

## ÇOCUKLUK ÇAĞINDA B HEPATİTİNİN DOĞAL SEYRİ VE TEDAVİSİ

Fügen ÇULLU

Hepatit B virüsü (HBV) kişinin ve toplumun sağlığını tehdit eden önemli bir enfeksiyon etkenidir. Progressif birçok hastalıkta olduğu gibi B hepatitinde de hastalığın tabii seyri anlatılabilecek en iyi model pediatrik hastalardır. İleri yaşlarda siroz, hepatosellüler karsinoma gibi ciddi komplikasyonlarla karşımıza çıkabilen bu hastalığın fizyopatolojisinin anlaşılması için de pediatrik yaş grubu önemlidir; ayrıca çocukluk döneminden itibaren önlemlerin alınması hem kişinin sağlığını koruyacak, hem de ülke ekonomisine katkıda bulunacaktır.

HBV parenteral, cinsel temas ve perinatal yol ile bulaşmaktadır. HBV enfeksiyonunun bulaşması horizontal veya vertikal olmaktadır. Perinatal bulaşıcılık çocuk yaş grubunda özellikle endemik bölgelerde önemli bir bulaş mekanizmasını oluşturur. Horizontal bulaşmada pediatrik yaş grubunda aile içi bulaşıcılık giderek önem kazanmıştır. Endemisitesi düşük olan bölgelerde enfeksiyon horizontal bulaşmaktadır, yüksek endemik bölgelerde ise perinatal bulaşıcılık ön plandadır.

Vertikal bulaşma in-utero transplasental, perinatal veya postnatal olabilir; sıklıkla perinataldır; doğum sırasında infekte kan, amnion sıvısının yutulmasına, materno-fötal mikro-transfüzyona bağlıdır. Anne hamileliğinin 1. trimestrinde B hepatitini geçirirse ve anti-kor oluşturursa HBV'nün vertikal bulaşma riski yoktur, HBV fütöpatiye neden olmaz. Üçüncü trimesterde ve erken postpartum devrede akut hepatit geçiren ve özellikle HBeAg'i pozitif aktif viral replikasyonu olan annelerin çocukları risk grubunu teşkil etmektedir. HBeAg pozitif olanlarda bulaşıcılık riski % 70-90'dır. HBeAg'i pozitif olan annelerin çocuklarında bulaşma riski % 88, HBeAg'i negatif olanlarda % 13 oranında saptanmıştır. HBV perinatal bulaşıcılığında annenin viremi durumu da önemlidir; HBV-DNA titrasyonu çok yüksek annelerin transplasental bulaştırdıkları gösterilmiştir. Pasif ve aktif immünizasyona rağmen viremi yüksek olan annelerden doğan yenidoğanlara enfeksiyonun transplasental bulaştığı gösterilmiştir. Seksiyo ile doğum, anne sütünün verilmemesi enfeksiyon riskini azaltmamıştır. Bu çocuklar doğar doğmaz aşılmalıdır.

Çocukluk çağında da B hepatiti geniş bir yelpazede seyrederek, akut hepatit şeklinde gidebileceği gibi kronikleşebilir veya fulminan seyir gösterebilir.

Akut hepatit B enfeksiyonu çocukluk çağında genellikle asemptomatik seyrederek. Semptomatik hastalık yaş arttıkça, adolesan çağında ve erişkinlerde görülür. Fulminan hepatit % 0.5-2 oranında bildirilmektedir. Mortalite % 75'e kadar ulaşmaktadır. Fulminan hepatitte serolojik göstergeler negatif olabilir, bu durum da HBV'ye bağlı fulminan hepatit oranlarının tam olarak tespit edilememesine yol açmaktadır. Fulminan hepatitte sürvi yaş ile ters orantılı olarak saptanmıştır. Bizim olgularımızın 2/115'inde (% 1.7) fulminan hepatit görülmüştür. Bu olgular da medikal tedaviye yanıt vermişlerdir.

Çocuklarda kolestatik tipler nadir olarak görülür.

Çocuk yaş grubunda da HBsAg'nin serumda 6 aydan fazla kaldığı durumlarda kronikleşme söz konusudur.

HBV'nün kronikleşmesi bireyin yanıtına ve immün sistemin durumuna bağlıdır. Eriş-

kin dönemde bu kronikleşme % 10 iken neonatal dönemde bu oran % 90'lara ulaşmaktadır. Farklı pediatrik yaş gruplarında da enfeksiyonun alınış zamanı ve şekline göre kronikleşme oranları değişmektedir. HBV direkt olarak sitopatik değildir, karaciğerde oluşan harabiyet hepatositlerin immün yıkımına bağlıdır. Şayet bireyin immün sistemi virüsün temizlenmesi için yeterli cevabı vermezse, sitoliz ve karaciğer harabiyeti olmaz ve birey taşıyıcı kalır. HBV'nin immün patogenezinde T hücrelerinin ve sitokinlerin üzerinde durulmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunda TH2 cevabı baskındır. Kronik taşıyıcı annelerden doğan çocuklarda HBV'nün persistansı immün escape fenomenine bağlıdır.

Kronik B hepatiti, çocukların bir kısmında akut B hepatiti sonrası gelişir, çoğunda ise başlangıç asemptomatiktir; persiste eden bir hepatomegali ve sağ üst kadranda ağrısı mevcuttur. Kliniğimizde izlediğimiz akut hepatitli çocukların % 45'inde B hepatitinin kronikleştiği tespit edilmiştir. Kronikleşen olguların % 37'sinin 5 yaşın altında oldukları saptanmıştır. Olguların % 69'unda hepatomegali, % 24'ünde splenomegali, % 11'inde ikter bulunmuştur.

Kronik hepatitlerin çocukluk çağında da nadir olmadığı, gürültüsüz seyrine karşın alta ciddi karaciğer hastalığının olabileceği bilinmektedir. Taiwan'da yapılan çalışmalar çocukluk çağında görülen hepatosellüler karsinoma olgularının hepsinin B hepatitine bağlı olduğunu ve aşılama programları başladıktan sonra çocukluk çağındaki karaciğer kanseri insidansında önemli bir azalma olduğunu göstermiştir.

Pediatrik araştırmalarda kronik B hepatitinin seyri açısından farklı sonuçlar mevcuttur. B hepatiti minimal hepatit tablosundan hepatosellüler karsinomaya kadar geniş bir spektrumda seyredabilmektedir. HBV enfeksiyonunun çocuklukta tabii seyri erişkinlerden farklılık göstermektedir. Perinatal olarak enfeksiyonu alan çocuklarda zayıf bir sitolitik cevap ve yüksek düzeyde viremi vardır. Bu bebekler immüntoleran olarak tanımlanmaktadır ve bunların sadece 1/3'ünde ilk on yılda HBV-DNA'larının titresi düşer ve daha sonra adolesan döneminde anti-HBe serokonversiyonu oluşur.

HBeAg'nin yıllık spontan serokonversiyonu da enfeksiyonun alınma yaşına göre değişmektedir. Yeni doğan döneminde alındığında serokonversiyon ilk 3 yaşta % 2, 10 yılda % 30 olarak bulunmuştur. Uzak Doğu'da altı yaşın üzerindeki çocuklarda HBeAg serokonversiyonu anneleri taşıyıcı olanlarda % 14, anneleri negatif olanlarda % 35 olarak saptanmıştır. Bu hastalarda HBsAg'nin kaybolması da % 0.6 - % 2/yıl olarak tespit edilmiştir. Kliniğimizde 12 ay - 60 ay arasında izlediğimiz KBH'li çocukların 10/87'sinde (% 11.4) HBeAg spontan serokonversiyonu saptanmıştır. HBeAg negatifleşmesi 13 ay - 60 ay arasında tespit edilmiştir. Olgularımızın 6/80'inde (% 7.5) de HBV-DNA negatifleşmiştir. Pediatrik yaş grubunda HBeAg'nin serokonversiyonundan sonra mutasyon olmaksızın HBV-DNA PCR yöntemi ile uzun yıllar tespit edilebilir ve ALT düzeylerinde hafif dalgalanmalar görülebilir. Pediatrik anti-HBe mutant suşlar erişkinlerden daha nadirdir.

HBsAg serokonversiyonu da farklılık göstermektedir. İtalyan çocuklarda HBsAg'nin serokonversiyonu akut hepatit sonrası kronikleşenlerde % 29, diğerlerinde % 7 olarak tespit edilmiştir. Değişik ülkelerde bu serokonversiyon oranındaki farklılık enfeksiyonun farklı yollardan alınması ve buna bağlı olarak da enfeksiyonun alınımından sonra geçen sürelerin farklı olması ile açıklanmaktadır. Bizim 10/115 (% 9) olgumuzda HBsAg negatifleşmiştir, AHB sonrası kronikleşen çocukların % 29'unda, asemptomatik olan çocukların ise % 2.5'inde HBsAg negatifleşmiştir.

Siroz, olguların % 3-25'inde bildirilmiştir. Bizim deneyimimizde 5 yıl süre ile izlediğimiz kronik B hepatitli çocukların 78/96'sında (% 81) kronik hepatit, 11/96'sında (% 12) siroz, 1/96'sında (% 1) hepatosellüler karsinoma tespit edilmiştir; 6/96'sında (% 6.2) histoloji normal bulunmuştur. Pediatrik yaş grubunda da hepatosellüler karsinoma görülmektedir.

Bu serokonversiyon ve histolojik bulguların farklılıkları değişik ülkelerde infeksiyonun farklı yollarla alınmasına; dolayısı ile perinatal infeksiyonun alınması halinde sürenin uzamasına ve immüntoleransa bağlı olabilirse de, sirozun tespiti açısından biyopsinin yapıldığı yöntem de önemlidir. Laparoskopik olarak yapılan biyopsilerde siroz oranı daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

Erişkinlerde 80'li yıllardan beri uygulanan antiviral immünomodülatör bir ajan olan alfa interferon tedavisi çocuklarda da uygulanmaktadır. KBH'li çocuklarda alfa interferona cevabın hangi tipte olacağını daha önceden belirleyen birtakım kriterler saptanmıştır. Tedaviyi, yaş, cins, etnik grup, virüsün replikasyonunun durumu, karaciğerdeki enflamasyonun derecesi etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda tedaviye yanıtın erişkinlerden farklı olmadığı görülmüştür. Serum transaminaz düzeyleri yüksek olanlarda, infeksiyon yeni doğan döneminden sonraki dönemde alındığında, HBeAg ve HBV-DNA gibi viral replikasyon göstergelerinin pozitif olduğu, HBV-DNA titrasyonunun düşük olduğu ve karaciğerde aktif enflamasyonun tespit edildiği çocuklarda alfa interferona cevap daha iyi bulunmuştur.

Pediyatrik yaş grubunda yapılan interferon çalışmalarında Uzak Doğu'da cevap oranı düşük, batı ülkelerinde ise cevap % 30-50 oranında tespit edilmiştir. Uzak Doğu'lu çocuklarda genetik olarak cevapsızlık düşünülmüşse de erişkinlerde serum transaminazları yüksek olan olgularda Uzak Doğu'da da, batıda olduğu gibi cevabın iyi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 30/55 (% 54.5) çocukta HBV-DNA, 30/55 (% 54.5) olguda HBeAg negatifleşmiştir. Hastaların uzun dönemli takipleri sırasında 14/55 (% 25) hastada HBsAg kaybolmuştur.

Pediyatrik yaş grubunda da farklı grupların farklı sonuçları varsa da erişkinlerde olduğu gibi prednizolon ile interferon kombine tedavisinin tek, başına prednizolon tedavisine üstün olmadığı gösterilmiştir. Çocuklarda gama interferon tedavisinin de alfa interferon tedavisine her hangi bir üstünlüğü gösterilmemiştir (% 36 - % 41.5). Pediyatrik yaş grubunda da HBsAg'nin negatifleşmesini saptamak için uzun dönemli takibin gerekli olduğu gösterilmiştir.

Yapılan bir meta analizde pediyatrik yaş grubunda alfa interferon tedavisi cevap verecek çocuklara yapıldığında erişkinlerden daha cost efektif bulunmuştur.

Erişkinlerde son zamanlarda nükleosid analogları yalnız veya alfa interferonla kombine tedaviler umut vaatmektedir. Pediyatrik yaş grubunda nükleosid analogları ile pilot çalışmalar başlatılmıştır, ancak sonuçları henüz belli değildir. Erişkin çalışmalarında nükleosid analoglarından revers transkriptaz inhibitörü olan lamivüdinin (3-thiacydine) HBV-DNA'yı % 98'lara varan oranda negatifleştirdiği, ancak relapsın söz konusu olduğu görülmektedir. Lamivüdin HBV genomunun replikasyonunu bozmakta ancak ccc-HBV-DNA'yı etkilememektedir; bu nedenle HBV-DNA'nın serumda negatifleşmesine rağmen karaciğerde virüsün genomu devam etmekte ve ilaç kesildiği zaman relaps oluşmaktadır. Ayrıca nükleosid analogları mutant suşlara neden olabilmektedirler; bundan dolayı kombine tedaviler gerekli olacaktır. Bu kombinasyonun ne türlü yapılması gerektiği hakkında da herhangi bir fikir birliği yoktur.

Ülkemizde de pediyatrik hastalarda nükleosid analogları ile pilot çalışmalar başlatılmıştır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediyatrik Gastroenteroloji Bölümünde Nisan 1998 yılından itibaren başlatılan bu çalışmada 20 hastaya tek başına lamivüdin, 25 hastaya da lamivüdin+interferon tedavisi uygulanmıştır.

Çocuk yaş grubunda immünoterapinin alfa interferona üstünlüğü gösterilmemiştir.

Ekonomik olarak çok pahalıya malolan, buna karşın kısıtlı etkinliği olan bu tedavi yöntemleri karşısında tüm gelişmiş ülkelerin birleştiği nokta, HBV'nin önlenmesi için kitlesel korunma yapılmasıdır.

## KAYNAKLAR

- 1- Bartolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, et al: Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood, *Gastroenterology* 99:805 (1990).
- 2- Bartolotti F, De Moliner L, Faggion S: Natural history of childhood chronic HBV and HDV infection, *International Meeting on Pediatric Hepatology*, Sorrento (1997).
- 3- Bartolotti F, Faggion S, Con P: Natural history of chronic viral hepatitis in childhood, *Acta Gastroenterol Belg* 61:198 (1998).
- 4- Chang MH, Sung JL, Lee CY, Chen CJ: Factors affecting clearance of hepatitis B e antigen in hepatitis B surface antigen carrier children, *J Pediatr* 115:385 (1989).
- 5- Çullu F, Tümay GT, Kutlu T, et al: Traitement de l'hépatite chronique a virus B de l'enfant par des doses faibles d'interféron alpha: résultats a long terme, *Gastroentérol Clin Biol* 19:53 (1995).
- 6- Dupuy JM, Kostewitz E, Alagille E, et al: Hepatitis B in children, *J Pediatr* 98:17 (1978).
- 7- Hsu SC, Chang MH, Ni YS, et al: Horizontal transmission of hepatitis B in children, *J Ped Gastroenterol Nutr* 16:66 (1993).
- 8- Ip H MH, Lelic PN, Wong VCW, et al: Prevention of hepatitis B virus carrier state according to maternal serum levels of HBV DNA, *Lancet* i:406 (1989).
- 9- Lai CL, Lin HJ, Yeoh EK, et al: Placebo controlled trial of recombinant alpha interferon in Chinese HBsAg carrier children, *Lancet* i:877 (1987).
- 10- Lok ASF, Lai CL: A longitudinal follow up of asymptomatic hepatitis B surface antigen positive Chinese children, *Hepatology* 8:1130 (1988).
- 11- Maggiore G, Giacomo CA, Marzani M, Sessa F, Scotta MS: Chronic viral hepatitis B in infancy, *J Pediatr* 103:749 (1983).
- 12- Messer J: Hépatite B et grossesse, *Nouv Dermatol* 9:500 (1990).
- 13- Moreno RM, Jose Rua M, Molina J, et al: Prospective randomised controlled trial of interferon alpha in children with chronic hepatitis B, *Hepatology* 13:1035 (1991).
- 14- Otto LJ, Olson AD: Cost-benefit analysis of interferon therapy in children with chronic active hepatitis B, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24:25 (1997).
- 15- Ruiz-Moreno RM: Chronic hepatitis B in children. Natural history and treatment, *J Hepatol* 17 (Suppl 3):S64 (1993).
- 16- Ruiz-Moreno RM, Camps T, Aguado JG, Porres JC, Olivia H, Bartolomé J: Serological and histological follow up of chronic hepatitis B infection, *Arch Dis Child* 64:1165 (1989).
- 17- Ruiz-Moreno M, Otero M, Millan A, et al: Clinical and histological outcome after hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in children with chronic hepatitis B, *Hepatology* 29:572 (1999).
- 18- Sokal EM, Wirth S, Goyens, P, et al: Pediatric use of interferon alpha 2b in hepatitis B infection, *Gut* 34:S87 (1993).
- 19- Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, et al: HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay correction with vertical transmission of hepatitis B in Taiwan, *J Med Virol* 3:237 (1979).
- 20- Utili R, Sagnelli E, Baeta GB, et al: Treatment of chronic hepatitis B in children with prednisone followed by alpha interferon: A controlled randomized study, *J Hepatol* 20:163 (1994).
- 21- Utili R, Sagnelli E, Galanti B, et al: Prolonged treatment of children with chronic hepatitis B with recombinant alpha 2a interferon: a controlled, randomized study, *Am J Gastroenterol* 86:327 (1991).
- 22- Wu TJ, Tong MJ, Hwang B, et al: Primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B infection during childhood, *Hepatology* 7:46 (1987).