HBV Infection in Pregnancy-Management and Definition of Risk Factors for Vertical Transmission

Gebelikte Hepatit B Virus Enfeksiyonu-Anneden Bebeğe Geçişte Etkili Risk Faktörleri ve Yönetimi

Gebelikte Hepatit B Virus Enfeksiyonu / HBV Infection in Pregnancy

Aylin Demirezer Bolat, Fatma Ebru Akın, Öykü Tayfur Yürekli
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Her gebe, ilk trimestrde HBV infeksiyonu açısından taranmalıdır. HBV aşısı gebeliğin her döneminde güvenlidir ve risk altındaki gebeler aşılanmalıdır. Aktif hastalık veya siroz düşünülüyorsa, gebeliğin trimestr'inden bağımsız olarak oral antiviral tedavi başlanmalıdır. İnaktif hastalık düşünülüyorsa, tedavi gebelik sonrasına ertelenebilir, ancak alevlenme riskine karşı gebelik süresince ve postpartum dönemde takip edilmelidir. Tüm enfekte gebelerin 2.trimestrin sonunda (26-28. haftalar) HBV DNA düzeyi tetkik edilmelidir. Bu konuda klavuzlarda fikir birliği olmamasına karşın viral yük >10^6copy/ml üzerindeyse 3.trimestr başında (28.-30.haftalar) oral antiviral başlanmalıdır. HBV DNA <10^6 kopya/ml olduğu koşullarda, önceki çocukta immünoproflaksi başarısızlığı ve HBeAg (+)'liği durumunda oral antiviral tedavi başlanmalıdır. Oral antiviral ajan, aktif hastalık veya siroz yoksa doğumdan 4 hafta sonra kesilebilir. İleri evre hastalık varsa tedavi devamı, alevlenme ve dekompansasyon riski olduğundan önerilir. Emzirme sırasında oral antiviral tedavi önerilmemektedir. Bebeğe doğumda aktif-pasif immünoproflaksi uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler

Gebelik; Hepatit B Virusu; Tedavi

Abstract

Every pregnant should be screened for HBV during first trimester.HBV vaccine is safe during pregnancy.In case of active infection or cirrhosis antiviral therapy should be started in any trimester.If HBV infection is not active treatment can be postponed until after delivery but the patient should be followed closely for HBV flares during pregnancy and postpartum period.HBV DNA levels should be measured at the end of second trimester.If viral load is >10^6copy/ml oral antiviral should be started although there is no consensus in guidelines.If HBV DNA <10^6 copy/ml oral antiviral treatment should be started in case of immunoprophylaxis failure in previous births or HBeAg positivity.Treatment can be stopped 4 weeks after birth if there is no active replication or cirrhosis.In case of advanced disease treatment is continued due to risk of flare or decompansation.Oral antiviral treatment is not adviced during breastfeeding.Active-passive immunoprophylaxis should be given to newborn soon after birth.

Keywords

Pregnancy; Hepatitis B Virus; Treatment

DOI: 10.4328/JCAM.2023 Received: 14.09.2013 Accepted: 24.09.2013 Printed: 01.03.2015 J Clin Anal Med 2015;6(2): 274-279
Corresponding Author: Aylin Demirezer Bolat, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, 06800 Bilkent, Ankara, Türkiye.
T.: +90 31229125254645 F.: +90 3122912726 E-Mail: aylinz35@gmail.com

Hepatit B virüs(HBV), enfeksiyonu en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. Dünyada, yaklaşık iki milyar enfekte insan, üçyüz altmış milyon milyon kronik(kr) HBV enfeksiyonlu hasta ve yılda elli milyon, yeni vaka olduğu düşünülmektedir [1]. HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. Bu farklılıklar nedeni ile dünya ülkeleri düşük, orta ve yüksek endemik bölgeler olarak 3'e ayrılır; yüksek endemik bölgelerde (Güneydoğu Asya, Çin ve sahra altı afrika) taşıyıcılık oranı %10-20, orta endemik bölgelerde (Akdeniz ülkeleri, Japonya, merkez asya, Ortadoğu , Latin ve Güney Amerika) taşıyıcılık oranı %3-5, düşük endemik (ABD ve Kanada, Batı Avrupa, Avusturalya, ve yeni Zelanda) bölgelerde taşıyıcılık oranı %0,1-2'dir. HBV enfeksiyonu 5 yaştan büyük ve adult dönemde kazanılırsa %5-10, 1-5 yaş arası dönemde kazanılırsa %25-50, perinatal dönemde kazanılırsa %90 oranında kronikleşir. Özellikle yüksek endemik ülkelerde, enfeksiyon çoğunlukla perinatal veya neonatal periodta kazanılmaktadır [2] . Bu ülkelerde, çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda HBe Ag'i pozitiflik oranı, oldukça yüksektir, dolayısıyla anneden bebeğe geçiş (abg) riski ve bebeğin kronik enfekte olma riski fazladır. [3,4] HBV enfeksiyonunun vertikal geçişinin engellenmesiyle, yaygınlığında önemli bir azalma sağlanacaktır. Ülkemizdeki, gebe popülasyonunda 2001-2012 yılları arasında yapılan, prevalans çalışmalarında HBs Ag pozitifliği %1,2-%12,3 (ortalama %4) oranında saptanmıştır. Ülkemizde, doğurganlık çağındaki kadınlarda yapılan prevalans çalışmalarında, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda HBs Ag pozitiflik oranı daha yüksek bulunmuştur. [5]

HBV'nin Gebeliğe Etkisi

Akut HBV Enfeksiyonu: Gebelikte akut HBV enfeksiyonu geçirilmesi, genel olarak, düşük, ölü doğum veya kongenital anomali riskini artırmaz. Dolayısıyla gebeliğin sonlandırılmasına gerek yoktur. Ancak, düşük doğum ağırlığı ve prematürite riski artar. İlk trimestrde geçirilirse virusun abg riski %10 iken, son trimestrde geçirilirse bu oran %60-90'lara dek çıkar [6].

Gebelikte geçirilen akut HBV enfeksiyonunun tedavisi genellikle destekleyicidir. Karaciğer fonksiyon testleri ve protrombin zamanı yakından takip edilmelidir. Akut karaciğer yetmezliği ve şiddetli hepatit durumunda oral antiviral tedavi başlanabilir. [7]

Kronik HBV Enfeksiyonu: Gebelerde, kronik HBV enfeksiyonu, ileri evre hastalık yoksa genellikle iyi tolere edilir. Maternal mortalite ve morbidite riskini artırmaz. Antepartum hemoraji, gestasyonel diabetes mellitus, erken doğum tehdidi gibi, maternal ve neonatal komplikasyon riskini artırır. [8]

Kronik HBV'li gebelerde, nadiren de olsa, gebelik sırasında ve postpartum dönemde enfeksiyonun alevlenme(flare) riski vardır. Bu nedenle HBs Ag (+) anneler gebelikleri sırasında, 3 ayda bir ve doğumdan sonra, 6 ay boyunca yakın takip edilmelidir. Postpartum dönemdeki alevlenme, genellikle doğumdan 1-2 ay sonra, immün sistem reaktivasyonu sonucu gelişmektedir. Alevlenme, ALT düzeylerinin normalin 3 katı üzerine çıkması olarak tanımlanabilir. [9-10] Alevlenmenin prediktörleri henüz tanımlanmamıştır, %12-17 oranında HBV serokonversiyonu ile ilişkilidir ve bu oran gebe olmayanlarla hemen hemen aynıdır. [11]

Gebeliğin HBV Enfeksiyonuna Etkisi

Gebelik sırasında maternal immün sistemde pek çok değişiklik olur. Th1, Th2 oranı Th2 yönüne kayar, regülatör T hücre cevabı artar. Dolayısıyla HBV'ye karşı immün sistem baskılanır. HBV DNA düzeyi artar, aminotransferaz düzeyleri azalır. Doğum sonrası ise maternal immün sistem eski haline döner: aminotransferaz düzeyleri artar, HBV DNA baskılanır. [8-9]

Anneden Bebeğe HBV Geçişi

Anneden bebeğe geçiş, antepartum dönemde, intrapartum/peripartum dönemde, ve postpartum dönemde olabilmektedir. İmmünoproflaksi yapılmadığı koşullarda, HBe Ag(+) anneden doğan bebeklerde abg riski yaklaşık %90'dır.

Universal maternal tarama ve annenin HBV durumuna bakılmaksızın uygulanan aşılama programları sayesinde, abg riski önemli oranda azaltılmıştır. Doğumdan sonra, 12 saat içinde uygulanan HBIG ve 6 ayda 3 kez tekrarlanan HBV aşısı, ile abg riski %5'lere dek azaltılmıştır.

Anneden Bebeğe Geçişte Risk Faktörleri

Risk faktörleri 2 grupta incelenebilir:
VİRAL FAKTÖRLER: Hepatit B e antijen (HBe Ag)
Hepatit B surface antijen (HBs Ag)
Hepatit B virüs DNA
Diğerleri
MATERNAL FAKTÖRLER: Plasental faktörler
Genetik faktörler

Viral Faktörler

Hepatit B e antijen(HBe Ag):

Klinikte aktif viral replikasyonu ve infektiviteyi gösterir. HBe Ag(+) anneden doğan bebeklerdeki yüksek infektivite nedeni halen netlik kazanmamıştır. Maternal HBe Ag (+)'liği yüksek maternal viremi düzeyi ile koreledir, ayrıca in-utero, placenta vasıtasıyla T hücreleri tarafından infanta transfer ediliyor ve dolayısıyla infantta tolerans gelişiyor olabilir. [12] İmmünoproflaksi yapılmadığı koşullarda, HBe Ag(+) anneden doğan bebeklerde abg riski %85-90, HBe Ag(-) anneden doğan bebeklerde abg riski %32 bulunmuştur.[13] HBe Ag(+) anneden doğan bebeklerde, immünoproflaksi başarısızlığı ise %5-10 oranında rapor edilmiştir. [14]

Hepatit B surface antijen (HBs Ag):

Maternal prenatal HBs Ag titresinin 1:2560 üzeri olmasının, kord kanındaki Hbs Ag pozitifliği ile korele olduğunu bildiren çalışmalar vardır. [15] HBV DNA kantifikasyonundan önce kullanılıyordu, günümüzde önemini kaybetmiştir.

Hepatit B virüs DNA:

Serum HBV DNA düzeyleri abg'de en önemli prediktör ve bağımsız risk faktörüdür. [16] Zou H. ve arkadaşları Çin'de yaptıkları çalışmada, 869 HBe Ag(+) anne ve bebek incelenmiş. Tüm bebeklere doğumda pasif-aktif immünizasyon uygulanmış. Toplam 27 bebek'te(%3,1) immünoproflaksi başarısızlığı saptanmış. Maternal HBV DNA düzeyine göre değerlendirildiğinde, <6 log 10 kopya/ml, olan bebeklerde immünoproflaksi başarısızlığı %0 (0/426), 6-6.99 log 10 kopya/ml, olan bebeklerde immünoproflaksi başarısızlığı %3,2 (3/95), 7-7.99 log 10 kopya/ml, olan bebeklerde immünoproflaksi başarısızlığı %6,7 (19/282), ≥ 8 log 10 kopya/ml, olan bebeklerde immünoproflaksi başarısızlığı % 7,6 (5/66) saptanmış (p<.001). [17] Bu çalışmada olduğu gibi, maternal HBV DNA düzeyleri arttıkça abg riskinin de arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Doğumda, maternal HBV DNA düzeyinin $>10^6$ kopya/ml olması abg için en önemli prediktördür. [18-24]

Maternal Faktörler

Maternal faktörlerden en önemlisi plasental faktörler ve gene-

tik faktörlerdir. Doğum esnasındaki, uzamış uterin kontraksiyonlar ve erken doğum tehdidi, maternofetal mikrotransfüzyonun artmasına yol açarak, abg riskini artırır. [25] Genetik faktörler hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. HLA genleri ve sitokin gen polimorfizmleri ile yapılmış çalışmalar vardır. En önemli prediktör, önceki bebekteki, immünproflaksi başarısızlığıdır. Önceki bebekte immünproflaksi başarısızlığı geliştiyse, sonraki bebekte de abg ve immünproflaksi başarısızlığı gelişme riski yüksektir. [26]

Gebeliğin Farklı Dönemlerindeki Abg Mekanizmaları ve Önleme Stratejileri

Antepartum Dönem:

ABG mekanizmaları:

İntrauterin transmisyon(IUT), doğumdan sonraki ilk 1 ayda, HBsAg veya HBV DNA'nın neonatal periferal venöz kanda pozitif olmasıdır. [27] IUT, HBIg veya HBV aşısı ile önlenemez. Öne sürülen IUT mekanizmaları:

a)İnfekte sperm veya oosit yoluyla, erken embriyolojik dönemde [28]

b)Maternal periferal mononükleer hücreler yoluyla [29]

c)Hücresel transfer yoluyla: HBV, plasentanın villöz kapiller endotel hücreleri ve trofoblastlarında saptanmıştır [30].

d)Erken doğum tehdidinde, plasental kaçış ile [19]

e)Amniosentez ile: Amniosentez teorik olarak, olarak plasental bariyerin(özellikle anterior yerleşimliyse) bozulmasıyla anneden bebeğe geçiş riskini artırır. Ancak yapılan çalışmalarda amniosentezin abg riskini anlamlı olarak artırmadığı ortaya konmuştur. [31-32]

ABG önleme stratejileri:

Antepartum dönemde, anneye HBIg uygulanmasının, maternal HBV DNA'yı >2 log 10 düşürdüğünü dolayısıyla, abg riskini azalttığını saptayan yayınlar olmasına rağmen [33-34] , günümüzde bu görüş pek kabul görmemektedir. Son yapılan çalışmalarda anneye uygulanan HBIg'nin etkisiz olduğu, hatta immün komplex hastalığı açısından, potansiyel risk taşıyabileceği belirtilmektedir. [35-36]

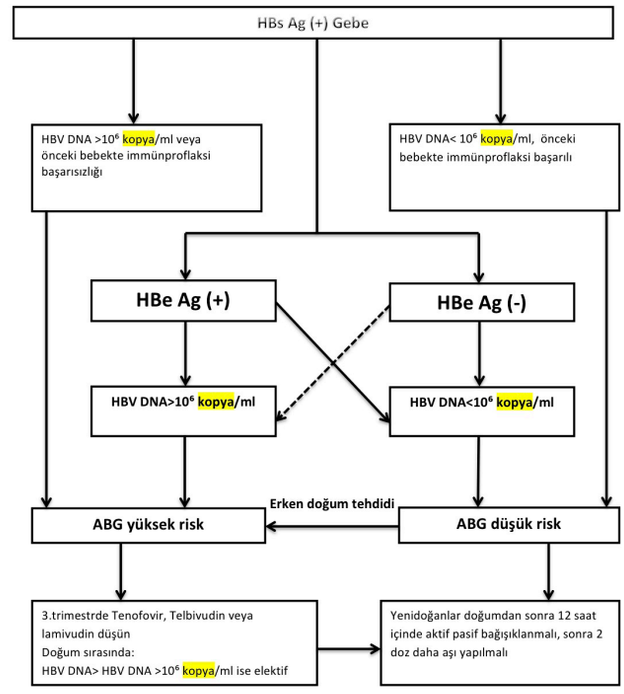
Gebeliğin son trimestrinde, oral antiviral kullanımı abg engellemede etkili bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletlerinde, Food and Drug Administration(FDA), tarafından HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılmak üzere PEG-interferon alfa 2a, PEG-interferon alfa 2b, lamivudin, adefovir, entecavir, telbivudin, ve tenofovir olmak üzere toplam 7 antiviral ilaç onay almıştır. Ancak, antivirallerin hiçbiri gebelikte kullanım için, FDA onayı almamıştır. (Tablo 1'de HBV tedavisinde kullanılan antiviral ajanlar ve gebelik kategorileri gösterilmektedir.) FDA ilaçları, insan veya hayvan modellerinde oluşturdukları, muhtemel teratojenik etkilerine göre 5 kategoriye(A,B,C,D,X) ayırmaktadır. Oral antiviral ajanların hiçbiri A kategorisinde değildir. Lamivudin, entecavir ve adefovir C kategorisinde, telbivudin ve tenofovir B kategorisindedir. İnterferonların gebelikte kullanımı kontrendikedir. Gebelikte antiviral kullanımı açısından, güvenli data'lar, 2 kaynaktan elde edilmektedir. Birincisi Antiretroviral Pregnancy Registry(APR), diğeri Development of Antiretroviral Therapy Study(DART) dir [37]. Her iki kaynakta da HBV ve /veya HIV için oral antiviral kullanan gebelerin, prospektif kayıtları tutulmaktadır. APR ve DART'a göre, oral antiviral kullanan gebelerin bebeklerinde rastlanılan doğum defekti oranı yaklaşık %3 civarındadır. Bu oran doğum defekti izlem sistemi olan, Centers of Disease Control ve Prevention(CDC) verileri(%2,72) ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Antivirallere ilk, ikinci ya da üçüncü trimestrda maruz kalınmasının, yan etki gelişimi açısından farkı yoktur. Diğer önemli bir konuda, oral antivirallere inutero veya postpartum dönemde maruz kalınmasının karsinojenite açısından risk taşıyıp taşımadığıdır. Benhmammou ve arkadaşlarının yaptığı, prospektif kohort çalışmasında gebelik sırasında ve postpartum dönemde oral antivirallere maruz kalmış 8853 çocuktan(ort.yaş 5,4 yıl, birden fazla antiviral maruz kalmışlar, 5908'u lamivudin'e maruz kalmış) 10'unda kanser saptanmış ve bu oranın genel popülasyonda rastlanılan orandan farklı olmadığını bildirmişlerdir [38]. APR'ye göre Lamivudin ve Tenofovir ilk trimestrda en çok kullanılan ajanlardır ve güvenli görünmektedirler. Telbivudin ve Entecavir sınırlı sayıda hastada kullanılmışlardır ve herhangi bir olumsuz etki bildirilmemiştir. Gebelikte hangi oral antiviral ajanın tercih edileceğine karar vermek güçtür. Bu kararı alırken, gebenin viral yükü, virusun genotipi, antiviral ajanın gücü, genetik bariyer direnci ve güvenilirliği, hastalığın evresi, öngörülen tedavi süresi, emzirme, gibi faktörler mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Oral antiviralleri tek tek inceleyecek olursak;

Lamivudin: Cytidine analoğudur. Dezavantajı uzun süreli kullanımda direnç gelişmesidir. Hamilelerde plasentayı basit diffüzyonla geçer [39]. Fare ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik olmadığı gösterilmiştir [40]. Lamivudin günümüze dek, gebelerde en çok kullanılmış ajandır ve APR'ye göre fetal malformasyon bildirilmemiştir. Perinatal transmisyonu önlediği randomize kontrollü çalışmayla gösterilen tek ajandır. [41]

Tablo 1. HBV tedavisinde kullanılan antiviral ajanlar ve gebelik kategorileri

İlaç	Gebelik kategorisi
Lamivudin	C
Entecavir	C
Telbivudin	B
Adefovir	C
Tenofovir	B
Interferon alpha 2b	C
Pegylated-Interferon alpha 2a	C

Tablo 2. Gebelikte HBV enfeksiyonu ve yönetimi algoritması



[43] Xu WM ve arkadaşları, yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, HBV DNA düzeyi yüksek 115 gebeyi, 32. Haftada lamivudin ve plasebo verilmek üzere iki gruba ayırmışlar. Her iki grubun bebeklerine doğumda pasif-aktif immünoproflaksi uygulanmış. Lamivudin grubunda perinatal transmisyonun önemli oranda azaldığı sonucuna varmışlardır [41]. Gebelik düşünen veya gebe kadınlarda kullanılabilir.

Adefovir Dipivoxil: Prodrug'tır. Emildikten sonra aktif metabolitine çevrilir. Gebelerde çalışması ve perinatal transmisyonu önlediğine dair yeterli veri yoktur. Plasental geçişi bilinmemektedir. Fare ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda karsinogeniteyi artırmamış, ancak fetal malformasyon riski artmış olarak saptanmıştır [40]. APR'ye göre 39 gebe 1.trimestir'de adefovire maruz kalmış, ve kongenital malformasyon bildirilmemiştir. Gebelikte kullanımı önerilmez.

Entecavir: Guanosine nukleosid analoğudur. Gebelerde çalışması ve perinatal transmisyonu önlediğine dair yeterli veri yoktur. Plasental geçişi bilinmemektedir. Fare ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda akciğer tümörü insidansı artmış olarak saptanmıştır. Ayrıca skelatal malformasyonlarda izlenmiştir [40]. APR'ye göre 22 gebe, entecavire maruz kalmış ve kongenital malformasyon bildirilmemiştir. Gebelikte kullanımı önerilmez.

Tenofovir Disproksil Fumarat: Adenosine monofosfat analoğudur. Prodrug'tır, emildikten sonra aktif metaboliti olan tenofovire dönüşür. Plasental geçişi vardır. APR'ye göre 981 gebe 1.trimestr, 584 gebe 2.trimestr'de tenofovire maruz kalmış ve kongenital malformasyon bildirilmemiştir. Fare'lerde uzun süre yüksek doz kullanıdığında hepatik adenoma sıklığında artış bildirilmiştir [40]. In utero tenofovire maruz kalan çoçuklarda herhangi bir bozukluk saptanmamıştır.(renal bozukluk, anormal kemik metabolizması, büyüme geriliği) [42-43]. Tenofovirle ilgili veriler daha çok HIV'lı gebelerden elde edilmektedir. Güçlü, genetik bariyer direnci yüksek ve güvenilir ajan olduğundan gebelik düşünen veya gebe kadınlarda kullanılabilir.

Telbivudin: Timidin analoğudur. Plasentayı geçtiği bilinmektedir. Sıçan ve tavşanlarda yüksek doz kullanımda, karsinojenite gösterilmemiştir [44]. APR'ye göre 1.trimestr'de 6, 2-3. trimestr'de 8 gebe, telbivudine maruz kalmış ve kongenital malformasyon bildirilmemiştir. [37]referans numarası çıkarıldı. Guo Rong Han ve arkadaşlarının Çinden yaptıkları prospektif çalışmaya, HBe Ag(+), HBV DNA> 10^6 copy/ml olan 239 gebe dahil edilmiş. Gebelere 2.-3 trimestrde, 135'ine telbivudin ve 94'üne plasebo başlanmış. Postpartum tüm bebeklere pasif-aktif immünoproflaksi uygulanmış ve 7 ay takip edilmiş. Telbivudin alan grupta perinatal transmisyon oranı %2 iken, plasebo alan grupta %13 saptanmış($p<0.005$) Telbivudin alan grupta bebeklerin hiçbirinde kongenital malformasyon saptanmamış, Liu ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde 664 gebe kadın değerlendirilmiş ve kısmı çıkarıldı. telbivudinin abg riskini anlamlı bir oranda azalttığı bildirilmiştir [45]. Gebelerde kullanılabilir.

İntrapartum ve Peripartum Dönem

ABG mekanizmaları:

Doğum esnasında gelişen maternofetal mikrotransfüzyon veya enfekte sıvıların yutulmasıyla meydana gelmektedir. Özellikle kuvvetli kasılmaların olduğu doğumun ilk evresinin, 9 saatten uzun sürmesi ile kord kanında HBs Ag varlığı arasında lineer ilişki saptanmıştır [15]. Ayrıca erken doğum eylemi ve doğum sırasında instrumasyona bağlı travma da maternofetal mikrotransfüzyona ve HBV transmisyon riskinin artmasına neden olmaktadır. [19] İnfektif sıvılarla kaplı, maternal genital trakt ile direkt temas HBV transmiyonundan sorumludur.

ABG önleme stratejileri:

Doğum şekli, abg riski açısından değerlendirilmiştir. Elektif sezaryen section (CS), ile plasental kontraksiyonlar azaldığı için maternofetal transfüzyon riski azalır. Ayrıca fetusun enfekte sıvı ve kanla teması ve süresi de azalmıştır. Yang J ve arkadaşları yaptıkları metaanalize göre vardıkları sonuçta, yüksek viremik hastalarda CS önermişler. CS etkili olabilmesi için doğum eylemi başlamadan, membranlar rüptüre olmadan önce yapılmalıdır, önerisinde bulunmuşlardır [46]. Pan CQ ve ark., 1409 , HBs Ag(+) anneden doğan, immoproflaksisi tamamlanmış bebeği değerlendirmişler. Bebekler 7-12 aylıkken HBs Ag (+)'liği yönünden tetkik edilmiş ve abg'ye bu verilere göre karar verilmiş. Bebeklerin 673'ü vaginal doğum, 496'sı elektif CS, 240'ı acil CS yöntemiyle dünyaya gelmiş. Abg elektif CS da, vaginal doğuma göre daha düşükmüş(sırasıyla %1.4, %3.4; $P<0.032$) Aynı şekilde abg, elektif CS da, acil CS'ye göre daha düşükmüş (sırasıyla %1.4, %4.2; $P<0.020$) Acil CS, vaginal doğumla karşılaştırıldığında abg açısından fark yokmuş. (sırasıyla %4.2, %3.4; $P=0.593$). Elektif CS ile doğanlarda abg, diğer yöntemlerle doğanlara göre belirgin düşükmüş.(sırasıyla %1.4 vs %3.6; $P=0.017$) Maternal HBV DNA $<10^6$ kopya/ml olanlarda, abg riski açısından, doğum metodları arasında fark yokmuş. Araştırmacılar HBe Ag(+), HBV DNA $>10^6$ kopya/ml olan gebelerde abg riskini azaltmak için, elektif CS önermektedirler [47]. Ancak, yapılan çalışmaların çoğu prospektif ve iyi dökümente olmadığından elektif CS, rutin olarak önerilmemekle birlikte, HBe Ag(+), HBV DNA $>10^6$ kopya/ml, önceki bebekte abg olan, yüksek riskli gebelerde abg riskini azaltmak için uygun doğum şekli olduğu kanatindeyiz.

Postpartum Dönem

ABG mekanizmaları:

Postpartum dönemde, emzirme abg riski açısından endişe konusudur. Çünkü HBs Ag, anne sütü örneklerinin %72'sinde tesbit edilmiştir [15]. Ayrıca meme başı çatlakları yoluyla da abg riski vardır. Ulusal aşı programları, uygulanmadan önce yapılan bir çalışmada HBs Ag (+) emziren annenin bebekleriyle, HBs Ag(+) anneden doğan mama ile beslenen aşısız bebekler karşılaştırılmış, her iki grup arasında abg açısından, anlamlı fark olmadığı görülmüştür [48]. Daha sonra yapılan çalışmalarda da, immunoproflaksi alan bebeklerin emzirilebileceği sonucuna varılmıştır [49].

ABG önleme stratejileri:

HBIG 1980'lerin başlarında, rekombinant HBV aşısı 1982 yılında geliştirilmiştir. Aşı+HBIG nin birlikte kullanımıyla abg riski, %3-7'ye kadar düşmüştür.

HBIg ve aşı'nın ile birlikte uygulanması, her ikisinin tek başına uygulanmasından daha etkilidir [50]. Her ikisi de, doğumdan sonra 12 saat içinde, intramusküler olarak, farklı bölgelerden uygulanmalıdır. HBV aşısı daha sonra 2. ayda ve 6.ayda tekrarlanmalıdır. Bebek 2 kg'dan zayıfsa 4 doz aşı uygulanmalıdır (doğumda, 2.ayda, 3.ayda ve 6.ayda). Aşılanan bebekler 9.- 15. aylar arasında HBs Ag ve Anti HBs ab titreleri açısından tetkik edilmelidir. Hbs Ag (-), Anti HBs ab ≥ 10 IU/ml ise koruyuculuk düzeyi yeterlidir ve uzun yıllar koruyuculuk sağlar. Doğum sırasında annenin HBs ag durumu bilinmiyorsa, bebeğe doğumdan sonra 12 saat içinde, HBV aşısı uygulanmalıdır. Sonra anne tetkik edilmelidir. Eğer HBs Ag (+) saptanırsa ilk 7 gün içinde HBIg uygulanmalıdır ve aşı şeması tamamlanmalıdır [51].

Gebelik Düşünen Kadınların Takip ve Tedavisi

HBs Ag'ninin vertikal geçişi dünyada ve ülkemizde önemli bir

sorun olduğu için, gebelerin HBs Ag yönünden taranması çok önemlidir. Ülkemizdeki, gebe popülasyonunda 2001-2012 yılları arasında yapılan, prevalans çalışmalarında HBs Ag pozitifliği %1,2-%12,3 (ortalama %4) oranında saptanmıştır. [5] Ülkemizde 2003 yılından beri evlenmeden önce, eş adayları, bazı kan tetkikleri ile taranmaktadır. Bu uygulama HBs Ag açısından düşünülürse, eş adaylarında, HBs Ag(+)liği'nin erkenden saptanıp, özellikle anne adaylarında takip ve tedavisinin yapılmasına ve bebeğe doğumda immünoproflaksi yapılmasına imkan vermesinden dolayı oldukça yararlıdır.

Gebelik düşünen bir kadında HBs Ag (+)'liği, saptandığında, fizik muayene yapılmalı, HBe Ag, Anti HBe ab , HBV DNA düzeyleri ve batın usg tetkiki değerlendirilmelidir:

HBs Ag Taşıyıcılığı Saptanması Durumunda

Gebelik için sakınca yoktur. Ancak anne adayı, süreç hakkında bilgilendirilmeli, gebelik süresince HBV aktivasyonu açısından takip edilmelidir. İkinci trimestrde HBV DNA düzeyi değerlendirilmelidir.

Kronik HBV Enfeksiyonu Saptanması Durumunda

Karaciğer biyopsisi planlanmalıdır. Biyopsi sonucunda ileri fibrozis saptanan hastalarda Pegile interferonlar kullanım süresi belirli olduğu için başlanabilir. Pegile interferon kullanılamıyorsa tenofovir tercih edilebilir.

Biyopsi sonucunda hafif fibrosis saptanması durumunda, tedavi gebelik sonrasına ertelenebilir ve HBs Ag taşıyıcı gebelerdeki gibi takip edilir.

Antiviral Tedavi Alırken Gebe Kalması Durumunda

Antiviral tedavi alırken gebe kaldıysa, Pegile interferon kullanıyorsa kesilmeli, tenofovir, telbivudin veya lamivudine geçilmelidir.

Entekavir veya Adefovir kullanıyorsa tenofovir'e geçilmelidir. Tenofovir, telbivudin veya lamivudin kullanıyorsa devam edebilir.

Emzirme Döneminde Oral Antiviral Kullanımı

Emzirme sırasında, oral antiviral kullanımı bebekte oluşturabileceği yakın ve uzun dönem komplikasyonlar açısından tartışma konusudur. Bu dönemde oral antiviral kullanımının güvenilirliği konusunda fikir birliği yoktur. Lamivudinin insan sütüne salgılandığı bilinmektedir. Entecavir, Tenofovir ve Telbivudin'in hayvan çalışmalarında süte salgılandığı bildirilmektedir ancak insan sütüne dair veri yoktur. Adefovirin insan ve hayvan verisi yoktur. Calvin Q.Pan ve arkadaşları, Tenofovir Disoproksil Fumarat'ın süte sekrete edilmeden önce Tenofovire dönüştüğünü bu formun ise gastrointestinal sistemden absorbe edilmediğini öne sürmüşlerdir. Dolayısıyla emzirmeyle tenofovirin etkisinin olmayacağını, olsa bile minimal olacağını bildirmişlerdir (Gebelikte HBV enfeksiyonu ve yönetimi algoritma halinde Tablo'2 de verilmiştir.) [52].

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. J Clin Virol 2005;34(1):1-3.
2. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. J Hepatol 2003;39(Suppl 1):S64-9.
3. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet 2003;362:2089-94.
4. Lok AS. Chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002;346:1682-3.
5. Fehmi Tabak, Selma Tosun. Viral Hepatit 2013.Editör: Selma Tosun. Türkiye'de viral hepatit b yayınlarının metaanalizi. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013.s:45.
6. Sookoian S. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease: chronic viral hepatitis. Ann Hepatol 2006;5:190–7.
7. Potthoff A, Rifai K, Wedemeyer H, Deterding K, Manns M, Strassburg C. Successful treatment of fulminant hepatitis B during pregnancy. Z Gastroenterol 2009:47(7):667-70.
8. Ornoy A, Tenebaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio, and encephalitis virus. Repro Toxic 2006;21:446–57.
9. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HLA. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. J Viral Hepat 2008;15:37–41.
10. Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, et al. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route incausing intrauterine infection with hepatitis B virus. J Pediatr 1987;111:877–81.
11. Lin HH, Wu WY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: Correlation with viral characteristics. Gastroenterol Hepatol 2006;21(3):605-9.
12. Tse K, Siu SL, Yip KT, Chan SM, Que TL, Lui WY et al. Immuno-prophylaxis of babies borne to hepatitis B carrier mothers. Hong Kong Med J. 2006;12:368–74.
13. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, Taylor PE, Vyas GN, Nair PV et al. Perinatal hepatitis B virüs transmission in the unted States. Prevention by passive active immunization. JAMA 1985;253(12):1470.
14. Xu ZY, Duan SC, Margolis HS, Purcell RH, Ou-Yang PY, Coleman PJ et al. Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. United States–People's Republic of China Study Group on Hepatitis B. J Infect Dis 1995:171:54–60.
15. Wong VC, Lee AK, Ip HM. Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carrier mothers to the fetus and the infant. Br J Obstet Gynaecol 1980;87:958–65.
16. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J et al. An Algorithm for Risk Assessment and Intervention of Mother to Child Transmission of Hepatitis B Virus. Tong Clınıcal Gastroenterology And Hepatology 2012;10:452–9.
17. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. J Viral Hepat 2012;19(2):56-9.
18. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. Med J Aust 2009;190:489–92.
19. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. J Med Virol 2002;67:20–6.
20. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg positive mothers. J Viral Hepat 2012;19(2):18-25.
21. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. J Infect Dis 94;170:1418–23.
22. del Canho R, Grosheide PM, Schalm SW, de Vries RR, Heijtink RA. Failure of neonatal hepatitis B vaccination: the role of HBV-DNA levels in hepatitis B carrier mothers and HLA antigens in neonates. J Hepatol 1994;20:483–6.
23. del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtink RA, Hop WC, Gerards LJ et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, the Netherlands, 1982–1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. Vaccine 1997;15:1624–30.
24. Liu SL, Dong Y, Zhang L, Li MW, Wo JE, Lu LW et al. Influence of HBV gene heterogeneity on the failure of immunization with HBV vaccines in eastern China. Arch Virol 2009;154:437–43.
25. Wong VC, Lee AK, Ip HM. Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carrier mothers to the fetus and the infant. Br J Obstet Gynaecol 1980;87:958–65.
26. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1315–41.
27. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, Shi L, Jiang H. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. World J Gastroenterol 2004;10:437–8.
28. Ahmed MM, Huang TH, Xie QD. A sensitive and rapid assay forinvestigating vertical transmission of hepatitis B virus via male germ line using EGFP Vector as reporter. J Biomed Biotechnol 2008;2008:495436.
29. Bai GQ, Li SH, Yue YF, Shi L. The study on role of peripheral blood mononuclear cell in HBV intrauterine infection. Arch Gynecol Obstet 2011;283:317–21.
30. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, Shi L, Jiang H. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. World J Gastroenterol 2004;10:437–8.
31. Towers CV, Asrat T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1514–20.
32. Ko TM, Tseng LH, Chang MH, Chen DS, Hsieh FJ, Chuang SM et al. Amniocentesis in mothers who are hepatitis B virus carriers does not expose the infant to an increased risk of hepatitis B virus infection. Arch Gynecol Obstet 1994;255:25–30.
33. Yue Y, Yang X, Zhang S. Prevention of intrauterine infection by hepatitis B virus with hepatitis B immune globulin: efficacy and mechanism. Chin Med J (Engl) 1999;112:37–9.
34. Li XM, Shi MF, Yang YB, Shi ZJ, Hou HY, Shen HM et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. World J Gastroenterol 2004;10:3215–7.

35. Yuan J, Lin J, Xu A, Li H, Hu B, Chen J et al. Antepartum immunoprophylaxis of three doses of hepatitis B immunoglobulin is not effective: a single centre randomized study. J Viral Hepat 2006;13:597–604.
36. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C.Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD004790.
37. Munderi P, Wilkes H, Tumukunde D. Pregnancy and outcomesamong women on triple-drug antiretroviral therapy (ART) in the DART trial. Curr Hepat Rep 2010;9:197-204.
38. Benhammou V, Warszawski J, Bellec S, Doz F, André N, Lacour Bet al. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. AIDS 2008;18;22(16):2165-77.
39. Bloom SL, Dias KM, Bawdon RE, Gilstrap LC 3rd. The maternal-fetal transfer of lamivudine in the ex vivo human placenta. Am J Obstet Gynecol 1997;176(2):291-3.
40. Giles M, Visvanathan K, Sasadeusz J. Antiviral therapy for hepatitis B infection during pregnancy and breastfeeding. Antivir Ther 2011;16(5):621-8.
41. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Viral Hepat 2009;16(2):94-103.
42. Wang L, Kourtis AP, Ellington S, Legardy-Williams J, Bulterys M. Safety of tenofovir during pregnancy for the mother and fetus: a systematic review. Clin Infect Dis 2013;57(12):1773-81.
43. Viganò A, Mora S, Giacomet V, Stucchi S, Manfredini V, Gabiano C et al. In utero exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers. Antivir Ther 2011;16(8):1259-66.
44. Bridges EG, Selden JR, Luo S.Antimicrob Agents Chemother. Nonclinical safety profile of telbivudine, a novel potent antiviral agent for treatment of hepatitis 2008;52(7):2521-8.
45. Han GR, Jiang HX, Wang GJ, Yue X, Wang CM, Kan NY et al. Efficacy and safety of telbivudine in pregnant women to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2012;20(3):201-5.
46. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus: a systematic review. Virol J 2008;5:100.
47. Pan CQ, Zou HB, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J et al. Cesarean Section Reduces Perinatal Transmission of HBV Infection from Hepatitis B Surface Antigen-Positive Women to Their Infants. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(10):1349-55.
48. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breastfeeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. Lancet 1975;2:740–1.
49. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmissionin breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. Obstet Gynecol 2002;99:1049–52.
50. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin: double-blind randomised placebo-controlled study. Lancet 1984;1:921–6.
51. Plotkin SA, Orenstein WA. In Vaccines. In: Mast E, Mahoney F, Kane M. editors. Hepatitis B vaccine. Philadelphia: Saunders; 2004.p.299–337.
52. Pan CQ, Mi LJ, Bunchorntavakul C, Karsdon J, Huang WM, Singhvi G et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series. Dig Dis Sci 2012;57(9):2423-9.