farklı nedenlerle hastaneye başvurup kronik HBV enfeksiyonu saptananlar çalışma grubunu oluşturmaktadır.

Kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyretmektedir.^{3,11} Diğer yandan, halsizlik ve iştahsızlığın yanı sıra artralji/artrit, glomerülonefrit, döküntü gibi bulgular görülebilir.¹¹ Olgularımızın da %80'i asemptomatik iken bazı olgularda halsizlik, iştahsızlık ve eklem ağrısı gibi kronik HBV enfeksiyonu ile açıklanabilecek semptomlar mevcuttu.

HBV, perinatal olarak anneden veya kan/kan ürünleri ile temasla, cinsel yolla ya da mukoza aracılığı ile horizontal olarak bulaşabilir.^{11,12} Hiperendemik bölgelerde bulaş çoğunlukla süt çocukluğu veya erken çocukluk döneminde perinatal veya çocuklardan horizontal olmakta, prevalansın düşük olduğu bölgelerde ise parenteral yolla gerçekleşmektedir.^{2,3} Orta derecede endemik kabul edilen ülkemizde ise ebeveynlerden çocuğa veya kardeşler arasında bulaşın önemli olduğu öne sürülmektedir.¹³ Çalışmamızda, en çok annede olmak üzere, aile bireylerinde HBV enfeksiyonu varlığının sık olduğu görüldü. Öte yandan, kan ürünü ile temas veya operasyon öyküsü daha az olguda saptandı. Bu bulgular Erol ve ark.nın çalışmasında öne sürüldüğü gibi, aile içi enfeksiyonların ve anneden geçişin önemli olduğunu göstermektedir.¹³ Ayrıca, olguların önemli bir kısmının (%40) aile öyküsü nedeni ile yapılan tetkiklerde saptanması da aile taramasının önemini vurgulamaktadır.

Zacharakis ve ark. taşıyıcılık oranını %49, HBeAg pozitif kronik hepatit B oranını %42 ve HBeAg negatif kronik hepatit B oranını %9 olarak bildirmekte olup bu oranlar bizim bulgularımıza benzerlik göstermektedir.⁹ Literatürde HBeAg serokonversiyon oranı IFN tedavisi için %33-60, lamivudin için %23-65, IFN ve lamivudin kombine tedavisi için %40-61 oranında bildirilmektedir.^{12,14-17} Çalışmamızdaki tedaviye yanıt oranları da literatürde bildirilen bu oranlara benzer bulundu.

Kronik HBV enfeksiyonunda tedaviye yanıtı etkileyen bazı etkenlerden söz edilmektedir. Örneğin yüksek transaminaz düzeyi, yüksek HAI skoru ve düşük HBV-DNA düzeyi yanıtın daha iyi olacağını göstermektedir.^{12,18} Başka bir çalışmada da yaşın küçük olmasının tedaviye yanıt üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.¹⁴ İmmünsüpresyon olmaması, kız cinsiyet, HBeAg pozitifliği, hastalık süresinin kısa olması, horizontal geçiş ve akut ikterik hepatit öyküsünün olması da IFN'ye yanıt olasılığını arttıran faktörlerdir.² Çalışmamızda ise Ocama ve ark.nın çalışmasından farklı olarak erkeklerde serokonversiyon oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur.² Ancak, Ocama ve ark.nın çalışması çocukluk yaş grubuna yönelik değildir.²

Ailesinde HBV enfeksiyonu öyküsü olmayanlarda da HbeAg serokonversiyon oranını daha yüksek bulduk. Bu bulgunun da horizontal geçişin

tedaviye yanıt olasılığını arttırdığı görüşünü desteklediğini düşünebiliriz. Yaş, tanı yaşı ve HAI skorumun ise anlamlı bir etkisi görülmedi. Ayrıca literatürle uyumlu olarak, tek başına lamivudin veya IFN ile birlikte lamivudin verilmesinin HBe serokonversiyonu sağlama üzerine etkisini saptamadık.¹⁸ Lamivudin ve IFN tedavisi sırasında gözlenen yan etkiler de literatüre benzer bulundu.^{12,14,17}

Sonuç olarak, kronik HBV enfeksiyonlu olgu grubumuzun klinik özelliklerini ve tedaviye yanıt oranlarını literatüre benzer bulduk. Kan ürünü ile temas veya operasyon öyküsü düşük oranda mevcut iken ailede HBV enfeksiyonu öyküsünün sık olması, aile içi enfeksiyonların ve anneden geçişin önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, bulaşın önlenmesi için gerekli önlemlerin alınmasının ve aile taraması üzerinde durulmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Mast EE, Mahoney FJ, Alter MJ, Margolis HS. Progress toward elimination of hepatitis B virus transmission in the United States. *Vaccine* 1998;16:S48-S51.
- Ocama P, Opio CK, Lee WM. Hepatitis B virus infection: Current status. *Am J Med* 2005;118:1413e15-1413e22.
- Heller S, Valencia-Mayoral P. Treatment of viral hepatitis in children. *Arch Med Res* 2007;38:702-10.
- Maddrey WC. Hepatitis B: An important public health issue. *J Med Virol* 2000;61:362-6.
- Gaeta GB, Giusti G. Epidemiology of chronic viral hepatitis in the Mediterranean area: Present status and trends. *Infection* 1990;18:21-5.
- Tıraş MB, Karabacak O, Himmetoğlu Ö, Yüksel S. Yüksek riskli bir popülasyonda hepatit-B ve HIV enfeksiyonu sıklığı. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1998;8:157-8.
- Chang MH. Natural history of hepatitis B virus infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:e16-9.
- Tansuğ Ş, Düzgüncesici E, Ünal Z, Güvel H. Hepatit B virus enfeksiyonunun seroepidemiolojik araştırılması-İzmir. *Viral Hepatit Dergisi* 1999;2:96-109.
- Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S, Pouliou 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;44:84-91.
- Kanra G, Tezcan S, Badur S; Turkish National Study Team. Hepatitis B and measles seroprevalence among Turkish children. *Turk J Pediatr* 2005;47:105-10.
- Davison S. Chronic hepatitis. In: Kelly DA, ed. *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*, 2nd ed. Massachusetts, PA: Blackwell; 2004. p.127-61.
- Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:160-7.
- Erol S, Özkurt Z, Ertek M, Taşyaran MA. Intrafamilial transmission of hepatitis B virus in the eastern Anatolian region of Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:345-9.
- Choe BH, Lee JH, Jang YC, Jang CH, Oh KW, Kwon S, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon- α in children with chronic hepatitis B: The younger the better. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:92-8.
- Kuloğlu Z, Kırsacıoğlu CT, Kansu A, Erden E, Girgin N. Liver histology of children with chronic hepatitis treated with interferon-alpha alone or in combination with lamivudine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:564-8.
- Yılmaz A, Akçam M, Gelen T, Artan R. Lamivudine and high-dose interferon alpha 2a combination treatment in naive HBeAg-positive immunoreactive chronic hepatitis B in children: An East Mediterranean center's experience. *Eur J Pediatr* 2007;166:195-9.
- Kürekçi AE, Kalman S, Akmeşe Y, Taşçılar E, Atay AA, Şengül A, ve ark. Çocuklarda kronik hepatit B enfeksiyonunda interferon tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2004;13:11-5.
- Kansu A. Treatment of chronic hepatitis B in children. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc* 2008;3:64-9.