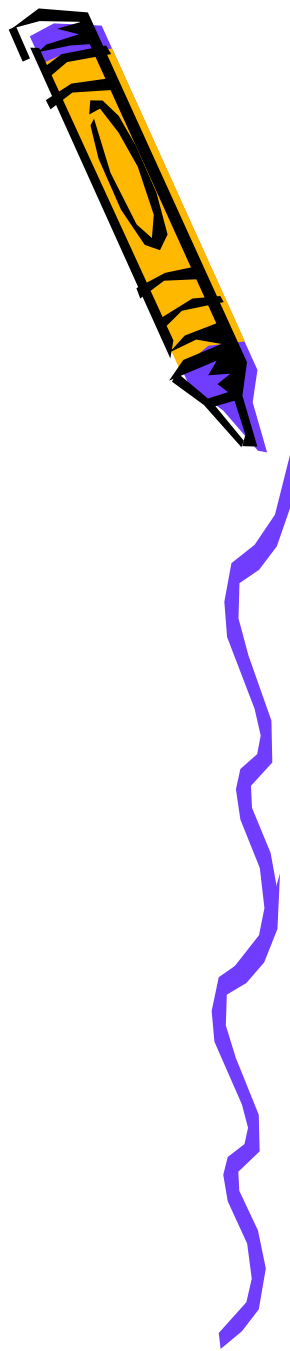


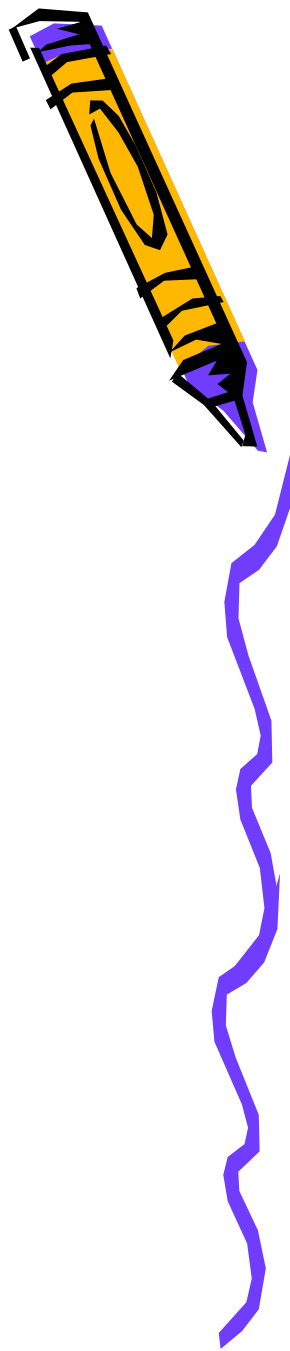
GEBELİK ve HEPATİT B

Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR



•Dünyada 350-400 milyon insan hepatit B virüsü ile enfektendir.

•Dünyadaki kadınların yaklaşık %5'i HBsAg pozitifdir, bu düşük endemik bölgelerde% 0.6 iken, yüksek endemik bölgelerde %20'lere kadar çıkabilmektedir.



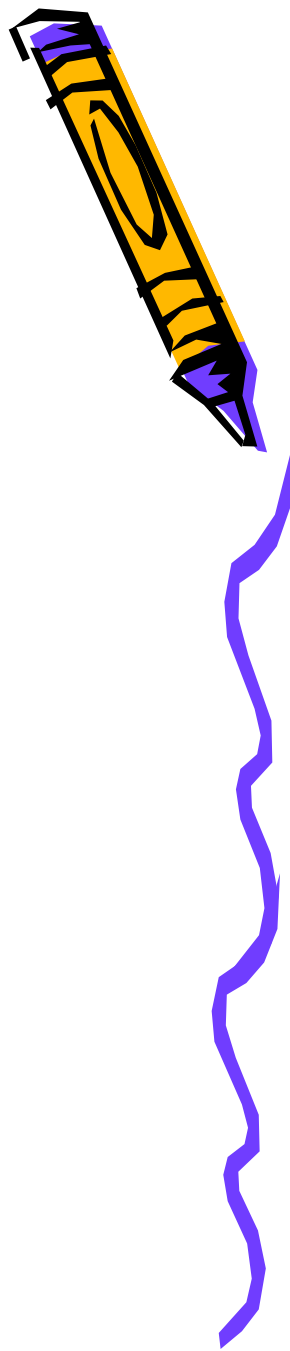
- Endemik bölgelerde KHB olgularının %50 erken çocukluk döneminde veya intrauterin kazanıldığı

- %90 kronikleşir.



***HBsAg pozitif anneden bebeğe geçiş;

- İntrauterin dönemde
- Doğum anında
- Doğum sonrasında



İntrauterin dönemde ;

- Fetüs plesanta ile korunduğu için intrauterin geçiş riski düşüktür ve bu geçiş annenin viremisi ve plesantada HBV-DNA varlığı ile ilişkilidir .

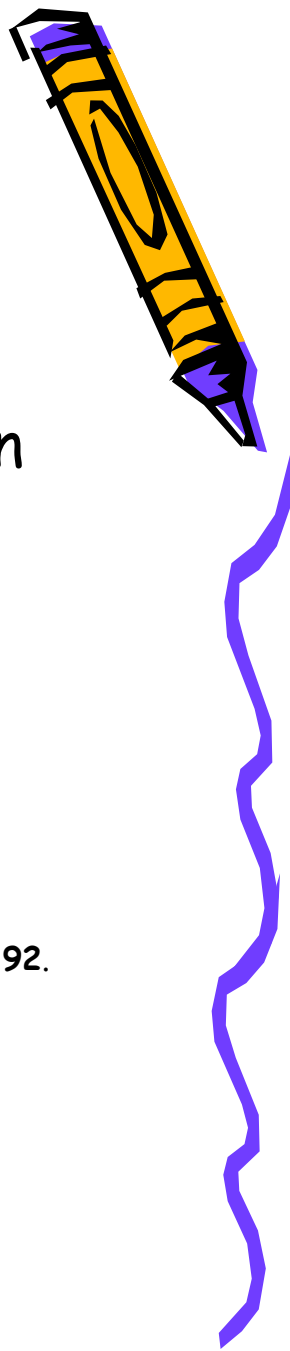
- HBV DNA
- HBeAg

Antiviral Tedavi



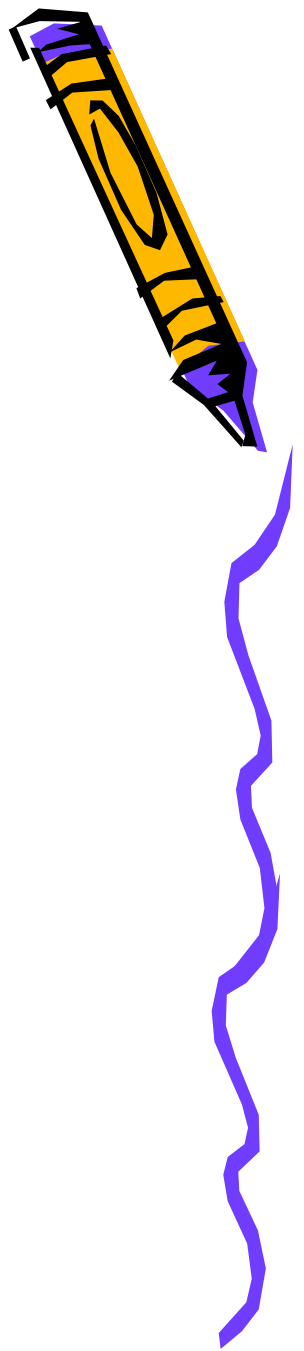
- Wiseman ve arkadaşlarının çalışmasında
HBV DNA 10^8 copy/ml üzerinde viral yükü olan
anneden doğan bebeklerde geçiş %8.5 olarak
saptanmış, bu seviyeden düşük viral yüklerde
geçiş bildirilmemiştir.

Wiseman E, et al Med J Aust. 2009; 190: 489-92.



- Pan ve ark. HBV DNA seviyesinin 200.000 IU/ml (10^6 copy/ml) üzerinde olmasının ve HBeAg pozitifliğinin geçiş için önemli risk faktörleri olduğu ve pasif ve aktif immunoproflaksiye rağmen yüksek viremik yüklü annelereden doğan bebeklerde %8-30 arasında geçiş bildirmiştir.

Pan CQ et al Clin Gastroenterol Hepatol.2012;10:452-9.



- Borgia ve ark. HBV DNA seviyesinin 10^6 copy/ml üzerinde

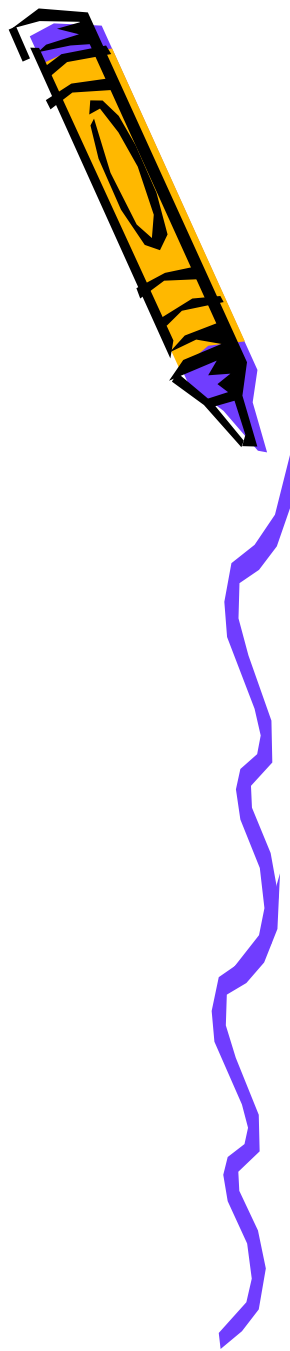
Borgia G, World Journal of Gastroenterology 2012;34:4677-83.

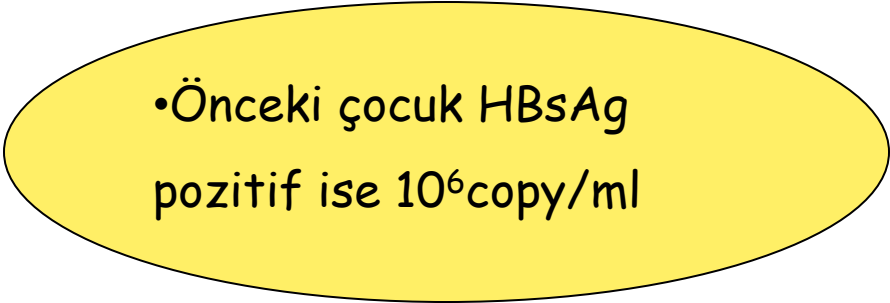
- Bzovej, HBV DNA seviyesinin 10^6 copy/ml (200.000 IU/mL) üzerinde

Bzowej NH. Curr Hepatitis Rep 2012;11:82-9.

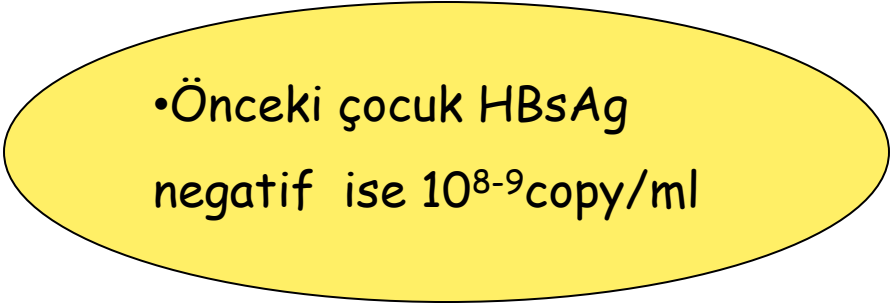
- Piratvisuth HBV DNA seviyesinin 10^6 copy/ml (200.000 IU/ ml) üzerinde

Piratvisuth T. Liver International 2013;188-94.





•Önceki çocuk HBsAg
pozitif ise 10^6 copy/ml



•Önceki çocuk HBsAg
negatif ise 10^{8-9} copy/ml

Saltoğlu N. Viral hepatit 2013. (Edt. Tabak F, Tosun S)



Doğum anı;

- Kontraksiyon sırasında anneden bebeğe transfüzyon olasılığı
- Erken membran rüptürü ile fetüsün direkt kan veya sekresyonla teması bulaşma ihtimalini arttırır.





- HBsAg pozitif 789 gebenin incelendiği 4 randomize çalışmanın alındığı meta-analizde elektif sezeryan ile normal doğum arasında anlamlı fark bildirilmiş.

Yang J, Virol J 2008; 5: 100.

- Sezeryan ve normal doğum arasında fark yok. **Sezeryan önerilmiyor!**

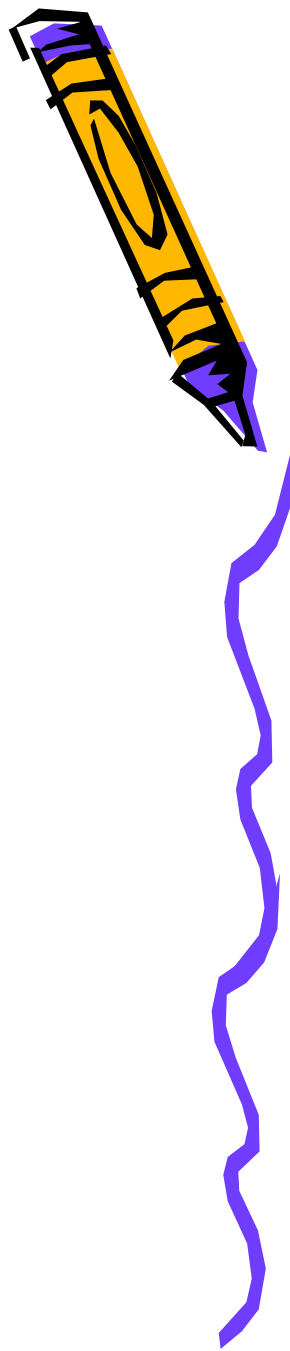
Wang J Chin Med J (Engl) 2002; 115: 1510-2.
Saltoğlu N.. Viral hepatit 2013. (Edt. Tabak F, Tosun S).



Pospartum; en kısa sürede →

Aşı +
İmmunglobülin

- %90↑ koruma
sağlanır



Gebelikte hepatit B enfeksiyonunun seyri

**Hormon
Kortizol**

- Daha agresif değil; kadınların çoğunda karaciğer hastalığı stabil
- Ancak olgu raporlarında HBsAg (+) gebelerde gebelik seyri sırasında hepatik dekompensasyon/fulminan hepatik yetmezlik

Terrault NA, et al. Semin Liver Dis. 2007;18-24.
Mahtab MA, et al. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2008;7:161





- HBsAg pozitif 824 gebe ile, HBsAg negatif 6281 gebe;
- Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, neonatal sarılık, konjenital anomali ve perinatal mortalite arasında fark bulunmamış.

Wong S, Am J Perinatol 1999; 16: 485-8.

- HBsAg pozitif gebelerde diabetes mellitus, antepartum kanama ve erken doğum tehdidinin arttığını gösteren çalışmalar mevcut.

Tse KY, J Hepatol 2005; 43: 771-5.



- Gebede siroz oranı 45/1.000.000
- Spontan abortus ve erken doğum ihtimali %15-20 arasındadır.
- Gestasyonel hipertansiyon, plesental ayrılma, peripartum kanama daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Shaheen AAM, Liver Int 2010; 30: 275-83.



HBsAg pozitifliđi saptanan gebenin yönetimi

HBV DNA < 10⁶ copy/ml



Saltoğlu N. Viral hepatit 2013. (Edt. Tabak F, Tosun S).



Gebelikte KHB 'nin yönetimi

HBV DNA > 10⁷
copy/ml

(Pozitif çocuk varsa
10⁶ copy/ml)

- 28-30. hafta başla
- Doğum sonrası

**HASTA BAZINDA
DEĞERLENDİRİLİR**

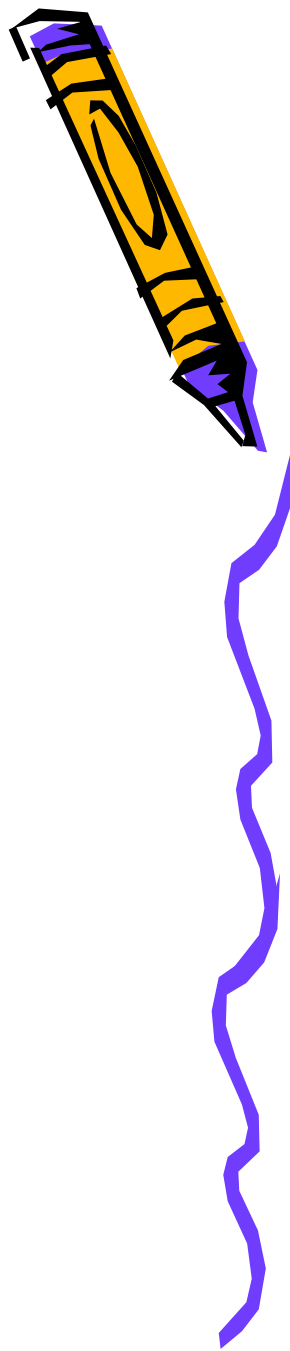
Saltoğlu N. Viral hepatit 2013. (Edt. Tabak F, Tosun S).



Gebelikte Hepatit B tedavisi

1-Karaciğer fonksiyonlarının stabilizasyonu

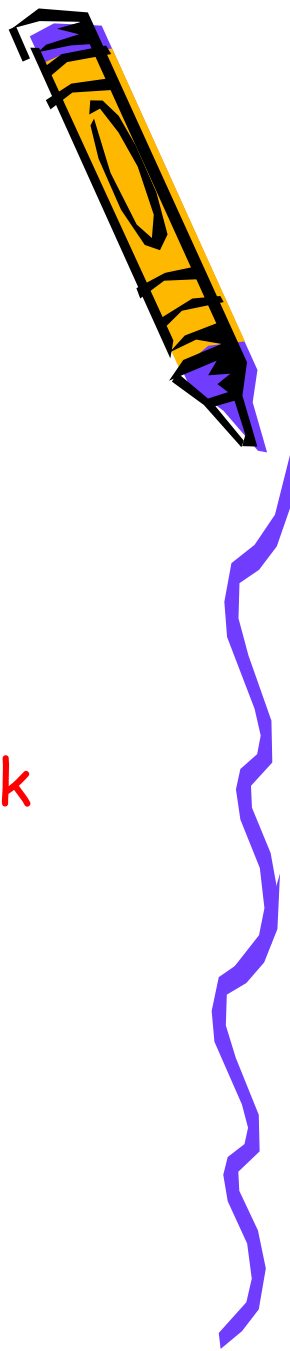
2-Perinatal transmisyonun önlenmesi



Gebelikte Hepatit B tedavisi

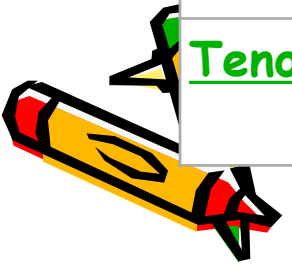
- Hepatit B enfeksiyonun gebelik sırasında tedavisi net değildir.

- HBsAg pozitif bireylerin tedavisinin bireysel olarak değerlendirilmesi gerekir.





Antiviral İlaç	FDA Gebelik Kategorisi	İlk Trimester Kullanımında Özür/Canlı Doğum, % (n/N)	İkinci/üçüncü Trimester Kullanımında Özür/Canlı Doğum, % (n/N)
<u>Adefovir</u>	C	0 (0/42)	0 (0/0)
<u>Entekavir</u>	C	4 (1/25)	0 (0/2)
<u>Lamivudin</u>	C	3.1 (118/3864)	2.7 (169/6230)
<u>Telbivudin</u>	B	0 (0/7)	0 (0/8)
<u>Tenofovir</u>	B	2.4 (26/1092)	3.0 (13/639)



Gebelikte Hepatit B tedavisi

- Tenofovir
- Telbuvidin
- *Hayvanlarda güvenli, insan çalışması yok

- Entekavir
- Adefovir
- *Güvenlilik çalışması yok



Gebelikte Hepatit B tedavisi

- Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)
- Development of Antiretroviral Therapy Study (DART)

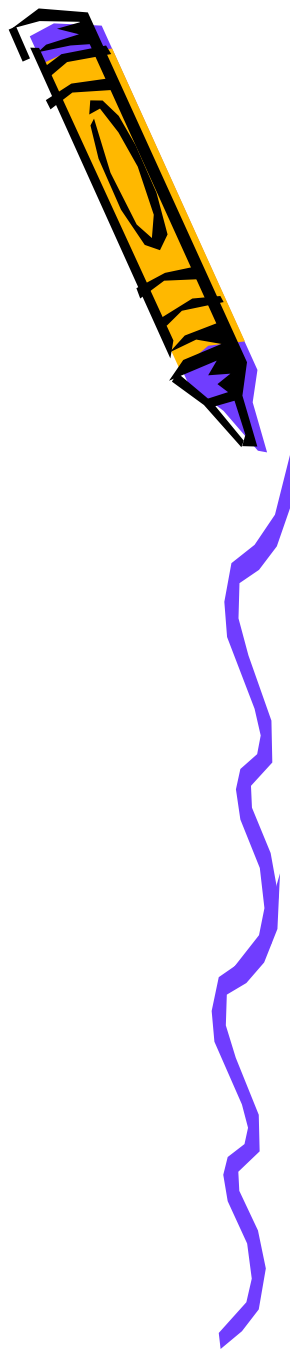
- Lamivudin
- *Deneyim fazla



Gebelikte Hepatit B tedavisi

Tenofovir

**Lamivudin
Telbuvidin**



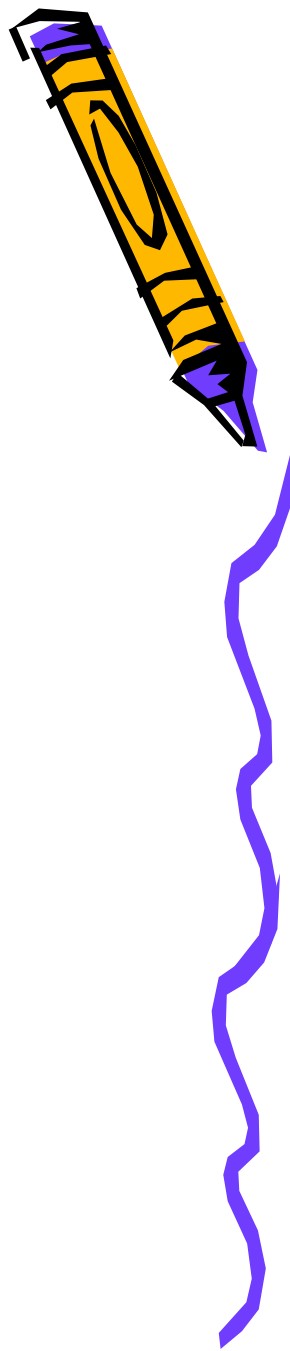
Gebelikte Hepatit B tedavisi

- ALT, HBV DNA ↑
- Metavir fibrozis >2

TENOFOVİR

- Direnç riski düşük
- Güvenli

Saltoğlu N. Viral hepatit 2013. (Edt. Tabak F, Tosun S).



Gebelikte KHB Tedavisi

***Tedavi alırken gebe kalanlar???



Gebelikte Hepatit B tedavisi

•Bebek

***Teratojenite**

•Anne

***Karaciğer hastalığının
seviyesi belirleyici**

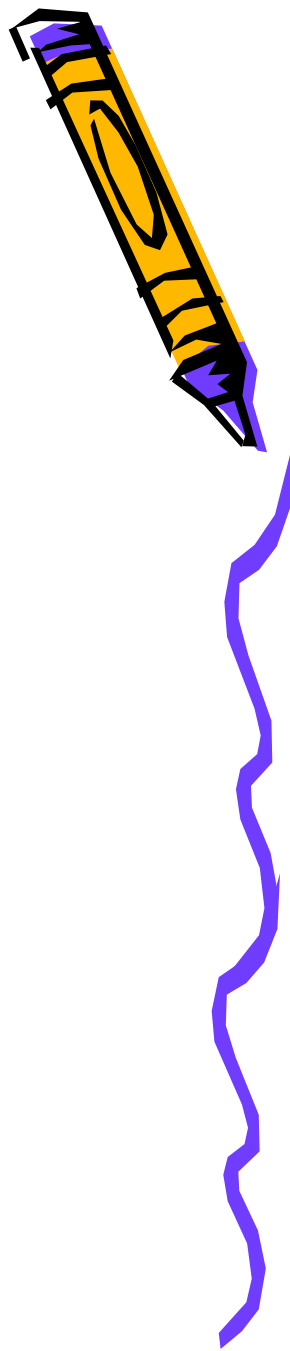
**İleri fibroziste
tedavi kesilirse
*reaktivasyon
*dekompanzasyon**



- Pospartum geište en çok tartıřılan konulardan birisi ise emzirme dönemidir.

*** HBsAg pozitif anne emzirmeli mi?

*** Antiviral ilaç kullanan anne emzirmeli mi?



•Linneman 1974'te , Boxall 1983'te HBsAg pozitif annenin sütünde HBsAg olduğunu göstermiş.

• Pan ve arkadaşlarının yayınladığı makalede HBsAg'nin anne sütüne %72 oranında saptandığı bildirilmiştir.

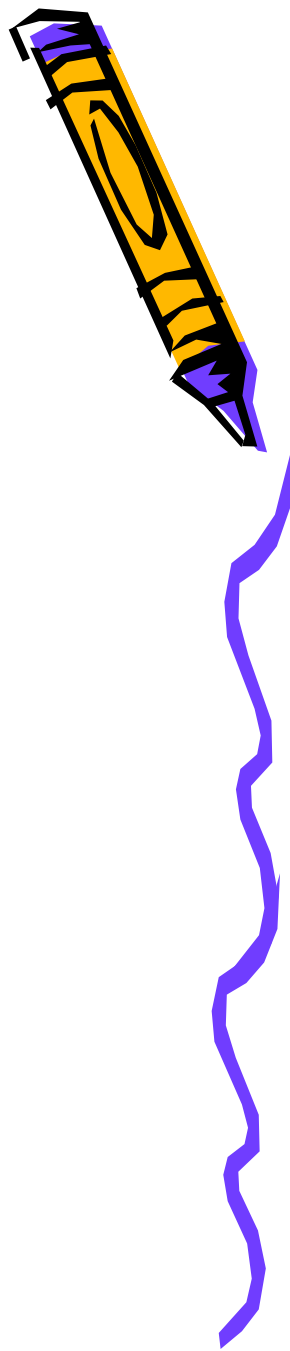
•Beasley ve ark , Tseng ve ark , de Martino ve ark . HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerde **vertikal geçişte anne sütü veya mama ile beslenme arasında bir fark tespit etmemişlerdir.**



•Zheng ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladığı kronik hepatit B'li anneler emzirmeli mi? başlıklı metaanalizinde kullandığı 32 çalışmada **anne sütünün vertikal geçiş riski ile ilişkisi gösterilmemiştir.**

•1985-2010 yılları arasında 32 çalışma ve 5650 aşılama programı tam olan bebekte **anne sütüne bağlı hepatit B bulaşı %4.32** olarak saptanmış ve anne ve bebek arasında vücut sıvısı ve kan teması olmadığı sürece anne sütünden geçişin çok düşük olduğu bildirilmiştir.

Zheng Y, BMC Public Health. 2011 ;11:502.





- Aşı
- İmmunglobilin

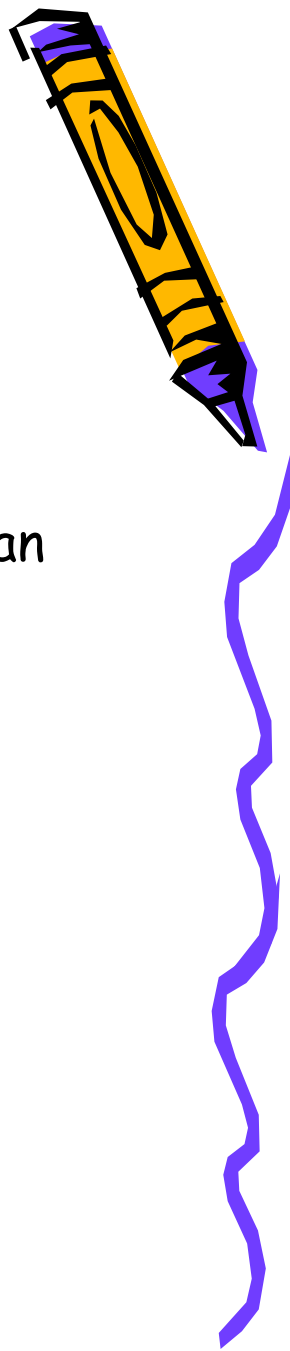
ÖNEMLİ!

ÖNERİLİR



Emzirme dönemi

Lamuvudin, Telbuvidin veya Tenofovir kullanan kişide doğumdan sonra ne yapılmalıdır?



Emzirme dönemi

- Lamuvudin plesantadan difüze olur. Maternal serum, amniyotik sıvı,umbilical kord ve neonatal serumda lamuvudin konsantrasyonu karşılaştırılabilir.

- Lamuvudin için süt plazma oranı 2.96 olarak belirlenmiştir .

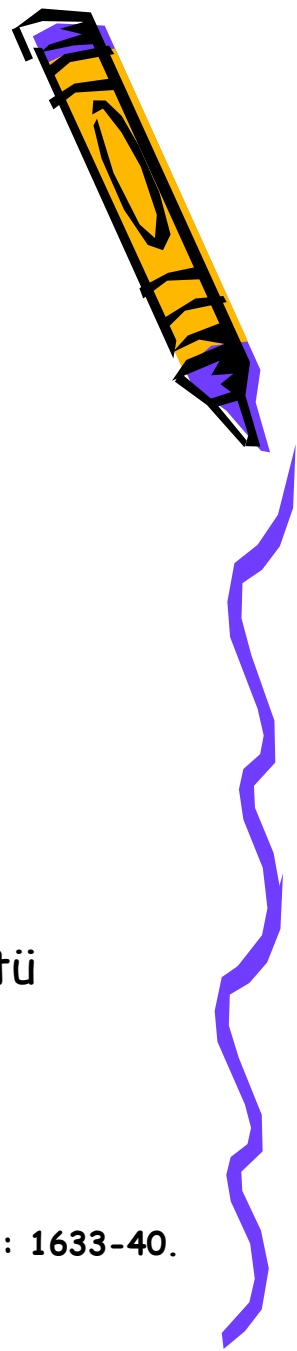
- Çalışmalarda gestasyonel 34. hafta ve postpartum 6. ay arasındaki antiviral tedavi alan annelerin çocuklarında önemli konsantrasyonda lamuvudin ölçüldüğü bildirmiştir.



Emzirme dönemi

- Bir başka çalışmada HIV de kullanılan HAART tedavisine maruz kalan infantta 1. ayda nötropeni görülme oranı %15.9 iken, tedavi almayan grupta %3.7 olarak saptanmış.
- Fakat bu hematolojik toksitite geçici ve asemptomatik olarak bildirilmiştir. Hematolojik ve hepatik toksitite açısından postpartum 2-6 ay arasında HAART tedavisi alan grupta anne sütü ve mama alan grupta bir fark tespit edilmemiştir.

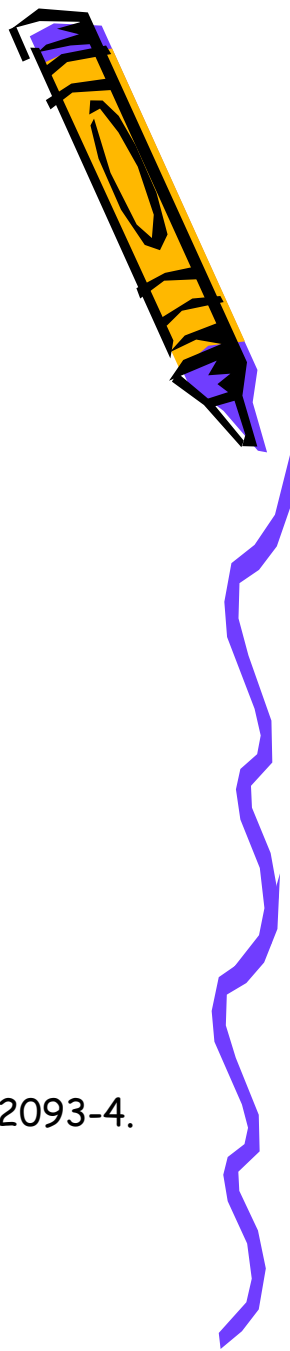
Bae WH, AIDS 2008; 22: 1633-40.



Emzirme dönemi

- Gebelik kategorisi B olan bir ilaç olan tenofovirin süte geçiş ile ilgili günümüzde hala yeterli insan çalışması yoktur.
- Hayvan çalışmalarında tenofovirin süte geçtiği bildirilmiştir.

Van Rompay KK, Antimicrob Agents Chemother. 2005;49: 2093-4.



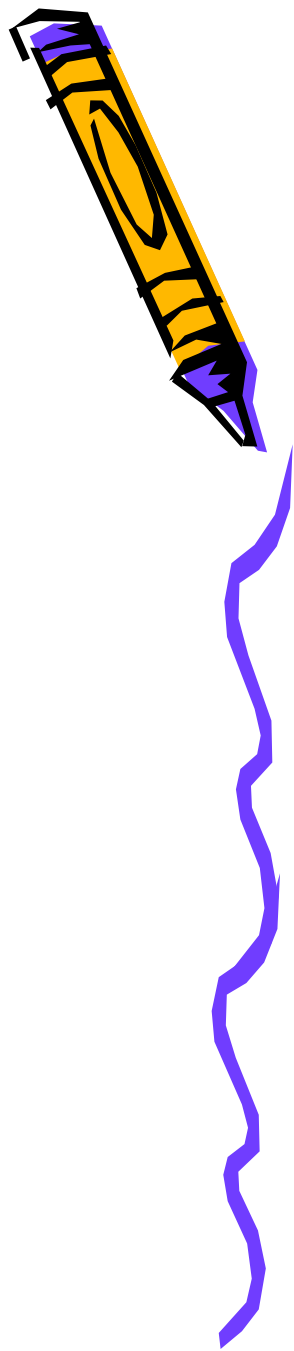
Emzirme Dönemi

- 2011 yılında hepatit B enfeksiyonunda perinatal geçişin önlenmesinde telbuvudinin etkinliği ve güvenilirliği başlıklı makalede anne sütünde telbuvudin saptanmamış ancak emzirme döneminde güvenilirliği ile ilgili güvenli data eksikliği nedeni ile tedavi altında emzirmek cesaretlendirilmemiştir.

Han GR, Journal of Hepatology 2011;55(:1215-21) .



- Günümüzde annenin antiviral tedavi alırken emzirmesi ile ilgili çalışmalar azdır. **Tedavinin kesilmesi veya emzirmemesi önerilmektedir.**



•Tedavi ne zaman kesilmeli?

- İmmuntoleran faz doğumdan sonra 4. haftada kes

- Siroz olanlarda tedavi başlanmalı ve yakın takip

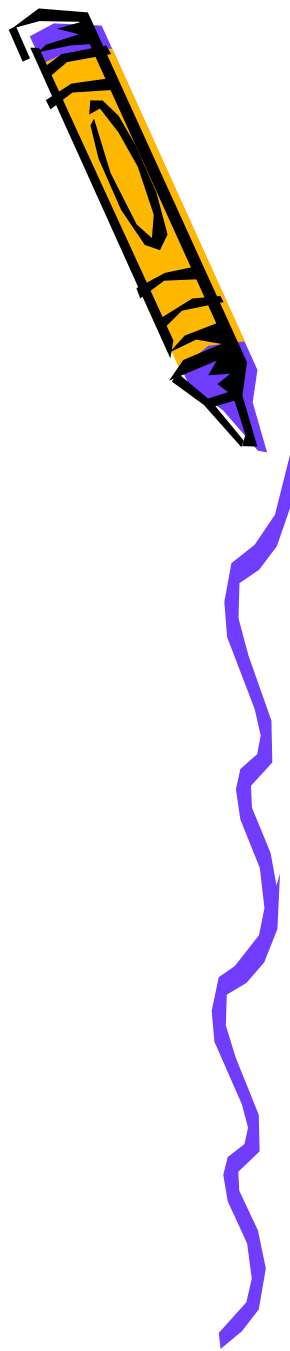
- İleri evre fibrozis (siroz yok).
- ????

Saltoğlu N. Viral hepatit 2013. (Edt. Tabak F, Tosun S).



***Tedavi kestikten sonra;

- 1,3,6. aylarda HBV DNA ve ALT bakılması



ÖNEMLİ DUYURU



HBsAg (+) gebe

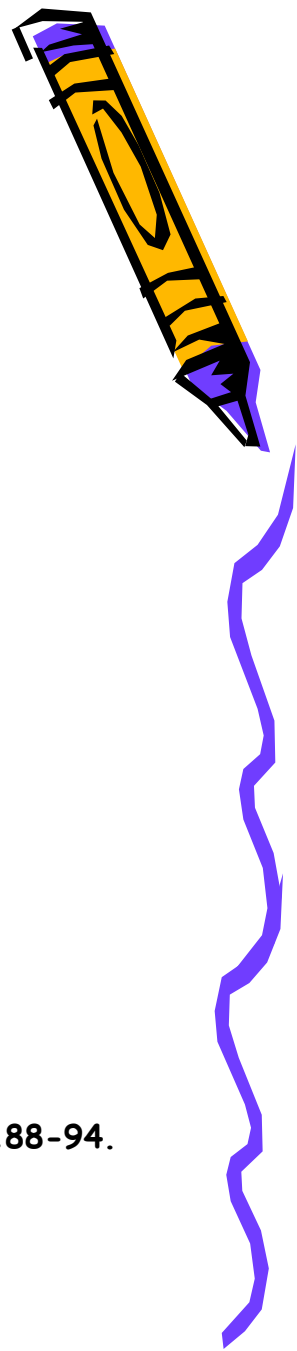


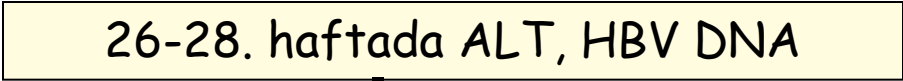
1. Trimester
CBC, KCFT, INR, HBeAg, HBVDNA
bakılması



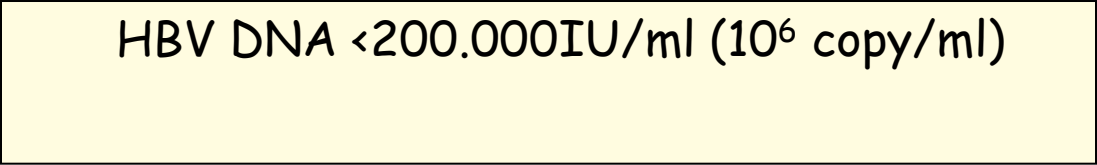
Aktif hastalık ve ileri fibrozis
varsa tenofovir veya telbuvidin ile
tedavi

Piratvisuth T . Liver International 2013;188-94.





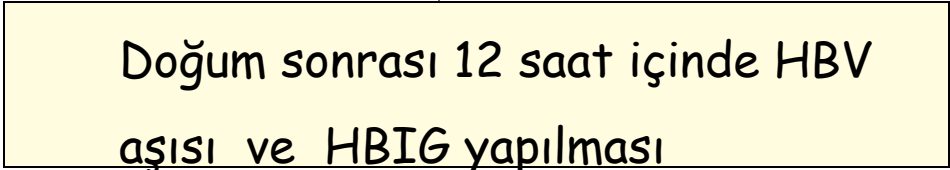
26-28. haftada ALT, HBV DNA



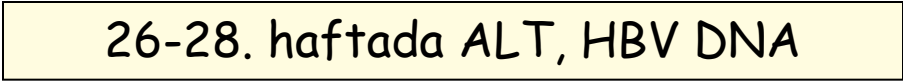
HBV DNA <200.000IU/ml (10^6 copy/ml)



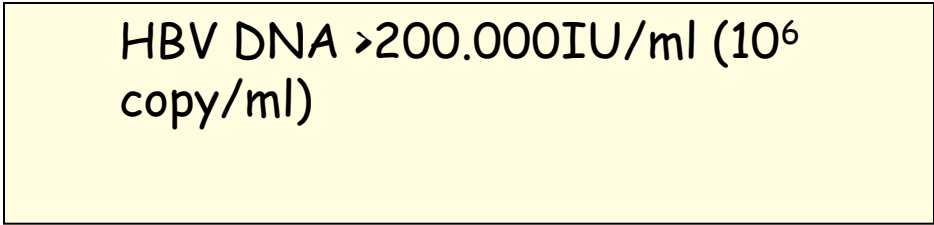
Takip



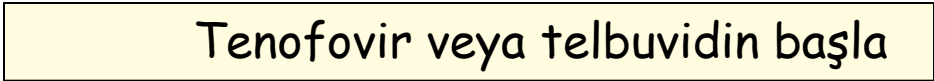
Doğum sonrası 12 saat içinde HBV
aşısı ve HBIG yapılması



26-28. haftada ALT, HBV DNA



HBV DNA >200.000IU/ml (10^6 copy/ml)



Tenofovir veya telbuvidin başla

Postpartum 1.ayda tedaviyi kes



Evet



Anne
sütü



Hayır

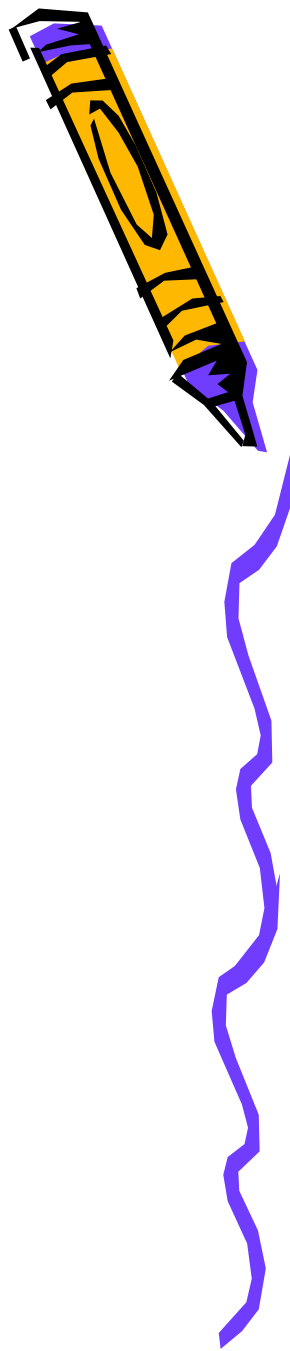


Mama

***HER GEBE HEPATİT B YÖNÜNDEN TARANMALI

***HER BEBEK HEPATİT B'YE KARŞI AŞILANMALI

***TEDAVİ HASTA BAZINDA DEĞERLENDİRİLMELİ



***OLGU (İMMUNTOLERAN FAZ)

- 25 yaşında
- 16.haftalık gebe
- Takipli hasta
- HBsAg (+), HBeAg(+), HBV DNA: 1001000000 IU/mL
- ALT:15-20 u/l

Tenofovir tedavisi başlandı.



***OLGU (KHB)

- 30 yaşıında
- 26 haftalık gebe
- HBsAg (+), HBeAg (+),
- HBV DNA > 10⁸ copy/ml
- ALT:214 u/l, AST:186 u/l.

Tenofovir tedavisi başlandı.



***OLGU (TEDAVİ ALIRKAN GEBE KALAN)

- 35 yaşında bayan hasta
- HBs Ag (+), HBe Ag (+) , ALT:94-110 u/l,
- HBV DNA: 11850000000 iu/ml,
- Fibrozis:4, HAI:11
- Entecavir 0,5 mg/gün başlandı.

Tedavi 11. ay
ALT:10u/l,
HBV DNA:65 IU/mL,
HBeAg (+)
B-HCG 17090 mIU/mL





