

Gebelik ve Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

Fulya GÜŖSAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu dünyadaki en sık enfeksiyonlardan biri olup 350 milyondan fazla kronik hepatit B hastası vardır. Kronik HBV enfeksiyonu siroz ve hepatosellüler karsinoma neden olarak her yıl 1 milyondan fazla ölüme neden olmaktadır (1,2). Aslında gebeliğin akut ve kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri üzerine çok önemli bir etkisi yoktur. Ancak perinatal dönemde anneden HBV enfeksiyonunun fetusa geçişi ve yenidoğan döneminde alınan HBV enfeksiyonunun akut hatta fulminan hepatite yol açabilmesi bunun ötesinde yine doğum esnasında bulaşan HBV enfeksiyonunun %90 kronikleşmesi konunun çok önemli bir sağlık problemi olmasına neden olmuştur. Bunun dışında gebelik sırasında HBV enfeksiyonu tedavisi veya fetusa geçişi önlemek için koruyucu antiviral tedaviler, gebelikte HBV aşılması, doğum şekli, HBV enfeksiyonlu anneden doğan bebekte aşı hepatit B immünglobulin (HBİg) tedavisi, HBV enfeksiyonlu anneler için laktasyon tartışmalı konulardır. Bu derlemede bu hususlar gözden geçirilmeye çalışılacaktır.

Kronik hepatit B tedavisi verilirken çocuk doğurma yaşında olan kadınlarda mutlak aile planlaması ile ilgili sorgulama yapılmalıdır. Olası bir gebelik durumunda verilecek ilacın güvenirliliği ile ilgili hastanın bilgilendirilmesi gereklidir. Pegile interferon (IFN)'ların kullanımı gebelik sırasında kontraendikedir. Lamivudine gebelerde kullanım ile ilgili olarak en fazla deneyime sahip olan bir ilaçtır, ancak C kategorisindedir. Adefovir ve entekavir de gebelik kategorisi C, telbivudine ve tenofovir ise gebelik kategorisi B olan ilaçlardır (3,4). FDA ta-

rafından kabul edilen ilaçların gebelik kategorileri Tablo 1'de özetlenmektedir (5).

Gebelik Düşünen Kronik HBV Enfeksiyonlu Hastada Yaklaşım

Hastanın genel fizik bakışı, HBeAg, AntiHBe durumu, HBVDNA düzeyi, ultrasonografisi yapılmalıdır. İnaktif HBV enfeksiyonu olan HBV taşıyıcı durumundaki hastalarda gebeliğe izin verilmelidir. Ancak gebelik sırasında HBV aktivasyonu açısından değerlendirilmeli ve 3. trimestere girerken mutlak HBVDNA düzeyi bakılmalıdır. Aşağıda da belirtildiği gibi gereken hastalarda intrauterin HBV geçişini önlemek için antiviral tedavi verilmelidir.

Kronik HBV enfeksiyonu düşünülen hastalarda, karaciğer histolojisi, tedavinin gerekip gerekmediği veya ertelenip ertelenemeyeceği konusunda yol göstericidir. Eğer ileri fibrosis ve sirozu olan bir hasta ise kullanım süresi belirli olduğu için pegile IFN tedavisi verilmesi uygun olur. Ancak sirotik bir hastada da pegile IFN kullanımının sorunlu olabileceği unutulmamalıdır. Pegile IFN kullanılmayan durumlarda tenofovir başlanması ve gebelik boyunca da tedavinin devam etmesi en uygun yaklaşımdır. Eğer hastanın karaciğer histolojisinde fibrosis hafif ise o zaman tedavi gebelikten sonraya ertelenebilir (3,4). Aslında gebelik sırasında FDA bu ilaçların hiçbirinin kullanımına izin vermemektedir. Ancak annenin hastalığının ileri olması, anne ve fetus açısından kar ve zarar oranı düşünüldüğünde, gebelikte annede dekompansezyon gelişimi şüphesiz ki önce anne sonra da fetüsün hayatını tehlike-

Tablo 1. İlaçların gebelik kategorileri

A Kategorisi	Hamile kadınlarda yapılan kontrollü çalışmalarda gebeliğin ilk üç ayda kullanıldığında fetüste herhangi bir risk oluşturduğu gösterilememiş ilaçlar.
B Kategorisi	Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde fetal risk ortaya çıkarmayan ancak insanlarda kontrollü çalışma yapılmamış olan ilaçlar ya da hayvanlarda risk göstermesine rağmen bu bulgunun insanlar üzerinde yapılan kontrollü çalışmalarda saptanmadığı ilaçlar.
C Kategorisi	Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda istenmeyen etkiler saptanan ancak insanlarda kontrollü çalışma yapılmamış olan ilaçlar ya da hayvan ve insanlar üzerinde hiç çalışılmamış ilaçlar.
D Kategorisi	Fetüs üzerinde olumsuz etki riski yarattığı konusunda kanıtlar olan ancak gebe kadınlarda kullanımından elde edilecek yararın bilinen bu riske karşın kabul edilebilir olduğu ilaçlar.
X Kategorisi	Hayvanlarda ya da insanlarda yapılan araştırmalarda fetal anomalilere neden olduğu kanıtlanmış ya da deneyim ve gözlemlerde fetüste risk yarattığı konusunda kanıtlar bulunan ilaçlar ile gebelikte kullanımında ortaya çıkabilecek olan zararın olası yararından fazla olduğu bilinen ilaçlar.

ye atacaktır. Bu nedenle gebelik sırasında tenofovir (gebelik katogorisi B) güçlü antiviral etki ve direnç gelişiminin düşüklüğü nedeni ile en uygun seçenek gibi görünmektedir. Ancak 1. trimesterde ilaç kullanımının embriyogenesis üzerine etki oluşturması nükleosid analoglarının DNA polimerazı inhibe ettiği gibi mitokondrial DNA üzerine de etki ederek mitokondriyal toksiteye yol açmaları fetüs üzerinde oluşturabilecekleri riskler açısından endişe uyandırmaktadır. Ancak nükleosid analaoglarının gebelikte kullanımı ile ilgili veriler antiretroviral tedavinin kayıtları ve çalışma sonuçlarından elde edilmektedir. Bu ilaçları kullanan annelerin hamileliklerinde %3 civarında anomali bildirilirken zaten diğer doğumlarda da %2,72 doğumsal anamoliler bildirildiğinden annenin mutlak kullanması gerektiği durumlarda 1. trimesterden itibaren tenofovir, telbivudin, lamivudin kullanılabilir (5).

Hasta kronik hepatit B tedavisi alırken beklenmedik bir şekilde hamile kalmışsa, pegile IFN kullanıyorsa kesilmelidir. Eğer hastanın fibrosisi ileri ise veya siroz varsa nucleos(t)id analogları katogori B olan bir ilaç tercih edilmelidir. Bu açıdan tenofovir güçlü antiviral etkisi ve yüksek genetik bariyeri nedeni ile tercih edilmelidir, ancak katogorisi B olması nedeni ile telbivudine de tercih edilebilir. Katogorisi C olan, entekavir, veya adefovir almakta olan hastaların da tedavisi tenofovir değiştirilmesi uygundur (3,4).

Gebelik Sırasında Akut HBV Enfeksiyonu

Akut B hepatiti gebeliğin herhangi bir döneminde karşımıza çıkabilir ve önceden HBV enfeksiyon öyküsü olmayan bir olguda genellikle yüksek transaminazlar ve HBsAg ve anti HBcIgM (+)'liği ile tanı konur. Gebeliğin ilk haftalarında akut HBV enfeksiyonu spontan abortusa yol açabilir ancak genel-

likle anneye veya fetüs üzerinde ciddi bir problem çıkarmadan iyileşebilir. Ancak gebeliğin son döneminde akut HBV enfeksiyonu geçirilmesi virüsün vertikal olarak fetusa geçişine neden olur. Bu nedenlerle de gebeler HBV enfeksiyonu varlığı açısından 1. trimesterde taranmalı ve hiç karşılaşmamış olgularda gebelik sırasında HBV aşısı yapılması önerilmektedir (3,6,7).

Gebelikte anneden fetusa HBV'nin geçişi genellikle doğum esnasında olmaktadır. Gebelik sırasında da plasental kapiller endotelial hücrelere hematolojik yayılım veya hücreden hücreye enfeksiyonun transferi söz konusu olabilir. Ancak bu tip bulaş Asya dışında pek olası değildir (2). Gebelik sırasındaki amniosentez veya doğumun şekli (sezeryan, forcepli veya forcepsiz vaginal doğum) fetusa HBV geçişi üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Doğumu takiben bebeği korumak için pasif ve aktif bağışıklama için hepatit B immünglobulini ve HBV aşılması yapılmaktadır. HBV aşılması ilk 12 saat içinde olmalı intramüsküler (IM) uygulanmalı başka bir IM alandan da anne HBeAg (+) ise 200 IU eğer HBeAg (-) ise 100 IU hepatit B immünglobulini yapılmalıdır. Ancak özellikle HBeAg (+) ve HBVDNA > 10⁶⁻⁷ IU/L olan hastalarda aşı ve immünglobulin ile korumaya rağmen %10 fetusa geçiş olmaktadır. Tablo 2'de gebelikte HBV enfeksiyonunun geçişi ile ilgili risk faktörleri özetlenmektedir. Yapılan çalışmalarda lamivudin ve telbivudinin yüksek viral yüklü hastalarda 3. trimesterde kullanımı güvenli bulunmuştur. Xu ve ark 150 yüksek viral yüklü HBVDNA > 1000 meg/ml bDNA (1 meq ≈ 10⁶/ml hepatit B'li gebede 32. haftadan başlayıp doğumdan sonra 4 haftaya kadar devam eden lamivudin veya plasebo verilip doğan bebeklere aşı ve hepatit B Ig verilmiş ve bebekler 1 yıl sonra izlendiğinde lamivudin grubunda HBV'li bebek %18 iken kontrol grubunda %39 (p < 0,05) bulunmuş ve bu çalışmada gebeli-

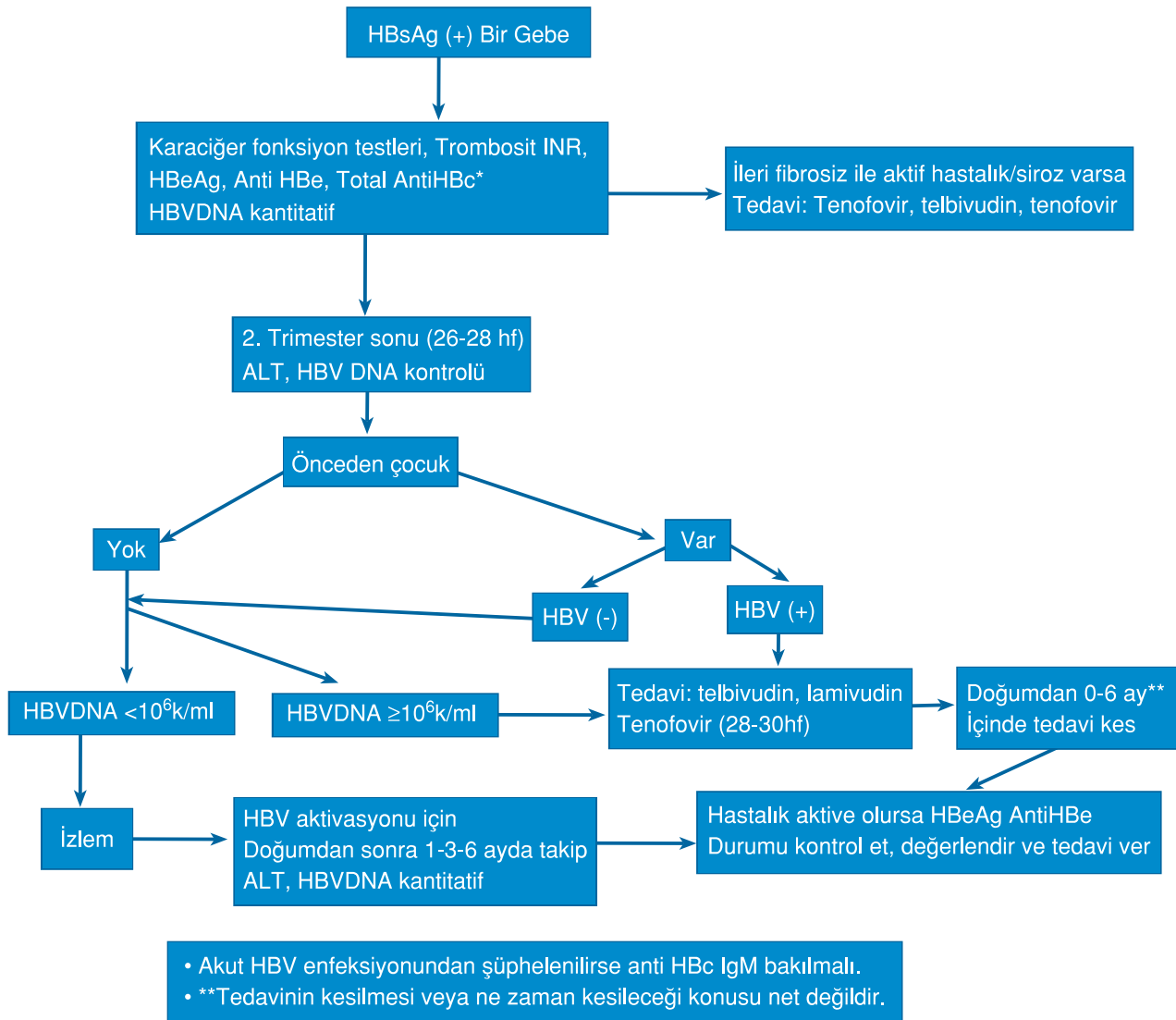
ğin son trimesterinde lamivudin kullanımının anneden bebeğe HBV geçişini belirgin azaltmış olduğunu ortaya koymuştur (8). Han GR ve ark.yaptığı 229 HBeAg (+) yüksek viral yükü (HBVDNA > 107k/ml) olan hastaların 135 tanesine gebeliğin 20-32. haftasında telbivudin verilmiş geri kalan hastalar

kontrol grubu olarak alınmış. Doğum sırasında bebeklere aşı ve HBIg verilmiş. Doğumdan sonraki 6. ayda telbivudin kullanmış olan annelerin bebeklerinde HBsAg (+) liği %0 iken, kontrol grubunda %8 bulunmuş. Bu çalışma ile de telbivudin kullanımının gebelikte de etkin ve güvenilir olduğu ortaya konmuştur (9). Tenofovirin HBV enfeksiyonunda gebelerde kullanımı ile ilgili geniş çalışmalar yoktur ancak küçük gruplarda yapılan çalışmalarda gebelikte etkin ve güvenilir bulunmuştur (10).

Bu nedenle gebelikte HBVDNA > 106-7 IU/L olan kronik hepatit B'li hastalarda son trimesterde perinatal veya intrauterin geçişi önlemek için lamivudin, telbivudin veya tenofovir verilebilir. Sadece bu amaçla başlanmış antiviral tedavi gebelik sonlandıktan sonra 3 ay içinde kesilebilir. Gebelikte im-

Tablo 2. Intrauterin HBV enfeksiyonu için risk faktörleri

- Annenin HBeAg (+)liği
- Annede yüksek HBV DNA (>6-8log10 IU/ml)
- Annede HBV'de spesifik allelik mutasyonlar
- Erken doğum tehditi
- Annenin akut HBV enfeksiyonu (özellikle 3. trimester)
- Daha önceki gebeliğinde HBV'nin bebeğe geçiş öyküsü



Şekil 1. HBsAg(+) Bir Gebede Algoritma

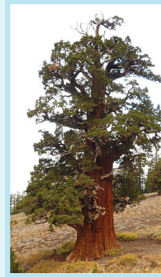
mun sistem genelde baskılanmış durumdadır ve doğumdan sonra immün sistemde bir aktivasyon söz konusu olabilir ve bu da gebelikten sonra HBV enfeksiyonunda bir alevlenmeye yol açabilir. Bu nedenle gebelik bitiminde antiviral tedavisi kesilenler veya inaktif HBV enfeksiyonu olup ilaçsız izlemde olan hastalar bu alevlenme riski açısından yakın takibe alınmalıdır (3). Şekil 1'de gebelikte HBV enfeksiyonu saptanmış olguda yaklaşım özetlenmektedir.

Laktasyon sırasında nukleos(t)id analoğlarının kullanımı açısından net bir bilgi yoktur. Yine AIDS'li nukleosid analogları kullanan gebelerin çocuklarında ilk 5 yıl içinde tümör ge-

lişim riski yüksek bulunmuş ama yazarlar bu ilaçlar için çocuklarda tümör riskini kesin olarak artırıyor sonucu çıkarılmaz şekilde yorumlamışlardır (11). Tenofovirin anne sütündeki konsantrasyonları tespit edilmiştir, ancak bunun oral biyoyararlanımı hakkında sınırlı bilgi vardır, ama yenidoğanların küçük dozda tenofovire maruz kalmakta olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca tenofovir disoproksil fumarate süte geçmeden önce metabolize edilmektedir ve bu da gastrointestinal sistemden absorbe edilmemektedir. Bu nedenle annenin emzirirken tenofovir kullanmasında sakınca yoktur şeklinde de görüşler vardır (10).

KAYNAKLAR

1. Wright TL, Lau Jy. Clinical aspects of Hepatitis B virüs infection. Lancet 1993;342:1340-4.
2. Pol S, Corouge M, Fortaine H. Hepatitis B virüs infection and pregnancy. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011;35:618-22.
3. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167-85.
4. Petersen J. HBV treatment and pregnancy J Hepatology 2011;55:1171-3.
5. Bzowej NH. Optimal management of the hepatitis B patient who desires pregnancy or is pregnant. Curr Hepat Rep 2012;11:82-9.
6. Gerethy RJ, Schweitzer IL. Viral hepatitis type B during pregnancy, the neonatal period, and infancy. J Pediatr 1977;90:368-74.
7. XU Dz, Yan YP, Choi BC, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case control study. J Med Virol 2002;67:20-6.
8. Xu WM, Cui Yt, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virüs infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study J Viral Hepat 2009;16:94-103.
9. Han Gr, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2011;55:1215-21.
10. Pan CQ, Mi LJ, Bunchorntavakul C, et al. Tenofovir disoproksil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series. Dig Dis Sci 2012;57:2423-9.
11. Benhammou V, Warszawski J, Bellec S, et al. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. AIDS 2008;18;22:2165-77.



Ana Ardıç Tabiat Anıtı (Mersin)

İli: Mersin, İlçe: Çamlıyayla, Köy: Mevkii: Kozpınarı, Mülkiyet: Orman, Kuruluşu: 29.09.1994, Alanı : 2500 m²

Kaynak Değerleri: Ardıç Ağacı' nın 840 yaşında , 21 m boy, 2.75 m çap ve 7.20 m çevre genişliğine sahip olması