



GEBELİK ve HEPATİT

Dr.Nevin KOÇ İNCE

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



Sunum içeriđi

- Gebelikte karaciđerdeki değişiklikler
- Gebelikte A'dan E'ye Hepatit
- **Gebelik ve Hepatit B**
 - Sorunlar ve çözüm önerileri



Gebelikte karaciğerde oluşan değişiklikler

- Artar;
 - Kan volümü ve kardiyak output artar,
 - Alkalen fosfataz 3-4 kat yükselir
 - Pıhtılaşma faktörlerinde hiperkoagulabilite lehine değişim
- Azalır;
 - Safra kesesi kasılması
 - Hemoglobin düzeyi
 - Albümin, total protein ve antitrombin III düzeyi
- Değişmez;
 - AST, ALT, GGT
 - Bilirubin
 - Protrombin zamanı


*immunolojik, metabolik, hormonal (östrojen, progesteron)

Gebelik ve HAV

- Doğumsal defektlere yol açmaz,
- Maternal-fetal geçiş yok kabul edilir
- Annede 2. ve 3. trimesterde geçirilen akut HAV enfeksiyonu ile
 - Preterm eylem
 - Erken membran rüptürü
 - Prematür uterin kasılmalar arasında ilişki varlığı
- Doğum sırasında veya son trimesterde anne, akut Hepatit A geçiriyorsa, yenidoğana ilk 48 saatte serum immunglobulin yapılabilir
- Hepatit A aşısı ve serum Ig, gebelikte yapılabilir

Elinav E. Gastroenterology 2006

Gebelik ve HCV

- Prevalans; %1
- Vertikal bulaş %3-5, viremiklerde daha fazla
 - HIV koenfeksiyonu, (%17), İV ilaç kullanımında
 - Doğum eylemi sırasında viremikse
 - Membran rüptüründen doğuma kadar 6 saatten fazla zaman geçtiyse
 - » bulaş riski 
- Vertikal geçişte HCV genotip etkisi ?????



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb

Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers



Amparo Garcia-Tejedor^{a,b,*}, Vicente Maiques-Montesinos^a, Vicente José Diago-Almela^a, Antonio Pereda-Perez^d, Vicente Alberola-Cuñat^a, José Luís López-Hontangas^c, Alfredo Perales-Puchalt^a, Alfredo Perales^{a,e}

▪ HCV transmisyonu %2.4

Table 1
Risk factors of HCV perinatal transmission.

Maternal factors	Obstetrical and perinatal factors
Maternal age	Gestational age
Smoking habit	Length of rupture of membranes (ROM) ^d
Mode of HCV acquisition ^a	Length of labor ^e
<u>HCV viral load^b</u>	Mode of delivery ^f
Liver enzymes level	Episiotomy
<u>HIV co-infection: CDC staging^c</u>	<u>Intrapartum invasive procedures</u>
CD4 lymphocyte count,	(fetal scalp blood sampling and internal electrode ^g)
HIV viral load,	
antiretroviral treatment	
Amniocentesis during pregnancy	Fetal growth restriction ^h
	Newborn weight
	Newborn gender
	Breastfeeding

Gebelik ve HCV

- Kronik HCV enfeksiyonunun bebeğe geiş riski yanında bebekte başka neler olabilir?
 - Bebek düşük doğum ağırlıklı olabilir
 - Doğum sonrası yoğun bakım ihtiyacı
 - Düşük APGAR skoru

JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS

JVH

Journal of Viral Hepatitis, 2015, 22, 1033–1042

doi:10.1111/jvh.12430

Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies

Q.-t. Huang,^{1,2} Q. Huang,¹ M. Zhong,¹ S.-s. Wei,¹ W. Luo,¹ F. Li¹ and Y.-h. Yu¹ ¹*Division of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China; and* ²*Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Canada*

Gebelik ve HCV



- HCV, gebelik veya emzirme için engel değil
 - Eğer meme ucu kanıyor veya çatlak ise, biberon düşün
- Doğum şekli (normal/sezeryan) geçişte etkisi yok
 - Elektif sezeryan **HIV ile koinfekte hastalarda**, %60'a varan geçişi azaltmada düşünülmeli
- Bebeğe geçişi engellemek için antiviral kullanımı yok
- HCV pozitif anneden doğan bebekler daha sonra test edilmeli (en erken 12 ay sonra)

Gebelik ve HEV

- Ülkemizdeki gebelerde HEV seroprevalansı; % 1.3-12.6
- Gebeliğin 3.trimesterinde HEV enfeksiyonu; fulminan hepatit riski %20
- Abortus, intrauterin ölüm
- Aşısı yok
- Serum immunglobulin etkili değil

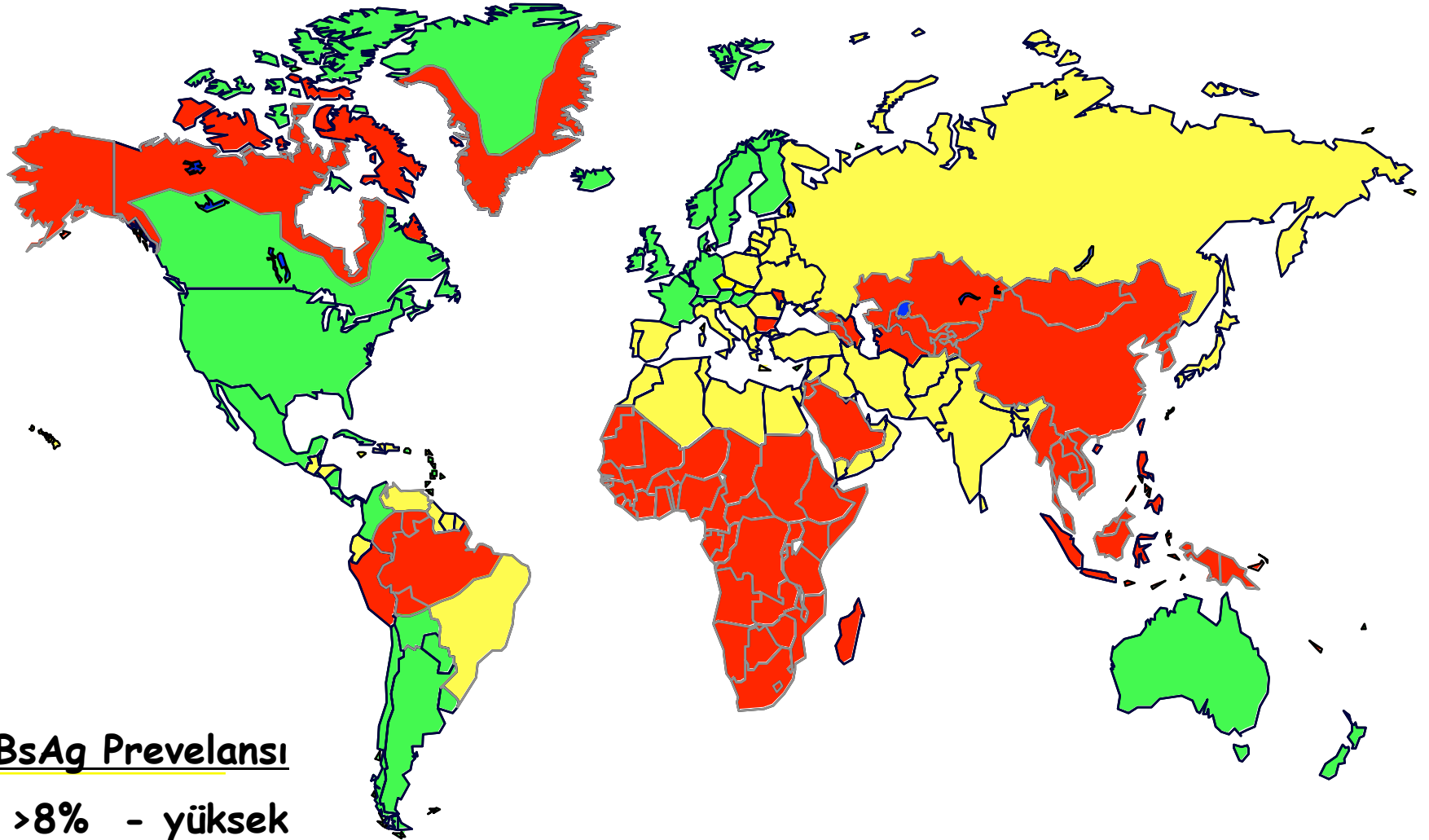


Gebelik ve HBV



Global bir sađlık sorunu
Gebelik özel önem tařımakta

Kronik HBV enfeksiyonunun coğrafi dağılımı



HBsAg Prevelansı

- >8% - yüksek
- 2-7% - orta
- <2% - düşük


Dünyada:

- ✓ 350-400 milyon insan Hepatit B ile kronik olarak enfekte
- ✓ Bu nüfusun **yaklaşık yarısı** enfeksiyonu **perinatal veya neonatal** dönemde edinmiş
- ✓ Doğurganlık çağındaki kadınlar HBV bulaşı açısından **önemli kaynaklardan biri**
 - ✓ Gebelerin yaklaşık %0.14-%6'sında kronik HBV
- ✓ Proflaksi yapılmazsa HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerin %40-90'nı vertikal bulaş riski taşır

Ülkemizde gebelerde HBsAg sıklığı

- 41 107 gebede HBsAg pozitifliği %4.3 (1998-2012)
- 1995-2015 yılları arasında, 20 yıllık bir değerlendirme ve 7600 gebeyi dahil eden bir çalışmada;
 - HBsAg oranı ortalama %1.5
 - İlk yıllara göre HbsAg oranlarında düşme
- Tez çalışması, 2008
 - 351 gebe, %4.6

Kronik HBV'nin anne ve bebek üzerine etkileri

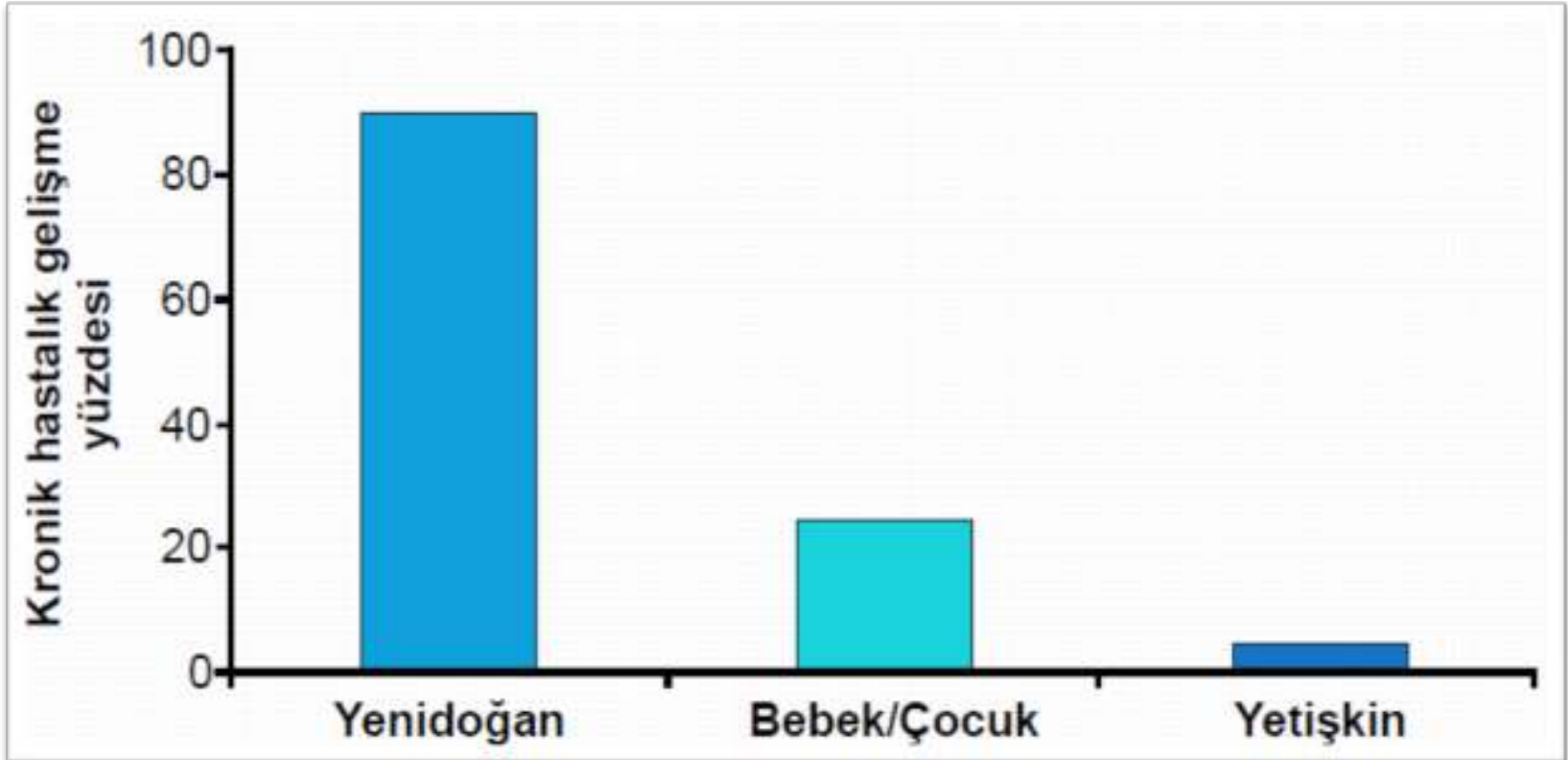
- Gebelik ve HBV
 - Annede gestasyonel diyabet
 - Bebeğe düşük APGAR skoru
 - Prematür doğum
 - Antepartum kanama
- Siroz+gebelik  Sıkıntılı
 - Dekompanzasyon riskinde artma
 - Maternal mortalitede artma
- Postpartum dönem, hepatik alevlenme??

Tse KY, et al. J Hepatol 2005;43:771-775.

Genellikle iyi tolere edilir

Liver Int, 2011

Maternal HBV geçişinin önemi



HBV'nin kronikleşmesi alındığı yaş ile ters orantılı, yani ne kadar erken yaşta kazanılırsa kronikleşme riski o kadar fazla

HBV bebeğe nasıl geçer?

- İntrauterin bulaşma
 - HBeAg (+) liği, HBV DNA >10⁶- 10⁷ kopya/ml
 - Erken doğum tehdidi
 - Amniosentez
- İntrapartum bulaşma, en çok bulaşım yolu
 - Sezeryan tartışmalı??
 - Annede HBV varlığında, tıbbi nedenler dışında sezeryan endikasyonu konmamalı
- Postpartum bulaşma
 - Emzirme ve/veya yakın temas

Perinatal geçiş nlenmesinde;

- ✓ Antenatal tarama programları
- ✓ Son trimesterde antiviral tedavi
- ✓ Postnatal ilk 12 saatte HBIG ve aşı
 - ✓ Aşı şemasının 3 doza tamamlanması

Doğum sonrası profilaksi

	Without immunoprophylaxis	HBIG & HBV vaccine series
HBeAg positive	70-90%	5-10%
HBeAg negative	10-40%	<5%

Transmisyonunda HBV DNA düzeyi önemli;

- HBV DNA 10^6 copy/ml ise %3
- HBV DNA 10^7 copy/ml ise %5.5
- HBV DNA 10^8 copy/ml ise %9.6

Eğer HBV DNA $>10^6$ copy/ml ise, 28-32. haftada antiviral tedavi düşünölmeli

*VHSD ve AASLD; 10^6 kopy/ml
** APASL ve EASL; 10^{6-7} kopy/ml

Profilaksinin başarısız olduğu durumlar var mı?

- In utero enfeksiyon
- HBeAg pozitifliği ve yüksek viral yük ($>10^6$ copy/ml=200.000 IU/ml)
- HBsAg mutasyonları
- Aşının saklanma ve soğuk zincire uyumu
- Aşı takviminin devam edilmemesi

Doğum öncesi anneye HBIG versek?

- Tartışmalı
 - HBIG yarı ömrü kısa, bu nedenle nötralizasyon etkisi sınırlı
 - Dozajları (200IU) fetal sirkülasyona girmesi için yetersiz
 - Çok miktarda HBIG verilmesi HBV'de mutasyon ve direnç yol açabilir

Journal of Clinical Virology 77 (2016) 32–39

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Clinical Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcv



Review

Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus:
Propositions and challenges

Panpan Yi, Ruochan Chen, Yan Huang, Rong-Rong Zhou*, Xue-Gong Fan*

Department of Infectious Diseases, Key Laboratory of Viral Hepatitis of Hunan, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China



Doğum 6ncesi anneye HBIG versek?

Ŗu an için anneye HBIG verilmesi 6neriler
arasında yok

Takip-Tedavi



Gebelikte antiviral tedavinin amaçları;

- Anneyi korumak
- Fetüsü korumak
- Perinatal (vertikal) geçişi önlemek



GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION

MARCH 2015

W J H

World Journal of Hepatology

Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esgs/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esgs/helpdesk.aspx>
DOI: 10.4234/wjgh.v7.i9.1233

World J Hepatol 2015 May 26; 7(9): 1233-1237
ISSN 1948-5192 (online)
© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

MINIREVIEWS

Chronic hepatitis B infection in pregnancy

HEPATOLOGY

Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases

PRACTICE GUIDELINE

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B

Norah A. Terrault,¹ Natalie H. Bzowej,² Kyong-Mi Chang,³ Jessica P. Hwang,⁴ Maureen M. Jonas,⁵ and
M. Hassan Murad⁶

TÜRKİYE KRONİK VİRAL HEPATİT TANI VE TEDAVİ REHBERİ 2015

 EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

2012

Gebelikte Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu

*Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy: A Consensus Report of the
Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and
Infectious Diseases*

Gebelikte kullanılabilen hepatit B ilaçları

B kategori

Tenofovir
Telbivudin

C kategori

Adefovir
Entekavir
Lamivudin?

Interferon kontrendike

Lamivudin, Telbivudin ve Tenofovir

Table 2 Landmark study results of nucleos(t)ide analogues in hepatitis B virus infection and pregnancy

Ref.	Medication	Treatment timing	Major adverse events	% of transmission	
				Treatment group	Control group
Han <i>et al</i> ^[14]	LdT 600 mg daily	20 to 32 wk	0%	0%	8%
van Zonneveld <i>et al</i> ^[15]	LAM 150 mg daily	34 wk	0%	12.5%	28%
Pan <i>et al</i> ^[19]	LdT 300 mg daily	23 wk	0%	0%	8.6%
Zhang <i>et al</i> ^[20]	LdT 600 mg daily or LAM 100 mg daily	28 wk	0%	0%	2.8%
Greenup <i>et al</i> ^[21]	TDF 300 mg daily	32 wk	0%	1.1%	20%

- Bir çok çalışma, metaanaliz ve veri bulunmakta,
- Bebeğe anomali gelişme riski normal popülasyon ile benzer
- Anneden bebeğe HBV transmisyonunu kontrol gruba kıyasla belirgin olarak azaltmakta

Celen MK et al. *World J Gastroenterol* 2013

Van Zonnevel M, et al. *J Viral Hep* 2003

Han L, et al. *World J Gastroenterol* 2011

World J Hepatol 2015

Greenup. *AJ. Journal of Hepatology* 2014

Deng et al. *Virology Journal* 2012

Poliklinik kapısında hangi hastalar bekliyor?



1. Gebelikten önce bilinen ve ilaçsız takip edilenler
2. Gebelikten önce bilinen ve tedavi planlananlar
3. Antiviral kullanırken gebelik planlayanlar
4. Antiviral kullanırken beklenmedik şekilde gebe kalanlar
5. Gebeliđi sırasında hepatit B saptananlar
6. Gebelikte akut viral hepatit B olanlar

Gebelikte kim bekleyebilir? Kim bekleyemez?

Hemen tedavi
et

Hemen tedavi
et veya izle

İzle ve
endikasyon
oluşana kadar
ertele

Siroz riski, karaciğer
yetersizliği ve/veya HCC

KHB'nin tedavi endikasyonları, hastanın bazı serolojik , HBV DNA değeri, ALT ve karaciğer histolojisine göre belirlenir

1. Gebelikten önce bilinen ve ilaçsız takip edilenler

Viral yük düşük, inaktif taşıyıcı ise,
Tedavi yok
Yeni doğan profilaksisi uygula

Viral yük yüksek (10^7 kopya/ml) immuntoleran
ise,
Son trimesterde antiviral tedavi

Annenin önceki bebeği HBsAg (+) ise, HBV DNA düzeyine bakılmaksızın oral antiviral
- TDF veya Telbivudin, 26-32.hf da

2. Gebelikten önce tespit edilmiş ve tedavi adayı olanlar

- Gebeliğinde ilaç kullanmak istemeyen ve 18 aydan daha uzun süre sonra planlayanlar için;
 - IFN tedavisi düşünülebilir
 - Kontrasepsiyona dikkat
- Ya da kategori B olan bir antiviral ile tedavi planla
 - Tercihen tenofovir
- Yakın bir tarihte gebelik planlıyorsa;
 - Tedavisi mümkün olduğunca geciktirilir
 - Gebeliğin erken döneminde 1. ve 2. trimestırda antiviralin güvenliliğine ilişkin yeterli veri yok

3. Antiviral kullanırken gebe kalmayı planlayanlar

Kullandığı ilaç gebelik kategorisi nedir?

- Fetüs üzerine olası etkiler hastaya anlatılmalı

Gebelik öncesi ilacı keselim mi?

- Hepatit B alevlenmesi?

Tedavi bireyselleştirelim mi?

- Hastalığın başlangıç durumuna göre karar ver
- HBV DNA, HBeAg, ALT, karaciğer histolojisi



Tedaviye devam kararı vereceksek

Gebelik kategorisi C olan ilacı B ile deęiřtir

4. İlaç kullanırken beklenmedik şekilde gebe kalanlara yaklaşım?

- Peg IFN ise keselim
- İlacı keselim (mi?)
- Devam edelim (mi?)
 - Güvenli ilaca mı değiştirelim

İlk trimestırda başvurduysa ve hafif karaciğer karaciğer hastalığında tedavi kesilebilir,
-yakın izlem
-doğumda bebeğe profilaksi

2. veya 3. trimestırda başvuran ve başlangıç değerleri açısından riskli bir hasta ise tedavi devam



5. Gebelik sırasında hepatit B saptananlar

- Gebelik başlangıcında tespit edilenlerde, viral yük, ALT, HBeAg bakılmalı, son trimestıra kadar 3 ayda bir HBV DNA bakılmalı, periyodik aralık net değil?
- Yüksek viral yük (immüntoleran dönem) $> 10^6 - 10^7$ copy/ml (> 200.000 IU/ml) ise
 - ✓ Normalde tedavi adayı olmamasına rağmen,
 - ✓ Son trimestırda kategori B antiviral başlanır

6. Gebelikte akut viral hepatit B olduĐunda,

- Takip

- Son trimestirda eğer viral yük fazla ise, B kategori antiviral ile vertikal geçiş engellenmesi

Kronik Hepatit B akut alevlenmeleri üçüncü trimestirda ve doğum sonrası ilk 6 ayda görülebilir

- %20-30 mortalite

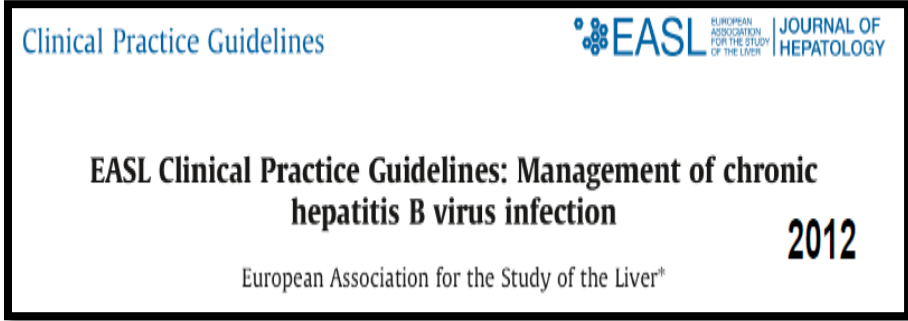
İlaç kullanırken emzirsin mi?



Hepatit ve emzirme



Emzirme kontrendike değil
Oral antivirallerin anne sütüne geçişi minimal
Uzun dönem etkileri henüz tam bilinmemekte
Anne ile ortak karar alınmalı



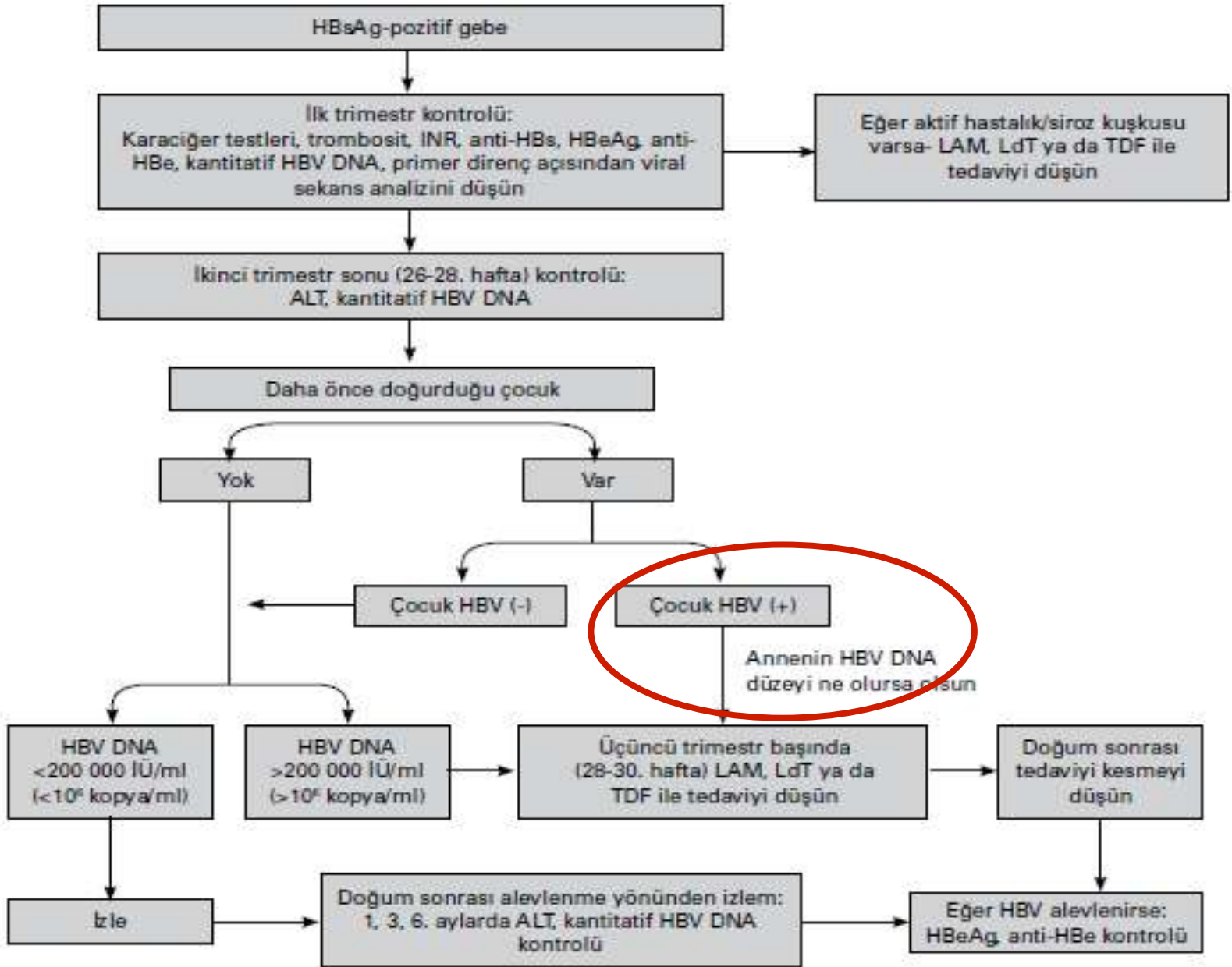
Laktasyon süresince güvenilirliği belirsiz,
Emzirme kontrendike olarak düşünülmeyebilir
Anne sütünde çok küçük miktarda TDF konsantrasyonu



Emzirmede antivirallerin güvenilirliği belirsiz
Emzirme kontrendike sayılmaz

İlacı ne zaman keselim?

- ✓ Doğum sonrası ne kadar kullanılacağı net değil (erken/geç?)
- ✓ Rehberler farklı önerilerde (AASLD, APASL, EASL)
 - ✓ Doğumda veya emzirme başladığında kesilmesi
 - ✓ Postnatal 1 ay verilmesi önerilmekte
 - ✓ Hepatik alevlenme riski nedeniyle 3-6 ay sürdürülmesi planlanabilir



Özetle;

- Gebelerde HbsAg açısından antenatal tarama önemli
- HBsAg pozitif gebelerde antiviral tedavi
 - Eğer karaciğer hastalığı ciddi ise
 - Ya da viral yükü fazla ise (28-32. haftalarda)
- HBsAg pozitif anneden doğan tüm yenidoğanlara immunoprofilaksi uygula
- Emzirme konusu halen tartışmalı
- Tedavi başlanması ve/veya kesilmesinde anne/çift bilgilendirilerek birlikte karar verilmeli ve onam alınmalı

İlginiz için teşekkürler