

# In Vitro Fertilizasyon Sırasında Hepatit B Virusu DNA Alevlenmesi

## Hepatit B Virus DNA Flare During In Vitro Fertilization

Müge Toygar-Deniz<sup>1</sup> , Sıla Akhan<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Kocaeli Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye; <sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

### ÖZET

Günümüzde hepatit B tedavisinde potent antiviraller kullanılmaktadır. Bu olgu sunumunda hepatit B virusu (HBV) viral yükü baskılanan ancak *in vitro* fertilizasyon (IVF) tedavisi sırasında viral alevlenme gözlenen bir hasta sunuldu. Otuz sekiz yaşındaki kadın hasta kronik hepatit B nedeniyle tenofovir disoproksil fumarat kullanmaktaydı. Kontrollerinde sürekli HBV DNA negatif iken IVF tedavisi aldığı dönemde HBV DNA'nın yükseldiği saptandı. Hepatit B ekstrahepatik birçok dokudan izole edilebilir. Özellikle over dokusunda saptanması vertikal geçiş için risk oluşturmaktadır. Her ne kadar virus yükü baskılansa da over stimülasyonunda viral replikasyonun artması muhtemeldir. Vertikal geçişi önlemek için özellikle stimulan hormonların kullanıldığı dönemde HBV DNA'yı sık kontrol etmek önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** kronik hepatit B, HBV alevlenmesi, IVF

### ABSTRACT

Potent antivirals are used for the treatment of hepatitis B infection. A 38-year-old female patient whose hepatitis B virus (HBV) viral load was suppressed under tenofovir disoproxil fumarate treatment but had a viral flare during *in vitro* fertilization (IVF) treatment is presented. Although HBV DNA was negative continuously in the controls, an increase in HBV DNA was observed during IVF treatment. Hepatitis B has been isolated from many extrahepatic tissues. Ovarian stimulation is likely to increase viral replication. Therefore, it is essential to check HBV DNA periodically to prevent vertical transmission.

**Keywords:** chronic hepatitis B, HBV flare, IVF

### GİRİŞ

Kronik hepatit B, siroz ve karaciğer kanserine yol açabilen küresel bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde yaklaşık 400 milyon kişinin kronik hepatit B hastası olduğu tahmin edilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün hepatit B surveyansına göre ülkemiz %2-8 oranıyla orta endemik bölgeler arasındadır (2).

Günümüzde, kronik hepatit B tedavisinde daha potent ve daha az yan etkili ilaçlar kullanılmaktadır. En ideal tedavi sonlanım noktası hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) kaybı ve anti-HBs serokonversiyonu olmakla birlikte kabul edilebilir sonlanım viral yükü baskılamaktır (3). Böylece hepatit B'nin neden olduğu siroz, karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanseri gibi komplikasyonlar önenebilir.

Hepatit B, hepatotropik bir virus olsa da ekstrahepatik birçok dokudan izole edilmiştir. Pankreas, böbrek, deri, periferik kan mononükleer hücreleri, lenf nodları, dalak, kemik iliği, kolon, mide, testis ve overde HBsAg saptanmıştır (4, 5). Özellikle over dokusunda saptanması vertikal geçiş için risk oluşturmaktadır (6). İnfertilite ile başvuran çiftlere bu nedenle *in vitro* fertilizasyon (IVF) öncesinde hepatit B seroloji taraması yapılmaktadır.

Bu olgu sunumunda; HBeAg pozitif kronik hepatit B nedeniyle antiviral tedavi başlanan ve hepatit B virusu (HBV) viral yükü baskılanan ancak IVF tedavisi sırasında viral alevlenme gözlenen bir hasta sunuldu.

### OLGU

Otuz sekiz yaşında kadın hasta 2016 yılında kronik hepatit B tanısı aldı. Serolojik olarak HBsAg, anti-HBc IgG, HBeAg değerleri pozitif iken anti-HBs ve anti-HBe değeri negatif idi. Tedavinin başlangıcında bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde; alanin aminotransferaz (ALT) 46 U/ml ve aspartat aminotransferaz (AST) 67 U/ml olarak saptandı. Karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükseklik ve aile öyküsü olması nedeniyle yapılan karaciğer biyopsisinde; histolojik

Cite this article as: Toygar-Deniz M, Akhan S. [Hepatit B virus DNA flare during in vitro fertilization]. Klimik Derg. 2022;35(4):270-2.

Turkish. Sorumlu Yazar / Correspondence: Müge Toygar-Deniz, E-posta / E-mail: muggedeniz90@gmail.com, Gelis / Received:

08 Şubat / February 2022, Kabul / Accepted: 28 Nisan / April 2022, Yayın Tarihi / Published Date: 26 Aralık / December 2022,

DOI: 10.36519/kd.2022.421

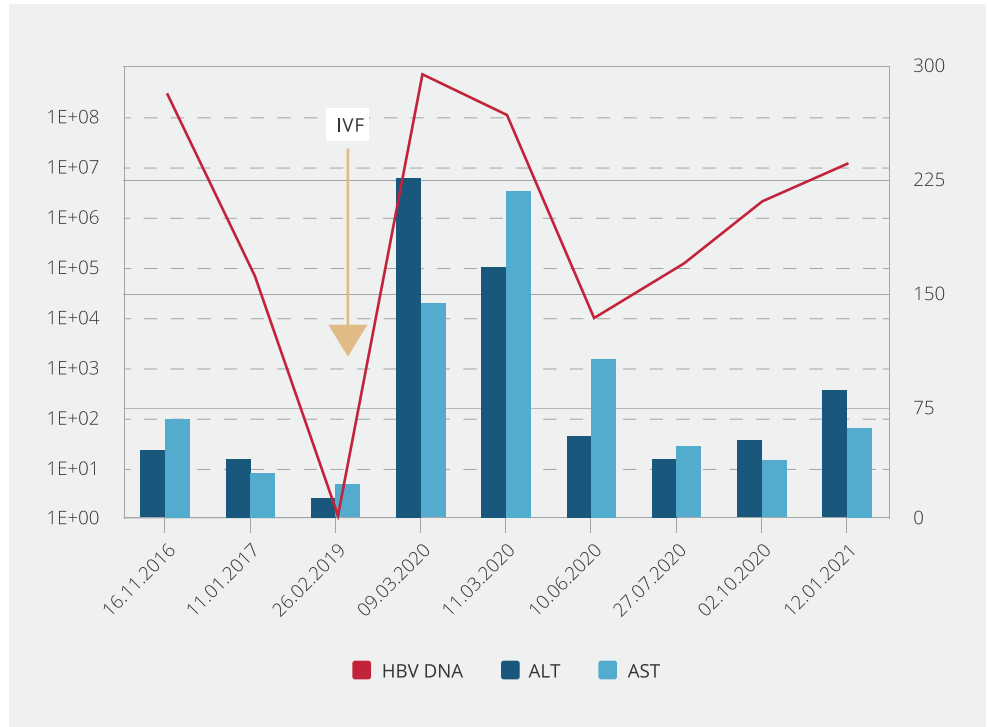
aktivite indeksi (HAİ) 8 ve fibrosis-4 (FİB-4) skoru 3 olarak sonuçlandı. Hastaya tenofovir disoproksil fumarat tedavisi başlandı. İki ay sonra HBV DNA düzeyi baskılandı ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlara geldi. Aynı tedaviye devam eden hastanın kontrollerinde HBV DNA negatif iken 2020 yılında 630 000 000 IU/ml saptanması üzerine istenen HBV ilaç direnç analizinde ilaç gruplarına direnç saptanmadı. Anti-HCV, anti-HIV, anti-HDV IgM ve IgG, anti-HAV IgM ve HDV RNA negatif saptandı. Hasta tedaviye uyumlu olup kontrollerine düzenli gelmekteydi. Tenofovir disoproksil fumarat tedavisi kesilerek entekavir başlandı. Çekilen batin manyetik rezonans (MR) sonucunda herhangi bir patoloji saptanmadı. Malignite olasılığını dışlamak için çekilen pozitron emisyon tomografisi de normaldi. Ancak entekavirin, HBV DNA düzeyini baskılayamaması nedeniyle tedaviye tenofovir alafenamid eklendi. Hastanın karaciğer fonksiyon testleri ve HBV DNA düzeyinin zaman içindeki seyri Şekil 1'de gösterildi.

İki kere daha HBV ilaç direnç analizi yapıldı ancak direnç saptanmadı. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde, Haziran 2019'da IVF tedavisi için; koriogonadotropin alfa, follitropin alfa, setrorelis ve triptorelin asetat hormon preparatları aldığı öğrenildi.

## İRDELEME

Ülkemizde hepatit B seroprevalansının %2-8 olduğu göz önüne alındığında infertilite için başvuran çiftlerde de hepatit B'ye sıkça rastlanmaktadır (7). Hepatit B serolojisini; IVF tedavisi öncesi taramak hem maternal geçişi engellemek hem de oositleri ayrı yerlerde saklayıp çapraz bulaşmayı önlemek açısından önem arz etmektedir. Maternal geçişi engellemek için kronik hepatit B taşıyıcılarında, viral yükü baskılayarak hamilelik planlamak önemlidir. Ancak ülkemizde, Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre antiviral tedavi uygulanabilmesi için hastaların HBV viral yükü >2000 ve/veya HAİ ≥6, fibrozis ≥2 olmalıdır (8). Bu nedenle çoğu hepatit B taşıyıcısı antiviral tedavi almadan tüp bebek işlemlerine başlamaktadır.

Öte yandan her ne kadar virus yükü baskılandıkça da IVF tedavisi sırasında olan over stimülasyonunda viral replikasyonun artması muhtemeldir (9). Bu da vertikal geçişi artırabilecek diğer bir nedendir. Mak ve arkadaşları (10), 64 hepatit B taşıyıcısı kadında, oosit alımı sırasında aspire edilen foliküler sıvıda HBV DNA'yı ölçmüş ve bunun serum HBV DNA düzeyi ile korele olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde Hu ve arkadaşlarının (11) çalışmasında da, serum HBV DNA düzeyleri ile korele olarak over dokusunda HBV replikasyonu olduğu bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada, serum HBV DNA ≥10<sup>6</sup> kopya/ml ise oositlerin %17'sinde, serum HBV DNA <10<sup>6</sup> kopya/ml ise oositlerin %5.4'ünde HBV DNA pozitif saptanmıştır. Her ne kadar doğumda hepatit B aşısı ve immünglobulin uygulansa da %3 oranında vertikal geçiş için rezidüel risk bulunmaktadır; hepatit B doğumda alındığında kronikleşme oranı da artmaktadır (12).



Şekil 1. HBV DNA, ALT ve AST Düzeylerinin Seyri

Olgumuzda üç kere direnç testi yapılmış olup herhangi bir antiviral ajana direnç saptanmadı. Tedavisini düzenli olarak takip eden hastada, koinfeksiyon veya eşlik eden malignite olasılığı da dışlandı. Bu durumda tıpkı over folikül sıvısında olduğu gibi serumda da viral replikasyonun verilen stimulan hormonlar nedeniyle arttığı düşünülebilir.

Sonuç olarak; kronik hepatit B hastalarında halk sağlığı açısından, viral yükü özellikle doğurganlık çağında ve infertilite tedavisi sırasında yakından takip etmek önemlidir.

### Hasta Onamı

Hastadan tıbbi bilgilerinin yayımlanması için yazılı onam formu alınmıştır.

### Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

### Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – S.A.; Tasarım – S.A.; Denetleme – S.A.; Malzemeler/Hastalar – S.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme – M.T.D.; Analiz ve/veya Yorum – M.T.D.; Literatür Taraması – M.T.D.; Makale Yazımı – M.T.D.; Eleştirel İnceleme – S.A.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

### Sunulan Bilimsel Etkinlik

26-30 Mayıs 2021 tarihinde gerçekleştirilen 21. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546-55. [CrossRef]
2. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1020-6. [CrossRef]
3. Türkiye viral hepatitler tanı ve tedavi kılavuzu [İnternet]. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği. [erişim 08 Nisan 2022]. <https://www.vhsd.org/tr/tu-rkiye-viral-hepatitler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7-p>
4. Dejean A, Lugassy C, Zafrani S, Tiollais P, Brechot C. Detection of hepatitis B virus DNA in pancreas, kidney and skin of two human carriers of the virus. *J Gen Virol*. 1984;65 ( Pt 3):651-5. [CrossRef]
5. Umeda M, Marusawa H, Seno H, et al. Hepatitis B virus infection in lymphatic tissues in inactive hepatitis B carriers. *J Hepatol*. 2005;42(6):806-12. [CrossRef]
6. Yu MM, Gu XJ, Xia Y, et al. Relationship between HBV cccDNA expression in the human ovary and vertical transmission of HBV. *Epidemiol Infect*. 2012;140(8):1454-60. [CrossRef]
7. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies [İnternet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [erişim 08 Nisan 2022]. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/TER\\_100914\\_Hep\\_B\\_C%20\\_EU\\_neighbourhood.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20_EU_neighbourhood.pdf)
8. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği [İnternet]. Ankara: Mevzuat Bilgi Sistemi. [erişim 08 Nisan 2022]. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=17229&MevzuatTur=9&MevzuatTertip=5>
9. Jin Y, Ye F, Shi J, et al. Hepatitis B virus infection and replication in primary cultured human granulosa cells. *Arch Virol*. 2011;156(1):1-7. [CrossRef]
10. Mak JSM, Lao TT, Leung MBW, et al. Ovarian HBV replication following ovulation induction in female hepatitis B carriers undergoing IVF treatment: A prospective observational study. *J Viral Hepat*. 2020;27(2):110-7. [CrossRef]
11. Hu XL, Zhou XP, Qian YL, Wu GY, Ye YH, Zhu YM. The presence and expression of the hepatitis B virus in human oocytes and embryos. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1860-7. [CrossRef]
12. Gentile I, Borgia G. Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions. *Int J Womens Health*. 2014;6:605-11. [CrossRef]