DOI: 10.4274/mjima.2016.4

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2016;5:4

Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2016.4>

Gebelik ve Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

Pregnancy and Hepatitis B Virus Infection

Selma TOSUN

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

Öz

Hepatit B virüsünün (HBV) gebelikte ve perinatal dönemde anneden bebeğe geçişi önemli bir halk sağlığı problemidir. HBV ile yaşamın erken döneminde karşılaşmış olmak yüksek oranda kronikleşmeyle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle gebelikte hepatit B yüzey antijen (HBsAg) pozitifliği saptanan tüm annelerin bebeklerine doğumda HBV aşısı ile birlikte hepatit B hiperimmünoglobulin (HBIG) uygulaması şarttır. Ancak, aktif ve pasif immünizasyon uygulanmasına rağmen yine de bazı bebeklerde HBV enfeksiyonu gelişebilmektedir. Bu derlemede yazısında gebelikte HBsAg pozitifliği saptanması ile bebekte HBV enfeksiyonu gelişmesine ilişkin risk faktörleri, HBsAg pozitifliğinin anneye ve bebeğe etkileri; gebelikte, doğum sırasında ve sonrasında yapılması gereken uygulamalar ve izlem algoritmine ilişkin literatür araştırması yapılmıştır. Bu amaçla son beş yıl içinde gebelikte HBsAg pozitifliğine ilişkin derlemeler, makaleler ve olgu serileri incelenmiştir. Günümüzde birçok ülkede gebelikte HBsAg bakılması halen istenen düzeyde değildir. Gebelikte HBsAg pozitifliği bilinmeyen olguların bebeklerine gerekli immünizasyon uygulanmadığı için bu bebeklerde kronik enfeksiyon gelişebilmektedir. Gebelikte hepatit B e-antijen (HBeAg) pozitifliği ve HBV DNA'nın $>10^6$ IU/ml olması; bunun yanı sıra önceki bebeğinde kronik HBV enfeksiyonu varlığı, bebeğe bulaşmada önemli risk faktörleridir. Bu annelerin bebeklerinde bazen aşı+HBIG'ye rağmen bebeğe geçiş söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle günümüzde üçüncü trimesterde HBV DNA düzeyi $>10^6$ IU/ml olarak saptanırsa bebeğe geçiş azaltmak için lamivudin, telbivudin veya tenofovir gibi antiviral ilaçlar başlanması ve viral yükün düşürülmesi önerilmektedir. Hepatit B yüzey antijeni pozitif gebelerin gebelikleri sırasında erken doğum, erken membran rüptürü ve kanama varlığı diğer gebelere göre biraz daha fazla görülebilmektedir. Doğumun sezaryenle veya normal doğum şeklinde yapılmasının bulaşmadaki rolüne ilişkin çelişkili yayınlar ve derlemeler bulunmakla birlikte az bir farklılıkla sezaryenle doğumun daha fazla önerildiği gözlenmektedir. Sonuç olarak, tüm gebelerde gebeliğin hangi ayında olursa olsun HBsAg tetkiki mutlaka yapılmalı, pozitiflik saptanan gebelerin bebeklerine doğumda hemen aşı+HBIG uygulanmalıdır. Hepatit B yüzey antijeni pozitif gebelerde HBeAg pozitifliği varsa, gebeliğin 28. haftasından sonra HBV DNA $>10^{6-7}$ IU/ml ise ve önceki çocuklarında kronik HBV enfeksiyonu varsa son trimesterde antiviral kullanılması düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, hepatit B yüzey antijen, oral antiviral tedavi

Abstract

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection due to mother-to-child transmission during perinatal period remains as an important global health problem. Being infected with HBV at early ages is associated with increased risk of chronic disease. Therefore, hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive mothers must be immunized with HBV vaccine and hepatitis B immunoglobulin (HBIG). Despite standard passive-active immunoprophylaxis with HBIG and HBV vaccine in neonates, some of these newborns still acquire HBV infection. The aim of this paper was to review the literature on the risk factors associated with HBV infection in infants born to HBsAg-positive women, effects of HBsAg positivity on mother and infants, practices, and follow-up algorithms to be done during and after pregnancy and childbirth. We analyzed review articles, original articles and case reports related to HBsAg positivity during pregnancy published in the last five year. In many countries, investigation of HBsAg during pregnancy is not at the desired levels. Babies of mothers whose HBV serology is not checked during pregnancy, may develop chronic disease because of incomplete immunization. Hepatitis B e-antigen positivity and HBV DNA levels greater than 10^6 IU/ml in pregnancy as well as presence of chronic HBV infection in older sibling are important risk factors for transmission of HBV to infant in pregnancy. Despite standard passive-active immunoprophylaxis with HBIG and hepatitis B vaccine in neonates, some of these newborns still acquire HBV infection. Therefore, in pregnant women with a serum HBV DNA level of $>10^6$ IU/ml, lamivudine, telbivudine or tenofovir could be started in the third trimester to further reduce the transmission rate. As a result, the risk of premature birth, premature membrane rupture and hemorrhage is higher in HBsAg-positive pregnant women than in HBsAg-negative pregnant women. There are contradictory publications and reviews on the effect of delivery mode on the transmission of HBV infection. However, cesarean birth is more recommended to reduce the risk of mother-to-child transmission. In conclusion, all pregnant women must be tested for HBV infection during pregnancy and babies born to HBsAg-positive mother should be immunized with HBV vaccine and HBIG. For pregnant women with a serum level of HBV DNA $>10^{6-7}$ IU/ml antiviral therapy may be started to further reduce the transmission rate.

Keywords: Pregnancy, hepatitis B surface antigen, oral antiviral agents

01-04 Nisan 2015 tarihleri arasında Çeşme'de gerçekleştirilen 5. TÜRKİYE EKMUD PLATFORMU'nda konferans olarak sunulmuş, genişletilerek derleme haline getirilmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Selma Tosun,
Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
E-posta: selma.tosun@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 08.05.2016 Kabul Tarihi/Accepted: 29.07.2016

©Telif Hakkı, 2016 Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Published: 31 July 2016

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu dünya genelinde ve ülkemizde giderek azalma eğiliminde olmakla birlikte halen toplum sağlığı açısından önemini sürdüren bir hastalıktır. Hepatit B virüsün başlıca geçiş yolları gebeden bebeğe geçiş, cinsel ilişkiyle geçiş, kan yoluyla geçiş ve deri bütünlüğünün bozulmuş olduğu durumlarda enfeksiyon kaynağından çeşitli malzemeler aracılığıyla (jilet, ustura, tırnak makası, enjektör, dövme, piercing, akupunktur malzemeleri vs.) geçiş şeklinde olmaktadır. Kan yoluyla bulaşma oldukça önemli olup tükürük, semen ve vajinal sekresyonlarda çok daha düşük düzeyde bulunmaktadır. Bu nedenle de günlük yaşam aktivitelerinde bu salgılar aracılığıyla bulaşmanın pratik olarak söz konusu olmadığı kabul edilmektedir.

Endemik ülkelerde HBV geçişinin en önemli nedeni anneden bebeğe geçiş olup ülkemizde de uzun yıllardır bu yolla geçişin çok yaygın olduğu gözlenmektedir.

Epidemiyoloji

Dünyada her yıl HBV enfeksiyonuna bağlı nedenlerle yaklaşık 600,000 kişi yaşamını yitirmekte; bu kişilerin %21'inin perinatal dönemde, %48'inin ise beş yaş altı dönemde enfekte olduğu bilinmektedir. Doğumda gerekli bağışıklama yapılmazsa hepatit B e-antijen (HBeAg) pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ında vertikal geçiş gerçekleşmekte ve bu bebeklerdeki enfeksiyonun %90'ı kronikleşmektedir^[1-3]. Bu nedenle yenidoğan bebeklerin ve küçük çocukların HBV bulaşından korunması tüm dünyada öncelik verilen korunma yöntemi olarak kabul edilmiştir. Bu bağlamda Amerika'daki Ulusal Bağışıklama Danışma Komitesi, Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1984 yılından beri tüm gebelerin hepatit B yüzey antijen (HBsAg) yönünden taranması ve taşıyıcı gebelerin bebeklerine doğumda aşı ve hiperimmünoglobulin (HBIG) yapılması önerilmektedir^[3-7]. Ancak tüm bu önerilere karşın günümüzde HBV'nin endemik olduğu çoğu bölgede ve hatta gelişmiş ülkelerde bile halen gebelere HBsAg taraması istenen düzeyde yapılamamaktadır. ABD'de tüm gebelere HBsAg taramasına 1988 yılında başlanırken, ABD'de "Preventive Services Task Force" 2004 yılında tüm gebelerin ilk vizitte HBsAg açısından tetkik edilmesini önermiştir^[8].

Gerek CDC gerekse Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Amerikan Koleji tarafından HBsAg taramasının her gebelikte yapılması ve HBV açısından yüksek riskli olanlarda doğuma giderken de tetkik yapılması önerilmektedir^[9,10]. Gebelerin HBsAg açısından taranmasının aynı zamanda maliyet etkin bir uygulama olduğu da gösterilmiştir^[11]. Ancak, uygun immünoproflaksi seçeneğine rağmen hala perinatal geçiş kronik HBV enfeksiyonu açısından önemini korumaktadır ve her yıl birçok ülkede çok sayıda yeni

HBV olgusu tanısı konmaktadır. Gebelikte HBV enfeksiyonunun seyri ve gebelik üzerine etkisi konusu hakkında sınırlı bilgi ve deneyim vardır. Bazı çalışmalarda gebelikte kronik HBV varlığının gestasyonel diyabet, antepartum hemoraji, erken doğum tehtidi, düşük doğum ağırlığı gibi bazı gebelikle ilişkili komplikasyonları arttırdığı bildirilmekteyken, bazı çalışmalarda da erken doğum, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan sarılığı, konjenital anomali, prematürite ve perinatal mortalite açısından HBsAg pozitif olan ve olmayan gebeler arasında bir farklılık olmadığı bildirilmektedir^[12-14].

Ülkemizde gebelerde HBsAg pozitifliği ile ilgili olarak yapılan yakın tarihli çalışmalarda gebelikte HBsAg pozitifliği çoğunlukla toplum geneline benzer oranlarda saptanmakta olup %1,2 ile %12,3 arasında değişmektedir ve Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde doğmuş ya da bu bölgelerden göç etmiş olan kişilerde daha yüksek bildirilmektedir^[2].

Klinik Veriler

Gebelikte akut HBV enfeksiyonu oranı düşüktür ve gebelikte geçirilmesi teratojen etkili değildir, bu nedenle gebeliğin sonlandırılması gerekmez. Akut HBV enfeksiyonu nedeniyle bebeğe vertikal geçiş ilk trimestrde %10 civarında iken son trimestrde %60-90'a ulaşmaktadır. Yapılan bir meta-analizde 1995-2005 yılları arasında toplam 297,664 gebenin kaydı incelenmiş, 1,446 gebede HBV, hepatit C virüs (HCV) veya her ikisi birden saptanmıştır. Kronik HBV enfeksiyonu olan gebelerde erken doğum riski yüksek bulunurken HBV+HCV ko-enfeksiyonu olan gebelerde antepartum kanama riski yüksek bulunmuştur. Hepatit B virüs enfeksiyonu ile intrauterin gelişme geriliği veya preeklampsi arasında ilişki saptanmamıştır^[13-17].

Anneden bebeğe geçiş gebelik döneminde, doğum sırasında veya doğumdan sonra olabilir. Hepatit B e-antijen pozitif annelerin bebeklerine doğumdan hemen sonra ilk 6-12 saat içinde HBV aşısı+HBIG uygulanırsa geçiş riski belirgin olarak azalmaktadır. Hiperimmünoglobulin, 1980'lerin başlarında taşıyıcı annelerin bebeklerinde kullanılmaya başlanmış ve bu şekilde anneden bebeğe geçiş oldukça azalmış, aşı+HBIG'nin birlikte kullanımıyla geçiş %3-7'ye kadar düşmüştür. Bununla birlikte HBeAg pozitif gebelerin bebeklerine doğumda aşı+HBIG yapılsa bile bebeklerin %10-20'sinin taşıyıcı olabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır^[18-24].

Uygun bağışıklamaya rağmen bebeğe geçiş özellikle HBeAg pozitif annelerin bebeklerinde söz konusu olmaktadır ve yapılan bazı çalışmalarda bu bebeklerin genellikle *in-utero* enfekte oldukları, doğum sırasında bebeklerde HBsAg ve HBV DNA'nın pozitif olduğu; HBV'nin plasentadaki tüm hücre tiplerini enfekte edebildiği ve plasental enfeksiyonun *in-utero* geçişin muhtemel mekanizması olabileceği bildirilmiştir^[25,26].

Bebeklerdeki intrauterin enfeksiyonun birçok faktörle ilişkili olduğu ve bunların başlıcalarının virüsün yapısı, HBV mutasyonları, annedeki HBV DNA düzeyi, plasental bariyer, annenin immün durumu ve fetüsün duyarlılığı olduğu bildirilmektedir^[27]. Az görülmekle birlikte intrauterin enfeksiyon oldukça önemli kabul edilmektedir. Çünkü bazen embriyonik gelişme sırasında HBV antijeni erken dönemde bulaşarak HBV antijenine karşı immün toleran olmaya yol açmaktadır. Hepatit B e-antijen pozitif annelerden doğan bebeklerde, HBeAg negatif annelerden doğan bebeklere göre daha fazla persistans söz konusu olmaktadır. Hepatit B yüzey antijen genellikle plasentayı geçmez fakat annedeki HBeAg'nin plasenta aracılığıyla anneden fetüse geçebildiği ve intrauterin olarak T hücre toleransına yol açabildiği düşünülmektedir^[28].

Bebeğe Geçişin Önlenmesi

Doğum şekli ile bebeğe HBV geçişi konusunda değişik çalışmalar yapılmış olmakla birlikte bu konu halen kesinlik kazanmamış olup tartışmalı durumunu korumaktadır. Geçmiş yıllarda yapılan bazı yayınlarda doğumun sezaryenle yapılmasının geçişi azalttığına ilişkin kanıt olmadığı bildirilirken, 2008 yılında yapılan Cochrane veri tabanında yer alan bir meta-analizde EMBASE, PubMed ve Chinese Biomedical Literature Database'de yer alan ve 1950-2008 yılları arası yayınları kapsayan bir tarama yapılmış ve uygun kriterleri taşıyan 789 kişiyi içeren dört randomize çalışma bulunarak değerlendirmeye alınmıştır. Bu verilerin değerlendirilmesi sonucu elektif sezaryenle doğumun vajinal doğuma göre geçiş oranını azalttığı belirlenmiştir (%10,5 ve %28, p=0,000001)^[29]. Yine de bu konuya ilişkin olarak birbiriyle çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar bulunmaktadır^[30,31]. Yeni yapılan bir çalışmada elektif sezaryenin anneden bebeğe HBV geçişini azaltmada etkili olduğu gösterilmiş olup bu çalışmaya 673'ü vajinal doğum, 496'sı sezaryenle doğum olmak üzere toplam 1,409 olgu dahil edilmiştir. Sonuçta elektif sezaryenle doğan bebeklerde HBV geçişi daha düşük oranda saptanmıştır (%1,4'e karşılık %3,6). Bu çalışmada saptanan bir diğer veri ise HBV DNA düzeyi <10⁶ IU/ml olan annelerin bebeklerine geçişte doğum şeklinin önemli olmadığı şeklindedir. Ancak, çalışmanın tartışma bölümünde de başka çalışmaların da yapılarak bu verinin desteklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır^[32].

Viral yük ile bebeğe geçiş oranları arasında bir ilişki olduğu bilinmekte olup bir çalışmada bu ilişki ile ilgili olarak yapılan değerlendirmede annedeki HBV DNA düzeyi <10⁶ IU/ml olduğunda vertikal geçiş gözlenmezken, viral yük 10⁶-10⁷ olduğunda yaklaşık %3, 10⁷-10⁸ olduğunda %7, >10⁸ olduğunda ise >%8 olduğu bildirilmiştir^[33]. Gebelikte bebeğe intrauterin bulaşın gebeye gebelik sırasında uygulanacak HBIG ile önlenip önlenemeyeceğine ilişkin olarak da bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında gebelik sırasında anneye uygulanan HBIG'nin bebeği korumada yararlı olabileceği belirtilmekteyse de genellikle bu uygulamanın çok etkili olmadığı görüşü hakimdir^[34].

Yakın bir geçmişte yayınlanan 63 makaleyi içeren yeni bir derlemede, annede HBV DNA >10⁶ IU/ml ise ve HBeAg pozitifse geçişin yüksek olduğu; anneye gebelikte HBIG yapılması, bebeğe çift doz aşı yapılması ve emzirmeden kaçınmanın anneden bebeğe geçişte etkili olmadığı; yüksek viremik annelerde gebeliğin geç döneminde antiviral verilmesinin etkili olduğu ve elektif sezaryen yapılmasının geçişi azaltmada etkili olabileceği vurgulanmıştır^[35].

Anne sütüyle bebeğe HBV geçişi konusu 1970'li yıllardan beri bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Hong Kong'da 1975 yılında Beasley ve ark.^[36] tarafından yapılan bir çalışmada anne sütü örneklerinde %72 oranında HBsAg gösterilmiştir. Doğumda hiçbirine aşı ve HBIG uygulanmamış olan bebeklerde HBV enfeksiyonu gelişme durumu karşılaştırıldığında anne sütüyle beslenen bebeklerde %53, mama ile beslenenlerde de %60 oranında enfeksiyon oranı bildirmiştir. Hill ve ark.^[37] tarafından prospektif olarak yapılan benzer bir çalışmada ise HBsAg pozitif annelerden doğan toplam 369 bebeğin tümüne doğumda aşı ve HBIG yapılmış, aşıları tamamlanmış; bebekler 15 aya kadar izlenmiştir. Bebeklerden 101'i anne sütüyle, 268'i mamayla beslenmiş olup HBV enfeksiyon oranı 369 bebekte %2,4 olarak saptanmış; anne sütüyle beslenenlerde vertikal geçiş %0 iken, mamayla beslenenlerde %3 olarak saptanmıştır. Yapılan başka çalışmalarda da aşı ve HBIG yapıldıktan sonra emzirme veya mama ile beslenmenin bebeğe bulaşma açısından farklı olmadığı bildirilmiştir. ABD'de Amerikan Pediatri Akademisi Kuruluşu da emzirmeyi kontrendike kabul etmemektedir. Bilindiği gibi özellikle düşük gelirli, su kaynakları güvenli olmayan, alt yapısı yeterli olmayan ülkelerde anne sütü son derece önemlidir. Bu nedenle genel ortak görüş bebeklerin emzirilmesi yönündedir^[38,39].

Gebedeki yüksek HBV DNA düzeyi varlığının ve HBeAg pozitifliğinin anneden bebeğe geçişi arttırması nedeniyle gebeye antiviral tedavi uygulanmasının bu geçişi azaltabileceği görüşü son yıllarda ağırlık kazanmaya başlamıştır. Bu amaçla çok sayıda veri retrospektif olarak değerlendirilmiş olup daha az sayıda ve giderek artan şekilde prospektif çalışmalar da yapılmaktadır. Ancak yine de gebelerin tedavisi halen tartışmalıdır. Çünkü tedavinin yararını gösteren güçlü kanıtlar ve yeterli sayıda prospektif çalışma henüz bulunmamaktadır. Gebelikte tedaviyi engelleyen veya sınırlayan en önemli etkenler; anne ve bebek açısından tedavinin güvenliği, ilaç yan etkileri, maliyet ve ilaç direnci konularıdır. Giderek artan sayıda çalışmada emziren annelerde antiviral kullanımının bebekler üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin gösterilmediği bildirilmektedir. Yine de bu konudaki veriler henüz sınırlı ve yetersiz olduğundan daha geniş kapsamlı çalışmaları takiben yakın bir gelecekte bu konunun netleşeceği öngörülmektedir.

Gebelikte Tedavi Önerileri

Önceden başlanmış HBV tedavisi sürerken gebe kalan bir kadında tedaviye devam kararı için annedeki hastalığın şiddeti ve bebek için potansiyel risk ve olası yarar durumları göz önüne alınarak karar verilmelidir. Çünkü özellikle ileri evredeki olgularda başlanmış olan ilaç kesildiğinde de hastalığın alevlenme olasılığı vardır. Halen izlenmekte olan HBsAg pozitif bir kadın gebe kalmak istiyorsa mevcut HBV durumu tam olarak belirlenmeli ve durumuna göre gerekiyorsa uygun tedavi planlanmalıdır. Gebelikte HBV tedavisi uygulanmasının ilk amacı annenin tedavisi, ikinci amacı ise yenidoğana HBV geçişinin önlenmesidir. Gıda ve İlaç Dairesi ilaçları gebelik açısından beş kategoriye ayırmakta olup gebelikte HBV tedavisi açısından A kategorisinde hiç ilaç yoktur (adefovir ve lamivudin kategori C, tenofovir ve telbivudine kategori B, interferon alfa 2a ve 2b kategori X). İnterferonların gebelik kategorisi bazı kaynaklarda C olarak belirtilmekteyse de interferon alfanın gebelik kategorisi X olarak belirtilmiştir ve gebelikte kontrendikedir. Lamivudin kategori C'de yer almakla birlikte uzun yıllardır gebelerde oldukça yaygın kullanılmış olması nedeniyle bu ilaca ilişkin deneyim fazladır. Bu nedenle son dönemde kategori B olarak değerlendirilme eğilimi söz konusudur.

ABD'de gebelikte antiretroviral tedavi (ART) alanlar ve HBV tedavisi için oral tedavi uygulananlar Antiretroviral Gebelik Kayıtları, <http://www.apregistry.com> web sayfasından kaydedilerek izlenmektedir. Buradaki 2008 yılı kümülatif verilerine göre 7,720 lamivudin, 942 tenofovir, 30 adefovir, iki entekavir ve bir telbivudin kullanılmış olup olguların çoğu İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif hasta, 107 gebe HIV+HBV ko-enfeksiyonlu, 99 gebe ise sadece HBV pozitif olarak kaydedilmiştir. Bu veriler değerlendirildiğinde lamivudin ve tenofovir kullanımına bağlı olarak toplumda görüldenden farklı oranda anomali saptanmamıştır^[40]. İnterferon ve pegile interferon antiproliferatif etkileri olduğu için gebelikte güvenli değildir ve X kategorisinde yer almaktadırlar^[41,42]. Lamivudin HIV ile enfekte gebelerde ikinci sıklıkta kullanılan antiviraldir ve bu nedenle gebelik kategorisi C olmakla birlikte hakkında çok fazla klinik deneyim vardır. Yapılmış olan çalışmalar gebelerin 150 mg dozu günde iki kez olarak veya tek doz 300 mg olarak tolere edebildiklerini göstermektedir. Çok merkezli randomize plasebo kontrollü bir çalışmada da gebeliğin geç döneminde (32. haftada) günde 100 mg verilen lamivudinin iyi tolere edildiği ve aşı+HBIG uygulamasına ek olarak anneden bebeğe HBV geçişinde başarıyla kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada lamivudin alanlarla plasebo alanlardaki yan etkiler benzer bulunmuştur (annelerde %7'ye karşılık %10, bebeklerde %18'e karşılık %20)^[43].

Gebelikte antiviral kullanımının istenmeyen bazı yan etkileri de olabilmektedir. Örneğin; bazı çalışmalarda antiviral kullanan

gebelerde laktik asidoz ve karaciğer yağlanması bildirilmiştir ve bu nedenle eğer gebelikte antiviral kullanılıyorsa karaciğer enzimlerine ve elektrolitlere bakılmalı ve izlenmelidir. Yine lamivudin tedavisi altında hızlı şekilde ve sık olarak ilaç direnci de bildirilmiştir ve bu durum özellikle HBV DNA düzeyleri yüksek olanlarda görülmektedir. Ayrıca doğumdan sonra antiviral tedavinin kesilmesiyle akut alevlenmeler de görülebilmektedir.

Gebelikte tenofovir kullanımıyla ilgili olarak makak modelinde oldukça yüksek dozda tenofovir maruziyetinin kemik toksisitesine yol açtığı bildirilmiş olmakla birlikte antiretroviral tedavide perinatal tenofovir kullanımının iyi tolere edildiği bilinmektedir^[44]. Telbivudin ile ilgili olarak yapılan, 229 HBeAg pozitif ve HBV DNA >10⁷ kopya/ml olan gebenin dahil edildiği bir çalışmada 135 gebeye gebeliğin 20-32. haftaları arasında 600 mg/gün telbivudin verilmiş, kontrol grubuna ise tedavisiz 94 gebe alınmıştır. Tüm bebeklere 200 IU/mL HBIG+20 mcg HBV aşısı yapılmış, aşı 0-1-6 ay olarak tamamlanmış, yedinci ayda HBsAg ve HBV DNA bakılmıştır. Telbivudin kullanan annelerin bebeklerinde HBsAg geçişi %0 iken kontrol grubunda %8 olarak saptanmış (p=0,002) ve telbivudin kullanımına bağlı herhangi bir yan etki görülmediği bildirilmiştir^[45].

Gebelik Öncesi, Sırası ve Sonrasında Olgu Yönetimi

Gebe kalmayı planlayan doğurganlık dönemindeki HBsAg pozitif bir kadın olguda öncelikle hastalığın şiddeti ve karaciğerin durumu değerlendirilerek gebelik öncesinde tedavi gerekip gerekmeyeceği kararlaştırılmalıdır. Eğer tedavi planlanıyorsa ve olguda gerekli tedavi kriterleri varsa, her ne kadar genotip nedeniyle ülkemizde yanıt oranları düşük olsa da kısa ve belirli süreli kullanım açısından pegile interferon tedavisi denenebilir. Eğer oral antiviral başlanmasına karar verilmişse ve hastalığın alevlenme ya da şiddetlenme riski yoksa gebelik süresince tedaviye başlanmamalı, ancak gebe alevlenme açısından yakından (aylık olarak) izlenmelidir. Bu olgularda HBV DNA düzeyi gebeliğin 28. haftasında >10⁶ IU/ml ise bebeğe geçişi azaltmak açısından planlanan antiviral son trimestrde başlanmalıdır (Şekil 1).

İnaktif taşıyıcı durumunda ya da immünotoleran fazda olan gebelerde gebelik sırasında herhangi bir tedavi uygulanmaksızın izlem sürdürülür. Eğer gebeliğin 28. haftasında HBV DNA düzeyi >10⁶ IU/ml ise, gebenin önceki çocuğunda/çocuklarında immünizasyon başarısızlığı varsa veya erken doğum kanıtı varsa üçüncü trimestrde tedavi önerilir. İmmünotoleran bir gebede de normal koşullarda tedavi uygulanmamakla birlikte bebeğe geçişi azaltmak/önlemek amacıyla gebeliğin 28. haftasında HBV DNA düzeyi >10⁶ IU/ml ise son trimestrde bu gebelere de oral antiviral kullanımı önerilmektedir (Şekil 1). Eğer gebelik planlayan kadın, önceden tedavi görmekte olan bir olguysa ve tedavi görmekteyken gebe kalmışsa kullanılan ilaca göre düzenleme yapılmalıdır. Uygulanan tedavi pegile interferon

ise gebelikte kontrendike olduğundan hemen kesilmeli ve gebelik kategorisine uygun oral antivallerden biri (tenofovir, telbivudin) başlanmalıdır. Oral antiviral olarak tedavide lamivudin seçimi de söz konusu olabilmekle birlikte tedavinin doğumdan sonra da süreceği yani uzun süreli olacağı ve gebelik kategorisinin mevcut durumu göz önüne alınarak bu gebelerde lamivudin tercih edilmemelidir. Eğer halen kullanmakta olduğu tedavi oral antiviral ise gebelikte ilaç kullanıp kullanmama kararı karaciğerin hasar derecesi ile yakından ilişkilidir (Şekil 2). Bu gebelerde ileri derecede karaciğer hastalığı varsa ya da presirotik/sirotik bir gebe ise annenin sağlığı ön plana alınarak tedaviye gebelik sırasında da devam edilmesi önerilmektedir. Ciddi kronik HBV enfeksiyonu ya da sirozu olan gebelerde fetal ölüm ve gebede karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlar görülebildiğinden eğer henüz tedaviye başlanmamışsa, bu gebelerde karaciğer enzim düzeylerine bakılmaksızın tedaviye başlanması gerekmektedir^[18,20,35,46].

İlk kez mevcut gebeliği sırasında HBsAg pozitifliği saptanmış olan gebelerin izlem algoritmi Şekil 3'te gösterilmiştir.

Gebelik süresince HBV DNA düzeyi üç ay arayla yakından izlenmelidir. Gebelikte tedavi başlanması gerekirse gebelik

Şekil 1. Gebelik planlayan, tedavi almayan hepatit B yüzey antijen pozitif olgu yönetimi

HBsAg: Hepatit B yüzey antijen, HBV: Hepatit B virüs, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, HBeAg: Hepatit B e-antijen

kategorisi göz önüne alınarak seçilecek ilaçlar kategori B düzeyinde olan tenofovir veya telbivudin olabilir. Ancak, bu ilaçların doğumdan sonraki birinci ayın sonunda kesilmesinin ve bu süre içinde bebeğin emzirilmemesinin önerildiği unutulmamalıdır. Bazı çalışmalarda gebelik sırasında intrauterin tenofovir maruziyetinin emzirme sonucu oluşabilecek maruziyete göre çok daha az olduğu bildirilmişse de bu konuda yeterli insan çalışması olmadığından emzirme süresince antiviral kullanımı şimdilik rutin olarak önerilmemektedir^[47-49]. Bu konuda özellikle tenofovirle yapılan çalışma sayısı giderek artmakta olup saptanan sonuçlar genel eğilimin doğumdan sonra emzirme sırasında da tenofovire devam edilmesinin herhangi bir sorun yaratmadığı yönündedir; bu nedenle önümüzdeki süreçte bu konuda rehberlerde yer alacak önerilerin oluşacağı söylenebilir.

Annede HBsAg pozitifliği saptandığında bebeklerine doğumda HBV aşısı ve HBIG yapılmasını takiben bebeklerin anti-HBsAg gelişmesi açısından izlenmeleri de ihmal edilmemeli, bebeklere intrauterin geçişin olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. Bu amaçla bebeğin aşı şeması bittikten sonra kontrol yapılması önerilmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada doğumda aşı+HBIG uygulanan bebeklerin HBV enfeksiyonundan korundukları, ancak oluşan anti-HBsAg titresinin zaman içinde azaldığı hatta koruyucu düzeyin altına indiği gösterilmiştir^[50]. Bu konuda daha geniş olgu serilerinin oluşturulması; ayrıca gebelikte oral antiviral başlanmasını takiben emzirme döneminde tedavinin

Şekil 2. Halen tedavi görmekteyken gebe kalan hepatit B yüzey antijeni pozitif olgu yönetimi

HBsAg: Hepatit B yüzey antijen, HBV: Hepatit B virüs, HBIG: Hiperimmünoglobulin

Şekil 3. Gebelikte hepatit B yüzey antijeni pozitifliği saptandığında izlenecek algoritm* *Sirotik olgularda ilk trimestrden itibaren oral antiviral başlanır/önceden başlanmışsa kesilmeden devam edilir, **Gebelikte kullanılabilecek oral antiviraller tenofovir, telbivudin, lamivudin, HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, HBeAg: Hepatit B e-antijeni, HBV: Hepatit B virüsü, HBIG: Hiperimmünoglobulin, ALT: Alanin aminotransferaz

kesilip kesilemeyeceği veya kesilme zamanının ne olması gerektiği konularında daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması uygun olacaktır.

Geçiş yollarının benzerliği nedeniyle kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerde bazen HIV ve/veya HCV ko-enfeksiyonu görülebilmektedir. Bu durum gebelikte de söz konusu olabilmekte; HBsAg pozitifliği olan bir gebede HIV ya da HCV ko-enfeksiyonu varlığı perinatal geçişi artırmakta, HIV ko-enfeksiyonu varlığı HBV enfeksiyonunun seyrini kötüleştirebilmektedir. Bu durumlar özellikle HCV veya HIV RNA pozitif olduğunda daha fazla görülmektedir. Gebelikte bu etkenlerle ko-enfeksiyon görüldüğünde baskın olan virüsün baskılanması için o virüse yönelik tedavi yapılması önerilmektedir. Hepatit C virüsü ve HIV enfeksiyonu prevalansı ülkemiz koşullarında yüksek olmamakla birlikte, risk grubunda olduğu düşünülen gebelerde ve HBsAg pozitifliği saptanan her gebede HCV ve HIV açısından da tetkik yapılmalıdır^[51,52].

Hepatit B Virüs+Hepatit C Virüs Ko-Enfeksiyonu Varlığında Öneriler

Hepatit B virüsü ve HCV ko-enfeksiyonu varlığında klinik seyrin daha ağır olabildiği bilinmektedir. Böyle olgularda HCV RNA düzeyinin yüksek oluşu ve beraberinde HBV ya da HIV enfeksiyonu varlığının bebeğe geçiş riskini arttırdığı bilinmektedir. Bununla birlikte HCV tedavisinde uzun yıllar kullanılmış olan interferon ve ribavirin seçenekleri gebelikte uygun olmadığından ve

ribavirinin teratojen etkisi nedeniyle tedavi sonrası bile altı ay gebe kalmama önerisi yapıldığından HBV+HCV ko-enfeksiyonu olan ve gebelik planlayan olgu söz konusu olduğunda öncelikle HCV tedavisinin tamamlanıp HCV RNA negatifliğinin sağlanması ve tedavide ribavirin kullanıldıysa ilaç kesildikten altı ay sonrasında kadar gebe kalmamasının sağlanması önerilmektedir. Buna rağmen HBV+HCV ko-enfeksiyonu olan bir olgu gebe kalmış ise öncelikle viral yük değerlendirilmeli, HBV açısından yukarıdaki kriterlere uygun olan olgularda son trimesterde antiviral kullanılmalıdır. Hepatit C virüsü enfeksiyonunun bebeğe geçişinin önlenmesi için herhangi bir aşı ya da immünoglobulin söz konusu olmadığından bebeğe doğumda HBV aşısı+HBIG uygulanmalıdır. Hepatit C virüsü kordon kanından bebeğe geçip, 12-18 ay kadar bebekte pozitif saptanabileceğinden bebek HCV geçişi açısından 18 ay sonra kontrol edilmelidir. Hepatit C virüsü tedavisi gerekiyorsa gebelikte yapılmamalı ve doğumdan sonraya ertelenmelidir^[46].

Hepatit B Virüs+İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Ko-enfeksiyonu Varlığında Öneriler

HIV/AIDS olgularına tedavi verilmesine ilişkin durumlar CD4+ T lenfositlerin sayısında hızlı azalma (>100 hücre/mm³/yıl), viral yükün >100.000 kopya/ml olması, kronik HBV veya HCV, HIV ile ilişkili böbrek hastalığı olması, yüksek kardiyovasküler risk, malignite veya otoimmün hastalık varlığı ile gebeliktir. Bu nedenle gebelikte HBV enfeksiyonu ile birlikte HIV enfeksiyonu da söz konusu ise HIV/AIDS tedavisine ilişkin kriterler varsa ART uygulanmalıdır. Semptomatik HIV/AIDS hastası ve primer HIV enfeksiyonu olan olgularda ART'nin hemen başlanması genellikle kabul edilmektedir. Hepatit B yüzey antijeni pozitif bir hastada HIV enfeksiyonu için tedavi endikasyonu varsa, HBV enfeksiyonunun derecesi göz önüne alınmaksızın her iki virüse de etkili tedavi başlanır. Birinci seçenek tenofovir disoproksil fumarat (TDF)+emtricitabin ile bir nonnükleosit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTİ) veya proteaz inhibitörü (PI) kombinasyonudur. Alternatif olarak TDF+lamivudin (3TC)+NNRTİ veya PI de kullanılabilir.

Eğer HBV için son trimesterde antiviral kullanımı düşünülüyorsa ilaç etkileşimleri de göz önünde bulundurularak HIV tedavisinde de kullanılan bir ilaç olan tenofovir seçimi uygun olacaktır. Asemptomatik hastalarda ise son yıllarda önemi azalmakla birlikte CD4+ T lenfosit lenfosit düzeyi değerlendirilerek <350 mm³ ise hemen ART başlanması, >500 ise beklenmesi önerilmektedir^[53].

Sonuç

Her ne kadar HBV epidemiyolojisindeki olumlu değişim nedeniyle ülkemizde kronik HBV enfeksiyonu olguları azalmış olsa da halen genç yaşta HBeAg pozitif anne adaylarının olduğu

göz önünde bulundurularak tüm gebelere her gebelikleri sırasında HBsAg bakılması ihmal edilmemeli, gebelikte HBsAg pozitifliği saptanan annelerin bebeklerine doğumda ilk 6-12 saat içinde HBV aşısı+HBIG yapılması ve bebeklerin izlenmesi unutulmamalıdır. Erişkin aşılaması kapsamında seronegatif genç kadınlar aşılanarak uzun vadede korunma sağlanmalıdır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virol*. 2016;77:32-9.
2. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizde değişen epidemiyolojisi. *ANKEM Derg*. 2013;27:128-34.
3. Ghendon Y. WHO strategy for the global elimination of new cases of hepatitis B. *Vaccine*. 1990;8(Suppl):S129-33.
4. Centers for Disease Control (CDC). Postexposure prophylaxis of hepatitis B. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1984;33:285-90.
5. Reesink HW, Reerink-Brongers EE, Lafeber-Schut BJ, Kalshoven-Benschop J, Brummeluis HG. Prevention of chronic HBsAg carrier state in infants of HBsAg-positive mothers by hepatitis B immunoglobulin. *Lancet*. 1979;2:436-8.
6. Centers for Disease Control (CDC). Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1988;37:341-6.
7. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1991;40:1-25.
8. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:869-73.
9. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, Neitzel SM, Ward JW, Centers for Disease C, Prevention. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-20.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;110:941-56.
11. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, Huang FC, Wu SF, Chen SC, Wen WH, Chu CH, Ni YH, Hsu HY, Tsai PL, Chiang CL, Shyu MK, Lee PI, Chang FY, Chang MH. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology*. 2012;142:773-81.
12. Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol*. 2005;43:771-5.
13. Reddick KL, Jhaveri R, Gandhi M, James AH, Swamy GK. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 2011;18:e394-8.
14. Safir A, Levy A, Sikuler E, Sheiner E. Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome. *Liver Int*. 2010;30:765-70.
15. Valdes RE, Sepulveda MA, Candia PP, Lattes AK. [Acute viral hepatitis during pregnancy]. *Rev Chilena Infectol*. 2010;27:505-12.
16. Guntupalli SR, Steingrub J. Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *Crit Care Med*. 2005;33:S332-9.
17. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:6-14.
18. Buchanan C, Tran TT. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2010;14:495-504.
19. Zhang L, Gui X, Wang B, Ji H, Yisilafu R, Li F, Zhou Y, Zhang L, Zhang H, Liu X. A study of immunoprophylaxis failure and risk factors of hepatitis B virus mother-to-infant transmission. *Eur J Pediatr*. 2014;173:1161-8.
20. Tran TT. Hepatitis B and pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2016;62(Suppl 4):S314-7.
21. Lin X, Guo Y, Zhou A, Zhang Y, Cao J, Yang M, Xiao F, Zhang B, Du Y. Immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus in the Chinese population: a hospital-based study and a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:897-903.
22. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Stevens CE, Wang KY, Sun TS, Hsieh FJ, Szmuness W. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 1981;2:388-93.
23. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, Liu ZH, Wang FS. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol*. 2002;67:20-6.
24. Xu ZY, Duan SC, Margolis HS, Purcell RH, Ou-Yang PY, Coleman PJ, Zhuang YL, Xu HF, Qian SG, Zhu QR. Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. United States-People's Republic of China Study Group on Hepatitis B. *J Infect Dis*. 1995;171:54-60.
25. 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;11:3582-5.
26. Wei J, Xue S, Zhang J, Wang S, Wang B. Study of the relationship in pregnant women between hepatitis B markers and a placenta positive for hepatitis B surface antigen. *J Perinat Med*. 2015;43:191-9.
27. Su HX, Xu DZ, Li D, Zhang JX, Lu J, Choi BC, Yan YP. Heterogeneity analysis of the hepatitis B virus genome in intrauterine infection. *J Med Virol*. 2005;77:180-7.
28. Wang JS, Zhu QR. Infection of the fetus with hepatitis B e antigen via the placenta. *Lancet*. 2000;355:989.
29. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus: a systematic review. *Virol J*. 2008;5:100.
30. Liu CP, Zeng YL, Zhou M, Chen LL, Hu R, Wang L, Tang H. Factors associated with mother-to-child transmission of hepatitis B virus despite immunoprophylaxis. *Intern Med*. 2015;54:711-6.
31. 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 Childbirth*. 2013;13:119.
32. Pan CQ, Zou HB, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J, Duan Z. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1349-55.
33. 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:e18-25.
34. Zhang L, Gui XE, Teter C, Zhong H, Pang Z, Ding L, Li F, Zhou Y, Zhang L. Effects of hepatitis B immunization on prevention of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and on the immune response of infants towards hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2014;32:6091-7.

35. 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;10:452-9.
36. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet*. 1975;2:740-1.
37. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol*. 2002;99:1049-52.
38. Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World J Gastroenterol*. 2010;16:5042-6.
39. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, Eidelman AI, American Academy of Pediatrics Section on B. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2005;115:496-506.
40. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2009. Wilmington (NC): Registry Coordinating Center;2009. Available at: <http://www.APRegistry.com>
41. He T, Jia J. Chronic HBV: which pregnant women should be treated? *Liver Int*. 2016;36(Suppl 1):105-8.
42. Piratvisuth T. Optimal management of HBV infection during pregnancy. *Liver Int*. 2013;33(Suppl 1):188-94.
43. Xu WM, Cui CYT, Wang L. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology*. 2004;40:272A.
44. Foster C, Lyall H, Olmscheid B, Pearce G, Zhang S, Gibb DM. Tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy and prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: is it time to move on from zidovudine? *HIV Med*. 2009;10:397-406.
45. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X, Fang ZX. 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;55:1215-21.
46. Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015. Erişim adresi: http://vhds.org/files/file/TURKIYE_VIRAL_HEPATIT_TANI_VE_TEDAVI_REHBERI.pdf
47. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1315-41.
48. Park JS, Pan C. Current recommendations of managing HBV infection in preconception or pregnancy. *Front Med*. 2014;8:158-65.
49. 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;10:452-9.
50. Tosun S, Bayık H. Doğumda HBV aşısı ve/veya HBIG yapılan bebeklerin anti-HBsAg titrelerinin izlemi. 6. Türkiye Ekmud Kongresi. *Mediterr J Infect Microbes Antimicrob*. 2016;5;(Suppl 1):34.
51. Soriano V, Barreiro P, Nunez M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:815-8.
52. Adesina O, Oladokun A, Akinyemi O, Adedokun B, Awolude O, Odaibo G, Olaleye D, Adewole I. Human immuno-deficiency virus and hepatitis B virus coinfection in pregnancy at the University College Hospital, Ibadan. *Afr J Med Med Sci*. 2010;39:305-10.
53. TC Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Tanı ve Tedavi Rehberi. Erişim adresi: http://thsk.saglik.gov.tr/eDosya/bulasici-hastaliklar-db/hiv_aids_tani_tedavi_rehberi_2013.pdf