

HBsAg TAŞIYICISI GEBELERİN VE BEBEKLERİNİN TAKİBİ: OLUŞTURULAN “HASTA TAKİP VE TEDAVİ ALGORİTMASI” KLİNİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Meltem ZENCİR, Alpay ARI, Ali Ilgın OLUT, Sibel Özsu CAYMAZ, Selma TOSUN

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR

ÖZET

HBsAg taşıyıcısı gebelerin izlemi ve bebeğe bulaşın önlenmesi konusunda fikir birliğine varılmış ortak bir rehber bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı HBsAg taşıyıcısı gebelere yönelik pratik bir izlem ve tedavi algoritması geliştirmek ve sonuçlarını klinik olarak değerlendirmektir.

Hastanemiz hepatit polikliniğinde 2008-2015 tarihleri arasında izlenen HBsAg pozitif, anti-HCV, delta antikor ve anti-HIV negatif olan 59 kadın hastanın 69 gebeliği ve bunun sonucunda doğan 70 çocuk çalışmamıza dâhil edilmiştir. Bu hastalara gebelik başlangıcında ve 28-32. haftalar arasında HBV DNA ölçümü yapılmış ve son trimesterde HBV DNA düzeyleri yüksek olan (HBV DNA > 106 kopya/ml ve/veya antiviral tedavileri gebelik dolayısı ile kesilmiş hastalara antiviral tedavi başlanmıştır. Bebeklere doğumdan hemen sonra hepatit B immünoglobülin (HBIG) uygulanmış ve hepatit aşılama programına alınmıştır. Aşılama sonrasında ve birinci yılın sonunda bebekler HBsAg ve anti-HBs açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan 69 gebeliğin 56'sı inaktif taşıyıcı, sekizi antiviral tedavi alırken gebe kalmış ve beşi ise tedavi adayı hasta olarak değerlendirilmiştir. Üç gebelikte HBeAg, 66 gebelikte anti-HBe pozitifliği saptanmıştır. Takip başlangıcında tedavi almakta olan gebelerin antiviral tedavileri kesilmiştir. Algoritmamıza uygun olarak 28-32. haftalar arasında HBV DNA ölçümü yapılan gebelerden DNA düzeyi yüksek olan ve/veya antiviral tedavisi gebelik nedeniyle kesilmiş(>106) 13 gebeye antiviral tedavi (10 hastaya lamivudin, ikisine tenofovir, birine telbivudin) başlanmış ve tedavileri gebelik süresince ve sonrası emzirme döneminde de devam etmiştir. Bebeklerin hiçbirinde HBsAg pozitifliği saptanmamış ve tedaviye bağlı yan etki gözlenmemiştir.

Bu bulgular ışığında yüksek viremiye sahip HBsAg taşıyıcısı gebelere 3. trimesterde antiviral tedavi uygulanması ve yenidoğan çocuklara yeterli immünoprolaksi uygulanması ile perinatal bulaşın önlenebileceği ön görülmüştür.

Anahtar sözcükler: antiviral tedavi, HBsAg taşıyıcısı gebeler, perinatal bulaş

SUMMARY

The Follow-up of HBsAg Carrier Pregnant Women and Their Infants: Evaluation of the Clinical Results of a “Patient follow-up and Treatment Algorithm”

Currently there is no consensus on a guideline about the follow-up of HBsAg carrier pregnant women and prevention of transmission of infection to the infants. The aim is to form an algorithm for follow-up and treatment of HBsAg carrier pregnant women and evaluate the results.

HBsAg positive, anti-HCV, anti-HDV and anti-HIV negative 59 pregnant women and their 69 pregnancies that resulted to 70 live born infants between 2008-2015 were included in the study. HBV DNA was tested at the beginning and between 28-32th week of gestation. From those, antiviral treatment was started at the third trimester to pregnant women with a HBV DNA level of ≥ 106 copy/ml and to those whose antiviral treatments were stopped due to pregnancy. Infants received hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and HBV vaccine at birth. At the end of first year all infants were evaluated for HBV infection status.

When 69 pregnancies were evaluated, 56 were inactive carriers, eight were on antiviral medication at the beginning of the pregnancy and five were candidates for antiviral treatment. In three pregnancies HBeAg was positive. According to our algorithm antiviral treatment was started at 13 pregnancies and continued during lactation period. HBsAg was negative in all infants at the end of first year and no side effects due to antiviral treatment were observed.

Our findings suggested that starting antiviral treatment at third trimester to HBsAg positive pregnant women with high viral load and administration of HBIG and HBV vaccine to infants is effective on prevention of perinatal HBV transmission.

Keywords: antiviral treatment, HBsAg carrier pregnant women, perinatal transmission

İletişim adresi: Ali Ilgın Olut, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR

Tel: (0232) 250 50 50/2611

e-posta: iolut@yahoo.com

Alındığı tarih: 02.03.2017, Yayına kabul: 19.07.2017

GİRİŞ

Ülkemizde yaklaşık 3 milyon Hepatit B virusu (HBV) taşıyıcısı olduğu tahmin edilmekle birlikte farklı dönemlerde yapılan taramalarda yıllar içinde HBsAg seroprevalansının anlamlı derecede azalmakta olduğu bildirilmektedir^(5,7,25). Ancak yapılan çalışmalar doğrultusunda halen Türkiye, HBsAg pozitifliği prevalansının % 2-7, HBV ile karşılaşma prevalansının ise % 20-60 olması nedeniyle orta endemisite bölgesi olarak kabul edilmektedir^(1,28). Özellikle yüksek endemisite bölgelerinde HBV en çok anneden bebeğe vertikal bulaş ya da erken çocukluk döneminde görülen horizontal bulaş yoluyla yayılmaktadır. HBV enfeksiyonunun kronikleşme oranı, 6 yaşından önce infekte olmuş çocuklarda % 30-50 arasında iken, yaşamın ilk bir yılı içindeki bulaşlarda bu oran % 80-90'lara kadar yükselmektedir⁽³⁰⁾. Bu bilgi hepatit B'ye karşı korunma önlemlerinin doğum öncesi dönemden itibaren alınmasının önemini göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda perinatal bulaşı önlemede aşı ve hepatit B immüno globülin (HBIG)'in yeterli olmadığı bazı durumlar gözlenmiş ve özellikle yüksek viremiye sahip (HBV DNA > 10⁶ kopya/ml) HBeAg pozitif gebelerin % 10'un üzerinde -uygun immünoprofilaksiye rağmen- vertikal geçiş riski olduğu saptanmıştır^(12,13,17,32). Gebelik döneminde HBV DNA seviyeleri yüksek gebelerde nükleozid analogları (NA) kullanılmasının viral yükü azaltarak etkili olabileceği ve doğumda aşı ve HBIG uygulamasına ek olarak gebeliğin son trimesterinde lamivudin ve telbivudin tedavisinin güvenli olduğu ve intrauterin geçişi azalttığı saptanmıştır^(12,13,22,31,34).

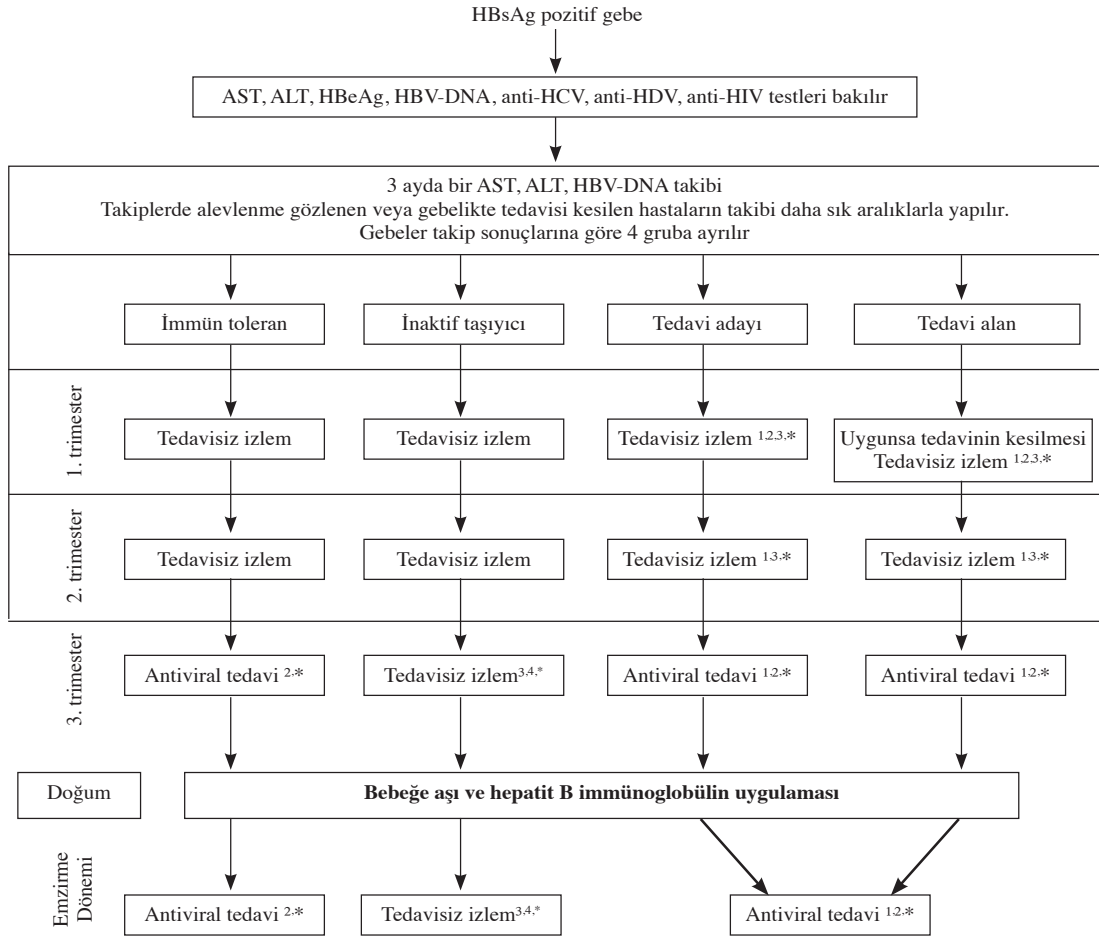
Perinatal bulaşın en önemli bulaş yol-

larından biri olduğu ülkemizde HBsAg taşıyıcı gebelerin ve çocuklarının takipleriyle ilgili halen genel bir görüş ve yeterli bir çalışma olmadığından çeşitli aksaklıklar yaşanmaktadır. Bu çalışmada amaç HBV taşıyıcısı annelerin gebelikleri boyunca pratik izlemelerine yol gösterecek bir algoritma oluşturmak ve bu algoritmanın klinik sonuçlarını incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz hepatit polikliniğinde, uluslararası kılavuzlar ve çeşitli çalışmalardan alınan verilerle hepatit B taşıyıcı gebelik takibinde kullanılmak üzere "Hasta takip ve tedavi algoritması" (Şekil 1) oluşturulmuştur^(2,10,18,21). HBsAg pozitif gebeler arasından, 2008-2014 arasında gebelik süresince algoritmaya uygun şekilde izlenmiş olan, anti-HCV, anti-HDV, anti-HIV negatif, gebeliğinin 28-32. haftaları arasında "real time polymerase chain reaction" (RT-PCR) yöntemi ile HBV DNA değeri ölçülmüş ve çocuklarının serolojik durumu takip edilmiş gebeler çalışmaya dâhil edilmiştir. Takipsizlik veya çocuklarının serolojik durumu bilinmeyen ve doğum sonrası takiplere gelmeyen gebeler dışlanmıştır. Bu kriterler doğrultusunda yaşları 19 ile 40 arasında (yaş ortalaması 29) değişen 59 kadın hastanın, 69 gebeliği ve gebelik sonucu sağ olarak dünyaya gelen çocukları çalışmaya alınmıştır.

Gebelerin HBV DNA'ları hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında QIAGEN Rotor-Gene Q 6000 cihazında Artus HBV RG PCR kiti (Hilden, Almanya) ile RT-PCR yöntemiyle çalışılmıştır (test saptama limiti min. 31 kopya/ml). Çocukların doğum



¹ Hastanın siroz bulguları varsa gebelik süresince antiviral tedavi alması önerilir.

² Gebelik kategorisi uygun oral antiviral ilaçlar tercih edilir. Eğer hasta uygun kategoride ilaç kullanmıyorsa değiştirilir.

³ Gebelik sürecinin herhangi bir döneminde aktivasyon bulguları gözleniyorsa hastaya gebelik kategorisi uygun olan bir tedavi başlanır.

⁴ Gebelik boyunca ALT normal olsa da son trimesterde HBV-DNA $\geq 10^6$ kopya/ml saptanan gebelere son trimesterde tedavi başlanır.

* Bütün takip sürecinde, gerekli bilgilendirmeler yapıldıktan sonra uygulama kararı verilen gebenin yazılı onamı alınarak sürece aktif katılımı sağlanmalıdır.

Şekil 1. HBsAg pozitif gebe takip algoritmamız.

sonrası immünoprofilaksi öyküsü doğumun gerçekleştiği merkezlere ait epikrizlerden ve aşı kartlarından sağlanmıştır. Tüm bebeklere ilk 12 saatte hepatit B immüoglobülin ile 1. doz hepatit B aşısının yapıldığı ve aşılarının 2. ve 6. aylarda tekrarlanmak üzere üç doza tamamlandığı görülmüştür. Hepatit polikliniğinde takip edilen gebelerin çocukları; aşılama sonrası rutin olarak çocuk hekimi kontrolünde HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG açısından taranmıştır.

BULGULAR

Çalışmada takip edilen 69 gebeliğin 48'inde gebelerin son trimesterde saptanabilir HBV DNA düzeyleri ve üç hastada HBeAg pozitifliği bulunmuştur. Gebelikteki klinik durum incelendiğinde 56 hastanın (% 81) inaktif taşıyıcı, sekizinin gebe kaldığında tedavi almakta olan hasta, beşinin de tedavi adayı olduğu görülmüştür. Takip edilen 56 inaktif taşıyıcının hiçbirinde gebelik süresince son trimesterde aktivasyon saptanmamıştır. Bu gebeler ve bebeklerine ait veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gebeliğinin başlangıcında inaktif taşıyıcı olan gebeler.

n:56	
Son trimester HBV DNA saptanabilir düzeyde olanlar	40 (% 71)
Ortalama HBV DNA seviyesi	4,132 kopya/ml
Son trimesterde alevlenme sayısı	0
Tedavi başlanan gebe sayısı	0
Bebeklerin durumu	
HBsAg negatif, antiHBs pozitif	52=56 (%93)
HBsAg negatif, antiHBs negatif	4/56 (%7)

Gebelik başında tedavi adayı olan beş hasta ve bebeklerine ait veriler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Gebeliğin başlangıcında tedavi adayı olan gebeler.

Gebe	HbeAg	Gebelik sırasında aktivasyon	Son trimester HBV DNA değeri (kp/ml)	Son trimester ALT değeri (U/L)	Antiviral tedavi	Çocuğun durumu	Emzirme döneminde tedavi
1	Negatif	Yok	3449475	22	LAM	HBsAg negatif, anti-HBs pozitif	LAM
2	Pozitif	Var	793307783	75	LAM	HBsAg negatif anti-HBs pozitif	LAM
3	Negatif	Var	99692543	196	LAM	HBsAg negatif anti-HBs negatif	LAM
4	Negatif	Var	950202	607	LAM	HBsAg negatif anti-HBs pozitif	LAM
5	Pozitif	Var	27461169	71	LdT	HBsAg negatif anti-HBs pozitif	LdT

LAM: Lamivudin, LdT: Telbivudin

Tablo 3. Gebeliğin başlangıcında tedavi alan gebeler.

Gebe	HbeAg	Gebelik sırasında aktivasyon	Son trimester HBV DNA değeri (kp/ml)	Son trimester ALT değeri (U/L)	Antiviral tedavi	Çocuğun durumu	Emzirme döneminde tedavi
1	Negatif	Var	8104159	274	LAM	HBsAg negatif anti-HBs pozitif	LAM
2	Negatif	Var	18913	7	LAM	HBsAg negatif anti-HBs pozitif	LAM
3	Pozitif	Var	2923654373	75	LAM	HBsAg negatif anti-HBs pozitif	LAM
4	Pozitif	Var	2606244876	24	TDF	HBsAg negatif anti-HBs pozitif	TDF
5	Pozitif	Yok	Negatif	13	LAM	HBsAg negatif anti-HBs pozitif	LAM
6	Negatif	Yok	Negatif	19	LAM	HBsAg negatif anti-HBs pozitif	LAM
7	Negatif	Yok	Negatif	20	LAM	HBsAg negatif anti-HBs pozitif	LAM
8	Negatif	Yok	Negatif	22	TDF	HBsAg negatif anti-HBs pozitif	TDF

LAM: Lamivudin, TDF: Tenofovir

Gebelik başında antiviral tedavi almakta olan sekiz hastaya ve bebeklerine ait özellikler Tablo 3'te verilmiştir.

Son trimesterde yüksek viremiye sahip bir gebenin bebeğinde kemikte gelişme geriliği saptanması nedeniyle lamivudin başlanmayıp telbivudin tedavisi tercih edilmiştir. Tedavi alan gebelerin bebeklerinde ve doğum sonrasında tedavileri devam eden annelerin çocuklarında antiviral tedaviye bağlı herhangi anomali veya yan etki gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

HBsAg taşıyıcısı olan gebelerin bebeklerinde % 80-90'lara kadar çıkabilen perinatal bulaş riski doğum sonrası ilk 12 saat içinde hepatit B immünoglobülin uygulanması ve hepatit B aşılması sonrasında belirgin olarak düşmekte ancak uygun immünoprofilaksiye rağmen halen % 5-15 oranında perinatal bulaş görülebilmektedir^(12,13,18,35). Pek çok çalışmada immünoprofilaksi başarısızlığı için en önemli risk faktörleri, annenin HBeAg pozitifliği ve yüksek HBV DNA düzeyi olarak bulunmuştur^(4,12,13,15,17-19,21,26,31). Wang ve ark.⁽²⁶⁾ tarafından yapılan bir çalışmada HBeAg negatif gebelerin çocuklarında perinatal bulaş görülmezken, HBeAg pozitif gebelerin çocuklarında immünoprofilaksinin % 25 oranında başarısız olduğu saptanmıştır. HBeAg'nin plasentadan geçebildiği ve yaklaşık 6 ay kadar bebekte persistan infeksiyon oluşturabildiği bilinmektedir^(18,21,26). Perinatal bulaşta en önemli faktörlerden biri de gebedeki yüksek viremi olarak bilinmektedir. Birçok çalışmada özellikle son trimesterdeki HBV DNA düzeyinin 10^6 kopya/ml'nin üzerinde olduğu gebeliklerde bulaş oranının viremiyle doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır^(9,18,29,35). Wiseman ve ark.⁽²⁹⁾ 313 HBsAg pozitif gebeyi dâhil ettikleri çalışmada % 3 perinatal bulaş saptamış ve bulaş görülen çocukların hepsinin HBeAg pozitif ve HBV DNA düzeyi $>10^8$ kopya/ml olan anneden doğduklarını tespit etmiş ve asıl belirleyicinin HBeAg değil HBV DNA yüksekliliği olduğunu belirtmişlerdir. Yine bir derleme çalışmasında HBV DNA düzeyleri $<10^6$ kopya/ml saptandığında immünoprofilaksi başarısızlığı % 0 iken, 10^6 - 10^7 kopya/ml, 10^7 - 10^8 kopya/ml, $\geq 10^8$ kopya/ml olduğunda ise immünoprofilaksi başarısızlığı-

nın sırasıyla % 3.2, % 6.7 ve % 7.6'ya kadar yükseldiği bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

Gebedeki yüksek HBV DNA düzeylerinin vertikal bulaşta öneminin anlaşılmasıyla birlikte HBsAg pozitif gebelerin izleminde çeşitli algoritmalar oluşturulmuştur^(2,4,10,18,21,3). Bu algoritmalar ve rehberlerde genel olarak gebenin son trimester HBV DNA değeri $>10^6$ kopya/ml ise viral yükü azaltıp perinatal bulaş önlemek amacıyla 28-32. haftalarda gebelerde de kullanılabilen lamivudin, telbivudin ya da tenofovir seçeneklerinden birinin başlanması önerilmektedir^(2,10-13,18-21,32,34). Ayrıca HBV DNA düzeyinin $<10^6$ kopya/ml olduğu gebelerde özellikle ileri hastalık durumunda antiviral tedavi başlanmasının gebenin sağlığı açısından da uygun olacağı bildirilmektedir⁽²⁾.

Lamivudin HBV ile infekte çok sayıda hastada tedavi deneyimi bulunan antiviraldir. Yapılan çalışmalarda lamivudinin perinatal bulaş oranlarını azalttığı ve tedavi almayan gebelere göre komplikasyon ve fetal yan etki oranlarında anlamlı bir artışa neden olmadığı saptanmış, gebelikte etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir^(6,11,16,22,23,32). Su ve ark.⁽²²⁾ yaptıkları çalışmada kendi isteğiyle gebeliğin başından itibaren lamivudin tedavisine devam eden 38 gebede ve çocuklarında herhangi bir yan etki saptamamıştır. Ayrıca lamivudin ve tenofovir ilk trimesterde en çok tercih edilen ve güvenilir olduğu kanıtlanan iki ilaçtır. Bu iki ilacın 1. trimesterde başlamasıyla 2. ve 3. trimesterde başlaması arasında komplikasyon açısından bir fark bulunmamış ve fetal anomali oranları nükleotid analogu kullanmayan gebelerin çocuklarıyla benzer bulunmuştur. Telbivudinle benzer şekilde sekiz gebelikte ilk trimester deneyimi raporlanmış ve hiçbirinde fetal yan etki saptanmamıştır⁽⁶⁾. Ayrıca

toksikolojik araştırmalarda telbivudine ait karsinogenik, mutajenik, teratojenik yan etki veya mitokondriyal toksisite saptanmadığı bildirilmiştir⁽¹²⁾. Bu çalışmada son trimesterde HBV DNA düzeyi $\geq 10^8$ kopya/ml olan ve bebeğinde gebelik sırasında kemik gelişme geriliği saptanan bir gebeye son trimesterde telbivudin tedavisi başlanmış ve doğum sonrası kontrollerde bebekte herhangi bir anomali saptanmamıştır.

Gebelikte hepatit B tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlarla ilgili çalışmaların sonuçlarına rağmen henüz gebeliğin erken döneminde FDA tarafından onaylanmış bir antiviral bulunmamaktadır. Ancak rehberler ileri düzey fibrozisi veya sirozu olan gebelerde alevlenme riski nedeniyle antiviral tedavinin kesilmemesini, gerekirse gebelik kategorisi daha uygun bir tedaviye geçilmesini önermektedir.

Gebelikte başlanmış olan antiviral tedavinin doğum sonrası kesilip kesilmeyeceği, tedaviye ne kadar devam edilmesi gerektiği, emziren annelerde antiviral tedavinin uygun olup olmadığı hala kesinlik kazanmamış sorunlardır. Gebelik sırasında antiviral tedavinin viral supresyon, perinatal bulaşı önleme, gebedeki HBV aktivasyonunu engelleme gibi avantajları varken, annede antivirallere karşı direnç gelişimi ve doğum sonrası ilaç kesilmesi sonucu alevlenme görülmesi gibi dezavantajları da mevcuttur⁽³³⁾. Bu yüzden sadece perinatal bulaşı önlemek amacıyla başlanmış olan antiviral tedavinin gebede aktif hastalık veya siroz yoksa doğumdan dört hafta sonra kesilmesi önerilmektedir^(3,21). Bu hastalarda alevlenme ihtimaline karşı, doğum sonrası 1. 3. ve 6. aylarda ALT ve HBV DNA takibi yapılmasının uygun olacağı bildirilmektedir⁽³³⁾.

HBsAg amniyotik sıvı, kord kanı, vaji-

nal sekresyon ve infantın gastrik lavaj sıvısında bulunabildiği gibi % 72 oranında anne sütünde de saptanabilmektedir^(14,18). Ayrıca zor da olsa annenin meme başının etrafındaki çatlakların bulaş açısından risk yaratabileceği de bildirilmektedir⁽¹⁸⁾. Ancak çalışmalar, yeterli immünoprofilaksi uygulanmış çocuklarda emzirme ile beslenmenin mama ile beslenmeye göre daha yüksek risk oluşturmadığını göstermektedir^(3,14,15,18,21,33). Çin'de yapılan iki çalışmanın birinde doğum sonrası HBIG ve hepatit B aşılması tamamlanmış 170 çocuktan emzirme ile beslenenlerde % 7, mama ile beslenenlerde % 6 oranında bulaş saptanmış. HBIG ve aşılama yapılmayan 147 çocuğun dâhil edildiği diğer çalışmada ise bu oranlar sırasıyla % 53 ve % 60 olarak bulunmuştur^(8,14,24). Sonuç olarak emzirmenin bebeğe bulaş riskini artırmadığı görülmüş ve HBsAg taşıyıcılığının emzirme için kontrendikasyon oluşturmadığı bildirilmiştir^(3,14,20). Dünya Sağlık Örgütü anne sütünün faydalarını da göz önünde tutarak HBV aşılama programının henüz yapılamadığı endemik bölgelerde bile emzirmeyi önermektedir⁽³³⁾.

Literatürde emziren kadınlarda nükleotid analoglarının güvenilirliği ile ilgili yapılmış yeterli çalışma ve bildiri bulunmamaktadır. Bir çalışmada HIV ile infekte ve HAART alan annelerin çocuklarında emzirme ile beslemenin hepatik ve hematolojik toksisite açısından mama ile beslemeye göre bir fark yaratmadığını saptamıştır⁽²⁷⁾. Bu çalışmadaki gebelerin hepsi emzirme sırasında antiviral tedaviye devam etmiş ve çocukların hiçbirinde ilaca bağlı yan etki izlenmemiştir. Ancak gebeliğinde ve gebelik sonrasında tedavi kullanan gebe sayısının az olması nedeniyle tedavinin etkinliği ve güvenilirliği hakkında bir genelleme yapılamayacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda 69 gebeliğin 48'inde son trimesterde HBV DNA saptanabilir düzeyde bulunmuştur. Toplam 59 gebenin üçünde HBeAg pozitif ve 9 gebede yüksek HBV DNA düzeyleri (>106 kopya/ml) saptanmıştır. Gebeliğinin son üç ayında tedavi verilen toplam 13 gebeliğin 10'unda lamivudin, ikisinde tenofovir, birinde telbivudin tedavisi kullanılmıştır. Toplam 59 gebenin 69 gebeliğinden doğan 70 bebeğin hiçbirinde HBsAg pozitifliği saptanmamış olup bebeklerin ve annelerin takibinde antiviralere bağlı yan etki veya anomali gözlenmemiştir. Sonuç olarak bu bulgular, hepatit B taşıyıcı gebelerin gebelik sırasında yakın takibi, aktivasyon ya da son trimesterde yüksek viremi saptanması durumunda gebeye antiviral tedavi başlanması ve doğum sonrası çocuğa uygun immünoprofilaksi uygulanması ile perinatal bulaşın önlenebildiğini ve çalışmada kullanılan algoritmanın gebe takibinde başarılı bir şekilde uygulanabileceğini göstermiştir. Hepatit B taşıyıcı gebelerin takibinde unutulmaması gereken en önemli nokta, hastalığının durumuna göre takip ve tedavi sırasında olabilecekler konusunda gebenin yeterince bilgilendirilmesi, gebelik ve sonrasındaki sürecin annenin de aktif katılımıyla alınan ortak kararlarla şekillendirilmesi gerektiğidir.

KAYNAKLAR

1. Akarca U, Balık İ, Örmeci N, Tabak F mods. III. VHSD Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2011 Ankara. http://www.vhds.org/files/file/rehberler/3_Viral_Hepatit_Tani_ve_Tedavi_Rehberi2.pdf (erişim 30.05.2015).
2. Aktuğ-Demir N, Asan A, Ayaz C ve ark. Gebelikte Kronik Hepatit B yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşma raporu, *Klinik Derg* 2013;26(Özel Sayı 1):12-9.
3. Borgia G, Carleo MA, Gaeta GB, Gentile I. Hepatitis B in pregnancy, *J Gastroenterol* 2012;18(34):4677-83. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i34.4677>
4. Buchanan C, Tran TT. Management of chronic Hepatitis B in pregnancy, *Clin Liver Dis* 2010;14(3):495-504. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.05.008>
5. Bulut N, Yenişehirli G, Bulut Y. Tokat ili kan donörlerinde Hepatit B, Hepatit C, HIV ve sifiliz seroprevalansı, *Viral Hepatit Derg* 2012;18(1):11-4. <https://doi.org/10.4274/Vhd.18.03>
6. Bzowej NH. Optimal management of the hepatitis B patient who desires pregnancy or is pregnant, *Curr Hepat Rep* 2012;11(2):82-9. <https://doi.org/10.1007/s11901-012-0130-x>
7. Tosun S. Türkiye'de viral hepatit B Epidemiyolojisi-Yayınların Metaanalizi, "Tabak F, Tosun S (eds). Viral Hepatit 2013, s.25-81, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul (2013).
8. De Martino M, Appendino C, Resti M, Rossi ME, Muccioli AT, Vierucci A. Should hepatitis B surface antigen positive mothers breast feed? *Arch Dis Child* 1985;60(10):972-74. <https://doi.org/10.1136/ad.60.10.972>
9. Ding Y, Sheng Q, Ma L, Dou X. Chronic HBV infection among pregnant women and their infants in Shenyang, China, *Virology Journal* 2013;10-7. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-17>
10. European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection, *Journal of Hepatology* 2012;57(1):167-85. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>
11. Fan L, Owusu-Edusei K, Schillie SF, Murphy TV. Antiviral treatment among pregnant women with chronic Hepatitis B, *Infect Dis Obstet Gynecol* 2014;546165. <https://doi.org/10.1155/2014/546165>
12. 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(6):1215-21. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.032>
13. 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(38):4321-33.

- <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i38.4321>
14. 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(6):1049-52. <https://doi.org/10.1097/00006250-200206000-00018>
 15. Hu Y, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Xu B, Zhou YH. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus, *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013;13:119-24. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-119>
 16. Lamberth JR, Reddy SC, Pan JJ, Dasher KJ. Chronic hepatitis B infection in pregnancy, *World J Hepatol* 2015;7(9):1233-37. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i9.1233>
 17. Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions, *BMC Infect Dis* 2012;12:131-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-131>
 18. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, Tong MJ. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of Hepatitis B virus, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(5):452-9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.041>
 19. Park JS, Pan C. Current recommendations of managing HBV infection in preconception or pregnancy, *Front Med* 2014;8(2):158-65. <https://doi.org/10.1007/s11684-014-0340-4>
 20. Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World J Gastroenterol* 2010;16(40):5042-6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i40.5042>
 21. Piratvisuth T. Optimal management of HBV infection during pregnancy, *Liver Int* 2013;33(Suppl 1):188-94. <https://doi.org/10.1111/liv.12060>
 22. Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy, *World J Gastroenterol* 2004;10(6):910-12.
 23. Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options, *Cleve Clin J Med* 2009;76(Suppl. 3):S25-9. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s3.06>
 24. Tseng RY, Lam CW, Tam J. Breastfeeding babies of HBsAg-positive mothers, *Lancet* 1988;2(8618): 1032. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)90803-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90803-3)
 25. Turan H, Şerefhanoglu K, Kanat-Unler G, Arslan H. Konya ilinde kan donörlerinde HBsAg ve Anti-HCV seroprevalansı ve yaş ve cinsiyetle ilişkisi, *Klimik Derg* 2011;24(4):36-9. <https://doi.org/10.5152/kd.2011.07>
 26. 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(23):3582-5. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i23.3582>
 27. WH, Wester C, Smeaton LM, Shapiro RL et al. Hematologic and hepatic toxicities associated with antenatal and postnatal exposure to maternal highly active antiretroviral therapy among infants, *AIDS* 2008;22(13):1633-40. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328307a029>
 28. WHO, Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/978924156463_2_eng.pdf (30.01.2015).
 29. Wiseman E, Fraser MA, Holden S et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience, *MJA* 2009;190(9):489-92.
 30. World Health Organization 2012. Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection. Framework for Global Action. 2012.1. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_framework.pdf (erişim 27.12.2014).
 31. Xiao Min Xiao, Ai Zhen Li, Xin Chen, Yao Kui Zhu, Jin Miao. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy, *Int J Gynecol Obstet* 2007;96(3):167-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.11.011>
 32. Xu WM, Cui YT, Wang L 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(2):94-103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01056.x>
 33. Yogeswaran K, Fung SK. Chronic hepatitis B in pregnancy: unique challenges and opportunities, *Korean J Hepatol* 2011;17(1):1-8. <https://doi.org/10.3350/kjhep.2011.17.1.1>
 34. Zonneveld MV, Nunen ABV, Niesters HGM, Man RAD, Schalm SW, Janssen HLA. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection, *J Viral Hepat* 2003;10(4):294-7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2003.00440.x>
 35. 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(2):18-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01492.x>