

# Gebe HBV olgu

Doç.Dr. Nesrin Türker  
İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Kliniği

# HBV/Gebelik

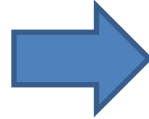
- **HBV'nin anne ve bebek sağlığına etkileri**
- **Gebeliğin HBV infeksiyonu seyrine etkisi**
- **Gebelik sırasında HBV tedavisi**
- **Anneden bebeğe HBV geçişinin önlenmesi**

- Perinatal temas, HBV infeksiyonu prevalansının yüksek olduğu bölgelerdeki önemli bir bulaşma yoludur
- HBV'nin perinatal bulaşması, kronik infeksiyona, siroz ve hepatoselüler kanser gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir
- KHB olgularının %50'sinin, özellikle endemik bölgelerde anneden bebeğe geçiş (vertikal bulaşma) sonucu veya erken çocukluk döneminde edinildiği bilinmektedir

# HBV'nin HBsAg-pozitif anneden bebeğe geçişi

## İntrauterin Bulaşma

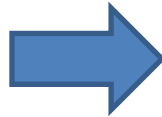
(Plasenta engeli nedeniyle risk bu dönemde düşük )



- Maternal HBeAg pozitifliği
- HBsAg titresi
- HBV DNA düzeyi
- Erken doğum tehdidi öyküsü transplasenter geçişle ilişkili

## İntrapartum Bulaşma

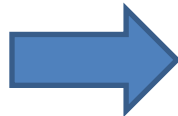
(Vertikal bulaşma daha çok bu dönemde)



- Erken membran rüptürü
- Plasentanın erken ayrılması
- Erken doğum tehdidi
- Spontan düşükler
- Annenin vaginal sekresyonuyla doğum sırasında doğrudan temas  
HBV'nin vertikal bulaşma riskini artırır

## Postpartum Bulaşma

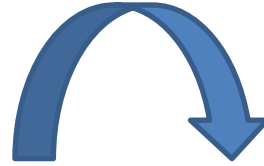
(emzirme en çok tartışılan konulardan birisi olmuştur)



Güncel öneriler uygun immünoprofilaksi almış yenidoğanların emzirilmeleri yönündedir (American Academy of Pediatrics / CDC)

- Doğumda uygulanan HBIG ve aşılama ile perinatal geçiş oranları  $> \%90$ 'lardan  $< \%10$ 'lara gerilemektedir

• HBeAg pozitif  
• HBVDNA düzeyi  $> 200000$  IU/mL  
• HBsAg düzeyi  $> 4-4.5 \log_{10}$  IU/mL

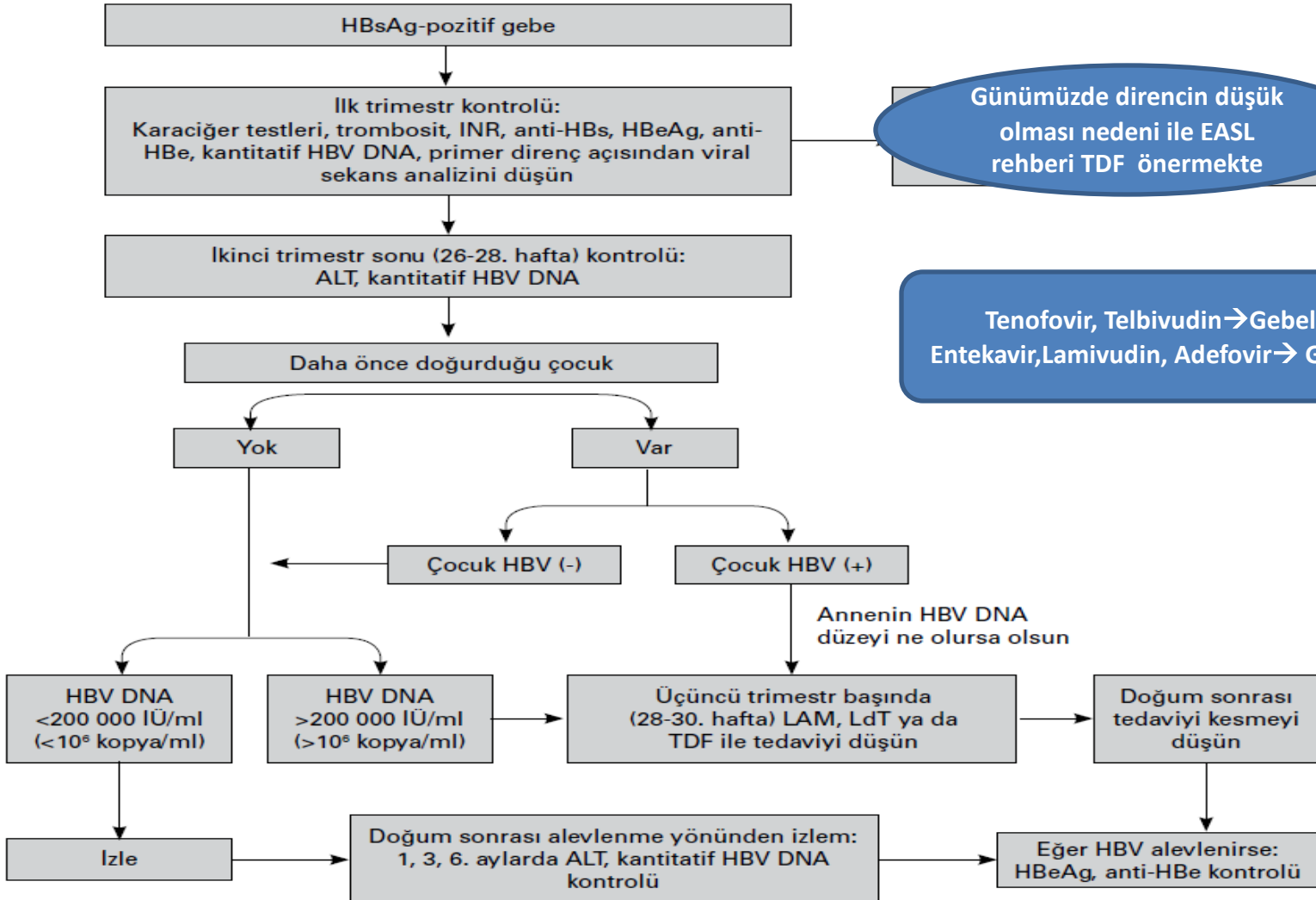


HBIG ve aşılama ile yapılan profilaksi yetersiz kalmaktadır



NA ile viremiyi baskılamak için profilaksi önerilmektedir

# Gebelikte kronik hepatit B yönetimi algoritmi



# **Tedavi almakta iken gebe kalan Kronik HBV infeksiyonlu kadınlar**

- **İki seçenek mevcuttur birincisi hafif hepatiti olan nüks riski ve progresyon riski düşük olan gebelerde tedavinin kesilmesi ve yakın takip diğer seçenek ise antiviral tedavinin TDF ile devamıdır**
- **Gebeliğin ilk trimestirinde ise tedavi kesilerek gebenin yakın izlenmesi bir seçenek olabilir**
- **Ancak ikinci ya da üçüncü trimestirde olan ya da tedaviye başladığı sırada viremisi yüksek olan hastada tedavi kesilmesi annedeki viremiyi ve bebeğe bulaş riskini arttırabileceği için önerilmez**

# Laktasyon ve Hepatit B

- **Laktasyon sırasında NA ile tedavinin güvenilirliği kesin değildir**
- **Anne sütünde HBsAg tespit edilmektedir ancak HBsAg pozitif gebelerde emzirme için bu durum kontrendikasyon oluşturmaz**
- **TDF alan gebelerde anne sütünde TDF konsantrasyonu tespit edilmiştir ancak oral biyoyararlanımı sınırlıdır ve infantlar çok dűřük konsantrasyonlarına maruz kalmaktadır**
- **Bununla birlikte gebelik dűneminde tedavi alan ve sonrasında emzirilen bebeklerin uzun sűreli antiviral gűvenlik verileri yetersizdir**



# OLGU

- Ekim 2010 tarihinde HBsAg pozitifliğini öğrenen hasta bu tarihten itibaren polikliniğimizde takipli
- 1994, İzmir doğumlu kadın hasta
- Annede ve erkek kardeşinde HBsAg pozitifliği mevcut
- Annesi doğumu sırasında HBsAg pozitifliğini bilmediği için aşı ve immunglobulin uygulanmamış
- Anne Mardin doğumlu

# Ekim 2010 başvuru dönemi

- HBsAg (+)
- HBeAg (+)
- AntiHBcIgG (+)
- AntiHBe (-)
- AntiHBs (-)
- Delta Antijen (-)
- Delta Antikor (-)
- AntiHCV (-)
- AntiHIV (-)
- HBVDNA:  $1,8 \times 10^8$  IU/mL
- ALT: 77 U/L
- AST: 32 U/L
- ALP: 85 U/L
- GGT: 15 U/L
- T. Bil: 0.2 mg/dL
- D. Bil: 0.1 mg/dL
- Protein: 7.4 g/dL
- Albumin: 4 g/dL

# Ekim 2010 başvuru dönemi

## Otoantikolarlar

- AntiDsDNA: negatif
- ASMA: negatif
- AMA: negatif
- ANA: negatif
- LKMA: negatif
- MPO ANCA: negatif

## Tiroid fonksiyon testleri

- TSH:3 IU/mL
- Serbest T3: 3.68 pg/mL
- Serbest T4: 1.07 ng/dL
- Anti TPO: 24.8 U/mL
- Anti TG: 22.6

# Ekim 2010 başvuru dönemi

## Batın USG

- Karaciğer normal boyutta , parankim yapısı homojen, ekosu olağan, kistik, solid yer kaplayan lezyon saptanmamıştır
- **AFP:** Normal
- **PTZ:** 11.6 sn
- **INR:**1.05
- **APTZ:** 29.2

# Hastanın İzleminde

Aralık 2010;

- ALT: 58 U/L
- AST: 29 U/L

Şubat 2011;

- ALT: 74 U/L
- AST: 35 U/L

Haziran 2011;

- ALT: 84 U/L
- AST: 41 U/L
- HBVDNA:  $5,8 \times 10^8$  IU/mL

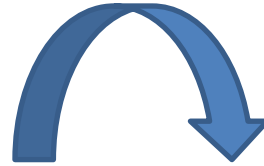
# Ocak 2012 dönemi

- HBsAg (+)
- **HBeAg (+)**
- AntiHBcIgG (+)
- Delta Antijen (-)
- Delta Antikor (-)
- WBC:7190 K/uL
- Hb:10.9
- PLT:345 K/uL
- Üre:13mg/dL
- Kreatinin:0.59 mg/dL
- **HBVDNA: 5,3x 10<sup>8</sup> IU/mL**
- **ALT: 141 U/L**
- **AST: 65 U/L**
- ALP: 78 U/L
- GGT: 14 U/L
- T. Bil: 0.2 mg/dL
- D.Bil:0.1 mg/dL
- Protein:7.2 g/dL
- Albumin:4 g/dL

# Şubat 2012

- **Batın USG;** Karaciğer normal boyutta , parankim yapısı homojen, ekosu olağan, kistik, solid yer kaplayan lezyon saptanmamıştır

Hastamıza biyopsi yaptık



HAI:4/18  
Evre :2/6

# Hangi tedaviyi verelim?

- Genç hasta
- HBeAg (+)
- Non-sirotik
- HBVDNA:  $5,3 \times 10^8$  IU/mL
- ALT: 141 U/L



Pegile IFN alfa 2a 180 µgr/hafta  
tedavisi başladık



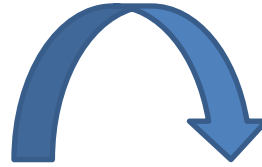
# Tedavi sırasında hasta izlemi

	ALT (U/L)	AST (U/L)	WBC (K/uL)	Hb (g/dL)	PLT (K/uL)	HBVDNA (IU/mL)	HBeAg	AntiHBe
4.hafta	414	203	4950	10.1	237	-	-	-
8.hafta	151	103	5160	10.4	200	-	-	-
12.hafta	128	111	6900	10.6	166	$9,6 \times 10^3$	poz	neg
24.hafta	101	91	4650	9.95	214	$1,8 \times 10^3$	poz	borderline
36.hafta	60	46	5540	10.5	259	$1,2 \times 10^3$	poz	neg
48.hafta	88	58	4560	10.2	230	$4,4 \times 10^2$	poz	neg

- Tedavinin 24.haftasında Batın USG: KC parankim ekosu, ve boyutu grade 2 artmış (hepatosteatoz?), KC'de yer kaplayan lezyon saptanmamıştır
- Halsizlik,yorgunluk dışında majör bir yan etki görülmemiştir

# 28.01.2013'de Peg IFN tedavisi sonlanan

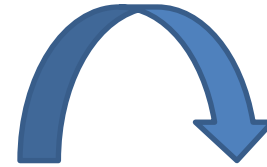
- Non-sirotik hasta
- Tedavi sonu HBVDNA  
2000 IU/mL'nin altında



Bir süre tedavisiz izlem  
kararı alındı

# Aralık 2013'e dek hasta tedavisiz takip edildi

- ALT:330 U/L
- AST: 146 U/L
- HBVDNA:2,3x 10<sup>8</sup> IU/mL
- HBeAg: Pozitif
- HBsAg: Pozitif
- Delta Aj/Ab: Negatif
- HAİ:4/18, Evre :2/6



TENOFOVİR DİSPROKSİL  
FUMARAT tedavisi  
başlandı

# Tedavi İzlemi

	ALT (U/L)	AST (U/L)	PLT (K/uL)	ÜRE (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	HBVDNA (IU/mL)	HBeAg	AntiHBe
12.hf	58	34	280	13	0.59	292	poz	neg
24.hf	49	33	350	15	0.69	38	poz	neg
48.hf	37	25	320	17	0.61	20	poz	neg

Hasta bu  
dönemde evlendi  
ve  
hamile kaldı

# Hastanın klinik izleminde

- Hasta tenofovir tedavisinin 24. haftasındaki kontrole geldiğinde evlendiğini bildirdi
- Marmaris'te yaşayacaktı ancak 6 ayda bir kontrole gelmeyi kabul etti
- 48. hafta kontrolüne geldiğinde 12 hf gebe olduğunu bildirdi
- Hastaya tedavi kesilmesi durumunda karşılaşılabileceği sorunlar yada tedavi devamı durumundaki riskler anlatıldı
- Farmakoloji görüşü alındı

# Farmakoloji Görüşü

- 20 yaşında, G2P1, usg 12 haftalık gebe, sigara, alkol ve bağımlılık yapıcı madde kullanım öyküsü yok. Folik asit kullanmıyor. Radyasyon maruziyeti yok
- Tenofovir ile ilgili kayıtların araştırılması sonucunda 1219 adet ilk trimester maruziyeti tespit edilmiş, bunların arasında 1 adet konjenital anomali saptanmıştır. Kayıtlarda spesifik anomali bulunmamaktadır. Raporlarda belirtildiği gibi ilk trimester maruziyetini etkileyen (örneğin, risk artışı ekarte eden) antiretroviral ilaç kullanımı bulunmamaktadır.
- ÖNERİLER: Hastanın gebeliği sırasında birlikte ortalama %3'lük bir teratojen riski bulunmaktadır. Hastada tenofovir kullanılmadığı takdirde, gebeliği sürdürülmesinde temelde olan riskler toplam radyasyon riskinde önemli ölçüde bir artış beklenmemektedir. Hastanın gebeliği riskler hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve konu hakkında ikinci görüş alabileceği belirtilmiştir. Gebeliğe devam edildiği takdirde perinatal izlem ve takibi (detaylı usg ve fetal eko) önerilir.

**Hasta onamı alınarak  
tedaviye devam etme  
kararı alındı**

# Hastanın klinik izleminde

Tenofovir tedavisinin  
60.haftasında  
gebeliğin 28.haftasında



AST: 20U/L, ALT: 25U/L  
T.Bilirubin:0.5mg/dL, D.Bilirubin:0.2 mg/dL  
Üre: 16mg/dl, Kreatinin:0.56 mg/dL  
HBVDNA: Negatif  
Batın USG: Normal  
Perinatolojik takibi normal idi

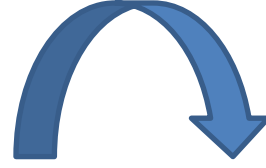
izleme devam

# Hasta altı ay izleme gelmedi

- Aralık 2015'te hasta tekrar başvurdu
- Doğum sonrası emzirme döneminde tedaviyi bıraktığını ve yaklaşık **4 aydır tedavi almadığını bildirdi**
- Halsizlik, yorgunluk şikayetleri mevcuttu
- Tetkikleri istendi



- ALT: 944 U/L
- AST: 427 U/L
- T.Bil:0.7 mg/dL
- D.Bil:0.2 mg/dL
- T.protein:8.7mg/dL
- Albumin:4.3 g/dL
- Globulin:4.4 g/dL
- PLT:230 K/uL
- PTZ:11.3 sn
- INR:1.03



**Hepatit B Akut Alevlenme ön tanısı**  
ile hasta interne edildi



Hastanın onamı alınarak tekrar  
tenofovir disproksil fumarat tedavisi  
başlandı

# Hastanın klinik izleminde

- **ALT: 736 U/L**
- **AST: 330 U/L**
- HBsAg: Pozitif
- AntiHbs: Negatif
- AntiHbcIGG:Pozitif
- AntiHbcIGM:Negatif
- **HbeAg :Pozitif**
- **AntiHBe:Negatif**
- **HBVDNA: 1.7 10<sup>8</sup> IU/mL**
- **Delta Aj:Negatif**
- **Delta Ab: Negatif**
- Otoantikorları:Negatif
- AFP: Normal
- Batın USG: Normal



Hasta izleminin 2. haftasında  
kendi isteği ile taburcu edildi

# İkinci kez başlanan TDF tedavi izleminde

	ALT (U/L)	AST (U/L)	HBVDNA (u/mL)	PLT (K/uL)	INR	HBeAg	AntiHBe
1. ayında	347	114	3.7 10 <sup>4</sup> iu/mL	280	1.09	pozitif	negatif
6. ayında	44	25	negatif	230	1.08	pozitif	pozitif
1. yılında	37	24	negatif	242	1.07	negatif	pozitif
2. yılında	33	29	negatif	230	-	negatif	pozitif



# Gebeliğin HBV üzerine etkisi

- Gebelik immuntoleran faz olarak düşünülebilir, yüksek düzeyde kortikosteroidler immun yanıtı modüle edebilir
- KHB'li gebede östrojen, progesteron, adrenal kortikosteroidler gibi immunosupresif etkili hormonların üretiminin artması HBVDNA düzeylerinde değişime neden olur
- Kortizol düzeyleri 3.trimesterde pik yapar doğum sonrası hızlıca gebelik öncesi değerlerine geriler
- Doğumdan sonra serum kortizol düzeylerinde ani azalmayla bazı HBeAg pozitif gebelerde doğum sonrası HBeAg klirensi hatta serokonversiyonu gözlenebilir
- Alevlenmeler HBeAg pozitif kronik HBV hastalarda daha sıktır ve HBeAg serokonversiyonu ile ilişkili olabilir
- Bu hastaların %12.5-20'sinde HBeAg klirensi, AntiHBe oluşumu, HBVDNA düzeylerinde azalma, ALT düzeylerinin normale döndüğü bildirilmekte

# Aralık 2017'de hasta 2. kez hamile

- 5 haftalık gebe iken başvurdu
- Hasta ile tekrar tedaviyi bırakmanın tüm riskleri konuşuldu ve hasta onamı alınarak tedaviye devam edildi
- Hastanın izlemi sırasında problem olmadı, tedaviyi bırakmadı ve sağlıklı olarak doğumu gerçekleşti

# Hastanın Aralık 2018 kontrolü

- ALT: 98 U/L
- AST: 40 U/L
- HBsAg: Pozitif
- AntiHbs: Pozitif
- AntiHbcIgG:Pozitif
- HbeAg :Negatif
- AntiHBe:Pozitif
- HBVDNA: 28 IU/mL
- Delta Aj: Negatif
- Delta Ab: Negatif
- AFP: Normal
- Batın USG: Normal



İlacı düzenli kullandığını belirtti  
Bulduğu yerde KCFT kontrolü  
yapması yükselme olması  
durumunda bize başvurması ve  
kontrol önerildi

# Hasta 11 Haziran 2019'da kontrole geldi

ALT: 47 U/L  
AST: 34 U/L  
HBsAg: Pozitif  
AntiHbs: Pozitif (26.4)  
AntiHbcIgG: Pozitif  
HbeAg :Negatif  
AntiHBe: Pozitif  
HBVDNA: .....



Tedaviyi düzgün kullandığını belirtti  
Her iki çocuğuda sağlıklı  
HBV bağışık

## **EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection<sup>☆</sup>**

European Association for the Study of the Liver \*

### *Pregnancy*

- Gebeliğin ilk trimestrinde HBsAg bakılması kuvvetle önerilmektedir
- İleri derece fibrozu olmayan çocuk doğurma yaşında olan ve yakın zamanda gebelik planlayan hastalarda tedavi, çocuk doğana dek ertelenebilir
- KHB'si olan ileri derece fibrozu yada sirozu olan gebelerde tedavide TNF önerilmektedir

delivery (Evidence level I, grade of recommendation 1).

- Breast feeding is not contraindicated in HBsAg-positive untreated women or on TDF-based treatment or prophylaxis (Evidence level III, grade of recommendation 2).



## EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection<sup>☆</sup>

European Association for the Study of the Liver \*

### Recommendations

#### • Screening for HBsAg in the first trimester of pregnancy

- Gebelik öncesinde NA tedavisi almakta olan gebelerde TDF tedavisine devam edilmeli, ETV ve diğer NA tedavileri TDF'ye çevrilmeli
- HBVDNA düzeyi >200 000 IU/mL üzeri ve HBsAg düzeyi >4 log<sub>10</sub> olan tüm gebelerde gebeliğin 24-28. haftalarında TDF ile profilaksi başlanmalı ve doğumdan sonraki 12. haftaya dek devam edilmeli
- HBs Ag pozitif tedavi almayan yada TDF bazlı tedavi yada profilaksi alan tüm gebelerde emzirme kontrendike değildir

İlginiz için teşekkürler

