

Çocuklarda Kronik Hepatit B İnfeksiyonunda İnterferon Tedavisi

INTERFERON- α TREATMENT IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS B

Dr.A. Emin KÜREKÇİ*, Dr.Süleyman KALMAN**, Dr.Yasemin AKMEŞE**, Dr.Emre TAŞÇILAR***, Dr.A. Avni ATAY***, Dr.Ali ŞENGÜL****, Dr.Mükerrem SAFALI*****, Dr.Ayhan KUBAR*****, Dr.Okan ÖZCAN*****, Dr.Erdal GÖKÇAY*****

* Doç., GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
** Uz., GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
*** Yrd.Doç., GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
**** Doç., GATA İmmünoloji BD,
***** Doç., GATA Patoloji AD,
***** Doç., GATA Viroloji BD,
***** Prof., GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışma çocukluk çağı kronik hepatit B infeksiyonunda interferon alfa 2a tedavisinin etkinliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1993-2001 yılları arasında "Kronik Hepatit B virüs infeksiyonu" tanısı alan 45 hastaya 6-9 ay süre ile 5-10 milyon U/m² interferon tedavisi uygulanmış, tedaviye cevap ve yan etkiler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kronik Hepatit B virüs infeksiyonu olan çocuklarda interferon tedavisi sonrasında % 42,2 oranında biyokimyasal düzelme (ALT<40 U/L) saptanmıştır. Virolojik düzelme [HBeAg (-), HBV-DNA (-)] ise % 33,3 oranında gözlenmiş, 6 hastamızda (%13,3) HBsAg negatifleşmiş, anti-HBs oluşmuştur. Modifiye histopatolojik aktivite indeksi skorlamasına göre tedavi öncesi ve sonrası karaciğer histopatolojilerini karşılaştırdığımız 18 hastanın 9'unda (% 50) histolojik cevap alınmıştır. Tedavi öncesi HBeAg (-) olan, mutant virus infeksiyonu olarak değerlendirdiğimiz 7 hastanın 4'ünde (% 54,1) ALT 40 U/L'nin altına düşmüş, HBV-DNA (-)'leşmiş, 2'sinde (% 28,5) HBsAg negatifleşerek anti-HBs oluşmuş, 3'ünde (% 42,8) histolojik düzelme meydana gelmiştir. İnterferon tedavisine bağlı olarak tüm hastalarımızda, özellikle tedavinin başlangıcında ateş, nadiren de baş ağrısı, halsizlik ve iştahsızlık gibi yan etkiler gözlenmişse de parasetamol verilmesi ile bu semptomlar kaybolmuş ve tedavinin ikinci haftasından itibaren görülmemiştir. Hiçbir hastada tedaviyi kesmeyi gerektirecek ciddi yan etki meydana gelmemiştir.

Sonuç: Dünyada büyük bir halk sağlığı sorunu olan kronik hepatit B virus infeksiyonu tedavisinde interferon kullanımının çocukluk çağında da etkin ve güvenilir bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, İnterferon, Çocuk

T Klin Pediatri 2004, 13:11-15

Abstract

Objective: This study was carried out to investigate the efficacy of interferon alfa 2a treatment in chronic hepatitis B virus infection in children.

Material and Methods: Forty-five patients with chronic hepatitis B virus infection and given interferon at 5-10 million U/m² doses for 6 to 9 months at GMMA Department of Pediatrics, between 1993 and 2001 were included in this study. The efficacy and adverse effects of treatment were evaluated.

Results: Biochemical and virological responses after treatment [ALI < 40 U/L, HBeAg and HBV-DNA(-)] were 42.2 % and 33.3 % respectively. In six patients, HBsAg has declined to undetectable levels and anti-HBs appeared. According to the modified histopathologic activity index scoring system histopathological response was observed in 9 of 18 patients which were compared before and after therapy. In 7 patients whose diagnosis was mutant virus infection, ALT values declined to normal (<40 U/L) and HBV-DNA eventually became negative in 4 (57.1%), HBsAg became negative and anti-HBs appeared in 2 (28.5%), and histological recovery was detected in 3 (42.8%) patients after treatment. At the beginning of the therapy, we observed fever in all patients and rarely headache, anorexia and lassitude related to interferon therapy. These complaints were treated with paracetamol and have not been observed after the second week of treatment. There was no severe adverse effect of treatment to discontinue the therapy.

Conclusion: It was concluded that interferon treatment is an efficacious treatment without potential toxicity in hepatitis B virus infection in children.

Key Words: Chronic Hepatitis B, Interferon, Children

T Klin J Pediatr 2004, 13:11-15

Hepatit B Virus (HBV) infeksiyonu, günümüzde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. HBV'na bağlı kronik karaciğer hastalığı dünya nüfusunun yaklaşık %5'ini etkilemekte ve kronik hepatit, siroz ve

hepatosellüler karsinoma neden olarak yılda yaklaşık bir milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. Ayrıca kronik HBV infeksiyonlu kişiler infeksiyonun kaynağıdır ve yayılmasına neden olurlar (1,2).

HBV enfeksiyonu çocukluk çağında minimal hepatit tablosundan hepatosellüler karsinomaya kadar geniş bir spektrumda ve bazen asemptomatik olarak seyredilmekte ve kronikleşme oranı yaş küçüldükçe artmaktadır (3). Çocuklarda da, erişkinlerde olduğu gibi, interferon (IFN) tedavisi günümüzde kabul gören tedavi yöntemidir. Yaş, cinsiyet, etnik grup, virusun replikasyon durumu, karaciğer inflamasyonunun derecesi tedaviyi etkilemektedir. İlk çalışmalarda tedaviye yanıt % 20-30 civarında iken, hasta seçimi ve uygun dozlarla % 45-50'ye kadar yükselmiştir (4).

Bu çalışma çocuklarda kronik HBV enfeksiyonunda interferon alfa2a tedavisinin etkinliğini belirlemek ve tedavi sırasında görülebilecek yan etkileri değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız 1993-2001 yılları arasında GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda kronik HBV enfeksiyonu tanısı konularak, IFN tedavisi verilen, yaşları 3 ile 14 arasında değişen 45 hastayı kapsamaktadır.

En az altı aydan beri HBsAg (+) olan, daha önce tedavi almamış, karaciğer biyopsisi ile kronik HBV enfeksiyonu tanısı alan ve serum transaminazları normal veya yüksek seyreden, HBV-DNA (+), HBeAg (+) veya HBeAg (-) olan, dekompanse karaciğer hastalığı olmayan iki grup hasta çalışmaya alınmıştır.

Tüm hastalarda ko-infeksiyon araştırması yapılarak (HCV, HDV, HIV), hepatit marker'ları Enzyme Immunoassay yöntemi ile ticari immunoassay kitleri (Abbott Laboratories, USA) kullanılarak GATA İmmünoloji BD'nda çalışılmıştır.

HBV-DNA, GATA Viroloji Bilim Dalı'nda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile çalışılmıştır.

Hastalara tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 6 ay sonra (tedavi başlangıcından 12 veya 15 ay sonra) karaciğer biyopsisi yapılarak biyopsi materyalleri GATA Patoloji AD'nda aynı patolog tarafından, modifiye Histopatolojik Aktivite İndeksi (HAI)'ye (Tablo 1) göre değerlendirilmiştir (5). Perinö ve ark.(6)'nın tedaviye başlama kriterlerine göre hasta seçimi yapılmıştır. Bu

Tablo 1. Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (5)

| | | |
|----|-----------------------------|---|
| A. | Güve yeniği nekrozu..... | 4 |
| B. | Köprüleşme nekrozu..... | 6 |
| C. | Parankimal inflamasyon..... | 4 |
| D. | Portal inflamasyon..... | 4 |

kriterler, 6 aydan fazla süren HBsAg pozitifliği, HBV-DNA pozitifliği, biyopside Knodell skorunun > 3/18 olması, ALT'nin > 60 U/L olması, ALT normal olan hastalarda Knodell skorunun total > 5/18 veya portal inflamasyon skorunun > 2 olması, kan parametrelerinin normal olması, eşlik eden karaciğer hastalığı olmaması şeklindedir. Hastalara interferon subkutan yol ile akşam saatlerinde 5 milyon U/m² haftada üç kez üç ay uygulanarak, ALT düzeyleri düşen hastalara üç ay daha devam edilmiş, ALT düzeyleri değişmeyen ya da artan hastalara 10 milyon U/m² altı ay boyunca uygulanmıştır.

Yan etkilere göre doz ayarlamasında, Drug Utilization Evaluation (DUE) kriterleri kullanılmıştır.

Interferon tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde; biyokimyasal düzelme (ALT düzeyinin 40 U/L'nin altına inmesi), virolojik düzelme (HBV-DNA'nın negatifleşmesi, HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu), histolojik düzelme (18 puan üzerinden değerlendirilen karaciğer biyopsilerinde histolojik cevap olarak skorun 2 veya daha fazla azalması) kriter olarak alınmıştır.

Tedaviye alınan hastalar tedavi esnasında (6-9 ay süreyle) tam kan sayımı, ALT ve HBV-DNA düzeyi, HBeAg, HBsAg ve anti-HBe bakılarak tedavinin süresi ve dozu açısından tekrar değerlendirilmiştir. Tedavi kesildikten 6 ay sonra kontrol karaciğer biyopsisi yapılarak IFN tedavisine histolojik yanıt değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin istatistik değerlendirmelerinde iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired samples t test) ve Wilcoxon işaret testi (Wilcoxon signed ranks test) kullanılmıştır.

Bulgular

Kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı ile IFN tedavisi uyguladığımız 45 hastanın hiçbirinde

hepatite eşlik edebilen fizik muayene bulgusu yoktu. Olgular ailede HBsAg (+)'liğinin olması veya başka nedenlerle yapılan tetkikler sonucunda HBsAg (+)'liğinin saptanması ve serum transaminazlarının yüksekliği nedeniyle yapılan araştırmalar sonucu kronik HBV infeksiyonu tanısı almışlardı. Kırkbeş hastanın demografik özellikleri ve aile tarama sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tedavi öncesi hastalarımızın ALT düzeyleri 22-804 U/L arasında değişmekteydi. Dört hastamızda ALT düzeyi 60 U/L'nin altındaydı. Fakat bu hastalarımızın karaciğer biyopsilerinde modifiye HAI skoru 5/18 ve üzeri ya da tek başına portal inflamasyon skoru 2 veya üzerindedir.

Tedavi protokolümüze göre 18 hastamıza 6 ay, 27 hastamıza 9 ay süreyle IFN tedavisi uyguladık. Ondokuz hastamızda tedavi sonrası ALT düzeyi 40 U/L'nin altına düşmüş (% 42.2), 20 hastamızda HBV-DNA negatifleşmiştir (%44.4).

Tedavi sonrasında karaciğer iğne biyopsisi yapılarak tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma yapılabilen 18 hastanın 9'unda (% 50) modifiye HAI'ye göre 2 veya daha fazla azalma gözlenmiştir. 3 hastamızda (% 16.6) ise karaciğer histopatolojisinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. 4 hastamızda (% 22.2) tedavi sonrasında karaciğer histopatolojisinde kötüleşme olmuştur. 2 hastada (% 11.1) skorda sadece 1 puanlık gerileme olmuş fakat bu durum histolojik iyileşme olarak değerlendirilmemiştir. Histolojik iyileşme olan 9 hastanın 3'ünde aynı zamanda HBV-DNA (-)'liği ve ALT düzeyinin 40 U/L'nin altına düşmesi de gerçekleşmiştir. Sonuçlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastalarımızın demografik özellikleri

| | | |
|------------------------------|-----------|---------|
| Hasta sayısı | 45 | % |
| Cinsiyet (K/E) | 15/30 | |
| Yaş (Yıl) | 7,4±2,8 | |
| Annede HBsAg(+)'liği | 19/45 | (%42,2) |
| Babada HBsAg(+)'liği | 9/45 | (% 20) |
| Kardeş olgular | 11/45 | (%24,4) |
| HBsAg(+)'liği süresi (Ay) | 20,4±18,8 | |
| KHBVİ'ye eşlik eden hastalık | 1/45 | (% 2,2) |
| HBeAg(-)'liği | 7/45 | (%15,5) |
| HBeAg(+)'liği | 38/45 | (%84,4) |

Tedavi sırasında hastalarımızda tedaviye ara vermeyi ya da tedaviyi kesmeyi gerektirecek geç yan etki (sistemik, hematolojik, infeksiyöz, otoimmün ve psikiyatrik) görülmedi. Hastalarımızda IFN tedavisine bağlı yan etkiler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Interferon tedavisi verdiğimiz hastalar ortalama 30±27 (14-84) ay süre ile izlenmiş, bu süre içinde tedaviye cevap veren hastalarda nüks gözlenmemiştir.

Tartışma

Kronik HBV infeksiyonu tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere dünyada yaklaşık 400 milyon HBV taşıyıcısı bulunduğu düşünülmektedir (7). Ülkemizin de %7.1 HBsAg (+)'liği ile aralarında bulunduğu orta derecede endemik bölgelerde HBV'nin başlıca bulaşma yolları horizontal ve vertikal (perinatal) bulaşmadır (2,8). Hastanemizde asker popülasyon üzerinde yapılan 32085 olguluk bir çalışmada % 8.6 oranında HBsAg (+)'liği saptanmıştır (9). Çalışmamızdaki hastaların % 48.8'inde ailede HBsAg (+)'liği mevcuttu. Bu durum perinatal bulaşmanın HBV infeksiyonunun geçişindeki önemini göstermektedir. Bu nedenle gebelerde HBsAg taraması yapılarak, HBsAg (+) annelerden doğan bebeklere Hepatit B immunglobulin (HBİg) ve aşı uygulanması, ailesinde HBsAg (+) birey bulunanların taranması ve takibi ile HBsAg (+) hastaların saptanması ve kronik HBV infeksiyonunun erken tanısı mümkün olabilir. Birçok tedavi arasında en etkilisinin IFN olduğu bilinmekle birlikte erişkinlerde bile IFN için kabul edilmiş standart bir doz ve süre belirlenmemiştir. Çeşitli çalışmalarda erişkinlerde IFN'a cevabın % 40-50 olduğu saptanmıştır (10-12). Avrupa'da IFN ile tedavi edilen 1122 kronik HBV infeksiyonlu çocuğun % 40'ında cevap alınmış ve bu çalışma sonucunda IFN tedavisinin transaminazları yüksek, karaciğer histolojisi aktif, viral replikasyon göstergeleri pozitif hastalara uygulanması kararı alınmıştır (13).

Interferon tedavisi sonrasında HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu oluşma oranı konusunda değişik sonuçlar vardır. Sokal ve ark. 70 çocuğa 6

Tablo 3. Kronik Hepatit B'li Hastalarda IFN Tedavisine Biyokimyasal, Virolojik ve Histolojik Yanıtlar

| Parametre | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası | İstatistiksel Değer |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Biyokimyasal Düzeltme | | | |
| ALT (U/L) | 175,7±172,8 (22-804) | 59,6±37,4 (17-104) | t = 5,793 p < 0,0001 |
| Virolojik Düzeltme | | | |
| HBeAg(+) | 38 | 23 | z = 3,873 p < 0,0001 |
| HBV-DNA(+) | 45 | 20 | z = 4,472 p < 0,0001 |
| Anti-HBe(-) | 38 | 24 | z = 3,742 p < 0,0001 |
| HBsAg(+) | 45 | 39 | z = 2,449 p < 0,02 |
| Histopatolojik Düzeltme | | | |
| Histopatoloji (mod.HAI skoru) | 7,4±3,2 (2-12) | 6,3 ±2,3 (3-10) | t = 3,708 p < 0,05 |

milyon U/m² dozunda, haftada 3 kez, 6 ay süreyle IFN tedavisi uygulamışlar, sonuçta % 26 oranında HBeAg /anti-HBe serokonversiyonu saptamışlardır (14). Özen ve ark. ise 29 hastalık iki grup çocuk hastaya IFN ve steroid+IFN tedavisi uygulamış, 10 hastada HBeAg (-)'liği (%34.5), 9 hastada HBeAg/anti-HBe serokonversiyonu gözlemişler ve iki grup arasında tedaviye cevap yönünden anlamlı fark bulamadıklarını bildirmişlerdir (15). Gürakan ve ark. ise çocuklarda standart (5 milyon U/m²) ve yüksek doz (10 milyon U/m²) IFN tedavisini karşılaştırmışlar, standart doz uygulanan grupta %7, yüksek doz uygulanan grupta %53 oranında HBeAg (-)'liği olduğunu göstermişlerdir (16).

1998 yılında yaptığımız 18 hastayı kapsayan ön çalışmada % 33.4 oranında HBeAg (-)'liği gözlenmiştir (17). Çalışmamızda tedavi öncesi HBeAg (+) olan hastalarımızdan % 39.5'inde tedavi sonrası HBeAg negatifleşmiş, bu hastalardan sadece birinde anti-HBe oluşmamıştır.

HBV-DNA negatifleşme oranının % 26-% 61 arasında olduğu bilinmektedir. Sokal ve ark. nın çalışmasında HBV-DNA (-)'liği % 26 olarak bildirilirken, Bortolotti ve ark. 107 hasta ile yaptıkları çalışmada HBV-DNA(-)'liğini % 61 olarak saptamışlardır (14,18). Yurdumuzda yapılan çalışmalarda, Özen ve ark. % 44,8, Gürakan ve ark. standart dozla % 25, yüksek dozla % 60 oranında HBV-DNA (-)'liği saptamışlardır (15,16).

Tablo 4. Hastalarımızda IFN tedavisine bağlı görülen yan etkiler

| Yan Etki | Sayı | % |
|-------------|------|-----|
| Ateş | 45 | 100 |
| Halsizlik | 14 | 31 |
| Atralji | 8 | 18 |
| İştahsızlık | 6 | 13 |
| Baş ağrısı | 4 | 9 |
| Bulantı | 2 | 4 |

Çalışmamızda elde ettiğimiz % 44,4 oranında HBV-DNA (-)'liği bu araştırmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Interferon tedavisi sonucunda HBsAg negatifleşmesinin % 0-65 gibi oldukça farklı oranlarda olduğu, bunların önemli bir kısmında anti-HBs geliştiği fakat HBsAg'nin serumdan kaybolmasına rağmen karaciğer dokusunda HBV-DNA'nın uzun süre düşük düzeylerde bulunabileceği bildirilmektedir (19). Çalışmamızda IFN tedavisi alan çocukların % 13,3'ünde HBsAg negatifleşerek anti-HBs oluşmuştur.

Anti-HBe (+) olgularda, IFN'un replikasyonu baskıladığı ve remisyona sağlayabildiği bildirilmiştir. Fakat relaps oranının yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu olguların uzun süreli izleminde (2-7 yıl) kalıcı cevap oranı % 9.4 oranında bulunmuştur (20). Ancak bazı çalışmalarda da kronik mutant tip hepatit B infeksiyonunda IFN'a

yanıtın HBeAg (+) olgulardan farklı olmadığı belirtilmektedir (21). Çalışmamızda HBeAg (-), anti-HBe (+) olan 7 hastamızdan 4'ünde (% 57.1) ALT'nin 40 U/L'nin altına indiği, 4'ünde (% 57.1) HBV-DNA (-)'leştiği, 2 hastamızda (% 28.6) ise HbsAg'nin negatifleşerek anti-HBs olduğu saptanmıştır. Bu hastalarımızın 3'ünde (% 42.9) modifiye HAI skorunda 2 veya daha fazla puan azalma ile sonuçlanan iyileşme gözlenmiştir. HBeAg (-) hastalarımızdaki tedavi sonuçlarının HBeAg (+) vakaların tedavi sonuçlarından farklı olmadığı görüldü.

Tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik değerlendirme yapılabilen hastaların % 50'sinde modifiye HAI'ye göre skorda 2 veya daha fazla puan azalma gözlenirken, % 16.6'sında skor aynı kaldı, % 22.2'sinde kötüleşme gözlendi. Çocuk kronik HBV infeksiyonlu çocuk hastalar üzerinde yapılan benzer bir çalışmada % 69 oranında Knodell indeksinde azalma, % 14.2 artış, % 13.8 oranında da değişiklik saptanmamıştır (22).

Hastalarımızın hiçbirinde IFN tedavisini kesecek yan etki görülmemiştir. Olgularımızda parasetomole yanıt veren kısa süreli ateş, flu-like sendrom gibi literatürde de sık belirtilen yan etkiler görülmekle birlikte tedaviyi kesmeyi gerektirecek önemde bir yan etki görülmemiştir (23).

Nüks oranları ile ilgili farklı veriler olmakla beraber IFN tedavisine cevap veren hastaların % 5-10'unda 10 yıl içinde reaktivasyon olabileceği fakat bu durumun geçici olduğu ve tekrar serokonversiyon ile sonuçlanacağı bildirilmektedir (8). IFN tedavisi alarak tedaviye cevap veren çocuklarda izlem süreleri içinde nüks gözlenmemiştir. Sonuç olarak; ailesinde HBsAg(+) birey bulunanların taranması ve takibi ile HBsAg(+) kişilerin saptanması sonucunda kronik HBV infeksiyonunun erken tanı ve tedavisinin mümkün olabileceği, IFN tedavisinin çocukluk çağı kronik hepatit B infeksiyonu tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olduğu, çocukluk çağında IFN tedavisinin yan etkileri az, oldukça iyi tolere edilen ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. N Eng J Med 1997; 336: 196-204.
2. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. Türkiye'de hepatit B virusu infeksiyonunun seroepidemiolojisi. Turkish J Gastroenterohep 1:49-5, 1990.
3. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB. Acute Hepatitis B virus infection: Relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. J Infect Dis 1985; 151: 599-60.
4. Barbera C, Bartolotti F, Crivellaro C. Recombinant interferon alpha 2a hastens the rate of HBeAg clearance in children with chronic hepatitis B. Hepatology 1994; 20:287-90.
5. Ishak K, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995; 22: 696-9.
6. Perrillo RP, Mason AL. Therapy for hepatitis B virus infection. Gastroenterol Clin North Am 1994; 23: 581-60.
7. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Eng J Med 1997; 337:1733-74.
8. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: Evolving epidemiology and implications for control. Semin Liver Dis 1991; 11: 84-92.
9. Hacibektaşoğlu A, Pahsa A, Dayan S, Irmak, H. Sağlıklı kan donörlerinde HBs Ag prevalansı. Türk Hijyen ve Deneysel Tıp Derg 1990; 47, 109-17.
10. Careno V, Bartolome J, Castillo I. Long term effect of interferon therapy in chronic hepatitis B. J Hepatol 1994; 20:431-3.
11. Bayraktar Y, Uzunalımoğlu B, Arslan S, Köseoğlu T. Effects of recombinant alpha interferon on chronic active hepatitis B. Preliminary results. Gut 1993 (Suppl): 101:1-22.
12. Bisceglie AM. Interferon therapy for chronic viral hepatitis. N Eng J Med 1994; 330:137-8.
13. Jara P, Bartolotti F. Interferon alpha treatment of chronic hepatitis B in children: a consensus advice based on experience in European children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 29: 163-70.
14. Sokal, E.M., Conjeevaram, H.S., Roberts, E.A.: Interferon alpha therapy for chronic hepatitis B in children: A multinational randomized controlled trial. Gastroenterol 1998; 114: 988-95.
15. Özen H, Koçak N, Gürakan F, Yüce A. Recombinant interferon α 2 a with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B. The Turkish Journal of Pediatrics 1998; 40:503-14.
16. Gürakan F, Koçak N, Özen H, Yüce A. Comparison of standard and high dosage recombinant interferon alpha 2b for treatment of children with chronic hepatitis B infection. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 52-6.
17. Kürekçi AE, Okutan V, Akın R, Tosuncuk HD, Özcan O, Gökçay E. Kronik viral hepatit B tedavisinde interferonun etkinliği. XLII. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı 1998.
18. Bartolotti F, Jara P, Barbera C. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. Gut 2000; 46:715-8.
19. Perrillo RP. The management of chronic hepatitis B. Am J Med 1994; 96: 34-9.
20. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Capalbo M, Barbera C, Bonino F. Treatment of chronic anti-HBe-positive hepatitis B with interferon alpha. J Hepatol 1995; 22(suppl 1): 42-5.
21. Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, Moussoulis G, Zignego L, Papaioannou C. Interferon alpha 2 b treatment of HBeAg negative / HBV-DNA positive chronic active hepatitis type B. J Hepatol 1990; 11:133-6.
22. Castaneda C, Garcia E, Gra B, et al. Interferon alfa 2b treatment decreases histoogical activity in children with chronic hepatitis B. Acta Gastroenterol Latinoam 2002; 32: 35-42.
23. Vajro P, Migliaro F, Fontanella A, Orso G. Interferon: a meta-analysis of published studies in pediatric chronic hepatitis B. Acta Gastroenterol Belg 1998; 61: 219-23.

Geliş Tarihi: 12.06.2003

Yazışma Adresi: Dr. A. Emin KÜREKÇİ
GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
06018 Etlik, ANKARA
ekurekci@gata.edu.tr