

هیپاتیت B مزمن و حاملگی: چالش‌ها و فرصت‌ها

*آزینا فتح نژاد کاظمی: مربی، گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران (*نویسنده مسئول). afnkazemi@gmail.com
 نسیمه شریفی: استادیار، گروه مامایی، دانشکده پرستاری مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران. nasibe.sharifi@yahoo.com
 آرمین اصلانی: دانشجوی پزشکی، کمیته دانشجویی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، تبریز، ایران. aslard2014@gmail.com
 زهره کشاورز: استادیار، گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. z.keshavarz@sbbmu.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۹۶/۸/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۶/۵/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: هیپاتیت B یکی از مشکلات عمده بهداشتی در جهان به ویژه کشورهای در حال توسعه است. حدود ۵ درصد زنان حامل این بیماری بوده و عمده‌ترین روش انتقال از مادر به نوزاد با انتقال عمودی می‌باشد. هدف از این مطالعه فراهم نمودن اطلاعات برای مراقبین بهداشتی و آشنایی با دانش جدید با تمرکز بر مسائل مرتبط و جنبه‌های مختلفی از بیماری هیپاتیت B مزمن در زنان حامله و خواهان بارداری بود.

روش کار: داده‌های این مطالعه از مطالعات مختلف بانک‌های اطلاعاتی (PubMed)، Google Scholar، Scopus و همچنین سایت سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization- WHO) و مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) جمع آوری شد. یک جستجوی جامع با کلیدواژه‌های hepatitis B and pregnancy و hepatitis B in pregnancy انجام شد. استراتژی جستجو با استفاده از قابلیت جستجوی پیشرفته صورت گرفت و کلیه مقالات چاپ شده در طول ۵ سال اخیر (۲۰۱۰-۱۵) که به زبان انگلیسی و دارای متن کامل بودند مورد بررسی قرار گرفتند. پس از بررسی اولیه و جستجو بر اساس لیست منابع در مجموع ۴۳ مقاله وارد مطالعه شد.

یافته‌ها: این مقاله به جنبه‌های مختلفی از هیپاتیت مزمن در بارداری پرداخته است؛ ۱. هیپاتیت بر میزان باروری تاثیر نداشته اما در موارد استفاده از لقاح آزمایشگاهی در افراد نابارور مبتلا، میزان باروری پایینی گزارش شده است؛ ۲. غربالگری و اقدامات پیشگیرانه از جمله ایمونوپروفیلاکسی و روش‌های جدید مصرف دارو و ایمونوگلوبولین برای پیشگیری از انتقال عمودی در زنان باردار مورد توجه قرار گیرند؛ ۳. درمان ضد ویروسی در زنان باردار باید براساس پروتکل درمانی انجام شود. در نهایت این که انجام سزارین در زنان مبتلا قابل توصیه نیست مگر قبل از شروع لیبر که البته نیاز به بررسی‌های بیشتر وجود دارد. همچنین زنان مبتلا بایستی تشویق به شیردهی به نوزادان خود شوند.

نتیجه‌گیری: حاملگی فرصت مناسب برای قطع انتقال هیپاتیت B به خصوص در کشورهای در حال توسعه می‌باشد و در این زمینه می‌توان استراتژی‌هایی را به عنوان قدم مهم برای کاهش بار بیماری در نظر گرفت البته نیاز به بررسی‌های بیشتر در این زمینه وجود دارد.

کلیدواژه‌ها: هیپاتیت B، حاملگی، انتقال عمودی، ضد ویروسی، پیشگیری

مقدمه

به هیپاتیت برق‌آسا (فولمینانت) می‌گردد. نوع مزمن هیپاتیت B نیز از یک عفونت بدون علامت تا هیپاتیت مزمن علامت‌دار، سیروز و سرطان هپاتوسلولار متغیر می‌باشد (۳). زمانی به عفونت هیپاتیت، مزمن گفته می‌شود که آنتی ژن سطحی ویروس هیپاتیت (HBsAg) بیش از ۶ ماه با یا بدون ارتباط با تکثیر ویروس در خون یا سرم وجود داشته باشد (۵). ۳۶۰ میلیون نفر در جهان مبتلا به عفونت مزمن هیپاتیت B بوده (۳)، و حدود ۹۰ درصد از ناقلین سالم در مناطق در حال توسعه زندگی می‌کنند (۶). بیش از ۶۰۰ هزار نفر در هر سال ناشی از این بیماری جان خود را از دست می‌دهند (۵). در حال حاضر ایران در منطقه با شیوع متوسط آلودگی قرار

هیپاتیت به معنای التهاب کبدی است و هیپاتیت B یک بیماری شایع و خطرناک کبدی ناشی از ویروس هیپاتیت B از خانواده هپادناو ویروس DNA دار می‌باشد (۱، ۲). در سال ۲۰۱۰ مجمع بهداشت جهانی عفونت هیپاتیت B را به عنوان مضر مهم بهداشتی در سراسر دنیا به رسمیت شناخت، زیرا هیچ کشور فقیر و غنی از آن در امان نبوده (۳)، و ۱۰۰ برابر مسری‌تر از ویروس ایدز و به راحتی قابل انتقال می‌باشد (۱، ۲، ۴). سیر بیماری از یک عفونت حاد تا یک بیماری مزمن متفاوت است. معمولاً موارد حاد عفونت، سیر خود محدود شونده داشته و ۱ تا ۲ درصد از موارد حاد منجر

جمع‌آوری شد. به طوری که یک جستجوی جامع با کلیدواژه‌های hepatitis B and pregnancy و hepatitis B in pregnancy انجام گردید. استراتژی جستجو با استفاده از قابلیت جستجوی پیشرفته با معیارهای ورود به مطالعه که شامل، وجود کلیدواژه‌ها در عنوان، مقالات چاپ شده در طول ۵ سال اخیر (۱۵-۲۰۱۰) که به زبان انگلیسی و دارای متن کامل بودند، صورت گرفت. پس از بررسی اولیه از بین ۱۵۰ مقاله، و حذف مقالات تکراری و بی‌ربط و همچنین جستجو براساس فهرست منابع، مطالب منتشر شده توسط سازمان بهداشت جهانی و مرکز مبارزه با بیماری‌ها در مجموع ۴۳ مقاله وارد مطالعه شد و مقاله حاضر تدوین گردید.

یافته‌ها

تاریخچه عفونت هیپاتیت B مزمن

اغلب مواردی از عفونت هیپاتیت B که به شکل مزمن تبدیل می‌شوند بدون علامت هستند (۹). به همین دلیل یک اپیدمی خاموش بوده و اغلب افراد از بیماری خود آگاهی ندارند (۲). این بیماری بار مالی بزرگی برای بیمار، خانواده و کل جامعه به وجود می‌آورد، اما با وجود هزینه‌های بالا، عفونت هیپاتیت B قابل پیشگیری است (۱۱). این عفونت توسط خون و سایر مایعات بدن شامل بزاق، اشک، مایع منی و ترشحات واژن انتقال می‌یابد و زنان سنین باروری عمده‌ترین منبع عفونت مخصوصاً در مناطق با شیوع بالا به شمار می‌روند (۳). عمده‌ترین راه‌های انتقال، تماس جنسی و تماس پری ناتال نوزاد مخصوصاً در

گرفته و براساس مطالعات انجام شده حدود ۱/۵ تا ۲/۵ درصد جمعیت کشور (بیش از یک میلیون نفر) به این ویروس آلوده می‌باشند (۷). حدود ۵ درصد از زنان در جهان، حامل مزمن بیماری هستند (۴).

روش غالب انتقال این ویروس در نقاط مختلف دنیا متفاوت است (۸، ۹). در بیشتر مطالعات انجام شده در مناطق با شیوع بالا و متوسط، شایع‌ترین راه انتقال عفونت، هنوز هم انتقال عمودی از مادر به فرزند می‌باشد (۲). به طوری که بیماری هیپاتیت B از دوران پری ناتال شروع شده اما عوارض آن بعدها بروز می‌کند (۹، ۱۰). افزایش دانش در مورد خطرات این ویروس و پیشگیری از گسترش هیپاتیت B یک رویکرد اساسی است (۳). هدف از این مطالعه مرور مطالعات مرتبط با هیپاتیت B در حاملگی به منظور فراهم نمودن اطلاعات برای مراقبین بهداشتی و آشنایی با دانش جدید در زمینه هیپاتیت B با تمرکز بر مسائل مختلفی از بیماری در حاملگی، زایمان، شیردهی و زنانی که خواهان بارداری هستند پرداخته شده و سعی بر پاسخ بر آن‌ها برآمده است که خلاصه‌ای از وضعیت‌های احتمالی در جدول (۱) آمده است.

روش کار

داده‌های مطالعه حاضر، از مقالات بانک‌های اطلاعاتی Medline، google scholar، Pubmed و Scopus و همچنین از بررسی سایت سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization-WHO) و مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (Centers for Disease Control and Prevention-CDC)

جدول ۱- حالات مختلف ارتباط هیپاتیت B و حاملگی و مسائل مرتبط با آن

مسئله چیست؟	هیپاتیت B و مرحله حاملگی
تاثیر HBV بر موفقیت حاملگی و پیامد حاملگی	زنان مبتلا به عفونت هیپاتیت B که در اندیشه بارداری هستند
آیا زن بیماری کبدی دارد که بتواند بر پیامد بارداری اثری داشته باشد	زنان مبتلا به عفونت هیپاتیت B با حاملگی فعلی و زنان حامله ای که در حین بررسی‌های دروان حاملگی متوجه بیماری خود می‌شوند
خطر انتقال عمودی HBV و چگونگی پیشگیری از آن	زنان با بارداری با علائم بیماری مرتبط با بیماری کبدی
آیا بیمارانی که دارو دریافت می‌کنند باید مثراف آنرا ادامه دهند و یا قطع کنند	عفونت هیپاتیت B درست قبل از زایمان آشکار شود
آیا خطر شعله ور شدن بیماری در حاملگی وجود دارد	عفونت هیپاتیت B بعد از زایمان آشکار شود و ارتباط عفونت آشکار قبلی با شیردهی
آیا بیماری کبدی شدت کافی دارد که بر پیامد حاملگی تاثیر داشته باشد	
آیا نیاز به ختم بارداری وجود دارد	
خطر انتقال عمودی چقدر است	
آیا کودک ایمونو پروفیلاکسی دریافت کرده است	
آیا کودک مبتلا شده است و نیاز به درمان دارد و چگونه باید پی گیری شود	
آیا مادر می‌تواند شیردهی داشته باشد	

حاملگی تغییرات متابولیک، ایمونولوژیک و همودینامیک می‌توانند بر کبد تأثیر بگذارند (۱۶). به طوری که افزایش متابولیسم و مصرف مواد غذایی برای برطرف کردن نیازهای جنین در حال رشد و افزایش هورمون‌های جنسی تولید شده توسط مادر، باعث افزایش مواد قابل متابولیسم در کبد می‌شوند که این تغییرات خود بر کبد و بیماری موجود از قبل تأثیر می‌گذارند (۱۵)؛ بنابراین امکان شعله‌ور شدن و بدتر شدن بیماری کبدی در طی حاملگی وجود دارد. همچنین افزایش کورتیکواستروئیدها و سیتوکین‌ها که در حاملگی طبیعی نیز اتفاق می‌افتد در افراد مبتلا باعث افزایش ویرمی عفونت هپاتیت می‌شوند (۱۶). میزان آلانین آمینوترانسفراز (Alanine transaminase-ALT) در اواخر بارداری و بعد از زایمان تمایل به افزایش دارد (۱۵، ۱۶). با این حال عفونت هپاتیت B به ندرت در بارداری عود کرده و شعله‌ور می‌شود (۸، ۱۵، ۱۶)، اما بعد از زایمان با فعال شدن سیستم ایمنی امکان شعله‌ور شدن عفونت وجود دارد که ناشی از کاهش هورمون‌های قشر فوق کلیه است. اما در مواردی از هپاتیت شدید، کلستاز و نارسای کبدی در طی حاملگی گزارش شده است (۱۵، ۱۶).

۲-۲. هپاتیت و پیامد حاملگی

در مورد تأثیر هپاتیت B بر زنان باردار و جنین اختلاف نظر وجود دارد (۹). هپاتیت B مزمن باعث افزایش مرگ و میر مادر و جنین نمی‌شود. به هر حال عوارض شدید در زنان بدون علامت در طی حاملگی می‌تواند، رخ دهد (۱۷). در یک مطالعه بزرگ که ۸۲۴ مادر HBsAg مثبت با ۶۸۲۱ مادر HBsAg منفی مقایسه شدند، اختلافی در میزان زایمان زودرس، وزن تولد پایین، یرقان نوزادی، آنومالی‌های مادرزادی و مرگ و میر پری ناتال یافت نشد (۱۶، ۱۸)؛ اما مطالعات اخیر بیانگر این است که مادران مبتلا به هپاتیت B مزمن در افزایش خطر ابتلا به دیابت حاملگی، خونریزی بعد از زایمان و تهدید به زایمان زودرس هستند (۱۵، ۱۶، ۱۹). در یک بررسی در اسرائیل ۴۷۹ مادر مبتلا به هپاتیت B مزمن دارای بیشترین میزان زایمان زودرس، پارگی زودرس پرده‌ها، زایمان سزارین و نوزادان با وزن پایین هنگام تولد بودند که این عوارض نامطلوب ناشی از وضعیت التهابی است (۱۱، ۱۶). همچنین این عفونت می‌تواند باعث آنژیوپاتی مزمن و کاهش عملکرد جفت

زمان تولد از مادر مبتلا می‌باشد (۲). اکثر مطالعات نشان داده‌اند که از ۳۵۰ میلیون عفونت موجود در جهان ۵۰ درصد موارد در دوره پری ناتال و یا کودکی مبتلا به این بیماری شده‌اند (۱۲). اقدامات انجام شده در ۲۰ سال اخیر منجر به کاهش شیوع بیماری شده اما بعد از آن پیشرفت زیادی صورت نگرفته است (۵). داده‌ها حاکی از آن است آگاهی چه در بین ارائه‌دهندگان خدمات و چه در میان خود بیماران در مورد این بیماری ناچیز است (۱۳)؛ بنابراین در سال ۲۰۱۰ سازمان جهانی بهداشت استراتژی خود را برای مقابله با این بیماری در چهار محور افزایش آگاهی، مشارکت و بسیج منابع، سیاست‌های مبتنی بر شواهد، پیشگیری از انتقال و غربالگری، مراقبت و درمان تدوین نمود (۳).

۱- مسائل مرتبط با دوران قبل از بارداری

به نظر می‌رسد عفونت هپاتیت B تأثیری بر میزان باروری نداشته باشد مگر در مواردی که نارسای و سیروز کبدی ایجاد شده باشد. مطالعاتی که اخیراً انجام شده، بیانگر آن است که عفونت هپاتیت B باعث کاهش باروری در موارد استفاده از باروری خارج رحمی (In Vitro Fertilization-IVF) شده است (۱۴-۱۶). به طوری که شی و همکاران بیان کردند که میزان باروری در زنان ناباروری که از نظر HBsAg مثبت بودند و تحت IVF قرار گرفتند به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بوده است. در ضمن عفونت هپاتیت B مزمن یکی از علل ناباروری بوده است (۱۴). برای زنان مبتلا که قصد بارداری دارند چندین توصیه باید داده شود: اول اینکه با داشتن برنامه‌ریزی، قبل از بارداری از نظر شدت بیماری کبدی و وجود سایر بیماری‌های عفونی بررسی شوند؛ دوم اینکه، در مورد مصرف برخی از داروها مانند اینترفرون که به دلیل مهار رشد سلول‌ها در دوران بارداری منع مصرف دارد، توصیه می‌شود حاملگی ۶ ماه بعد از قطع مصرف دارو صورت گیرد (۱۵).

۲- مسائل مرتبط با دوران حاملگی و زایمان

۲-۱. تأثیر حاملگی بر هپاتیت

اطلاعات در زمینه تأثیر بارداری بر عفونت هپاتیت مزمن در موارد عدم وجود بیماری پیشرفته ناچیز است (۱۶). اصولاً وضعیت بالینی عفونت هپاتیت در بارداری تغییر نمی‌کند و معمولاً هیچ تفاوتی بین زنان باردار و غیر باردار وجود ندارد (۹، ۱۲). به هر حال در طی

می‌یابد (۵). برای کاهش بار بیماری این عفونت چگونگی پیشگیری از انتقال مادر به جنین و انجام مداخلات باید مورد توجه قرار گیرند (۱۵).

۵-۲. انتقال داخل رحمی

مکانیسم‌های مرتبط با انتقال داخل رحمی به‌طور کامل شناخته نشده است. تئوری‌های اخیر حاکی از انتقال عفونت از طریق جفت، پارگی جفت، سلول‌های تک هسته‌ای محیطی و انتقال از پدر می‌باشد (۲۴). مطالعات نشان داده‌اند که ممکن است جفت یک محل خارج کبدی برای تکثیر HBV باشد به‌طوری‌که در بررسی ۳۷ مورد جفت، ۱۱ مورد آن‌ها از نظر ایمونوهیستوشیمیایی دارای HBsAg بودند. معمولاً پراکندگی آنتی‌ژن HBs و تعداد سلول‌های مثبت از طرف مادری به طرف جنینی کاهش می‌یابد. زمانی که ویروس به پرزهای آندوتلیال جنین می‌رسد احتمال عفونت ۱۹ برابر می‌شود (۱۶، ۲۵). بررسی‌ها نشان می‌دهد که انتقال داخل رحمی حالت غالب انتقال نیست و این روش انتقال را نمی‌توان با واکسن و ایمونولوگلوبولین خنثی‌کننده (۱۶). عوامل خطر عمده برای عفونت داخل رحمی شامل مثبت بودن مادر از نظر HBeAg، بار ویروسی بالای مادر (بیش از 10^5)، سابقه ای از تهدید به زایمان زودرس و تهدید به سقط می‌باشد که دو مورد اول باعث افزایش احتمال خطر ابتلا می‌شوند و دو مورد بعدی منجر به ایجاد شکاف جفتی و ورود خون مادر به جنین می‌شوند (۱۶، ۲۵).

۶-۲. انتقال در حین زایمان

این روش مهم‌ترین روش برای انتقال عفونت از مادر به جنین است. تماس مستقیم نوزاد با ترشحات دستگاه تناسلی عاملی برای انتقال عفونت می‌باشد به‌طوری‌که در یک بررسی انجام شده نشان دادند که مدت لیبر ارتباط مستقیم با دریافت آنتی‌ژن HBV در خون بندناف داشت؛ مخصوصاً زمانی که طول لیبر بیش از ۹ ساعت می‌شد احتمال انتقال افزایش می‌یافت (۱۶، ۲۵).

۳- مسائل مرتبط با بعد زایمان

۱-۳. انتقال بعد از زایمان

نوزادان متولد شده از مادران HBsAg مثبت ممکن است عفونت را در ۶ ماه اول بعد از تولد کسب کنند که ناشی از تماس مستقیم مادر با نوزاد از طریق شیردهی و یا تماس با پوست آسیب دیده نوک پستان باشد (۱۶).

شده و در نهایت منجر به دیسترس جنین و آپگار پایین زمان تولد شود (۸، ۱۵). هو و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که در مقایسه زنان مبتلا به هیپاتیت مزمن و زنان مبتلا به کلستاز کبدی به علاوه هیپاتیت مزمن با یک حاملگی نرمال احتمال دفع مکونیوم، پارگی زودرس پرده‌ها و نیاز به سزارین بیشتر بوده است (۲۰).

۲-۳. غربالگری

از آنجایی که اغلب عفونت‌های مادران باردار، مزمن و بدون علامت است (۹ و ۱۹). انجمن بیماری‌های کبدی در آمریکا و کنگره زنان زایمان آمریکا انجام غربالگری در کلیه زنان را در سه ماهه اول توصیه می‌کند، حتی اگر قبلاً واکسن دریافت کرده یا غربال شده باشند؛ زیرا غربالگری در حاملگی برای یافتن افراد مبتلا برای انجام ایمونوپروفیلاکسی در نوزادان و درمان ضد ویروسی و مشاوره جنسی همسران (۱۵، ۱۶، ۲۱) و ارجاع زنان مبتلا برای ارزیابی بیشتر و پیگیری مناسب به تیم متخصص، فرصت مناسبی می‌باشد (۱۶). مطالعات نشان داده‌اند که با غربالگری و به دنبال آن انجام اقدامات پیشگیرانه می‌توان عفونت هیپاتیت B را تا ۹۵ درصد کاهش داد (۹)؛ بنابراین اغلب دستورالعمل‌های بین‌المللی، توصیه به انجام غربالگری در افراد پرخطر می‌کنند، اما عملکرد غربالگری در کشورهای مختلف متفاوت است (۵). در بررسی سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۲ تنها ۶۵/۶ درصد از اعضای سازمان سیاست‌هایی برای غربالگری زنان باردار در مورد هیپاتیت B داشتند (۳).

۴-۲. انتقال عمودی و استراتژی‌های

پیشگیری از آن

منظور از انتقال عمودی، انتقال عفونت از مادر به کودک در مدت حاملگی (داخل رحمی)، زایمان و حین شیردهی است (۱۶). همان‌طور که قبلاً نیز بیان شد این روش علت عمده انتقال عفونت هیپاتیت مخصوصاً در مناطق آندمیک است (۱۵، ۱۶). انتقال از مادر به فرزند به احتمال قوی مهم‌ترین روش انتقال در ایران نیز می‌باشد (۲۲). تقریباً ۹۰ درصد از کودکانی که به صورت انتقال عمودی عفونت را از مادر خود کسب می‌کنند مبتلا به حامل مزمن عفونت می‌شوند (۱۵، ۲۳). زمان تولد و ۱ تا ۶ ماهگی زمانی پرخطر از نظر ایجاد عفونت مزمن می‌باشد. با افزایش سن میزان بروز عفونت علامت‌دار افزایش و شیوع عفونت مزمن کاهش

۲-۳. ایمونوپروپیلاکسی

علی رغم پیشرفت هایی که در دو دهه اخیر در درمان این بیماری صورت گرفته است، متأسفانه همه بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B به رژیم های مختلف درمان رایج پاسخ نمی دهند و لذا در حال حاضر مراقبت های پیشگیرانه، مهم ترین استراتژی کنترل بیماری در سرتاسر جهان محسوب می شود (۵). اکثر دستوالعمل های جدید، دریافت واکسن و ایمونوگلوبولین توسط نوزاد را هرچه زودتر بعد از زایمان (ترجیحاً در اتاق زایمان) توصیه می کنند؛ در صورت تزریق ایمونوگلوبولین به همراه تکمیل واکسیناسیون، ۹۵-۹۰ درصد از انتقال ویروس نسبت به زمانی که به تنهایی مصرف شوند، پیشگیری می شود (۱۶، ۲۶، ۲۷). مطالعه ای در آمریکا نشان داد که با تزریق واکسن هپاتیت و ایمونوگلوبولین میزان حاملین مزمن هپاتیت B کاهش یافته است (۱۷).

ایمونوگلوبولین

مرکز مبارزه با بیماری ها (CDC) توصیه به تزریق ایمونوگلوبولین بعد از تولد دارد (۲۳). ۰/۵ سی سی به میزان ۱۰۰ واحد ایمونوگلوبولین بایستی تزریق شود (۱۱، ۲۳). بررسی ها در آمریکا نشان داده است که با وجود افزایش تعداد زنان مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B از سال ۱۹۹۴ تا ۲۰۰۸ که بیشتر ناشی از مهاجرت به این کشور بوده است، با انجام ایمونوپروپیلاکسی بعد از زایمان، میزان عفونت مزمن در نوزادان کاهش یافته است (۲/۱٪ در سال ۱۹۹۴ به ۰/۸٪ در سال ۲۰۰۸ کاهش یافته است) (۲۸).

واکسیناسیون

از سال ۱۹۸۲ با ایجاد واکسن نوترکیب ویروس هپاتیت، سازمان جهانی بهداشت مصرف آن را برای افراد در معرض خطر، کودکان و همچنین نوزادان مادران HBsAg مثبت توصیه کرده است (۲۱). در صورتی که در غربالگری، زنان HBsAg منفی و در معرض خطر عفونت باشند بایستی در طول حاملگی واکسن را دریافت نمایند که مطالعات نشان داده اند این واکسن در طی بارداری بی خطر بوده و عوارض جانبی ندارد (۱۶). براساس توصیه سازمان جهانی بهداشت، یک دوز واکسن در طی ۲۴ ساعت اول بعد از زایمان در نوزادان مادران HBsAg مثبت تزریق و با ۲ تا ۳ دوز دیگر ادامه یابد (۲۱). براساس گزارش همین سازمان در

سال ۲۰۱۱، در ۱۸۰ کشور واکسن هپاتیت B به صورت روتین تزریق شده است و کمی بیش از ۸۰ درصد از کشورهای عضو برنامه ها و استراتژی هایی برای پیشگیری از انتقال مادر به فرزند را داشته اند (۳). غربالگری و واکسیناسیون فاکتورهای کلیدی در موفقیت پیشگیری و کنترل عفونت هپاتیت B هستند (۲۹). نوزادان مادران مبتلا در صورتی که واکسن دریافت نکنند تا ۴۰ درصد شانس عفونی شدن در ۱۸ ماه اول زندگی را دارند و ۹۰ درصد این نوزادان حامل مزمن عفونت هپاتیت خواهند شد (۳۰).

بعد از تکمیل واکسیناسیون نوزادان بایستی در ۹ ماهگی از نظر وجود بیماری پیگیری شوند و نوزادان HBsAg منفی و همچنین نوزادانی با میزان آنتی بادی بیش از ۱۰ واحد در حفاظت بوده و نیازی به درمان اضافی ندارند اما در صورتی که میزان آنتی بادی HBV کمتر از ۱۰ باشد، بایستی واکسیناسیون با ۳ دوز دیگر انجام شود و ۲ ماه بعد از آخرین تجویز دوباره از نظر ایمنی بررسی شوند (۱۶). همچنین برای نوزادان پره ترم کمتر از ۲۰۰۰ گرم دریافت ۳ دوز دیگر از واکسن علاوه بر دوز اولیه توصیه شده است (۳۰).

بی کفایتی ایمونوپروپیلاکسی و عوامل خطر مرتبط با آن

ایجاد عفونت ویروس هپاتیت B در کودکان علی رغم ایمونوپروپیلاکسی در زمان تولد به عنوان بی کفایتی ایمونوپروپیلاکسی در نظر گرفته می شود (۱۶). داده ها بیانگر آن است که علی رغم ایمونوپروپیلاکسی ۵ تا ۱۰ درصد از نوزادان مبتلا به عفونت مزمن می شوند (۲۶، ۳۱). حتی در مناطقی تا ۲۰ درصد نیز گزارش شده است (۱۶). ایمن سازی نامناسب و تاخیر در تجویز دوز دوم واکسن از علل بی کفایتی ایمونوپروپیلاکسی می توانند، باشند؛ اما بی کفایتی ایمونوپروپیلاکسی واقعی معمولاً ناشی از بار ویروسی مادر است و بار ویروسی DNA بالاتر از 10^8 و بالا بودن میزان سیتوکین ها و اینترلوکین ۱۰ با بی کفایتی ایمونوپروپیلاکسی ارتباط دارند (۱۶، ۲۵). به طور کل زنان دارای HBV-DNA مثبت در معرض خطر انتقال عمودی بوده و عمده ترین عامل خطر برای انتقال داخل رحمی است (۱۵، ۲۴، ۳۲). سایر علل مانند زایمان زودرس، پارگی زودرس پرده ها و عوارض زایمانی نیاز به بررسی های بیشتر دارند (۱۶). براساس یافته های زنگ

عمودی

منطق درمان در سه ماهه سوم پیشگیری از انتقال عمودی در مادران دارای بار ویروسی بالا می‌باشد (۳۴). از آنجایی که میزان DNA ویروس مهم‌ترین عامل خطر برای انتقال عمودی است سرکوب بار ویروسی با استفاده از داروهای ضد ویروسی به نظر روشی منطقی برای جلوگیری از انتقال مادری باشد. متآنالیزی که شامل ۱۵ کارآزمایی بالینی بود در موارد مصرف دارو، احتمال انتقال عفونت از مادر به جنین کاهش یافته بود که نشان داد افزودن لامی و دین به ایمن‌سازی فعال و غیرفعال (واکسن و ایمونوگلوبولین) هزینه اثر بخش بوده است (۵، ۱۶). دیگر مطالعه هزینه اثر بخش، پیشنهاد می‌کند که در مقابل درمان هر ۱۰۰ زن HBsAg مثبت، ۹/۷ عفونت مزمن پیشگیری می‌شود و هزینه ای معادل ۵۱۸۴ دلار صرفه جویی می‌شود (۱۶). مصرف لامی و دین در ۴ هفته آخر بارداری ممکن است حفاظت بیشتری در زنان حامله با سطح ویروسی بالا ایجاد کند اما مطالعات بیشتری مورد نیاز می‌باشد (۲۷، ۳۲). انستیتوی ملی سلامت در بریتانیا توصیه می‌کند مادرانی که بار ویروسی بالای 10^7 دارند داروی ضد ویروسی را در سه ماهه سوم برای کاهش انتقال عمودی دریافت نمایند و برای اطمینان از دریافت مداخلات مناسب تمام زنان HBV مثبت بایستی توسط تیم مجرب ویزیت شده و به سطح سوم خدمات ارجاع داده شوند (۳۲). این در صورتی است که براساس انجمن پزشکی (Institute of Medicine- IOM)، تنها یک دوم مراقبین اطلاعات لازم را به افراد مبتلا می‌دهند و آن‌ها را برای انجام مراقبت‌های ویژه ارجاع می‌دهند (۲۹).

۵- درمان دارویی ضد ویروسی و حاملگی

طبق اهداف سازمان جهانی بهداشت دسترسی به درمان مخصوصاً در مواقع بیماری پیشرفته، زنان باردار و گروه‌های آسیب‌پذیر به‌عنوان حقوق اساسی بشر تلقی می‌شود (۵). طبق یک گزارش فقط ۵۵ درصد از ارائه‌دهندگان خدمت دانش و اطلاعاتی در مورد استانداردهای درمان ضد ویروسی علیه هیپاتیت داشتند (۱۱). سوال مهمی که در مورد زنان مبتلا به هیپاتیت مزمن که خواهان بارداری هستند و یا در حین درمان متوجه بارداری خود می‌شوند چگونگی تصمیم‌گیری در مورد درمان این زنان است (۹، ۱۱). به‌هرحال تصمیم

و همکاران پارگی زودرس پرده‌ها و کلسناز داخل کبدی از عوامل خطر انتقال داخل رحمی و بی‌کفایتی ایمونوپروپیلاکسی ذکر شده است (۲۴).

۴- استراتژی‌های جدید برای کاهش انتقال

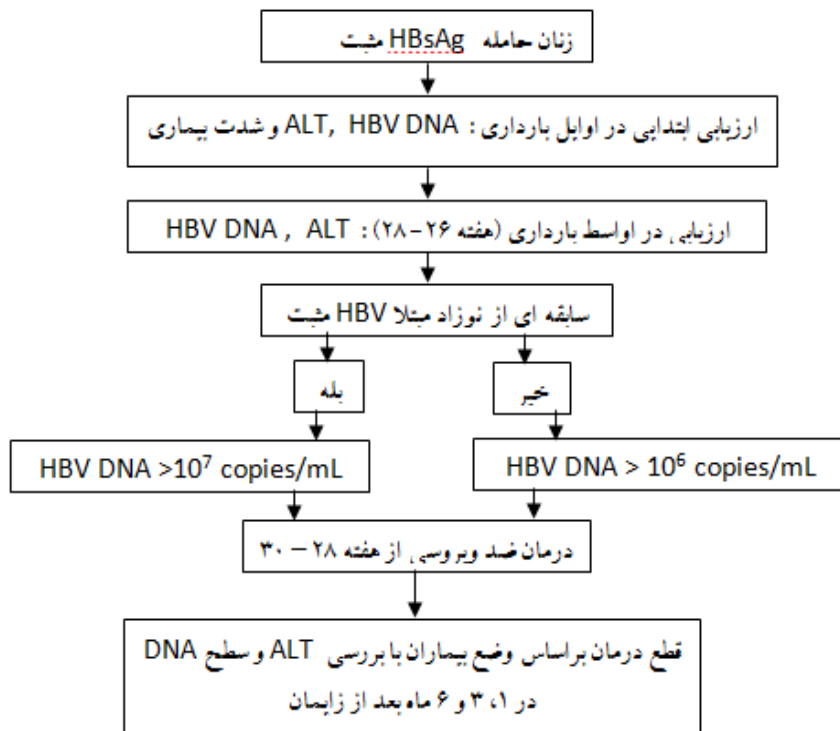
عمودی

با وجود بی‌کفایتی ایمونوپروپیلاکسی (۲۱، ۳۱)، استراتژی‌های جدید برای پیشگیری از انتقال داخل رحمی و کاهش شیوع هیپاتیت مزمن در نوزادان مورد نیاز می‌باشد (۳۱)، که شامل تزریق ایمونوگلوبولین در طی حاملگی و درمان‌های ضد ویروسی در سه ماه سوم با لامی و دین می‌باشد. در مطالعه هوا زنگ و همکاران مصرف لامی و دین و تلبوودین در زنان مبتلا با ویروسی بالا باعث کاهش انتقال داخل رحمی شده و عوارضی مشاهده نشد؛ به طوری که در گروه درمان صفر درصد و در گروه کنترل ۲/۸۴ درصد از نوزادان HBsAg مثبت بودند (۳۳).

۱-۴. نقش ایمونوگلوبولین در بارداری

مطالعات نشان داده‌اند که علی‌رغم ایمونوپروپیلاکسی ۸-۱ درصد از مادران حامل هیپاتیت B مزمن از همان ابتدای زندگی خود از این بیماری رنج می‌برند که ناشی از ابتلای آن‌ها در دوران جنینی و داخل رحمی است و به همین علت تزریق ایمونوگلوبولین در طی حاملگی توصیه شده است (۹، ۲۴). تزریق دوزهای متعدد عضلانی با دوز کم از ایمونوگلوبولین به مادران باردار باعث کاهش انتقال عفونت می‌شود. در متآنالیز انجام شده با ۳۷ مطالعه کارآزمایی بالینی که شامل ۵۹۰۰ مادر HBsAg مثبت بدون علامت که ایمونوپروپیلاکسی بعد از زایمان نیز انجام شده بود در مادرانی که ایمونوگلوبولین را نیز در طی بارداری دریافت کرده بودند؛ نوزادان آن‌ها نسبت به گروه کنترل حفاظت بیشتری در زمان تولد و ۹-۱۲ ماه بعد از زایمان داشتند و در اکثر مطالعات ۲۰۰ واحد ایمونوگلوبولین در هفته‌های ۳۲-۲۸ و ۳۶ به مادران تزریق شده بود (۹). همچنین مطالعات نشان داده که تزریق ایمونوگلوبولین در اواخر بارداری خطر انتقال داخل رحمی را کاهش می‌دهد (۲۴)؛ ولی در زنان با بار بالای ویروسی میزان انتقال را کاهش نداده است؛ بنابراین همچنان نیاز به بررسی‌های بیشتر در این زمینه می‌باشد (۹).

۲-۴. درمان دارویی در پیشگیری از انتقال



شکل ۱- پروتکل درمانی برای زنان حامله مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت مزمن

بررسی سطح ALT از نظر وضعیت کبد بایستی مشخص شود؛ سپس می توان براساس مرحله ای از بارداری تصمیم به درمان و یا قطع آن گرفت (۱۵، ۳۶، ۳۷) در زیر پروتکل درمانی توضیح داده شده است.

الف: زنان مبتلا به عفونت مزمن که خواهان بارداری هستند

۱- در موارد با سطوح پایین DNA ویروس در افراد با HBeAg مثبت کمتر از 10^6 و در افراد HBeAg منفی کمتر از 10^5 کپی در هر میلی لیتر) و بدون فیروز کبدی، درمان دارویی را می توان قطع کرد؛ اما نظارت در طی حاملگی باید صورت گیرد (۱۵، ۳۴، ۳۷) و در صورتی که در تکرار آزمایش ها در اواخر بارداری سطح DNA بالاتر از 10^7 کپی در هر میلی لیتر و یا سابقه قبلی از نوزاد مبتلا داشته باشند، درمان دارویی توصیه می شود.

۲- بیمارانی با سطوح بالای DNA ویروس هپاتیت و فیروز کبدی ادامه درمان باید انجام شود (۱۵، ۳۷).

ب: زنان بارداری که در غربالگری زمان حاملگی متوجه بیماری خود می شوند

پس از بررسی وضعیت HBeAg و HBeAb، سطح DNA ویروس، وضعیت کبدی و شدت فیروز

گیری در مورد ادامه یا قطع درمان بایستی با بررسی خطرات و فواید برای مادر و جنین، مرحله بارداری و بیماری کبدی مادر صورت گیرد (۱۶، ۱۷، ۳۵). بیشتر داده ها در مورد بی خطری درمان دارویی از مطالعات انجام شده در زنان حامله مبتلا به ایدز به دست آمده که بیشتر در مورد لامی ودین و تنافویر بوده و در مورد سایر داروها اطلاعات ناچیز است (۱۶، ۳۵). به هر حال اهداف درمانی برای درمان هپاتیت، دستیابی به عملکرد مناسب کبدی در مادر و پیشگیری از انتقال عفونت به نوزاد است (۱۵).

۱-۵. پروتکل درمانی

برای تصمیم گیری در مورد درمان دارویی در زنان مبتلا به عفونت مزمن، پیگیری و نظارت منظم از عملکرد کبدی و سطوح DNA در طی حاملگی بایستی انجام شود تا وضعیت کبد از نظر پیشرفت بیماری و این که آیا مادر نیاز به درمان دارد یا نه مشخص گردد. همچنین مشاوره در مورد اهداف درمانی، اثرات جانبی و بی خطری برای مادر و جنین انجام گردد (۱۵).

قبل از تصمیم گیری برای درمان و یا قطع آن وضعیت مادر از نظر HBeAg، سابقه قبلی نوزاد مبتلا به عفونت، سطوح DNA، بار ویروسی و همچنین

است. البته انجام پیگیری طولانی مدت را پیشنهاد نمودند (۱۶، ۳۲، ۳۹).

تثاقوبر: آنالوگ نکلوزیدی با فعالیت علیه پلی مرز ویروس به‌عنوان درمان ترجیحی توصیه می‌شود و در زنان مبتلا به ایدز مصرف آن باعث افزایش مالفورمسیون‌های مادرزادی نشده است و مدارکی مبتنی بر افزایش نارسایی کلیوی، متابولیسم غیرطبیعی استخوان و محدودیت رشد در کودکانی که در داخل رحم با آن مواجه شده‌اند، وجود ندارد اما مطالعه‌ای در مورد مصرف آن در اواخر بارداری جهت کاهش انتقال عمودی وجود ندارد.

اتناکاویر: مطالعه در مورد اثر آن بر کاهش انتقال عمودی وجود ندارد و از آنجایی که مطالعات انجام شده در حیوانات بیانگر کارسینوژن بودن اتناکاویر با دوز بالا در موش و خرگوش بوده در حاملگی توصیه نمی‌شود. **ادفاویر:** مطالعه‌ای در مورد اثر بخشی این دارو برای کاهش انتقال عمودی وجود ندارد و همچنین در مطالعات حیوانی با سطح ۳۸ برابر بیشتر از دوز انسانی افزایش مالفورمسیون دیده شده است، اما در ۵۹ نوزاد مواجه شده با این دارو هیچ مالفورمسیونی گزارش نشده است ولی به دلیل عدم وجود داده‌های کافی قابل توصیه نیست (۱۶).

۶- نوع زایمان

تأثیر نوع زایمان در انتقال هیپاتیت از موارد چالش برانگیز می‌باشد (۲۳، ۲۷، ۲۶). انجام سزارین الکتیو قبل از شروع لیبر و پارگی پرده‌ها باعث محدود کردن تماس مستقیم با ترشحات عفونی مجرای زایمان با جنین شده و خطر انتقال را کاهش می‌دهد (۴۵ و ۱۸). در یک مطالعه در چین تأثیر زایمان واژینال خود به خودی، استفاده از واکسیوم و فورسپس و سزارین را در انتقال ویروس هیپاتیت B بررسی شد در کل در نوزادان به دنیا آمده که ایمونوپروویلاکسی هم دریافت کرده بودند، اختلافی از نظر HBsAg در ۳ گروه وجود نداشت؛ اما در یک متآنالیز که شامل ۴ مطالعه کارآزمایی بالینی بود نشان داده شد که سزارین اختیاری الکتیو در مقایسه با زایمان واژینال باعث کاهش انتقال عفونت شده بود (۱۰/۵ درصد در مقابل ۲۸ درصد). اگرچه از نظر آماری معنی دار بود اما روش و متدولوژی مطالعات معایبی داشتند (۲۱، ۲۵، ۴۰). در ضمن بر انتقال داخل رحمی تأثیر نداشته است (۱۶، ۴۰). اخیراً در مطالعه پان (Pan)

توصیه‌های درمانی انجام می‌شود.

۱- در بیمارانی با سطوح بالای DNA بیش از 10^5 کپی در هر میلی لیتر و ALT بیش از ۲ محدوده بالاتر از نرمال درمان ضد ویروسی در اوایل بارداری توصیه می‌شود.

۲- در بیماران با سطوح طبیعی DNA و ALT درمان توصیه نشده، اما باید پیگیری انجام شود (شکل ۱ پروتکل درمانی).

برای پیگیری بیماران ارزیابی مجدد در هفته ۲۸-۲۶ حاملگی باید انجام شود برای زنان باردار مبتلا که در سطح DNA بالاتر از 10^7 کپی در هر میلی لیتر و یا سابقه قبلی نوزاد مبتلا DNA بالاتر از 10^6 کپی از ویروس در مادر درمان ضد ویروسی را از هفته ۳۰-۲۸ تا ۴ هفته پس از زایمان باید دریافت کنند و سپس باید تصمیم در مورد ادامه یا قطع درمان گرفته شود. میزان DNA و ALT بایستی در ۱، ۳ و ۶ ماه بعد از زایمان نیز بررسی شوند (۱۵، ۳۶).

۲- انتخاب داروی ضد ویروسی

لامی ودین و تثاقویر درمان‌های ارجح در حاملگی هستند (۳۴، ۳۵، ۳۸). بیشترین داروهای مورد استفاده برای درمان هیپاتیت مزمن شامل موارد زیر می‌باشند ولی نیاز به بررسی بیشتر در طی حاملگی وجود دارد. در هر صورت بر اساس FDA اتناکاویر، لامی ودین و ادفاویر را در طبقه C و تلبوویدین و تثاقویر در گروه B و اینترفرون در طبقه X دارویی قرار دارند (۱۶، ۳۵).

لامی ودین: بیشتر داده‌ها در مورد این دارو ناشی از مصرف آن در افراد مبتلا به ایدز می‌باشد. به طوری که با مصرف آن شیوع نقایص تولد در هر سه ماهه حاملگی مشابه بوده است و با جمعیت عادی تفاوتی نداشته است (۱۷، ۳۸) و با این که در گروه C دارویی است، به دلیل اینکه اولین دارویی است که برای درمان هیپاتیت مصرف شده و تجربیات بالینی زیادی در مورد آن وجود دارد، در حاملگی مصرف می‌شود (۳۴).

تلبوویدین: محققان، کارایی و بی‌خطری تلبوویدین با دوز ۶۰۰ میلی گرم از هفته ۳۲-۲۰ را نشان دادند. همچنین بیان کردند که مصرف این دارو باعث کاهش انتقال عمودی در مادران با ویروسی بالا می‌شود. به طوری که باعث کاهش سطح DNA و نرمال شدن سطح ALT قبل از زایمان می‌شد و در پیگیری نوزادان، ۷ ماه بعد از زایمان میزان انتقال کمتر بوده

توصیه به شیردهی در زنان مبتلا به عفونت مزمن که دارو نیز مصرف می‌کنند، داشتند (۴۳)؛ اما به دلیل این که مطالعات در این زمینه ناچیز هستند، بنابراین درمان ضد ویروسی نوکلوزیدی در شیردهی توصیه نمی‌شود (۳۴)؛ زیرا این داروها در شیر ترشح شده و باعث مواجهه نوزاد با این داروها می‌شود؛ اما مادران بایستی از نظر آلانین ترانس آمیناز ALT و سطوح DNA برای تشخیص احتمال شعله‌ور شدن بیماری در اثر قطع درمان دارویی بررسی شوند (۱۶، ۳۴)؛ زیرا تغییراتی که در حاملگی منجر به تحمل نسبت به ویروس هپاتیت B می‌شدند، بعد از زایمان به حالت اولیه خود برگشته و فعالیت دوباره سیستم ایمنی منجر به افزایش سطوح ALT تا ۴۵ درصد در مادران تا ۶ ماه بعد از زایمان احتمال شعله‌ور شدن بیماری وجود دارد (۱۶).

نتیجه‌گیری

در این مقاله به بررسی چالش‌ها و فرصت‌های منحصراً به فرد هپاتیت و جنبه‌های مختلف آن در ارتباط با حاملگی پرداخته شد. نتایج نشان داد که اکثر موارد این بیماری بدون علامت بوده و شیوع این عفونت در نقاط مختلف دنیا متفاوت است و زنان سنین باروری یک منبع اصلی برای ادامه و گسترش ویروس می‌باشند که نشان از لزوم غربالگری می‌باشد به طوری که حاملگی بهترین فرصت زمانی برای انجام غربالگری بوده و با شناسایی افراد مبتلا می‌توان مداخلات مورد نیاز مانند انجام ایمونوپروفیلاکسی با واکسن و ایمونوگلوبولین را مد نظر قرار داد.

بررسی‌ها نشان داده است که این بیماری بر میزان باروری تأثیر نداشته اما در افراد مبتلا که از درمان‌های کمک باروری استفاده می‌کنند، میزان باروری پایین‌تری گزارش شده است.

همچنین مطالعات حاکی از احتمال وجود پیامدهای نامطلوب بارداری در افراد مبتلا می‌باشد که مراقبین بهداشتی باید آگاه به این موضوع باشند. در ضمن موضوع مهم دیگر احتمال وجود انتقال داخل رحمی است که منجر به بی‌کفایتی ایمونوپروفیلاکسی بعد از زایمان می‌شود که لزوم مداخلات دیگر را می‌طلبد که این مداخلات شامل تزریق ایمونوگلوبولین و داروهای ضد ویروسی است. با وجود این، انجام مطالعات خوب طراحی شده و کارآزمایی‌های برای اثبات کارایی و

و همکاران که شامل ۱۴۰۹ نوزاد بدنیا آمده از مادران مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B بودند مقایسه بین زایمان واژینال و سزارین اورژانسی هیچ تأثیری بر انتقال عمودی نسبت زایمان واژینال نداشت اما سزارین الکتیو باعث کاهش معنی‌داری در انتقال عمودی در نوزادان شده بود و همچنین آن‌ها نشان دادند که در صورتی که میزان DNA سرم مادر کمتر از 10^6 کپی بود موارد انتقال، بدون در نظر گرفتن نوع زایمان کمتر بود (۴۱). در مطالعه هو و همکاران، انجام سزارین باعث کاهشی در انتقال عمودی نشده بود؛ بنابراین نویسندگان توصیه کردند که برای پیشگیری از انتقال عمودی سزارین انجام نشود (۴۲).

۷- شیردهی

انتقال ویروس هپاتیت از طریق شیر مادر نگرانی دیگری است که مادران مبتلا به عفونت مزمن با آن مواجه هستند. مطالعات نشان داده‌اند که HBeAg و DNA ویروس هپاتیت در کلوستروم شیر مادر وجود دارد و در مادرانی که سطح DNA ویروس در آن‌ها بالاست تیتراژ HBeAg و HBsAg یافت شده است و شیر پستان می‌تواند وسیله مهمی برای انتقال باشد (۲۱)؛ اما در بررسی انجام شده بر ۳۶۹ نوزاد مادر مبتلا به عفونت مزمن که واکسینه شده بودند شیوع HBsAg در نوزادان شیر مادر خوار اختلاف معنی‌داری با نوزادان با مصرف شیرخشک وجود نداشت (۳۴). شیر پستان به دلیل وجود ایمونوگلوبولین و لاکتوفرین ضد ویروس هنوز گزینه مناسب می‌باشد. به علت فواید شیر مادر، سازمان بهداشت جهانی توصیه می‌کند حتی در مناطق اندمیک که دسترسی به واکسن نیز وجود ندارد شیردهی از پستان مادر صورت گیرد (۲۱). به هر حال این موضوع بحث برانگیز مانده است. در مطالعه آن (Ahn) و همکاران تنها ۵/۵ درصد از پزشکان توصیه به شیردهی کردند (۴۳). آکادمی کودکان آمریکا توصیه می‌کند تا زمانی که ایمونوپروفیلاکسی با واکسن و ایمونوگلوبولین انجام نشده باشد تغذیه از پستان آغاز نشود (۲۱). می‌توان شیردهی را بعد از تجویز ایمونوگلوبولین نه لزوماً همراه با واکسن آغاز کرد و می‌توان تزریق واکسن را تا ۲۴ ساعت بعد تاخیر انداخت ولی تا ۷ روز آینده باید تزریق صورت گیرد (۳۴).

درمان ضد ویروسی در دوران شیردهی

در مطالعه آن و همکاران تنها ۳۰/۵ درصد از پزشکان

immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission—a meta-analysis. *IJID*. 2010;14(7):e622-e34.

10. Çekin AH, Çekin Y. Tenofovir in the Management of Chronic Hepatitis B Infection During Pregnancy. *Balkan med J*. 2012;29(2):208.

11. Hui LF. Management of hepatitis B in China. *Chin Med J*. 2009.122(1)

12. onas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int*. 2009;29(s1):133-9.

13. Frambo AAB, Atashili J, Fon PN, Ndumbe PM. Prevalence of HBsAg and knowledge about hepatitis B in pregnancy in the Buea Health District, Cameroon: a cross-sectional study. *bmresnotes*. 2014;7(1):394.

14. Shi L, Liu S, Zhao W, Zhou H, Ren W, Shi J. Hepatitis B virus infection reduces fertilization ability during in vitro fertilization and embryo transfer. *J Med Virol*. 2014;86(7):1099-104.

15. Han GR, Xu CL, Zhao W, Yang YF. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *WJG*. 2012;18(33):4517.

16. Kumar A. Hepatitis B virus infection and pregnancy: a practical approach. *Indian J Gastroenterol* 2012;31(2):43-54.

17. Brown RS, Verna EC, Pereira MR, Tilson HH, Aguilar C, Leu CS, et al. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *J Hepatol*. 2012;57(5):953-9.

18. Mehta K, Garala N, Hansaliya M, Shah A, Aring B, Sinha M. The study of prevalence of Hepatitis B surface antigen during pregnancy. *J Res Med Den Sci* 2017;2(2):17-9.

19. Evelyn ME, Buseri F, Wachukwu C, Nnatuanya I. Effects of hepatitis B infection on haematological parameters in pregnancy in Port Harcourt, Nigeria. *Res J Med Sci*. 2009;3(6):194-7.

20. Hu Y, Ding YL, Yu L. The impact of intrahepatic cholestasis of pregnancy with hepatitis B virus infection on perinatal outcomes. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:381.

21. Yogeswaran K, Fung SK. Chronic hepatitis B in pregnancy: unique challenges and opportunities. *Korean J Hepatol*. 2011;17(1):1.

22. Mohebbi SR, Sanati A, Cheraghipour K, Nejad MR, Shalmani HM, Zali MR. Hepatitis C and hepatitis B virus infection: epidemiology and risk factors in a large cohort of pregnant women in Lorestan, West of Iran. *Hepat Mon*. 2011;11(9):736.

23. Sookoian S. Hepatitis B virus and pregnancy. *Hep B Annual*. 2007;4(1):12.

24. Chen LZ, Zhou WQ, Zhao SS, Liu ZY, Wen S-W. A nested case-control study of maternal-neonatal transmission of hepatitis B virus in a Chinese population. *WJG*. 2011;17(31):3640.

25. Wong F, Pa R, Van Schalkwyk J, Yoshida EM. Hepatitis B in pregnancy: a concise review of

درمان ضد ویروسی همراه با ایمونوگلوبولین برای کاهش انتقال مورد نیاز است.

در کل نتایج نشان داد که مدیریت در بارداری با چالش هایی مواجه است که نیاز به بررسی های بیشتر در این زمینه می باشد. اگر چه ابزار و استراتژی های موثر برای پیشگیری و درمان وجود دارد، آگاهی کم در مورد این بیماری اثرات آن ها را محدود کرده است که در این زمینه نیاز به انجام مطالعات هدفمند بوده و تلاش ها و کنترل جهانی نیازمند تبدیل به استراتژی های پیشگیری و کنترل ملی و محلی است به طوری که شکاف هایی در زمینه سیاست گذاری و عملکرد اجرای پروتکل های پیشگیری، درمان و کنترل وجود دارد که نشان می دهد که نیاز به بهبود عملکرد در قبال هیپاتیت در تمام سطوح پیشگیری وجود دارد.

منابع

1. Fathnezhad Kazemi A, Sharifi N, Ghafari Novin M. Fertility Challenges and Considerations Related to Assisted Reproductive Technology in Couples with Hepatitis B. *IJOGI*. 2016;18(182):18-30.

2. Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *WjH*. 2012;4(3):74.

3. Organization WH. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States: World Health Organization; 2013.

4. Abdi F, Ghaffari Novin M, Afrakhteh M, Khorvash F, Beheshti S. Hepatitis B and pregnancy: An update review article. *World J Obstet Gynecol*. 2015;4(1):1-8.

5. Organization WH. Guidelines for the Prevention Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection: Mar-15: World Health Organization; 2015.

6. Control CfD, Prevention. Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports/Centers for Disease Control*. 2012;61(RR-3):1.

7. Motamedifar M, Amini E, Shirazi PT, Sarvari J. The Prevalence of HBsAg and HBsAb among Pregnant Women Re-ferring to Zeinabiyeh Hospital, Shiraz Iran. *SEMJ*. 2012;13(4):187-96.

8. Ranger-Rogez S, Denis Fo. Hepatitis B mother-to-child transmission. *Expert Rev Anti-infect Ther*. 2004;2(1):133-45.

9. Shi Z, Li X, Ma L, Yang Y. Hepatitis B

41. Pan CQ, Zou H-B, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J, et al. 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(10):1349-55.
42. 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 Childbirth*. 2013;13(1):119.
43. Ahn J, Salem SB, Cohen SM. Evaluation and management of hepatitis B in pregnancy: a survey of current practices. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6(9):570.
- neonatal vertical transmission and antiviral prophylaxis. *Ann Hepatol*. 2014;13(2).
26. Deng M, Zhou X, Gao S, Yang SG, Wang B, Chen HZ, et al. The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Virol J*. 2012;9(1):185.
27. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clinics in liver disease*. 2007;11(4):945-63.
28. Smith EA, Jacques-Carroll L, Walker TY, Sirotkin B, Murphy TV. The national perinatal hepatitis B prevention program, 1994–2008. *Pediatrics*. 2012;129(4):609-16.
29. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*. 2008;2(3):263-83.
30. Cheung K, Seto M, Wong S. Towards complete eradication of hepatitis B infection from perinatal transmission: review of the mechanisms of in utero infection and the use of antiviral treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169(1):17-23.
31. Patton H, Tran TT. Management of hepatitis B during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(7):402-9.
32. Mak SL, Leung KY. Hepatitis B carriers in Hong Kong: prevalence and pregnancy outcomes. *HKJGOM*. 2013;13(1):67-73.
33. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology*. 2014;60(2):468-76.
34. Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep*. 2010;9(4):197-204.
35. Giles M, Visvanathan K, Sasadeusz J. Antiviral therapy for hepatitis B infection during pregnancy and breastfeeding. *Antivir Ther*. 2011;16(5):621.
36. Petersen J. HBV treatment and pregnancy. *Int J Hepatol*. 2011;55(6):1171-3.
37. Sinha S, Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res*. 2010;40(1):31-48.
38. Guclu E, Karabay O. Choice of drugs in the treatment of chronic hepatitis B in pregnancy. *WJG*. 2013;19(10):1671.
39. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, 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.
40. Lee VCY, Ng EHY, Yeung WSB, Ho PC. Impact of positive hepatitis B surface antigen on the outcome of IVF treatment. *RBM online*. 2010;21(5):712-7.

Chronic hepatitis B and pregnancy: challenges and opportunities

***Azita Fathnezhad Kazemi**, MSc of Midwifery, Instructor, Department of Midwifery, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran (*Corresponding author).

Nasibeh Sharifi, PhD, Assistant Professor of Reproductive Health, Department of Midwifery, School of Nursing & Midwifery, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.

Armin Aslani, Medical student, Student Research Committee, Islamic Azad University, Tabriz branch, Tabriz, Iran.

Zohreh Keshavarz, PhD, Assistant Professor of Reproductive Health, Department of midwifery & Reproductive Health, School of Nursing & Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Background: Hepatitis B is one of the major health problems in the world, especially in developing countries. About 5 percents of women are carriers of this disease, mother to child transmission also known as "vertical transmission" is the most common mode of transmission. The aim of this study is to provide information for health workers and new knowledge by focusing on the different issues concerning chronic hepatitis B in pregnant women and those who are considering getting pregnant

Methods: Data of this study were collected using various studies from following databases: Google Scholar, PubMed (Medline) and Scopus also World Health Organization (WHO) and the Center for Disease Control and Prevention (CDC) websites. A comprehensive search was conducted by the keywords of hepatitis B and pregnancy and hepatitis B. Searching strategies were done by advanced search capability. All examined articles were published during the last 5 years (2010-15) which were in English and had full text. After the initial search and the reference list, a total of 43 articles were included in this study.

Results: This article deals with the different aspects of chronic hepatitis in pregnancy. To begin with, hepatitis has no effect on fertility, but in case of using IVF, lower fertility rates have been reported in infected infertile patients. Second: screening and preventive measures (such as monoprophylaxis and new methods of drug and immunoglobulin use) to prevent vertical transmission in pregnant women were considered. Third; antiretroviral therapy in pregnant women should be based on the therapeutic protocol. Finally; cesarean delivery is not advised in infected women unless it is performed before the beginning of labor. There might be the need for further investigation and infected women should be encouraged to breastfeed their babies.

Conclusion: Pregnancy is a perfect opportunity to stop the transmission of hepatitis B, especially in developing countries. Within this context, we can develop strategies as an important step to reduce the burden of disease, still further investigations yet to be done.

Keywords: Hepatitis B, Pregnancy, Vertical transmission, Anti-virus, Prevention