

Gebelikte Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu

Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Nazım Aktuğ-Demir¹, Ali Asan², Celal Ayaz³, Mustafa Kemal Çelen³, Şükran Köse⁴, Ziya Kuruüzüm⁵, Bahar Örmen⁶, Neşe Saltoğlu⁷, Murat Sayan⁸, Fatma Sırmatel⁹, Süda Tekin-Koruk¹⁰, Necla Tülek¹¹, Nesrin Türker⁶, Onur Ural¹², Saadet Yazıcı¹³

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Konya, Türkiye

²Mustafakemalpaşa Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

³Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

⁴İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁶İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁷İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁸Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

⁹Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

¹⁰Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

¹¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

¹²Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

¹³İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu, bazı üyelerine, gerek ileri dönemde bir karaciğer hastalığı olan anne için, gerekse hepatit B virusu (HBV) bulaşması riski altındaki doğmamış çocuk için, karmaşık bir sorun oluşturan gebelikte kronik hepatit B yönetimi üzerine odaklanan bir uzlaş raporu hazırlama görevini vermiştir. Raporunda konuyla ilgili literatür ve uluslararası kılavuzlar gözden geçirilmiş ve üzerinde uzlaşılan öneriler sunulmuştur. Gebe hastada kronik hepatit B yönetimi için güncel yayınlardan uyarlanan bir algoritma önerilmiştir. Doğurganlık çağındaki birçok kadın enfeksiyonun immün toleran fazında olduğu için genellikle tedavi edilmeleri gerekmez ve gebeliğin erken dönemlerinde tedaviye başlama indikasyonu yoktur. Uygulanan postnatal pasif ve aktif immünoprofilaksiye karşı anneden çocuğa HBV bulaşması, yüksek derecede viremik (HBV DNA >200 000 İÜ/ml) gebelerde üçüncü trimestrin başında antiviral tedaviye başlanmasıyla önlenir. Potensi ve dirence karşı yüksek genetik bariyeri göz önüne alındığında, tenofovir, aktif hepatit B için tedavileri doğumdan sonra da sürdürülecek annelerde uygun bir seçenek olabilir.

Klinik Dergisi 2013; 26(Özel Sayı 1): 12-9.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit B, gebelik, antiviral ajanlar.

Abstract

Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases set up a task force to develop a consensus report focused on chronic hepatitis B in pregnancy, a complex issue for both the mother with an advanced liver disease and the unborn child who is under the risk of hepatitis B virus (HBV) transmission. Relevant literature and international guidelines were reviewed, and recommendations agreed are presented in the report. An algorithm adapted from actual publications is also proposed for management of chronic hepatitis B in the pregnant patient. Since many women of childbearing age are in the immune tolerant phase of infection, there is generally no need for therapy and no indication to start therapy during the early stages of pregnancy. Initiation of antiviral therapy in the beginning of the third trimester in highly viremic (HBV DNA >200 000 IU/mL) pregnant women can prevent mother-to-child-transmission of HBV despite postnatal passive and active immunoprophylaxis provided. Given its potency and its high genetic barrier to resistance, tenofovir might be an appropriate option for mothers who might need to continue their treatment for active hepatitis B after delivery.

Klinik Dergisi 2013; 26(Suppl. 1): 12-9.

Key Words: Chronic hepatitis B, pregnancy, antiviral agents.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Necla Tülek, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel./Phone: +90 312 595 30 00 Faks/Fax: +90 312 363 33 96 E-posta/E-mail: ntulek@superonline.com

(Geliş / Received: 23 Mayıs / May 2013; Kabul / Accepted: 24 Haziran / June 2013)

DOI: 10.5152/kd.2013.14

Giriş

Hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu, küresel bir halk sağlığı sorunudur. Tüm dünyada yaklaşık iki milyar kişi HBV ile infekte olmuştur ve yaklaşık 350 milyon kişi bu virüsle kronik olarak infekte durumdadır. Etkin ve güvenli bir aşısı olmasına karşın her yıl 50 milyon yeni olguya tanı konmaktadır ve yılda yaklaşık 600 000 kişi akut ya da kronik HBV infeksiyonu nedeniyle yaşamını yitirmektedir (1-6). Gebelerdeki hepatit B de gerek infeksiyonun kendisinin gerekse kullanılan ilaçların, anneye ve fetusa yönelik olası zararları nedeniyle önemli bir sorundur. Doğurganlık çağındaki HBV infeksiyonu olan kadınlar HBV'nin yayılımı için önemli bir kaynaktır (3,4).

Epidemiyoloji

İnfeksiyöz kan ve vücut sıvılarıyla deri ya da mukoza teması, HBV'nin başlıca bulaşma yoludur (7,8). HBV, amniyotik sıvıda, anne sütünde, vaginal salgılarda, kordon kanında ve bebeğin mide içeriğinde de bulunmaktadır (9).

Gebelerdeki kronik hepatit B (KHB) prevalansı genel popülasyondaki gibidir. Buna göre dünyadaki annelerin yaklaşık %5'i HBsAg-pozitiftir. Bu oran, düşük endemik bölgelerde %0.6 iken, Uzakdoğu ve Afrika'daki yüksek endemik bölgelerde %20'lerin üzerine çıkabilmektedir (9,10). Ülkemizde 514 gebede yapılan bir çalışmada, HBsAg pozitifliği %5.7 oranında saptanmış, bunların %79'u anti-HBe-pozitif bulunmuştur (11).

Perinatal temas, HBV infeksiyonu prevalansının yüksek olduğu bölgelerdeki önemli bir bulaşma yoludur. İnfekte aile bireyleri ve diğer kişilerden erken yaşlardaki horizontal bulaşma da buna katkıda bulunur. HBV'nin perinatal bulaşması, önemli oranda kronik infeksiyona ve bu infeksiyonun siroz ve hepatoselüler kanser gibi komplikasyonlarına yol açabilmektedir. KHB olgularının %50'sinin, özellikle endemik bölgelerde anneden bebeğe geçiş (vertikal bulaşma) sonucu veya erken çocukluk döneminde edinildiği hesaplanmıştır (1,6-10, 12-14).

KHB gelişmesi riski, HBV infeksiyonunun alındığı yaşla ters orantılıdır. Standard pasif ve aktif immünoprofilaksi uygulamalarına başlanmadan önce, kronik olarak infekte ve aktif HBV replikasyonunun serolojik kanıtını taşıyan (yani HBeAg-pozitif) annelerden doğan bebeklerin %70-90'ında 6 ay içinde KHB gelişmekteydi. Oysa HBV'ye 1-5 yaşları arasında maruz kalan çocukların %20-30'unda, erişkinlerin ise %5'inden azında kronik infeksiyon gelişmektedir (1-4,7,8,13,15).

HBV'nin Anneden Çocuğa Geçiş Yolları

HBV'nin HBsAg-pozitif anneden bebeğe geçişi, intrauterin dönemde, doğum anında veya doğum sonrasında olabilir (1,4,9).

Intrauterin Bulaşma: Plasenta engeli nedeniyle HBV'nin fetusa intrauterin bulaşma riski düşüktür. Bebeğe doğumdan sonraki ilk 30 günde HBsAg belirlenmesi ya da yenidoğandan alınan periferik kan örneklerinde HBV DNA saptanması, intrauterin infeksiyon olarak tanımlanır. Maternal HBeAg pozitifliğinin, HBsAg titrelerinin, HBV DNA düzeyinin ve erken doğum tehdidi öyküsünün, transplasenter geçişle anlamlı bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Intrauterin bulaşma için düşük tehdidi riskinin artması gibi başka risk faktörleri de in-

celenmiş; amniyosentezin HBV'nin geçişini anlamlı derecede artırmadığı saptanmıştır (1,2,7,13,14).

Over folikülleri ve plasenta kapiler endotel hücrelerinde HBsAg boyanması, intrauterin bulaşma için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Annenin periferik kan mononükleer hücreleri aracılığıyla geçiş ya da (uzun süren uterus kasılmalarıyla ilişkili) plasentadan sızmaya bağlı maternal-fetal mikrosirkülasyon da antepartum dönemdeki olası vertikal bulaşma yolları arasındadır (1,4,7,14).

Intrapartum Bulaşma: Vertikal bulaşma daha çok doğum sırasında olur. Erken membran rüptürü, plasentanın erken ayrılması, erken doğum tehdidi, spontan düşüklükler, annenin vaginal sekresyonuyla doğum sırasında doğrudan temas gibi durumlar, HBV'nin vertikal bulaşma riskini artırır (1). Uterus kasılmaları sırasında anneden bebeğe transfüzyon olabileceğinden veya erken membran rüptürü olduğunda fetusun kan veya sekresyonla direkt teması, vertikal bulaşma olasılığını artıracaktır (7,9).

Postpartum Bulaşma: Postpartum HBV geçişinde emzirmenin etkisi en çok tartışılan konulardan birisi olmuştur. Anne sütü örneklerinin %72'sinde HBsAg saptanmıştır. Ancak HBV annenin meme başı çatlaklarından da geçebilir. Ayrıca uzun süreli yakın temas sonucu da bulaşma olabilir. Bu nedenle ilk birkaç ay boyunca bebeğe HBV bulaşmasından tek başına emzirme sorumlu tutulamaz. Anne sütünün emzirilmesinin mamayla beslemeye üstünlüğü iyi bilinen bir gerçektir. Ünlü aşılama döneminden önce yapılmış çalışmalar, HBsAg-pozitif annelerin bebeklerinin, emzirildikleri takdirde, mamayla beslenenlerden daha yüksek bir bulaşma riski altında olmayacaklarını göstermiştir (1,3,14). American Academy of Pediatrics, HBsAg-pozitif annelerin bebeklerini emzirmesinde bir kontraindikasyon olmadığı görüşündedir (16). Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'ın son önerileri de HBV infeksiyonu olan annelerin emzirmelerinin desteklenmesi yönündedir (8).

Toplam 32 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, aşıları tam olan 5650 bebekte anne sütüne bağlı hepatit B bulaşma hızı %4.32 olarak saptanmış; emzirme ile vertikal bulaşma riski arasında bir ilişki saptanmamıştır (17). HBsAg-pozitif annelerden doğan bebeklere uygulanan hepatit B immünoprofilaksisi sonrasında emzirilen ve mamayla beslenenler arasında anti-HBs oluşması hızları açısından bir fark bulunmadığı ve anne sütünün immünoprofilaksi üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı da gösterilmiştir (3,9).

Kesin bir hükümde bulunmak için, emzirilen bebeklerin prospektif olarak izlendikleri daha büyük ölçekteki çalışmaların sonuçlarına gereksinim duyulmaktaysa da güncel öneriler uygun immünoprofilaksi almış yenidoğanların emzirilmeleri yönündedir (1,3,4,6,7,9,12-14,18).

Vertikal Bulaşma İçin Risk Faktörleri

Karşılaşılabilecek HBV infeksiyonlarını azaltmak için gebelik sırasındaki HBV infeksiyonunun tanınması önemlidir. HBsAg, gerek evlilik öncesi sağlık danışmanlığı kapsamında gerekse gebe kalan kadınlara uygulanması önerilen tarama testleri arasındadır. HBV ile infekte doğurganlık çağındaki kadınlar, kronik HBV infeksiyonunun immün toleran ya da immün aktif döneminde olma eğilimindedir ve viremeleri

yüksek düzeydedir. Bu nedenle, gebelik dönemi ve perinatal dönem, kronik HBV enfeksiyonunun gelecekteki yükünün hafifletilmesi açısından en kritik dönemlerdir (2,6,8,13,15).

Maternal serum HBV DNA düzeyi, anneden çocuğa geçiş için en önemli gösterge ve en güçlü bağımsız risk faktörüdür. Doğum öncesinde maternal HBV DNA düzeyi $<5.5 \log_{10}$ kopya/ml ise doğum sonrasında bebeklere uygulanan aktif ve pasif immünoprofilaksi etkinlik hızının %100 olduğu saptanmıştır (1). Bir başka çalışmada HBV DNA düzeyi $\geq 8 \log_{10}$ kopya/ml olan HBeAg-pozitif kadınların bebeklerindeki immünoprofilaksi başarısızlığı hızının %8.5 olduğu bulunmuştur (19). Yakınlarda yapılan büyük ölçekte bir çalışmada da vertikal bulaşmanın, yalnız doğum öncesindeki maternal HBV DNA düzeyi $\geq 6 \log_{10}$ kopya/ml ($\geq 200\ 000$ İÜ/ml) olan HBeAg-pozitif annelerde söz konusu olduğu gösterilmiştir (20). Bu nedenle anneden bebeğe HBV geçişini önlemek için antiviral profilaksinin üçüncü trimesterde (29-40. hafta) HBV DNA düzeyi bu eşik değer üzerinde olan gebelerde yapılması önerilmektedir (1).

Annenin HBeAg-pozitif olması vertikal bulaşma için iyi bilinen bir risk faktörüdür. HBsAg-pozitif annelerin temas sonrası immünoprofilaksi uygulanmayan bebeklerinde KHB gelişmesi riski, HBeAg-pozitif olanlarda %70-90 iken, HBeAg-negatif olanlarda $<10\%$ 'dir (2,4,8,18). HBeAg'nin immünoregülatuar işlevi olduğu kabul edilmektedir ve klinik olarak viral replikasyonu ve bulaşma riskinin fazla olduğunu gösterir (1,2).

Vertikal Bulaşma Riskinin Azaltılması

Sezaryenle doğan bebekler için vaginal yolla doğanlardan daha düşük bir vertikal bulaşma riskinin söz konusu olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Yüksek düzeyde viremik gebelerde intrapartum bulaşmaya karşı elektif sezaryen önerilebilir. Ancak bu yolla intrauterin bulaşma engellenmiş olmaz. Son çalışmalar ışığında yenidoğanın aktif ve pasif hepatit B profilaksisi uygun bir biçimde yapılabilecekse, gebeye sezaryen indikasyonu konmaması gerektiği belirtilmektedir (3,4,6,10,12-14,18).

Antenatal tarama programları ve postnatal hepatit B immünoglobulini (HBIG) ve HBV aşısı uygulamalarıyla birlikte anneden bebeğe geçiş hızı, %5-10'a kadar gerilemiştir (1,4,13). Bu nedenle, bu bebeklere doğumdan sonraki 12 saatin içinde HBIG ve HBV aşısı uygulanması; HBV aşısı dizisinin yaşamın ilk yılında toplam üç doza (4-8. haftada ve 6. ayda) tamamlanması; HBsAg ve anti-HBs titrelerinin izlenmesi (9-15. ayda) yaygın bir uygulama olmuştur. HBeAg-negatif annelerin bebeklerine yalnız HBV aşısı yapmakla yetinilebilir. İntrauterin bulaşmanın önlenmesi için üçüncü trimesterde dört haftada bir HBIG uygulanmasının ise yararı kanıtlanmamıştır. Bu arada viremi yüksek düzeyde olan HBsAg-pozitif annelerin pasif ve aktif immünoprofilaksi uygulanan bebeklerinin %8-30'u HBV ile enfekte olabilir (1). Bu enfeksiyon hızının nedenleri arasında maternal viremi düzeyinin çok yüksek olması, HBV'nin intrauterin olarak bulaşmış olması ya da HBsAg'yi kodlayan genin mutasyona uğraması yüzünden immünoprofilaksinin etkisiz kalması gösterilmiştir (7,14).

Kronik Hepatit B'li Doğurganlık Çağındaki Kadınların Yönetimi

Doğurganlık çağındaki erişkin kadın popülasyonu, KHB nedeniyle antiviral tedavi almakta olan her yaşta ve cins-

ten insanın bulunduğu hasta profilinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Özellikle, Asya-Pasifik ve Afrika gibi HBV enfeksiyonu için yüksek endemite bölgelerinde, bu havuz daha da büyüktür (6,13).

KHB'li doğurganlık çağındaki bir kadında, kronik karaciğer hastalığı (fibroz ve/veya siroz) gelişebilir; KHB, gebelik sırasında ya da sonrasında alevlenebilir ve perinatal dönemde bulaşan HBV ile bebek de enfekte olabilir. Böyle bir kadın henüz gebe değilken, aile planlaması koşulları da göz önünde bulundurularak, karaciğer hastalığının durumu ve antiviral tedavi gereklik gerekeceği yönünden değerlendirilir (5). KHB'nin tıbbi tedavi indikasyonları hastalığın şiddetine göre belirlenir. Bunun için HBV DNA düzeyi, HBeAg durumu ve karaciğer hasarını gösteren serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ve/veya karaciğer histolojisi göz önünde bulundurulur. HBsAg-pozitif ve HBeAg-pozitif bir kadın, ALT düzeylerinin normal (<19 İÜ/ml) ve viremi düzeylerinin çok yüksek ($>10^8$ kopya/ml) olduğu immün toleran dönemde, kendi açısından bir antiviral tedavi adayı değildir. Ancak gebe kalırsa, gebeliğinin geç döneminde olası bir perinatal bulaşmanın azaltılması açısından, antiviral tedavi alması gerekebilir (2,3,12).

Kadın tedavi adayıysa ve yakın bir tarihte (<18 ay) gebe kalmayı planlamıyorsa, 48 haftalık belirli bir süre boyunca kullanılması ve HBeAg serokonversiyonuyla birlikte klinik iyileşme beklentisi nedeniyle, interferon tedavisi, nükleoz(t)id tedavilerine yeğlenebilir (2,3,5,10,21). İnterferon kullananların kontraseptif önlemler almaları ve tedaviden sonraki 6 ay boyunca da gebe kalmamaları gerekecektir (2,5,12,15).

Kadın yakın bir tarihte (<18 ay) gebe kalmak istiyorsa, tedavisi mümkün olduğunca geciktirilir (2-5,10). Gebeliğin erken döneminde (yani birinci ve ikinci trimesterler) maruz kalınacak antiviral tedavinin güvenirliliğine ilişkin yeterli veri yoktur. Nükleoz(t)id antivirallerin mitokondriyal toksisite potansiyeli vardır (2,10,13) ve selim karaciğer hastalığı olan genç bir hastadaki yararı belirsizdir. Ancak hastanın ileri dönemde bir fibrozu ve/veya sirozu ya da çok aktif bir hastalığı olduğundan (ALT düzeylerinin yükselmesi ve/veya histolojiye dayanarak) kuşulanılırsa, klinik risk yarar değerlendirmesi sonucunda tedaviye başlamak ve tedaviyi gebelik boyunca sürdürmek gerekebilir (2,5,10,12).

Kronik Hepatit B İçin Oral Antiviral Kullanırken Gebe Kalmayı Planlayan Kadınlara Yaklaşım

KHB için antiviral tedavi gören kadınların gebe kalıp kalmayacağı sık karşılaşılan bir sorudur. Bu soru, kullanılmakta olan antiviralin teratojenik bir etkisinin bulunup bulunmadığı ya da antiviral tedavinin gebelik öncesinde kesilmesinin gereklik gerekeceği şeklinde de sorulabilir. Antiviral tedavi sürerken gebe kalmayı planlayan kadınlara, ilacın fetus üzerindeki olası etkileri anlatılmalıdır. Bir başka seçenek de tedavinin gebelikten önce kesilmesidir. Ancak bu durumda, anne açısından tüm riskler, antiviral direnç gelişimi ve hepatik alevlenmeyi de içerecek şekilde anlatılmalıdır (3).

Kronik Hepatit B İçin Oral Antiviral Kullanırken Gebe Kalan Kadınlara Yaklaşım

Antiviral tedavi gören bir kadının beklenmedik biçimde gebe kalması, çetrefil bir duruma yol açar. Bu durumda kul-

lanılan ilaç ya kesilecek ya sürdürülecek ya da gebelikte daha güvenli olan başka bir ilaçla değiştirilecektir (2). İlk trimestrde (1-12. hafta) erkenden başvurursa ve altta yatan ciddi bir karaciğer hastalığı yoksa, tedaviyi kesip yakın izleme almak bir seçenek olabilir (10).

Ancak ikinci (13-28. hafta) ya da üçüncü trimestrde başvuran ve tedaviye başlandığı sıradaki viremi düzeyi yüksek bir hasta söz konusuysa, tedavinin kesilmesiyle viremi başlangıç düzeylerine çıkabilir. Bu durumda vertikal bulaşmasının azaltılması için antiviral tedavinin kesilmemesi gerekecektir (3).

Kronik Hepatit B'li Gebelerin Yönetimi

Gebeliğin kronik HBV enfeksiyonu üzerindeki ya da HBV enfeksiyonunun gebelik üzerindeki etkileri çok iyi bilinmemektedir (2,10,12-14). Kronik HBV enfeksiyonu olan gebelerde östrojen ve progesteron düzeyleri artar ve bu hormonların immünoşüpresif etkileri HBV replikasyonunu artırabilir. Buna karşılık östrojenin atimik erkek farelerde HBV ekspresyonunu baskıladığı da gösterilmiştir. Ayrıca seks steroidlerinin düzeyinin artmasının, karaciğerin sentez, metabolizma ve ekskresyon işlevleri üzerinde olumsuz etkileri de olabilir (22). Annede KHB enfeksiyonunun sonuçlarına ilişkin bir olgu-kontrol çalışmasında HBsAg-pozitif gebelerde gestasyonel diabetes mellitus, doğum öncesi kanama ve erken doğum tehdidi riskinin arttığı gösterilmiş ve bu durumun bu kişilerdeki kronik inflamatuvar durumla ilişkisinin olabileceği ileri sürülmüştür (23). Singapurlu kadınlarda yapılan bir çalışmada kronik HBV enfeksiyonu olan gebelerde peripartum dönemde gerek ALT artışının gerekse spontan HBeAg serokonversiyonunun gebe olmayanlardan daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (24). HBeAg-negatif gebelerdeki HBV DNA düzeylerinin, HBeAg-pozitif olanlardakinden ortalama 6 log daha düşük olduğu ve gebelik sırasında nispeten stabil seyretmekle birlikte %25 kadarında 1 log artış gösterdiği bulunmuştur (25).

KHB, gebe olmayanlarda da önemli bir mortalite nedeni olmakla birlikte; gebelikteki HBV enfeksiyonunda aminotransferazlar, ciddi alevlenmeler olmaksızın, çoğu kez normal düzeylerde seyrederek (6,13). Ancak %45'i bulan bir hızda hepatik alevlenmeler de bildirilmektedir (18). KHB'nin akut alevlenmeleri ağır seyredebilir ve %20-30 gibi fatalite hızlarıyla karşılaştırılabilir (26,27). Gebelerdeki alevlenmeler üçüncü trimestrde ve hatta doğumdan sonraki 6 ay içinde görülür ve immün reaktivasyon sonucunda ortaya çıkması olasıdır (4,7,18,22).

Anne adayı, ideal olarak, antepartum dönemde ya da daha ilk trimestrde, vertikal bulaşma riskine ve bu riski azaltma yollarına ilişkin bilgilendirilmelidir. Böylece tedavi seçeneklerini kadın hastalıkları ve doğum uzmanıyla da birlikte değerlendirmesi için gebeye yeterli zaman bırakılmış olur (5,10). KHB enfeksiyonu olan gebelerdeki hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi için HBeAg/anti-HBe pozitifliğinin, bazal ALT ve HBV DNA düzeylerinin ve başka viral hastalıkların olup olmadığının bilinmesi önemlidir (12). Gebelikte HBV enfeksiyonunun seyriyle ilgili olarak, serum HBV DNA ve ALT düzeyleri, üç ayda bir ve üçüncü trimestrin sonuna doğru, özellikle klinik kötüleşmeye ilişkin herhangi bir belirti ya da laboratuvar bulgusu varsa, daha sık aralıklarla yakından izlenmelidir (22).

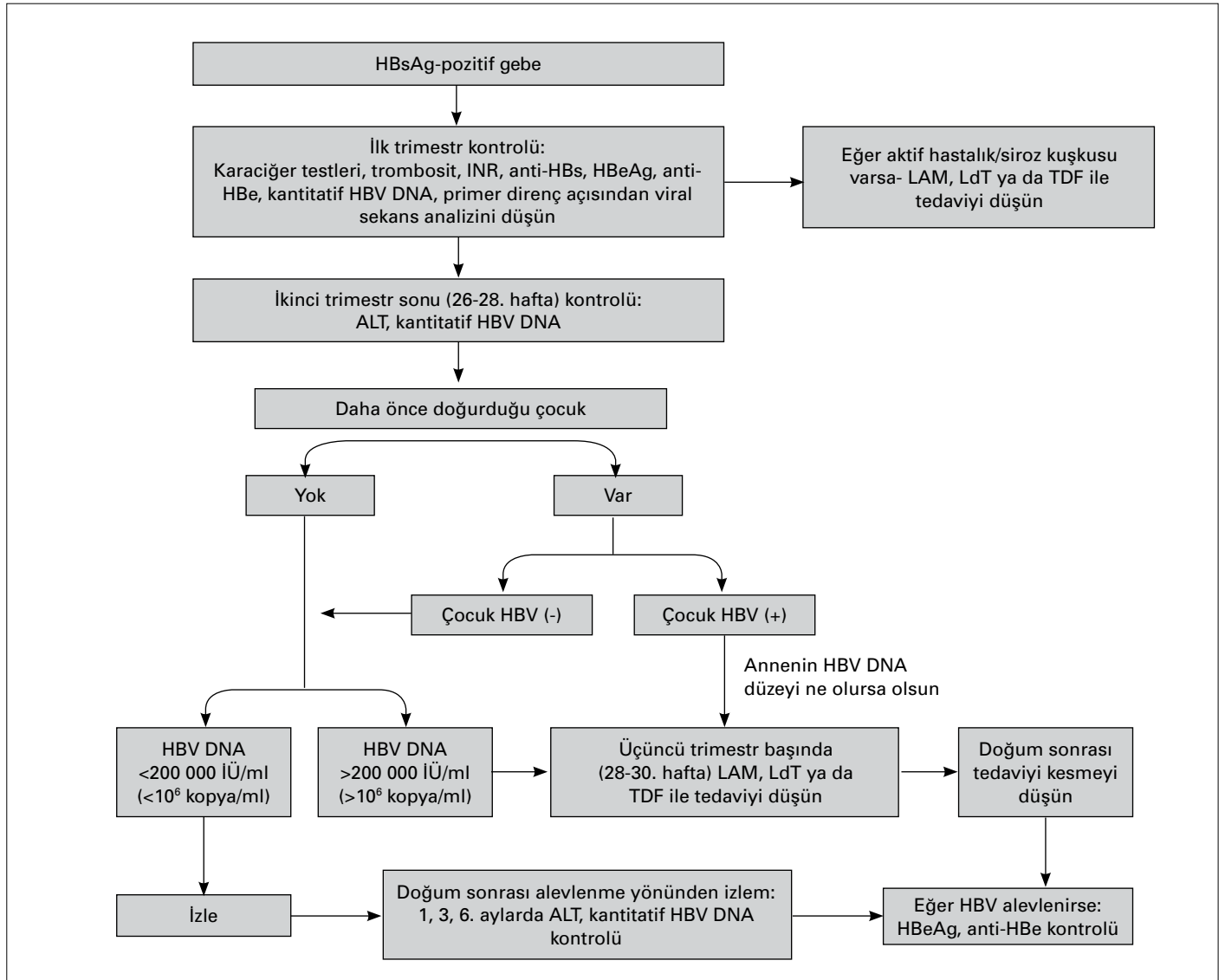
HBV ile enfekte olduğu, gebeliğin ilk trimestrindeyken anlaşılan bir kadında, önce altta yatan karaciğer hastalığının durumunu değerlendirmek gerekir. Eğer hasta, daha sık görüldüğü üzere, hastalığın immün toleran ya da erken dönemdeyse, tedavisi, vertikal bulaşma riskini azaltmak amacıyla üçüncü trimestre ötelenir. Daha önce fark edilmemiş ileri dönemde bir hastalık (ALT ve HBV DNA düzeyleri yüksek ve/veya önemli hepatik fibroz varlığı) söz konusuysa, tedaviye başlanması düşünülebilir (2,3,6,10,12,13,15) (Şekil 1).

Hastalığı stabil, ileri dönemde olmayan ve antiviral tedavisi ertelenen bir gebede, üçüncü trimestrin yaklaşmasıyla birlikte, bu kez yenidoğan açısından perinatal hepatit B riski gündeme gelir. İkinci trimestrin sonlarında HBV DNA düzeyi ölçülerek antiviral tedavi başlanmasının riskleri ve yararları değerlendirilir (15). Gebeliğin üçüncü trimestrinde HBV DNA düzeyi $>10^7$ kopya/ml olan veya önceki gebeliğinde hepatit B'li bebek doğurmuş ve HBV DNA $>10^6$ kopya/ml olanlarda antiviral tedavi başlanmalıdır (6,10,12,15,20). Daha düşük HBV DNA düzeylerinde (10^6 kopya/ml) perinatal bulaşma riski orta derecededir (%3.2); bu risk ilaçla ilişkili doğum defekti riskiyle (%2-3) birlikte değerlendirilmelidir (2,3,6). HBV DNA $<10^6$ kopya/ml düzeylerinde, antiviral tedavi perinatal bulaşmanın önlenmesi için değil, ancak anne adayının varsa ileri dönemdeki hastalığı için düşünülmelidir (12). Daha önce hepatit B'li bebek doğurmuş gebelerin, HBV DNA düzeyleri düşük bile olsa, antiviral tedavi almaları taraftar bulan bir başka yaklaşımdır (3).

İmmün toleran dönemde olan ve vertikal bulaşmayı engellemek için gebeliğin üçüncü trimestrinde başlanan antiviral tedavinin sonlanma zamanı konusunda kesin veriler yoktur. Yayımlanmış çalışmalarda tedavi doğumdan hemen sonra ya da doğumdan sonraki bir ay içinde kesilmiştir. Pratikte tedavi çoğu kez doğum sonrası altıncı aya dek sürdürülmektedir (3). Gebeliği sırasında KHB tanısı konmuş ve yüksek HBV DNA, yüksek ALT değerleri gibi bulguları nedeniyle tedavi başlanan gebelerde, doğum sonrasında karaciğer biyopsisi sonucuna göre tedavinin devamına ya da kesilmesine karar verilmesi önerilir (13). Anne, tedavi kesilmesi sonrasında, anekdot şeklindeki veriler nedeniyle de olsa, hepatik alevlenme açısından en az altı ay boyunca ALT ve HBV DNA düzeylerine bakılarak yakından izlenmelidir (3,6,10,15).

Hastaların tedavi başlangıcından 4-6 hafta sonra ve her 12 haftada bir HBV DNA, ALT ve kreatinin düzeyleri ölçülmelidir. HBV DNA belirlenemeyecek düzeye inen HBeAg-pozitif hastalarda anti-HBe serokonversiyonu olursa, antiviral tedavi 12 ay daha verildikten sonra kesilebilir (5). Uzun süreli nükleozid analogu kullanan gebelerde, üçüncü trimestrde, mitokondriyal toksisiteyle ilişkili laktik asidoz/hepatik steatoz sendromu yönünden, karaciğer enzimleri ve elektrolitleri daha sık kontrol edilmelidir (28).

Üçüncü trimestrde uygulanan antiviral tedavi, postpartum alevlenmeleri önlemeyebilir. Alevlenmeler, annenin yaşı, fetüslerin sayısı, HBeAg serokonversiyonu ve prekor ya da bazal-kor promoter mutasyonlarının varlığıyla bir bağlantı da göstermez. Bu nedenle HBsAg-pozitif anneler doğumdan sonra da dikkatle izlenmelidir (18). Bu amaçla doğumdan sonraki birinci, üçüncü ve altıncı ayda ALT ve HBV DNA düzeyleri kontrol edilmelidir. Bir hepatit alevlenmesinden sonra HBeAg serokonversiyonu ve anti-HBe pozitifliği gelişebilir (3,12).



Şekil 1. Gebelikte kronik hepatit B yönetimi algoritmi (3).

KHB'nin antiviral tedavisindeki temel amaçlar, HBV DNA'yı baskılamak, HBsAg'yi negatifleştirmek, anti-HBs oluşumunu sağlamak, karaciğerdeki inflamasyonu ve fibrozu gericiletmek; dolayısıyla siroz, karaciğer kanseri ve ölüm gibi ileri dönem komplikasyonları engellemektir. Günümüzde KHB tedavisinde kullanılacak yedi antiviral seçeneği vardır (2-4,29). Doğurganlık çağında olan kadın hastalarda antiviral tedavi seçenekleri değerlendirilirken, ilacın antiviral etkinliği, direnç gelişmesi potansiyeli, tedavi süresi ve maliyeti gibi birçok önemli parametrenin yanı sıra gebelikteki kullanımının güvenli olup olmadığı da mutlaka göz önüne alınmalıdır (3,4,10).

Food and Drug Administration (FDA), ilaçların gebelikte kullanıldıkları takdirde fetus için saptanan risklerini Gebelik Kategorisi A, B, C, D ve X olarak göstermiştir. Oral antiviraller arasında lamivudin (LAM), adefovir (ADV), entekavir (ETV), telbivudin (LdT) ve tenofovir (TDF)'den yalnız ikisi (LdT ve TDF) FDA Gebelik Kategorisi B; diğerleri ise FDA Gebelik Kategorisi C'dir. Interferonun gelişmekte olan fetus üzerinde an-

tiproliferatif etkileri nedeniyle, gerek standard gerekse pegile interferon, gebelikte kontraindikedir (FDA Gebelik Kategorisi X) (1,2,4,6,10,12,13,15,21,25).

LAM ve TDF'nin insan immün yetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonunda da kullanılan ilaçlar olması, HIV-pozitif gebelerdeki güvenilirliklerine ilişkin geniş klinik gözlemlerde bulunmasına olanak vermiştir (4). LAM, tavşanlar için ilk trimesterde çok toksik olmakla birlikte, yaygın kullanımı sonucunda insanlarda teratojenik etkisi gözlenmemiştir (2). Güvenirlik verilerini yeniden değerlendiren National Institutes of Health (NIH), LAM'ı Gebelik Kategorisi B'ye yükseltmiştir (12). LdT, Gebelik Kategorisi B derecesini hayvan deneyleriyle almıştır ve gebe insan verisi az sayıdadır (15,21). ETV'nin, HBV'nin vertikal bulaşması üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir veri yoktur. Hayvan deneylerinde belirgin karsinojenite potansiyeli saptanması nedeniyle ETV'nin gebelerde kullanılması önerilmemektedir (29).

Gönlüllüğe dayalı prospektif ve gözlemsel bir veritabanı olan Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) de gebelikteki

HBV tedavisinin güvenilirliğine ilişkin bir başka veri kaynağını oluşturmaktadır (1-4,6,10,13,29). Bu kayıt sisteminde, antiviral kullanan HBV ve HIV enfeksiyonu olan gebe kadınlardan doğan bebeklerdeki konjenital anomalilerle ilgili veriler toplanmaktadır. APR verilerinin çoğu LAM ve TDF ile ilgilidir. Ocak 2013 itibarıyla sunulan son veriler değerlendirildiğinde, LAM'ın birinci trimesterde kullanıldığı 4273 canlı doğumun 135 (%3.2)'inde ve ikinci ya da üçüncü trimesterde kullanıldığı 6989 canlı doğumun 198 (%2.8)'inde; TDF'nin de birinci trimesterde kullanıldığı 1800 canlı doğumun 42 (%2.3)'ünde ve ikinci ya da üçüncü trimesterde kullanıldığı 894 canlı doğumun 20 (%2.2)'inde anomali saptanmıştır. İleride ortaya çıkabilecek kardiyak ya da nörolojik gelişimsel anomaliler gözardı edilirse, her iki antivirale doğum sırasında saptanan teratojenite hızları, genel popülasyonda görülen teratojenite hızlarına benzerdir (30).

Antiviral tedaviyle annenin viral yükü (HBV DNA $<10^6$ kopya/ml altına) düşürüldüğünde bulaşma etkili bir şekilde önlenilebilir (20). Vertikal bulaşmayı önlemek için gebeliğin erken döneminde tedavi verilmesini destekleyecek yeterli veri yoktur. Randomize kontrollü 15 çalışmayı inceleyen bir meta-analizin sonuçlarına göre, yüksek viremi olan gebelerde, gebeliğin 28. haftasından itibaren verilen LAM tedavisi, bebeğe HBV bulaşmasını etkin bir şekilde önlemektedir (31). Prospektif açık bir çalışmada HBeAg-pozitif ve HBV DNA $>7 \log_{10}$ kopya/ml olan gebelere, gebeliğin 20-32. haftasında verilmeye başlanan LdT de vertikal bulaşmayı önlemiştir; antiviral verilmeyen annelerin bebeklerinde postnatal immünoprofilaksiye karşı vertikal bulaşma hızı %8 olarak bulunmuştur (32). Gebeliğin üçüncü trimesterinde TDF ile tedavi edilen HBeAg-pozitif ve yüksek düzeyde viremik ($>10^6$ kopya/ml) kadınların hiçbirinde immünoprofilaksi başarısızlığı görülmemiştir (33).

Antiviral tedaviye başlandığı sıradaki altta yatan karaciğer hastalığı, tedavinin sürdürülmesini gerektiriyorsa; gebelik boyunca kullanılacak uzun süreli bir tedavi seçeneği, gerek HIV-pozitif hastalarda edinilen güvenilirlik verileri, gerekse antiviral direnç riskinin çok düşük olması nedeniyle, TDF olabilir (1,5,6,18).

Oral antiviral tedavi kullanırken gebe kalanlarda ve gebe kalmayı planlayanlarda tedavinin gebelik kategorisi B grubu olan ilaçlarla sürdürülmesi önerilir. TDF, LAM veya LdT kullanılıyorsa, tedavi aynı ilaçlarla sürdürülebilir (2,10,18,21,29). İnterferon, ETV ya da ADV alanlarda, gerek potensinin ve genetik bariyerinin yüksek olması, gerekse güvenli olduğuna ilişkin veriler nedeniyle TDF'ye geçilmelidir (2,5,10).

Emzirme Dönemindeki Kronik Hepatit B'li Kadınların Yönetimi

Doğum sonrası tedaviyi kesme kararını etkileyen faktörlerden biri de annenin emzirme isteğidir (3). Antiviral ilaç kullanmayan KHB'li anneler bebeklerini emzirebilir (1-6).

LAM, anne sütünde serumdan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur; süt/plazma oranı 2.56 olarak belirlenmiştir. Bebeğin emdiği hacimle birlikte değerlendirildiğinde, bu yoldan maruz kalınan ilacın ihmal edilebilir miktarda olduğu bildirilmiştir (29). TDF'nin süte geçişiyle ilgili yeterli insan çalışması yoktur. Hint şebeklerinde (*Macaca mulatta*) yapılan

çalışmada TDF'nin süte geçtiği; ancak doruk konsantrasyonunun serumda belirlenenin %2-4'ü, eği altında kalan alanın ise serumdakinin yaklaşık %20'si olduğu bulunmuştur. Bu küçük miktardaki ilacın, infekte bebeklerde direncin seçilmesine olanak vermeyeceği, bu durumun da daha sonrası için TDF'nin bir tedavi seçeneği olarak kalmasını sağlayacağı belirtilmiştir (34).

Antiviral tedavi altındayken emzirmenin güvenilirliği belirsizdir. Bu nedenle antiviral tedavi almakta olan ya da ilaca başlanması gereken kadınların emzirmelerinin uygun olmadığı bildirilmesi doğru olacaktır (1,3,10,12-15,18,29).

Sirozu Olan Kronik Hepatit B'li Gebelerin Yönetimi

Gebelikte HBV ile ilişkili en yüksek dekompanasyon riski, altta yatan sirozu olan kadınlar için söz konusudur (13). Bu gruptaki hastalarda gestasyonel hipertansiyon, plasentanın erken ayrılması ve peripartum kanama gibi anneyi ilgilendiren komplikasyonlar daha sıktır. Sirozu olan annelerin bebeklerinde prematürite ve büyüme geriliği oranları daha yüksektir. Retrospektif bir çalışmada sirozlu 399 anneden %15'inde dekompanasyon ortaya çıkmış; anneler için %1.8, fetus için %5.2 mortalite riski bulunmuştur (35). Sirozu olan annelerde gerek gebelik sırasında gerekse doğumdan sonra antiviral tedavinin kesilmesi, ağır alevlenmelerle sonuçlanabilir. Bu nedenle sirozu olan annelerde gebelik sırasında antiviral tedaviye başlanması (ya da tedavi görüyorlarsa sürdürülmesi) ve yakından izlenmeleri gerekir (5).

Kronik Hepatit B'li Gebelerde Oral Antiviral İlaç Direnci

KHB'nin nükleoz(t)id analoglarıyla tedavisinde, özellikle uzun dönemde gelişen ilaç direnci, önemli bir sorundur. Bunun en önemli nedeni HBV polimeraz genindeki (*pol*) mutasyonlardır. Bu mutasyonlar ya ilaca yanıtızlığa yol açar (primer ilaç direnci mutasyonları) ya da dirençli HBV varyantlarının azalmış olan replikasyon kapasitesini artırır (kompansatuar mutasyonlar). Öte yandan, HBV'nin viral kinetiği nedeniyle KHB'li hiç tedavi almamış (naif) bireylerde de nükleoz(t)id analoglarıyla ilişkili mutasyonlar ortaya çıkabilmektedir (36).

Bir çember biçiminde olan HBV genomundaki düzenlemenin sonucu olarak, revers transkriptaz enzimini kodlayan polimeraz geni (*pol*) ile HBsAg'yi kodlayan yüzey geni (*S*) çakışma gösterir. Bir bakıma, antiviral tedavinin hedefini kodlayan genle, aşının oluşturduğu antikorların hedefini kodlayan gen, üst üste gelmiştir. KHB enfeksiyonunun nükleoz(t)id analoguyla tedavisi sırasında polimeraz geni birtakım mutasyonlara uğrarsa, bu mutasyonlar aynı zamanda HBsAg'nin "a" determinantında da değişikliklere neden olur. Bunun sonucu olarak, HBV aşısı uygulamasıyla oluşturulacak antikorlar, değişikliğe uğramış bu determinanta karşı bir nötralizasyon sağlamayabilir ve beklenen bağışıklık gelişmeyebilir. Üstelik genomdaki değişiklikler kalıcı olabilen dirençli HBV suşları, kişiden kişiye aktarılabilir. LAM'ın tedavide uzun yıllar yaygın olarak kullanılmasının, HBsAg değişikliği gösteren mutantların ortaya çıkmasına yol açabileceği ileri sürülmüştür. "Antiviral drug-associated potential vaccine escape mutant" (ADAPVEM) şeklinde adlandırılan bu mutantlar, gerek yerel

gerek küresel hepatit B başışıklama programları için risk oluşturabilir (37).

Gebelerde KHB tedavisinde en geniş deneyim LAM ile elde edilmekle birlikte, FDA sınıflandırması, viral direnç gelişimine ilişkin kaygılar ve potensinin düşük oluşu, bu ilacın ciddi dezavantajlarıdır (10,13,29). Ucuz bir seçenek olarak KHB tedavisinde yaygın biçimde kullanılan LAM, ülkemizde HBV DNA $<10^7$ Ü/ml olan bireylerde başlangıç tedavisi için zorunlu seçeneklerden biri olabilmektedir. Ülkemizdeki veriler, KHB'nin tüm klinik fazlarında ADAPVEM'lerin oluştuğunu ve bunun belirgin bir şekilde LAM tedavisi altındaki olgularla ilişkili olduğunu göstermektedir (38). Avustralya'da yapılan bir çalışmada ise perinatal bulaşmayı önlemek üzere üçüncü trimesterde LAM verilen yüksek düzeyde viremik (HBV DNA $>10^8$ Ü/ml) KHB'li gebelerde, hem kısa tedavi süresine karşın gelişen, hem de önceden var olan primer LAM direnci saptanmıştır (39). Tüm viral varyantları baskılayacak ve böylece ilaca dirençli suşların seçilmesini önleyecek bir antiviral tedavi uygulanması, KHB'li gebeler için de uygun bir yaklaşım olacaktır (10,13). Bu durumda, TDF gibi direnç gelişmesi riski düşük olan ajanların, daha yararlı olmaları beklenir. TDF tedavisinin HBV ile infekte gebelerdeki vertikal bulaşmanın azaltılmasındaki etkisini değerlendiren yayınlar az olmakla birlikte, TDF kullanan HIV ile infekte gebelerdeki çalışmalarda önemli güvenilirlik verileri elde edilmiştir (3,4,29).

Kaynaklar

- Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(5): 452-9. [CrossRef]
- Borgia G, Carleo MA, Gaeta GB, Gentile I. Hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(34): 4677-83. [CrossRef]
- Bzowej NH. Optimal management of the hepatitis B patient who desires pregnancy or is pregnant. *Curr Hepat Rep*. 2012; 11(2): 82-9. [CrossRef]
- Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, Sasadeusz J. Chronic hepatitis B infection and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2012; 67(1): 37-44. [CrossRef]
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012; 57(1): 167-85.
- Yogeswaran K, Fung SK. Chronic hepatitis B in pregnancy: unique challenges and opportunities. *Korean J Hepatol*. 2011; 17(1): 1-8. [CrossRef]
- Tran TT. Hepatitis B and pregnancy. *Curr Hepat Rep*. 2009; 8(3): 91-5. [CrossRef]
- Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, Moyer LA, Bell BP, Alter MJ; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2005; 54(RR-16):1-31.
- Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(40): 5042-6. [CrossRef]
- Petersen J. HBV treatment and pregnancy. *J Hepatol*. 2011; 55(6): 1171-3. [CrossRef]
- Saltoğlu N. *Gebelerde Hepatit B Prevalansı ve Kronik Hepatit B Enfeksiyonlu Anneden Doğan Bebeklerde Immunizasyon* [Uzmanlık Tezi]. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 1992.
- Han GR, Xu CL, Zhao W, Yang YF. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(33): 4517-21. [CrossRef]
- Degli Esposti S, Shah D. Hepatitis B in pregnancy: challenges and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011; 40(2):355-72. [CrossRef]
- Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int*. 2009; 29(Suppl. 1): 133-9. [CrossRef]
- Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(Suppl. 3): S25-9. [CrossRef]
- Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2005; 115(2): 496-506. [CrossRef]
- Zheng Y, Lu Y, Ye Q, et al. Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? A meta analysis. *BMC Public Health*. 2011; 11: 502. [CrossRef]
- Rapti IN, Hadziyannis SJ. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5(3): 323-39. [CrossRef]
- Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust*. 2009; 190(9): 489-92.
- 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): e18-25. [CrossRef]
- Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*. 2008; 2: 263-83. [CrossRef]
- Nguyen G, Garcia RT, Nguyen N, Trinh H, Keeffe EB, Nguyen MH. Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29(7): 755-64. [CrossRef]
- Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol*. 2005; 43(5): 771-5. [CrossRef]
- Tan HH, Lui HF, Chow WC. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy. *Hepatol Int*. 2008; 2(3): 370-5. [CrossRef]
- Söderström A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35(11-12): 814-9. [CrossRef]
- Brost S, Schnitzler P, Stremmel W, Eisenbach C. Entecavir as treatment for reactivation of hepatitis B in immunosuppressed patients. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(43): 5447-51. [CrossRef]
- Kakogawa J, Sakurabashi A, Sadatsuki M, Gomibuchi H, Minoura S. Chronic hepatitis B infection in pregnancy illustrated by a case of successful treatment with entecavir. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284(6):1595-6. [CrossRef]
- Mofenson LM; Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Public Health Service Task Force. U.S. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-18):1-38.
- Giles M, Visvanathan K, Sasadeusz J. Antiviral therapy for hepatitis B infection during pregnancy and breastfeeding. *Antivir Ther*. 2011; 16(5): 621-8. [CrossRef]
- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2013 [Internet]. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center [erişim 14 Haziran 2013]. www.APRRegistry.com.
- Han L, Zhang HW, Xie J-X, Zhang Q, Wang H-Y, C Guang-Wen. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child

- transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(38): 4321-33. [\[CrossRef\]](#)
32. Han GR, Cao MK, Zhao W, *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. [\[CrossRef\]](#)
 33. Pan CQ, Mi LJ, Bunchorntavakul C, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(9): 2423-9. [\[CrossRef\]](#)
 34. Van Rompay KK, Hamilton M, Kearney B, Bischofberger N. Pharmacokinetics of tenofovir in breast milk of lactating rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(5): 2093-4. [\[CrossRef\]](#)
 35. Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int.* 2010;30(2): 275-83. [\[CrossRef\]](#)
 36. Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: mechanisms, detection and interpretation. *J Hepatol.* 2006; 44(3): 593-606. [\[CrossRef\]](#)
 37. Clements CJ, Coghlan B, Creati M, Locarnini S, Tedder RS, Torresi J. Global control of hepatitis B virus: does treatment-induced antigenic change affect immunization? *Bull World Health Organ.* 2010; 88(1): 66-73. [\[CrossRef\]](#)
 38. Sayan M, Akhan SÇ. Antiviral drug-associated potential vaccine-escape hepatitis B virus mutants in Turkish patients with chronic hepatitis B. *Int J Infect Dis.* 2011; 15(10): 722-6. [\[CrossRef\]](#)
 39. Ayres A, Yuen L, Manoharan S, *et al.* Lamivudine in late pregnancy for prevention of HBV transmission: effectiveness and detection of antiviral resistance [Abstract]. *J Hepatol.* 2011; 54(Suppl. 1): 295-6. [\[CrossRef\]](#)