

GEBELİKTE AKUT HEPATİT B OLGU SUNUMU

Dr. İsmail Necati Hakyemez

OLGU

- 27 yaş
- Ev hanımı
- İstanbul
- 32 haftalık ilk gebelik

OLGU

Şikayeti

- Bulantı-kusma
- Karın ağrısı
- Halsizlik
- İdrar renginde koyulaşma
- Gözlerde ve vücutta sararma

OLGU

Hikayesi

- Takipli olduğu dış merkeze başvuru
- KCFT bozukluğu ile acilimize sevk (21 Şubat)
- Bir hafta öncesi gribal şikayetler
- Hepatotoksik ilaç ve bitkisel ürün kullanımı yok
- Ailesinde teyze hepatit B takipli
- Diş çekimi, cerrahi girişim yok
- Kan transfüzyonu öyküsü yok

OLGU

Fizik Muayene

- Cilt ve skleralar ikterik
- Diğer sistem değerlendirmeleri normal

OLGU

Laboratuvar-Radyoloji

- WBC:12600, Hb:13.8, Plt:192000, CRP:2.6
- AST:3787, ALT:2794, GGT:30, TB:8.1, DB:5.9
- Kreatinin:0.6, Albumin:2.8, T.protein:5.4, INR:1.1
- TİT: lökosit+, nitrit-, protein+, keton+++, bilirubin+++
- Batın USG normal

OLGU

Seroloji

- HBsAg (+)
- Anti HBc IgM (+)
- Anti HBs (-)
- HBeAg (-)
- Anti HBe (+)
- HBV DNA: 1036 IU/ml
- Anti HDV (-)
- HDV RNA (-)
- Anti HCV (-)
- Anti HAV total (+)
- Anti HAV IgM (-)
- Anti HIV (-)

OLGU

	AS T	AL T	T B	D B	IN R
1.gün (acil başvuru)	378 7	279 4	8. 1	5. 9	1.1
2.gün (kadın-doğum yatış)	222 1	185 8	6. 5	4. 9	1.1
3.gün (preterm doğum)	138 9	137 6	6. 1	4. 6	1.1
4.gün	797	920	5. 1	3. 3	1
7.gün (taburcu)	455	487	2.	2.	0.9

GEBELİKTE AHB

- Gebelikte KC hastalığı nadir (%0.1)
- AVH gebeliğe özgü olmayan KC hastalıklarının en sık nedeni
- Her dönemde ortaya çıkabilir (3.trimesterde en sık)
- AVH → morbidite ve mortalite KVVH'ye göre daha fazla
- AVH: HEV > HBV > HAV > HCV
- FKY, koagülopati: HEV > HBV
- Anne ölümü: HEV
- İntrauterin ölüm: HEV > HBV
- Preterm doğum: HBV > HEV

Shao Z, et al. Update on viral hepatitis in pregnancy. Cleve Clin J Med 2017;84(3):202-6.

Acute Hepatitis in Pregnancy. A Report of 10 Cases and Review of the Literature

Siegler AM, Keyser H. Am J Obstet Gynecol 1963;86:1068-73.

- 11 vaka serisi, 396 hasta
- Zondek ve Bromberg (1947)
- Prematür infant %28
- Perinatal ölüm %23

Hepatitis and pregnancy

Hieber JP, et al. J Pediatr 1977;91(4):545-9.

- 50 AVH gebe, 20'si AHB
- Klinik gebelikten etkilenmedi
- Konjenital malformasyonlar, ölü doğumlar, abortuslar veya intrauterin malnütrisyon insidansında etki yok
- Prematürite insidansında genele göre %10 artış
- 3.trimesterde başvuru daha fazla

Aetiology, clinical course and outcome of sporadic AVH in pregnancy

Khuroo MS, Kamili S. J Viral Hepat 2003;10(1): 61-9.

- 76 gebe & 337 gebe olmayan AVH, Kaşmir, Hindistan
- Gebede fulminan seyir 14.4 kat fazla
- %50 HEV, %15 HBV ...
- HEV: %86 gebe, %42 gebe olmayan
- %62 gebede FKY (%69 HEV, %10 non-HEV)
- HEV, endemik bölgede sporadik AVH'nin en sık nedeni

Gebede yüksek oran ve hastalık şiddeti

AVH and poor maternal and perinatal outcomes in pregnant Sudanese women

Ahmed RE, et al. J Med Virol 2008;80(10):1747-8.

- 16 gebe AVH, Mart-Eylül 2007
- Sudan, Hartum, 3 ana hastane
- Ort gestasyonel yaş 28 hafta
- %50 HEV, %32 HBV, %6 HCV, %12 non-A-E
- Anne ölümü %25: 3'ü HEV, 1'i HBV
- Fetal ölüm %19

Prognostic factors for fulminant viral hepatitis in pregnancy

Mehta S, et al. Int J Gynaecol Obstet 2012;118(2):172.

- Prospektif gözlemsel, 2011, 6 ay, Delhi, Hindistan
- Vakaların 36'sı HEV, 27'si HBV
- Anne ölümü; yüksek bilirubin, koagülopati, ensefalopatisi olan HEV pozitif 5 vaka
- İntrauterin ölüm: %56 HEV, %15 HBV ($p=0.001$)
- Preterm doğum: %48 HBV, %28 HEV ($p=0.097$)
- Kötü prognostik faktörler; bilirubin $\uparrow$, PT $\uparrow$, ensefalopati

Etiology, clinical features and outcome of fulminant hepatic failure in pregnancy

Brohi ZP, et al. J Pak Med Assoc. 2013;63(9):1168-71.

- 52 akut hepatitli gebe
- 3.trimesterde başvuru (%81)
- %53 HEV, %17 HBV, %14 HCV
- %13 HELLP sendromu
- %3 gebeliğin akut yağlı karaciğeri
- Anne ölümü %29
- Fetal ölüm %77

Clinical features and outcome of acute hepatitis B in pregnancy

Han YT, et al. BMC infectious diseases. 2014;14:368.

- 22 gebe & 87 gebe olmayan AHB
- FKY riski ve mortalite açısından fark yok
- Gebede gebe olmayana göre;
 - *HBsAg(+) daha yüksek*
 - %18 & %5
 - *Serokonversiyon daha düşük*
 - %41 & %68, P=0.02
 - *Serokonversiyonda gecikme*
 - 145 gün (111-180) & 80 gün (63-97)

Viral hepatitis in pregnancy: A study of its effect on maternal and fetal outcome

Sahai S, et al. J Assoc Physicians India 2015;63(1):28-33.

- 68 gebe & 60 gebe olmayan AVH
- Anne ölümü %19
- Fetal ölüm %43
- %78 HEV, kalanın çoğu HBV
- Anne ölümü; ensefalopati, SIRS, yüksek bilirubin ve uzamış PT ile başvuranlarda anlamlı yüksek

Materno-fetal outcomes with viral hepatitis in pregnancy

Singla A, et al. J Obstet Gynaecol India 2016;66(3):166-9.

- Prospektif, 3.basamak, Delhi, Hindistan
- 75 gebe AVH
- 3.trimester %87
- HEV %44, HBV %36, HAV %4, HCV %1.3
- HAV-HEV %7, HBV-HEV %3
- FKY %27: HEV %80 > HBV %7
- Koagülopati %68: HEV %71 > HBV %11
- Anne ölümü %5 : sadece HEV
- Preterm: HBV %41 > HEV %31 (istatistik ↓)
- IU ölüm: HEV %69 > HBV %17

Maternal Hepatitis B Virus Infection and Pregnancy Outcomes

Wan Z, et al. J Clin Gastroenterol 2018;52(1):73-78.

- 2008-2015, hastane bazlı vaka-kontrol çalışması
- 1728 HBsAg(+) gebe & 1497 HBsAg(-) gebe
- HBV: Hipertansiyon, fetal distress, sezeryan, makrozomi riski↑
- 2.trimesterde anne HBV-DNA↑ preterm doğumla ilişkili
- 2.trimesterde viral aktivite dikkatli izlenmeli

BULAŞMA

- Gebelik HBV prevalansı topluma benzer
- Parenteral, cinsel, horizontal, perinatal-vertikal
- AHB vertikal geçiş oranları doğuma yakın belirgin artar
 - *1.trimesterde %10, 3.trimesterde %60-90*

- Gebelikte kan nakli sonrası nadir

Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver Int 2009;29(1):133-

- **Mortalite en yüksek HEV**

Shao Z, et al. Update on viral hepatitis in pregnancy. Cleve Clin J Med 2017;84(3):202-6.

- **Bulasma en yüksek HBV**

KLİNİK

- Genellikle hafif seyirli
- Gebe olmayan AHB ile klinik benzer
- Maruziyetten 90 gün sonra 2 hf süren gribal semptomlar
- Anoreksi, bulantı, sağ üst kadran ağrısı; akut KC hasarı
- Hepatomegali, sağ üst kadran hassasiyeti
- Daha sonra sarılık, idrar koyu, dışkı gri renk

KLİNİK

- AHB'de HBsAg seroklirensi gebede daha geç gelişebilir, fakat hastalığın seyri değişmez
- Gebeliğe bağlı KC hastalıkları ile benzer
- AHB mortalite veya teratojenite ile ilişkili değil
- Gebelik sonlandırılması gerekmez

■ İUGG ve preeklampsi ile ilişkili değildir

Hieber JP, Dalton D, Shorey J, Combes B. Hepatitis and pregnancy. J Pediatr. 1977;91(4):545-9.

Dahiya M, et al. Acute viral hepatitis in third trimester of pregnancy. Indian J Gastroenterol

2005;24(6):1128-9.

■ Genellikle premature artışı ile ilişkilidir

Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver Int. 2009;29 Suppl 1:133-9.

Reddick KL, et al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. J Viral Hepat 2011;18(7):

e394-8.

Gebelikte transfüzyon sonrası AHB

Balcı M ve ark. Klimik Dergisi 2009;22(1):28-30.

- 21 yaş, 24 haftalık gebelik
- Halsizlik, bulantı, kusma, kaşıntı, tüm vücutta sararma
- 4 ay önce talasemi minor tanısı ile kan transfüzyonu
- FM: ikter dışında özellik yok
- AST:950, ALT:916, TB:7.9, DB:5.5, INR:normal
- HBsAg(+), AntiHBcIgM(+), HBeAg(+), AntiHBe(-), AntiHDV(-)

Tekrarlamada klinik ve laboratuvar düzeldi

AHB infection following blood transfusion

Rode AP, et al. Intern Med J 2011;41(6):509-10.

- 34 yaş, 26.hafta gebe AVH
- 7.hf'da 3 ünite eritrosit süsp
- FM'de ikter ve hassas HM dışında özellik yok
- AST:950, ALT:916, TB:7.9, DB:5.5, INR:normal
- HBsAg(+), AntiHBcIgM(+), HBeAg(+), AntiHBe(-), AntiHBV(-)

	1.gün	4.gün	18.gün	81.gün
TB	10.9	16.5	4.2	1.4
ALT	4632	3730	128	41

Gebelikte akut hepatit A ve B koinfeksiyonu

Erensoy S ve ark. Viral Hepatit Dergisi 2009;14(1):36-8.

- 34 yaş, 26 haftalık gebelik
- 4 gündür sarılık, idrarda koyulaşma, karın ağrısı, bulantı
- FM'de ikter dışında özellik yok
- AST:485, ALT:659, TB:11.2, DB:8.2, alb:2.3, INR:3.8
- AntiHAV IgM(+), HBsAg(+), AntiHBcIgM(+), HBeAg(-), AntiHBe(+), HBVDNA:167 milyon kopya/ml
- 5 gün 2x1 TDP replasmanı

TANI

- Semptomlarının düzelmesi birkaç hafta - altı ay
- HBsAg, Anti-HBc IgM pozitifliği → AHB
- AHB'de HBeAg klirensi, AntiHBe serokonversiyonu, HBsAg klirensinden çok önce görülür
- AHB'lerin çoğu KHB'ye dönüşür
- AHB'de belirli temas, semptomlar (ikter...) daha sık, DNA daha düşük, qHBsAg daha az görülür

AYIRICI TANI

■ Gebeliğe özgü

- *Hiperemezis gravidarum (%50-90)*
- *Gebeliğin intrahepatik kolestazı (%1.5)*
- *Gebeliğin akut yağlı karaciğeri*
- *Preeklampsia*
- *HELLP sendromu*

■ Gebelik sırasında

- *Akut viral hepatit*
- *Kolelitiyaz*
- *İlaç hepatotoksitesi*

■ Gebelik öncesi

- *Kronik viral hepatit*
- *Otoimmün hepatit*
- *Siroz*

TEDAVİ

- %90-95 tedavisiz iyileşir (antiHBs serokonversiyonu)
- Esas olarak anne ve fetüs için destekleyici
- Ensefalopati, koagülopati, dehidratasyon, böbrek yetmezliği ve şiddetli beslenme bozukluğu varsa hastaneye yatırılması ve fetal izlem gerekli
- Alkol, hepatotoksik ilaçlar kısıtlanır
- Diyet kısıtlaması yok

Sarin S, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatology international. 2016

- KCFT ve PT izlenir, transfüzyon gerekebilir

TEDAVİ

- Antiviral bazı durumlarda gerekebilir
 - *Akut karaciğer yetmezliği (<%1)*
 - *Ciddi hepatit:*
 - INR ≥ 1.6 koagülopati,
 - >4 hf inatçı semptomlar veya belirgin sarılık (bilirubin >10mg/dL)
- Ciddi AHB ile KHB reaktivasyonu ayrımı zor olduğunda antiviral tedavi kuvvetle önerilir

TEDAVİ

- İlaç seçimi; öngörülen tedavi süresi, erişilebilirlik, maliyet
- TDF veya 3TC uygun, gebelikte güvenli
- Tedavi süresi kısa olduğu için direnç gelişim riski düşük
- Çok düşük direnç riski nedeniyle TDF öncelikli
- Akut&reaktivasyon ayrımı yapılamıyorsa TDF ilk tercih

Potthoff A, et al. Successful treatment of fulminant hepatitis B during pregnancy. Z Gastroenterol. 2009;47(7):667.

Jochum C, et al. Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucleos(t)ide analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2016;

■ Erken tedavi akut KC yetmezliği, KC nakli veya mortalite ↓

Liver transplantation during pregnancy for acute liver failure due to HBV infection: a case report

■ 30 yaş, ilk gebelik, 22.hafta, AHB, kaymak bilinmiyor
Kimlich M, et al. Case reports in obstetrics and gynaecology 2013.

■ Bulantı, kusma, kaşıntı, sarılık, genel durum bozukluğu

	22.Hf (0/7) Kabul	22.Hf (3/7) KC tx	22.Hf (3/7) KC tx 3.gün	Taburcu KC tx 110.gün
INR	1.6	4.6	1.2	1.1
AST	4030	1749	347	20
ALT	2775	2272	824	12
TB	12.9	18.4	3.7	0.7
HBV-DNA	117.000.00	110.000.00	6.200.000	<20

+

Literatürde gebelikte AHB KC tx diğer vakalar

Yayın	Gebe lik	Anne	Doğum	Fetus
Fair J. Transplantat ion. 1990	22.hf	Hayatta Retransplanta syon	Sezarye n 30.hf	Hayatta IUGG
Hamilton MIR. Transplantat ion Proceedings . 1993	21.hf	Hayatta	Spontan 22.hf	IUGG
Laifer SA. Obstetrics and	26.hf	Hayatta Retransplanta syon	Sezarye n 28.hf	Yenidoğa n ölümü