

Gebelikte HIV Enfeksiyonu**HIV Infection In Pregnancy**Cem Yaşar SANHAL¹, Çiğdem ATAMAN², Şule ÖZEL¹, Yaprak ENGİN ÜSTÜN¹¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği**ÖZ**

Geçtiğimiz 20 yıllık dönemde, Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) ile enfekte olan gebelerin yönetimlerinde, ilaç teknolojisindeki gelişim ve perinatal bulaş önleme stratejilerinin daha iyi anlaşılmasına uygun olarak belirgin değişiklikler olmuştur. Gebelikte rutin HIV testi ve viral yük incelemeleri, etkili antiretroviral ilaç kullanımı, sezaryen ile doğum (uygun endikasyon bulunma durumunda) ve emzirmeden kaçınma en önemli güncel basamaklardır. Bu derlemede, HIV ile enfekte bir gebenin yönetimi ile ilgili en yeni yaklaşımları bildirmektediriz.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, HIV, yönetim**ABSTRACT**

Over the last 2 decades, management of the pregnant woman with human immunodeficiency virus (HIV) has changed significantly, in line with the evolution of drug technology and a better understanding of the perinatal transmission prevention strategies. Routine HIV testing and viral load evaluation during pregnancy, effective antiretroviral drug use, cesarean section (when indications are present) and avoiding of breastfeeding are the actual major steps in the pregnancy follow-up. In this review, we report the latest management strategies in a pregnant woman with HIV.

Keywords: Pregnancy, HIV, management**GİRİŞ**

Dünya Sağlık Örgütü Temmuz 2016 verilerine göre, dünyada 36.7 milyon kişi Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) ile enfektedir ve hastalığın tanımlandığı 1981 yılından beri yaklaşık 41 milyon kişi hayatını bu hastalıktan kaybetmiştir (1). Retrovirus ailesinin önemli bir üyesi olan HIV ile enfekte gebe popülasyonu da günümüzdeki günlük klinik deneyimlerimizde giderek artan sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu sebeple American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve Center for Disease Control (CDC), tercihen ilk gebelik kontrolünde hasta bilgilendirilmesi ve onayı ile HIV enfeksiyonu taraması yapılmasını önermektedirler (2). Yine, daha önceki testleri negatif olsa bile, kendisi ya da eşi ilaç bağımlısı olan, para ya da ilaç karşılığı seks yapan, eşi HIV ile enfekte olan veya gebeliği sırasında birden fazla kişi ile ilişkisi olan yüksek riskli gebelere, son trimesterde testin tekrarlanması önerilmelidir (3).

Hastalık seyrine bakıldığı zaman, ilk olarak, temastan 2-4 hafta sonra olguların %50-70'inde ateş, titreme, myalji, baş ağrısı gibi 'mononükleoz benzeri' bulgularla seyreden akut retroviral sendrom gelişir. Akut HIV enfeksiyonu olarak adlandırılan Evre 1 dönemi birkaç hafta sürer. Bu evrede kanında yoğun miktarda virüs bulunan hasta çok bulaştırıcıdır. Ancak hastalar bu evrede sıklıkla enfekte olduklarının farkında değildir ve birçoğu bu dönemde tanı almamaktadır. Hastalığın 2. evresi asemptomatik HIV enfeksiyonu veya kronik

HIV enfeksiyonu olarak adlandırılır. Bu evrede hastalarda virüsün replikasyonu düşük düzeydedir, ancak yine de bulaş görülebilmektedir. Tedavi olmayan hastalarda bu dönem 10 yıl kadar sürerken tedavi başlananlarda hastalık çok daha uzun süre latent olarak kalmaktadır. Bu evrenin sonunda viral yük artmaya başlar, CD4 sayısı düşer ve hastalar 3. Evreye geçerler. Bu evre AIDS dönemi olarak adlandırılır (Tablo 1). İmmün sistemin yoğun hasarı sonucu fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkar. Tedavisiz olgularda yaşam süresi 3 yıl kadardır (4).

Tanıda tarihsel olarak, tarama amaçlı ELISA ve doğrulama amaçlı Western blot ve immunofloresan antikor testleri kullanılmakla birlikte; güncel tarama önerisi HIV 1-2 antijen/antikor kombinasyon assay'i (kombo assay) ve güncel konfirmasyon önerisi de HIV-1/HIV-2 antikor farklılaşma immunoassay'i ve HIV-1 nükleik asid testlerinin kullanılmasıdır (5).

Tablo 1: HIV enfeksiyonu evreleri (CDC'e göre)

Evre	CD4+ T-Lenfosit Sayısı ve Yüzdesi
Evre 1 (HIV enfeksiyonu)	CD4+ T-Lenfosit sayısı \geq 500 hücre/ μ L veya \geq %30
Evre 2 (HIV enfeksiyonu)	CD4+ T-Lenfosit sayısı 200-499 hücre/ μ L veya %14-29
Evre 3 (AIDS)	CD4+ T-Lenfosit sayısı $<$ 200 hücre/ μ L veya $<$ %14

Cem Yaşar SANHAL

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Talatpaşa Bulvarı, Altındağ Ankara

Tel/Phone: +90 532 911 37 01

E-mail: cataman@gmail.com

Geliş Tarihi : 09/03/2018

Kabul Tarihi : 06/05/2018

HIV ile Enfekte Gebelerde Yapılması Gerekenler

HIV ile enfekte gebelerde yapılması gereken yönetim basamakları aşağıdakilerdir (6)

1. HIV viral yükü (plazma HIV-RNA) belirlenmesi ve CD4 sayımı
2. Anti-retroviral ilaç direnç testleri (Özellikle ilaç başlamadan önce veya tedaviyi modifiye etmeden önce ve kopya sayısı > 500-1000 kopya/mL ise)
3. Pneumocystis jirovecii pnömonisi ve Mycobacterium avium complex fırsatçı enfeksiyonlarına yönelik profilaksi değerlendirilmesi (CD4 sayısına göre)
4. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
5. Hepatit A, B, C taraması
6. Pnömonokok, influenza, Hepatit A, Hepatit B ve difteri-boğmaca-tetanoz aşılıları açısından değerlendirme
7. CD4 < 200 hücre/mm3 olan grupta CMV ve Toxoplazma serolojisi
8. Tüberküloz taraması ve PPD(+) olan hastalarda aktif pulmoner enfeksiyonu dışlamak amacıyla göğüs X-ray'i
9. PAP smear'i anormal olan grupta, HPV taraması ve kolposkopi
10. Abacavir verilecekse, HLA-B*5701 testi
11. Diğer aile bireylerinin HIV açısından taranması

Antepartum takip

HIV ile enfekte gebelerin takiplerindeki amaçlar; anneye en uygun tedavi olanağını sunmak, 3. trimesterde ve özellikle de doğumdan önce viral yükü saptanamayacak düzeylere düşürmek, dolayısı ile de bebeğe anneden HIV bulaşmasını önlemektir. Maternal antepartum, maternal intrapartum ve infant profilaksisi ile perinatal bulaş oranı %2'nin altına inmektedir (7).

Gebe hastanın antiretroviral tedavisi için, aşağıdaki belirtilen nükleozid revers transkriptaz inhibitörü ilaçlardan birinin proteaz inhibitörü veya integras inhibitörü bir ilaç ile kombinasyonu önerilir. Antiretroviral tedavi kullanırken gebe kalan ve tam viral supresyonu olan grupta, gebelikte kontrendike olan ilaç yoksa, tedaviye aynen devam edilmeli; varsa ilaç modifikasyonu ara verilmeden yapılmalıdır.

Tablo 2: İntrapartum yönetim ve infant profilaksisi (9)

Tedavi ve Annenin Viral Durumu	Antepartum ART Almış Grup			Antepartum ART almamış grup ¹
	Doğuma yakın viral yük tespit edilmeyenler	Doğuma yakın ≤1000 kopya/mL	Doğuma yakın >1000 kopya/mL	
HIV geçiş riski	En düşük risk	Düşük risk	Yüksek risk	Yüksek risk
Tercih edilen doğum yöntemi	Obstetrik endikasyonlara göre	Obstetrik endikasyonlara göre	Planlı CS doğum (38 haftada)	Mümkünse sezeryan ile doğum ²
Intrapartum antiretroviral tedavi	Bazal ART'ye devam ³	Bazal ART'ye devam ³	Bazal ART'ye devam ve intravenöz zidovudine ⁴	Intravenöz zidovudine ⁴
Infant antiretroviral profilaksisi	4 - 6 hafta zidovudine	4 - 6 hafta zidovudine veya kombinasyon profilaksisi ⁵	Kombinasyon profilaksisi	Kombinasyon profilaksisi

ART: anti-retroviral tedavi

¹ Her hasta HIV açısından taranmalı ve pozitiflik durumunda konfirmasyon beklenmeden yüksek riskli gruba benzer şekilde tedavi edilmelidir.

² ART almamış ve eylemde veya membran rüptürü ile gelen gruba yönelik tedavi bireyselleştirilirken, biliniyorsa viral yük ve membran rüptür süresine göre tedavi verilmelidir.

³ Intravenöz zidovudine eklenmesi makul olabilir. (Özellikle antepartum ART düzgün kullanımından şüphe varsa)

⁴ İlk olarak intravenöz zidovudin 2 mg/kg yükleme ve sonrasında doğuma kadar saatlik 1 mg/kg sürekli infüzyon ile verilmelidir. Elektif sezaryen planlanan olgularda yükleme dozuna sezeryandan üç saat önce başlanmalıdır. Eylemde gelen ve antepartum ART kullanmayan olgularda, intravenöz zidovudin acilen verilmelidir.

⁵ Zidovudine veya kombinasyon tedavisi seçimi, ek risk faktörlerinin varlığına göre yapılmalıdır.

Gebelerde tercih edilen antiretroviral ilaçlar;

- Nükleozid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri: Abacavir/lamivudin, tenofovir/emtrisitabin veya Tenofovir/lamivudin
- Proteaz inhibitörleri: Atazanavir/ritonavir veya darunavir/ritonavir
- İntegraz inhibitörleri: Raltegravir'dir (6).

28 . gebelik haftasından önce başlanan tedavi önemli olup, tedavi süresindeki her hafta için perinatal bulaş riskinde %10 azalma anlamına gelir.

Perinatal HIV Bulaşını arttıran faktörler ve Intrapartum Yönetim

HIV ile enfekte olarak doğmuş çocuk öyküsü, maternal AIDS, preterm doğum, azalmış CD4 sayısı, yüksek viral yük, koryoamnionit, modifiye edilebilen faktörler (sigara, uyuşturucu madde kullanımı, korunmasız ilişki), intrapartum kan bulaşı (epizyotomi, vajinal laserasyonlar), forseps kullanımı, uzamış membran rüptürü sonrasında doğum ve emzirme perinatal bulaşı artırır (8).

Bulaşların birçoğu intrapartum dönemde olduğundan, viral supresyonu olmayan grupta kombine anti-retroviral tedavi ve elektif sezeryan (CS) ile HIV bulaşı önlenmeye çalışılmaktadır.

HIV enfekte gebelerde intrapartum yönetim ve infant profilaksisi yönetimi Tablo 2'de özetlenmiştir. 38. gebelik haftasında HIV RNA seviyeleri > 1000 kopya/mm3 olan veya doğuma yakın dönemde viral yükü bilinmeyen gebeler için elektif CS uygundur. Hastalara CS operasyonundan üç saat önce zidovudin profilaksisi (intravenöz) başlanmalıdır. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta doğumun başlaması veya spontan membran rüptüründen sonra CS'nin koruma özelliğinin oldukça azalması veya hiç kalmamasıdır.

Son dönem veriler kopya sayısının < 1000 kopya /mm3 olan grupta perinatal bulaş oranının <%1 olduğunu göstermektedir. Bu gruba yapılacak CS'nin ek bir katkısı olmadığı görülmüştür (6). Ayrıca bu gruba çeşitli sebeplerden (ör: makad geliş, öyküde CS geçirmek gibi) ötürü elektif CS planlanacaksa da ideal hafta 39 olarak gözükmektedir. Yine < 1000 kopya/mm3 olan grupta, intrapartum intravenöz zidovudin tedavisini de tartışmalıdır. Bazı uzmanlar, kopya sayısı 50-999 kopya/mm3 olan grubun da, özellikle düzenli antiretroviral kullanımı ile ilgili şüphe olan olgularda, intravenöz zidovudin için aday olduklarını bildirmektedirler (9).

Dikkat Edilmesi Gereken Diğer Noktalar

Gebelik, anti-HIV testinde yalancı pozitiflik saptanmasının en sık nedenlerinden birisidir. Zaman zaman özellikle birinci kuşak immunoassay testlerinde yalancı pozitifliğe rastlanabilir. Bu durum HIV hücre kültüründe kullanılan hücresel proteinlerin çapraz reaksiyonuna bağlıdır. Günümüzde kullanılan daha yeni testlerde (dördüncü kuşak immunoassay testleri) bu sorun ortadan kalkmıştır. Gebelerde göreceli olarak daha yüksek olarak saptanan yalancı pozitiflik oranının, bu grupta tarama yapılıyor olmasına ve gebelerde HIV enfeksiyonu sıklığının düşük olmasına bağlı olduğu belirtilmektedir (10). Yine de, anti-HIV pozitifliği saptanan gebelerde, maternal antiretroviral tedavinin ve infanta verilmesi gereken profilaksinin gecikmemesi için doğrulama testlerinin hızla yapılması gereklidir. Doğrulama testleri sonuçlanana kadar profilaksi kesilmemelidir (3). Ayrıca, gecikmeyi önlemek açısından tedavi ve profilakside kullanılacak antiretroviral ilaçların hastane eczanesinde bulundurulmasının da yarar sağlayacağı aşikardır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. HIV/AIDS. Available at <http://www.who.int/hiv/data/en/>.
2. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, Janssen RS, Taylor AW, Lyss SB, Clark JE; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-14):1-17.
3. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, HIV/AIDS Tanı ve Tedavi Rehberi, (2013).
4. Centers for Disease Control and Prevention. About HIV/AIDS. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>
5. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV infection: Updated Recommendations, Available at <http://dx.doi.org/10.15620Icdc.23447>.
6. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
7. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W, Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29(5):484.
8. Obstetrics: normal and problem pregnancies. 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, [2017] ©2017
9. Hughes B, Cu-Uvin S. Antiretroviral and intrapartum management of pregnant HIV-infected women and their infants in resource-rich settings. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2018.
10. Wesolowski LG, Delaney KP, Lampe MA, Nesheim SR. False-positive human immunodeficiency virus enzyme immunoassay results in pregnant women. *PLoS One*. 2011;6(1):e16538.