

KRONİK B HEPATİTLİ ÇOCUKLARDA İNTERFERON- α VE LAMİVUDİN TEDAVİSİ

Dr. Tümay DOĞANCI (*)

Gülhane Tıp Dergisi 45 (4) : 316 - 320 (2003)

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik B hepatitinin tedavisinde interferon ve lamivudin, tek başlarına veya kombine olarak değişik doz ve sürelerde kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağında kronik B hepatitinde kullandığımız üç farklı tedavi protokolünün etkinliğini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Aynı kriterlere göre (Konsensus 2000) tedavi endikasyonu konan 45 kronik B hepatitli çocuğa randomize olarak 3 farklı tedavi uygulandı. Grup I'deki (n:15) olgular altı ay süreyle 10 milyon ünite/m² interferon- α kullandı. Grup II'deki (n:15) olgulara 5 milyon ünite/m² interferon- α altı ay ve eş zamanlı 3 mg/kg lamivudin 12 ay süreyle verildi. Grup III'deki (n:15) olgulara ise, 10 milyon ünite/m² interferon- α altı ay ve eş zamanlı 3 mg/kg lamivudin 12 ay verildi. Gruplar tedavi sonunda ve tedaviden altı ay sonra değerlendirildi.

Bulgular: Alanin aminotransferaz değerinin normale dönmesi, HBeAg'nin antiHBe'ye serokonversiyonu ve HBV DNA'nın negatifleşmesi olarak tanımlanan tam yanıt; tedavi sonunda ve tedaviden altı ay sonra sırasıyla grup I'de 2 ve 3 olguda, grup II'de 5 ve 6 olguda, grup III'te 6 ve 7 olguda görüldü. Bu üç farklı tedavi protokolünde tedavi sonunda ve tedaviden altı ay sonra tam yanıt yönünden istatistiksel farklılık saptanmadı.

Sonuç: Olgu sayısı az olmasına rağmen bu çalışma, çocukluk çağında tek başına yüksek doz interferon- α tedavisinin, standart ve yüksek doz interferona eklenen lamivudin kombinasyonları kadar etkili olduğunu düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, Çocukluk Çağı, İnterferon, Lamivudin.

SUMMARY

α Interferon and Lamivudine Treatment in Children with Chronic Hepatitis B

Background and aim: Interferon- α and lamivudine are widely used for the primary treatment for chronic

hepatitis B with various dosages and durations as monotherapy or combination treatment. The aim of this study was to compare the efficacy of three treatment regimens used for children with chronic hepatitis B in our hospital.

Material and Methods: In this study 45 children were evaluated prospectively in three random groups. Group I cases (n:15) received interferon- α 10 million m/m² for six months. Group II cases (n:15) were given interferon- α 5 million m/m² for six months and lamivudine 3 mg/kg/daily for 12 months simultaneously. In the third group (n:15) interferon- α 10 million m/m² for six months and lamivudine 3 mg/kg/daily for 12 months were also given simultaneously.

Results: Complete remission, defined as normalization of alanin aminotransferase, seroconversion of HBeAg to anti HBe, loss of HBV DNA were assessed at the end of the therapy and six months after therapy. At the end of the therapy and six months after the therapy, complete remission was seen in 2 and 3 cases in group I, 5 and 6 cases in group II, and 6 and 7 cases in group III respectively. No statistically significant difference was found in all groups.

Conclusion: Although it was a small sized study, we conclude that high dose interferon treatment is as effective as combination treatments with lamivudin and high dose or standart dose interferon.

Key Words: Chronic Hepatitis B, Childhood, Interferon, Lamivudine.

GİRİŞ

Tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan kronik B hepatitinde ilaç tedavisine yanıt veren olgularda, kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinoma gibi uzun vadeli komplikasyonlar azalmakta ve aşılama programlarında olduğu gibi, ilaç tedavisinde de çocukluk çağı önem kazanmaktadır (1,2).

Bugüne kadar yapılan araştırmalar, kronik B hepatitinde en etkili tedavilerden birinin interferon (IFN) olduğunu göstermiştir. Bu tedavinin infeksiyon süresi kısa, aminotransferaz düzeyi iki katından yüksek, hepatit B virüs (HBV) DNA titresi düşük, başka viral infeksiyon eklenmemiş ve karaciğerinde aktif histoloji gösterenlerde daha etkili olduğu anlaşılmıştır (3-6). Kullanılan IFN'nin dozu, süresi, lamivudin ile kombine kullanımı ile ilgili çalışmalar da devam

(*) SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi
Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü

Reprint Request : Dr. Tümay DOĞANCI, SSK Ankara
Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatrik
Gastroenteroloji Bölümü Dışkapı/ANKARA
Kabul Tarihi : 27.10.2003

etmektedir (7,8).

Bu çalışmada aynı kriterlere göre tedavi endikasyonu konan kronik B hepatitli çocuklarda IFN ve lamivudin içeren farklı protokollerin etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji Bölümünde farklı tedavi protokolleri ile tedavi edilen kronik B hepatitli olgular değerlendirildi. Altı aydan uzun süredir hepatit B yüzey antijen (HBsAg) pozitifliği ile izlenen, daha önce IFN ve/veya lamivudin tedavisi almamış, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi son altı ayda en az dört kez normalin 1,5 katından yüksek, hepatit B "e" antijeni (HBeAg) pozitif, HBV DNA (PCR veya sıvı-hibridizasyon ile) pozitif, son iki ay içinde yapılan karaciğer biyopsisinde (Knodell skoru ile 5 ve üzerinde) kronik hepatit ile uyumlu veriler saptanan olgular çalışmaya alındı. Hepatik dekompenzasyon bulguları olan, eşlik eden başka bir kronik hastalığı veya infeksiyonu olan, hemoglobini 10 gr/dl'den, beyaz küresi 3000/mm³'den, trombosit sayısı 100.000/mm³'den düşük bulunan olgular çalışma dışında bırakıldı. Kronik hepatite neden olabilen Wilson hastalığı, α -1-antitripsin eksikliği ve otoimmün hepatit gibi, diğer patolojiler uygun laboratuvar testleri ile ekarte edildi. Her olguda tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorları tedavi öncesinde değerlendirildi.

Olgular, rastgele olarak seçildi ve aldıkları tedavi protokollerine göre gruplandırıldı. Altı ay süre ile 10 milyon ünite/m² IFN- α alan 15 hasta grup I'i oluşturdu. Grup II'de altı ay 5 milyon ünite/m² IFN- α ile birlikte 12 ay süre ile 3 mg/kg lamivudin alan 15 olgu bulunuyordu. Grup III'ü ise, altı ay 10 milyon ünite/m² IFN- α ile birlikte 12 ay süre ile 3 mg/kg lamivudin verilen 15 olgu oluşturdu.

IFN tedavileri, haftada üç gün deltoid kastan subkutan olarak maximum günlük dozu 10 milyon ünite olacak şekilde düzenlendi. Grup II ve Grup III'te IFN ile eş zamanlı başlanan lamivudin ise günlük 100 mg ile sınırlandırıldı.

Ailelerinden sözlü onay alınan olgular, ilk üç ay içinde ayda bir kez, daha sonra üçer ay ara ile kontrollere çağrıldı. Tüm olgular, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla yan etkiler açısından yakından izlendi. Tedaviye yanıt yönünden ALT'nin normale dönmesi, HBeAg/antiHBe serokonversiyonu, HBV DNA'nın negatifleşmesi esas alındı. Bu üç düzelmelerin bir arada görülmesi tam yanıt olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmede Anova, Kruskal Wallis, Fisher's exact ve chi-square testleri kullanıldı.

BULGULAR

Yaşları 2-15 yıl arasında değişen 14 kız ve 31 erkek, toplam 45 olgu değerlendirildi. Grupların bazı özellikleri Tablo-I'de gösterilmiştir.

Tablodan da görüldüğü gibi gruplar arasında yaş, cinsiyet, ALT değeri ve Knodell skoru yönünden fark

TABLO - I
Grup I, II ve III'ün Bazal Özellikleri

	Grup I (n:15)	Grup II (n:15)	Grup III (n:15)	P
Yaş (ort±SD)	5,79±3,8	7,0±3,74	8,67±3,70	0,19 ^a
Kız/Erkek	4/11	5/10	5/10	-
ALT (IU/L)	130±39	114±35	136±62	0,36 ^b
Knodell skoru	10,67±2,10	8,42±1,93	8,50±2,78	0,07 ^b
Ailede diğer pozitif HBsAg olgu sayısı				
Bir kişide	3	3	2	
Birden fazla kişide	9	8	9	

(a: Anova, b:Kruskal Wallis)

TABLO - II
Tedavi Sonu (TS) ve Tedaviden Altı Ay Sonra (6 AS) Grupların Değerlendirilmesi

Olgu Sayısı	Grup I		Grup II		Grup III	
	TS	6 AS	TS	6 AS	TS	6 AS
ALT normalleşmesi	4	4	9	10	8	9
HBe Ag/Anti HBe serokonversiyonu	3	3	6	6	7	9
HBV DNA kaybı	3	3	8	12	8	9
HBsAg kaybı	0	1	0	1	0	0
Tam yanıt	2	3	5	6	6	7

TABLO - III
Olguların Tedavi Sonu (TS) ve Tedaviden Altı Ay Sonra (6 AS) Yanıt Oranlarının
İstatistiksel Karşılaştırılmasına Ait p Değerleri (*: p<0,05)

Olgu Sayısı	Bütün Olgular		Grup I ve Grup II		Grup I ve Grup III		Grup II ve Grup III	
	TS	6 AS	TS	6 AS	TS	6 AS	TS	6 AS
ALT normalleşmesi	0,91 ^b	0,02 ^{*b}	0,04 ^{*b}	0,01 ^{*b}	0,102 ^b	0,04 ^{*b}	0,5 ^a	1,0 ^a
HBe Ag/antiHBe serokonversiyonu	0,23 ^b	0,05 ^b	0,4 ^a	0,4 ^a	0,98 ^b	0,01 ^{*b}	0,68 ^b	0,40 ^a
HBV DNA kaybı	0,06 ^b	0,001 ^{*b}	0,04 ^{*b}	0,01 ^{*a}	0,04 [*]	0,01 ^{*b}	1 ^a	0,22 ^a
Tam yanıt	0,21 ^b	0,23 ^b	0,37 ^a	0,4 ^a	0,19 ^a	0,09 ^b	0,68 ^b	0,68 ^b

(a: Fisher's exact test, b:chi-square test)

bulunmadı; 45 olgunun 34'ünün (%75) ailesinde diğer bireylerde de HBsAg pozitifliği olduğu öğrenildi. Olgular ALT normalleşmesi, HBeAg/antiHBe serokonversiyonu, HBV DNA negatifleşmesi, HBsAg kaybı ve tam yanıt yönünden tedavi sonunda ve tedaviden altı ay sonra değerlendirildi (Tablo-II) ve veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo-III).

Buna göre, grup I ve grup II arasında hem tedavi sonunda, hem de tedaviden altı ay sonra ALT normalleşmesi ve DNA kaybı yönünden fark saptandı. Grup I ve grup III arasında tedaviden altı ay sonra ALT normalleşmesi, HBeAg/antiHBe serokonversiyonu ve DNA kaybı farklılık gösterdi, DNA kaybı tedavi sonunda da farklı bulundu. Grup II ve grup III arasında, hiçbir parametrede istatistiksel bir farklılık görülmedi. Bütün olgular değerlendirildiğinde, tedavi sonuna göre tedaviden altı ay sonra ALT normalleşmesi ve DNA kaybı istatistiksel farklılık sağladı, ancak bu farklılık tam cevaba yansımadi. Hiçbir grupta tam yanıt yönünden farklılık görülmedi. Yan etkilerden ateş, halsizlik, baş ağrısı, bacak ağrıları, iştahsızlık olguların çoğunda izlendi. Hiçbir olguda tedavinin değiştirmesini gerektiren yan etki görülmedi.

TARTIŞMA

Dünyada 400 milyondan fazla insanı etkileyen hepatit B enfeksiyonu, önemli bir halk sağlığı problemi sayılmaktadır (1). Endemisitesi yüksek olan ülkelerde, en yaygın bulaş yolunun perinatal enfeksiyon ve erken çocukluk dönemindeki horizontal geçiş olduğu bilinmektedir (9). Küçük yaşlarda HBV ile infekte olan çocukların kronik enfeksiyon, siroz ve hepatosellüler karsinoma yönünden en riskli grupta olduğu kabul edilmektedir (8).

Tipik olarak HBV virusu, infekte çocuklarda aktif olarak uzun süre replike olur. Bu dönem, serumda HBeAg ve yüksek düzeyde HBV DNA varlığı ile saptanabilir ve bu immuntolerans döneminden sonra enfeksiyonun doğal seyri, spontan viral temizleme ile

progresif karaciğer hasarı arasında farklı tablolar gösterir. Serumda HBeAg ve HBV DNA'nın kaybolması ile karakterize viral replikasyon azalması, yaşam süresinin de uzamasını sağlar (10). Bu nedenle tedavinin ana amacı, ağır karaciğer hasarı oluşmadan HBV replikasyonunun baskılanmasıdır (11).

Kronik HBV enfeksiyonunda, denenen pek çok ilaçtan sadece IFN- α ve lamivudin yaygın olarak tüm dünyada kullanılmaktadır. IFN- α 'nın HBeAg pozitif, ALT değerleri yüksek hastaların %30-50'sinde biyokimyasal, serolojik ve histolojik düzelme ile çocukluk çağında maliyetine değer fayda sağladığı kabul edilmektedir (1,12-14). IFN kullanımının avantajları, tedavi süresinin belirli olması ve direnç gelişmemesi; dezavantajları ise, enjeksiyon tedavisi olması, maliyeti ve nadir de olsa görülebilen ağır yan etkileridir (9). IFN'lerin standart (5 milyon ünite/m²) ve yüksek dozlarda (9-10 milyon ünite/m²) kullanımında farklı sonuçlar bildirilmektedir (4,15).

Son yıllarda ikinci kuşak nükleosid analogu olan lamivudin, ağır ve dekompanse sirotik olgularda da güvenle kullanılabilen, ALT düzeyi ve HBV DNA titresi yüksek olgularda IFN'ye benzer yanıt oranları sağlayan bir ilaç olarak kullanılmaktadır (16). Daha ucuz, oral yolla alınabilen, iyi tolere edilen bir ilaç olmasına karşın, tedavi süresinin belirli olmaması ve uzun süreli kullanımında mutant suşların artması, çocukluk çağında kullanımı ile ilgili kuşular yaratmaktadır (9,17,18). Her iki ilacın kullanımı ile, kalıcı yanıt oranlarının %50'den az olması, farklı mekanizmalarla etki eden bu iki ilacın birlikte kullanımını gündeme getirmiştir (18). IFN ve lamivudin kombinasyonu önce erişkinlerde (19), daha sonra çocuklarda denenmiştir (8,20).

Bu çalışmada da çocukluk çağında, tek başına yüksek doz IFN tedavisi ile değişik dozlardaki IFN'ye eklenen lamivudin tedavisini içeren kronik B hepatitine yönelik iki farklı kombinasyon protokolü değerlendirildi. Olguların tedavi sonu değerlendirilmesinde yüksek doz IFN- α alan iki olguda, standart doz IFN- α ve lamivudin alan beş olguda, yüksek doz IFN- α ve

lamivudin alan altı olguda tam yanıt görüldü. Ancak tam yanıtta bu artış, istatistiksel farklılık yaratmadı. Tedaviden altı ay sonraki değerlendirmelerde de kombine tedavilerdeki IFN dozundaki artışın tam yanıt oranını arttırmakla birlikte istatistiksel farklılık yaratmadığı görüldü. Bu sonuçlar, tedaviden altı ay sonra, IFN ve lamivudin kombinasyon tedavilerinin, kullanılan IFN dozu artsa bile, tek başına yüksek doz IFN tedavilerinden istatistiksel farklılık yaratacak düzeyde etkili olmadığını göstermektedir.

Literatürde çocukluk çağında, IFN ve lamivudin tedavisi ile ilgili ülkemizde yapılmış çalışmalar da yer almaktadır. Yüksek doz (10 milyon ünite/m²) IFN'nin altı ay kullanımı ile tedavi sonunda tam yanıt oranını %60 (21) ve 12 ay kullanımı ile %30,7 bulan (22) farklı çalışmalar mevcuttur. Benzer şekilde altı ay standart doz IFN'ye 12 ay lamivudin eklenmesi ile tam yanıt oranı %22 (23) ve %40 (24) olarak bildirilmiştir. Lamivudin ile birlikte yüksek doz IFN altı ay kullanıldığında tam yanıt oranı %20 (25), lamivudin süresi 12 aya uzatıldığında ise %47 (26) bulunmuştur. Hem IFN hem de lamivudin tedavisi 12 aya uzatıldığında tam yanıt oranını %37 bulan bir çalışmada, kombine tedavi süresinin altı aydan 12 aya uzamasının tedaviden altı ay sonraki değerlendirmede istatistiksel farklılık yaratmadığı gösterilmiştir (25). Kombine tedavinin ilk iki ay lamivudin ile başlanıp daha sonra IFN eklenmesinin tam yanıt oranında fark yaratmadığı bildirilmiştir (26). Etnik özelliklerin, genotip dağılımının ve bulaşma yolunun benzer olduğu ülkemizde bu farklı sonuçların, olgu seçimlerinden ve benzer özellikte görülen olgularda bile kullanılan biyokimyasal, serolojik ve virolojik laboratuvar sonuçlarının standart olmamasından kaynaklı düşünülebilir.

Ülkemiz gibi hepatit B seroprevalansı, orta düzeyde olan ülkelerde aile içinde bulaşmanın da çok önemli olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada da olguların %75'inde ailedeki diğer bireylerde HBsAg pozitifliğinin saptanması, bu infeksiyonla karşılaşmanın diğer kriterlerine bakılmasına gerek kalmadan ülkemizde HBV infeksiyonun büyük oranda aile içinde bulaştığını göstermektedir. Bu nedenle, gebelik ve süt çocukluğu dönemindeki HBV aşılmasına okul çağının da katılması gerekli gözükmektedir. Ülkemiz Hepatit B infeksiyonu açısından orta endemik bölge olan Akdeniz ve Doğu Avrupa ülkeleri kuşağında bulunmaktadır. Bu hastalığın epidemiyolojisi, tanısı, tedavi ve izlemi açısından 2000 yılından itibaren uluslararası bir katılımı multidisipliner, geniş ölçekli bir konsensus sağlanmış, yol gösterici kriterler belirlenmiştir (27,28,29,30). Konsensus hemen hemen bütün dünyada kabul görmeye başlamakla birlikte, bir kısım konu henüz çözülmemiş konular olarak devam etmektedir.

Bu çözülmemiş konuların en belirginleri şunlardır: Genotiplerin tedavi başarısına etkisi, ALT düzeyi minimal olanların tedavisi, HBeAg negatif, HBV DNA pozitif hastaların tedavi endikasyon ve süreleri, tedavi alternatiflerinin HSK oluşumunu önlemedeki başarısı, immünmodulasyon ve herbal tedavi metodlarının yararı, antiviral tedavi sırasında oluşan mutant suşların tedavisi. Bu konsensusla hepatit B infeksiyonunun, klinik ve laboratuvar yorumlanmasında çok önemli uluslararası bir birliktelik sağlanarak, periyodik olarak bu birlikteliğin de yenilenmesi sağlanmıştır (29,30). Bu durumun ulusal yayınlarda gözardı edilmemesi, HBV infeksiyonunun sosyal, epidemiyolojik ve tıbbi öneminin açıklıkla kavranabilmesi açısından elzemdir. Bu çalışmada ise, diğer çalışmalardan farklı olarak değişik dozlarda IFN içeren kombinasyonlar ile yüksek doz IFN içeren üç farklı tedavi protokolü karşılaştırıldı. Çalışma sonuçları, pratik uygulamada ve ekonomik olarak yol gösterici olabilir. Tüm olgularda, altı aylık tedavi sonunda sadece iki olguda HBsAg kaybı gözlemlendi (%5,5), bu oran literatürde %10 olarak bildirilmektedir (1). Çalışmamız, kronik B hepatitli çocuklarda standart ve yüksek doz IFN tedavisine lamivudin eklenmesinin, tek başına yüksek doz IFN'den daha etkili olmadığını düşündürmektedir. Olgu sayısı az da olsa, bu sonuçların, yeni tedavi protokollerinin değerlendirilmesinde faydalı olabileceğini umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Fattovich, G.: *Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis* 2003; 23:47-58.
2. Wai, C.T., Lok, A.S.: *Treatment of hepatitis B. J Gastroenterol* 2002; 37:771-778.
3. Sokal, E.M., Wirth, S., Goyens, P., Depreterre, A., Cornu C.: *Interferon alfa-2b therapy in children with chronic hepatitis B. Gut* 1993; 34:87-90.
4. Barbera, C., Bartolotti, F., Crivellaro, C. et al.: *Recombinant interferon-alpha 2a hastens the rate of HBe Ag clearance in children with chronic hepatitis B. Hepatology* 1994; 20:287-290.
5. Schalm, S.W., Heathcote, J., Cianciara, J., Farrell, G., Sherman, M., Willems, B., Dhillon, A., Moorat, A., Barber, J., Gray, D.F. : *Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. Gut* 2000; 46:562-568.
6. Jara, P., Bortolotti, F.: *Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:163-170.
7. Gondon, S.C.: *Treatment of viral hepatitis-2001. Ann Med* 2001; 33:385-390.

8. Jonas, M.M., Kelley, D.A., Mizerski, J., Badia, I.B., Areias, J.A., Schwarz, K.B., Little, N.R., Greensmith, M.J., Gardner, S.D., Bell, M.S., Sokal, E.M.: Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2002; 346:1682-1683.
9. Lok, A.S.: Chronic hepatitis B. *New Engl J Med* 2002; 346:1682-1683.
10. Janssen, H.L., Gerken, G., Carreno, V., et al.: Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999; 30:238-243.
11. Regev, A., Schiff, E.R.: Drug therapy for hepatitis B. *Adv Intern Med* 2001; 46:107-135.
12. Louis-Jacques, O., Olson, A.D.: Cost-benefit analysis of interferon therapy in children with chronic active hepatitis B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:25-32.
13. Jara, P., Bortolotti, F.: Interferon alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:163-170.
14. Liaw, Y.F.: Therapy of chronic hepatitis B: current challenges and opportunities. *J Viral Hepat* 2002; 9:393-399.
15. Gurakan, F., Kocak, N., Ozen, H., et al.: Comparison of standard and high dosage recombinant interferon alpha 2b for treatment of children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:52-56.
16. Chien, R.N., Liaw, Y.F., Atkins, M.: Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Asian Hepatitis B Lamivudine Trial Group. Hepatology* 1999; 30:770-774.
17. Liaw, Y.F., Chien, R.N., Yeh, C.T., Tsai, S.L., Chu, C.M.: Acute exacerbation of hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999; 30:567-572.
18. Lok, A.S.: Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: is longer duration of treatment better? *Gastroenterology* 2000; 119:263-266.
19. Schalm, S.W., Heathcote, J., Cianciara, J.: Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial *Gut* 2000; 46:562-568.
20. Conjeevaram, H.S.: Therapy for chronic hepatitis B: nucleoside analogues in adult and pediatric patients. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61:224-227.
21. Farrell, G.: Hepatitis B e antigen seroconversion: effects of lamivudine alone or in combination with interferon alpha. *J Med Virol* 2000; 61:374-379.
22. Dikici, B., Bosnak, M., Bosnak, V., et al.: Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lamivudine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone. *Pediatr Int* 2002; 44:517-521.
23. Kutlu, T., Çullu, F., Erkan, T.: Lamivudine and alpha interferon combination therapy for chronic hepatitis B infection in children: a preliminary trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:5114. (Cullu, F., Tumay, G.T., Kutlu, T., Erkan, T., Ozbay, G., Badur, S.: Treatment of chronic viral hepatitis B in children with moderate doses of alpha interferon *Gastroenterol Clin Biol.* 1995; 19:53-57.)
24. Selimoglu, M.A., Aydogdu, S., Unal, F.: Alpha interferon and lamivudine therapy for chronic hepatitis B in children. *Pediatr Int* 2002; 44:404-408.
25. Dikici, B., Bosnak, M., Kara, I.H., et al.: Lamivudine and interferon-alpha combination treatment of childhood patients with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:988-992.
26. Dikici, B., Bosnak, M., Bosnak, V., et al.: Combination therapy for children with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:1087-1091.
27. Lok, A.S., McMahon, B.J., Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases.: Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34:1225-1241.
28. Liaw, Y.F., Leung, N., Guan, R., Lau, G.K., Merican, I., Asian-Pacific Consensus Working Parties on Hepatitis B.: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: An update. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:239-245.
29. EASL Jury.: EASL international consensus conference on hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003; 38:533-540.
30. Alter, M.J.: EASL international consensus conference on hepatitis B: Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003 (In press).