

Tenofovir Tedavisinin Kesilmesinden Sonra Hepatik Alevlenmenin Görüldüğü Gebe Hepatit B Olgusu

Case of Pregnant Hepatitis B Presenting with Hepatic Exacerbation After Cessation of Tenofovir Treatment

Yeliz ÖZEN¹

¹ Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Manisa, Türkiye

ÖZET

Gebelerde kronik hepatit B prevalansı genel popülasyon ile aynıdır. Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu olan anneden bebeğe infeksiyonun geçişi, intrauterin dönemde, doğum anında veya doğum sonrasında olabilir. HBV-DNA düzeyi $> 10^7$ kopya/mL olan veya önceki gebeliğinde hepatit B'li bebek doğurmuş ve HBV-DNA $> 10^6$ kopya/mL olanlarda son trimesterde perinatal veya intrauterin geçişi önlemek için lamivudin, telbivudin veya tenofovir başlanmalıdır. Doğumu takiben bebeğe pasif ve aktif bağışıklama için hepatit B immünglobulini ve HBV aşılması yapılmalıdır. Kronik HBV'li gebelerde gebelik sırasında ve postpartum dönemde infeksiyonun alevlenme riski vardır. Gebelik bitiminde antiviral tedavisi kesilenler veya inaktif HBV infeksiyonu olup ilaçsız izlemde olan hastalar gebelikleri sırasında, üç ayda bir ve doğumdan sonra altı ay boyunca alevlenme riski açısından yakın takip edilmelidir. Burada, gebelik başlangıcında antiviral tedavisi kesilen ve takipte hepatik alevlenme ile seyreden gebe hepatit B olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; Hepatit B; Tenofovir

SUMMARY

Case of Pregnant Hepatitis B Presenting with Hepatic Exacerbation After Cessation of Tenofovir Treatment

Yeliz ÖZEN¹

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Manisa Merkezefendi State Hospital, Manisa, Turkey

The prevalence of chronic hepatitis B in pregnant women is the same as the general population. The transmission of HBV infection from mother to infant may be intrauterine, at the time of delivery or after delivery. Lamivudine, telbivudine, or tenofovir should be started to prevent perinatal or intrauterine passage in the last trimester in patients with viral load $> 10^7$ copy/mL or patients with viral load $> 10^6$ copy/mL and had a baby with hepatitis B in previous birth. Active and passive immunoprophylaxis should be given to the newborn

soon after birth. There is a risk of infection exacerbation during pregnancy and in the postpartum period. Pregnant women should be followed closely for HBV flares every three months during pregnancy and for six months after birth. This study aimed to report a case of pregnant woman whose antiviral therapy was stopped at the beginning of pregnancy and who had hepatic exacerbation in the follow-up after delivery.

Key Words: Pregnancy; Hepatitis B; Tenofovir

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) *Hepadnaviridae* ailesinden çift zincirli bir DNA virüsüdür. Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %5'inde kronik HBV enfeksiyonu vardır ve yaklaşık olarak her yıl 600.000 kişi HBV enfeksiyonu ve ilgili komplikasyonlar nedeniyle yaşamını kaybetmektedir. Kronik HBV prevalansı bölgeden bölgeye değişmektedir. Düşük endemisite bölgeleri (HBsAg < %2) Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda; orta endemisite bölgeleri (HBsAg %2-7) Japonya, Orta Asya, İsrail, Doğu ve Güney Avrupa, Orta ve Güney Amerika; yüksek endemisite bölgeleri (HBsAg ≥ %8) Güneydoğu Asya, Çin, Haiti ve Dominik Cumhuriyeti, Grönland ve Afrika'dır. HBV'nin başlıca bulaşma yolları virüs ile enfekte kan ya da vücut sıvılarıyla parenteral temas, cinsel temas ve enfekte anneden yenidoğana bulaşma şeklindedir. Enfeksiyonun kronikleşme riski, enfeksiyonun edinilme yaşı ile ters orantılı olup en riskli dönem perinatal dönemdir^[1]. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların %50'sinden fazlasında enfeksiyon perinatal dönemde edinilmiştir^[2]. Kronik HBV enfeksiyonu inaktif HBV taşıyıcılığından, siroz ve hepatoselüler kansere kadar değişebilen bir klinik görünüm içerisinde ortaya çıkmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu sırasında akut alevlenme sık görülen bir durum olup tedavi edilmediği takdirde karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir. Serum alanin aminotransferaz (ALT), HBV-DNA düzeyinde yükselme, nekroinflamatuvar aktivitenin tekrar belirginleşmesi ya da artması olarak tanımlanan akut alevlenmeye neden olan durumlardan biri de gebeliktir. Gebelikte ortaya çıkan immünolojik, metabolik ve hemodinamik değişiklikler eşlik eden karaciğer hastalığını kötüleştirebilir, postpartum dönemde gelişen immün sistem reaktivasyonu hepatik alevlenmeye yol açabilir^[3,4]. Burada, gebelik başlangıcında antiviral tedavisi kesilen ve takipte hepatik alevlenmeyle seyreden gebe hepatit B olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi üç yaşında 32 haftalık gebeliği olan kadın iki haftadır devam eden halsizlik, gözlerde ve ciltte sararma, idrar renginde koyulaşma şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Kronik hepatit B tanısı ile takipli hastanın sekiz ay önce bakılan HBV-DNA düzeyi 1×10^9 IU/mL olması nedeniyle yapılan karaciğer biyopsisinde histolojik aktivite indeksi 7/18 ve fibroz skoru 1/6 saptanmıştı. Sekiz aydır tenofovir kullanan ve gebe olması nedeniyle gebelik başlangıcında tedavisi kesilen hasta şikayetleri nedeniyle bir hafta önce tekrar tenofovir kullanmaya başlamıştı. Fizik muayenesinde; cilt ve skleralarda ikter dışında patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde; ALT: 573 U/L, AST: 835 U/L, total bilirubin: 9.6 mg/dL, direkt bilirubin: 9.4 mg/dL, aPTT: 29.5 sn, PT: 12.6 sn, INR: 1.11, albumin: 3.02 g/dL, total protein: 6.7 g/dL, üre: 9.4 mg/dL, kreatinin: 0.45 mg/dL, lökosit: $8500/\text{mm}^3$, trombosit: $222.000/\text{mm}^3$, hemoglobin: 11 g/dL, HBsAg (+), anti-HBcIgM (+), anti-HBc IgG (+), HBeAg (+), anti-HBe (-), anti-HDV (-), anti-HCV (-), anti-HIV (-) saptandı. HBV-DNA düzeyi 31×10^6 kopya/mL idi. Yatırılarak izleme alınan hastanın tenofovir tedavisine devam edildi. Hasta yatışının üçüncü gününde normal vajinal yolla erken doğum yaptı. Bebeğe hepatit B immünglobulin ve hepatit B aşısı yapıldı. Hastanın doğum sonrası üçüncü gün tetkiklerinde; ALT: 161 U/L, AST: 178 U/L, total bilirubin: 5.4 mg/dL, direkt bilirubin: 5.27 mg/dL, 12. gün tetkiklerinde; ALT: 52 U/L, AST: 56 U/L, total bilirubin: 2.1 mg/dL, direkt bilirubin: 1.6 mg/dL saptandı. Tenofovir tedavisi sürdürülen hasta antiviral tedavi altında bebeğini emzirmeye devam etti. Bebeğin dokuzuncu ayda yapılan tetkiklerinde HBsAg (-), anti-HBs (+) saptandı.

TARTIŞMA

Gebelerde kronik hepatit B prevalansı genel popülasyon ile aynıdır. Hastalar HBV-DNA düze-

yi, HBeAg durumu ve karaciğer hasarını gösteren serum ALT düzeyi ve/veya karaciğer histolojisi ile değerlendirilmelidir. Biyopsi sonucunda hafif fibroz saptanması durumunda, tedavi gebelik sonrasına ertelenebilir. İleri fibroz veya siroz saptanan hastalarda ise klinik risk yarar değerlendirmesi sonucunda tedaviye başlamak ve tedaviyi gebelik boyunca sürdürmek gerekebilir^[8]. Olgumuzda gebelik öncesi dönemde başlanan antiviral tedavi hastanın viral yükü yüksek olmasına rağmen kesilmiştir.

HBV enfeksiyonu olan anneden bebeğe enfeksiyonun geçişi, intrauterin dönemde, doğum anında veya doğum sonrasında olabilir. Vertikal bulaş genellikle doğum sırasında olmaktadır^[8]. HBV enfeksiyonunun geçişi ile ilgili risk faktörleri annenin HBeAg (+) olması, annede yüksek HBV-DNA ($> 6-8 \log_{10}$ IU/mL) düzeyi, annede HBV'de spesifik allelik mutasyonlar olması, erken doğum, uzamış doğum süreci, annenin akut HBV enfeksiyonu (özellikle üçüncü trimestır) ve daha önceki gebeliğinde HBV'nin bebeğe geçiş öyküsü olarak saptanmıştır^[9]. İkinci trimestır sonlarında HBV-DNA ölçülmelidir. HBV-DNA düzeyi $> 10^7$ kopya/mL olan veya önceki gebeliğinde hepatit B'li bebek doğurmuş ve HBV-DNA düzeyi $> 10^6$ kopya/mL olanlarda son trimestırda perinatal veya intrauterin geçişi önlemek için lamivudin, telbivudin veya tenofovir başlanmalıdır^[10,11]. Anne önceki gebeliğinde HBV enfeksiyonu olan bebek doğurmuş ise HBV-DNA düzeyinden bağımsız olarak tedavi başlanabilir^[12]. Sadece bu amaçla başlanmış antiviral tedavi gebelik sonlandıktan sonra üç ay içinde kesilebilir^[13]. Anneden bebeğe geçişi önlemek için sezaryen doğum önerilmemektedir^[13-15]. Hu ve arkadaşlarının HBsAg (+) anneden doğan 546 bebeği değerlendirdikleri çalışmada, sezaryen doğum (n= 285) ile vajinal doğum (n= 261) arasında bulaş açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (p= 0.9)^[16]. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında, asemptomatik kronik HBV taşıyıcılarının bebekleri vertikal geçiş yönünden değerlendirilmiş, vajinal doğum ve sezaryen doğumda bulaş oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir (%43.8, %39.1)^[17]. Olgumuzun da doğumu normal vajinal yolla gerçekleştirilmiştir.

Doğumu takiben bebeğe pasif ve aktif bağışıklama için hepatit B immünglobulini ve HBV aşılması yapılmalıdır. HBV aşılması ilk 12 saat

çinde uygulanmalı, başka bir alandan da 0.5 cc hepatit B immünglobulini intramusküler olarak yapılmalıdır. HBV aşısı toplam üç doza (4-8. haftada ve 6. ayda) tamamlanmalıdır. HBsAg ve anti-HBs titrelerinin izlenmesi (9-15. ayda) gerekmektedir. Uygun profilaksi ile %90'ın üzerinde korunma sağlanabilmektedir^[1,18]. Schillie ve arkadaşlarının 17.951 anne ve bebeğe ait verileri değerlendirdiği çalışmada annenin yaşının genç olması, HBeAg (+) ve anti-HBe (-) olması, HBV-DNA ≥ 2000 IU/mL olması perinatal bulaş ile ilişkilendirilmiş ve doğumda immünprofilaksi uygulanan bebeklerin %1.1'inde perinatal bulaşın önlenemediği bildirilmiştir^[19]. Wen ve arkadaşlarının 303 anne ve bebeği değerlendirdikleri çalışmada ise immünprofilaksiye rağmen maternal HBV-DNA düzeyi $\geq 10^7$ kopya/mL ise perinatal enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir^[20]. Olgumuzun HBeAg (+) olması, yüksek HBV-DNA düzeyi ve erken doğum yapması nedeniyle vertikal bulaş riski yüksek olup gebeliğin 31. haftasından itibaren tenofovir başlanması ve bebeğe doğumda uygun profilaksi uygulanması sayesinde vertikal geçiş önlenilmiştir.

Kronik HBV'li gebelerde gebelik sırasında ve postpartum dönemde enfeksiyonun alevlenme riski vardır. Gebelik sırasında Th1, Th2 oranı Th2 yönüne kayar, regülatör T hücre cevabı artar. HBV'ye karşı immün sistem baskılanır. HBV-DNA düzeyi artar, aminotransferaz düzeyleri azalır. Doğum sonrası ise maternal immün sistem eski haline döner^[15]. Postpartum dönemdeki alevlenme, immün sistem reaktivasyonu sonucu genellikle doğumdan 1-2 ay sonra gelişmektedir. Gebeliğin geç dönemlerinde ve doğum sonrası dönemde gebelik sırasında üretimi artan kortizolün düzeyindeki ani düşüşün de bu sürece katkısı olmaktadır^[4]. Gebelerde hepatik alevlenme hızının yaklaşık olarak %45 olduğu bildirilmiştir^[21]. Ter Borg ve arkadaşlarının 38 HBsAg (+) gebeyi değerlendirdikleri çalışmada hastaların 17'sinde postpartum altı aylık dönemde ALT düzeylerinde üç kat artış gözlenmiştir^[22]. Diğer bir çalışmada 29 HBsAg (+) gebe değerlendirilmiş, takipte dört hastada hepatik alevlenme gözlenmiştir. Hastaların üçüne üçüncü trimestırda hepatik alevlenme nedeniyle antiviral tedavi başlanmıştır. İkinci trimestırda hepatik alevlenme gelişen diğer hastaya ise 22. haftada akut

karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer transplan-tasyonu yapılmış ve takipte antiviral tedavisine devam edilmiştir. Hastaların hepsinde postpartum dönemde karaciğer fonksiyonlarında düzelme göz-lenmiştir^[23].

Gebelik bitiminde antiviral tedavisi kesilenler veya inaktif HBV enfeksiyonu olup ilaçsız izlemde olan hastalar gebelikleri sırasında, üç ayda bir ve doğumdan sonra altı ay boyunca alevlenme riski açısından yakın takip edilmelidir. Antiviral tedavisi gebelik başlangıcında kesilen olgumuz bu süreçte yakın takip edilmesi gerekmesine rağmen takibe alınmamış ve hepatik alevlenme ile kliniğimize başvurana kadar geçen sürede takipsiz kalmıştır.

HBV tedavisinde kullanılan oral antiviraller vi-rüste RNA bağımlı DNA polimeraz inhibisyonu yaparak etki eder. İlaçlar DNA polimeraz inhibis-yonu yanında mitokondriyal DNA üzerine de etki etmekte, mitokondriyal toksisite ve laktik asidoza yol açabilmektedir. Bu etkileri fetal anomali riski açısından endişe uyandırmaktadır^[12]. Bu ilaçları kullanan gebelerde anomali oranı yaklaşık olarak %3 iken, diğer doğumlarda %2.7 doğumsal ano-mali bildirilmektedir. Annenin mutlak kullanması gerektiği durumlarda birinci trimestırdan itibaren tenofovir, telbivudin ve lamivudin kullanılabilir^[9,12]. Emzirme sırasında antiviral kullanımı uzun dönem komplikasyonları açısından tartışma konusudur. Tenofovirin anne sütündeki konsantrasyonlarının çok düşük olduğu ve emzirmenin kontrendike olmadığı bildirilmiştir^[13,24,25].

Olgumuza tenofovir tedavisi altında bebeğini güvenle emzirebileceği yönünde bilgi verilerek em-zirme desteklenmiştir.

Sonuç olarak, HBV'nin bulaşımında asıl kay-nak insan olup kronik taşıyıcılar önemli bir top-lumsal sorundur. Perinatal dönemde kazanılmış enfeksiyonun kronikleşme oranı yüksek olup do-ğurganlık çağındaki tüm kadınlar ve gebelerin HBV enfeksiyonu yönünden taranması, HBsAg pozitif saptanan bireylerin takibe alınması ve risk altındaki duyarlı kişilerin aşılansarak immünprofilak-silerinin sağlanması önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015:1815-39.
2. Piratvisuth T. Optimal management of HBV infection during pregnancy. *Liver Int* 2013;33(Suppl 1):S188-S194.
3. Degli Esposti S, Shah D. Hepatitis B in pregnancy: challenges and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:355-72.
4. Singhal A, Kanagala R, Jalil S, Wright HI, Kohli V. Chronic HBV with pregnancy: reactivation flare causing fulminant hepatic failure. *Ann Hepatol* 2011;10:233-6.
5. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Geneva. Switzerland: World Health Organization; 2017.
6. Güçlü E. Hepatit B enfeksiyonu ve korunma. *Konuralp Tıp Dergisi* 2012;2:54-8.
7. Wasmuth JC. Hepatitis B: epidemiology, transmission and natural history. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H (eds). *Hepatology a Clinical Textbook 2009*. Duesseldorf: Flying Publisher, 2009:49-54.
8. Aktuğ-Demir N, Asan A, Ayaz C, Çelen MK, Köse Ş, Kurüzüm Z ve ark. Gebelikte kronik hepatit B yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klinik Dergisi* 2013;26.2.
9. Günşar F. Gebelik ve hepatit B virüs enfeksiyonu. *Güncel Gastroenteroloji* 2012;16:299-302.
10. Yogeswaran K, Fung SK. Chronic hepatitis B in pregnancy: unique challenges and opportunities. *Korean J Hepatol* 2011;17:1-8.
11. Petersen J. HBV treatment and pregnancy. *J Hepatol* 2011;55:1171-3.
12. Bzowej NH. Optimal management of the hepatitis B patient who desires pregnancy or is pregnant. *Curr Hepat Rep* 2012;11:82-9.
13. *Viral Hepatit Savaşım Derneği III. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi*, 2017.
14. Freij BJ, Sever JL. Chronic infections. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1994:1050-3.
15. Bolat AD, Akın FE, Yürekli ÖT. Gebelikte hepatit B virüs enfeksiyonu-anneden bebeğe geçişte etkili risk faktörleri ve yönetimi. *Journal of Clinical Analytical Medicine* 2015;62:262-7.
16. Hu Y, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Xu B, et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy and Child-birth* 2013;13:119.
17. Chen WH, Yin CS, Chang YK, Yan JS, Chu ML. Neonatal gastric aspirates as a predictor of perinatal hepatitis B virus infections. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60:15-21.

18. Wallis DE, Boxall EH. Immunisation of infants at risk of perinatal transmission of hepatitis B: retrospective audit of vaccine uptake. *BMJ* 1999;318:1112-3.
19. Schillie S, Walker T, Veselsky S, Crowley S, Dusek C, Lazaroff J, et al. Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. *Pediatrics* 2015;135:e1141-e1147.
20. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013;59:24-30.
21. Rapti IN, Hadziyannis SJ. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:323-39.
22. Ter Borg MJ, Leemans WF, De Man RA, Janssen HLA. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37-41.
23. Nguyen G, Garcia RT, Nguyen N, Trinh H, Keeffes EB, et al. Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:755-64.
24. Ehrhardt S, Xie C, Guo N, Nelson K, Thio CL. Breastfeeding while taking lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate: a review of the evidence. *Clin Infect Dis* 2015;60:275-8.
25. Van Rompay KK, Hamilton M, Kearney B, Bischofberger N. Pharmacokinetics of tenofovir in breast milk of lactating rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2093-4.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Yeliz ÖZEN

Merkezefendi Devlet Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Merkez Bina Manisa-Türkiye

E-posta: dr.yelizozdemir@hotmail.com