



## Perinatal Hepatit B Virüs Bulaşı Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus

Murat Afyon<sup>1</sup>, Cumhur Artuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>GATA Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

### ABSTRACT

Perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) is the predominant mode of transmission in countries with a high prevalence of hepatitis B surface antigen carriage. Perinatal transmission can occur via three modalities: intrauterine transmission; transmission during delivery; and postpartum transmission and perinatal transmission results in a high frequency of chronic infection. Therefore, it is important to prevent perinatal transmission. At-birth prophylaxis with hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and the first dose of the HBV vaccine can prevent transmission during delivery or in the postpartum period, but it has no effect on the intrauterine route of transmission. Due to the residual risk of perinatal transmission despite correct use of birth prophylaxis with HBIG and vaccine, other strategies (namely, antiviral drugs, HBIG to the mother, and mode of delivery) have been tested in several studies.

**Key words:** Pregnancy, hepatitis B virus, perinatal transmission, antiviral prophylaxis.

### ÖZET

Hepatit B virüs (HBV) taşıyıcılığı prevalansının yüksek olduğu ülkelerde bulaşın en önemli şekli perinatal anneden çocuğa bulaştır. Perinatal bulaş intrauterin bulaş, doğum sırasında bulaş ve postpartum bulaş olmak üzere üç şekilde gerçekleşebilir ve yüksek oranda enfeksiyonun kronikleşmesi ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenlerden HBV enfeksiyonunun perinatal bulaşının önlenmesi önemlidir. Doğumda uygulanan hepatit B immunglobulini (HBIG) ve ilk doz HBV aşılması sonucunda özellikle doğum sırasında bulaş ve postpartum bulaş engellenebilirken intrauterin bulaşa etki yoktur. Doğum sonrası doğru bir şekilde uygulanan HBIG ve aşıya rağmen devam eden perinatal bulaş rezidüel riski nedeniyle, diğer stratejiler (antiviral profilaksi, anneye HBIG uygulanması, doğum şekli vb.) ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik, Hepatit B virüsü, perinatal bulaş, antiviral profilaksi.



## Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre 240 milyondan fazla insanın Hepatit B virüsü (HBV) ile kronik olarak enfekte olup ciddi karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinom açısından risk altında olduğu ve her yıl 780.000 kişinin HBV komplikasyonları nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir<sup>1</sup>. Ülkemizde bölgesel değişiklik göstermekle birlikte, 2000'li yılların başında %15.3 civarında bildirilirken gebe popülasyonunda Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği oranının günümüzde %1.2 düzeylerine indiği bildirilmektedir<sup>2,3</sup>.

Kronik HBV enfeksiyonu gelişme olasılığı enfeksiyonun edinilme yaşı ile ters orantılıdır. Yaşamının ilk yılı içinde enfeksiyon kapamayan infantlarda %80-90 olan kronikleşme şansı, 1-6 yaş arasında %30-50 ve 6 yaş üstü çocuklarda ve sağlıklı erişkinlerde %5-10 olarak bildirilmektedir<sup>1</sup>. Yenidoğan döneminde yüksek oranda görülen kronikleşmenin sebebinin T hücre fonksiyonlarının tam olarak gelişmemesi ve HBsAg'ye karşı ortaya çıkan immüntolerans olduğu düşünülmektedir<sup>4</sup>.

Perinatal anneden çocuğa bulaş veya erken çocukluk dönemi bulaşı enfeksiyonunun yayılımında da önemli bir yer tutmaktadır<sup>1</sup>. Anne kaynaklı bulaşın önlenmesi HBV enfeksiyonunun eradikasyonunda önemli bir adım olduğu için, bu makalede ülkemizde de önemli bir toplum sağlığı problemi olan HBV enfeksiyonunun perinatal bulaşının nasıl gerçekleştiği, muhtemel risk faktörleri ve önlenmesi için uygulanabilecek stratejiler anlatılmaya çalışılmıştır.

## Tanım, Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri

Enfekte anneden doğan bir infantta, hayatın 6-12. aylarında HBsAg veya HBV deoksiribonükleik asit (DNA) pozitifliği HBV enfeksiyonunun vertikal bulaşı olarak tanımlanır<sup>5</sup>. Doğumda HBsAg, Hepatit B e antijeni (HBeAg) ve HBV DNA varlığı sıklıkla geçici olup enfeksiyon bulaşı olarak değerlendirilmemelidir. HBV DNA, HBeAg ve HBsAg kısmi plasental sızıntı veya hücre yol ile plasentayı geçebilirler<sup>6</sup>. Aynı şekilde HBeAg'ye karşı antikor (anti-HBe) veya Hepatit B core antijeni'ne karşı antikorun (anti-HBc) doğumda veya 2 yaşa kadar pozitifliği anneden fetusa plasenta aracılığı ile geçişe bağlıdır ve enfeksiyon ile ilişkili değildir<sup>7</sup>. HBsAg'ye karşı antikor da (anti-HBs) teorik olarak plasentayı geçebilir. HBV enfeksiyonu olan ve doğal olarak anti-HBs negatif olan annelerden doğan infantlarda, doğumda HBsAg ve HBV DNA pozitifliği olsa da birinci ayda anti-HBs pozitifliği olanların 12 ay takibi sonucu HBsAg ve HBV DNA'nın negatifleştiği, bunun aksine birinci ayda anti-HBs negatif olanların ise HBV

enfeksiyonu tanısı aldığı bildirilmiştir<sup>6</sup>. Bu nedenle özellikle doğumda düşük HBV DNA seviyesi ve düşük HBsAg titresi pozitifliği olan infantlar için birinci ayda anti-HBs negatifliğinin HBV enfeksiyonu için duyarlı ve erken bir diagnostik parametre olabileceği bildirilmiştir<sup>6</sup>.

Anneden bebeğe HBV bulaşı intrauterin bulaş, doğum sırasında bulaş veya postpartum bulaş şeklinde gerçekleşebilir. İntrauterin bulaş vakaların az bir kısmının nedeni olup birkaç farklı şekilde gerçekleşebilir<sup>5</sup>. Enfekte sperm veya oosit yoluyla erken embriyolojik dönemde veya maternal periferik mononükleer hücreler yoluyla intrauterin bulaşın gerçekleşebileceği bildirilmiştir<sup>8,9</sup>. Ayrıca HBV plasental hücreleri enfekte ederek burada proliferasyona uğrayabilir ve sonrasında plasental bariyeri geçerek fetusa ulaşabilir<sup>10</sup>. Diğer bir yol ise uzamış doğum eylemi tehdidi veya artmış uterus kasılmalarına bağlı düşük tehdidi ile ilişkili olarak anne kanının plasental sızıntı ile fetal dolaşıma geçmesi ve HBV'nin fetusa ulaşması şeklindedir<sup>10</sup>. Amniosentez teorik olarak plasental bariyerin bozulmasıyla anneden bebeğe geçiş riskini artırabilir. Ancak yapılan çalışmalarda amniosentezin bu riski anlamlı olarak arttırmadığı bildirilmiştir<sup>11,12</sup>.

İntrauterin enfeksiyon için risk faktörleri annede yüksek HBV DNA pozitifliği ve HBeAg pozitifliği, uzamış intrauterin kontraksiyonlar ve erken doğum tehdidi, annede HBV'de spesifik allelik mutasyonlar bulunması, annenin özellikle 3. trimesterde akut HBV enfeksiyonu geçirmesi, annenin daha önceki gebeliğinde HBV'nin bebeğe geçiş öyküsü bulunmasıdır<sup>3,13</sup>. HBeAg pozitifliği yüksek viral yük ile paralellik gösterdiğinden dolayı intrauterin enfeksiyon için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca plasenta vasıtasıyla T hücreleri tarafından infanta transfer edildiği ve dolayısıyla infantta tolerans geliştiği düşünülmektedir<sup>14,15</sup>.

Mannoz bağlayıcı lektin (MBL) mikroorganizmaların yüzeyinde bulunan şekerleri bağlayarak doğal bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan bir tanıma molekülü olup annedeki HBV enfeksiyonunun fetal MBL seviyelerinde bir artışa neden olduğu ve bu artışın olmamasının intrauterin enfeksiyon ile ilişkili olabileceği ve MBL'nin intrauterin HBV enfeksiyonundan korunmada önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir<sup>16</sup>.

Doğum sırasında meydana gelen HBV bulaşı vertikal bulaş yolları içinde en çok karşılaşılan durum olup sıklıkla genital traktta annenin enfekte sekresyonlarına veya kanına yenidoğanın teması ile gerçekleşir<sup>17</sup>. Özellikle kuvvetli kasılmaların olduğu doğumun ilk evresinin 9 saatten uzun sürmesi, erken doğum eylemi ve doğum sırasında enstrumasyona bağlı travma HBV bulaş riskinin artmasına neden olmaktadır<sup>3,10</sup>.

Enfeksiyon doğum sonrası anneye yakın temas ile bulaşabilir. Anne sütü örneklerinde yüksek oranda HBsAg pozitifliği tespit edilmesi ve meme başı çatlakları yoluyla bulaş riski nedeniyle emzirme bir tartışma konusudur. Bakteriyostatik ve bakteriosidal aktivitesi olan ve insan sütünün önemli bir proteini olan laktoferrinin HBV'yi inhibe edebileceği bildirilmiştir<sup>18</sup>. Yapılan çalışmalarda emzirmenin HBV enfeksiyonu için bir risk faktörü olmadığı ve immunoprofilaksi alan bebeklerin emzirilebileceği sonucuna varılmıştır<sup>17,19</sup>. Emzirmenin birçok faydası düşünülünce, HBV aşısı temininin zor olduğu endemik bölgelerde bile DSÖ HBsAg pozitif annenin emzirmesini önermektedir<sup>20</sup>.

## Perinatal HBV Bulaşının Önlenmesi

### Tarama

Perinatal HBV bulaşının önlenmesi amacıyla öncelikle gebelerin taranması çok önemlidir. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) daha önceden aşılanmış veya test edilmiş olsalar da bütün gebe kadınların 1. trimester süresince mutlaka HBsAg yönünden taranmalarını önermektedir<sup>21</sup>. HBV ile karşılaşmamış olgularda gebelik sırasında HBV aşısı yapılması önerilmektedir<sup>22</sup>. Ayrıca HBsAg pozitif babadan infanta germ hücreleri aracılığı ile olabilecek vertikal HBV bulaşını önlemek amacıyla anti-HBs negatif gebe kadınların aşılmasının faydalı olacağı ve anti-HBs düzeyinin 400 IU/ml ve üzeri olmasının sperm HBV taşısa bile yenidoğanı HBV enfeksiyonundan koruyabileceği bildirilmiştir<sup>23,24</sup>.

Eğer gebede HBsAg pozitif tespit edilir ise gebelik sırasında HBV aktivasyonu açısından değerlendirilmeli ve özellikle 3. trimestere girerken mutlaka HBeAg ve HBV DNA düzeyi açısından takip edilmelidir<sup>13</sup>. HBV enfeksiyonu olan gebe kadınlarda HBsAg titresi ile HBV DNA düzeylerinin uyumlu olduğu, bu nedenle özellikle HBsAg titresi yüksek olan hastalarda HBV DNA düzeyinin ölçülmesinin gerekli olduğu yönünde bir görüş bildirilmiştir<sup>25</sup>.

### İmmünoprofilaksi

HBsAg pozitif anneden doğumu takiben ilk 12 saat içinde hepatit B immunglobulini (HBIG) ve ilk doz HBV aşısını kapsayan temas sonrası profilaksi önerilmektedir<sup>26,27</sup>. HBV aşılması 1. ay veya 2. ayda ve 6. ayda yapılacak ek iki doz ile tamamlanmalıdır<sup>26</sup>. Bebeğin 2 kilogramdan zayıf olduğu durumlarda ise doğumda yapılan doza ek olarak 2., 4. ve 6. aylarda uygulanacak ek üç doz ile toplam 4 doz aşı uygulanması önerilmektedir<sup>27</sup>. Doğum anında annenin HBsAg

durumu bilinmiyor ise bebeğe ilk doz HBV aşısı uygulanmalı, anne eğer HBsAg pozitif tespit edilirse ilk yedi gün içinde bebeğe HBIG uygulanarak aşı şeması tamamlanmalıdır<sup>28</sup>.

Profilaksi uygulanmadığı durumlarda HBsAg ve HBeAg pozitif annelerden vertikal bulaş riski %70-90 iken, HBeAg negatif annelerde %10-40 kadardır<sup>17</sup>. Doğumda uygulanan bu profilaksi özellikle doğum sırasında bulaşa ve postpartum bulaşa karşı etkili iken intrauterin bulaşa etkisi yoktur. HBIG ve aşıya rağmen vertikal bulaş için %1.9-39 arasında değişen oranlarda rezidüel risk bildirilmektedir<sup>5, 15, 21</sup>.

Profilaksiye rağmen anneden HBV enfeksiyonu bulaşan çocuklarda aşı sonrası yeterli düzeyde anti-HBs oluşmamasının nedenleri arasında intrauterin enfeksiyon ve bozulmuş immün yanıt dışında özellikle 'a' determinant bölgesinde olmak üzere mutant HBV ile enfeksiyonun olduğu bildirilmiştir<sup>29</sup>. Bir hayvan modeli çalışmasında ise annede mevcut olan çinko eksikliğinin yenidoğanda lenfosit mitojenik cevabı bozarak ve B hücre sayılarında azalma ile HBV spesifik immünglobulin G konsantrasyonlarında azalmaya neden olabileceği, bu durumun da yenidoğanda HBV aşısına cevapsızlık ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir<sup>30</sup>.

HBIG ve aşıya rağmen vertikal bulaş için belirtilen rezidüel riskin en önemli nedeni annede yüksek viral yük ile ilişkili olarak intrauterin enfeksiyondur. Yapılan çalışmalarda viral yükün özellikle  $10^6$  kopya/ml üzerinde olduğu durumlarda, viral yük ile orantılı olarak artan bir risk bildirilmektedir<sup>31, 32</sup>. Bundan dolayı yapılan çalışmalarda ve European Association for the Study of the Liver (EASL) tarafından HBV DNA düzeyi 6-7 log<sub>10</sub> kopya/ml üzerinde olan annelerde perinatal HBV bulaş riskini azaltmak amacıyla ek tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir<sup>4, 22</sup>.

### **Antiviral Profilaksi**

Gebelik süresince antiviral ilaç kullanımı için iki endikasyon mevcuttur. Bunlardan biri annede kronik HBV enfeksiyonu tedavisi olup diğeri anneden perinatal bulaşın önlenmesidir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration (FDA)) tarafından HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılmak üzere interferon ile nükleoz(t)id analogları (lamivudin, adefovir, entecavir, telbivudin ve tenofovir) onay almıştır. Ancak bu ilaçların hiçbiri A kategorisinde değildir ve gebelikte kullanım için onay almamıştır. Lamivudin, entecavir ve adefovir C kategorisinde, telbivudin ve tenofovir B kategorisinde iken interferonların gebelikte kullanımı kontrendikedir.

Nükleoz(t)id analogları virüsü tamamen eradike etmezler, tedavinin veya profilaksinin kesilmesinden sonra virüs postpartum alevlenmeye neden olabilecek başlangıç seviyesine veya daha yüksek seviyeye dönebilir. Ayrıca uzun süreli tedavi ilaç direncine, anne veya bebekte yan etkilere neden olabilir. Bu nedenlerden ötürü gebelik süresince antiviral ilaç kullanımı tartışmalı bir konudur. Ancak birçok çalışma gebelik süresince lamuvudin, tenofovir veya telbuvudin kullanımı ile immunoprofilaksiye ek uygulanacak antiviral profilaksinin, HBV replikasyonunu baskılayarak tek başına uygulanacak immünoprofilaksiye kıyasla perinatal HBV bulaş riskini %70'e kadar azaltabileceğini bildirmiştir<sup>33-41</sup>. Gebelikte son trimesterde uygulanan antiviral profilaksinin etkinliği, güvenilirliği ve ekonomik değeri ile ilgili artan kanıtlar ile 2012 yılında EASL ve *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL) yüksek HBV DNA yükü olan gebelerde 3. trimesterde antiviral profilaksi kullanımının değerlendirilmesini önermişlerdir<sup>22, 33</sup>.

Bütün oral HBV antiviral ilaçlar nükleoz(t)id analoglar olup tercihen HBV'nin ribonükleik asit (RNA) bağımlı DNA polimeraz enzimini hedef alsa da mitokondrial DNA replikasyonunu da engelleyerek mitokondrial toksite ve sonuçta laktik asidoz sendromuna neden olabilirler. Laktik asidoz sendromunun gelişen fetus üzerinde etkileri hakkında çok az şey bilinmekte olup, organogenezi etkileyebileceği düşünülmektedir<sup>42</sup>. Gebelikte antiviral kullanımı için güvenlik verileri Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) ve Development of Antiretroviral Therapy Study (DART) olmak üzere iki kaynaktan elde edilmektedir. Her iki kaynaktan da HBV ve/veya Human Immunodeficiency Virus (HIV) için oral antiviral kullanan gebelerin prospektif kayıtları tutulmaktadır. DART kayıtlarına göre oral antiviral kullanan gebelerin bebeklerinde rastlanılan doğum defekti oranı yaklaşık %3 civarındadır<sup>43</sup>. Bu oran Center of Disease Control ve Prevention (CDC) tarafından bütün doğumlar için verilen rakamlar (%2,72) ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir<sup>44</sup>. Birçok klinik çalışma ve APR'ye göre gebelik süresince en çok kullanılan ajanlar olan lamivudin ve tenofovir güvenli görünmektedirler<sup>34-38,44</sup>.

Adefovir ve entekavirin gebelik kategorisi C olup, gebelerde çalışması ve perinatal bulaş önlediğine dair yeterli veri yoktur. APR'ye göre her ikisi içinde maruziyette kongenital malformasyon bildirilmemiş olsa da gebelikte kullanımı önerilmez<sup>3, 44</sup>. Lamuvudin, telbuvudin ve tenofovirin perinatal HBV bulaşını önlemek amacıyla profilaktik kullanımının etkinliğini ve güvenilir olduğunu gösteren artan miktarda literatür mevcut olup hangi ajanın seçileceği konusunda net bir öneri bulunmamaktadır. Lamivudin ile telbuvudinin taşıdığı direnç riski

nedeniyle, genetik direnç bariyeri yüksek ve güçlü bir antiviral ajan olan ve HIV enfeksiyonu olan gebelerdeki kullanım tecrübesi de göz önüne alındığında tenofovirin gebelik süresince gerek antiviral profilaksi gerekse tedavi amacıyla kullanımı uygun bir seçenek olarak görülmektedir<sup>45</sup>.

Gebelik süresince antiviral kullanım kararı için gebenin viral yükü, virüsün genotipi, antiviral ajanın gücü, genetik bariyer direnci ve güvenilirliği, hastalığın evresi (HBeAg durumu, transaminaz değerleri, karaciğer histolojisi vb.), koenfeksiyon varlığı, öngörülen tedavi süresi, emzirme, hem anne hem fetus için risk faktörleri (teratojenite, infantta kemik gelişimi üzerine uzun dönem etkileri, tedavi sonrası alevlenme, HBV direnç mutasyonları) ve kar-zarar dengesi ile gebeliğin trimesteri göz önünde bulundurulmalıdır<sup>3,21,33</sup>.

Gebelikte antiviral profilaksi için en uygun *cut-off* HBV DNA düzeyi, tedavinin başlanma ve kesilme zamanı halen netlik kazanmamış konulardır. HBV ile enfekte bütün gebelerde 2. trimester sonunda (26.-28. gebelik haftasında) viral yükün belirlenmesi ve viral yükü azaltmak için yeterli süre olması ve fetusu uzun süreli maruziyetten korumak için 3. trimester erken döneminde (28.-34. gebelik haftasında) antiviral profilaksiye başlanması önerilmektedir<sup>25,33-41</sup>.

Viral yükü 50.000.000 IU/ml'den düşük olan annelerde immünoprofilaksi sonrası bulaş görülmediği, bu vaka grubunda oral antiviraller ile prenatal tedavinin ek bir fayda getirmeyeceği ve hatta kısa süreli kullanımın viral direnci veya tedavi sonrası hepatit alevlenmelerini indükleyebileceği bildirilmiştir<sup>46</sup>. HBV DNA düzeyi 7 log<sub>10</sub> kopya/ml ve üzerinde olması durumunda, gebelik kategorisi B olan bir ilaç tercihinin mantıklı olacağı görüşü ön plandadır<sup>21</sup>.

Önceki gebeliklerde özellikle immünoprofilaksiye rağmen olan perinatal HBV bulaşı varlığında, sonraki gebeliklerde perinatal HBV bulaşı ve immünoprofilaksi başarısızlığı gelişme riski yüksek olarak değerlendirilmiştir<sup>47</sup>. Bu nedenle bu vakalarda, annenin 2. trimester sonunda ki viral yüküne bakılmaksızın veya farklı kaynaklarda transaminaz değerleri normal olsa da HBV DNA düzeyi 6 log<sub>10</sub> kopya/ml ve üzerinde olması durumunda antiviral profilaksi başlanması önerilmektedir<sup>21, 42</sup>. Şu da unutulmamalıdır ki yüksek viral yük, immünoprofilaksi başarısızlığı ve perinatal HBV bulaşında önemli bir faktör olsa da tek sebep değildir. Annenin gebelik boyunca lamuvudin kullanımı ile HBV DNA'nın tespit edilemeyen seviyelere baskılanmasına ve doğum sonrası uygun immünoprofilaksi uygulanmasına rağmen perinatal bulaş bildirilmiştir<sup>48</sup>.

Başlanan antiviral profilaksinin ne zaman sonlandırılacağı da bir tartışma konusudur. Yapılan çalışmaların çoğunda profilaksi, doğum ve doğum sonrası ilk 4 hafta arasında bir noktada kesilmiştir. Pratik olarak ise tedavi postpartum altı aya kadar devam edebilir<sup>42</sup>. Emzirme sırasında oral antiviral kullanımı, bebekte oluşturabileceği yakın ve uzun dönem komplikasyonları ve güvenilirlik açısından bir tartışma konusudur. Genel olarak emzirme sürecinde antiviral kullanılmaması veya antiviral kullanımı zorunlu ise emzirme yerine formula mama kullanımı önerilmektedir. Bu nedenle anne emzirecek ise antiviral profilaksinin en kısa zamanda kesilmesi önerilmektedir<sup>49</sup>. Teorik olarak antiviral tedavinin kesilmesinden sonra postpartum HBV alevlenme riski mevcuttur. Bu nedenle profilaksinin ne zaman kesildiğine bakılmaksızın alevlenme riski nedeniyle annenin profilaksi sonrası en az altı ay yakın takibi önemli bir konudur<sup>22, 42</sup>.

### **Gebelikte Anneye HBIG ve Aşı Uygulanması**

Gebelikte anneye HBIG uygulanmasının perinatal HBV bulaşını engellemede etkinliği halen tartışmalı olup güncel olarak net bir öneri bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda HBIG yarılanma ömrünün kısa olduğu ve bu nedenle nötralizasyon etkisinin sınırlı ve geçici olduğu bildirilmiştir<sup>50</sup>. Gebelik süresince anneye HBIG uygulanmasını takiben, bu annelerin yenidoğanlarının hiçbirinde anti-HBs pozitifliği tespit edilmediği veya farklı çalışmalarda yenidoğanlarda anti-HBs seropozitiflik oranının anneye HBIG uygulanıp uygulanmamasına göre farklılık göstermediği bildirilmiştir<sup>51,52</sup>.

Farklı bir çalışmada ise HBV taşıyıcısı olan annelere gebeliğin 3. trimesteri süresince multiple düşük doz HBIG'nin intramuskuler enjeksiyonunun infantlarda HBV enfeksiyonu oranını azaltırken doğumda anti-HBs pozitifliği oranını arttırdığı ancak 7. aydan sonra anti-HBs pozitifliği oranında deney ve kontrol grubunda anlamlı farklılık bulunmadığı bildirilmiştir<sup>53</sup>. Ayrıca anneye HBIG uygulanmasının viral replikasyonu etkilemekten ziyade, belirli plasenta bölümlerinde birikerek anne ile fetus arasında immün bir bariyer oluşturup bulaşı engellediği bildirilmiştir<sup>54</sup>. Birkaç metaanaliz sonucunda ise yüksek derecede enfeksiyöz gebe annelerde geç gebelik döneminde multiple HBIG enjeksiyonunun etkin ve güvenilir bir şekilde HBV intrauterin enfeksiyonunu engellediği bildirilmiştir<sup>55,56</sup>. Gebelik süresince anneye HBIG uygulanmasının immün kompleks hastalığı açısından potansiyel risk taşıyabileceği ve HBV mutasyonuna da neden olabileceği de belirtilmektedir<sup>55</sup>.



Daha öncede belirtildiği gibi HBV ile karşılaşmamış olgularda gebelik sırasında HBV aşısı yapılması önerilmektedir<sup>22</sup>. Gebelik süresince HBsAg negatif annenin aşılınması ile oluşan antikörlerin plasenta aracılığı ile pasif olarak yenidoğana geçebileceği, üç doz aşı şeması uygulanan annelerin yenidoğanlarında iki doz şeması uygulananlara göre doğumda anlamlı olarak daha yüksek anti-HBs düzeylerinin bulunduğu bildirilmiştir<sup>57</sup>. Ayrıca HBsAg pozitif babadan sperm aracılığı ile olabilecek vertikal HBV bulaşını önlemek için anti-HBs negatif anneye yapılacak HBV aşısının faydalı olabileceği de bildirilmiştir<sup>23,24</sup>.

HBsAg ve/veya HBeAg pozitif gebelerde yapılan bir çalışmada ise 20. gebelik haftasından itibaren 4 hafta aryla uygulanan 200 IU HBIG ve 3 doz HBV aşısı ile tedavi grubunda yenidoğanlarda HBV enfeksiyonu oranı (%7) tedavi uygulanmayan grup yenidoğanlarına göre (%37) anlamlı olarak düşük bulunmuştur<sup>58</sup>. Bu sonuç üzerine yazarlar gebelikte kombine immünoprofilaksinin HBV intrauterin bulaşını etkili bir şekilde engelleyebileceğini ancak tamamen engelleyemediğini bildirmişlerdir<sup>58</sup>.

### **Doğum şekli**

Doğum sırasında HBV bulaşı sık karşılaşılan bir durum olup annenin enfekte sekresyonlarına veya kanına yenidoğanın teması ile gerçekleşir<sup>17</sup>. Kuvvetli kasılmaların olduğu doğumun ilk evresinin 9 saatten uzun sürmesi, erken doğum eylemi ve doğum sırasında enstrumasyona bağlı travma HBV bulaş riskinin artmasına neden olmaktadır<sup>3,10</sup>. Elektif sezaryen ile plasental kasılmalar azaldığı için maternofetal transfüzyon riski azalır. Ayrıca fetusun enfekte sıvı ve kanla temas miktarı ve süresi de azalır. Bu nedenle doğum şekli ile HBV enfeksiyonunun bulaşı arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır<sup>59-63</sup>.

Sezaryen doğum, normal spontanöz vajinal doğum, vakum veya forceps gibi enstrumasyon kullanılan doğum ve doğum eylemi başladıktan sonra gerçekleştirilen acil sezaryen doğum arasında, anneden fetusa mikrotransfüzyon oranının en düşük sezaryen doğumda olduğu belirtilmiştir<sup>59</sup>. Vajinal doğum, enstrumasyon kullanılan doğum ve sezaryen doğumun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada 3 doğum şekli arasında HBV bulaşını engellemede anlamlı farklılık bulunamamış ve sezaryen doğumun immünoprofilaksi başarısızlığı insidansını azaltmadığı bildirilmiştir<sup>60</sup>. Yapılan bazı metaanaliz ve çalışmalar sonucunda ise elektif sezaryen doğumun vajinal doğuma göre anneden bebeğe HBV bulaşını etkili bir şekilde azalttığı bildirilmiştir<sup>4,61-63</sup>. Ancak sezaryen doğumun anneden bebeğe HBV bulaşını önlemede

etkili olabilmesi için doğum eylemi başlamadan önce veya membran rüptüründen önce elektif şartlarda uygulanması gerektiği belirtilmiştir<sup>61</sup>.

Bu farklı bulgular doğrultusunda anneden bebeğe HBV bulaşını önlemek amacıyla elektif sezaryen uygulanması konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Elektif sezaryen doğumun, anneden bebeğe HBV bulaşını etkin bir şekilde azaltabileceğini gösteren yüksek kaliteli çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Çoğu obstetrik rehberi perinatal HBV bulaşını önlemede sezaryen doğumun rutin olarak kullanımını onaylamamaktadır<sup>64</sup>. Ancak bazı kaynaklar anneden bebeğe doğum sırasında HBV bulaşını önlemek için HBeAg pozitif annenin doğum öncesi HBV DNA düzeyi 6 log<sub>10</sub> kopya/ml üzerinde ve önceki bebekte anneden bebeğe HBV bulaş öyküsü varsa elektif sezaryen doğumun tercih edilmesi gerektiğini bildirirken, farklı kaynaklarda annenin doğum öncesi HBV DNA düzeyinin 8 log<sub>10</sub> kopya/ml veya üzerinde olmasının elektif sezaryen doğumun tercih edilmesi için önemli bir faktör olduğu ve 11 log<sub>10</sub> kopya/ml üzerinde ise anneye önerilmesi gerektiğini bildirilmektedir<sup>3,65,66</sup>.

## Sonuç

Perinatal bulaşın önlenmesi HBV enfeksiyonunun eradikasyonunda önemli bir adımdır. Perinatal HBV bulaşının önlenmesi amacıyla annelerin 1. trimester süresince HBsAg yönünden taranması ve HBsAg pozitif anneden doğan infantların doğumu takiben HBIG ve HBV aşısı ile temas sonrası profilaksisini kapsayan güncel yaklaşımın maliyet etkin olduğu da bildirilmiştir<sup>67</sup>. Temas sonrası profilaksiye rağmen özellikle annede ki yüksek viral yük ile ilişkili olarak intrauterin enfeksiyon ve bulaş riski mevcuttur. Bu nedenle HBV DNA düzeyi 7 log<sub>10</sub> kopya/ml ve üzerinde olması durumunda, gebelik kategorisi B olan bir ilaç ile antiviral profilaksi düşünülebilir. Perinatal HBV bulaşının önlenmesi amacıyla gebelikte anneye HBIG ve aşı uygulanması ile elektif sezaryen doğumun tercihi tartışmalı konular olup yüksek kaliteli çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). 2014. Hepatitis B Fact Sheet 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en>. (accessed Dec 2, 2015).
2. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. In Viral Hepatit Kitabı 2001 (Eds K Kılıçturgay, S Badur):10-55. İstanbul, Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2001.

3. Bolat AD, Akın FE, Yürekli ÖT. Gebelikte hepatit B virus enfeksiyonu-anneden bebeğe geçişte etkili risk faktörleri ve yönetimi. *Journal of Clinical Analytical Medicine*. 2015;62:262-7.
4. Liu CP, Zeng YL, Zhou M, Chen LL, Hu R, Wang L et al. Factors associated with mother-to-child transmission of hepatitis B virus despite immunoprophylaxis. *Intern Med*. 2015;54:711-6.
5. Gentile I, Borgia G. Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions. *Int J Womens Health*. 2014;10:605-11.
6. Chen T, Wang J, Feng Y, Yan Z, Zhang T, Liu M et al. Dynamic changes of HBV markers and HBV DNA load in infants born to HBsAg (+) mothers: Can positivity of HBsAg or HBV DNA at birth be an indicator for HBV infection of infants? *BMC Infect Dis*. 2013;6:524.
7. Wang JS, Chen H, Zhu QR. Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers. *World J Gastroenterol*. 2005;11:3582-5.
8. Ahmed MM, Huang TH, Xie QD. A sensitive and rapid assay for investigating vertical transmission of hepatitis B virus via male germ line using EGFP Vector as reporter. *J Biomed Biotechnol*. 2008;2008:495436.
9. Bai GQ, Li SH, Yue YF, Shi L. The study on role of peripheral blood mononuclear cell in HBV intrauterine infection. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:317-21.
10. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX et al. Risk factors and mechanism of trans-placental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol*. 2002;67:20-6.
11. Towers CV, Asrat T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:1514-20.
12. Ko TM, Tseng LH, Chang MH, Chen DS, Hsieh FJ, Chuang SM et al. Amniocentesis in mothers who are hepatitis B virus carriers does not expose the infant to an increased risk of hepatitis B virus infection. *Arch Gynecol Obstet*. 1994;255:25-30.
13. Günşar F. Gebelik ve hepatit b virüs enfeksiyonu. *Güncel Gastroenteroloji*. 2012;16:299-302.
14. Tse K, Siu SL, Yip KT, Chan SM, Que TL, Lui WY et al. Immunoprophylaxis of babies born to hepatitis B carrier mothers. *Hong Kong Med J*. 2006;12:368-74.
15. Tran TT, Gordon SC, Fung S, Dinh P, Yee L, Martins EB et al. Hepatitis B e antigen status and hepatitis B DNA levels in women of childbearing age with chronic hepatitis B infection screening for clinical trials. *PLoS One*. 2015;10:e0121632.
16. Wu Y, Zhou Q, Wang H, Tian T, Zhu Q, Wang H et al. Potential role of mannose-binding lectin in intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Jpn J Infect Dis*. 2013;66:391-3.
17. Piratvisuth T. Optimal management of HBV infection during pregnancy. *Liver Int*. 2013;33:188-94.
18. Li S, Zhou H, Huang G, Liu N. Inhibition of HBV infection by bovine lactoferrin and iron, zinc-saturated lactoferrin. *Med Microbiol Immunol*. 2009;198:19-25.

19. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol.* 2002;99:1049–52.
20. World Health Organization (WHO) 2011. Hepatitis B and breastfeeding. Available from: [http://www.who.int/child\\_adolescent\\_health/documents/pdfs/hepatitis\\_b\\_and\\_breastfeeding.pdf](http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/pdfs/hepatitis_b_and_breastfeeding.pdf). Erişim: 02 Aralık 2015.
21. Zhang Z, Chen C, Li Z, Wu YH, Xiao XM. Individualized management of pregnant women with high hepatitis B virus DNA levels. *World J Gastroenterol.* 2014;20:12056-61.
22. 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.
23. Cao LH, Li YR, Wang SY, Liu ZM, Sun SC, Xu DB et al. Effect of hepatitis B vaccination in hepatitis B surface antibody-negative pregnant mothers on the vertical transmission of hepatitis B virus from father to infant. *Exp Ther Med.* 2015;10:279-84.
24. Zhang P, Lu W, Sun Z, Liu Y, Liu XL. Clinical study on blocking paternal fetal transmission of hepatitis B virus. *Zhonghua Chuan Ran Bing Za Zhi.* 2010;28:688-9.
25. Belopolskaya M, Avrutin V, Firsov S, Yakovlev A. HBsAg level and hepatitis B viral load correlation with focus on pregnancy. *Ann Gastroenterol.* 2015;28:379-84.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B information, information for health professionals- perinatal transmission. <http://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/perinatalxmntn.htm>. (accessed Dec 2, 2015).
27. Ko SC, Schillie SF, Walker T, Veselsky SL, Nelson NP, Lazaroff J et al. Hepatitis B vaccine response among infants born to hepatitis b surface antigen-positive women. *Vaccine.* 2014;32:2127-33.
28. Plotkin SA, Orenstein WA. Hepatitis B vaccine. In *Vaccines* (Eds. E Mast, F Mahoney, M Kane):299-337. Philadelphia, Saunders, 2004.
29. Ghaziasadi A, Alavian SM, Norouzi M, Fazel Z, Jazayeri SM. Mutational analysis of HBsAg positive mothers and their infected children despite immunoprophylaxis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2013;12:352-60.
30. Zhao N, Wang X, Zhang Y, Gu Q, Huang F, Zheng W et al. Gestational zinc deficiency impairs humoral and cellular immune responses to Hepatitis B vaccination in offspring mice. *PLoS One.* 2013;10:e73461.
31. Yin YZ, Chen XW, Li XM, Hou HY, Shi ZJ. Intrauterine HBV infection: risk factors and impact of HBV DNA. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xuebao.* 2006;26:1452-4.
32. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat.* 2012;19:e18–e25.
33. Fan L, Owusu-Edusei K Jr., Schillie SF, Murphy TV. Antiviral treatment among pregnant women with chronic hepatitis B. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2014;2014:546165.

34. Wang L, Kourtis AP, Ellington S, Legardy-Williams J, Bulterys M. Safety of tenofovir during pregnancy for the mother and fetus: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1773-81.
35. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2011;17:4321-33.
36. Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116:147-59.
37. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat*. 2009;16:94-103.
38. Celen MK, Mert D, Ay M, Dal T, Kaya S, Yildirim N et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. *World J Gastroenterol*. 2013;19:9377-82.
39. Zeng H, Cai H, Wang Y, Shen Y. Growth and development of children prenatally exposed to telbivudine administered for the treatment of chronic hepatitis B in their mothers. *Int J Infect Dis*. 2015;33:97-103.
40. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF 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.
41. Han GR, Jiang HX, Wang GJ, Yue X, Wang CM, Kan NY et al. Efficacy and safety of telbivudine in pregnant women to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2012;20:201-5.
42. Bzowej NH. Optimal management of the Hepatitis B patient who desires pregnancy or is pregnant. *Curr Hepat Rep*. 2012;11:82-9.
43. Munderi P, Wilkes H, Tumukunde D, Chidziva E, Nalumenya R, Gilks C et al. DART Trial Team. Pregnancy rates and outcomes among women on triple-drug antiretroviral therapy in the DART trial [Poster WEPEB261]. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 19-22 July 2009, Cape Town, South Africa.
44. The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. [http://www.apregistry.com/forms/interim\\_report.pdf](http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf) (accessed Dec 2015).
45. Hu YH, Liu M, Yi W, Cao YJ, Cai HD. Tenofovir rescue therapy in pregnant females with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2015;21:2504-9.
46. Kubo A, Shlager L, Marks AR, Lakritz D, Beaumont C, Gabellini K et al. Prevention of vertical transmission of Hepatitis B: An observation study. *Ann Intern Med*. 2014;160:828-35.

47. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1315–41.
48. Kazim SN, Wakil SM, Khan LA, Hasnain SE, Sarin SK. Vertical transmission of hepatitis B virus despite maternal lamivudine therapy. *Lancet.* 2002;359:1488–9.
49. Buchanan C, Tran TT. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2010;14:495-504.
50. Yuan J, Lin J, Xu A, Li H, Hu B, Chen J et al. Antepartum immunoprophylaxis of three doses of hepatitis B immunoglobulin is not effective: a single-centre randomized study. *J Viral Hepat.* 2006;13:597-604.
51. Han ZH, Zhong LH, Wang J, Zhao QL, Sun YG, Li LW et al. The impact of antepartum injection of hepatitis B immunoglobulin on maternal serum HBV DNA and anti-HBs in the newborns. *Zhonghua Nei Ke Zazhi.* 2007;46:376-8.
52. Xiao XM, Li AZ, Chen X, Zhu YK, Miao J. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;96:167-70.
53. Jin H, Zhao Y, Tan Z, Zhang X, Zhao Y, Wang B et al. Immunization interventions to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatr.* 2014;14: 07.
54. Liu J, Feng Y, Wang J, Li X, Lei C, Jin D et al. An "immune barrier" is formed in the placenta by hepatitis B immunoglobulin to protect the fetus from hepatitis B virus infection from the mother. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:2068-76.
55. Shi Z, Li X, Ma L, Yang Y. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to child transmission-a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e622-e634.
56. Li T, Qiu JM, Miao MH, Su XJ, Duan T. Meta-analysis on the effect of hepatitis B immunoglobulin on blocking intrauterine infection of HBV during the third-trimester. *XianDai Fuke Jinzhan.* 2009;18:197-200.
57. Gupta I, Ratho RK. Immunogenicity and safety of two schedules of Hepatitis B vaccination during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2003;29:84-6.
58. Duan WB, Wang BL, Zhou XP, Zhong YX. Anti-HBV immunoglobulin combined with hepatitis B vaccine in preventing intrauterine infection of HBV. *Disi Junyi Daxue Xuebao.* 2005;26:191-2.
59. Lin HH. Perinatal transmission of hepatitis viruses: the possible mechanisms. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2004;43:1-4.
60. Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chin Med J (Engl).* 2002;115:1510-2.

61. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus--a systematic review. *Virol J*. 2008;5:100.
62. Fan Y, Xiao XM. Meta-analysis on the effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus. *Zhongguo Fuyou Baojian*. 2007;22:3787-9.
63. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. A retrospective study for clinical outcome of caesarean section on perinatal transmission of hepatitis B virus in infants born to HBeAg positive mothers with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52:441A.
64. Obstetric group of the branch of obstetrics and gynecology in Chinese medical association. Clinical guidelines of prevent HBV mother-to-child transmission (first edition). *Zhongguo Fuchanke Zazhi*. 2013;48:151-4.
65. Huang L, Fan H, Ji B, Ye M. Research about the efficacy of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus. *Zhongguo Xinyixue*. 2012;43:247-9.
66. Pan CQ, Zou HB, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of HBV infection from Hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1349-55.
67. Fan L, Owusu-Edusei K, Schillie SF, Murphy TV. Cost-effectiveness of active-passive prophylaxis and antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent perinatal hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2016;63:1471-80.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Murat Afyon  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi  
İstanbul, Turkey  
e-mail: muratafyon2002@yahoo.com

**Geliş tarihi/ Received:** 04.12.2015**Kabul tarihi/Accepted:** 08.01.2016