

Kronik B Hepatitli 15 Çocuk Olgunun Değerlendirilmesi

Dr. A. KANSU, Dr. B. ALTUNTAŞ, Dr. N. GİRGİN

Özet: Bu çalışmada klinik, serolojik, histolojik bulgular ile kronik B hepatiti tanısı alan 15 çocuk olgu sunulmuştur. Olguların onbiri erkek, dördü kız, yaş ortalaması 7.4'tür. Altı olgu kronik aktif hepatit (KAH), sekiz olgu kronik persistan hepatit (KPH), bir olgu siroz tanısı almıştır. KAH'lı olguların tümüne, KPH'li olguların üçüne ve sirozlu olguya α -interferon tedavisi uygulanmış ve tedaviye yanıt oranı %20 bulunmuştur.

Summary: EVALUATION OF 15 CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS DUE TO HBV INFECTION

In this study, 15 patients with clinical, serological and histological findings of chronic B hepatitis were reviewed. Eleven of the cases were male and four of them were female. The mean age was 7.4 years. There were 6 cases of CAH, 8 CPH and 1 cirrhosis in the study group. All the patients with CAH, three of the CPH and the patient with cirrhosis were treated with α -interferon. The treatment success was found to be 20%.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, Kronik Hepatit B enfeksiyonu.

Key words: Childhood - Chronic hepatitis B infection.

Hepatit B virusu, akut hastalık tablosu yanısıra oluşturduğu geç sekeller açısından da oldukça önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır.

Akut B hepatiti erişkinlerde %5-10 oranında kronikleşirken, çocuklarda alındığı yaşın küçüklüğü ile orantılı olarak kronikleşme oranı artar ve hepatit B virusunun neonatal dönemde alınması ile bu risk %90'a ulaşmaktadır (1,2).

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, klinik, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik kriterlerle kronik B hepatiti tanısı alan 15 olgu, başvuru yakınmaları, fizik muayene ve laboratuvar değerlerinin özellikleri ve histopatolojik tanı ile ilişkisi, α -interferon tedavisine yanıt durumları açısından tartışıldı.

Hepatit B virus (HBV) markerları ELISA, HBV DNA düzeyleri PCR yöntemi ile çalışıldı. Karaciğer biyopsisi için Menghini'nin aspirasyon tekniği uygulandı.

HBV replikasyonunun devam ettiği saptanan olgularda, interferon α 2a (ROFERON) 3-5 milyon ünite/m²/gün, 1 olguda 2 hafta 2 mgr/kg/gün prednizolon tedavisini takiben 3 milyon ünite/gün dozunda uygulandı. 2 olguda yanıtızsızlık nedeniyle iki kür tedavi verildi. Tedavi sırasında ilacın kesilmesini gerektirecek yan etki gözlenmedi. Tedavi sonrası ALT değerleri ve Hepatit markerları denetlendi. 5 olguya tedavi sonrası 12.8 \pm 9.75 ay sonra kontrol biyopsi yapıldı. Histopatolojik değerlendirme A.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapıldı.

SONUÇLAR

Hastalar 2-14 yaş arasında olup, ortalama yaş 7.46 \pm 3.54 bulundu. 11 olgu erkek, 4 olgu kız idi. Halsizlik, iştahsızlık, kusma ve sarılık gibi hepatiti düşündürecek bulgular olguların sadece %13.3'ünde mevcutken %60.01 olguda hiçbir yakınma yoktu ve enfeksiyonun saptanma nedeni %87 olguda rutin muayene ve taramalardı (Tablo 1). Dört olguda tipi belli olmayan geçirilmiş hepatit öyküsü alındı. Aile taraması yapılan

Tablo I: Kronik Hepatit Saptanma Nedeni

Aile taraması	3 olgu: %20.01
Antiepileptik kullanımı sırasında yapılan rutin KCFT denetlemesi	1 olgu: %6.66
Operasyon öncesi rutin KCFT denetlemesi	1 olgu: %6.66
Rutin muayenede hepatomegali saptanması	2 olgu: %13.33
Yuva taraması	3 olgu: %20.01
Böbrek patolojileri nedeniyle etyoloji araştırılması	3 olgu: %20.01
Sarılık vb. hepatiti düşündürülen bulguların varlığı	2 olgu: %13.33

dokuz olgudan sekizinde ailenin enaz bir bireyinin HBV enfeksiyonu ile karşılaştığı saptandı (Tablo 2).

Olguların başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları, serum ALT değerleri, hepatit markerları, HBV DNA düzeyleri, ultrasonografik bulgular ve histopatolojik tanıları Tablo 3'te gösterildi.

Altı olgu kronik aktif hepatit, sekiz olgu kronik persistan hepatit ve bir olgu presirotik değişikliklerin görüldüğü karaciğer histolojisi göstermekteydi. Kronik aktif hepatit (KAH) grubunda %83.3, kronik persistan hepatit (KPH) grubunda %25 oranında hepatosplenomegali saptandı. ALT değerleri KAH grubunda %83.3, KPH grubunda %75 oranında normal veya normalin iki katı yüksekliğinde bulundu. HBsAg tüm olgularda +, HBeAg KPH grubunda tüm olgularda, KAH grubunda 3 olguda pozitiflik gösteriyordu. KAH'lı olguların üçünde HBeAb (+) bulundu. Anti delta antikoru olguların hepsinde (-) olup, HBV DNA düzeyleri, KPH grubunda daha yük-

Tablo II: Aile Taraması

ANNE		BABA		KARDEŞ		BİLİNMEYEN
HBsag +	HlIsab +	HBsag +	HBSab +	HBsag +	HBsa +	
1	5	2	2	2	1	6
%11.11	%55.55	%22.22	%11.11	%22.22	%11.11	

sek saptandı (ortalama 264.2 pq/ml). Ultrasonografik inceleme ile KAH grubunda %83.3, KPH grubunda %12.5 oranında karaciğer ekusunda kabalaşma izlendi.

Bir olguda fizik gelişme geriliği saptandı.

KAH grubunda altı, KPH grubunda üç, sirotik değişiklikleri saptanan bir olguya interferon tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası KAH'lı olgular 6 ± 16 ay (ort. 9.66 ± 3.5 ay), KPH'li olgular 15-32 ay (ort. 20.66 ± 9.81 ay) ve siroz olgusu 33 ay izlendi.

İkinci biyopsiyi kabul etmeyen iki ve tedavi sonrası yeterli süre geçmeyen üç olgu dışında, beş olguya kontrol biyopsi yapıldı. Kontrol biyopsi yapılan olgulardan birinde KAH şiddetinde azalma, bir olguda HBeAg'den HBeAb'ye dönüşüm ve karaciğer histolojisinin KAH'ten KPH'e dönüşümü, sirotik değişiklikler saptanan olguda nonspesifik değişiklikler gösteren karaciğer histolojisi ve HBsAb pozitifliği saptandı (Tablo IV).

İnterferon tedavisine yanıt oranımız %20 bulundu. Tedavi uygulanmayan olgularda 12 ± 4.1 ay takip sonunda spontan serokonversiyon görülmeydi.

TARTIŞMA

Türkiye'de değişik yörelerde yapılmış araştırmalar HBV taşıyıcılığını %4-10, seropozitiflik oranını ise %25-60 olarak vermektedir (3). Bu bireyler enfeksiyonun rezervuarını oluşturmaktadır. Vegmente ve arkadaşları ev içi horizontal bulaşımında kronikleşme oranının çocuklarda %73.4, erişkinlerde ise %35.6 olduğunu göstermişlerdir (4). Bizim olgularımızda sekiz olgunun ailesinde en az bir bireyin enfeksiyonla karşılaşmış oluşu ev içi bulaşımın önemli olduğunu vurgulamaktadır. Olguların çoğunluğunun yakınmasının olmayışı ve rutin muayene veya taramalar sırasında saptanması çocukluk çağında enfeksiyonun genellikle asemptomatik geçirdiği bilgisi ile uyumludur.

Hastalarımız içinde bir olguda saptanan gelişme geriliği raşitizme bağlanmıştır. Vegmente ve arkadaşları 4 yıllık izlemlerinde kronik B hepatitli olguların fizik gelişimlerinin normal olduğunu bildirmişlerdir (5).

Tablo III: Olguların Başvuru Sırasındaki Özellikleri

	KAH (n =6)		KPH (n = 8)		Siroz (n=1)
FM N / hepatomegali ± splenomegali	1 / 5		6 / 2		0 / 1
	%16.67	%83.33	%75	%25	
ALT N, N / 3-10 katı	5 / 1		6 / 2		0 / 1
	%83.33	%16.67	%75	%25	
HBsag +/-	6 / 0		8 / 0		1 / 0
	%100		%100		
HBeag + / HBeab +	3 / 3		8 / 0		1 / 0
	%50	%50	%100		
Anti delta +/-	0 / 6		0 / 8		0 / 1
	%100		%100		
HBV DNA (x ± Sd) pg / ml	89 ± 108.39 n = 4 (11 - 249)		264.25 ± 254.42 n=4 (29 - 625)		
U - S N / karaciğer ekosunda kabalaşma	1 / 5		7 / 1		0 / 1
	%16.67	%83.33	%87.50	%12.50	

Oniki olgumuzda viral replikasyon kriterlerinin devam etmesine rağmen ALT düzeyleri normal veya hafif yüksektir. HBV enfeksiyonunun erken çocukluk veya yenidoğan döneminde alınması sonucu immünolojik tolerans geliştiği ve yüksek viral replikasyona rağmen ALT düzeylerinin fazla yükselmediği düşünülmektedir (6).

α- İnterferon kronik B hepatit olgularında uygulanabilecek etkili tedavi olanağıdır. Erişkin hasta grubunda %30-40 olguda viral replikasyon durdurulabilir (7,8). Çocukluk çağında interferon tedavisi deneyimi oldukça sınırlıdır ve erişkinlerden daha düşük başarı oranları verilmektedir. Moreno ve arkadaşları 24 olgunun tedavi sonrası 1 yıllık takibinde HBeAg negatifleşme oranını %33 olarak bildirmişlerdir (9). Lok ve arkadaşları Çinli çocuklarda interferon uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında fark saptamamışlardır (10). Utili ve arkadaşları, çocuklarda 12 ay süre ile 3 milyon ünite/gün haftada 3 kez uygulanan interferon tedavisinin etkinliğini bildirmektedir (11). Asyalı toplumlar ile beyaz

ırk arasında HBV enfeksiyonunun geçiş yolu, alındığı yaş, klinik gidiş ve interferon tedavisine yanıt oranları oldukça farklıdır (10). Tedavi öncesi serum ALT değerlerinin yüksek, HBV DNA değerlerinin düşük olması tedaviye yanıt olumlu etkileyen faktörlerdir (12).

Bizim çalışmamızda yanıt oranı %20 olup yanıt alınan olgulardan birinde tedavi öncesi ALT değerleri bir misli yüksek ve HBV DNA değeri 38 pq/ml idi. Diğer olguda ise ikterik hepatit öyküsü mevcut, ALT değerleri üç kat yüksek bulundu. HBV DNA çalışılmadı. Kronik Persistan Hepatit grubunda hiçbir olguda yanıt alınmamış olması, bu grupta HBV DNA düzeylerinin yüksek oluşuna bağlanmıştır.

İnterferon tedavisi konusundaki çalışmalar genellikle tedavi sonrası 1 yıl süreli izlem sonuçlarını bildirmektedir. Korenman ve arkadaşları α- interferon ile oluşturulan remisyonun uzun süreli olduğu ve uzun süreli izlemlerde hastaların çoğunda HBsAg kaybının gerçekleştiği sonucuna

Tablo IV : Kontrol Biyopsi Yapılan Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası Özellikleri

Tedavi öncesi hepatit markerları	Karaciğer Histopatolojisi	Tedavi sonrası Hepatit markerları	Karaciğer histopatolojisi
HBsag + HBeag +	KAH	HBsag + HBeag +	↓ KAH
HBsag + HBeag +	KAH	HBsag + HBeag +	KPH
HBsag + HBeag +	KAH	HBsag + HBeag +	KAH
HBsag + HBeag +	Siroz	HBsag +	Nonspesifik Değişiklikler
HBsag + HBeag +	KAH	HBsag + HBeag +	KAH

varmışlardır (13). Bu açıdan hastalarımızın daha uzun süreli izlemleri, daha sağlıklı sonuçlar verecektir.

HBV enfeksiyonunun önlenmesi, hastalığın en-

demik olduğu yörelerde ideal ve en ekonomik yaklaşımdır. Gebelerin HBsAg pozitifliği açısından taranması ile başlayıp, çocukluk çağında uygulanacak Universal aşılama programları ile bu korunma %95 oranına ulaşabilecektir (14).

KAYNAKLAR

1. Beasley RP, Hwang LY: Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J. Infect Dis*, 1983, 147: 185.
2. Mc Mahon BJ, Alward WLM, Hall DB: Acute hepatitis B infection: relation of age to the clinical expression of the disease and subsequent development of carrier state. *J. Infect Dis*, 1985, 151: 599.
3. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S: Türkiye'de hepatit B virüsü enfeksiyonu seroepidemiolojisi. *Gastroenterohepatoloji Der.*, 1990, 1: 49.
4. Vegmente A, Iorio R, Guida S, Gimmino L: Chronicity rate of hepatitis B virus infection in the families of 60 hepatitis B surface antigen positive chronic carrier children: role of horizontal transmission. *Eur J Pediatr*, 1992, 151: 188.
5. Vegmente A, Guida S, Costanzo VD, Fusco C, Iorio R, Toscano P: Nutritional status and growth in children with chronic hepatitis B. *J. Ped Gastroent Nutr*, 1992, 14: 123.
6. Derso A, Boxall EH, Tarlow MJ: Transmission of HBsAg from mother to infant in four ethnic groups. *Br. Med J*, 1978, 1: 949.
7. Hoofnagle JH, Peters M, Muller KD: Randomized, controlled trial of recombinant human α -interferon in patients with chronic type B hepatitis. *Gastroenterology*, 1988, 95: 1318.
8. Perillo RP, Schiff ER, Davis GL. A randomized, controlled trial of interferon α 2b alone and after prednisone withdrawal in the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl. J. Med*, 1990, 323: 295.
9. Ruiz-Moreno M, Rua J, Garcia Aquado J, Mora le da G, Quirage JA, Carreno V. Interferon α is efficient in the treatment of children with chronic hepatitis B. The 1990 International Symposium on viral hepatitis and Liver Disease (The 7th Triennial Congress). Apr 4-8 1990, Houston, Texas USA Abst No: 326.
10. Lok ASF, Lai CL, Wu PC: Treatment of chronic hepatitis B with IFN: Experience in asion patients *Sem Liver Dis*, 1989, 9: 249.
11. Utili R, Sagnelli E, Galanti B: Prolonged treatment of children with chronic hepatitis B with Recombinant α -2a interferon: A controlled randomized study. *Am J Gastroenterol*, 1991, 86: 3: 327.
12. Thomas HC, Karayiannis P, Brook G: Treatment of hepatitis B virus infection with interferon: Factors predicting response to interferon. *Journal of Hepatology*, 1991, 13: 54.
13. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-Term Remission of Chronic Hepatitis B after α interferon therapy. *Ann Int. Med*, 1991, 114: 629.
14. Halsey NA. Discussion of Immunization Practices Advisory Committee/American Academy of Pediatrics recommendations for Universal infant hepatitis B vaccination. *Pediatr Infect Dis J*, 1993, 12: 446.