

## Olgu Sunumu

# Aktif ve Pasif İmmunoprofilaksiye Rağmen Hepatit B Virus Perinatal Bulaşı: Bir Olgu Sunumu

Özgür GÜNAL<sup>1</sup>, H. Şener BARUT<sup>1</sup>, Ayfer GÖRAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TOKAT

### ÖZET

Hepatit B virusunun (HBV) başlıca bulaşma yollarından birisi, enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal yol) şeklindedir. Anti-HCV pozitif anneden doğan bebeklerin ise yaklaşık %5’inde perinatal bulaş olabilir. Yirmi iki yaşındaki annede gebeliğinin 4. ayında başka bir merkezde yapılan tetkiklerinde HBsAg pozitifliği saptanmış. Bebek miadında ve komplikasyonsuz olarak elektif sezaryenle doğmuş. Bebeğe doğum esnasında (ilk 1 saat içinde) HBV aşısı+HBIG yapılmış. Bebeğin HBV aşıları, 1. ve 6. aylarda olmak üzere toplam üç doza tamamlanmış. Bebek 7.5 aylıkken tetkiklerinde HBsAg pozitifliği saptandı. Annenin tetkiklerinde; HBsAg: pozitif, anti-HBs: negatif, HBeAg: pozitif, anti-HBe: negatif, anti-HBc total: pozitif, anti-HBc IgM: negatif, HBV DNA PCR:  $2 \times 10^8$  IU/mL ve Anti-HCV: pozitif saptandı. Real time-PCR ile annenin HCV RNA’sı negatif idi. Bebeğin tetkiklerinde; HBsAg: pozitif, anti-HBs: negatif, HBeAg: pozitif, anti-HBe: negatif, anti-HBc total: pozitif, anti-HBc IgM:negatif, HBV DNA PCR:  $5 \times 10^8$  IU/mL ve Anti-HCV:negatif olarak saptandı. HBIG’nin hepatit B aşısı ile birlikte yapılması perinatal geçişi önlemenin en etkili yolu olmasına rağmen, %5 ila %10 oranında HBV enfeksiyonu gelişebilir. Bizim vakamızda da çocuğa HBV bulaşı olmuştur. Perinatal geçişi azaltmak için, maternal vireminin azaltılması amacıyla gebeliğin üçüncü trimesterinde oral bir antiviral ajanla tedavi verilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B, hepatit C, perinatal geçiş.

### SUMMARY

#### Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus despite the Active and Passive Immunoprophylaxis: A Case Report

*One of the main transmission routes of Hepatitis B Virus (HBV) is the infection of newborn from an infected mother (perinatal [vertical] transmission). Perinatal transmission can occur in almost 5% of the infants born from anti-HCV positive mothers. HBsAg positivity was determined at the fourth month of the pregnancy in a twenty-two year old mother in a different center. The infant was delivered by elective cesarean section without any complication. HBV vaccine and HBIG were administered to the newborn within the first hour life. The HBV vaccination series were completed with the administration of second and third doses during one month and 6 months of age. HBsAg positivity was determined*

when the infant was 7.5 months-old. The laboratory results of the mother were as follows (i) HBsAg: positive, anti-HBs: negative, HBeAg: positive, anti-HBe: negative, anti-HBc total: positive, anti-HBc IgM: negative, HBV DNA PCR:  $2 \times 10^8$  IU/mL and anti-HCV: positive. The mother's HCV RNA was negative by real time-PCR. In the laboratory analysis of the infant revealed that HBsAg was positive, anti-HBs was negative, HBeAg was positive, anti-HBe was negative, anti-HBc total was positive, anti-HBc IgM was negative, HBV DNA PCR was  $5 \times 10^8$  IU/mL and anti-HCV was negative. Although administration of HBIG with Hepatitis B vaccine is the most effective way of preventing the perinatal transmission, HBV infection may occur in 5% - 10% of cases. In our case, perinatal transmission of HBV occurred. To decrease the rate of perinatal transmission, an oral antiviral agent may be administered during the third trimester of the pregnancy in order to reduce the level of maternal viremia.

**Keywords:** Hepatitis B, hepatitis C, perinatal transmission

## GİRİŞ

Çocukluk çağında Hepatit B Virus (HBV) ya da Hepatit C Virus (HCV) ile karşılaşılması yaşamın ileri dönemlerinde daha yüksek oranda karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere yol açtığından, önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (1).

Dünyadaki ölüm nedenleri arasında 10. sırada yer alan HBV enfeksiyonu gelişmiş ülkelerde rölatif olarak erişkin yaş grubunun hastalığı olmakla birlikte Asya ülkeleri, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde öncelikle bebekleri, çocukları ve genç erişkinleri etkilemektedir (2). Ülkemizde toplum genelinde yapılan taramalarda HBsAg pozitifliği %1.7-21 arasında bulunmuştur (3).

HBV'nin başlıca bulaşma yolları enfekte kan ya da vücut sıvıları ile parenteral temas, cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana bulaşma (vertikal yol) ve enfekte kişilerle temas yoluyla bulaşma (horizontal yol) şeklindedir. Vertikal bulaşma HBsAg pozitif taşıyıcı anneden genellikle doğum sırasında olmaktadır (4).

Perinatal bulaşma büyük oranda doğum sırasında olduğundan, aşı ve/veya hepatit B hiperimmunoglobulin (HBIG) ile önlenabilir olması ve virus ile erken karşılaşmaya bağlı olarak kronikleşme oranının yüksek olması nedeniyle çok önemlidir. HBeAg pozitif bir anneden doğan çocuklarda ilk altı ayda enfeksiyon riski %70-90, anne HBeAg negatif olduğunda ise %10-40'tır ve bunların %90'ı kronikleşmektedir (4).

Hepatit C prevalansı ve bulaşma yolları ülkeler ve bölgeler arasında değişkenlik gösterir. Ülkemiz dünya haritasında prevalansı %1-1.9 arasında olan dilim içinde yer alır. Ülkemizde kan transfüzyonu, güvenli olmayan enjeksiyon ama en önemlisi

gerek hastane içinde gerekse hastane dışında uygulanan tıbbi işlemler sırasında temizlik ve dezenfeksiyona özen gösterilmemesi HCV'nin yayılımındaki en önemli unsurlardır (5). HCV'nin perinatal geçiş oranı %4-7 arasındadır ve bulaşma sadece doğum sırasında anne kanında HCV RNA pozitifse gerçekleşir (6, 7).

Ülkemizde az sayıda yapılan çalışmalarda, çocuklarda HCV seroprevalansı %0.48-2.3 olarak bildirilmiştir (8).

Bu yazıda yeni-doğan döneminde aktif ve pasif immunoprofilaksiye rağmen hepatit B enfeksiyonu gelişen bir olgu anlatılmıştır.

## OLGU

Yirmi iki yaşında ilk gebeliği olan annede gebeliğinin 4. ayında başka bir merkezde yapılan tetkiklerde HBsAg pozitifliği saptanmış. Ancak o dönemde anneye HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA PCR bakılmamış. Anne gebeliğin ilerleyen dönemlerinde HBV için takip edilmemiş. Bebek dış merkezde miadında elektif sezaryenle doğmuş. Erken membran rüptürü veya fetomaternal kanama olmamış. Bebeğe doğum esnasında (ilk 1 saat içinde) HBV aşısı+HBIG yapılmış. Bebek 4 günlük iken pediatri servisinde 1 hafta boyunca neonatal sarılık sebebiyle yatırılarak takip edilmiş. Bebeğin sonraki takipleri sağlık ocağında yapılmış ve HBV aşısı, Sağlık Ocağında 1 ve 6. aylarda olmak üzere toplam üç doza tamamlanmış. Bebek 7.5 aylıkken doğumsal kalça çıkığı sebebiyle ortopedi servisine yatırılmış. Burada yapılan tetkiklerinde HBsAg pozitifliği saptanması sebebiyle anne ve bebeği için bölümümüzden konsültasyon istendi. Annenin tetkiklerinde; HBsAg: pozitif, anti-HBs: ne-

gatif, HBeAg: pozitif, anti-HBe: negatif, anti-HBc total: pozitif, anti-HBc IgM: negatif, HBV DNA PCR: 274 015 544 IU/mL ve anti-HCV: pozitif saptandı. Real time-PCR ile annenin HCV RNA'sı negatif idi. Bebeğin tetkiklerinde ise; HBsAg: pozitif, anti-HBs: negatif, HBeAg: pozitif, anti-HBe: negatif, anti-HBc total: pozitif, anti-HBc IgM: negatif, HBV DNA PCR: 523 627 254 IU/ml, Anti-HCV: negatif, ALT: 22 ve AST: 54 olarak saptandı.

## TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonu ülkemizde özellikle horizontal yolla bulaşmasına rağmen anneden bebeğe bulaş ve diğer bulaş yollarının da önemli olduğu düşünülmektedir (9). HBV'nin vertikal geçişi doğum sırasında ya da doğumdan sonra gerçekleşmektedir. Sezaryen ile doğumun vertikal geçişi engellediğine dair bir kanıt olmaması nedeniyle rutin sezaryen ile doğum önerilmemektedir. (10). Yine emzirme HBV geçişinde risk oluşturmamaktadır (11).

Ülkemizde HBsAg pozitifliği saptanan hastaların aile bireylerinde yapılan çeşitli araştırmalarda HBsAg pozitifliği %16.5-30.5 arasında saptanmışken, diğer ülkelerde yapılan bazı çalışmalarda bu oran Hindistan'da %19.7, Bosna-Hersek'te %12.2, Yunanistan'da %15.8 olarak bulunmuştur (12).

Annenin HBsAg pozitif olduğu ailelerde, çocuklardaki HBsAg pozitiflik oranı babanın pozitif olduğu ailelere göre daha yüksek bulunmuştur. Günel ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada da benzer olarak ebeveyn durumunda olan kadınlarda HBsAg pozitif bir çocuğa sahip olma oranı (%30), erkeklere göre (%6.5) daha yüksek bulunmuştur.

Uçmak ve arkadaşları'nın (13) yaptığı çalışmada HBsAg pozitifliği; annesi HBsAg pozitif olanların %19.7 sinde görülürken babası HBsAg pozitif olanların %5.4'inde ve hem annesi hem babası HBsAg pozitif olanların %26.6'sında görülmüştür.

Perinatal bulaşma büyük oranda doğum sırasında olduğundan, aşı ve/veya hepatit B hiperimmunoglobulin (HBIG) ile önlenabilir olması ve virus ile erken karşılaşmaya bağlı olarak kronikleşme oranının yüksek olması nedeniyle çok önemlidir. (4). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü tüm gebelerin HBsAg yönünden tetkik edilmesini ve taşıyıcı olduğu saptanan annelerin bebeklerine doğumda aşı ile birlikte HBIG uygulanmasını önermektedir (14).

Anne HBsAg pozitifse doğumda ilk 6-12 saat içinde bacak kasına ön yan yüze 10 mcg HBV aşısı ve 0.5 mL HBIG IM uygulanır (15).

Yayınlanan bir meta-analizde yüksek derecede bulaştırıcı olarak kabul edilen gebelere, gebeliğin son dönemlerinde tekrarlayan HBIG uygulamasının, HBV'nin intrauterin bulaşının önlenmesinde etkili ve güvenilir olduğu belirtilmiştir (16).

Uygulanan tüm bu pasif-aktif immunoproflaksi HBeAg pozitif anneden doğan çocuklarda bulaş riskini önemli ölçüde azaltır. Ancak Hepatit B aşısı ve HBIG kullanılarak yapılan immunoproflaksiye rağmen HBeAg pozitif anneden doğan bebeklerin %5 ila %10'u sonradan HBsAg pozitif olmaktadır. Bu enfeksiyon oranı; annenin yüksek viral yükü, intrauterin enfeksiyon olması ya da HBV yüzey proteininde mutasyon varlığı ile ilişkili olabilir. Bu sebeple, anneyle tedavinin risk ve yararları müzakere edildikten sonra, gebeliğinin son üç ayında oral bir HBV antiviral ajanla tedavi düşünülebilir (17).

Bizim vakamızda anne HBeAg: pozitif olması ve yüksek viral yükü nedeniyle perinatal HBV bulaş açısından yüksek risk oluşturan grupta yer almaktaydı. Bu annenin oral HBV antiviral ajanla tedavisi planlanabilirdi.

Vertikal geçişte HCV RNA düzeyi önemli bir parametredir. HCV RNA düzeyi ne kadar yüksek olursa geçiş olasılığı o kadar artmaktadır. Anne anti-HCV pozitif ama HCV RNA negatif ise vertikal geçiş oranı yaklaşık %1-3 olarak kabul edilmektedir. HCV RNA pozitifliğinde ise bu oran %8.5'e kadar çıkabilmektedir. (15).

Membran rüptüründen sonra doğum eyleminin uzaması ve internal fetal monitorizasyon perinatal enfeksiyon riskini artırmaktadır. Vajinal doğum, sezaryen veya anne sütü almanın HCV enfeksiyonu ile bir bağlantısı gösterilmemiştir (7, 18).

İnsan immünyetmezlik virusu (HIV) ve HCV ko-enfeksiyonu olan annelerin çocuklarına HCV bulaşması daha çok olmaktadır; bunun nedeni annenin kanında HCV RNA düzeyinin yüksek olmasının perinatal geçişi artırabileceği şeklinde açıklanmaktadır (7).

Bizim vakamızda real time-PCR ile annenin HCV RNA'sı negatif idi ve bebeğin 9. ayda bakılan anti-HCV testleri negatif olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak kronik hepatit B enfeksiyonunun eradikasyonu, perinatal HBV geçişini engellemeye ve riskli kişileri aşılamağa bağılıdır. HBIG'in hepatit B aşısı ile birlikte doğumu takip eden ilk 2 saat içinde yapılması enfeksiyondan korunmanın en yaygın ve başarılı yoludur. Ancak buna rağmen %5 ila %10 oranında HBV enfeksiyonuna yakalanma olasılığı unutulmamalıdır. Maternal vireminin azaltılması için gebe kadınların gebeliğın son üç ayında kronik hepatit tedavisi açısından değerlendirildikten sonra oral bir antiviral ajanla tedavi edilmesi, risk ve yararlarının itinalı bir analizinden sonra bir seçenek olarak düşünülebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Üstün C, Basugay E, Deveci U. Çocuk Cerrahi Polikliniğine başvuran hastalarda hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Nobel Medicus* 2009; 5: 4-9.
2. Tosun S. Ulusal Hepatit B Aşılması. *Viral Hepatit Derg* 2006; 11: 117-25.
3. Günal Ö, Hızıl K, Güzel Ö, Dizbay M, Ulutan F, Arman D. Kronik hepatit enfeksiyonunda antiviral tedavinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 2006; 11: 65-9.
4. Borkowsky W, Krugman S. *Viral Hepatitis: A, B, C, D, E and newer hepatitis agents*. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 10th edition. Inc St.Louis: Mosby-year Book; 1998: 157-87.
5. Barut HŞ, Günal Ö. Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. *Klinik Derg* 2009; 22: 38-43.
6. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29 (Suppl 19): 74-81.
7. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2436-41.
8. Arvas A, Gür E, Eşkazan G. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gündüz Çocuk Bakımevi'ndeki çocukların bağışıklanması durumu, hepatit A, hepatit B ve kızamık immünitesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2003; 38: 84-9.
9. Günal Ö, Barut HŞ, Erkokmaz Ü, Göröl A. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesine başvuran HBsAg pozitif hastalarda risk faktörlerinin analizi. *Viral Hepatit Derg* 2008; 13: 111-14.
10. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, et al. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975; 2: 740-1.
11. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2007;11(4):945-63.
12. Kayabaş Ü, Bayındır Y, Yoloğlu S, Akdoğan D. Kronik hepatit B hastalarının aile bireylerinde HBsAg taraması. *Viral Hepatit Derg* 2007; 12: 128-32.
13. Uçmak H, Kokoğlu OF, Çelik M, Ergun UGO. Intra-familial spread of hepatitis B virus infection in eastern Turkey. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 1338-43.
14. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: Prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. *MMWR* 1988; 37: 341-6.
15. Tosun S. Hepatit B aşılması dünyadaki ve ülkemizdeki durum. In: Tabak F, Balık İ (eds) *Viral Hepatit 2009*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2009: 307-51.
16. Shi Z, Li X, Mab L, Yang Y. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission—a meta-analysis. *IJID* 2010; 14: 622-34.
17. Tran TT, Hepatitis B and obstetrics. *Current Hepat Rep* 2009; 8: 59-65.
18. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2002; 36(Suppl. 1): 106-13.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Özgür GÜNAL

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı, TOKAT

e-mail: ozgurgop@yahoo.com