

Gebelikte Viral Hepatitler**Viral Hepatitis During Pregnancy****Hülya Dede, MD, Aytaç Tohma, MD**

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Viral hepatitler tüm dünyada yaygın olarak görülen ve ülkemizde yakından ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Gebelerin % 0,1 - 1,5'inde görülen viral hepatitler gebelikte görülen ciddi enfeksiyonlardandır. Viral hepatitin 5 ayrı çeşidi bulunmaktadır; hepatit A (HAV), hepatit B (HBV), hepatit B ile ilişkili delta antijeninin neden olduğu hepatit D (HDV), hepatit C (HCV) ve HEV. Bu etkenler dışında ayrıca sitomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), epstein barr virus (EBV), rubella ve sarıhumma virüsü gibi virüsler de viral hepatit etkenleri arasında sayılmaktadır. Bu derlemede viral hepatit etkenlerinden ve bunların gebelik üzerine olan etkilerinden bahsedeceğiz.

ABSTRACT

Viral hepatitis is common in all around the world and it is an important health problem in our country. Viral hepatitis is one of serious infections in pregnancy that occurs in 0.1 to 1.5% of pregnant women. There are 5 different types of viral hepatitis; hepatitis A (HAV), hepatitis B (HBV), delta antigen associated with hepatitis B caused by the hepatitis D (HDV), hepatitis C (HCV) and HEV. Furthermore, cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), Epstein Barr virus (EBV), rubella virus and yellow fever viruses are considered as other factors which may cause viral hepatitis as well. In this review, factor that cause viral hepatitis and their effect on pregnancy outcome will be discussed.

Giriş

Viral hepatitler tüm dünyada yaygın olarak görülen ve ülkemizde yakından ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Viral hepatitlerin tarihi insanlık tarihi kadar eski olup kliniği ilk olarak hipokrat tarafından tarif edilmiştir. Blumberg'in 1963 yılında Avustralya antijenini (Hepatit B virüsü) bulmasıyla viral hepatitlerin tarihinde yeni bir dönem açılmış ve takiben 1973 yılında hepatit (HAV), 1977 yılında hepatit D (HDV), 1989 yılında hepatit (HCV) ve 1992 yılında hepatit E (HEV) bulunmuştur.

Hepatit gebelik boyunca görülebilen en ciddi enfeksiyonlardan birisidir. Gebelerin %0,1-1,5'inde görülür. Viral hepatitin 5 ayrı çeşidi bulunmaktadır; hepatit A (HAV), hepatit B (HBV), hepatit B ile ilişkili delta antijeninin neden olduğu hepatit D (HDV), hepatit C (HCV) ve HEV. Bu etkenler dışında ayrıca sitomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), epstein barr virus (EBV), rubella ve sarı humma virüsü gibi virüsler de viral hepatit etkenleri arasında sayılmaktadır (1). Bu etkenlerin neden olduğu hepatitlerin akut fazları sırasında klinikleri benzerdir. Hastalar genelde sarılık, halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, anoreksi ve sağ üst kadranda ağrısıyla başvurmaktadır. Bu şikayetlerle başvuran hastalara yapılan laboratuvar testleri ile viral hepatit ön tanısı konulup karaciğer biyopsisiyle tanı kesinleştirilmektedir.

Hepatit A

HAV, picornavirüs ailesine mensup tek iplikli, 27 nm boyutunda RNA virüsüdür. Fekal-oral yolla ve kontamine besinlerle bulaşmaktadır ve

her yıl ortalama 10 milyon bulaş gerçekleşmektedir. İnaktif HAV aşısı bulunmaktadır ve aşı programlarıyla 1995'ten beri hepatit A'nın insidansı %88 azalmıştır (2). İnkübasyon süresi yaklaşık 30 gündür. İnfekte kişiler dışkılarıyla virüs yayarlar. Daha kısa bir dönem olmak üzere kanlarında bulaştırıcıdır. Belirtileri spesifik değildir. Genelde hastalar yorgunluk, ateş, bulantı, kusma ve anoreksi ile başvurur. Bunları takiben yaklaşık 10 gün sonra hastada sarılık ve hepatosplenomegali gelişir. Laboratuvar testlerinden karaciğer transaminazlar (ALT, AST) sarılık görülmeden önce peak yapar. Yaklaşık 1-2 haftada HAV IgM pozitifleşir ve yaklaşık 14 hafta pozitif kalır. İyileşme döneminde ise IgG antikorları baskın hale gelir ve izleyen dönemlerde bağışıklığı sağlar. Akut dönemde tedavi olarak hastalara destek tedavisi, dengeli beslenme ve fiziksel aktivite kısıtlanması önerilmektedir.

Gebelikte hepatit A 1000 gebeden 1'inde görülmektedir. Genellikle sınırlı bir enfeksiyondur ve kronikleşmez. Tanısı için normal popülasyonda yapıldığı gibi HAV IgM ve IgG bakılmaktadır. Tedavisinde aktivite kısıtlanmalı ve hasta hepatotoksik ilaç kullanıyorsa ilaçlar kesilmelidir.

Bulaşma riski olan gebelere Hav Ig ve aşısı yapılabilir (3). Aşı inaktif aşı olduğu için gebelerde rahatlıkla yapılabilir.

HAV'nün perinatal geçişi yoktur fakat yatay geçiş riski bulunmaktadır. Doğumdan 2 hafta önce aktif enfeksiyonu bulunan gebelerde HAV Ig yapılmalıdır (4).

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Hülya DEDE3296. Cad. Özdoğa Sit. No: 24, Alacaatlı, Çankaya; Ankara
Tel: (312) 2842624 • Fax: 312 2753525
E-mail: hulyadede@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : _____.____.

Kabul tarihi / Accepted : _____.____.

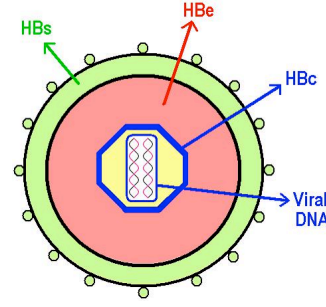
Hepatit B

Özellikle Asya ve Afrika olmak üzere yaklaşık 350 milyon enfekte insan olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan aşı programlarıyla (rekombinant aşı) birlikte 1980'lerden itibaren %80 oranında azalmıştır (2). HBV, hepadnavirüs ailesinden küçük, zarflı, çift iplikli DNA virüsüdür.

HBV'nin temel olarak perinatal geçiş olmak üzere, parenteral ve seksüel yolla geçişleri vardır. Risk grubu hastaları rekombinant aşıyla aşılama gerekmektedir. Risk grubu; intravenöz ilaç bağımlıları, akut enfeksiyonu olan kişilerin eşleri, sağlık çalışanları, seksüel hastalık hikayesi olan kişileri sayabiliriz.

HBV-Dane partikülü-hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg), hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B, e antijeninden (HBeAg) oluşmaktadır

(Şekil 1). Bu antijenler ve bunlara karşı gelişen antikorlar çeşitli yollarla kanda saptanabilir ve bu şekilde hepatit B'nin farklı fazlarının tespiti yapılabilir (Tablo 1).



Şekil 1.

Tablo 1.

Hepatit B Paneli Yorumlanması		
Testler	Sonuçlar	Yorumlama
HBsAg HBsAg	negatif	Duyarlı
anti-HBc anti-HBc	negatif	
anti-HBs anti-HBs	negatif	
HBsAg HBsAg	negatif	Doğal enfeksiyon bağışıklık nedeniyle
anti-HBc anti-HBc	pozitif	
anti-HBs anti-HBs	pozitif	
HBsAg HBsAg	negatif	Hepatit B aşısına karşı immün nedeniyle
anti-HBc anti-HBc	negatif	
anti-HBs anti-HBs	pozitif	
HBsAg HBsAg	pozitif	Akut enfekte
anti-HBc anti-HBc	pozitif	
IgM anti-HBc IgM anti-HBc	pozitif	
anti-HBs anti-HBs	negatif	
HBsAg HBsAg	pozitif	Kronik enfekte
anti-HBc anti-HBc	pozitif	
IgM anti-HBc IgM anti-HBc	negatif	
anti-HBs anti-HBs	negatif	
HBsAg HBsAg	negatif	Dört farklı yorum mümkün*
anti-HBc anti-HBc	pozitif	
anti-HBs anti-HBs	negatif	

* Four Interpretations: * Dört yorum:

1. Might be recovering from acute HBV infection. Akut HBV enfeksiyonu sonrası iyileşme olabilir.
2. Might be distantly immune and test not sensitive enough to detect very low level of anti-HBs in serum. Uzaktan bağışıklık ve test serum anti-HBs çok düşük düzeyde tespit etmek için yeterince duyarlı değildir olabilir.
3. Might be susceptible with a false positive anti-HBc. Yanlış pozitif anti-HBc ile duyarlı olabilir.
4. Might be undetectable level of HBsAg present in the serum and the person is actually chronically infected. Serumda HBsAg ve kişi aslında kronik olarak enfekte ölçülemeyen düzeyde olabilir

** Antibody response (anti-HBs) can be measured quantitatively or qualitatively. ** Antikor tepkisi (anti-HBs) kantitatif ya niteliksel olarak ölçülebilir. A protective antibody response is reported quantitatively as 10 or more milliinternational units (≥ 10 mIU/mL) or qualitatively as positive. Bir koruyucu antikor yanıtı 10 veya daha fazla milliinternational birimleri (> 10 mIU/mL) veya nitel olarak pozitif olarak kantitatif bildirilmektedir. Post-vaccination testing should be completed 1-2 months after the third vaccine dose for results to be meaningful. Aşılama sonrası test 1-2 ay anlamlı olması için sonuçlar için üçüncü aşı dozundan sonra tamamlanmalıdır.

Definitions Tanımlar

- **Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg):** A serologic marker on the surface of HBV. **Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg):** HBV yüzey üzerinde bir serolojik belirteç. It can be detected in high levels in serum during acute or chronic hepatitis. Akut ya da kronik hepatit sırasında serum yüksek seviyelerde saptanabilirler. The presence of HBsAg indicates that the person is infectious. HBsAg varlığında insan enfeksiyon olduğunu gösterir. The body normally produces antibodies to HBsAg as part of the normal immune response to infection. Normalde gövde enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisi, normal bir parçası olarak HBsAg antikorları üreten.
- **Hepatitis B Surface Antibody (anti-HBs):** The presence of anti-HBs is generally interpreted as indicating recovery and immunity from HBV infection. **Hepatit B yüzey antikor (anti-HBs):** Anti-HBs varlığı genellikle HBV enfeksiyonu kurtarma ve bağışıklık işaret olarak yorumlanır. Anti-HBs also develops in a person who has been successfully vaccinated against hepatitis B. Anti-HBs de başarıyla Hepatit B'ye karşı aşılanmış bir kişiye gelişir
- **Total Hepatitis B Core Antibody (anti-HBc):** Appears at the onset of symptoms in acute hepatitis B and persists for life. **Toplam Hepatit B Core Antikor (anti-HBc):** Akut hepatit B semptomların başlangıcında görünür ve yaşam sürer. The presence of anti-HBc indicates previous or ongoing infection with hepatitis B virus (HBV) in an undefined time frame. Anti-HBc varlığı, tanımsız bir zaman dilimi içinde hepatit B virüsü (HBV) ile önceki ya da devam eden enfeksiyonu gösterir.
- **IgM Antibody to Hepatitis B Core Antigen (IgM anti-HBc):** This antibody appears during acute or recent HBV infection and is present for about 6 months **Hepatit B Core Antijen (IgM anti-HBc) IgM Antikor:** Bu antikor, akut veya yakın zamanda HBV enfeksiyonu sırasında görünür ve yaklaşık 6 ay için mevcut

Kaynak: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/Bserology.htm>

Kaynak: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/Bserology.htm>

Hepatit B enfeksiyonlarının yarısından fazlası asemptomattır ve akut enfeksiyon akut HAV enfeksiyonu ile benzerdir. Akut enfeksiyonun %85-90'ında hastalık geçer ve herhangi bir sekel kalmaz. Ancak olguların %10-15'i kronikleşir ve %1'inde fulminan hepatit gelişir. Özellikle doğum sonrası bulaşta hepatitlerin %85-95'i kronikleşir. Bu nedenle her gebe hepatit B açısından taranmalıdır. Gebelikte akut hepatit B enfeksiyonunun klinik seyri gebe olmayan kadında olduğu gibi hepatit A enfeksiyonuna benzerdir ve destek tedavisi verilir. Ayrıca hepatit b enfeksiyonu tespit edilen gebelere hepati a aşısı yapılmalıdır. Bu aşılanmanın amacı ilerde gelişebilecek ek karaciğer hasarını engellemektir.

Gebelikte vertikal geçiş ve doğum sonrası geçiş olabilmektedir. Vertikal geçiş hepatit B İg ve aşısı ile %85-95 oranında önlenir (5). HBsAg (+) anneden doğan çocukta hepatit B İg (100 IU) (ilk 12 saat) ve aşısı (ilk 12 saat ve sonrasında ilk 6 ay en az 2 doz daha), eğer annenin HBsAg statüsü bilinmiyorsa ilk 12 saatte aşı, eğer sonradan (+) çıkarsa ilk 7 gün içinde ek olarak HBİg verilir. Perinatal geçişte maternal HBsAg statüsü önemlidir. Perinatal geçişin çoğunluğu doğum esnasında, küçük bir kısmı transplasental geçer (6). Transplasental geçişte viral yük ve preterm eylem gibi gebelik komplikasyonları önemlidir (7). Viral yük arttıkça immunprofilaksi başarısı azalmakta ve perinatal geçiş artmaktadır. Viremi olanlara 34. haftadan itibaren günlük perioral 150mg lamivudin ve ayrıca HB İg kullanılarak viral yük azaltılabilir (8).

Kronik enfeksiyonun gebelik üzerine etkisinin olmadığı düşünülüyordu (9). Fakat yapılan son çalışmalar kronik enfeksiyonun kötü obstetrik öykü için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (10). Gebelik immün sistemi zayıflattığı için kronik enfeksiyonun üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır. Gebelikte kronik hepatit enfeksiyonunun tedavisinde Lamivudin (kategori C) ve tenofovir (kategori B) kullanılır. Son zamanlarda Telbivudine ile ilgili çalışmalar yapılıyor ama ek çalışmalara ihtiyaç vardır. İnterferon ve peginterferon antiproliferatif etkiden dolayı kullanılmamaktadır. Enfekte annelerde emzirme kontraendike değildir (11).

Hepatit C

Yaklaşık 270-300 milyon enfekte insanın olduğu düşünülen HCV, flaviviridea ailesinden zarflı, tek iplikli RNA virüsüdür. Genetik heterojenite nedeniyle aşısı yoktur. Olguların %65-75'i asemptomatik, %25'i ikterik, %10'u semptomatiktir. Enfeksiyon sonrası Hstaların %75-85'i kronikleşir ve bunların da %20-30'u siroz veya karaciğer kanserine ilerler. Kronik taşıyıcı enfeksiyon oranı çok olduğu için kan ve kan ürünlerinden en çok bulaşan patojendir (11). Parenteral ve vertikal bulaşı vardır. Seksüel geçişte olabilir ama HBV'ye göre çok azdır.

Tanı için öncelikle ELİSA kullanılır: Eğer ELİSA negatifse kesin tanı için rekombine immunoblot testi, bir nükleik asit testi veya PCR ile HCV viral yükü ölçümü yapılabilir (12).

Gebelikte anti-HCV seropozitivitesinin insidansı populasyon çalışmalarına göre değişmektedir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (2006) bu oranı %0.14-%2.4 arasında belirtmiştir.

Perinatal geçişte viral yük önemlidir. Viral yük arttıkça perinatal geçiş artmaktadır. Saptanabilir viral yükte geçiş %4-7'dir ve bu oran HCV ve HIV (+) annelerde daha fazladır (13). Ribavirin viral yükü azaltmak için kullanılmaktadır. Doğum şekli ve gestasyonel yaş bulaşta önemli değildir, invazif prosedürler (fetal skalp kan örnekleme) ve erken membran rüptürü vertikal geçişte etkindir (14). Amniosentez sonrası bulaş çok azdır (15). HCV öyküsü olan gebeye HBV ve HAV aşısı yapılmalıdır. Emzirme kontraendike değildir.

Hepatit D

Bitki virüsleri ile akraba olan HDV, HBsAg kılıfı ve delta çekirdeği içeren hibrid partiküllü defektif bir RNA virüsüdür. HDV ve HBV beraber olduğunda %1-3 kronikleşirken; kronik HBV üzerine süperenfeksiyon HDV olduğunda %70-80 kronikleşir. Serumda hepatit B'den daha uzun kalmaz, bu nedenle perinatal geçişi olan HDV'nin, hepatit B'ye yapılan immunprofilaksi ile geçişi önlenir. Hepatit B aşısı genelde delta hepatitini önlediğinden neonatal geçiş nadirdir.

Hepatit D

Bitki virüsleri ile akraba olan HDV, HBsAg kılıfı ve delta çekirdeği içeren hibrid partiküllü defektif bir RNA virüsüdür. HDV ve HBV beraber olduğunda %1-3 kronikleşirken; kronik HBV üzerine süperenfeksiyon HDV olduğunda %70-80 kronikleşir. Serumda hepatit B'den daha uzun kalmaz, bu nedenle perinatal geçişi olan HDV'nin, hepatit B'ye yapılan immunprofilaksi ile geçişi önlenir. Hepatit B aşısı genelde delta hepatitini önlediğinden neonatal geçiş nadirdir.

Hepatit E

Togavirüs ailesinden zarflı RNA virüsüdür. Çoğunlukla kontamine suların içimi sonrası fekal-oral yoldan bulaşır. HAV'de olduğu gibi HEV'de kronikleşmez. Normal popülasyonda %1 mortalite oranı vardır. Gebelikte ise özellikle 3. trimesterde olmak üzere %20 mortalite oranı vardır. Perinatal geçişi vardır ve perinatal bulaş olan vakalarda mortalite ve morbidite oranı belirgin olarak artar (17). HEV ile komplike gebeliklerde preterm doğum oranı %66'dır.

Kaynaklar

1. Ockner R: Acute Viral Hepatitis: Cecil Textbook Of Medicine, 20th ed.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . Summary of notifiable diseases, United states, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008; 57:1-94
3. ACOG educational bulletin. Viral hepatitis in pregnancy. Number 248 , july 1998
4. Protection against viral hepatitis. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) MMWR Recomm Rep 39:1, 1990
5. Hepatit B vaccination—United States, 1982-2002. MMWR 51: 549, 2002
6. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, et al. Mechanism of intruterine infection of hepatitis B virus. World J Gastroenterol 2004; 10:437-8
7. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, et al. Risk factors and mechanism of transplasental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. L Med Virol 2002; 67:20-6
8. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, Zhang SL, Qiao FY, Campbell F, Chang CN, Gardner S, Atkins MLamivudine 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.

9. Wong S, Chan LY, Yu V, et al. Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy. *Am j Perinatol* 1999; 16:485-8
10. Safir A, Levy A, Sikuler E, et al. Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome. *Liver Int* 2010; 30:765-70
11. 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.
12. National institute of Health (NIH). Management of hepatitis C. NIH Consens State Sci Statements 2002; 19:1-46
13. Alter MJ¹, Kuhnert WL, Finelli L; Centers for Disease Control and Prevention Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2003 7;52(RR-3):1-13,
14. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother to- child transmission of hepatitis C virus. *BJOG* 2001; 108:371-7
15. Minola E, Maccabruni A, Pacati I, et al. Amniocentesis as a possible risk factor for mother to infant transmission of HCV. *Hepatology* 2001 ;33:1341-2
16. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995; 345:1025-6
17. Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. [Hepatitis E in pregnancy](#). *Int J Gynaecol Obstet* 2004 ;85:240-4.