

BÖLÜM 5

HEPATİT B ENFEKSİYONU VE GEBELİK

Canan DEMİR¹

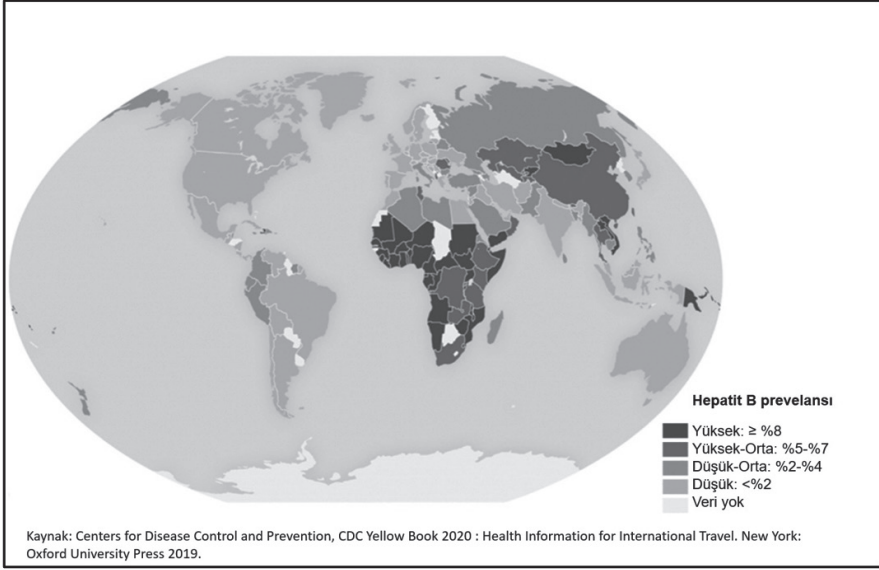
HEPATİT B ENFEKSİYONUNUN DÜNYADA VE ÜLKEMİZDEKİ DURUMU

Viral hepatitler halen dünyada yaygın bir enfeksiyon olup bunlardan en sık rastlananlarından biri de viral Hepatit B'dir. Günümüzde yaklaşık olarak 2 milyar insanın Hepatit B ile hayatlarının bir döneminde enfekte olmuş olduğu tahmin edilmektedir. Halen hepatit B ile enfekte 296 milyon kişinin olduğu, her yıl da 1,5 milyon kişinin yeni enfekte olduğu bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafınca yapılan bir derleme yayınında dünyada 1965-2013 yılları arasında HBsAg pozitifliği ortalama % 3,6 olup, en yüksek oran Afrika ülkelerinde % 8,8 olarak bildirilmektedir (1-3).

Karaciğer yetmezliği ve primer karaciğer kanser vakalarının önemli bir kısmı Hepatit B enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. DSÖ verilerine göre hepatit B enfeksiyonu sadece 2019 yılında 820.000 milyon kişinin ölümünden sorumlu tutulmaktadır (4,5).

Hepatit B sıklığı, bölgelere ve ülkelere göre değiştiğinden DSÖ; bölgeleri, yüksek, orta ve düşük risk bölgeleri olarak belirlemiştir. En yüksek oranların Afrika, Doğu Akdeniz, Güney Doğu Asya ve Batı Pasifikte görülmekte olduğu bildirilmiştir. Bu durumun aşya ulaşılabilirlikle ilişkili olduğu düşünülmektedir.2020 itibariyle toplam 190 ülke yenidoğan aşılması yaparken 113 ülke Hepatit B aşısının ilk dozunu doğumdan sonra 24 saat içinde uygulamaktadır. Hepatit B ile aşılama küresel kapsam % 42 iken bu oranın Afrika ülkeleri için % 6 civarında olduğu tahmin edilmektedir (6). Dünya popülasyonunun % 25,3'ünün doğurganlık çağındaki kadınların oluşturduğu düşünülürse, doğurganlık çağındaki 65 milyon kadın hastanın bu hastalığı bebeklerine bulaştırma potansiyeli bulunmaktadır (7).

¹ Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, drcanandemir@hotmail.com



Ülkemiz Hepatit B ile ilgili olarak orta risk kategorisinde yer almaktadır. 2009'da 18 yaş üstü kişilerde yapılan bir çalışmada, HBsAg pozitifliği %4 ve anti-HBc pozitifliği % 30,6 saptanmıştır. 18 yaş üstü her üç kişiden biri HBV ile karşılaşmış durumdadır ve erişkin yaş grubunda 2 milyondan fazla HBsAg pozitifliği olduğu düşünülmektedir. Bu kişilerin ancak yaklaşık %12'sinin durumdan haberdar olduğu saptanmıştır (8). Yine ülkemizde 1999-2009 arasında yapılmış olan çalışmaların yaş ve bölge özelinde değerlendirildiği bir sistematik derlemede HBsAg pozitifliğinin %4,6 olduğu ve yaklaşık 3,3 milyon kişinin kronik HBV ile enfekte olduğu bildirilmektedir. En düşük prevalansın 0-14 yaş grubunda (%2,8), en yüksek prevalansın ise 25-34 yaş grubunda (%6,3) olduğu saptanmıştır (9).

HEPATİT B ENFEKSİYONUNA GENEL BAKIŞ

Hepatit B virüs enfeksiyonu etkeni *Hepadnaviridae* ailesinden zarflı, çift sarmallı, hepatotrop bir DNA virüsü olup sadece insan ve şempanzelerde çoğalabilmektedir. Dar bir konakçı çeşitliliği olan virüs asimetrik bir replikasyona ve 10 kadar genotipe sahiptir (10). Hepatit B virüsündeki hasar sitopatik değildir, daha ziyade viral replikasyona yanıt olarak aktive olmuş immün yanıtı bağlıdır (11). Doku ve tür özgünlüğün yanında özel bir genomik yapılanma

içerir. Üst üste örtüşen 4 çerçeve kaydırmalı Core, Pol, Surface ve X açık okuma bölgelerine sahiptir bu bölgelerde 7 adet proteinikodlar, HBeAg, HBcAg, HBV Polimeraz, HBsAg (üç adet zarf proteini), HBxAg ile virus nükleokapsid ve zarf proteinlerinden oluşur. Viral zarf konak kaynaklı lipid ve pre S1, pre S2 ve S proteinlerinden oluşur. Viral nükleokapsid ise viral kor antijeni HBcAg, ters transkriptaz etkili DNA polimeraz, viral genom ve hücresel proteinleri içerir. Enfeksiyöz viral partiküllerin yanında serumda çok sayıda non-enfeksiyöz subviral partiküller de yer alır. Bu subviral partiküllerin oluşan antikoru bağlayarak immün yanıtın etkinliğini bozarak immün toleransın nedenlerinden oldukları düşünülmektedir (11,12). Viral enfeksiyonun hücreye girişi giriş reseptörü olan NTCP'ye (sodyum taurokolat kotransport protein) bağlanması ile başlar, ardından virüs zarf proteinleri ortadan kalkar ve zarfsız kapsid ortaya çıkar, onlarda nükleer porlardan nükleusa ulaşır ve rc DNA genomu serbest kalarak nükleoplazmada ccc DNA halini alır ve konak genomuna entegre olur. Bu DNA formu transkripsiyon şablonu görevini üstlenerek viral çoğalmayı sağlarken HBV genomunun konak kromozoma integrasyonu onkolojik olarak düşünülmektedir. Bu nedenle erken antiviral tedavi, hepatosellüler kanser gelişimini önlemede önerilmektedir (13,14).

Hepatit B enfeksiyonu tanısında rutinde en sık kullanılan test HBsAg'dir ve kişinin hepatit B virüsü ile enfekte olduğunu gösterir. Bunun yanında HBeAg, anti HBeAg, anti HBc IgM, anti HBc IgG, anti HBs kullanılan serolojik markırlardır. Bir diğer tanı ve takipte kullanılan test viral replikasyon düzeyini gösteren HBV DNA'dır. Yüksek düzey DNA yüksek bulaştırıcılık riskini göstermektedir.

HEPATİT B' DE BULAŞ

Ana bulaşma yolları; kan yoluyla, cinsel ilişki, anneden bebeğine doğum sırasında bulaştır. Tetkik edilmemiş kan ve kan ürünlerinin kullanımı, kullanılmış enjektör, sterilize edilmemiş tıbbi gereçler, diş fırçası, tıraş bıçağı, ortak kullanımı, dövme ya da vücut takılarının dezenfekte edilmeden kullanımı bilinen bulaş yollarıdır. Hepatit B açısından değerlendirilmesi gereken kişiler; yüksek ve orta endemisyete sahip bölgelerde doğan ve bu bölgelerden evlat edinilen kişiler, HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar, HBsAg pozitif kişilerle aynı evde yaşayanlar, intravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler, birden çok cinsel partneri bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar, homoseksüeller, hapishanelerde yaşayan kişiler, kronik ALT ve AST

yüksekliği bulunan kişiler, HCV ya da HIV ile enfekte kişiler, diyaliz hastaları, gebe kadınlar, sık kan ve kan ürünleri alanlar, kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık sık temas eden meslek sahipleri, immün yetmezliği bulunanlar veya uzun süre immünsüpresif tedavi gören ve görecek olanlardır (15).

HBs Ag pozitif olan hastalara ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Karaciğer hastalığı ve hepatosellüler kanser (HSK) açısından aile hikayesi sorgulanmalıdır. Karaciğer hastalığının gösterecek üst batın USG, ALT, AST, GGT, AP, Albumin, Total protein, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, Protrombin zamanı ve Tam kan çalışılmalıdır. HBV replikasyonu ve akut-kronik ayrımı için serolojik testler (Anti-HBc IgM ve IgG, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA) yapılmalıdır. Koenfeksiyon olasılığı nedeniyle anti-HCV, anti-HDV ve anti-HIV de çalışılmalıdır.

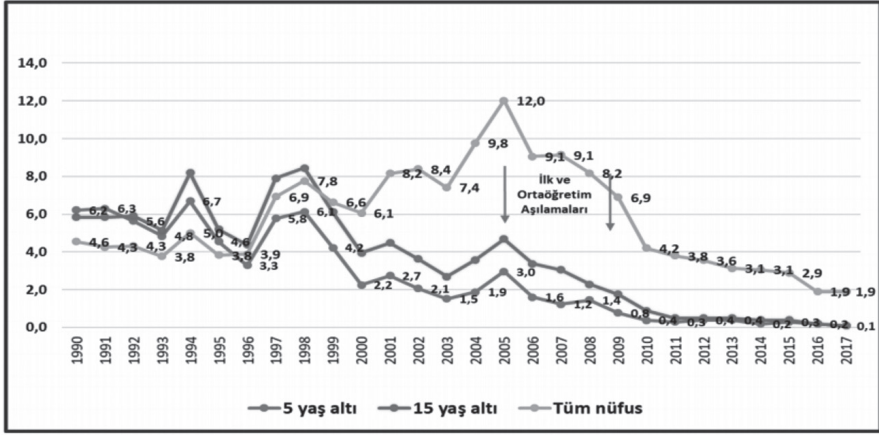
HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA KLİNİK

Akut HBV enfeksiyonu olguların büyük kısmı asemptomatik seyrettiği için genellikle akut dönemde saptanamamaktadır. Klinik bulgu veren olguların da büyük bir kısmı hastaneye yatırılmadan izlenebilir. Yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, kusma, ateş, boğaz ağrısı burun akıntısı, öksürük gibi nonspesifik semptomlar gözlenir. Ayrıca atralji, miyalji, fotofobi, artrit, anjiyoödem, hematüri, makülopapüler döküntü, ürtiker, proteinüri B hepatitinin prodromal döneminde immün yanıtı bağlı oluşan bulgulardır (15).

Çocuklarda, özellikle yenidoğanda HBV asemptomatik seyretmektedir. Yaşla birlikte erişkinliğe ilerledikçe semptomatik hastalık sıklığı artmaktadır (20). Çocuklukta da B hepatiti akut hepatit, kronik hepatit veya fulminan seyredebilir. HBsAg pozitifliği ile seyreden kronik HBV enfeksiyonu, 1 yaşından önce > %90 oranında görülürken, 1-5 yaşlarında %30, >5 yaşındaki çocuklar, ergen ve erişkinlikte ise % 5-10 oranına düşer (17,19).

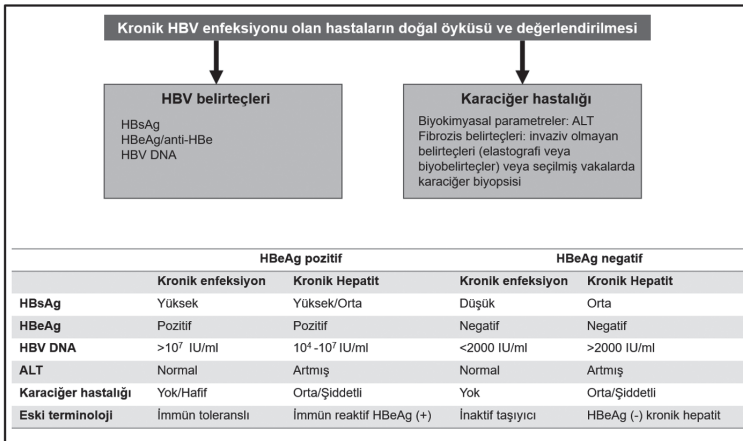
Akut HBV enfeksiyonunda özgün bir tedavi bulunmayıp semptomlara yönelik destek tedavisi yapılmalıdır. Hastalara istirahat önerilir. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur. Klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanıncaya kadar alkol alımının yanı sıra; başta analjezik, trankilizan ve sedatifler olmak üzere hepatotoksik ilaç kullanımı yasaklanmalıdır. Ciddi kusması olan olgulara metoklopramid ve sıvı-elektrolit desteği yapılmalıdır. İmmün yetersizliği olmayan, akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda nükleozid analogları kullanılmamalıdır. Ciddi bulantı kusması, mental durum değişikliği, hepatik ensefalopati kliniği olan olgular; biyokimyasal olarak bilirubin düzeyi 15-20 mg/dL'nin, protrom-

bin zamanı 17 sn'in üzerinde olanlar, protrombin zamanı ve bilirubin değerleri 2-3 hafta boyunca stabil seyrederken transaminazlarda hızlı düşüş gösteren olgular hastanede yatırılarak izlenmelidir (16,20). Sağlık Bakanlığı Halk sağlığı verilerine göre ülkemizde akut hepatit B vakaları azalmaktadır (20).



Şekil 1. Yıllara ve Yaş Gruplarına Göre Akut Hepatit B İnsidansı (Yüz binde), Türkiye, 1990-2017 (20).

HBsAg'nin 6 aydan uzun süre pozitif kalmasıyla tanımlanan kronik hepatit B, viral replikasyon ve konakçı immün yanıtı arasındaki etkileşimi yansıtır. Kronik hepatit B, HBV DNA, HBeAg varlığı, AST, alt seviyeleri ve karaciğer iltihabı varlığı dikkate alınarak 5 aşamada değerlendirilir.



Gebelikteki Hepatit B de enfekte anneden bebeğe bulaşın en yoğun doğum esnasında gerçekleştiği kabul edilir, bulaşın bebeğin anne kanına ve vücut sekresyonuna maruz kalması ve HBV DNA seviyelerine bağlı olduğuna inanılmaktadır. HBV kordon kanında, amnion mayi içinde, vajinal salgılarda, anne sütünde ve bebeğin midesinde tespit edilmiştir (21).

Anneden bebeğe HBV geçişi intrauterin dönemde, doğumda veya doğumdan sonraki dönemde olabilmektedir (22, 23, 24). Her ne kadar aşılama programları sıklığı azaltılmış olsa da gebelikte akut hepatit enfeksiyonu halen görülmekte ve enfeksiyon şiddeti genelde selim olarak seyretse de bebeğe bulaş riski özellikle 3. trimesterde en yüksek seviyededir. İlk trimesterde maternal enfeksiyon oluşursa yenidoğana bulaşma olasılığı %10 olmakla birlikte, HBV bulaşma riski, üçüncü trimesterde maruz kalma durumunda %60'a kadar çıkmaktadır (24). Gebelerdeki kronik hepatit B prevalansı genel toplumdaki gibidir, yani dünyadaki tüm annelerin yaklaşık %5 Hepatit B surface antijeni (HBsAg) pozitifdir; yaşanan bölgedeki endemik duruma göre %20'yi bulan yüksek oranlara kadar değişik oranlarda görülebilmektedir (25). Bu nedenle tüm gebelerin Hepatit B yönünden değerlendirilmeleri önerilmektedir. Bulaş riskini düşürmek amacıyla kadınların anti HBsAg yönünden taranması ve negatif olanların aşılanması önerilmektedir. Aşılamada özellikle dikkat edilmesi gereken kişiler, yüksek endemik bölgede doğanlar, orta ve yüksek riskli bölgeye seyahat edenler, kronik hepatit B ile enfekte cinsel partneri olanlar, birden fazla cinsel partneri olan heteroseksüeller, damar içi ilaç bağımlıları, sık kan ve kan ürünü transfüzyonu alanlar ve hasta kişilerin kan ve vücut sekresyonuna, enfekte tıbbi aletlere maruz kalan sağlık çalışanlarıdır (26). Anti-HBsAg seviyeleri 10 IU/ml den yüksek olanlar bağışık kabul edilir, düşük veya negatif olanlarda aşılamaya bağlı oluşan yanıtın zamanla azalmış olabileceği dikkate alınarak bir hatırlatma dozu ile antikor yanıtı gözlemlenebilir. Hasta önceden bağışık ise artışla sonuçlanan anti-HBs'de yanıtı olmalıdır. Anti-HBs'nin tekrar negatif olduğu belgelenirse, 2 ek doz aşı ile aşı serisi tamamlanması gerekir. İlk 3'lü aşı sonrası halen Anti-HBs değeri 10 IU/ml altında ise 2. üçlü aşıya geçilir onun neticesinde de immun yanıt oluşmazsa aşı yanıtı olarak kabul edilir (27).

Daha önce hepatit B aşısı olmayan ve daha önce aşı olduğuna dair kanıt bulunmayan kadınlar için bir HBV aşı serisi başlatılmalıdır. Tüm kadınlar HBsAg negatif ve yüksek riskli bir yaşam tarzına sahip olarak nitelendirilenler, 28. gebelik haftası ve doğuma geldiklerinde test edilmelidirler (28).

HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU VE GEBELİK

Gebe kadında kronik hepatit B (KHB) seyri genellikle selim olmakla birlikte enfeksiyonun birçok evresi olduğundan (Şekil 1), kronik olarak HBV ile enfekte tüm kadınların tüm gebelik boyunca yakın takibi önerilir. Bunun için HBsAg (+) ve Hepatit Be antijeni negatif (HBeAg), düşük seviyeli viremili kadınlarda, doğumda immün profilaksi uygulanmadan bebeğe bulaşma riski yaklaşık %10'dur. HBsAg (+), HBeAg (+) annelerden doğanlar, yüksek viremi- li olarak kabul edilir ve eğer bu bebeklere bağışıklık profilaksisi verilmez ise kronik HBV geliştirme olasılıkları %90'a kadar yükselir. Bunlardan da yakla- şık %25'i hayatları esnasında siroz, karaciğer yetmezliği veya primer karaciğer kanseri geliştirme riskine sahip olurlar. Evreden bağımsız olarak, gebelik anne adayının viral hepatitinin klinik seyrinde önemli değişikliklere yol açmaz. Bu- nunla birlikte, hamilelik sırasında veya doğum sonrası dönemde ortaya çıkan fulminan karaciğer yetmezliği veya şiddetli karaciğer alevlenmeleri ile ilgili nadir vaka raporları da bulunmaktadır (29,30).

Gebelik birçok fizyolojik değişikliğe neden olan adrenokortikoidler, progesteron ve östrojende artışın görüldüğü immüntoleran bir durumdur. Bunların dikkate alınması aktif HBV'li hamile bir kadının tedavi ve takibinde önemlidir. Hamilelik sırasında, annenin bağışıklık sistemi dış antijenleri tolere etmek için adapte olur bu da semiallojenik fetüsün gelişmesine izin verir. Genel olarak, proinflatuar süreçlerin azaldığı, anti-inflatuar süreçlerin arttığı bildirilmiştir (30). Ayrıca Hayvan çalışmaları östrojen ve progesteronun T-hücresi aktivite ve sayısı üzerinde zararlı etkisi olduğunu göstermiştir(32,33). Bu, HBsAg kaybının neden HBV ile akut enfekte olan hamile kadınlarda daha az olduğunu ve neden gebeliğin kronikleşme oranını artırdığını açıklamaktadır (34).

Hamile bir kadın tarama esnasında HBsAg pozitif bulunursa, HBeAg, Anti HBeAg, HBV DNA, Tam kan biyokimya, koagülasyon testlerinden PT, INR, Anti Hbc IgM ve karaciğer USG tetkikleri ile değerlendirilmelidir. Anti Hbc IgM pozitifliği akut hepatit B enfeksiyonunu düşündürür ve karaciğer enzim- lerinin ve PT, INR'nin yakın takibini gerektirir. Daha önce de değinildiği üzere artmış kronikleşme riski vardır. Akut hepatit B de tedavi, destek tedavisi olup antiviral tedavinin yeri saptanmamıştır (35). Bu hastalarda gelişen fulminan bir seyir veya karaciğer yetmezliği karaciğer nakli ihtiyacını doğurabildiği gibi

enfeksiyonun geliştiği gebelik haftasına bağlı olarak fetüsün de sağlık durumu ve hayatını tehlikeye atabilir. Gebelikte geçirilen akut bir HBV enfeksiyonunun, artmış doğum sonu kanama riski, erken doğum riski, gestasyonel diabetes riski ile ilişkilendirilmiştir (36,37,38).

GEBELİKTE HEPATİT B ENFEKSİYONUNDA ANTİVİRAL TEDAVİ KULLANIM ENDİKASYONLARI

Doğurganlık çağındaki tüm kadınlar tedavi öncesi, gebelik olmasa bile olası gebelikteki ilaçların güvenirliliği ve riskleri ile ilgili bilgilendirilmelidir. Hepatit B tedavisinde bir tedavi seçeneği olan pegile interferonlar gebelikte kontrendikedir. Diğer Hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar nükleozid analoglarıdır, bunlardan Adefovir, Lamivudin ve Entekavir ile ilgili yeterli veri yoktur, Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), ve Telbivudin (TBV) ile ise gebelik ve üreme dönemiyle ilgili insan ve hayvanlar üzerinde çalışmalar yapılmış olup fetüs üzerine herhangi bir zararlı etkileri saptanmamıştır (39,40)

Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçların Gebelik Kategorisi

HBV tedavisi	Gebelik kategorisi	FDA açıklaması
	A	Yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar, gebeliğin ilk trimesterinde fetüs için bir risk göstermede başarısız olmuştur (ve sonraki trimesterlerde risk kanıtı yoktur).
Telbivudine Tenofovir	B	Hayvan üreme çalışmaları fetüs için bir risk göstermede başarısız olmuştur ve hamile kadınlarda veya hayvan çalışmalarında ters etki gösteren yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur, ancak hamile kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar herhangi bir trimesterde fetüs için bir risk göstermemiştir.
Lamivudine Entekavir Adefovir	C	Hayvan üreme çalışmaları fetüs üzerinde olumsuz bir etki göstermiştir ve insanlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur, ancak potansiyel yararları, potansiyel risklere rağmen ilacın hamile kadınlarda kullanılmasını gerektirebilir.
	D	Araştırma veya pazarlama deneyimlerinden veya insanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen advers reaksiyon verilerine dayalı insan fetal riskine ilişkin olumlu kanıtlar vardır, ancak potansiyel yararlar, potansiyel risklere rağmen ilacın hamile kadınlarda kullanımını garanti edebilir.
Interferon	X	Hayvanlarda veya insanlarda yapılan çalışmalar, fetal anormallikler göstermiştir ve/veya araştırma veya pazarlama deneyimlerinden elde edilen advers reaksiyon verilerine dayalı olarak insan fetal riskine dair olumlu kanıtlar vardır ve ilacın hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili riskler, potansiyel faydalardan açıkça daha ağır basmaktadır.

İlerlemiş fibrozisi olmayan doğurganlık çağındaki kadınlarda yakın gelecekte hamile kalmayı planları varsa, çocuk doğana kadar tedavi geciktirilebilir. Ancak ileri fibroz veya siroz olgularında planlı bir gebelik düşünülüyorsa etkin bir gebelikten korunma ile pegile interferon alfa (PegIFN alfa) tedavisi,sınırlı bir süre verileceğinden, denenebilir. Bu hastalarda PegIFN alfa kullanılmıyor

veya başarısız olursa, tedaviye TDF ile başlanmalı ve gebelik süresince de sürdürülmelidir.

Kadın hastalar HBV sırasında beklenmedik bir şekilde hamile kalırsa tedavi, tedavi endikasyonları yeniden değerlendirilmelidir. Aynı durum ilk kez gebelikte kronik hepatit B teşhisi konan kadınlarda da uygulanmalıdır. İlerlemiş fibrozisi veya sirozu olan gebeler kesinlikle tedavi edilmeye devam edilmelidir ama tedavi TDF olmalıdır.

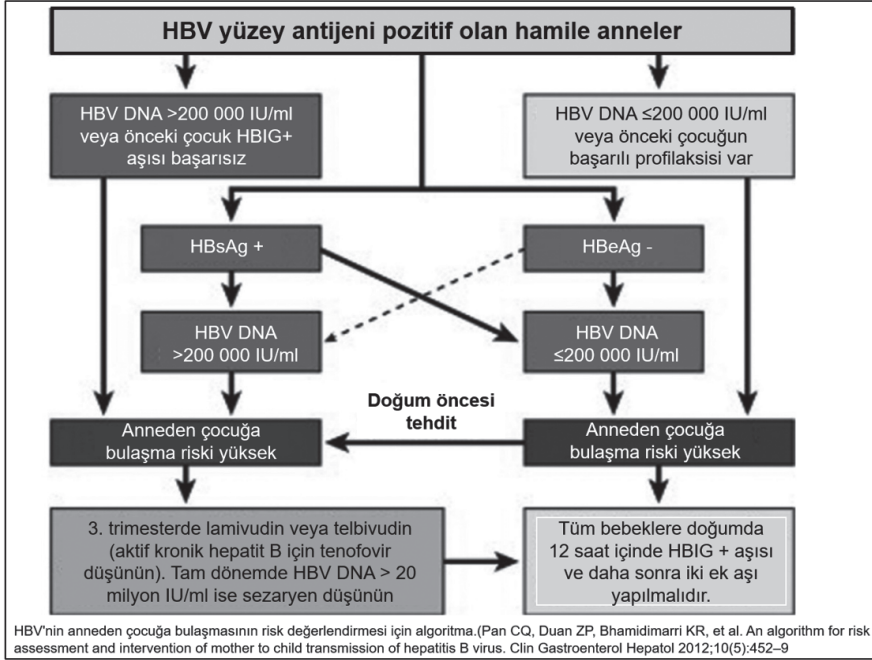
Perinatal bulaşın büyük çoğunluğu doğumda meydana geldiği düşünülen hepatit B hastalarından doğan bebeklere Hepatit B immünglobulin (HBIG) ve Hepatit B aşısı doğumdan sonraki 12 saat içinde yapılmalıdır. İkinci Hepatit aşısı 1-2. ayda ve üçüncü doz aşısı da 6. ayda uygulanmalıdır. Bebeğin serolojik testleri aşı serisi tamamlandıktan 1 ila 2 ay sonrasında yapılmalıdır en uygun zaman 9 ile 12 ay arasındadır. Aşı + HBIG perinatal bulaşma oranını % 90'dan %10,1'e düşürür, başarısızlık ise neredeyse yalnızca HBeAg-pozitif hastalardan olan doğumlarda meydana gelir (23,26,27).

Hepatit B ile Enfekte Anneden Doğan Bebeğe Aşılama

Doğumda bebek ağırlığı	Hepatit B Yüzev antijeni pozitif	Hepatit B Yüzev antijeni bilinmiyor	Hepatit B Yüzev antijeni negatif
<2000 gr	HBV aşısı, doğumdan < 12 saat. Bu, 3 atışlık aşıya dahil değildir. Doğumdan sonra 12 saat içinde HBIG	HBsAg'yi kabulde test edin HBV aşısı <12 saat HBsAg negatif bulunmadıkça HBIG <12 saat	1 aylıkken veya hastaneden taburcu olurken (hangisi önce gelirse) HBV aşısı yapın
>2000 gr	HBV aşısı doğumdan 12 saat sonra HBIG < doğumdan 12 saat sonra	HBsAg'yi kabulde test edin HBV aşısı <12 saat HBsAG pozitifse veya bilinmiyorsa 7 gün içinde veya hastaneden taburcu olurken HBIG	Doğumdan sonra 24 saat içinde HBV aşısı

Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positiv mothers. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD004790;

HBV DNA düzeyi 200.000 IU/ml den yüksek ve/veya HBsAg düzeyi 4-4,5 log₁₀ IU/ml'nin üzerinde olan veya az sayıda HBeAg negatif ancak viral yükü yüksek hastada antiviral profilaksisi önerilmektedir.



Algorithm for risk assessment of MTCT of HBV. (From Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10(5):452-9;

Eğer antiviral tedavi sadece profilaksi amacıyla verildiyse doğumda veya doğum sonrası ilk 3 ayda stoplanmalıdır. Laktasyon sırasında NA (Nükleo- id analogları) tedavisinin güvenliği belirsizdir. TDF ile tedavi edilen kadınlar, anne sütünde tenofovir konsantrasyonları bildirilmiştir ancak oral biyoyararlanımı sınırlıdır ve bu nedenle bebekler sadece küçük konsantrasyonlara maruz kalırlar. Bunun yanında HBsAg anne sütünde saptanabilir, ancak emzirme HBsAg pozitif annelerde kontrendikasyon değildir (16,41,42,43,44).

HEPATİT B İLE ENFEKTE GEBELERDE İNVAZİV İŞLEMLER

Amniosentez, Hepatit B ile enfekte kişilerden özellikle de viral yükün yüksek olduğu kişilerde dikkatli yapılmalıdır. HBV DNA $7.0 \log_{10}$ IU/mL ve üzeri olan hastalar ciddi risk altındadır. Viral yükün düşük olduğu gebelerde amniosentez USG eşliğinde ve 22 gaugluk iğine ile yapıldığında enfeksiyonun bulaşma riski oldukça düşüktür. Yüksek viremili gebeleden amniosentez planlanlar, profilaktik antiviral tedavi açısından değerlendirilmelidir (45).

Sezeryan ile doğum ile ilgili özellikle hepatit B ile enfekte sirozlu gebelerle ilgili kararsızlık sürmektedir. AGOG ve CDC normal doğumu önermektedir. Viral yükü yüksek gebelerde kasılmalar başlamadan önce yapılan sezeryan doğumda enfeksiyon bulaşma riskinde hafif bir düşüş saptanmış ancak bu abdominal cerrahinin riskini göz ardı ettirmemektedir (46).

Rahim içi basınç kateterleri ve fetal kafa derisi elektrotları ile ilgili yeteli çalışma bulunmamaktadır, kullanımları durumunda dikkatli olunması önerilmektedir (46,47).

DOĞUM SONRASI HEPATİT B İLE ENFEKTE ANNENİN İZLEMİ

Hepatit ile enfekte iken doğum yapan kadınlar doğum sonrası karaciğer enzim takibine alınmalıdır. ALT'de 3 ile 5 kat artış bir Hepatit B alevlenmesini düşündürür. Doğum sonrası tüm Hepatit B enfekte gebelerde alevlenmeler görülebilir bunlar genelde HBeAg pozitif, HBV DNA değerleri yüksek ve genç olan gebelerde görülmüştür. Bu alevlenmeler genellikle hafiftir ve doğum sonrası yenilenen bağışıklık nedeniyle geliştikleri düşünülmektedir. Hatta % 17'ye kadar çıkan HBsAg serokonversiyonu ile de sonuçlanabilecekleri bildirilmiştir (28,41). Profilaktik amaçlı üçüncü trimesterde başlatılan antiviral tedavinin bu alevlenmeleri nasıl etkilediği ile ilgili bilgiler yetersizdir. Bu hastaların Hepatit B konusunda uzmanlaşmış kişilerle başlanmış olan bu antiviral tedavinin kesilmesi, sürdürülmesi ve olası siroz, hepatosellüler kanser riskleri açısından devam ettirmeleri sağlanmalıdır (48).

HEPATİT B İLE ENFEKTE ANNEDE EMZİRME

Proflaksi amaçlı başlanmış bir antiviral ilaç kullanımı varsa ve bebek emzirmek isteniyorsa bu tedavinin sonlandırılması, anne sütü verilmesi planlanmıyorsa tedavi 4 ile 12 hafta içinde durdurulabilir. ACOG, CDC ve DSÖ temas sonrası profilaksi almış bebeklerde emzirmeyi güvenli olarak bildirmiştir. Ayrıca çalışmalar da emzirmenin güvenli olduğunu göstermektedir. Bunun yanında bu anneler özel bakım gerektirir çünkü çatlamış kuru veya enfekte meme uçları enfeksiyonun bulaş riskini arttırabilir (21,48). Antiviral tedavisi sürdürülmesi gereken annelerde ise emzirme konusu tartışmalı olmakla birlikte literatürün çoğu HIV pozitif hastalardan aynı ilaçlarla elde edilen deneyime dayanarak güvenilirliğini vurgulamaktadır. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği (ASLD) HBsAg pozitif annelerin antiviral tedavi kulla-

nıyor olsalar dahi özel bir sebep olmadığı sürece emzirmeyi düşünmelerini önermektedir (21,48,49).

ÖZETLE

Gebeliğin ilk 3 ayında tüm gebeler HBsAg yönünden test edilmelidir. Hepatit B virüs ile enfekte olup hamilelik planı olan gebeler karaciğer fibrozis seviyeleri düşükse antiviral tedavileri doğum sonrasına geciktirebilir, Hepatit B enfeksiyonu olup karaciğer fibrozu ilerlemiş veya siroz tanısı konmuş gebelerde Tenofovir (TDF)tedavisi önerilir. Gebelik öncesinde antiviral tedavi alan Hepatit B hastası gebelerde eğer Tenofovir (TDF) kullanılıyorsa devam edilmesi, Entekavir veya başka bir NA alıyorsa Tenofovire geçilmesi önerilir. HBV DNA düzeyi 200.000IU/ml den yüksek olan tüm gebe kadınlara 24-28 gebelik haftasından sonra TDF profilaksisi başlanması önerilir. TDF profilaksisi almış veya almadığı HBsAg pozitif annelerin bebeklerini emzirmeleri kontrendike değildir.

Tablo 1 Hepatit B virüsü aşısı ihtiyacının belirlenmesi için Hepatit B serolojisinin yorumlanması

HBsAg	Negatif	Bağışksız, duyarlı
HBcAb	Negatif	
HBsAb	Negatif	
HBsAg	Negatif	İyileşmiş HBV enfeksiyonu
HBcAb	Pozitif	
HBsAb	Pozitif	
HBsAg	Pozitif	Kronik olarak enfekte
HBcAb IgM	Negatif	
HBcAb IgG	Pozitif	
HBsAb	Negatif	
HBsAg	Negatif	HBV aşısına bağlı bağışıklık
HBcAb	Negatif	
HBsAb	Pozitif	
HBsAg	Pozitif	Akut enfekte
HBcAb IgM	Pozitif	
HBsAb	Negatif	

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, Anti-HBc (HBcAb): Hepatit B çekirdek antikoru (IgM ve IgG), Anti-HBs (HBsAb): Hepatit B yüzey antikoru

Kaynak: Hastalık Kontrol ve Önleme MerkezleriHepatit B Serolojik Test Sonuçlarının Yorumlanması <http://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/serologicchartv8.pdf>

KAYNAKLAR

1. Jefferies M, Rauff B, Rashid H, Lam T, Rafiq S. Update on Global Epidemiology of Viral Hepatitis and Preventive Strategies. *World J Clin Cases*. 2018 Nov 6;6(13):589-599. doi: 10.12998/wjcc.v6.i13.589. PMID: 30430114; PMCID: PMC6232563.
2. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of Worldwide Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review of Data Published Between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1546-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26231459.
3. Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Jun;49(2):179-189. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.001. PMID: 32389357.
4. World Health Organization, Global Hepatitis Report, 2017. 2017: Geneva. <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
5. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> Erişim Ekim 2021
6. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> Erişim Ekim 2021
7. Guidelines For the Prevention, Care And Treatment of Persons With Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization; March 2015. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549059> Erişim Ekim 2021
8. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of Hepatitis B and C Virus Infections and Risk factors in Turkey: a Fieldwork TURHEP Study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-1026.
9. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Ageand Region-Specific Hepatitis B Prevalence InTurkey Estimated Using Generalized Linear Mixed Models: A Systematic Review. *BMC Infect Dis* 2011;11:337.
10. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B Viral Replication and Genetic Variability. *J Hepatol*. 2016 Apr;64 (1 Suppl):S4-S16. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.027. PMID: 27084035; PMCID: PMC4834849.
11. Baumert TF, Thimme R, von Weizsäcker F. Pathogenesis of Hepatitis B Virus Infection. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan 7;13(1):82-90. doi: 10.3748/wjg.v13.i1.82. PMID: 17206757; PMCID: PMC4065880.
12. Vaillant A. HBsAg, Subviral Particles, and Their Clearance in Establishing a Functional Cure of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *ACS Infect Dis*. 2021 Jun 11;7(6):1351-1368. doi: 10.1021/acsinfectdis.0c00638. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33302622.
13. Tseng TC, Kao JH. Elimination of Hepatitis B: Is It a Mission Possible? *BMC Med*. 2017 Mar 15;15(1):53. doi: 10.1186/s12916-017-0820-x. PMID: 28292309; PMCID: PMC5351266.
14. Shih C, Chou SF, Yang CC, Huang JY, Choijilsuren G, Jhou RS. Control and Eradication Strategies of Hepatitis B Virus. *Trends Microbiol*. 2016 Sep;24(9):739-749. doi: 10.1016/j.tim.2016.05.006. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27287929.
15. II. Viral Hepatit Tanı Ve Tedavi Rehberi (Viral Hepatitle Savaşım Derneği II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu) 10 Kasım 2007 – Antalya
16. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, *Journal of Hepatology*, Volume 67, Issue 2, 2017, Pages 370-398, ISSN 0168-8278 European Association for the Study of the Liver
17. Willson RA. Extrahepatic Manifestations of Chronic Viral Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 1997 Jan;92(1):3-17. PMID: 8995930.
18. Chang MH. Natural History of Hepatitis B Virus Infection in Children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 May;15 Suppl:E16-9. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02096.x. PMID: 10921376.

19. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002, Geneva. *J Hepatol* 2003;38:533- 540. (A)
20. Sağlık Bakanlığı Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. Ankara 2018 ISBN: 978-975-590-688-1 Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1102
21. Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and Chronic HBV Infection: Clinical and Social Implications. *World Journal of Gastroenterology* 2010;16(40):5042.
22. 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*
23. Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, Sasadeusz J. Chronic Hepatitis B Infection and Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2012 Jan;67(1):37-44. doi: 10.1097/OGX.0b013e31823e464b. PMID: 22278077.
24. Cryer AM, Imperial JC. Hepatitis B in Pregnant Women and Their Infants. *Clin Liver Dis.* 2019 Aug; 23(3):451-462. doi: 10.1016/j.cld.2019.04.007. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31266619.
25. Petrova M, Kamburov V Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and Chronic HBV Infection: Clinical and Social Implications. *World Journal of Gastroenterology* 2010;16(40):5042. 16(40):5042.
26. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm>. Revised October 31, 2018.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Division of Viral Hepatitis. Hepatitis B questions and answers for health professionals. Center for Disease Control and Prevention website; 2018. Available at: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm>. Accessed November 20, 2018.
28. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* 2018;67(4):1560-99
29. Liu J, Wang J, Qi C, et al. Baseline Hepatitis B Virus Titer Predicts Initial Postpartum Hepatic Flare: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(10):902-7.
30. Yang M, Qin Q, Fang Q, et al. Cesarean Section to Prevent Mother-To-Child Transmission of Hepatitis B Virus in China: A Meta-Analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):303.
31. Alijotas-Reig J, Llurba E, Gris JM. Potentiating Maternal Immune Tolerance in Pregnancy: A New Challenging Role for Regulatory T Cells. *Placenta.* 2014 Apr;35(4):241-8. doi: 10.1016/j.placenta.2014.02.004. Epub 2014 Feb 14. PMID: 24581729.
32. Rijhsinghani AG, Thompson K, Bhatia SK, Waldschmidt TJ. Estrogen Blocks Early T Cell Development in The Thymus. *Am J Reprod Immunol.* 1996 Nov;36(5):269-77. doi: 10.1111/j.1600-0897.1996.tb00176.x. PMID: 8955504.
33. Laan M, Haljasorg U, Kisand K, Salumets A, Peterson P. Pregnancy-induced Thymic Involution is Associated with Suppression of Chemokines Essential for T-Lymphoid Progenitor Homing. *Eur J Immunol.* 2016 Aug;46(8):2008-17. doi: 10.1002/eji.201646309. Epub 2016 Jun 9. PMID: 27214527.
34. Han YT, Sun C, Liu CX, Xie SS, Xiao D, Liu L, Yu JH, Li WW, Li Q. Clinical Features and Outcome of Acute Hepatitis B in Pregnancy. *BMC Infect Dis.* 2014 Jul 3;14:368. doi: 10.1186/1471-2334-14-368. PMID: 24993389; PMCID: PMC4096733.
35. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe Acute To Fulminant Hepatitis B: to Treat or Not to Treat Or When to Treat? *Liver Int.* 2012 Apr;32(4):544-53. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02682.x. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22099371.
36. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and Causes of Preterm Birth. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4. PMID: 18177778; PMCID: PMC7134569.

37. Reddick KL, Jhaveri R, Gandhi M, James AH, Swamy GK. Pregnancy Outcomes Associated with Viral Hepatitis. *J Viral Hepat.* 2011 Jul;18(7):e394-8. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01436.x. Epub 2011 Feb 8. PMID: 21692952.
38. Liu J, Zhang S, Liu M, et al. Maternal Pre-Pregnancy Infection with Hepatitis B Virus and the Risk of Preterm Birth: A Population-Based Cohort Study. *Lancet Glob Health* 2017;5(6):e624–32.
39. Greenup A-J, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, et al. Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Pregnancy To Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus. *J Hepatol* 2014;61:502–507
40. Chen H-L, Lee C-N, Chang C-H, Ni Y-H, Shyu M-K, Chen S-M, et al. Efficacy of Maternal Tenofovir Disoproxil Fumarate in Interrupting Mother-To-Infant Transmission of Hepatitis B Virus. *Hepatology* 2015;62:375–386.
41. Liu J, Wang J, Jin D, Qi C, Yan T, Cao F, et al. Hepatic Flare after Telbivudine Withdrawal and Efficacy of Postpartum Antiviral Therapy for Pregnancies with Chronic Hepatitis B Virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:177–183,
42. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* 2016;374:2324–2334.
43. 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:e18–e25. [201
44. Sun K-X, Li J, Zhu F-C, Liu J-X, Li R-C, Zhai X-J, et al. A Predictive Value of Quantitative HBsAg for Serum HBV DNA Level Among HBeAg-positive Pregnant Women. *Vaccine* 2012;30:5335–5340.
45. Han Z, Zhang Y, Bai X, Yin Y, Xu C, Hou H. Mother-to-child Transmission of Hepatitis B Virus after Amniocentesis: A Retrospective Matched Cohort Study. *Prenat Diagn.* 2019 May;39(6):431-440. doi: 10.1002/pd.5452. Epub 2019 Apr 23. PMID: 30916399.
46. Sirilert S, Tongsong T. Hepatitis B Virus Infection in Pregnancy: An Update on Evidence-Based Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2020 Sep;75(9):557-565. doi: 10.1097/OGX.0000000000000831. PMID: 32997148.
47. Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B Flares in Chronic Hepatitis B: Pathogenesis, Natural Course, and Management. *J Hepatol.* 2014 Dec;61(6):1407-17. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.033. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25178562.
48. Centers for Disease Control and Prevention www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/maternal-or-infant-illnesses/hepatitis.html
49. Ehrhardt S, Xie C, Guo N, Nelson K, Thio CL. Breastfeeding while Taking Lamivudine or Tenofovir Disoproxil Fumarate: A Review of the Evidence. *Clin Infect Dis.* 2015 Jan 15;60(2):275-8. doi: 10.1093/cid/ciu798. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25313254.