

■ Original Makale

Bir eğitim ve araştırma hastanesinde takip edilen Hepatit B ile enfekte gebelerin değerlendirilmesi

Evaluation of hepatitis b infected pregnant followed at a research and training hospital

Esra Kaya KILIÇ^{1*} , Şerife Altun DEMİRCAN¹ , Çiğdem Ataman HATİPOĞLU¹ , Kader ARSLAN¹ , Cemal BULUT² , Salih CESUR¹ , Sami KINIKLİ¹ 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Kronik hepatit B önemli bir sağlık sorunudur. İmmünoprofilaksiye rağmen, anneden çocuğa hepatit B virüs (HBV) bulaşı yüksek oranda viremi olan annelerin % 1-10' unda görülür. Gebelerin bu nedenle HBsAg pozitifliği yönünden taranması ve takibi önerilir. Bu çalışmada kliniğimizde izlenen hepatit B ile enfekte gebe kadınların yönetimi ve tedavisi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 85 HBV ile enfekte gebe dahil edildi. Gebeler, gebelik süresince ve doğum sonrasında periyodik olarak takip edildi. Üç aylık aralıklarla hastaların HBV-DNA ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 29,04±5,6 (17-38) yaş, başvuru sırasındaki gebelik haftası ortalaması 17,39±9,3 (5-38) idi. Hastaların 14' ü (%16,4) gebelik sırasında yapılan taramalarla HbsAg pozitif olduğunu öğrendi. Gebelerin 25'inde (%29,4) Anti-HAV IgG pozitifliği. Onüç hastaya (%15,3) antiviral tedavi başlandı. Onüç (%15,3) hastaya tedavi başlandı, tedavi başlanan hastaların 12' si (%92,3) tenofovir disoproksil fumarat alırken, bir hasta telbivudin almaktaydı. Hiçbir hastada tedaviye bağlı yan etki gözlenmedi. Bebeklerin doğum sonrası takiplerinde antiviral tedavi ile ilişkili problemler izlenmedi. Takibi yapılabilen 25 (%29,4) bebeğin hiçbirinde HbsAg pozitifliği saptanmadı.

Sonuç: Hepatit B bulaşında önemli bir yol olan vertikal bulaşların engellenmesi için, gebelik taramalarının ve gebelerin yakın takibinin yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: gebelik; yenidoğan; hepatit B; antiviral tedavi

Sorumlu Yazar*: Esra Kaya Kılıç Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-mail: esrakayakilic@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3270-4841

Gönderim:01.07.2019 Kabul: 03.02.2020

Doi: 10.18663/tjcl.584867

Abstract

Aim: Chronic hepatitis B is an important health problem. Despite immunoprophylaxis, hepatitis B virus (HBV) transmission from mother to child is seen in 1-10% of mothers with high rates of viremia. Therefore, screening and follow-up of pregnant women is recommended for HBsAg positivity.

Material and Methods: In this study, the management and treatment of hepatitis B infected pregnant women were evaluated in our clinic. 85 HBV infected pregnant women were included in the study. The pregnant women were followed periodically during pregnancy and after delivery. HBV-DNA and liver function tests were evaluated at three-month intervals.

Results: The mean age of the patients was 29.04 ± 5.6 years (range, 17-38 years), and the mean gestational age at admission was 17.39 ± 9.3 (5-38). 14 of the patients (16.4%) learned that HbsAg was positive by screening during pregnancy. Anti-HAV IgG was positive in 25 (29.4%) of the pregnant women. Thirteen patients (15.3%) underwent antiviral therapy. Thirteen (15.3%) patients were started on treatment and 12 (92.3%) patients received tenofovir disoproxil fumarate and one patient was receiving telbivudine. No side effect was observed in any patient. There were no problems about infants, associated with antiviral treatment in the postpartum period. There were no HbsAg positivity in 25 (29.4%) infants.

Conclusion: In order to prevent vertical transmission, which is an important pathway in the transmission of hepatitis B, it is necessary to follow up pregnancy screenings and pregnant women closely.

Key words: Pregnancy; newborn; hepatitis B; antiviral treatment

Giriş

Hepatit B karaciğeri enfekte ederek, akut ve kronik enfeksiyona neden olan ve hayatı tehdit eden viral bir enfeksiyondur. Global bir sağlık problemi olarak yaklaşık 257 milyon insanı etkilemiş ve 2015 yılında 887000 ölüme neden olmuştur. Hepatit B prevalansı World Health Organization (WHO) Africa Bölgesinde en yüksek %6,2 iken, WHO Doğu Akdeniz, Güney-Doğu Asya ve Avrupa bölgelerinde prevalansı sırasıyla %3,3, %2,0 ve %1,6 olarak saptanmıştır (1). Bu oranlar Hepatit B enfeksiyonunun neden global bir sağlık problemi olduğunun göstermektedir.

Önemli bulaş yollarından biri maternal geçiştir. Anne HbeAg pozitif ise doğum sonrasında bebek için kronik enfeksiyon gelişme ihtimali %80-90' dur (2). Aşı ile önlenebilen ancak enfekte olduğunda kronikleşen bu hastalık için 1980' li yılların başından bu güne kadar etkili ve güvenilir bir HBV aşısı mevcuttur (3, 4). Bu bağlamda, WHO önerisi ile hepatit B ile enfekte anneden doğan bebeklere standart hepatit B immunglobulini ve hepatit B aşısı doğumdan hemen sonraki 12 saat içinde ve takip eden 2. ve 6. aylarda iki doz uygulaması ile bebeğe immunizasyon yapılır. Standart aşı ve immunglobulin uygulamaları ile maternal bulaşın engellenmesinde %95 etkinlik bildirilmesine rağmen yüksek viremik annelerden doğan bebeklerde %8-30 oranında aşı başarısızlığı saptanmıştır (5). Annenin yüksek viremi düzeyi, intrauterin enfeksiyon ya da HBV yüzey proteinindeki mutasyonlar immunoproflaksidedeki başarısızlıkların nedeni olarak sayılabilir (6, 7). Bu nedenlerle gebelik süresince HbsAg pozitif bireylerde HBV-DNA ve karaciğer fonksiyon testlerinin düzenli takibi önerilir. Gebelik döneminde verilen

antiviral tedavinin esas amacı, annenin hepatik fonksiyonlarını kontrol altında tutmak ve bebeğe Hepatit B virus bulaşını engellemektir (8). Lamivudin, telbivudin ve tenofovir tedavilerinin bulaşı azalttığını ve güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (9, 10, 11). Gebelerde viral yükün yüksek olması (>108 kopya/mL veya 2×10^7 IU/mL) anneden bebeğe HBV geçiş riskini artırmaktadır. Viral yükün 2×10^5 IU/mL ve 2×10^7 IU/mL aralığında olması durumunda bulaş riski düşüktür (12). Ancak American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) tedavi başlama önerisi viral yükün $>2 \times 10^5$ IU/mL olduğu durumlardır (13).

Bu çalışmada amacımız kliniğimizde takip ve tedavi edilen hastaların epidemiyolojik verilerini ve vertikal bulaşta antiviral ajanların etkinliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler

Şubat 2012-Ağustos 2018 yılları arasında HbsAg pozitifliği bilinen ya da yeni saptanan gebelerin verileri retrospektif olarak incelendi. Kliniğimizde HbsAg pozitifliği nedeni ile takipli iken gebe kalan ve obstetrik polikliniğince HbsAg pozitifliği saptandıktan sonra kliniğimize yönlendirilen 113 hasta tespit edildi. Gebeliği süresince birden fazla kere enfeksiyon hastalıkları polikliniğine kontrole devam eden 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Hepatit C, Hepatit D, HIV koenfeksiyonu olanlar, bilinen kronik karaciğer hastalığı olanlar ve gebeliğin yağlı karaciğeri gibi gebelik komplikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Gebeler, gebelik süresince ve doğum sonrasında periyodik olarak takip edildi. Üç aylık aralıklarla hastaların HBV-DNA ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildi. Hastaların başvuru sırasında Anti-Delta, Hbe Ag, Anti Hbe, Anti HAV IgG değerleri, yaş, gebelik

sayısı, gebelik haftası, var olan çocukların HbsAg ve Anti-HBs durumları, HBV için tedavi alma hikayesi bilgileri kaydedildi.

Doğum sonrası hemen, yenidoğanların hepsine 0,5 mL Hepatit B immunglobulini tek doz ve 0,5 mL Hepatit B aşısı (24 saat içinde) intramuskuler yolla uygulandı. Ulusal aşı takvimi uyarınca bebeklere 1. ve 6. aylarda Hepatit B aşısı önerildi. Üçüncü doz Hepatit B aşısından sonra maternal geçişi değerlendirmek amacı ile HbsAg ve AntiHbs tetkikleri istendi.

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 paket programı kullanılarak, kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek değerlendirildi.

Bulgular

HbsAg pozitif olan 85 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması $29,04 \pm 5,6$ (17-38) yaş, başvuru sırasındaki gebelik haftası ortalaması $17,39 \pm 9,3$ (5-38) idi. Üç (%3,5) hastada HbeAg pozitifliği. Anti-Hbe pozitif hasta sayısı 46 (%54,1) idi. Gebelerin 25'inde (%29,4) Anti-HAV IgG pozitifliği. Hastaların demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

(%92,3) tenofovir disoproksil fumarat alırken, bir hasta telbivudin almaktaydı. Anti viral tedavi başlanma haftasının ortancası $20,6 \pm 9,2$ hafta idi. Tedavi başlanan gebelerin hiçbirine 28 haftadan daha sonra tedavi başlanmadı. Doğum sonrası her bebeğe Hepatit B aşısı ve immunglobulin birlikte uygulandı. Anti viral tedavi alan gebelerin trimesterlerine göre HBV-DNA değerleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tedavi alan hastaların birinde (%7,7) HbeAg pozitifken, 12 (%92,3) hastada AntiHbe pozitifliği. Bu gruptaki hastaların ALT ortancası $116,8 \pm 298,2$ (min 10-max 1056) olarak belirlendi. Tedavi almayan grubun ALT ortancası $18,8 \pm 6,34$ (min 8-max 33) idi.

Anti viral tedavi başlamayan gebelerin başlangıçta HBV-DNA ortancaları $797,17$ IU/mL (min 0-max 5472) idi. Bu hastaların trimesterlere göre HBV-DNA değerleri tablo 3'te özetlenmiştir.

Hastaların hiçbirinde ilaçlara bağlı yan etki gözlenmedi. Gebelik süresince antiviral tedaviyi tolere edemeyen bir hasta tedaviyi bıraktı. Doğum sonrası kontrollerine devam eden 25 (%29,4) hastanın 12' sinin (%14,1) bebeğinde Anti HBs pozitifliği saptandı, diğerlerinin hepatit serolojisi bilgilerine ulaşamadı. Gebelik süresince antiviral

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Minimum	Maksimum	Ortanca	Std. Deviasyon
Yaş	17	38	29,04	5,634
Gebelik haftası	5	38	17,39	9,384
Başlangıç HBV-DNA (IU/mL)	0	327343730	8431741,58	52410920,102
ALT	8	1056	52,03	176,213
Doğum sonrası HBV-DNA (IU/mL)	0	9612	1810,68	3309,779
Doğum sonrası ALT (IU/L)	14	42	24,73	9,382

ALT: alaninamino transferaz

Tablo 2. Antiviral tedavi alan hastaların viral yüklerinin gebelik öncesi, gebelik sırasında ve doğum sonrasındaki dağılımı

	Minimum	Maksimum	Ortanca	Std. Deviasyon
Başlangıç HBV-DNA (IU/mL)	0	327343730	25293730,85	90755166,243
İkinci trimester HBV-DNA (IU/mL)	9450	1468053	738751,50	1031388,072
Üçüncü trimester HBV-DNA (IU/mL)	20	6075549	1283570,20	2680890,524
Doğum sonrası HBV-DNA (IU/mL)	0	6402	2473,00	3093,153

Tablo 3. Antiviral tedavi almayan hastaların viral yüklerinin gebelik öncesi, gebelik sırasında ve doğum sonrasındaki dağılımı

	Minimum	Maksimum	Ortanca	Std. Deviasyon
Başlangıç HBV-DNA (IU/mL)	0	5472	797,17	1433,407
İkinci trimester HBV-DNA (IU/mL)	0	2666	512,83	983,702
Üçüncü trimester HBV-DNA (IU/mL)	0	3114	515,40	1032,677
Doğum sonrası HBV-DNA (IU/mL)	0	9612	1664,17	3894,267

Gebelerin diğer çocuklarındaki HbsAg pozitifliklerine bakıldığında, sadece iki annenin, iki çocuğunda HbsAg pozitifliği olduğu belirlendi. Hastaların 14' ü (%16,4) gebelik sırasında yapılan taramalarla HbsAg pozitif olduğunu öğrenmişti.

Hastaların 25'i (%29,4) doğum sonrası kontrole geldi. Onüç (%15,3) hastaya tedavi başlandı, tedavi başlanan hastaların 12' si

tedavi alma durumu ile bebeklerinin AntiHbs pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,01$). Doğum sonrası ulaşılan bebeklerin hiçbirinde HbsAg pozitifliği saptanmadı. Takibi yapılabilen bebeklerin hiçbirinde erken doğum, düşük doğum ağırlığı, konjenital anomaliler ve renal disfonksiyon saptanmadı.

Tartışma

Hepatit B virüsünün perinatal bulaşı özellikle hiperendemik bölgelerde yaygın bir bulaş yoludur. Geçmiş dekatta etkili antivirallerin kullanılması, üçüncü trimesterde viral supresyonun sağlanması ile de bulaş riski azaltılmıştır (12). Türkiye, HBV enfeksiyonu için orta endemisiteli (%2-8) bir ülkedir (14). Bu çalışmada HBV enfeksiyonu tanısı olan ya da gebelik sırasında tanısı konulan, antiviral tedavi alan ve almayan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Anneden bebeğe HBV bulaşı gebelik sırasında, doğumda, emzirme döneminde, doğum sonrasında ve bebeğin günlük bakımı sırasında olabilmektedir (15, 16). Takip ettiğimiz gebelerden ikisinde takibimizden önceki gebeliklerinden doğan iki bebekte HbsAg pozitifliği saptanmış. Bu durum vertikal bulaşta halen bazı yetersizliklerin olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda takip edilen gebelerden ve doğum sonrası kontrollerine gelmeye devam ederek bilgilerine ulaşılan annelerin 12' sinin (%14,1) bebeğinde AntiHbs pozitif saptandı. Tüm gebelerin doğumları sırasında bebeklere immunglobulin ve hepatit B aşısı uygulandı. Doğum sonrası takiplerde saptayabildiğimiz kadarı ile hiçbir bebekte HbsAg pozitifliği gelişmedi. Ancak biz tüm bebeklerin hepatit serolojilerini, hastaların doğum sonrası takiplere gelme oranı az olduğu ve kontrole gelen hastaların hepsinin de bebeklerin hepatit B serolojilerini test edemediğimiz için değerlendiremedik. Tayvanlı ve Amerikalı 972 çocuğun 10 yıllık takiplerinin yapıldığı bir çalışmada doğumda aşılardan çocukların %85' inin aşı ile antikor geliştirdiği, sadece üç çocukta 10 yaş civarında kronik hepatit B enfeksiyonu geliştiği bulunmuştur. Bununla birlikte aynı kohortta aşı başarısızlığı gelişen hastalarda kronik hepatit gelişme yaşı 12 aya kadar düşmektedir (17). Bu çalışmada, imünizasyonun anneden bebeğe bulaş engellemediği durumlarda da kronik hepatit gelişme süresinin uzattığı görülmektedir. Aşı başarısızlığının nedenleri olarak intruterin enfeksiyon, annenin viral yükünün yüksek olması ve HbeAg pozitifliği gösterilmektedir (6, 7, 18).

Antiviral ajanlar annenin viral yükünü azaltarak, perinatal geçişi azaltmakta ve intruterin enfeksiyon oranlarını azaltmayı hedeflemektedir (19). Lamivudin, tenofovir disoproksil fumarat ve telbivudin gebelikte güvenle kullanılacak etkin antiviral ajanlardır. Çalışmamızda hastalarımızın 13' ü (%15,3) antiviral tedavi aldı. Bunların da 12'si (%92,3) tenofovir disoproksil fumarat ile, sadece bir hastamız telbivudin ile tedavi edildi. Bir hasta antiviral tedaviyi tolere edemediği için tedaviyi bıraktı ve hastanın takiplerinde HBV DNA değerlerinin bu nedenle <2000 IU/mL saptanmadığı tespit edildi. Altı çalışmanın incelendiği, plesebo ile telbivudinin karşılaştırıldığı bir metaanalizde, telbivudinin pleseboya kıyasla viral yükte düşme sağladığı ve yan etki değerlendirmesinde plesebodan

farklı olmadığı gösterilmiştir (20). Afrika' da HIV mono enfeksiyonu olan ya da HIV-HBV koenfeksiyonu olan hastalarla yapılan çalışmada, gebelik öncesi ve sırasında tenofovir disoproksil fumarat kullanan gebeler değerlendirilmiş. İki yıllık izlemde erken doğum, konjenital anomaliler, infant renal disfonksiyonu ya da düşük doğum ağırlığı ile tenofovir arasında bir ilişki saptanmamıştır (21). Daha küçük bir grupta yapılan retrospektif bir çalışmada HBV viral yükü yüksek, HbeAg pozitif 11 gebe, gebeliğin son trimesterinde tenofovir ile tedavi edilmiş. Gebelerin viral yüklerinin anlamlı oranda düştüğü ve 11 bebeğin 7-9 aylık takiplerinde HbsAg pozitifliği gelişmediği belirlenmiştir (22). Çalışmamızda etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış antivirallerle hastalarımızı tedavi ettik. Ancak tedavi alan hasta grubumuzun küçük olması ve doğum sonrasında gebelerin ve bebeklerin tamamının takibinin yapılamamış olması nedenleri ile bulduğumuz sonuçlarla genelleme yapmak mümkün görünmemektedir.

Çalışmamızda hastaların HbsAg taraması sayesinde, gebelikte hepatit B virusu ile enfekte olduklarını öğrendiklerini belirledik. Gebelikte HbsAg taramalarının yapılması bu hastaların tespiti ve anneden bebeğe bulaşın önlenmesinde çok büyük önem taşımaktadır. Literatürde anne viral yükünün yüksek olması, intrauterin enfeksiyon, mutant suşlarla enfeksiyon olunması ve HbeAg pozitifliği gibi nedenlerle aşı başarısızlıkları bildirilmektedir. Ancak çalışmamızda immunizasyon sonrasında, aşı başarısızlığı saptamadık. Bu durum, takip süresinin kısa olması ve tüm bebeklerin doğum sonrasında takiplerinin yapılamamış olması ile ilişkili olabilir. Vertikal bulaşın önlenmesi için gebelik süresince ve sonrasında anne ve bebeklerin yakın takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Sunduğumuz çalışmada kronik hepatit B'li anneye gebelik döneminde uygulanan antiviral tedavinin bebeğe zarar vermeksizin vertikal geçişi önlediği gözlemlendi.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>, erişim 01/12/2018.
2. Hyams K. Risk of cronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. Clin Infect Dis 1995; 20: 992-1000.
3. Szmunn W, Steven CE, Harley E, Zang E, Oleszko W, William D, Sadovsky R et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in controlled clinical trial in a high-risk population in United States. N Engl J Med 1980; 303: 833-41.
4. Francis D, Hadler S, Thompson S, Maynard J, Ostrow D, Altman



- N, Braff E et al. The prevention of hepatitis B with vaccine. Report of the Centre for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 97: 362-66.
5. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin J Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 452-59.
 6. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292:771-4.
 7. Ngui SL, O'Connell S, Eglin RP et al. Low detection rate and maternal provenance of hepatitis B virus S gene mutants in cases of failed postnatal immunoprophylaxis in England and Wales. *J Infect Dis* 1997; 176:1360-65.
 8. Han G-R, Cao M-K, Zhao W 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 Hepatology* 2011; 55: 1215-21.
 9. Han GR, Xu CL, Zhao W, Yang YF. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4517-21.
 10. Pan CQ, Han GR, Jiang HX et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol* 2012; 10:520-6.
 11. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM et al. AASLD practice guidelines for the treatment of hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 261-83.
 12. Tram TT. Hepatitis B in pregnancy. *CID* 2016; 62: 314-17.
 13. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM et al. AASLD practice guidelines for the treatment of hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 261-83.
 14. Toy M, Onder FO, Wörmann T et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: A systematic review. *BMC Infect Dis* 2011; 12: 337.
 15. Hamdani-Belghiti S, Bouazzaou NL. Mother-child transmission of hepatitis B virus. State of the problem and prevention. *Arch Pediatr* 2000; 7: 879-882.
 16. Shi Z, Yang Y, Wang H et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: A meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 837-46.
 17. Wu J, Hwang L, Goodman K, Beasley R. Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10 year follow-up. *J Infect Dis* 1999; 179:1319-25.
 18. Saho Z, Zhang L, Xu J, Xu D, Men K, Zhang J, Cui H et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a Chinese experience. *J Med Virol* 2011; 83: 791-5.
 19. Shi Z, Li X, Ma L, yang Y. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission - a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 622-34.
 20. Deng M, Zhou X, Gao S, Yang S, Wang B, Chen H, Ruan B. The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrapartum transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Virol J* 2012; 9: 185.
 21. Gibb D, Kizito H, Russell E, Chidziva E, Zalwango E, Nalumeya R, Spyer M et al. Pregnancy and infant outcome among HIV-infected taking long-term ART with and without tenofovir in DART trail. *PloS Med* 2012; 9: e1001217.
 22. Pan C, Mi L, Bunchorntavakul C, Karsdon J, Huang W, Singhvi G, Ghany M et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2423-29.