

GEBELİKTE KRONİK HEPATİT B YÖNETİMİ

Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy

Mehmet Ali NARİN¹, Suat DEDE², Raziye NARİN³

ÖZET

Gebelikte kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu global bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyadaki yaklaşık 350 milyon KHB taşıyıcısının %50' si enfeksiyonu perinatal dönemde edinmektedir. KHB ile enfekte gebe kadınlar genel nüfustan farklıdır ve hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonunun anne ve çocuğa etkisi, gebeliğin HBV replikasyonuna etkileri, gebelik sürecinde annenin antiviral tedavi alıp almayacağı, tedavinin anne ve çocuğa etkileri, yenidoğanın nasıl immünize edileceği ve bunun hastalığa etkileri gibi pek çok özel poblemler söz konusudur. HB e Ag pozitif annelerden doğan ve immünprofilaksi yapılmayan infantlarda vertikal geçiş oranı %40-90 düzeyindedir. KHB enfeksiyonlu, doğurganlık çağındaki kadınlar bulaş için önemli bir kaynak durumundadırlar; bu nedenle gebelikte KHB yönetimi perinatal geçişi azaltmak açısından önemli bir süreçtir. Bu derleme perinatal geçişin önlenmesi ve gebelikte tedavisini de içeren KHB yönetimi ile ilgili optimal yaklaşımı özetlemektedir.

Anahtar kelimeler: *Kronik hepatit B; Gebelik; Anneden çocuğa bulaş; Antiviral tedavi*

ABSTRACT

Chronic hepatitis B (CHB) virus infection in pregnancy is an important global health problem. Over 50% of the 350 million chronic hepatitis B carriers acquire their infection perinatally. Pregnant women infected with CHB are different from the general population, and their special problems need to be considered: such as the effect of hepatitis B virus (HBV) infection on the mother and fetus, the effect of pregnancy on replication of the HBV, whether mothers should take HBV antiviral therapy during pregnancy, the effect of these treatments on the mother and fetus, how to carry out immunization of neonates, whether it can induce hepatitis activity after delivery and other serious issues. Without immunoprophylaxis, infants born to HBeAg-positive mothers have a 40–90% risk of vertical transmission. Women of childbearing age with chronic HBV infection remain an important source of HBV transmission. Thus, the management of chronic HBV infection during pregnancy is an important opportunity to interrupt the perinatal transmission of HBV. This review will provide an optimal approach to a number of issues of HBV management in pregnancy, including the prevention of perinatal transmission and the treatment of chronic hepatitis B in pregnancy.

Key words: *Chronic hepatitis B; Pregnancy; Mother-to-child transmission; Antiviral therapy*

¹Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, Erzincan

²Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, Kars

³Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Kliniği, Adana

Mehmet Ali NARİN, Uzm. Dr.
Suat DEDE, Prof. Dr.
Raziye NARİN, Uzm. Dr.

İletişim:

Uzm Dr. Mehmet Ali NARİN,
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, Erzincan

Tel: +90 446 226 18 18

e-mail:

mnarin@erzincan.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 02.03.2015

Kabul tarihi/Accepted: 22.06.2015

Bozok Tıp Derg 2016;6(2): 48-52
Bozok Med J 2016;6(2): 48-52

GİRİŞ

Gebelikte kronik hepatit B enfeksiyonu (KHB) özel ve önemli bir sorundur. Tüm dünyada 350 milyon olduğu tahmin edilen KHB taşıyıcılarının % 50'si enfeksiyonu perinatal dönemde edinmektedir (1,2). HBe Ag-pozitif annelerden doğan ve immünprofilaksi yapılmayan infantlarda vertikal geçiş oranı % 40-90 olarak bildirilmektedir (3). Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun kronik taşıyıcılığa ilerlemesi yaşla ters orantılıdır. Enfekte olan infantlarda kronik enfeksiyon geliştirme riski % 85- 95 arasında iken yetişkin dönemde bu oran % 5 in altındadır (3,4). Doğurganlık yaşındaki kadınlar KHB enfeksiyonu için önemli bir kaynaktır. Bu yaşta kadınlar HBV enfeksiyon oranı halen oldukça yüksektir (%8.16). İmmünprofilaksinin mevcudiyetine rağmen yılda yaklaşık olarak 50 milyon yeni hepatit B olgusu tanı almaktadır (5). HBV enfeksiyonunun anneden infanta geçmesini önlemek için uygulanan spesifik hepatit B immünglobülin (HBIG) ve hepatit B aşısı yenidoğanda acil (pasif bağışıklık) ve uzun dönem(aktif bağışıklık) koruyuculuk sağlamakla birlikte HBeAg- pozitif annelerden doğan infantların % 5-10'u HBV ile enfekte olmaktadır (6-8). Dolayısıyla HBV'nin perinatal geçişini azaltmak için KHB enfeksiyonunun gebelikte yönetimi önem arz etmekte ve hastalığın yayılımının azaltılmasında en önemli etmenlerden biri olarak görülmektedir.

Gebelik ve kronik HBV enfeksiyonu

Hastalarda siroz ya da karaciğer yetmezliği gelişmediği sürece HBV enfeksiyonun fertilitate ve gebelik oranlarına belirgin etkisi yoktur (9). Önceki yayınlarda gebelik sırasındaki HBV enfeksiyonunun maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi artırmadığı belirtilse de daha sonraki vaka kontrollü yayınlarda gestasyonel diyabet, postpartum kanama ve erken doğum eylemi riskinin arttığı görülmüştür (10,11). Karaciğer fonksiyonları belirgin olarak bozuk olan gebelerde; postpartum kanama, puerperal enfeksiyon, düşük doğum ağırlıklı infant, fetal distress, prematür doğum, fetal ölüm ve neonatal asfiksi riski artmıştır (12-11). KHB artmış proinflatuar sitokin seviyesi ile birliktedir(13-14). Gebelikteki olumsuz sonuçlardan bu sistemik cevabın sorumlu olduğu düşünülmektedir (15). Gebelik esnasında artmış metabolizma hızı ve besin tüketiminde içeren pek çok fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Bu değişik-

liklerin amacı annenin olduğu kadar gelişen fetüsün de ihtiyaçlarını karşılamaktır. Annede aşırı miktarda üretilen seks hormonlarının metabolize edilerek inaktif hale getirilmesi ile fetusdaki hormon metabolizma ve detoksifikasyonu annenin karaciğerinde gerçekleştirilir ve eğer hâlihazırda bir karaciğer hastalığı söz konusu ise hastalık ilerler ve harabiyet artar. Çoğunlukla gebelikte hepatit B enfeksiyonu iyi tolere edilmekle birlikte şiddetli hepatit ve hepatik yetmezlik nadir de olsa gelişebilmektedir.

KHB nin perinatal dönemde yönetimi

HBV enfeksiyonunun tanısında güvenilir testlerin mevcudiyeti ve buna bağlı olarak etkili tedavi yöntemleri geliştirilmesinden dolayı perinatal dönemde HBV taraması standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Böylece hepatit B aşısı ve HBIG gereksinimi olan yenidoğanlar ve antiviral tedavi gerektiren gebeler tespit edilebilmektedir. Enfeksiyonunun önlenmesi ve kontrolünde tarama ve aşılama anahtar faktörlerdir.

KHB enfeksiyonu olan anne adayları gebelik planlanmadan önce HBsAg, HBeAg, HBeAg'e karşı antikor(anti-HBe), HBV DNA, karaciğer hasarının şiddeti ve birlikte mevcut olan diğer viral enfeksiyonlar açısından bazal bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdırlar. Anne adayının gebeliğinin sürdürülebilirliği ve vertikal geçiş riski açısından bilgilendirilmelidir. Tüm gebeler ilk perinatal ziyarette HBV açısından taramalı ve pozitif bulunanlar bu konuda deneyimi bulunan merkezlere yönlendirilmelidirler.

Gebelikte KHB yönetimi

Gebelikte KHB tedavisinde temel amaç annede karaciğer fonksiyonlarının stabilizasyonu ve yenidoğanda HBV enfeksiyonunun önlenmesidir. Gebelik süresince düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonunun ve HBV DNA seviyesinin monitörize edilmesi hastalığın ilerleyişi ve antiviral tedavinin gerekliliği açısından önemlidir (12). HBV enfeksiyonu olan gebenin tedavisi, etkinliğini gösteren güçlü kanıtların bulunmaması nedeniyle tartışmalıdır. En önemli kısıtlamalardan biri antiviral ilaçların güvenilirliğidir.

Yeterli veri olmamakla birlikte tedavinin, gebelikte muhtemel KHB komplikasyonlarını (gestasyonel diyabet, antepartum kanama ve erken doğum tehdidi) önlediğine, hastalığın ilerleyişini durdurduğuna ve anneden çocuğa geçişi azalttığına dair güçlü veriler mevcuttur (16). Antiviral ilaçların güvenilirliği ile ilgili verilerin yetersizliği nedeniyle eğer mümkünse tedavi gebelik tamamlandıktan sonraki döneme ertelenmelidir. KHB tedavisi sürecinde gebe kalan olgularda antiviral tedavinin devamına annenin karaciğer hastalığının şiddeti ve fetüse potansiyel risk ve faydalarının belirlenmesinden sonra karar verilmelidir, çünkü tedaviye ara verilmesi hepatitin alevlenmesine neden olabilmektedir (17).

Anneden çocuğa geçişin azaltılması

Daha önce de bahsedildiği gibi annenin HBeAg durumu anneden çocuğa geçişi etkiler. HBeAg pozitif annelerde, negatif olgulara göre HBV geçiş riski belirgin olarak artmıştır (sırayla %70-90, %10-40) (3). Preterm eylem tehdidi hikâyesinin olması, villöz kapiller endotelial hücrelerde HBV varlığı, HBeAg-pozitif maternal kanın transplasental geçişi, eylem ve doğum esnasında maternal kan ve servikal sekresyonlara maruz kalma ve maternal HBV de spesifik allellerde mutasyon olması gibi pek çok faktör çocuğa geçiş riskini artırmaktadır (18). Maternal kan virüs yükü (mL' de 108 kopyadan fazla) de artmış riskle birlikte (19). Ek olarak yüksek HBV DNA seviyesi aşı başarısızlığı, intrauterin enfeksiyon ve HBV mutasyonuna neden olabilmektedir (20).

Hücre proliferasyonunu engellediği için interferon gebelikte kontrendikedir. İnterferon kullanan kadınlarda gebeliği ilacı bıraktıktan 6 ay sonra ertelemek önemlidir. NIH (National Institute of Health- Amerikan Sağlık Bakanlığı Biyomedikal ve Sağlık Araştırma Dairesi) gebelikte antiviral tedavide B grubu ilaçlardan lamivudine telbivudine ve tenofovir' i önermektedir (21).

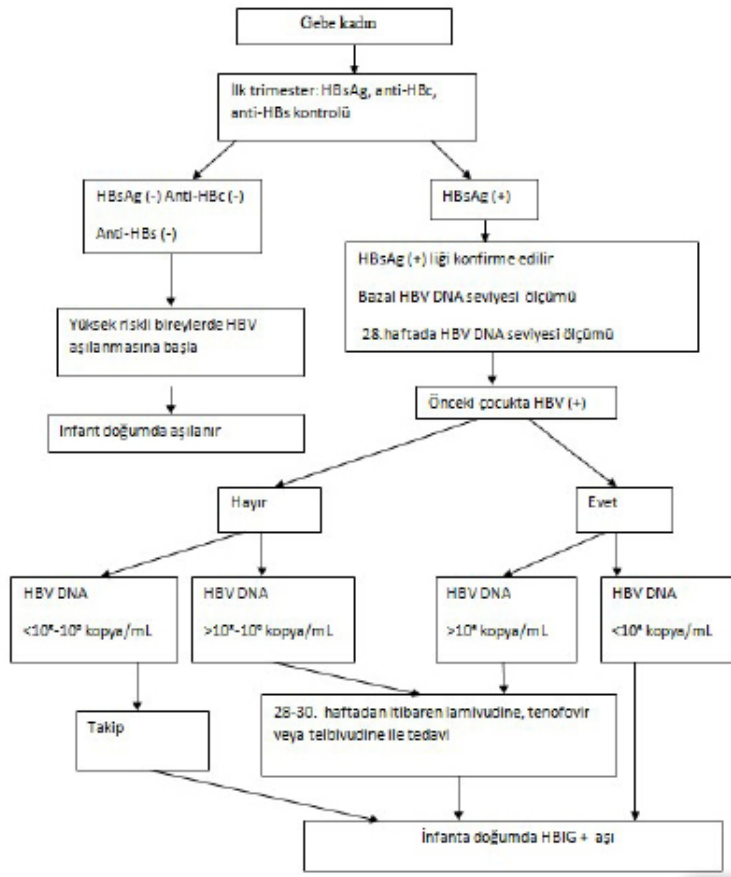
Bebeğe HBV geçişini önlemek amacıyla antiviral tedaviye başlamadan önce, pek çok önemli nokta belirlenmelidir. Bunlar arasında; hangi eşik maternal HBV DNA seviyesinin üstünde antiviral tedavinin başlanması daha uygun olduğu, tedaviye başlama zamanının ne olduğu, antiviral ilaç seçimi ve tedavinin süresi önemli olanlardır. Günümüzde kabul edilen görüş lamivudine,

tenofovir ve telbivudine ile tedaviye gebeliğin 28-30. haftasından itibaren başlanmasıdır. HBV DNA seviyesi ve daha önceki gebeliklerde perinatal geçiş hikâyesinin olup olmadığı birlikte değerlendirilerek tedaviye başlanıp başlanmayacağına karar verilmelidir. Önceki çocukta HBV pozitif ise perinatal geçiş riski yüksektir dolayısıyla tedaviye başlamada eşik HBV DNA seviyesi klinisyen ve anne için daha düşüktür. Ancak önceki çocuk HBV negatif ise tedavi; HBV DNA seviyesi 108 kopya/mL' nin üzerindeyse söz konusu edilir (Şekil-1) (22-23).

Doğum sonrası anne ve çocuğun tedavisi

Postpartum dönemde hepatik enfeksiyonun alevlenme riskinin yüksek olması nedeniyle yakın takip önemlidir. Ne yazık ki, kronik enfeksiyonu olan pek çok kadın postpartum dönemde yeterli tedavi almamaktadır. Bu durum özellikle KHB enfeksiyonu olan doğum yapmış kadınlarda taşıyıcılığı olmayanlara göre daha fazla karaciğer karsinomunun varlığı ile ilişkilidir (24). Özellikle postpartum 6. haftadaki kontrolde bu hastalar yeniden değerlendirilmelidir. HBsAg –pozitif anneden doğan yenidoğana 12 saat içinde aşı ve tek doz HBIG yapılmalıdır. Daha sonra aşılama ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices -Aşılama Uygulamaları Komitesi) önerilerine uygun olarak tamamlanmalıdır (25). Aşılama tamamlandıktan sonra anti- HBs ve HBsAg testleri 9-18. aylar arasında tekrarlanmalıdır. HBsAg- negatif ve anti- HBs seviyesi 10 mIU/mL den yüksek olan çocuklar korunmuş kabul edilir ve ileri değerlendirmeye gerek kalmaz. Tersine anti-HBs seviyesi 10 mIU/mL nin altında olanlar yeterince korunamamıştır ve 2.kez 3 dozluk seri ile aşılanarak; son dozdan 1-2 ay sonra test tekrarlanmalıdır. HBsAg –pozitif olan çocuklar HBV enfekte kabul edilmeli ve bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından takip edilmelidir. HBV-pozitif annelerin emzirmesi güvenilirdir ve bebeğe geçiş riski özellikle doğumda immünprofilaksi yapılmışsa oldukça düşüktür. Antiviral ilaçların anne sütüne geçişi ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte üretici firmalar tedavi esnasında emzirmeyi önermemekte veya devam edilecekse tedavinin kesilmesini önermektedirler.

Şekil 1. Gebelikte hepatit B yönetiminin algoritması.



KAYNAKLAR

1. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol*. 2005;34(Suppl. 1): 1–3.
2. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int*. 2009;29(Suppl. 1): 133–9.
3. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975; 292(8): 771–4.
4. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*. 1985;151(6): 599–603.
5. World Health Organization. Hepatitis B. World Health Organization fact sheet 204. Available at: <http://who.int/inf-fs/en/fact204.html>.

7. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2006; 332(3): 328–336
8. Park NH, Chung YH, Lee HS. Impacts of vaccination on hepatitis B viral infections in Korea over a 25-year period. *Intervirol*. 2010; 53(1): 20–28
9. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl*. 2008;14(3): 1081–91.
10. Wong S, Chan LY, Yu V, Ho L. Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy. *Am J Perinatol*. 1999;16(5): 485–8.
11. Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case–control study. *J Hepatol*. 2005;43(7): 771–5.
12. Sinha S, Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res*. 2010; 40(1): 31–48.
13. Sheron N, Lau J, Daniels H, Goka J, Eddleston A, Alexander GJ, et al. Increased production of tumour necrosis factor alpha in chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 1991;12(2): 241–5.
14. Bozkaya H, Bozdayi M, Turkyilmaz R, Sarioglu M, Cetinkaya H, Cinar K, et al. Circulating IL-2, IL-10 and TNF-alpha in chronic hepatitis B: their relations to HBeAg status and the activity of liver disease. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(12): 1675–9.
15. Luppi P, Haluszczak C, Trucco M, Deloia JA. Normal pregnancy is associated with peripheral leukocyte activation. *Am J Reprod Immunol*. 2002;47(1):72–81.
16. Ornoy A, Tenebaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio, and encephalitis virus. *Reprod Toxicol*. 2006;21(3):446–57.
17. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, Han SH, Jacobson IM, Martin P, 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(12):1315–41.
18. Xu D, Yan Y, 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(1):20–6.

19. Pande C, Kumar A, Patra S, Trivedi SS, Dutta AK, Sarin SK. High maternal hepatitis virus DNA levels but not HBeAg positivity predicts perinatal transmission of hepatitis B to the newborn. *Gastroenterology*. 2008;134(1):760.
20. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at birth: a longterm follow-up study. *J Pediatr*. 1998;133(3):374–7.
21. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009; 50(2): 227-242.
22. Chotiayaputta W, Lok AS. Role of antiviral therapy in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection [editorial]. *J Viral Hepat*. 2009;16(1):91–3.
23. Tran T. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(Suppl 3):25–29.
24. Fwu C-W, Chien Y-C, Kirk GD, Nelson KE, You SL, Kuo HS, et al. Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma among parous Taiwanese women: nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(11):1019–72.
25. Mast EE, Margolis HS, Fiore, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(1):1–31.